

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200260



A

Αρ. εισ.:...7.13.....2005.



423

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Τσιάνος

**Φυσική ιστορία και θεραπευτικοί
χειρισμοί στο ηπατοκυτταρικό
καρκίνωμα**

Γεώργιος Παππάς

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005



**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο
202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»**



ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 29-01-2002

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 467 α/ 02-04-2002**

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

- 1. Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας
- 2. Δημήτριος Στεφάνου, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας,
- 3. Μιχαήλ Φατούρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 09-04-2002

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 27-04-2005

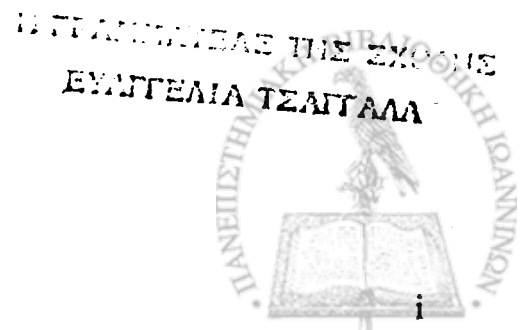
**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής
Παθολογίας**

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1. Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας
- 2. Μωσής Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας
- 3. Άγγελος Καππός, Καθηγητής Χειρουργικής
- 4. Δημήτριος Στεφάνου, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας,
- 5. Μιχαήλ Φατούρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής
- 6. Σταυρούλα Τσιάρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας
- 7. Λεωνίδας Χρήστου, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: «Άριστα»

Η Γραμματέας της Σχολής



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εξελίσσεται σε μια μάστιγα των Δυτικών κοινωνιών, όντας μια πολυσύνθετη νοσολογική οντότητα με ποικίλες κοινωνικές επιδημιολογικές παραμέτρους. Η μέχρι πρόσφατα θεώρησή του ως μη αντιμετωπίσιμου και φέροντος βαρύτατη πρόγνωση μεταβάλλεται σταδιακά, με βασικό άξονα την αναγνώριση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της επιδημιολογίας, της αιτιολογίας, και της φυσικής ιστορίας της νόσου. Η πρώτη ουσιαστικά συστηματική προσέγγιση της φυσικής ιστορίας, των επιδημιολογικών, κλινικών, προγνωστικών, και θεραπευτικών χαρακτηριστικών της νόσου στην Βορειοδυτική Ελλάδα, που αποτελεί στόχο της παρούσας μελέτης, απαιτούσε την πολυπαραγοντική προσέγγιση και συνεργασία ποικίλων ιατρικών ειδικοτήτων, που περιλαμβάνουν την γαστρεντερολογία, την χειρουργική, την παθολογική ανατομία, την κλινική ογκολογία, την ακτινοδιαγνωστική και την επεμβατική ακτινολογία, την μοριακή βιολογία, και την κλινική ιολογία. Η πολυπαραγοντική αυτή προσέγγιση αντικατοπτρίζεται και στην σύνθεση των επιβλεπόντων: Ο Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Κύριος Μιχάλης Φατούρος, ο Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Κύριος Δημήτρης Στεφάνου, και κυριότερα ο γενικός επιβλέπων Καθηγητής Παθολογίας Κύριος Επαμεινώνδας Τσιάνος, με την συστηματική και πολυσύνθετη προσέγγιση του ζητήματος, και την αμέριστη υποστήριξη, έκαναν δυνατή την περάτωση της μελέτης και την θεμελίωση ενός επιστημονικού πλαισίου περαιτέρω αντιμετώπισης, σε όλα τα επίπεδα, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

Ιωάννινα, 2005.

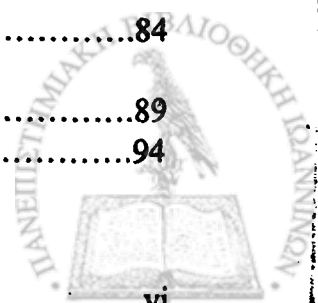


ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

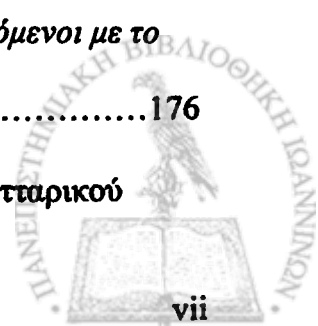
	Σελίδα
<u>1. Γενικό μέρος</u>	1
1.1 Παγκόσμια επίπτωση και επιπολασμός.....	3
1.2 Αιτιολογικοί παράγοντες και μηχανισμοί καρκινογένεσης.....	5
• 1.2.1. Ιός ηπατίτιδας Β και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	7
• 1.2.2. Ιός ηπατίτιδας C και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	13
• 1.2.3. Άλλοι ηπατοτρόποι οργανισμοί και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	16
• 1.2.4. Αλκοόλ και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	18
• 1.2.5 Κληρονομικά νοσήματα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	18
• 1.2.6. Αυτοανοσία και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	20
• 1.2.7. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	20
• 1.2.8. Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	24
• 1.2.9. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και σύνδρομο Budd-Chiari.....	25
• 1.2.10. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ αιτιολογικών παραγόντων.....	26
1.3. Κλινική εμφάνιση και διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	27
• 1.3.1. Συμπτώματα και σημεία παρουσίασης.....	27
• 1.3.2. Μεταστατικό δυναμικό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	28
• 1.3.3. Μέθοδοι διάγνωσης.....	29
• 1.3.3.α Ο ρόλος της βιοψίας ήπατος.....	29
• 1.3.3.β Ορολογικοί δείκτες ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	30
• 1.3.3.γ Απεικονιστική διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	33
• 1.3.3.δ Μη επεμβατική διαγνωστική προσέγγιση.....	37
1.4. Σταδιοποίηση και πρόγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	38



• 1.4.1. Επιδημιολογικοί προγνωστικοί παράγοντες.....	39
• 1.4.2. Κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες.....	41
• 1.4.3 Εργαστηριακοί προγνωστικοί παράγοντες.....	42
• 1.4.4. Απεικονιστικοί προγνωστικοί παράγοντες.....	44
• 1.4.5. Ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες.....	45
• 1.4.6. Προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης.....	47
1.5 Θεραπευτική προσέγγιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	52
• 1.5.1. Μεταμόσχευση ήπατος.....	52
• 1.5.2. Χειρουργική εκτομή.....	59
• 1.5.3. Διαδερμική έγχυση νεκρωτικών ουσιών.....	61
• 1.5.4. Θερμοπηξία.....	64
• 1.5.5. Κρυοπηξία.....	66
• 1.5.6. Χημειοεμβολισμός.....	66
• 1.5.7. Συστηματική χημειοθεραπεία.....	69
• 1.5.8. Ακτινοθεραπευτική προσέγγιση.....	70
• 1.5.9. Ορμονική θεραπεία.....	71
• 1.5.10. Ανοσολογικές και αντι-αγγειογενετικές προσεγγίσεις.....	73
• 1.5.11. Μέτρα αντιμετώπισης της υποκείμενης παθολογίας.....	75
• 1.5.12. Μελλοντικοί θεραπευτικοί προσανατολισμοί.....	76
<u>2. Ειδικό μέρος.....</u>	<u>79</u>
2.1. Μέθοδοι και ασθενείς.....	81
• 2.1.1. Μέθοδοι διάγνωσης.....	82
• 2.1.2. Αρχικός έλεγχος.....	84
• 2.1.3. Καθορισμός αιτιολογικών παραγόντων.....	89
• 2.1.4. Εκτίμηση πρόγνωσης.....	94



• 2.1.5. Θεραπευτικές επιλογές.....	94
• 2.1.6. Μέθοδος παρακολούθησης.....	97
• 2.1.7. Εκτίμηση επιβίωσης.....	100
• 2.1.8. Η λογική της προσθήκης ασθενών με αναδρομικά στοιχεία.....	100
2.2 Αποτελέσματα.....	103
• 2.2.1. Επιδημιολογικές παράμετροι.....	103
• 2.2.2. Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου.....	111
• 2.2.3. Κλινικές και παρακλινικές παράμετροι.....	117
• 2.2.3.α. Εργαστηριακές διαγνωστικές παράμετροι.....	122
• 2.2.3.β. Απεικονιστικές διαγνωστικές παράμετροι.....	123
• 2.2.3.γ. Status χρόνιας ηπατίτιδας κατά την διάγνωση.....	125
• 2.2.4. Παρακολούθηση ασθενών.....	127
• 2.2.5. Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	131
• 2.2.6. Αιτιολογία θανάτου.....	134
• 2.2.7. Μελέτες επιβίωσης.....	137
• 2.2.8. Προγνωστικά συστήματα και επιβίωση.....	149
2.3. Συζήτηση.....	163
• 2.3.1. Επιδημιολογικές παράμετροι.....	165
○ 2.3.1.α. Είναι πραγματική η αύξηση της επίπτωσης του ΗΚΚ και της ενοχοποίησης του ΗΒV;.....	168
○ 2.3.1.β. Ποιος είναι ο ρόλος της λανθάνουσας ηπατίτιδας Β και πώς μπορεί να προσεγγισθεί;.....	171
○ 2.3.1.γ. Υπάρχουν μη αναγνωρισμένοι παράγοντες σχετιζόμενοι με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην Βορειοδυτική Ελλάδα;.....	176
• 2.3.1.δ. Υπάρχει συσχέτιση σακχαρώδους διαβήτη και ηπατοκυτταρικού	



καρκινώματος;.....	177
• 2.3.2. Παράμετροι επιβίωσης.....	181
○ 2.3.2.α. Η αποτελεσματικότητα του οκτρεοτιδίου.....	185
• 2.3.3 Η τέχνη της πρόγνωσης στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	191
<u>Περίληψη</u>	207
<u>Summary</u>	209
<u>Βιβλιογραφία</u>	211



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- αFP: άλφα-φετοπρωτεΐνη
αFP-L3: Lens culinaris agglutinin A-αντιδρώσα αFP
ΑΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης
γGT: γάμμα-γλουταμυλική τρανσφεράση
ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης
ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης
- AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ALB: αλβουμίνη
ALP: αλκαλική φωσφατάση
ALT: αμινοτρανσφεράση αλανίνης
ΑΜΑ: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα
ΑΝΑ: αντιπυρηνικά αντισώματα
antiHBe: αντισώματα κατά πυρηνικού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β
anti HBe: αντισώματα κατά αντιγόνου περιβλήματος του ιού της ηπατίτιδας Β
aPTT: ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
ΑΣΜΑ: αντισώματα κατά λείων μυϊκών ινών
AST: αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, Κλινική Ηπατοκυτταρικού Καρκίνου Βαρκελώνης
cccDNA: covalently closed circular DNA, κλειστό κυκλικό DNA
CK-19: κυτοκερατίνη-19
CLIP: Cancer of the Liver Italian Program, Ιταλικό Πρόγραμμα Καρκίνου του Ήπατος
COX-2: κυκλοοξυγενάση-2
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT: αξονική τομογραφία
CUPI: Chinese University Prognostic Index, Προγνωστικός Δείκτης Κινεζικού Πανεπιστημίου
DBL: άμεση χολερυθρίνη
DCP: δεσ-γάμμα-καρβοξυπροθρομβίνη
DHV: duck hepatitis virus
DNA: δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
EASL: European Association for the Study of Liver, Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος
EBV: ιός Epstein-Barr
GBV-C: ιός GB
GETCH: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire, Γαλλική Ομάδα Θεραπείας του Ηπατοκυτταρικού Καρκινώματος
GH: αυξητική ορμόνη
GSHV: ground squirrel hepatitis virus
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy, υψηλά δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία
HAV: ιός ηπατίτιδας Α

HBeAg: αντιγόνο περιβλήματος του ιού της ηπατίτιδας Β
HBsAg: αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β
HBV: ιός ηπατίτιδας Β
Hct: αιματοκρίτης
HCV: ιός ηπατίτιδας C
HDV: ιός ηπατίτιδας δέλτα
HEV: ιός ηπατίτιδας E
HGV: ιός ηπατίτιδας G
HHV: heron hepatitis virus
HIV: ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
ICAM-1: intracellular adhesion molecule-1
IGF: insulin-like growth factor
IgG: ανοσοσφαιρίνη της τάξης G
IgM: ανοσοσφαιρίνη της τάξης M
IL-8: ιντερλευκίνη-8
INR: international normalized ratio
JIS: Japanese Integrated Staging, Ιαπωνικό Σύστημα Ταξινόμησης
LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MELD: Model for Endstage Liver Disease, Προγνωστικό Μοντέλο Τελικού Σταδίου Ηπατικής Νόσου
MRI: Μαγνητική τομογραφία
NASH: Non-Alcoholic SteatoHepatitis, Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
OLT: ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος
PBC: πρωτοπαθής χολική κίρρωση
PET: τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων
PIVKA-II: δεσ-γάμμα-καρβοξυπροθρομβίνη
PLT: αιμοπετάλια
PMCT: Percutaneous Microwave Coagulation Therapy, θερμοπηξία με μικροκύματα
PS: Performance Status, δείκτης λειτουργικότητας
PT: χρόνος προθρομβίνης
RFA: RadioFrequency Ablation, θερμοπηξία με ηλεκτρικό ρεύμα
RNA: ριβονουκλεϊκό οξύ
siL-2R: διαλυτοί υποδοχείς ιντερλευκίνης-2
siCAM-1: διαλυτό intracellular adhesion molecule-1
SSTR: somatostatin-seven transmembrane receptors, υποδοχείς σωματοστατίνης
TBL: ολική χολερυθρίνη
TGF: transforming growth factor
TNM: Tumor, Node, Metastasis
TPR: ολικές πρωτεΐνες
TTV: Transfusion Transmitted Virus
UNOS: United Network for Organ Sharing, Ενωμένο Δίκτυο Μεταμοσχεύσεων
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VISUM-HCC: Vienna survival model for HCC, Μοντέλο Επιβίωσης Βιέννης για το Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα
WBC: λευκά αιμοσφαίρια
WHV: woodchuck hepatitis virus



*Φυσική ιστορία και θεραπευτικοί χειρισμοί
στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), στην συντριπτική του πλειοψηφία αδenoκαρκίνωμα εκ των ηπατικών κυττάρων, αποτελεί νοσολογική οντότητα με αυξανόμενη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου, με πολυπαραγοντική αιτιολογία και διαφορετικές παραμέτρους όσον αφορά την υποκείμενη αιτιολογία, την φυσική εξέλιξη της υποκείμενης παθολογίας προς ΗΚΚ, τα ανατομικά, ιστολογικά, και κλινικά χαρακτηριστικά του ίδιου του ΗΚΚ, την εξέλιξη του ίδιου του ΗΚΚ, αλλά και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Ένα μείζον χαρακτηριστικό του ΗΚΚ είναι ότι στην πραγματικότητα δεν αποτελεί μία νόσο, αλλά δύο, τρία, ή και τέσσερα συνυπάρχοντα νοσήματα που εξελίσσονται παράλληλα και συμβάλλουν, ενίοτε συνεργικά, στην ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, όπως θα αναλυθεί στην συνέχεια.

1.1. Παγκόσμια επίπτωση και επιπολασμός

Περίπου 500.000 νέες διαγνώσεις ΗΚΚ πραγματοποιούνται παγκοσμίως ανά έτος, ενώ ισάριθμοι θάνατοι αποδίδονται στο νεόπλασμα αυτό ετησίως. Αποτελεί το δεύτερο στον αναπτυσσόμενο κόσμο, και τρίτο στον ανεπτυγμένο κόσμο, σε σειρά συχνότητας νεοπλασματικό αίτιο θνησιμότητας στους άνδρες, ενώ αποτελεί το όγδοο συνηθέστερο κακοήθες νεόπλασμα των γυναικών παγκοσμίως (1)-(2). Η επίπτωσή του ανά γεωγραφική περιοχή συσχετίζεται με την επίπτωση υποκείμενων νοσολογικών οντοτήτων στους τοπικούς πληθυσμούς, αλλά και με κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους που έχουν να κάνουν και με την ευρύτητα εφαρμογής ιατρικής περίθαλψης, την δυνατότητα θεραπευτικών χειρισμών των υποκείμενων νοσολογικών οντοτήτων, την επαγρύπνηση για την συμμετοχή περιβαλλοντικών αιτιολογικών παραγόντων, την οργάνωση δικτύων παρακολούθησης και πρόληψης ή πρόωπης διάγνωσης, αλλά και την συνύπαρξη

άλλων συμπαράγοντων, μη άμεσα σχετιζόμενων με το ΗΚΚ, που μπορεί όμως να τροποποιούν την φυσική ιστορία των υποκείμενων, αιτιολογικών του ΗΚΚ, νοσολογικών οντοτήτων (3). Πρόκειται για νόσημα που φέρει τεράστιο φορτίο νοσηρότητας στην Ανατολική Ασία και την Αφρική (το 55% των νέων διαγνώσεων παγκοσμίως το 2002 τέθηκε στην Κίνα, και το 82% συνολικά σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου), αλλά, με διαφορετικές παραμέτρους, και στις ανεπτυγμένες κοινωνίες του Δυτικού κόσμου, με αυξανόμενη μάλιστα επίπτωση την τελευταία δεκαετία, τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες όσο και στην Δυτική Ευρώπη. Κατ' αντιστοιχία με όσα ήδη αναφέρθηκαν, η αύξηση αυτή της επίπτωσης μπορεί να αντανakλά απλώς την αυξημένη επίπτωση ενός μείζονος αιτιολογικού παράγοντα (εν προκειμένω της χρόνιας ηπατίτιδας C) στους συγκεκριμένους πληθυσμούς (4)-(5). Μπορεί όμως να αποτελεί έκφανση αυξημένης διαγνωστικής ικανότητας και επίτασης της παρακολούθησης ή ελάττωσης της ενδιάμεσης θνησιμότητας των ομάδων ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η αυξανόμενη επίπτωση όμως σαφώς υπογραμμίζει την ανάγκη κινητοποίησης για εκρίζωση ή περιορισμό των αιτιολογικών παραγόντων και δραστική θεραπευτική προσέγγιση του ίδιου του ΗΚΚ. Είναι χαρακτηριστικό, ότι στην Ιαπωνία, όπου η αυξημένη επίπτωση δεν συνοδεύεται από πτωχό δίκτυο πρόνοιας, άρχισε πρόσφατα η εφαρμογή ενός εθνικού προγράμματος ελέγχου του πληθυσμού για παρουσία χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας.

Η επίπτωση του ΗΚΚ ανά ηλικιακές ομάδες είναι άμεσα σχετιζόμενη επίσης με την γεωγραφική κατανομή, και ουσιαστικά με τον χρόνο έκθεσης στους υποκείμενους καρκινογόνους παράγοντες, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια. Έτσι, σε περιοχές όπου ο αιτιολογικός παράγοντας συσχετίζεται με κάθετη μετάδοση ιογενούς ηπατίτιδας Β, το ΗΚΚ είναι νόσος της εφηβικής και πρώιμης ενήλικης ζωής, ενώ σε Δυτικές



κοινωνίες, όπου η έκθεση σε ιογενή ηπατίτιδα C ή αλκοόλ σχετίζεται με κοινωνικές πρακτικές της ενηλίκου ζωής, ο χρόνος εμφάνισης του ΗΚΚ είναι αργότερος στην ζωή. Η αυξημένη συχνότητα του ΗΚΚ σε άνδρες σε σχέση με γυναίκες, σε αναλογία κυμαινόμενη μεταξύ 2 και 4, πιθανώς οφείλεται σε αυξημένη έκθεση ανδρών, εξαιτίας κοινωνικών παραμέτρων, στα κυριότερα υποκείμενα αίτια του ΗΚΚ, αλλά όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, και στην πιθανή συμμετοχή ορμονικών παραγόντων.

1.2 Αιτιολογικοί παράγοντες και μηχανισμοί καρκινογένεσης

Η αιτιολογία του ΗΚΚ είναι πολυπαραγοντική. Στις ανεπτυγμένες κοινωνίες, η εμφάνιση του ΗΚΚ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι απότοκη χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας, με τα ποσοστά υπαιτιότητας της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) να αντανakλούν τις ολικές τάσεις της επίπτωσης των δύο αυτών νοσημάτων στον ολικό πληθυσμό. Η αλκοολική ηπατοπάθεια αποτελεί ακόμη σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση ΗΚΚ παγκοσμίως, με ευνοήτες κοινωνικοοικονομικές συσχετίσεις, τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σπανιότερα αίτια περιλαμβάνουν ουσιαστικά κάθε χρόνια ηπατοπάθεια, οφειλόμενη για παράδειγμα σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, συγγενείς πορφυρίες, ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, ή φλεβοαποφρακτικά νοσήματα όπως το σύνδρομο Budd-Chiari, αλλά και φυσικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η αφλατοξίνη, μυκοτοξίνη που αιτιολογικά ενοχοποιείται σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, και η έκθεση σε βιομηχανικές περιβαλλοντικές τοξίνες και φαρμακευτικές ουσίες όπως τα στεροειδή.

Η de novo εμφάνιση ΗΚΚ όμως εξακολουθεί να αποτελεί μια σπάνια, αν και σταθερή σε αιτιολογικά ποσοστά, κατηγορία, όπως και κάποιοι σπάνιοι τύποι μη



αδενοκαρκινωματώδους ΗΚΚ, με χαρακτηριστικό το ινοπεταλιώδες ΗΚΚ, το οποίο εμφανίζει συγκεκριμένες επιδημιολογικές παραμέτρους (6).

Οι επιδημιολογικές μελέτες που προηγήθηκαν της σημαντικής εξέλιξης της γνώσης πάνω στην μοριακή βιολογία και την καρκινογένεση της τελευταίας εικοσαετίας, δημιούργησαν προβληματισμό σχετικά με το κατά πόσον το ΗΚΚ αποτελεί απλώς το τελικό εξελικτικό στάδιο της ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, με μια κοινή οδό καρκινογένεσης ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ή κατά πόσον η εμφάνιση του ΗΚΚ είναι απλώς η κοινή έκφανση ποικίλων παθολογικών οδών, που εμπεριέχουν, αλλά δεν περιορίζονται, στην απορρύθμιση της αρχιτεκτονικής δομής και της αποπτωτικής αυτορρύθμισης του ήπατος.

Θεωρείται δεδομένο ότι η κίρρωση αποτελεί μια προκαρκινωματώδη κατάσταση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η ίδια η κίρρωτική υπερπλασία των ηπατοκυττάρων, με την συνοδό διαταραχή της αρχιτεκτονικής και ίνωση, μπορεί να κινητοποιήσει μηχανισμούς καρκινογένεσης ακόμη και σε απουσία πλέον των αιτιολογικών παραγόντων που οδήγησαν σε κίρρωση. Η οδός καρκινογένεσης διέρχεται μέσω υπερπλαστικών κίρρωτικών οζιδίων στα οποία σταδιακά εμφανίζονται περιοχές αδενωματώδους υπερπλασίας, και ακολούθως εστίες δυσπλασίας και καρκινώματος *in situ*. Η παρουσία δε και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, σε ένα ήπαρ ταχέως αναγεννούμενο, επιτρέπει την επιλογή μεταλλάξεων οι οποίες μπορούν να διαφύγουν της επιδιόρθωσης και να εξελίξουν μονοκλωνική επέκταση (7)-(10).

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς διαφέρει μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων: έτσι, για ασθενείς με κίρρωση και χρόνια ΗCV λοίμωξη η συνολική πενταετής επίπτωση ΗΚΚ φθάνει ακόμη και το 30%, ενώ στην αιμοχρωμάτωση φθάνει το 21%, στην χρόνια ΗΒV λοίμωξη κυμαίνεται μεταξύ 10-15%, στην αλκοολική κίρρωση φθάνει το 8%, και στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση

το 4% (11).

Η μοριακή βιολογία της ηπατοκαρκινογένεσης έχει αναδείξει πλέον σημαντικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε αυτή ανεξαρτήτως υποκείμενης αιτιολογίας της κίρρωσης. Θεωρείται δεδομένο ότι η υπερέκφραση του insulin-like growth factor II (IGF II), πολυπεπτιδικής ορμόνης που έχει σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή ηπατική διαφοροποίηση αποτελεί προ-καρκινωμάτωση και καρκινωμάτωση επαγωγέα, ο οποίος πυροδοτείται από ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (12). Παράλληλα, αυξημένη έκφραση του transforming growth factor (TGF)-α, πολυπεπτιδίου με σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του ήπατος, έχει παρατηρηθεί στο ΗΚΚ (όπως και σε ποικιλία άλλων καρκίνων) (13). Ο ρόλος του TGF-β, που αρχικά φαινόταν να περιορίζεται αποκλειστικά στην παθογένεια της ίνωσης και της κίρρωσης στην χρόνια ηπατίτιδα, έχει επίσης διερευνηθεί, και η υπερέκφρασή του σε ιστικά δείγματα ΗΚΚ έχει καταδειχθεί, όπως και η αυξημένη συγκέντρωσή του στον ορό ασθενών (14).

Ο ρόλος των ογκογονιδίων, όπως τα c-myc, ras, και c-fos φαίνεται να περιορίζεται σε πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης του ήπατος. Τα γονίδια αυτά υπερεκφράζονται όχι μόνο σε ιστικά δείγματα ΗΚΚ, αλλά και σε αναγεννούμενο και κίρρωτικό ήπαρ, και φαίνεται ότι απλώς, μετά την ενεργοποίησή τους από οποιονδήποτε περιβαλλοντικό παράγοντα, επάγουν υπερπλασία (15). Η ακριβής αλληλουχία γεγονότων που πυροδοτεί την καρκινογένεση εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο εντατικής διερεύνησης, όπως και οι ακριβείς εξωγενείς παράγοντες που πυροδοτούν αυτή την αλληλουχία γεγονότων, και το σημείο στο οποίο η εξέλιξη αυτή θεωρείται μη αναστρέψιμη.

1.2.1. Ιός ηπατίτιδας Β και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η χρόνια HBV λοίμωξη εξακολουθεί να αποτελεί μια πανδημία και από τις



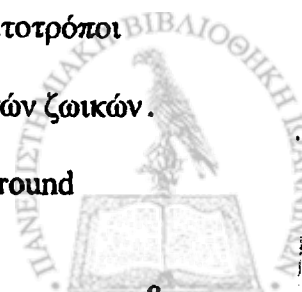
σημαντικότερες παθολογικές εξεργασίες που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Υπολογίζεται ότι 380.000.000 άτομα παγκοσμίως πάσχουν από χρόνια ΗΒV λοίμωξη, με σημαντικές εστίες ενδημικότητας στις οποίες η επίπτωση χρόνιας «φορείας» στον πληθυσμό μπορεί να φθάνει ακόμη και το 20%. Η αιτιολογική ενοχοποίηση της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης στην ανάπτυξη ΗΚΚ συμβαδίζει σε ποσοστωση με την επίπτωση της ίδιας της λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό. Αποτελεί το κυριότερο αίτιο ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ στην Ασία και την Αφρική, μεμονωμένα, ή σε συνδυασμό με άλλους αιτιολογικούς παράγοντες (16). Στις ανεπτυγμένες χώρες, αποτελεί υποκείμενο αίτιο ΗΚΚ σε ποσοστά 10-20% (βλέπε Πίνακα 1) (17)-(18).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες ενοχοποιούμενοι στην ανάπτυξη ΗΚΚ ανά γεωγραφική περιοχή

Γεωγραφική περιοχή	Παράγοντας κινδύνου			
	ΗΒV	ΗCV	Αλκοόλ	Άλλοι παράγοντες
Ηνωμένες Πολιτείες	20%	50-60%	20%	10%
Ευρώπη	10-15%	60-70%	20%	10%
Ιαπωνία	10-20%	70%	10%	<10%
Ασία και Αφρική	70%	20%	10%	<10%

Τροποποιημένα στοιχεία από: Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003;362:1907-1917.

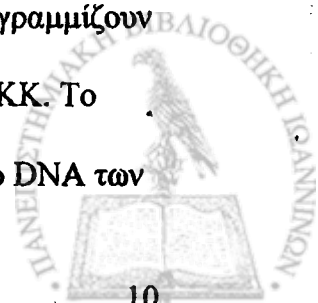
Ο ιός της ηπατίτιδας Β (ΗΒV) αποτελεί τον κυριότερο αντιπρόσωπο της οικογένειας των Hepadnavirus, και τον μοναδικό αυτής της οικογένειας στη νοσολογία του ανθρώπου. Τα άλλα μέλη της οικογένειας είναι σημαντικά παρόμοιοι ηπατοτρόποι και ογκογόνοι DNA-ιοί των ζώων (κάτι που ευνοεί την χρήση πειραματικών ζωικών μοντέλων), και περιλαμβάνουν τους woodchuck hepatitis virus (WHV), ground



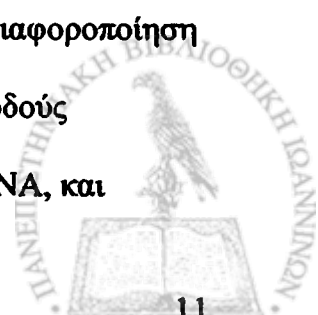
squirrel hepatitis virus (GSHV), duck hepatitis virus (DHV), και heron hepatitis virus (HHV) (19)-(20). Πρόκειται για ιό που μεταδίδεται παρεντερικά και αποτελεί κλινικό πρόβλημα τόσο της ιατρικής των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, όσο και της ιατρικής των μεταγγίσεων, αλλά πρωτίστως της ηπατολογίας.

Η συσχέτιση του HBV με την ανάπτυξη ΗΚΚ στηρίζεται σε επιδημιολογικά, κλινικά, και ερευνητικά δεδομένα. Είναι γνωστό ότι η χρόνια HBV λοίμωξη μπορεί να ακολουθήσει διαφορετικές πορείες φυσικής εξέλιξης, μία από τις οποίες είναι η ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, με πιθανή απότοκη εξέλιξη σε ΗΚΚ. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει αδρά την έκθεση στον HBV με την επακόλουθη εμφάνιση ΗΚΚ, με τον σχετικό κίνδυνο να είναι εκατονταπλάσιος επί απλής «φορείας» (21), και να αυξάνεται δραματικά σε περίπτωση συνύπαρξης και κίρρωσης, με επακόλουθη ετήσια επίπτωση ΗΚΚ της τάξης έως και 6,6%. Ο HBV αποτελεί τυπικό παράδειγμα ιού με καρκινογόνο δυναμικό, το οποίο επί του παρόντος αποτελεί αντικείμενο εντατικής διερεύνησης. Το κύριο χαρακτηριστικό της λοίμωξης από HBV είναι η ικανότητα του ιού να ενσωματώνει το DNA του στο DNA του ασθενούς, με αποτέλεσμα την δημιουργία μιας αραγούς αλυσίδας παθοφυσιολογικών γεγονότων, σε άλλοτε άλλο χρόνο, και όχι απαραίτητα με συνοδό κλινική έκφανση. Οι έννοιες της «οξείας» και «χρόνιας» λοίμωξης από HBV, αλλά και οι μορφές της χρόνιας λοίμωξης έχουν καθορισθεί σχηματικά, περιοδικά αποτελούν αντικείμενο τροποποιήσεων, αλλά ουσιαστικά περιόρισαν έως πρόσφατα την κατάλληλη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς που έχει εκτεθεί στον HBV σε κάποια χρονική στιγμή. Αναλυτικά, το ενδιαφέρον των επιστημόνων για πολλές δεκαετίες παρέμενε εστιασμένο σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν τους τυπικούς ορολογικούς δείκτες χρονιότητας (αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β, [HbsAg] για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών) και ταυτόχρονη παρουσία

εργαστηριακής ηπατοπάθειας, μέσω αύξησης των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών (αλανίνης και ασπαρτικού, ALT και AST αντίστοιχα) του ορού. Οι λεγόμενοι χρόνιοι «φορείς» αποτέλεσαν αντικείμενο περιορισμένης μελέτης, παρά τα πρώιμα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αυτής της ομάδας πληθυσμού για την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η σταδιακή επέκταση της γνώσης σχετικά με τους ογκογόνους μηχανισμούς που εκφράζονται από τον HBV έχει οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθητοποίηση σχετικά όχι μόνο με αυτή την κατηγορία ασθενών, ανατρέποντας ουσιαστικά την αθώα έννοια της «φορείας», αλλά και στην κατηγορία ασθενών με «λανθάνουσα» ή «υποκλινική» χρόνια HBV λοίμωξη. Η ομάδα αυτή των ασθενών, χαρακτηριζόμενη από την παρουσία μετρήσιμων επιπέδων HBV-DNA στον ορό σε απουσία θετικότητας για HBsAg, αποτελεί μια ετερόκλητη ομάδα που περιλαμβάνει ασθενείς στους οποίους το HBsAg δεν εκφράζεται εξαιτίας μεταλλάξεων, ασθενείς που μετά από χρόνια φορεία ή νόσο εμφάνισαν ορομετατροπή αυτόματα ή κατόπιν θεραπείας, αλλά και ασθενείς που ανιχνεύονται για πρώτη φορά, με μόνη ένδειξη της έως τούδε φυσικής ιστορίας την παρουσία αντισώματος κατά του πυρηνικού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBc). Αυξανόμενες μελέτες ενοχοποιούν την λανθάνουσα χρόνια HBV λοίμωξη στην αιτιολογία χρόνιας ηπατοπάθειας αλλά κυριότερα του ΗΚΚ (22)-(24). Όπως θα συζητηθεί στο ειδικό μέρος, ο ορισμός της ίδιας της λανθάνουσας χρόνιας λοίμωξης και οι κατευθυντήριες οδηγίες αναγνώρισης και εφαρμογής προληπτικής ιατρικής πιθανώς απαιτούν προσαρμογές ευαισθητοποίησης. Είναι όμως δεδομένο, ότι οι επιδημιολογικές αυτές μελέτες σε συνδυασμό με τα νεώτερα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν το άμεσο ογκογόνο δυναμικό του ιού. Τα πειραματικά δεδομένα που υπάρχουν υπογραμμίζουν ότι ο HBV επάγει κίρρωση και μέσω αυτής ΗΚΚ (25), αλλά και άμεσα ΗΚΚ. Το κλειδί στην όλη διαδικασία αποτελεί η ενσωμάτωση του DNA του ιού στο DNA των



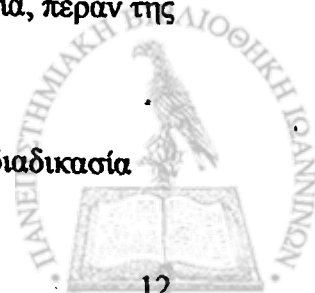
ηπατοκυττάρων. Η διαδικασία αυτή, επαρκώς αλλά όχι πλήρως διερευνηθείσα, οδηγεί ουσιαστικά σε μετατροπή του ίδιου του ηπατοκυττάρου σε επιβλαβή παράγοντα, μέσω παράλληλης έκφρασης του γονιδιώματος του HBV. Είναι γνωστό πλέον ότι η επαγωγή του γονιδίου HBX μπορεί, τουλάχιστον σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, να επάγει μετασχηματισμό των ηπατοκυττάρων, να απενεργοποιήσει την πρωτεΐνη p53 που εμφανίζει γνωστό αντί-ογκογόνο δυναμικό, και να ενεργοποιήσει άλλους επαγωγικούς παράγοντες μετάφρασης ογκογονιδίων, αλλά και να πυροδοτήσει πρώιμα γεγονότα της καρκινογένεσης όπως την υπερέκφραση του IGF II και του TGF- β (26)-(30). Έχει αποδειχθεί και σε ανθρώπινα ιστικά δείγματα από ηπατική βιοψία ασθενών με ΗΚΚ ότι η επαγωγή του HBX γονιδίου συνυπάρχει με την απενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53, και μάλιστα σε βαθμό παρόμοιο τόσο για ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατοπάθεια όσο και σε ασθενείς με λανθάνουσα χρόνια HBV λοίμωξη (31)-(33). Η έκφραση του HBX γονιδίου και η συσχέτισή της με την καρκινογένεση αναδεικνύεται από το γεγονός ότι πρόκειται για το γονίδιο που εκφράζεται σε μεγάλο ποσοστό σε ανθρώπινο ιστό ΗΚΚ, σε αντίθεση με άλλα γονίδια του HBV, αλλά και από ζωικά πειραματικά μοντέλα με άλλους Ηepadnaviruses, και συγκεκριμένα με τους HHV και DHV οι οποίοι δεν εκφράζουν το HBX και δεν ενοχοποιούνται σε ηπατοκαρκινογένεση στους ξενιστές τους. Πέραν όμως της σαφώς αφορισμένης οδού καρκινογένεσης μέσω επαγωγής του HBX γονιδίου, άλλοι παράλληλοι ογκογόνοι μηχανισμοί επάγονται από τον HBV: η ίδια η ενσωμάτωση του HBV-DNA έχει αποδειχθεί ότι επάγει χρωμοσωμικές ανακατανομές στην περιοχή ενσωμάτωσης, και αλλοίωση ποικίλων γονιδίων και πρωτο-ογκογονιδίων του ανθρώπινου DNA με αποτέλεσμα διαταραχές στην διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων και στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, και σε οδούς μεταφοράς διακυτταρικών μηνυμάτων, μηχανισμούς διόρθωσης του DNA, και



μηχανισμούς απόπτωσης (34)-(38). Στην διαδικασία αυτή ενεργοποιούνται άμεσοι μηχανισμοί καρκινογένεσης αλλά και έμμεσοι, κοινοί για την ηπατοκαρκινογένεση οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως το γονίδιο της κυκλίνης A, το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος, και τα ογκογονίδια c-myc, ras, και c-fos (39)-(41).

Η άμεση συσχέτιση του HBV με την καρκινογένεση στο ήπαρ συνάγεται περαιτέρω από παρατηρήσεις σχετιζόμενες με το ορολογικό προφίλ του ιού και την πιθανότητα εξέλιξης προς ΗΚΚ, καθώς επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οροθετικότητα για το αντιγόνο περιβλήματος του ιού της ηπατίτιδας Β (HBeAg), δείκτη μεταδοτικότητας και ενεργότητας του ιού, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ (42). Παρόμοια στοιχεία υπάρχουν και σχετικά με το ιικό φορτίο (43)-(44). Τα περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την συσχέτιση συγκεκριμένων γονότυπων του HBV και του κινδύνου ΗΚΚ υποδηλώνουν, όχι όμως συστηματικά, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ, που είναι ανεξάρτητος της βαρύτητας της επαγόμενης μη νεοπλασματικής ηπατικής βλάβης, με τον γονότυπο C. Θεωρείται μάλιστα ότι η παρουσία του συγκεκριμένου γονότυπου συσχετίζεται με πτωχότερη πρόγνωση και υψηλή επιθετικότητα του ΗΚΚ (45)-(48). Είναι περιορισμένες οι μελέτες σχετικά με τον ρόλο της αντιϊκής θεραπείας στην πρόληψη του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση ή άνευ κίρρωσης και χρόνια HBV λοίμωξη, φαίνεται όμως ότι η αντιϊκή θεραπεία μπορεί να ελαττώσει τα ποσοστά ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη. (Μια σχετική μετα-ανάλυση και η ανασκόπηση των δεδομένων όμως έδειξαν ότι η ανταπόκριση αυτή είναι πολύ περιορισμένη) (49)-(52). Οι μελέτες αυτές πάντως δεν μπορούν να θεωρηθούν πλήρως αξιόπιστες καθώς περιορίζονται από το γεγονός ότι ενέχουν την χρήση ιντερφερόνης η οποία, πέραν της αντιϊκής της δράσης, μπορεί να εμφανίζει και αντι-ογκογόνο δράση.

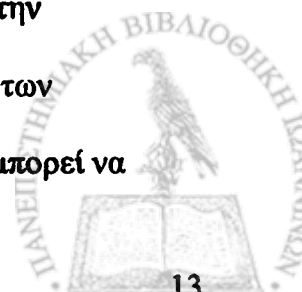
Η καρκινογένεση στην χρόνια HBV λοίμωξη αποτελεί μια μακρόχρονη διαδικασία



που όμως δεν διέρχεται απαραίτητα μέσω της κίρρωσης. Ο τυπικός ασθενής στις περιοχές υψηλής ενδημικότητας του HBV έχει μολυνθεί καθέτως κατά την γέννησή του και εμφανίζει μετά πάροδο 20-30 ετών ΗΚΚ. Ο συνδυασμός πρώιμης νόσου, ανεπάρκειας συστημάτων πρόνοιας, ανεπάρκειας πρώιμης διάγνωσης, και πιθανώς απουσίας της κίρρωσης (σε ποσοστό έως και 40% σε τέτοιες περιοχές) οδηγεί σε περιορισμό των θεραπευτικών επιλογών (53). Ο ρόλος της πρόληψης μέσω εμβολιασμού σε παιδική ηλικία αναδεικνύεται ακόμη σαφέστερα σε αυτές τις περιοχές, και το παράδειγμα της Ταϊβάν είναι χαρακτηριστικό: ο μαζικός εμβολιασμός σε βρεφική ηλικία οδήγησε σε μείζονα ελάττωση όχι μόνο του ποσοστού χρόνιων «φορέων» του HBV, αλλά και του ποσοστού εμφάνισης ΗΚΚ μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση, σε σχέση με ομάδα μη εμβολιασθέντων βρεφών (54).

1.2.2. Ιός ηπατίτιδας C και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί πλέον το σημαντικότερο αίτιο χρόνιας ηπατοπάθειας και ΗΚΚ στην πλειοψηφία των Δυτικών χωρών (βλέπε Πίνακα 1), αλλά και σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού με άλλη συνυπάρχουσα μείζονα νοσηρότητα (ασθενείς με λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, HIV). Υπολογίζεται ότι 170.000 νέα κρούσματα καταγράφονται ετησίως παγκοσμίως, με συνολικό παγκόσμιο φορτίο ασθενών που πλησιάζει τα 170.000.000. Ο HCV αποτελεί το κυριότερο αίτιο της παλαιότερα λεγόμενης «μη-A, μη-B ηπατίτιδας», και η ανακάλυψή του έλυσε τεράστια προβλήματα στον τομέα της ιατρικής των μεταγίσεων. Μεταδίδεται παρεντερικά, με κύρια ενοχοποιούμενη οδό πέραν των μεταγίσεων την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, και λιγότερο την σεξουαλική επαφή. Πρόκειται για RNA-ιό που ανήκει στην οικογένεια των Flaviviruses. Επάγει σε σημαντικό ποσοστό ασθενών χρονιότητα, που μπορεί να



εκδηλωθεί ως χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, και ΗΚΚ, μέσω μιας μακρόχρονης διαδικασίας που συχνά δεν εμφανίζει τυπικούς ορολογικούς δείκτες ενεργότητας. Η συσχέτιση της χρόνιας ΗCV λοίμωξης με την εμφάνιση ΗΚΚ αναδείχθηκε πρώιμα μετά την ανακάλυψη του ιού, μέσω επιδημιολογικών μελετών (55)-(56). Πλέον, ο ΗCV θεωρείται το μείζον αίτιο ΗΚΚ στις ανεπτυγμένες κοινωνίες (57).

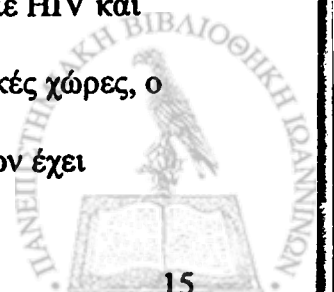
Ενδιαφέροντα επιδημιολογικά στοιχεία προέκυψαν σχετικά με την συσχέτιση μεταξύ γονότυπου του ΗCV και προδιάθεσης για εμφάνιση ηπατικών επιπλοκών, με υψηλή ενοχοποίηση του γονότυπου 1b (58)-(60). Διερευνήθηκε αναλυτικά η συνέκφραση του ιού με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (βλέπε σχετικό λήμμα ακολούθως).

Εξακολουθεί να αποτελεί όμως αναπάντητο ερωτηματικό το κατά πόσον ο ΗCV εμφανίζει άμεσο ογκογόνο δυναμικό, ή κατά πόσον ο ρόλος του στην ηπατοκαρκινογένεση περιορίζεται στην επαγωγή κίρρωσης. Οι ενδιαφέρουσες επιστημονικές παρατηρήσεις της τελευταίας δεκαπενταετίας δεν έχουν διαλευκάνει πλήρως το ερώτημα αυτό, αν και ανέδειξαν κάποια γενικότερη τάση: Είναι γνωστό ότι η ιστολογική βαρύτητα της χρόνιας ΗCV ηπατοπάθειας συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Σε ασθενείς με ΗΚΚ και ΗCV παρατηρείται κίρρωση στο συντριπτικό ποσοστό (έως και 97%) (61)-(63). Ο ΗCV δεν εμφανίζει δυνατότητα ενσωμάτωσης, και οι συγγενείς του ιοί σε ζωικά μοντέλα δεν θεωρούνται ογκογόνοι. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν έμμεση ογκογόνο δραστηριότητα του ΗCV, μέσω της επαγωγής κίρρωσης, και ακολούθως της κοινής οδού καρκινογένεσης ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα που έχει ήδη συζητηθεί. Από την άλλη, υπάρχουν άφθονα στοιχεία ότι η θεραπεία της χρόνιας ΗCV λοίμωξης με αντιικούς παράγοντες, τόσο σε ασθενείς άνευ κίρρωσης όσο και σε ασθενείς με κίρρωση, ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (64)-(66) (και πιθανώς με δοσοεξαρτώμενο τρόπο) (67), κάτι που υποδηλώνει καταστολή κάποιας άμεσης ογκογόνου

δραστηριότητας του HCV (θα μπορούσε όμως και να υποδηλώνει την ελάττωση της ολικής νοσηρότητας του κίρρωτικού ήπατος, που, per se, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι ο HCV επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης p8, μιας ελικάσης, η οποία μπορεί να ενέχεται σε ανασυνδυασμό του DNA (68). Η πιθανότητα άμεσης ογκογόνου δραστηριότητας μέσω οδού αναστολής του p53 έχει επίσης προταθεί (69), ενώ και η διαφοροποίηση της προδιάθεσης μεταξύ γονοτύπων θα μπορούσε να αποδοθεί σε ενδογενές ογκογόνο δυναμικό κάποιων γονοτύπων (αλλά και πάλι, θα μπορούσε να αποδοθεί σε επαγωγή βαρύτερης ηπατικής βλάβης, που τελικά επάγει ανεξάρτητα ΗΚΚ). Είναι δεδομένο ότι περαιτέρω έρευνα σε μοριακό επίπεδο σχετικά με την δομή, την λειτουργικότητα, και την πιθανότητα άμεσης ενοχοποίησης στην καρκινογένεση, έρευνα που αναμένεται να εξελιχθεί δραματικά τα επόμενα έτη, θα διαλευκάνει τους ακριβείς μηχανισμούς δράσης του HCV (70)-(72).

Ο τυπικός στις Δυτικές κοινωνίες ασθενής με ΗΚΚ σε υπόβαθρο χρόνιας HCV λοίμωξης είναι μεγαλύτερος σε ηλικία από τον ασθενή με ΗΚΚ και χρόνια HBV, εμφανίζει κίρρωση στο συντριπτικό ποσοστό των περιπτώσεων, και ανήκει σε συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού: είτε άτομα που έχουν στο παρελθόν κάνει χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, είτε πολυμεταγγιζόμενα άτομα, όπως οι αιμορροφιλικοί (αν και η αναμενόμενη επιβίωση αυτών των ασθενών μπορεί να μην επιτρέπει την εμφάνιση ΗΚΚ).

Μια σημαντική υποκατηγορία ασθενών χαρακτηρίζεται από την συνύπαρξη χρόνιας λοίμωξης από HCV και HIV. Καθώς η εφαρμογή υψηλά δραστικής αντιρετροϊκής αγωγής (HAART) έχει αυξήσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με HIV και σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), τουλάχιστον στις Δυτικές χώρες, ο ρόλος της χρόνιας HCV λοίμωξης στην θνησιμότητα αυτών των ασθενών έχει



αυξηθεί θεαματικά, και η ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί πλέον μείζον αίτιο θνησιμότητας σε ασθενείς με AIDS. Ιδιαίτερα σημαντική είναι σε αυτό το πλαίσιο η σεσημασμένη ηπατοτοξικότητα πολλών από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που ανήκουν στην HAART. Με δεδομένη και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών στους ασθενείς αυτής της ομάδας, αναμένεται απλώς να συμπληρωθεί ένα επαρκές χρονικό διάστημα από την εισαγωγή της HAART και την παράταση της επιβίωσης ώστε να εμφανισθούν στην βιβλιογραφία εκτεταμένες αναφορές ΗΚΚ σε ασθενείς αυτής της ομάδας: οι πρώτες μικρές αναφορές έχουν ήδη προκύψει, και μάλιστα εμφανίζουν ταχύτερη εμφάνιση και επιθετικότερη πορεία του ΗΚΚ σε αυτή την ομάδα ασθενών, χωρίς όμως να έχει ακόμη διαλευκανθεί η πιθανή αιτιοπαθογενετική συμμετοχή του HIV (73)-(76).

1.2.3. Άλλοι ηπατοτρόποι μικροοργανισμοί και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

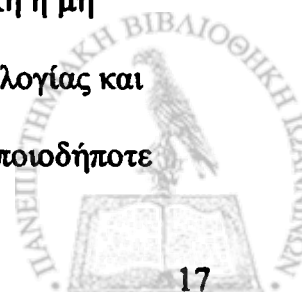
Ο HCV έχει ενοχοποιηθεί ως το σημαντικότερο αίτιο της παλαιότερα καλούμενης «μη-Α, μη-Β ηπατίτιδας», όχι όμως και το αποκλειστικό αίτιο. Εντατικές μελέτες για την ταυτοποίηση πιθανών άλλων ηπατοτρόπων ιών που μεταδίδονται παρεντερικά και μπορούν να επάγουν χρόνια ηπατική νόσο και, άμεσα ή έμμεσα, ΗΚΚ, διενεργήθηκαν την τελευταία δεκαετία, χαρακτηριζόμενες από αρχικό ενθουσιασμό μετά από ταυτοποίηση κάποιου νέου ηπατοτρόπου ιού, αλλά και από επακόλουθη κατάδειξη περιορισμένης επαγωγής ηπατικής νοσηρότητας από τους ιούς αυτούς. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν ο ιός GB και ο σχεδόν ταυτόσημός του ιός της ηπατίτιδας G (GBV-C/ HGV) (77)-(81), ο ιός SEN (82)-(83), και ο μεταδιδόμενος με μεταγγίσεις ιός (TTV) (84)-(85), των οποίων το άμεσο, αλλά και συνεργικό με τους τυπικούς ιογενείς παράγοντες, ηπατοτοξικό δυναμικό έχει διερευνηθεί διεξοδικά, και έχει αποδειχθεί πρακτικά μηδενικό. Η διερεύνηση της ύπαρξης άλλων ηπατοτρόπων ιών με άμεση ή συνεργική ηπατοτοξική δυναμική

συνεχίζεται.

Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) ουσιαστικά δεν επάγει χρόνια ηπατική νόσο και δεν ενοχοποιείται στην εμφάνιση ΗΚΚ (86). Μεμονωμένες περιπτώσεις επαγωγής χρόνιας ηπατικής νόσου και συνεπώς δυνητικής ικανότητας καρκινογένεσης δεν έχουν τεκμηριωθεί αιτιολογικά. Ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (HDV) είναι παρασιτικός ιός του HBV, και θεωρείται ότι η συλλοίμωξη υπερτριπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, χωρίς όμως να αποδίδεται άμεσος ρόλος επαγωγής ογκογένεσης στον HDV (87). Ο ιός της ηπατίτιδας Ε (HEV) δεν έχει συσχετισθεί με χρονιότητα ή ΗΚΚ (88).

Κανείς άλλος ηπατοτρόπος ιός (ακόμη και ο γνωστού ογκογόνου δυναμικού ιός Epstein-Barr-EBV) δεν έχει ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη ΗΚΚ (89)-(92), πλην μίας πρόσφατης Κινεζικής μελέτης που ανέδειξε πιθανό αιτιολογικό ρόλο του EBV σε ομάδα ασθενών με ΗΚΚ (93), και παλαιότερης μελέτης που ανεδείκνυε συνέργεια του EBV στο καρκινογόνο δυναμικό του HCV (94). Μικροβιακοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη χρόνιας ηπατικής νόσου, κίρρωσης, ή ακόμη και ΗΚΚ, περιλαμβανομένων μικροβίων που επάγουν κοκκιωματώδη ηπατική νόσο όπως η *Coxiella burnetii* (αιτιοπαθογόνο του πυρετού Q) και η βρουκέλλωση. Όσον αφορά την δεύτερη, ιστορικές μελέτες που ανεδείκνυαν κάποια συσχέτιση θεωρούνται πλέον ξεπερασμένες (95)-(96), υπάρχει όμως εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά με την πρώτη, και αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων. Πρόκειται όμως για μονοκεντρική βιβλιογραφία, που περαιτέρω δεν ταυτοποίησε αιτιοπαθογενετική συσχέτιση με μεθόδους μοριακής βιολογίας (97)-(99).

Πρόσφατα περιορισμένος αριθμός μελετών διερευνά πιθανή αιτιολογική ή μη συσχέτιση στελεχών *Helicobacter* με εμφάνιση χρόνιας ηπατικής παθολογίας και ΗΚΚ σε ασθενείς με άλλους αιτιολογικούς παράγοντες (100)-(102). Οποιοδήποτε



συμπέρασμα είναι επί του παρόντος πρόωμο, είναι όμως δεδομένο ότι στελέχη *Helicobacter hepaticus* σε ποντικούς μπορούν να προκαλέσουν ΗΚΚ (103).

1.2.4. Αλκοόλ και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η βλαπτική επίδραση του αλκοόλ στο ήπαρ, γνωστή ήδη από τα γραπτά του Ιπποκράτη, και ενοχοποιούμενη στον θάνατο διαφόρων ιστορικών προσώπων, είναι αδιαμφισβήτητη και σαφώς καθορισμένη. Η υπερκατανάλωση αλκοόλ αποτελεί ουσιαστικά κοινωνικό πρόβλημα με ευρύτατες διαστάσεις, εμφανίζοντας υψηλά ποσοστά στην αιτιοπαθογένεια του ΗΚΚ τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες. Αποτελεί πλέον το τρίτο συνηθέστερο αίτιο εμφάνισης χρόνιας ηπατικής νόσου και ΗΚΚ, αλλά και σημαντικό συμπαράγοντα (βλέπε σχετικό λήμμα στη συνέχεια) επίτασης του ογκογόνου δυναμικού των ιογενών αιτιών. Ο περιορισμός των ποσοστών αυτών σχετίζεται με εφαρμογή πολιτικών κοινωνικής παρέμβασης και πρόνοιας.

Ο ρόλος του αλκοόλ στην ηπατοκαρκινογένεση φαίνεται να περιορίζεται στην επαγωγή προκαρκινωματώδων καταστάσεων όπως η κίρρωση. Ακολούθως, οι κοινοί ογκογόνοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται, και η διακοπή του αλκοόλ δεν φαίνεται να αναστέλλει την εξελικτική διαδικασία της καρκινογένεσης. Δεν έχει όμως αποκλεισθεί, αλλά ούτε και ταυτοποιηθεί, συγκεκριμένος άμεσος μηχανισμός ηπατοκαρκινογένεσης σχετιζόμενος με το αλκοόλ (104)-(108).

1.2.5 Κληρονομικά νοσήματα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα που συσχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατικής νόσου και κίρρωσης είναι ευνόητο ότι συσχετίζονται με την εμφάνιση ΗΚΚ, μέσω της κοινής, επακόλουθης της κίρρωσης, οδού καρκινογένεσης. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν σπάνια, αλλά τεκμηριωμένα αίτια ΗΚΚ, και περιλαμβάνουν την αιμοχρωμάτωση, τις ηπατικές πορφυρίες (109)-(110), και την



ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (111), ακόμη και σε ετερόζυγη μορφή. Καθώς επάγουν πρόωμη ηπατική νοσηρότητα, συσχετίζονται με ανάπτυξη ΗΚΚ σε σχετικά μικρές ηλικίες. Δεν αποκλείεται όμως μια οψιμότερη εκδήλωσή τους, ενίοτε μετά από έτη κλινικά σιωπηλής ηπατικής παθολογίας, και συνεπώς αποτελούν απαραίτητη διαφοροδιαγνωστική σκέψη σε ασθενείς με ΗΚΚ αγνώστου αιτιολογίας, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Ειδικά για την αιμοχρωμάτωση, υπάρχουν καλά τεκμηριωμένα δεδομένα άμεσης ογκογόνου ενεργότητας, που δεν έχουν αποδοθεί σαφώς ακόμη στην ίδια την γονιδιακή μετάλλαξη (που συνεπώς σε ετερόζυγη μορφή μπορεί να ενέχεται σε γενικότερη πληθυσμιακή προδιάθεση για ΗΚΚ) (112) ή σε δράση της περίσσειας αποθηκευμένου σιδήρου στο ήπαρ (που συνεπώς μπορεί να ενέχεται και σε σωρεία άλλων ηπατικών παθολογικών καταστάσεων που συνοδεύονται από αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ) (113)-(116). Μεμονωμένα περιστατικά εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση άνευ κίρρωσης έχουν καταγραφεί (117).

Αντίθετα, μια άλλη χρόνια μεταβολική ηπατική νόσος, η νόσος του Wilson, συσχετίζεται πολύ σπάνια με την ανάπτυξη ΗΚΚ, και θεωρείται πιθανό ότι η περίσσεια αποθηκευμένου στο ήπαρ χαλκού που χαρακτηρίζει τη νόσο δρα προστατευτικά έναντι της ογκογένεσης (118)-(119). Από την άλλη, ζωικά πειραματικά μοντέλα εμφανίζουν ΗΚΚ, και η χορήγηση σε αυτά δεσμευτικών ουσιών του χαλκού δρα έναντι της ογκογένεσης (120). Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η χαμηλή επίπτωση ΗΚΚ σε ασθενείς με νόσο του Wilson οφείλεται στην σχετικά χαμηλή επιβίωση των ασθενών αυτών, που δεν επιτρέπει την εμφάνιση ΗΚΚ. Από την άλλη, με βάση τις γνωστές αντι-αγγειογενετικές δράσεις της πενικιλλαμίνης, η χρόνια χρήση της από τους ασθενείς με νόσο του Wilson θα μπορούσε να ασκεί προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη ΗΚΚ.



1.2.6. Αυτοανοσία και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Οι αυτοάνοσες εξεργασίες που επάγουν χρόνια ηπατοπάθεια και δυνητικά κίρρωση ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια του ΗΚΚ, μέσω του κοινού, μετά την κίρρωση, μηχανισμού ογκογένεσης. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα, στους ποικίλους τύπους της, είναι σπανιότατο αίτιο ΗΚΚ, πρέπει όμως κανείς να λαμβάνει υπόψη ότι η νόσος ενίοτε διαδράμει σιωπηλά επί σειρά ετών, και η διάγνωσή της μπορεί να συνοδεύει αυτήν του ΗΚΚ (121)-(122). Η ασφάλεια αυτής της διάγνωσης όμως, με την παρουσία αυτοαντισωμάτων, σε παρουσία ΗΚΚ, ενέχει τον κίνδυνο εσφαλμένης εκτίμησης πιθανών μηχανισμών αυτοανοσίας που κινητοποιούνται από το ίδιο το ΗΚΚ (123).

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση είναι γνωστή αυτοάνοση χρόνια εξεργασία, σαφώς αφορισμένη επιδημιολογικά, και με αναπόφευκτη συνήθως κλινική πορεία που εμπεριέχει την κίρρωση και συνεπώς και το ΗΚΚ. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την δυνατότητα θεραπευτικών επιλογών όπως το ουρσεοδεοξυχολικό οξύ να αναστείλουν την εξέλιξη της νόσου και συνεπώς και την εμφάνιση ΗΚΚ σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, όπως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά και με πιθανό άμεσο ογκογόνο δυναμικό των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου (124)-(129).

1.2.7. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

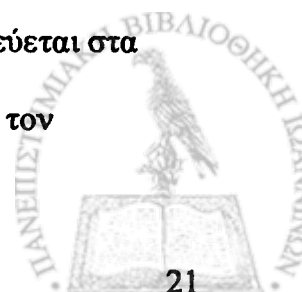
Στην κατηγορία αυτή της αιτιοπαθογένειας του ΗΚΚ περιλαμβάνονται φυσικές και βιομηχανικές ουσίες, φάρμακα και ορμόνες, παράγοντες που δρουν είτε μεμονωμένα είτε συνεργικά στην εμφάνιση χρόνιας ηπατοπάθειας και ΗΚΚ (130).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι αφλατοξίνες, και ειδικά η αφλατοξίνη Β1 (αν και ο όρος αφλατοξίνη έχει καθιερωθεί να αναφέρεται μόνο σε αυτή). Πρόκειται



για μυκοτοξίνη που αποτελεί παράγωγο του *Aspergillus flavus*, και θεωρείται το ισχυρότερο γνωστό φυσικό καρκινογόνο (131). Η αφλατοξίνη είναι παράγωγο του διφουρανοκουμαρινικού, με εκλεκτική τοξικότητα ανά ξενιστή. Η προδιάθεση για ηπατική βλάβη εξαρτάται από τον ρυθμό απομάκρυνσης του τοξικού εποξειδίου της από ηπατικό σύστημα γλουταθειονικής μεταφοράς. Η αφλατοξίνη αναπτύσσεται ως παράγωγο του *Aspergillus flavus* ως φυσική επιμόλυνση δημητριακών, λαχανικών, σιτηρών, ξηρών καρπών, αλλά ακόμη και καπνού. Συνθήκες αυξημένης περιβαλλοντικής και ενδογενούς υγρασίας ευνοούν την παραγωγή της (132).

Αποτελεί αναγνωρισμένο αίτιο άμεσης και χρόνιας ηπατοτοξικότητας, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με περιορισμένο κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο, όπως για παράδειγμα πληθυσμούς της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας. Επιδημιολογικές μελέτες σε παρόμοιους πληθυσμούς προσανατολίζουν στην ενοχοποίησή του στην ανάπτυξη ΗΚΚ, είτε ως μεμονωμένου παράγοντα, είτε σε συνέργεια με χρόνια ΗΒV λοίμωξη (133)-(134). Η περιορισμένη δυνατότητα εκτίμησης της χρόνιας κατανάλωσης αφλατοξίνης σε συνδυασμό με την υψηλή επίπτωση χρόνιας ΗΒV λοίμωξης στους υπό μελέτη πληθυσμούς περιόρισε την συλλογή συμπερασμάτων ακριβείας από αυτές τις μελέτες, μια εκτεταμένη μελέτη όμως που διενεργήθηκε στην Κίνα με δείγμα 18.000 ατόμων με βάση ανίχνευση της αφλατοξίνης σε δείγματα ούρων ανέδειξε τα ακόλουθα: η μεμονωμένη έκθεση σε αφλατοξίνη αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ κατά 2, η μεμονωμένη χρόνια ΗΒV λοίμωξη κατά 5, και ο συνδυασμός υπερέκθεσης σε αφλατοξίνη και χρόνιας ΗΒV λοίμωξης κατά 60 (135). Ο καρκινογόνος μηχανισμός της αφλατοξίνης είναι άμεσος και σαφώς περιγεγραμμένος. Το παράγωγο από το κυτόχρωμα P450 εποξειδίου έχει την ικανότητα σύνδεσης στην θέση N⁷ της γουανίνης (παράγωγο που ανιχνεύεται στα ούρα ως αξιόπιστος δείκτης πρόσφατης έκθεσης) (136), με αποτέλεσμα τον



σχηματισμό συμπλόκων ενώσεων, ορισμένες από τις οποίες μπορούν να επάγουν γονιδιακές αντιμεταθέσεις. Τέτοιες γονιδιακές αντιμεταθέσεις έχει υποτεθεί ότι οδηγούν σε μετάλλαξη του γονιδίου p53 και πυροδοτούν τη ηπατοκαρκινογένεση (137)-(140). Η δυνατότητα παρέμβασης για άρση του περιβαλλοντικού αυτού παράγοντα είναι περιορισμένη: στον Δυτικό κόσμο, ο έλεγχος των τροφίμων για την παρουσία αφλατοξίνης είναι θεωρητικά επαρκής. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όμως, μια αυστηρή εφαρμογή παρόμοιων ελέγχων θα οδηγούσε σε δραστικό περιορισμό και αύξηση των τιμών των τροφίμων, με αποτέλεσμα άμεσο κίνδυνο υποσιτισμού. Το σκεπτικό αυτό υπαγόρευσε την κοινή απόφαση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών, και του Διεθνούς Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας να σημειώσουν ότι «δεν μπορείς να λιμοκτονείς σήμερα για να ζήσεις καλύτερα αύριο» (141), μια διαπίστωση τραγική, αλλά και παράλληλα ενδεικτική των πολιτικών, κοινωνικών, και οικονομικών παραμέτρων που ενέχονται στην παγκόσμια εικόνα του ΗΚΚ. Εναλλακτικές προσεγγίσεις που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο περιλαμβάνουν την χορήγηση χημειοπροστατευτικών παραγόντων (142): επί του παρόντος τρεις τέτοιοι παράγοντες μελετώνται, και περιλαμβάνουν την χλωροφυλλίνη, η οποία σχηματίζει σύμπλοκα με την αφλατοξίνη ελαττώνοντας σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητά της (143), το ροσμαρινικό οξύ, αντιοξειδωτικό παράγοντα που θεωρητικά παρεμβαίνει σε κάποιο σημείο του μηχανισμού ηπατοκαρκινογένεσης της αφλατοξίνης (144), και την ολτιπράζη, επαγωγέα ηπατικών ενζύμων που αποδομούν την αφλατοξίνη και τους δραστικούς μεταβολίτες της. Ο ρόλος της ολτιπράζης μάλιστα μπορεί να μην περιορίζεται στο σχετιζόμενο με έκθεση σε αφλατοξίνη ΗΚΚ, αλλά, μέσω αύξησης των επιπέδων της πρωτεΐνης p53, να είναι γενικότερος (145).

Μια άλλη ομάδα μυκοτοξινών, οι φουμονισίνες, παράγωγα στελεχών *Fusarium*, που



συχνά ανευρίσκονται στο καλαμπόκι, έχουν ενοχοποιηθεί σε ηπατοκαρκινογένεση σε ποντικούς, τέτοια όμως συσχέτιση στον άνθρωπο διερευνάται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο (146)-(148).

Μη συστηματική συσχέτιση με προδιάθεση για εμφάνιση ΗΚΚ έχει υπάρξει και με την έκθεση σε αρσενικό, τα στοιχεία όμως είναι λίαν περιορισμένα (149)-(150).

Διάφορα τοξικά βιομηχανικά προϊόντα έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιοπαθογενετικά χρόνιας ηπατικής νόσου και ΗΚΚ, με χαρακτηριστικότερο το βινυλοχλωρίδιο, το οποίο φαίνεται ότι δρα και άμεσα στην καρκινογένεση (άλλωστε σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό από την επαγωγή ΗΚΚ ενοχοποιείται στην επαγωγή ηπατικών αγγειοσαρκωμάτων), αλλά και έμμεσα, μέσω κίρρωσης (151)-(154). Παρά τις μεμονωμένες αιτιάσεις ότι η αυξημένη επίπτωση ΗΚΚ στην ομάδα αυτή πληθυσμού αντιπροσωπεύει απλώς ατελείς διαγνώσεις αγγειοσαρκώματος (155), έχει καταδειχθεί συσχέτιση της ηπατοκαρκινογένεσης από βινυλοχλωρίδιο με μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο K-gas-2 (156), αλλά και μεταλλάξεις του p53 (157).

Μια άλλη ουσία που συστηματικά ενοχοποιείται στην εμφάνιση ΗΚΚ είναι το διοξείδιο του θορίου (Thototrast) παλαιότερο σκιαγραφικό, το οποίο προσλαμβάνεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, και εμφανίζοντας χρόνο ημιζώης πολλών εκατοντάδων ετών, λειτουργεί ως εσωτερική πηγή ακτινοβολίας, η οποία αποδεδειγμένα επάγει άμεση αλλά και έμμεση, μέσω ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, καρκινογένεση, αν και η συσχέτισή του είναι συστηματικότερη με εμφάνιση αγγειοσαρκώματος και χολαγγειοκαρκινώματος (158)-(160). Η πολυετής παρακολούθηση επιζώντων από την ρίψη ατομικής βόμβας στο Ναγκασάκι ανέδειξε επίσης συσχέτιση ολικής ακτινοβολίας με την εμφάνιση ΗΚΚ (161), με την συλλοίμωξη με HCV να πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο (162).

Η ανάπτυξη ΗΚΚ αποτελεί επίσης κοινή τελική έκβαση της δράσης στο ήπαρ



ποικίλων φυσικών και τεχνητών φαρμακευτικών ουσιών. Η συσχέτιση μεταξύ χρήσης ορμονικών αντισυλληπτικών σκευασμάτων και ηπατικής βλάβης δεν περιορίζεται στην εμφάνιση αδενωμάτων (που άλλωστε αποτελούν έναν ενδιάμεσο σταθμό της διαδικασίας καρκινογένεσης) και δημιουργεί ερωτήματα σχετικά με την ανάγκη προληπτικής παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν παρόμοια σκευάσματα (163)-(165). Η κατάχρηση στεροειδών σκευασμάτων όμως, και κυρίως ανδρογόνων εμφανίζει άμεση ηπατοτοξικότητα, που οδηγεί, πιθανώς άμεσα και έμμεσα, σε ανάπτυξη ΗΚΚ. Υπάρχει σχετική εμπειρία από την χρήση ανδρογόνων στην θεραπεία αιματολογικών παθήσεων, η οποία ενοχοποιεί κυρίως σκευάσματα μεθυλτεστοστερόνης και οξυμεθολόνης, και λιγότερο την χρήση νταναζόλης (αν και υπάρχει και εδώ συσχέτιση με ηπατικά αδενώματα) (166). Η παράνομη διακίνηση και χρήση παρόμοιων ουσιών δεν επιτρέπει και πάλι την εξαγωγή σαφών επιδημιολογικών συμπερασμάτων (167). Σαφής συσχέτιση του ΗΚΚ με άλλες φαρμακευτικές ουσίες σε χρόνια χορήγηση αυτών δεν έχει περιγραφεί, πιθανώς επειδή το διάστημα χρήσης των ουσιών που απαιτείται για την επαγωγή καρκινογένεσης είναι πρακτικά μη παρατηρούμενο.

Η συσχέτιση με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες δεν έχει υπάρξει συστηματική: οι περισσότερες μελέτες αποδίδουν προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη ΗΚΚ σε κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης (168)-(170). Ο ρόλος του καπνίσματος στην ανάπτυξη ΗΚΚ αντίθετα θεωρείται πιθανός, αν και μικρής σημασίας, καθώς δεν εμφανίζεται συστηματικά σε όλες τις σχετικές επιδημιολογικές μελέτες (171)-(173). Διατροφικές συνήθειες έχουν συσχετισθεί με το ΗΚΚ κατά καιρούς. Θεωρείται ότι η έλλειψη ρετινόλης (174)-(175) και η χαμηλής περιεκτικότητας σε λαχανικά διατροφή (176) αποτελούν κοινή παράμετρο της εξέλιξης κίρρωσης προς ΗΚΚ.

1.2.8. Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα



Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) εξελίσσεται σταδιακά σε μάλιστα των Δυτικών κοινωνιών, παλαιότεν παρούσα αλλά ελάχιστα μελετημένη και αναγνωρισμένη. Η συσχέτισή της με το ΗΚΚ θα απαιτήσει επιδημιολογικές μελέτες που χρειάζονται τουλάχιστον μία δεκαετία ακόμη για να ολοκληρωθούν (αν υποθέσουμε ότι διενεργούνται ήδη). Σε θεωρητική βάση, εφόσον η NASH έχει την δυνατότητα να επάγει ηπατική ίνωση, μπορεί να κινητοποιήσει όλη την κοινή οδό εμφάνισης ΗΚΚ μέσω της κίρρωσης και της δυσπλασίας. Μένει όμως να αποδειχθεί σε ποιο ποσοστό ενοχοποιείται η NASH στην αιτιολογία της λεγόμενους «κρυψιγενούς» κίρρωσης, και κατά πόσο ενέχονται και άλλοι, άμεσοι μηχανισμοί καρκινογένεσης, στην, ακόμη ασαφή, παθοφυσιολογία της (177)-(179). Μια ενδιαφέρουσα (με βάση τον πιθανολογούμενο ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στη NASH), λίαν πρόσφατη εκτεταμένη επιδημιολογική μελέτη τεκμηρίωσε αυξημένο κίνδυνο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη για ανάπτυξη ΗΚΚ, με τον διαβήτη να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (180), σε αντίθεση με προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες που κατέδειξαν μόνο συνεργικό ρόλο του διαβήτη σε άλλα αίτια: κατά πόσον αυτή η συσχέτιση είναι αιτιολογική και προς ποια κατεύθυνση(181)-(182), αποτελεί αντικείμενο και του ειδικού μέρους.

1.2.9. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και σύνδρομο Budd-Chiari

Το σύνδρομο Budd-Chiari μπορεί να αποτελέσει σπάνιο αίτιο έμμεσης, μέσω ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, ηπατοκαρκινογένεσης (183)-(185). Οι περισσότερες αναφορές στην βιβλιογραφία είναι μεμονωμένες και ασαφείς καθώς ενίοτε προτείνουν την απλή φλεβική συμφόρηση, άνευ κίρρωσης, ως αίτιο γένεσης ΗΚΚ, όπως σε σειρά ασθενών με σύνδρομο Behcet και φλεβικές θρομβώσεις (186). Από την άλλη, το ίδιο το Budd-Chiari μπορεί να έπεται της εμφάνισης ΗΚΚ, και συνεπώς, η αιτιολογική συσχέτιση απαιτεί πάντα αποκλεισμό άλλων αιτίων.

1.2.10. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ αιτιολογικών παραγόντων

Είναι ευνόητο ότι η συνύπαρξη δύο αιτιολογικών παραγόντων που εμφανίζουν άμεση καρκινογόνο δυναμική θα επιταχύνει την αλληλουχία γεγονότων που οδηγεί στην ογκογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η, ήδη αναφερθείσα, δραματική αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ σε περίπτωση συνύπαρξης χρόνιας ΗΒV λοίμωξης και υπερέκθεσης σε αφλατοξίνη Β1. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με πιθανές τέτοιες αλληλεπιδράσεις. Αναλυτικότερη μελέτη έχει διενεργηθεί για την αλληλεπίδραση του ογκογόνου δυναμικού του ΗΒV και του ΗCV (187)-(189). Το αποτέλεσμα είναι η ενίσχυση του ογκογόνου δυναμικού του ΗCV, είτε μέσω αυξημένης τοξικότητας στο ήπαρ λόγω ελαττωμένης ενδογενούς ανοσολογικής ή εξωγενούς φαρμακευτικής απάντησης, είτε μέσω δημιουργίας από τον ΗΒV υποστρώματος επαρκούς για την εκδήλωση πιθανής άμεσης καρκινωματοδούς δράσης. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζεται από το γεγονός ότι και η λανθάνουσα χρόνια ΗΒV λοίμωξη επιδρά με τον ίδιο τρόπο στην ενεργότητα της χρόνιας ΗCV λοίμωξης. Η συσχέτιση αλκοόλ και χρόνιας ΗCV λοίμωξης είναι επίσης αναγνωρισμένη (190)-(192) και συνεργική. Η σημασία αυτών των αλληλεπιδράσεων στην τελική πρόγνωση του ΗΚΚ θα συζητηθεί στο σχετικό κεφάλαιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη ΗΚΚ

Παράγοντας κινδύνου	Αλληλεπιδρά συνεργικά με
ΗΒV	ΗCV Αφλατοξίνες
ΗCV	ΗΒV HIV; Αλκοόλ Ακτινοβολία EBV;



1.3. Κλινική εμφάνιση και διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

1.3.1. Συμπτώματα και σημεία παρουσίασης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ΗΚΚ αποτελεί την τελική έκφανση μιας μακροχρόνιας παθολογικής διεργασίας, που στις περισσότερες περιπτώσεις διέρχεται από σαφώς αφορισμένα νοσολογικά στάδια. Θεωρητικά λοιπόν, η διάγνωση του ΗΚΚ θα έπρεπε καθολικά να επιτυγχάνεται πρώιμα, στα πλαίσια παρακολούθησης ασθενών με προϋπάρχουσα χρόνια ηπατική παθολογία. Το ότι αυτό δεν ισχύει οφείλεται σε πολλούς παράγοντες: πέραν των κοινωνικοοικονομικών και των σχετικών με συστήματα υγείας παραμέτρων που ήδη αναφέρθηκαν, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι συμβατικές ταξινομήσεις της χρονιότητας μεταβάλλονται συνεχώς, και ενδεχομένως στο παρελθόν απέκλεισαν ομάδες υψηλού κινδύνου, ότι η αναγνώριση και ανάλυση της συμπεριφοράς του HCV αποτελούν πρόσφατο ιατρικό επίτευγμα, και ότι ένα μικρό, αλλά σταθερό και σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΗΚΚ δεν διέρχονται από τους ενδιάμεσους νοσολογικούς σταθμούς, ή δεν ανήκουν καν σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Παρ' όλ' αυτά, είναι αποδεδειγμένο ότι η εφαρμογή συστήματος αυστηρής παρακολούθησης σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη διάγνωση ΗΚΚ με αποτέλεσμα ευχέρεια για αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση (193)-(197). Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι για κάποιες ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, η θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ.

Τα φυσικά σημεία και η συμπτωματολογία του ΗΚΚ όπως είναι ευνόητο αλληλοεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό με την συνυπάρχουσα συνήθως κίρρωση.

Το ΗΚΚ μπορεί να αποτελεί τυχαίο εύρημα τακτικής παρακολούθησης ασθενών υψηλού κινδύνου ή ασθενών με πρώτη διάγνωση ηπατικής παθολογίας, ή να εκδηλωθεί ως απορύθμιση προϋπάρχουσας σταθερής ηπατικής παθολογίας. Μπορεί να αποτελεί τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργείται για άλλο λόγο, ή διάγνωση διερεύνησης εργαστηριακής παθολογικής ηπατικής βιολογίας αγνώστου αιτιολογίας. Σπάνια αποτελεί αίτιο πυρετού αγνώστου αιτιολογίας, συχνά όμως εκδηλώνεται αμιγώς ως χωροκατακτητική εξεργασία με χρόνια βύθειο άλγος του δεξιού υποχονδρίου οφειλόμενο σε διάταση της κάψας του Gleason, ή δυσφαγία από πίεση κοίλων οργάνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η εμφάνιση αιμορραγικού ασκίτη (αλλά και εξιδρωματικού εν γένει ανθεκτικού ασκίτη σε ασθενή με προϋπάρχουσα κίρρωση και ρυθμιζόμενο διιδρωματικό ασκίτη) δεν είναι σπάνια το πρώτο σημείο του ΗΚΚ. Συστηματικά συμπτώματα, όπως καχεξία, αδυναμία, και απώλεια βάρους είναι παρόντα σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Σπανιότερα η διάγνωση του ΗΚΚ τίθεται μέσω εμφάνισης επιπλοκών του όπως η ρήξη με εικόνα ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ή οξείας κοιλίας, ανεύρεσης απομακρυσμένων μεταστάσεων ή εκδήλωσης παρανεοπλασματικών φαινομένων, όπως υπογλυκαιμία (περαιτέρω ανάλυση της μεταβολής της γλυκαιμίας στο ΗΚΚ ακολουθεί στο ειδικό μέρος), υπερασβεστιαμία, ή ερυθροκυττάρωση.

1.3.2. Μεταστατικό δυναμικό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Σε αντίθεση με άλλους συμπαγείς όγκους, και παρά την δεδομένη αγγειοβρίθειά του, την τάση του για αγγειακή διήθηση, και την αποδεδειγμένη δυναμική αγγειογένεση, το ΗΚΚ εμφανίζει σχετικά χαμηλό μεταστατικό δυναμικό. Πιθανώς αυτό να έχει να κάνει με την δραματικά περιορισμένη επιβίωση των περισσότερων ιστορικών σειρών ασθενών με ΗΚΚ, που δεν επέτρεπε την κλινική εμφάνιση απομακρυσμένων

μεταστάσεων (198)-(200). Δεν υπάρχουν πάντως συγκεντρωτικά νεκροτομικά δεδομένα σχετικά με μη διαγνωσθείσες μεταστατικές εστίες σε ασθενείς με ΗΚΚ.

Οι σπάνιες περιπτώσεις που το ΗΚΚ εκδηλώνεται μεταστατικά περιλαμβάνουν πνευμονικές και οστικές μεταστάσεις (201). Σπανιότερα παρατηρούνται εγκεφαλικές μεταστάσεις (202).

Σε αντίθεση με το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό του ΗΚΚ, δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που η επέκταση του όγκου οδηγεί σε κατάληψη εξωηπατικών οργάνων, όπως των επινεφριδίων, ή σε γενικευμένες περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (σε συνδυασμό με αιμορραγικό ασκίτη).

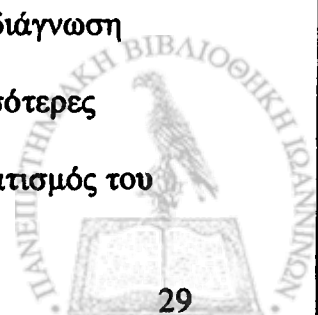
Το μεταστατικό δυναμικό του ΗΚΚ έχει συσχετισθεί με ποικίλους ιστοπαθολογικούς δείκτες αγγειογένεσης και διηθητικότητας (203), που θα συζητηθούν αναλυτικότερα στο κεφάλαιο της πρόγνωσης.

1.3.3. Μέθοδοι διάγνωσης

Η διάγνωση του ΗΚΚ, όπως και κάθε διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας απαιτεί θεωρητικά την ιστολογική τεκμηρίωση σε δείγματα βιοψίας ήπατος. Οι πιθανοί κίνδυνοι μιας βιοψίας και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ΗΚΚ (η συνύπαρξη άλλου παθολογικού ηπατικού υποβάθρου) τροποποιούν εν μέρει αυτόν τον κανόνα στην περίπτωση του ΗΚΚ.

1.3.3.a Ο ρόλος της βιοψίας ήπατος

Η βιοψία ήπατος αποτελεί καθημερινή πρακτική σε Γαστρεντερολογικά Κέντρα και μπορεί να θεωρείται ασφαλής διαδικασία όταν διενεργείται από πεπειραμένο ειδικό υπό κατάλληλες συνθήκες (204)-(205). Η ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση μετά από λήψη υλικού δια βελόνης είναι θεωρητικά ευχερής στις περισσότερες περιπτώσεις, αν και η χαμηλή διαφοροποίηση, η ανεπάρκεια ή ο θρυμματισμός του

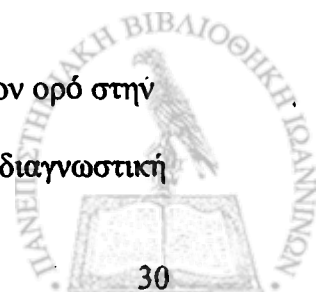


υλικού, και η δειγματοληψία από περιοχές νέκρωσης και τήξης του νεοπλάσματος μπορεί να περιορίσουν την διαγνωστική ευχέρεια, είτε όσον αφορά την παρουσία κακοήθειας αυτής καθαυτής, είτε όσον αφορά την ιθαγενή ή μεταστατική προέλευσή της. Από την άλλη, σε περιπτώσεις ΗΚΚ υψηλής διαφοροποίησης, μπορεί να τίθεται διαφοροδιαγνωστική δυσχέρεια μεταξύ ΗΚΚ και εστιακής οζώδους υπερπλασίας, αναγεννητικού ή δυσπλαστικού όζου, ή απλού αδενώματος.

Στην διάγνωση του ΗΚΚ, δύο είναι οι μείζονες κίνδυνοι της διενέργειας βιοψίας ήπατος: η πρόκληση αιμορραγίας ή αιματώματος, που θεωρητικά ευνοείται από την υπεραγγείωση του όγκου, ή μπορεί να αποδοθεί σε παρουσία αιμαγγειώματος που μπορεί απεικονιστικά να μιμείται το ΗΚΚ, και ο κίνδυνος διασποράς του ΗΚΚ στην πορεία της βελόνης λήψης υλικού. Όσον αφορά τον πρώτο κίνδυνο, ο πρότερος αποκλεισμός αιμαγγειώματος με εξειδικευμένες απεικονιστικές μεθόδους και η διενέργεια της βιοψίας από πεπειραμένο ειδικό ελαχιστοποιεί πρακτικά την πιθανότητα εμφάνισής του (206). Όσον αφορά τον κίνδυνο της διασποράς, μελέτες υπολογίζουν την συχνότητά του σε ποσοστό περίπου 1%, ποσοστό που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις πιθανής επακόλουθης θεραπευτικής προσέγγισης (207)-(209). Με δεδομένη επίσης την δυσχέρεια διενέργειας βιοψίας ήπατος σε ομάδες ασθενών με διαταραχές της πήξης λόγω υποκείμενης κίρρωσης, αλλά και τις σπάνιες περιπτώσεις που η ανατομική θέση της εξεργασίας-στόχου δεν επιτρέπει την προσπέλαση δια βελόνης βιοψίας, δημιουργήθηκε η ανάγκη εφαρμογής μη επεμβατικών μεθόδων αξιόπιστης διάγνωσης, με την συνδυασμένη χρήση του ιστορικού του ασθενούς, εργαστηριακών παραμέτρων, και απεικονιστικών μεθόδων.

1.3.3.β Ορολογικοί δείκτες ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Ο ρόλος της μέτρησης της συγκέντρωσης της α-φετοπρωτεΐνης (αFP) στον ορό στην διάγνωση του ΗΚΚ είναι τεκμηριωμένος από δεκαετιών, αν και συχνά η διαγνωστική



ειδικότητα και ευαισθησία της αμφισβητούνται και τρόποι βελτίωσης αυτών ή ανάδειξης άλλων δεικτών με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα συνεχίζουν να ταλανίζουν την επιστημονική κοινότητα. Η παρουσία σε αυξημένες συγκεντρώσεις της αFP στον ορό είναι μια σχετικά ειδική κατάσταση, με περιορισμένο διαφοροδιαγνωστικό πλαίσιο: η συγκέντρωσή της στον ορό είναι φυσιολογικά μηδαμινή μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής, και η ανεύρεση αυξημένων συγκεντρώσεών της, με εξαίρεση σπάνιες, σαφώς αφορισμένες κληρονομικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο αταξίας-τελαγγειεκτασίας, η κληρονομική τυροσιναιμία, και η κληρονομική επιμονή της αFP, προσανατολίζει προς δύο όργανα πιθανής έκφρασής της, το ήπαρ, και τους όρχεις (ή τις ωθήκες σε σπανιότερες περιπτώσεις τερατωμάτων). Ο αποκλεισμός παθολογίας των οργάνων του ουροποιογεννητικού συστήματος, και ειδικότερα όγκων των σπερματικών κυττάρων που εμπεριέχουν συγκυτιοτροφοβλαστικά στοιχεία, είναι συνήθως ευχερής κλινικά. Η παράλληλη αύξηση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης στον ορό σε αυτές τις περιπτώσεις διευκολύνει τον σχετικό προσανατολισμό (210).

Όσον αφορά ηπατική παθολογία, μικρές αυξήσεις της αFP μπορεί να παρατηρηθούν και σε μη κακοήθεις καταστάσεις: κλασικά παραδείγματα αποτελούν η νεογνική ηπατίτιδα, όπου η τιμή της αFP παραμένει αυξημένη μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, αλλά και περιπτώσεις χρόνιας εγκατεστημένης κίρρωσης ή χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας. Μπορεί επίσης να ανευρεθεί αυξημένη σε περιπτώσεις ηπατικών μεταστάσεων, ακόμη και σε μικροσκοπικό επίπεδο, από καρκινώματα του στομάχου ή του παγκρέατος. Οι αυξήσεις της αFP όμως σε όλες αυτές τις περιπτώσεις είναι μικρές, σε αντίθεση με ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων ΗΚΚ, όπου παρατηρείται εκσεσημασμένη αύξηση της. Η αναζήτηση ενός ορίου τιμών που θα πρόσφερε επαρκή ειδικότητα απασχόλησε επί μακρόν την επιστημονική κοινότητα,



και ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία σχετικά με το ακριβές όριο. Με φυσιολογικές τιμές κάτω από 5 ng/ml η απόλυτη αύξηση της αFP στην διάγνωση του ΗΚΚ εμφάνιζε θετική προγνωστική αξία μόλις 9-32% με βάση τρεις μελέτες ελέγχου, με παράλληλη σχετικά χαμηλή ευαισθησία (39-64%). Θεωρείται, και αυτό έχει υιοθετηθεί και από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL) όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, ότι τιμές αFP ορού πάνω από 400 ng/ml μπορεί να προσανατολίσουν σε δεδομένες συνθήκες προς την διάγνωση ΗΚΚ με σημαντική ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία. Εξυπακούεται ότι η αύξηση ακόμη περισσότερο του ορίου θα οδηγούσε σε ακόμη μεγαλύτερη αύξηση της ειδικότητας, με σημαντική όμως επιβάρυνση της, ήδη περιορισμένης σε αυτά τα επίπεδα, ευαισθησίας. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την σημασία της έκφρασης της αFP. Είναι γνωστό ότι η διαγνωστική της αξία είναι σημαντικά ελαττωμένη σε πληθυσμούς Αφροαμερικανικής προέλευσης (211), η αιτιολογία όμως της υποκείμενης ηπατικής παθολογίας και του ΗΚΚ δεν φαίνεται να σχετίζεται με την έκφρασή της ή μη (212). Η μέτρηση διαφόρων ισομορφών της αFP έχει προσελκύσει ενδιαφέρον πρόσφατα, με στόχο την βελτίωση της ειδικότητας και της ευαισθησίας, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την Lens culinaris agglutinin A-αντιδρώσα αFP (αFP-L3) η οποία αναδρομικά εμφάνισε ακόμη μεγαλύτερη ειδικότητα, αλλά και πάλι περιορισμένη ευαισθησία(213). Η χρήση της αFP ως προγνωστικού δείκτη έχει υιοθετηθεί από πολλά προγνωστικά συστήματα του ΗΚΚ, όπως θα αναλυθεί στα σχετικά επακόλουθα λήμματα του γενικού και ειδικού μέρους. Αδιαμφισβήτητα η σειριακή παρακολούθηση των επιπέδων της είναι προγνωστική υποτροπής μετά από αρχική επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η δεξ-γαμμα-καρβοξυ-προθρομβίνη (PIVKA-II ή DCP) αποτελεί παθολογική μορφή της προθρομβίνης η οποία εμφανίζει υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών

με ΗΚΚ, σε αντίθεση με ασθενείς με άλλη ηπατική παθολογία (214)-(215). Σε σύγκριση με την απλή αFP, η παθολογική αυτή μορφή προθρομβίνης χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία στην διάγνωση του ΗΚΚ αλλά και των υποτροπών του. Η τιμή ουδός που εμφανίζει άριστη ειδικότητα και ευαισθησία (της τάξης του 90%) είναι τα 125 mAU/ml (216). Ο συνδυασμένος υπολογισμός της DCP και της αFP-L3 μπορεί να αυξήσει σημαντικά την διαγνωστική ευαισθησία σε περιπτώσεις ΗΚΚ μικρού μεγέθους (217). Δεν υπάρχει καταληκτική άποψη σχετικά με τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της έκφρασης της DCP ή της αFP μεμονωμένα από κάποιους όγκους, ούτε μπορεί να τεκμηριωθεί ότι η έκφραση ενός από τους δύο δείκτες είναι συμβατή με περισσότερο προχωρημένη νόσο (218)-(219). Παρά την σχετικά μεγάλη εμπειρία με την χρήση της DCP, αυτή εξακολουθεί να περιορίζεται σε ειδικά κέντρα.

Άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως υποβοηθητικοί στην διάγνωση του ΗΚΚ περιλαμβάνουν σωρεία κυτταροκινών και φλεγμονωδών δεικτών, που έχουν εκτιμηθεί περισσότερο ως προγνωστικοί και όχι ως διαγνωστικοί δείκτες (220).

Η δυναμική αναζήτηση νέων ειδικών και ευαίσθητων δεικτών, με την βοήθεια της μοριακής βιολογίας, αναμένεται να αποδώσει μελλοντικά καρπούς (221)-(223).

1.3.3.γ Απεικονιστική διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Η εποχή της ακτινολογικής μελέτης του ήπατος με την χρήση σπινθηρογραφήματος ή κλασσικής αγγειογραφίας (για την ανάδειξη περιοχών υπεραγγείωσης συμβατών με ΗΚΚ) έχει παρέλθει ανεπιστρεπτί, και πλέον μια δυναμική εξελικτική πορεία σύνθετων απεικονιστικών μεθόδων επιτρέπει την ανάδειξη πιθανών εστιών ΗΚΚ με αξιοσημείωτη ευαισθησία και ειδικότητα (224).

Το υπερηχογράφημα αποτέλεσε την πρώτη από τις σύγχρονες προσεγγίσεις απεικονιστικής διάγνωσης του ΗΚΚ, και παραμένει η απλούστερη και θεωρητικά λιγότερο επικίνδυνη για τον ασθενή. Εστίες ΗΚΚ στο υπερηχογράφημα εμφανίζονται συνήθως ως εστίες διαφορετικής ηχογένειας, είτε υποηχοϊκές, είτε υπερηχοϊκές σε περιπτώσεις ευμεγεθών όγκων με νέκρωση. Η παρουσία κάψας μπορεί ευχερώς να αναδειχθεί, και η διάβρωση αγγειακών σχηματισμών ή η παρουσία θρομβώσεων μπορεί να εκτιμηθεί με την παράλληλη χρήση Doppler. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται ως εργαλείο παρακολούθησης πληθυσμών υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ, αποτελεί απεικονιστική μέθοδο με σημαντική ειδικότητα και ευαισθησία, όμως, εξακολουθεί να αποτελεί μέθοδο που υπόκειται σε εξωγενείς παράγοντες, όπως την πρακτική ευχέρεια του διενεργούντος την μελέτη, αλλά και ενδογενείς παράγοντες όπως την παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος. Παράλληλα παρέχει σχετικά αδρές πληροφορίες για την ανατομία του ήπατος και της εμπεριεχόμενης βλάβης σε σύγκριση με νεώτερες μεθόδους, ένα μειονέκτημα που εν μέρει μπορεί να υπερκερασθεί με την χρήση ειδικών σκιαγραφικών αντίθεσης, τα οποία όμως επί του παρόντος έχουν δοκιμασθεί περιορισμένα και με εξειδικευμένες ενδείξεις (225)-(227).

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτέλεσε επανάσταση στην απεικονιστική διάγνωση, και οι συνεχείς βελτιώσεις της μεθόδου την καθιστούν πλέον σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στην προσέγγιση του ΗΚΚ, πιθανώς δε να απέκλειε την χρήση άλλων απεικονιστικών μεθόδων αν δεν υπήρχε ο δεδομένος κίνδυνος έκθεσης σε ακτινοβολία κατά την διενέργειά της, πόσο μάλλον όταν αυτή γίνεται σειριακά για παρακολούθηση, και ειδικά για μερίδα ασθενών με θεωρητικά καλή πρόγνωση ή μικρή ηλικία. Πλέον η εξέταση του ήπατος με CT γίνεται τυπικά με ελικοειδή σάρωση, που παρέχει επαρκώς λεπτομερή ανατομική απεικόνιση του ήπατος και των

συναφών δομών, και σε τρεις φάσεις με παράλληλη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού αντίθεσης. Οι τρεις φάσεις της CT εκμεταλλεύονται ένα αγγειακό δεδομένο χαρακτηριστικό του ΗΚΚ: το ότι πρόκειται για έναν συνήθως υπεραγγειακό σχηματισμό που αιματώνεται κυρίως από την ηπατική αρτηρία, σε αντίθεση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα που αγγειώνεται τόσο από την ηπατική αρτηρία όσο και από το σύστημα της πυλαίας. Έτσι, μετά την χρήση σκιαγραφικού αντίθεσης, παρατηρείται πρόωμη ανάδειξη της συμβατής με ΗΚΚ εστίας (αρτηριακή φάση, 2-45 δευτερόλεπτα), με επακόλουθη αναστροφή της αντίθεσης στην πυλαία φάση (50-90 δευτερόλεπτα) (228)-(229). Η σύγχρονη απεικόνιση με CT εμφανίζει επαρκή ευκρίνεια όσον αφορά την επέκταση του όγκου σε γειτονικούς του ήπατος χώρους, ή ακόμη και σε αγγειακές δομές, εξακολουθεί όμως να αποτελεί μέθοδο που ενέχει την έκθεση σε ακτινοβολία, ενίοτε εμφανίζει δυσχέρεια διάκρισης από άλλες αγγειοβριθείς δομές όπως τα αιμαγγειώματα, και επιπλέον εμφανίζει έναν κατώτατο ουδό μεγέθους στην ανίχνευση παρουσίας όγκου: μια μεγάλη μελέτη που εκτίμησε την ελικοειδή τριφασική CT σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος ανέδειξε ευαισθησία 68% και ειδικότητα 81%. Το ποσοστό αυτό ευαισθησίας κρίνεται μη ικανοποιητικό στην συγκεκριμένη περίπτωση, καθώς αφορούσε ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε δυνητικά θεραπευτική μεταμόσχευση ήπατος με βάση πληροφορίες που ελήφθησαν από την CT (230)-(231).

Η μαγνητική τομογραφία ήπατος (MRI) παρέχει εξίσου αξιόπιστη πληροφόρηση σχετικά με την ανατομία του ήπατος και την επέκταση ενός πιθανού ΗΚΚ σε σύγκριση με την CT, με το επιπρόσθετο πλεονέκτημα ότι δεν εμπεριέχει τον κίνδυνο έκθεσης σε ακτινοβολία και συνεπώς μπορεί δυνητικά να επαναληφθεί άπειρες φορές στην παρακολούθηση. Εξακολουθεί να αποτελεί όμως μια εξειδικευμένη απεικονιστική τεχνική που διενεργείται με επάρκεια μόνο σε κέντρα αναφοράς και με

ιδιαίτερα υψηλό κόστος. Αποτελεί επίσης μια διαρκώς βελτιούμενη διαγνωστική μέθοδο, ιδιαίτερα με την χρήση ενισχυτικών ουσιών όπως το γαδολίνιο ή τα οξειδία σιδήρου, που μπορούν για παράδειγμα να διαφοροδιαγνώσουν μεταξύ αιμαγγειώματος και ΗΚΚ, εμφανίζει όμως και αυτή έναν κατώτατο ουδό μεγέθους στην ανίχνευση παρουσίας όγκου, και η ευαισθησία της στην ανάδειξη όγκων διαμέτρου κάτω των 2 εκατοστών είναι πολύ περιορισμένη. Τυπικά το ΗΚΚ δίνει χαμηλό σήμα στις T-1 ακολουθίες και υψηλό σήμα στις T-2 ακολουθίες, αν και αυτός ο κανόνας μπορεί να επηρεάζεται από άλλες παραμέτρους όπως εστίες νέκρωσης ή αιμορραγίας, εστίες συσσώρευσης λίπους, χαλκού, ή γλυκογόνου. Η εν γένει ευαισθησία της MRI στην ανάδειξη όγκων σε πληθυσμό ασθενών με ΗΚΚ που ακολούθως υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος ήταν μόλις 55% σε μια μελέτη με περιορισμένο αριθμό ασθενών (232)-(233).

Τα τρέχοντα δεδομένα απεικονιστικής επάρκειας δεν επιτρέπουν την τυφλή επιλογή κάποιας συγκεκριμένης απεικονιστικής μεθόδου: η υψηλότερη διαγνωστική ευκρίνεια της CT αντισταθμίζεται από την περιορισμένη δυνατότητα σειριακής χρήσης της. Η ασφαλής, οικονομικά προσιτή, ευχερής, και ευχερώς επαναλαμβανόμενη χρήση του υπερηχογραφήματος το καθιστά κατάλληλο εργαλείο προληπτικής παρακολούθησης ομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με κίρρωση ή άλλη χρόνια ηπατοπάθεια. Από την άλλη, οι συνεχιζόμενες βελτιώσεις στον τομέα της MRI (για παράδειγμα η τελειοποίηση της μαγνητικής αγγειογραφίας), αλλά και η ελαχιστοποίηση του χρόνου διενέργειας της CT, σε συνδυασμό με την εμπάθυνση στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΗΚΚ που θα επιτρέψει την δημιουργία ειδικών παραγόντων αντίθεσης, δημιουργούν ελπίδες ότι η απεικόνιση του ΗΚΚ στο μέλλον θα είναι ευχερέστερη.

Ένα μείζον, κοινό τόσο για το υπερηχογράφημα όσο και για την CT και την MRI, πρόβλημα είναι η ανάδειξη ενός ηπατικού οζιδίου με ασαφείς χαρακτήρες, το οποίο θεωρητικά θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει ένα αναγεννητικό κίρρωτικό οζίδιο, αλλά και ένα δυσπλαστικό οζίδιο με ή χωρίς στοιχεία ανάπτυξης in situ ΗΚΚ, ή και ένα μικρού μεγέθους ΗΚΚ. Οι μελέτες σχετικά με την διαφοροδιαγνωστική ευχέρεια των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων σε αυτές τις περιπτώσεις είναι περιορισμένες και μη καταληκτικές (234)-(236). Η απόπειρα αξιοποίησης της positron emission tomography (PET) σε αυτό το πλαίσιο, αλλά και για την ελάττωση του κατώτερου ουδού ανάδειξης όγκου ήταν απογοητευτική (237).

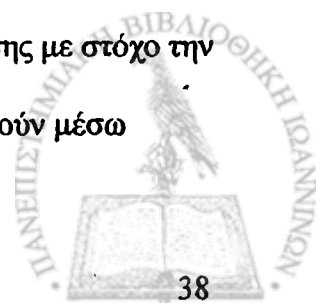
1.3.3.δ Μη επεμβατική διαγνωστική προσέγγιση

Όπως ήδη αναλύθηκε στα προηγούμενα λήμματα, η βιοψία ήπατος αποτελεί διαδικασία ενίοτε μη εφαρμόσιμη, αλλά και επεμβατική ή δυνητικά επικίνδυνη. Από την άλλη, πληροφορίες με θετική προγνωστική αξία για την παρουσία ΗΚΚ μπορεί να προέρχονται από εργαστηριακές και απεικονιστικές παραμέτρους, οι οποίες, σε ασθενείς με συγκεκριμένο ιστορικό, μπορεί να δημιουργήσουν ασφαλές πλαίσιο διάγνωσης χωρίς την ανάγκη επεμβατικών πράξεων. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL) αξιοποίησε αυτά τα δεδομένα καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η διάγνωση του ΗΚΚ μπορεί να τεθεί με ασφάλεια χωρίς βιοψία ήπατος σε περιπτώσεις ασθενών με γνωστή κίρρωση και παρουσία υπεραγγειακού όγκου διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 εκατοστών με την χρήση δύο τουλάχιστον σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων, ή παρουσία υπεραγγειακού όγκου διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 εκατοστών σε μία απεικονιστική μέθοδο και παράλληλα επίπεδα αFP ορού μεγαλύτερα του 400 ng/ml. Η EASL προτείνει την διενέργεια βιοψίας για κάθε όγκο διαμέτρου 1-2 εκατοστών, αναγνωρίζοντας ότι οι δυσχέρειες της βιοψίας μπορεί να οδηγήσουν σε ποσοστό ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος έως και 40%,

ενώ όσον αφορά εξεργασίες διαμέτρου έως και 1 εκατοστού, λαμβάνοντας υπόψη την δυσχέρεια διάκρισης μεταξύ ΗΚΚ, εστιακής οζώδους υπερπλασίας, αναγεννητικού όζου, ή δυσπλαστικού όζου, συνιστά την σειριακή απεικονιστική παρακολούθηση αν δεν υπάρχουν αντίθετες ενδείξεις (238). Η επίτευξη διάγνωσης με παρακλινικά μέσα και χωρίς την ανάγκη διενέργειας βιοψίας σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (που αποτελεί σημαντικότατο ποσοστό του πληθυσμού με ΗΚΚ) έχει εκτιμηθεί και κλινικά συγκριτικά με την βιοψία, και έχει βρεθεί ότι είναι τουλάχιστον ισότιμης αξιοπιστίας (239).

1.4. Σταδιοποίηση και πρόγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Το πρώτο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί από τον κλινικό ιατρό μετά από μια νέα διάγνωση ΗΚΚ είναι αυτό της πρόγνωσης, η οποία αποτελεί την σημαντικότερη παράμετρο του σχεδιασμού του πλαισίου αντιμετώπισης του ασθενούς. Η επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ με βάση ιστορικές σειρές ήταν απογοητευτική, με ελάχιστα ποσοστά να υπερβαίνουν το 1 έτος επιβίωσης, και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές ή παρηγορητικές αγωγές. Η συνεχώς αυξανόμενη όμως γνώση σχετικά με τους αιτιολογικούς παράγοντες του ΗΚΚ, η αναγνώριση ομάδων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ, και η εφαρμογή πρωτοκόλλων παρακολούθησης αυτών των ομάδων υψηλού κινδύνου οδήγησε σε διαρκώς διογκούμενο ποσοστό πρώιμων διαγνώσεων ΗΚΚ, σε ασθενείς με θεωρητική δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης. Παράλληλα, η διαρκής πρόοδος στον τομέα της μοριακής παθογένεσης του ΗΚΚ επιτρέπει την αναγνώριση δυνητικών στόχων θεραπευτικής παρέμβασης με στόχο την ίαση ή την βελτίωση της επιβίωσης, στόχοι που απαιτείται να εκτιμηθούν μέσω



επαρκώς σχεδιασμένων κλινικών μελετών που να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Όλα αυτά τα δεδομένα επαυξάνουν την ανάγκη εφαρμογής συστημάτων προγνωστικής ταξινόμησης που να επιτρέπουν αξιόπιστη διάκριση των ασθενών που θα ωφεληθούν από κάποια θεραπευτική παρέμβαση.

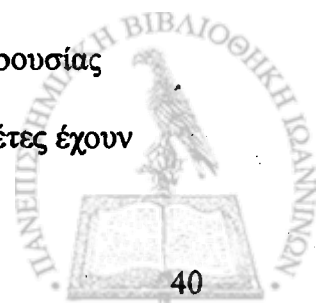
Το μοναδικό για κακοήθεις νεοπλασίες χαρακτηριστικό του ΗΚΚ είναι ότι πρόκειται στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων για σύνθετη νοσολογική οντότητα στη νοσηρότητα και θνησιμότητα της οποίας συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό η, μη νεοπλασματική, υποκείμενη ηπατική δυσλειτουργία με την μορφή της κίρρωσης. Έτσι κάθε απόπειρα εφαρμογής προγνωστικών συστημάτων ταξινόμησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη παραμέτρους που έχουν να κάνουν όχι μόνο με τον ίδιο τον όγκο αλλά και με την υπολειπόμενη λειτουργικότητα του μη νεοπλασματικού ηπατικού παρεγχύματος. Διάφοροι κλινικοί και παρακλινικοί παράγοντες έχουν εκτιμηθεί ως δυνητικά προγνωστικοί της επιβίωσης στο ΗΚΚ, σε διαφορετικά κλινικά δεδομένα. Κάποιοι από αυτούς έχουν εκτιμηθεί ως ανεξάρτητοι μεμονωμένοι παράγοντες σε σύνθετα προγνωστικά συστήματα που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

1.4.1. Επιδημιολογικοί προγνωστικοί παράγοντες

Σε πολλές μελέτες επιβίωσης έχει καταδειχθεί συσχέτιση της πρόγνωσης του ΗΚΚ με το φύλο, με επιδείνωση της πρόγνωσης σε άνδρες σε σχέση με γυναίκες. Εν μέρει αυτό έχει αποδοθεί στην παρουσία ορμονικών υποδοχέων στον όγκο, και συγκεκριμένα οιστρογονικών υποδοχέων, των οποίων η παρουσία συσχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση, σε αντίθεση με την παρουσία ανδρογονικών υποδοχέων (240)-(241). Στην διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο φύλων όμως μπορεί να συμμετέχουν και εξωγενείς παράγοντες στους οποίους κοινωνιολογικά είναι περισσότερο εκτεθειμένοι οι άνδρες, όπως π.χ. το αλκοόλ ως συμπάραγοντας ανάπτυξης ΗΚΚ. Τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της ηλικίας είναι



αντικρουόμενα: παλαιότερες μελέτες υποστήριξαν σαφή επίδραση της ηλικίας στην πρόγνωση, αλλά πλέον πρόσφατες μελέτες σε πληθυσμούς υποψήφιους για θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως για παράδειγμα με μεταμόσχευση, δεν ανάδειξαν την ηλικία ως ανεξάρτητο παράγοντα επίδρασης στην τελική έκβαση. Έμμεσες παράμετροι της ηλικίας, όπως η αυξημένη συνύπαρξη ανεξάρτητης νοσολογίας, μπορεί να ενοχοποιούνται για την συσχέτιση ηλικίας και πρόγνωσης σε παλαιότερες μελέτες, στατιστική τεκμηρίωση όμως μιας τέτοιας συσχέτισης στις διάφορες υποομάδες πληθυσμού ασθενών με ΗΚΚ θα απαιτούσε τεράστιο δείγμα για να είναι αξιόπιστη (242). Οι διαφορές στην επιβίωση μεταξύ διαφόρων γεωγραφικών περιοχών θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθούν σε διαφορετικά γενετικά γεωγραφικά προφίλ, ορισμένα εκ των οποίων θα μπορούσε να σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση προς ΗΚΚ ή επιθετικότητα του ΗΚΚ. Μελέτες πάνω στις παρατηρούμενες γενετικές παρεκκλίσεις σε διάφορους πληθυσμούς με ΗΚΚ υπάρχουν περιορισμένες: η σημαντικότερη από αυτές χρησιμοποίησε δείγματα ασθενών από γεωγραφικά διακριτές περιοχές, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, και διάφορες περιοχές της Κίνας. Η ανάδειξη διαφοράς στην γενετική προδιάθεση όμως δεν ήταν δυνατό να τεκμηριωθεί, καθώς εξωγενείς παράγοντες, εν προκειμένω η έκθεση σε αφλατοξίνη, φαίνεται ότι έπαιζαν καθοριστικότερο ρόλο. Οι διαφορές σε απροσδιόριστες περιβαλλοντικές εκθέσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη και επιθετικότητα του ΗΚΚ και στα συστήματα πρόνοιας και πρώιμης διάγνωσης, μπορεί να παίζουν σημαντικότερο ρόλο στις διαφορετικές γεωγραφικές αναφορές επιβίωσης, ακόμη και για ασθενείς με θεωρητικά παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι είναι περιορισμένη η γνώση σχετικά με την συσχέτιση πρόγνωσης και αιτιολογικού υποκείμενου παράγοντα, ή παρουσίας περισσότερων του ενός παραγόντων. Οι σχετικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν

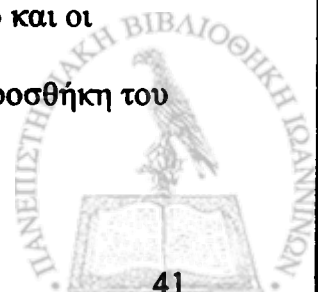


περιορισθεί κυρίως στον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, όπως ήδη συζητήθηκε, και όχι στην περαιτέρω εξέλιξή του. Η αιτιολογία του ΗΚΚ όμως φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση: έτσι, η πρόγνωση είναι χειρότερη σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, ιδιαίτερα αν αυτή δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά, και σε περιπτώσεις συνύπαρξης περισσότερων του ενός αιτιολογικών παραγόντων (243). Η προγνωστική σημασία συγκεκριμένων γονότυπων τόσο του ΗCV (γονότυπος 1b), όσο και του ΗΒV (γονότυπος C) (244) έχει διερευνηθεί μόνο στα πλαίσια της παρακολούθησης για υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή.

1.4.2. Κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες

Είναι ευνόητο ότι η παρουσία και ο βαθμός μη ρύθμισης υποκείμενης κίρρωσης αποτελεί μείζονα προγνωστικό παράγοντα στο ΗΚΚ, καθώς συνεισφέρει σε σημαντικό ποσοστό στη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η εκτίμηση της κατάστασης επάρκειας του υποκείμενου, μη νεοπλασματικού, ηπατικού παρεγχύματος, βασίζεται και στην παρουσία κλινικών σημείων και νοσολογικών καταστάσεων όπως ο ασκίτης και η διαβαθμιζόμενη ηπατική εγκεφαλοπάθεια, που περιλαμβάνονται στο προγνωστικό της ηπατικής επάρκειας σύστημα ταξινόμησης Child-Pugh (βλέπε επόμενα λήμματα).

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα κλινικά στοιχεία που να συσχετίζουν κάποιο, αποδιδόμενο στην κακοήγη νεοπλασία, κλινικό σύμπτωμα ή σημείο, όπως πυρετός, ή άλγος, με την πρόγνωση, αν και θεωρητικά η παρουσία συστηματικών σημείων θα μπορούσε να συμβαδίζει με χειρότερη πρόγνωση. Σε πολλά όμως προγνωστικά συστήματα έχει προστεθεί ως επιμέρους προγνωστικός δείκτης το λεγόμενο performance status (PS) (αδρά, δείκτης ικανότητας): στο σχετικό λήμμα θα αναλυθεί το σκεπτικό και οι πιθανές στατιστικές παρεκκλίσεις που μπορεί να προκληθούν από την προσθήκη του στα συστήματα πρόγνωσης.



1.4.3 Εργαστηριακοί προγνωστικοί παράγοντες

Η τεκμηριωμένη μερική συσχέτιση της αύξησης της συγκέντρωσης της α-φετοπρωτεΐνης (αFP) στον ορό με την διάγνωση του ΗΚΚ επιπροβάλλεται και στην ίδια την πρόγνωση μέσω αρκετών πολυπαραγοντικών μελετών, με αποτέλεσμα τα περισσότερα σύγχρονα συστήματα πρόγνωσης να εμπεριέχουν και κάποιες, άλλοτε άλλες, βαθμολογήσεις ανάλογα με τα επίπεδα της αFP. Το μοριακό υπόβαθρο που επεξηγεί αυτή την συσχέτιση μεταξύ αFP και επιβίωσης είναι ασαφές, και είναι χαρακτηριστικό ότι κανένα προγνωστικό σύστημα δεν περιλαμβάνει ποσοτική συσχέτιση του εύρους της αύξησης της αFP με την ελάττωση της επιβίωσης μετά από έναν συμβατικό καθορισμένο ουδό: η βαθμολόγηση είναι ίδια είτε η τιμή της αFP είναι 500 ng/ml είτε 85.000 ng/ml για παράδειγμα (245)-(248). Το κλάσμα της αFP L3 έχει αποδειχθεί επίσης ότι εμφανίζει ποσοτική συσχέτιση με την πρόγνωση, με υψηλές τιμές συμβατές με πτωχότερη πρόγνωση(249)-(250). Η ανεύρεση mRNA της αFP στον ορό έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση μέσω αυξημένων ποσοστών εξωηπατικών μεταστάσεων(251)-(252). Πρόσφατα έχει αποδοθεί προγνωστική σημασία και στην δεξ-γαμμα-καρβοξυ-προθρομβίνη (DCP/ PIVKA –II) (253), κυρίως μέσω του δείκτη DCP (DCP Index), ο οποίος είναι το κλάσμα της αναγνωριζόμενης από συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα DCP προς την αναγνωριζόμενη από ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα DCP. Η υψηλή τιμή του δείκτη αυτού συσχετίζεται με κακή πρόγνωση σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (254).

Άλλοι εργαστηριακοί δείκτες που έχουν προταθεί ως σχετιζόμενοι με την πρόγνωση στο ΗΚΚ είναι λιγότερο ειδικοί, αλλά καλά μελετημένοι (255). Σημαντικά αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ έχει παρατηρηθεί όταν τα επίπεδα ορού του διαλυτού intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), μέλους της ευρύτερης οικογένειας των ανοσοσφαιρινών με ρόλο στην αντιγονική παρουσίαση, βρίσκονται κάτω από το όριο

των 1.000 ng/ml. Η συσχέτιση αυτή μάλιστα, όταν αντιπαραβληθεί με συγκεκριμένο προγνωστικό σύστημα, δίνει εξαιρετικά παρόμοια στοιχεία (256). Σημαντική ελάττωση της επιβίωσης παρατηρείται αντίστοιχα όταν υπάρχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ορού του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (sIL-2R): ο δείκτης αυτός όμως είναι ελάχιστης ειδικότητας, καθώς βρίσκεται αυξημένος σε σωρεία καταστάσεων, που περιλαμβάνουν χρόνιες φλεγμονές, κακοήθεις νεοπλασίες, αλλά και μη κακοήγη ηπατική δυσπραγία (257). Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει τον προγνωστικό ρόλο των αυξημένων επιπέδων ιντερλευκίνης-8 (IL-8) στον ορό στην εκτίμηση της διηθητικότητας του όγκου, θεωρώντας την αύξηση της ως ενδεικτική αυξημένης αγγειογένεσης και τελικά αυξημένου μεταστατικού δυναμικού (258).

Περιορισμένη είναι και η εμπειρία με την χρήση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιωτενίνης (ΜΕΑ) ως ορολογικού δείκτη της αγγειογενετικής ενεργότητας του ΗΚΚ (259).

Πέραν της αFP όμως, κανείς άλλος ορολογικός δείκτης δεν έχει επί του παρόντος ενσωματωθεί σε συστήματα ταξινόμησης με ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Όσον αφορά την εργαστηριακή εκτίμηση της ηπατικής επάρκειας, είναι ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιούμενη η ενσωμάτωση στο σύστημα Child-Pugh των τιμών του χρόνου προθρομβίνης, της χολερυθρίνης ορού και της αλβουμίνης ορού (260).

Πέραν όμως αυτών, διάφορα συστήματα ταξινόμησης ενσωματώνουν και άλλες παραμέτρους του βιοχημικού ηπατικού προφίλ, όπως της αλκαλικής φωσφατάσης, ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες (261). Σε κέντρα της Ανατολικής Ασίας δε, είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, και κλινικά δοκιμασμένη, η εκτίμηση της ηπατικής επάρκειας μέσω της δοκιμασίας κατακράτησης του indocyanine-green (262).

Η εργαστηριακή έκφραση ενεργότητας ιογενών υποκείμενων αιτίων, είτε άμεσα, μέσω μέτρησης του ιικού φορτίου, είτε έμμεσα μέσω εκτίμησης της θετικότητας του ΗΒεΑg στην περίπτωση χρόνιας ΗΒV, είτε γενικότερα με την εκτίμηση ενός αδρού δείκτη ηπατικής φλεγμονής όπως οι τρανσαμινάσες, επιδρά σημαντικά στην πρόγνωση, όπως έχει καταδειχθεί από ποικίλες μελέτες (263)-(264).

1.4.4. Απεικονιστικοί προγνωστικοί παράγοντες

Ποικίλα ανατομικά χαρακτηριστικά του ίδιου του όγκου αλλά και της χωροκατακτητικής του συμπεριφοράς έχουν αποδεδειγμένα προγνωστική αξία στο ΗΚΚ, ορισμένα δε από αυτά συμπεριλαμβάνονται σταθερά σε κάθε σύστημα ταξινόμησης, ενώ άλλα εμπεριέχονται σε συγκεκριμένα συστήματα, και άλλα παραμένουν μη αναγνωρισμένοι συστηματικά προγνωστικοί παράγοντες. Το μέγεθος του όγκου, σε διάφορες διαβαθμίσεις, συσχετίζεται με την πρόγνωση κυρίως εξαιτίας της δυνατότητας εφαρμογής θεραπευτικών πρακτικών σε συγκεκριμένου μεγέθους όγκους (βλέπε λήμμα σχετικό με την θεραπεία). Το μονήρες και η πολυεστιακότητα του όγκου έχει επίσης αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με την πρόγνωση, ενώ σε ορισμένα συστήματα θεωρείται προγνωστική, αν και ευρύτατη ως κατηγορία, η νόσος και των δύο ηπατικών λοβών. Η παρουσία κάψας πέριξ του όγκου έχει μελετηθεί περιορισμένα ως προγνωστικός δείκτης (266). Έχει όμως προταθεί ότι η παρουσία κάψας αυξάνει την κλίση πίεσης εντός του όγκου διευκολύνοντας την επέκταση καρκινικών κυττάρων μέσω του συστήματος της πυλαίας (267). Η ίδια η πίεση του όγκου, όπως υπολογίζεται υπερηχογραφικά, πρόσφατα αποδείχθηκε προγνωστικός παράγοντας σχετιζόμενος με χαμηλή επιβίωση (268). Η ανάδειξη αγγειακής ή εξωηπατικής επέκτασης του όγκου σε απεικονιστικό έλεγχο ευνόητα συναρτάται με επιδείνωση της πρόγνωσης και συμπεριλαμβάνεται σε όλα τα

προγνωστικά συστήματα με ποικίλο ορισμό, με ιδιαίτερη έμφαση στην θρόμβωση της πυλαίας (269)-(271).

Ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχει περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ηπατική επάρκεια με βάση το σύστημα Child-Pugh, καθώς οι παράμετροί του μπορούν να εκτιμηθούν κλινικά και εργαστηριακά (εκτός ίσως από την παρουσία ελάχιστου, υποκλινικού, ασκίτη).

1.4.5. Ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες

Ποικίλες ιστολογικές παράμετροι έχουν διερευνηθεί σχετικά με την χρησιμότητά τους ως προγνωστικοί δείκτες. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ανάγκη πρακτικότητας και άμεσης εφαρμογής ενός προγνωστικού συστήματος και τις τεχνικές δυσχέρειες μιας επεμβατικής πράξης όπως η βιοψία, αλλά και την αποσπασματική ακόμη γνώση σχετικά με τα γεγονότα της ογκογένεσης σε μοριακό επίπεδο. Σε γενικότερη θεώρηση, είναι ευνόητο ότι η διαφοροποίηση του νεοπλασματος συσχετίζεται με την πρόγνωση. Η παρουσία έντονης φλεγμονώδους διήθησης σε ιστολογικά δείγματα έχει επίσης συστηματικά συσχετισθεί με εξαιρετική πενταετή επιβίωση, ενώ έμμεσα παρόμοιος ρόλος μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία νεκρώσεων (272). Ο ρόλος της παρουσίας οιστρογονικών υποδοχέων στην πρόγνωση συζητήθηκε ήδη στο λήμμα 1.4.1. Ποικίλες μελέτες σχετικά με την έκφραση σε δείγματα βιοψίας ΗΚΚ μορίων όπως του συμμετέχοντα στην αγγειογένεση vascular endothelial growth factor (VEGF) (273), του ICAM-1 (274) και άλλων μορίων προσκόλλησης (όπως οι κατενίνες, η οστεοποντίνη, η λαμινίνη-5) (275), ή μεταλλοπρωτεϊνών (276), έχουν συσχετίσει τα αποτελέσματα με την πρόγνωση. Η έκφραση γονιδίων όπως του MAGΕ από το ΗΚΚ έχει συσχετισθεί με καλύτερη διαφοροποίηση και πρόγνωση (277). Αντίθετα, η έκφραση κυτοκερατίνης 19 (CK 19) συσχετίζεται με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό (278). Η συσχέτιση της έκφρασης

της πρωτεΐνης κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) στο μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα σε ασθενείς με ΗΚΚ με την επιβίωση και την τάση υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή σε ζωικά μοντέλα δεν μπορεί πλέον να επιφέρει πιθανές θεραπευτικές συσχετίσεις, μετά την απόσυρση των περισσότερων ανταγωνιστών της COX-2 από την αγορά (279). Κατά πόσον η προγνωστική σημασία της θα διερευνηθεί περαιτέρω παραμένει άγνωστο. Η αναζήτηση έκφρασης συγκεκριμένων υποδοχέων πέραν των οιστρογονικών αποτελεί άγνωστης σημασίας ακόμη τμήμα διαφόρων πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων (που αναλύονται στα αντίστοιχα λήμματα). Άλλοι μοριακοί δείκτες που έχουν ενοχοποιηθεί στην επαγωγή βαριάς πρόγνωσης στο ΗΚΚ περιλαμβάνουν την πυρηνική συσσώρευση p53 και την υψηλή έκφραση του δείκτη κυτταρικού κύκλου mdm2 (280).

Οι συνηθέστεροι ιστολογικοί παράγοντες που ενέχονται στην πρόγνωση είναι ουσιαστικά παθολογοανατομικές εκφάνσεις κλινικών ή απεικονιστικών παραμέτρων: έτσι, η μικροαγγειακή διήθηση σε ιστολογική εξέταση επιφέρει αντίστοιχα δυσμενή πρόγνωση με την μακροαγγειακή διήθηση που μπορεί να ανιχνεύεται με τις σύγχρονες ακτινολογικές μεθόδους, ενώ η παρουσία δορυφόρων εστιών ΗΚΚ μικρής διαμέτρου που δεν αναδεικνύονται ακτινολογικά μπορούν να ανιχνευθούν ιστολογικά με ασφάλεια μόνο μετά από μεταμόσχευση ήπατος οπότε και ολόκληρο το ήπαρ είναι διαθέσιμο για ιστολογική εξέταση.

Μια μείζων παράμετρος που επιδρά στην πρόγνωση είναι η ιστολογική ενεργότητα τυχόν υποκείμενης χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας και η ιστολογική βαθμολόγηση τυχόν υποκείμενης ηπατικής βλάβης. Έχει καταδειχθεί σε πολλές ιστολογικές μελέτες ότι η ενεργότητα και η βαρύτητα της ηπατίτιδας σχετίζονται τόσο με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, όσο και με εν γένει μικρότερη επιβίωση (281)-(283). Από την άλλη, η ιστολογική ενεργότητα και η βαρύτητα της ηπατικής βλάβης (σε σχέση με την

παρουσία και τον βαθμό ίνωσης) (284) μπορούν έμμεσα, πρακτικότερα, και ταχύτερα, να προσδιορισθούν μέσω κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων (285).

1.4.6. Προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης

Η παραδοσιακή σταδιοποίηση που εφαρμόζεται στις περισσότερες συμπαγείς νεοπλασίες είναι αυτή με το ακρωνύμιο TNM (286) που αντιστοιχεί στα χαρακτηριστικά του όγκου, την παρουσία επιχώριας λεμφαδενικής επέκτασης, και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων αντίστοιχα. Πρόκειται για σύστημα με κοινά αποδεκτή γλώσσα, το οποίο όμως παραγνωρίζει ότι στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων συνυπάρχει και μη νεοπλασματική ηπατική παθολογία που συμβάλλει σε μείζονα βαθμό στη νοσηρότητα και την θνησιμότητα. Επιπλέον, πρόκειται για σύστημα που βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε ιστολογικά δεδομένα (π.χ. η εκτίμηση της λεμφαδενικής επέκτασης) με αποτέλεσμα να είναι περιορισμένης πρακτικότητας σε μη χειρουργικούς ασθενείς. Πολλαπλές μελέτες έχουν εκτιμήσει την αποτελεσματικότητά του στην προγνωστική σταδιοποίηση του ΗΚΚ, με σχεδόν καθολικό συμπέρασμα ότι δεν ενδείκνυται η χρήση του (287). Πρόσφατες απόπειρες τροποποίησής του από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) για την απλοποίησή του και την προσθήκη στοιχείων σχετικά με την υπολειπόμενη ηπατική λειτουργία οδήγησαν εκ νέου σε ένα δυσκίνητο, ιστολογικά εξαρτώμενο προγνωστικό σύστημα, όπως θα αναλυθεί και στο ειδικό μέρος (288). Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει την ταξινόμηση κατά TNM, όπως και τα προγνωστικά συστήματα που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

- Μια ακριβώς αντίθετη προσέγγιση είναι η εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς με ΗΚΚ με βάση μόνο δεδομένα σχετικά με την ηπατική επάρκεια, και αγνοώντας τα

χαρακτηριστικά του ίδιου του όγκου. Πρόκειται για θεώρηση που βασίζεται εξ ολοκλήρου στην χρήση του συστήματος Child-Pugh αξιολόγησης της ηπατικής επάρκειας, είναι πρακτική και απλή, δοκιμασμένη ευρύτατα στην εκτίμηση της ηπατικής παθολογίας, αλλά και πάλι αποτελεί μερική θεώρηση της διττής οντότητας που τις περισσότερες φορές αποτελεί το ΗΚΚ.

Πολλαπλές απόπειρες εφαρμογής συστημάτων ταξινόμησης παρουσιάσθηκαν την τελευταία τριακονταετία. Το πρώτο προγνωστικό σύστημα μικτής θεώρησης του ΗΚΚ που γνώρισε ευρύτερη αποδοχή, και εξακολουθεί να αποτελεί σημείο αναφοράς για όλα τα νεώτερα συστήματα ταξινόμησης ήταν αυτό του Okuda που παρουσιάσθηκε το 1984 (289)-(290). Πρόκειται για σύστημα απλό, βασιζόμενο σε κλινικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά δεδομένα που είναι ευχερώς προσπελάσιμα. Η ανάπτυξη νεώτερων συστημάτων βασίσθηκε σε αιτιάσεις ότι το σύστημα Okuda ήταν υπερβολικά απλό, με αποτέλεσμα την κοινή κατηγοριοποίηση ετερογενών ομάδων ασθενών με ΗΚΚ.

Τα περισσότερα νεώτερα συστήματα που προέκυψαν την τελευταία δεκαετία λειτουργούν με κοινή φιλοσοφία, βασιζόμενα στην χρήση παραμέτρων σχετικών τόσο με τον ίδιο τον όγκο όσο και με την υπολειπόμενη ηπατική λειτουργία. Οι παράμετροι αυτοί προέρχονται συνήθως από πολυπαραγοντικές αναλύσεις ασθενών με ΗΚΚ. Η ετερογένεια των αναλυόμενων ασθενών και η διαφορετική προσέγγιση ως προς τον κύριο στόχο της κάθε ταξινόμησης ερμηνεύουν την ετερογένεια και των συστημάτων αυτών. Τα ευρύτερα αποδεκτά από τα συστήματα ταξινόμησης που προήλθαν από πολυπαραγοντική ανάλυση είναι το Ιταλικό CLIP (Cancer of the Liver - Italian Program) (291)-(292), το Κινεζικό CUPPI (Chinese University Prognostic Index) (293), και το Γαλλικό προγνωστικό σύστημα (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire- GETCH) (294) (Πίνακας 3). Ένα άλλο

σύστημα με ευρύτατη, σχεδόν επιθετική εφαρμογή είναι το Ισπανικό BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), σύστημα ταξινόμησης που ουσιαστικά αποτελεί έναν τοπικό θεραπευτικό αλγόριθμο που ενσωματώνει ποικίλες παραμέτρους σε ένα σύνθετο πλαίσιο με τελικό σημείο αναφοράς την θεραπευτική προσέγγιση (295). Έχουν προκύψει επίσης αλληπάλληλες προγνωστικές συστηματικές προσεγγίσεις από Ιαπωνικές ομάδες μελέτης, όπως το JIS, που άλλοτε εστιάζουν σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού με ΗΚΚ και άλλοτε δεν καταφέρνουν να εκτιμώνται ευρύτερα (296)-(298), καθώς και μια, επίσης περιορισμένου γενικότερου ενδιαφέροντος, ταξινομητική προσέγγιση Αυστριακών ερευνητών (VISUM-HCC) (299). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε συστήματος και η ευχέρεια εφαρμογής του μπορεί να εκτιμηθούν από τον Πίνακα 3. Παρατηρεί κανείς ότι ορισμένα από τα νέα προγνωστικά μοντέλα δεν εστιάζουν μόνο σε παραμέτρους του όγκου και της ηπατικής δυσλειτουργίας, αλλά χρησιμοποιούν και υποκειμενικές παραμέτρους της γενικότερης υγείας του ασθενούς, όπως το performance status. Τα ερωτήματα που ευνότητα τίθενται είναι ποιο από τα παραπάνω προγνωστικά συστήματα συνδυάζει περισσότερο επιτυχημένα την πρακτικότητα με την ακριβή εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών, και πώς λειτουργούν αυτά τα προγνωστικά μοντέλα εν γένει σε ασθενείς με ΗΚΚ αλλά και σε διάφορες υποομάδες ασθενών. Η εμπειρία που υπάρχει από την σύγκριση διαφόρων προγνωστικών μοντέλων είναι περιορισμένη για δύο λόγους: τα περισσότερα από αυτά είναι πρόσφατης εφαρμογής, ενώ πιθανώς η επιθυμία ανάδειξης υπεροχής κάποιου συστήματος από μια ομάδα μελετητών οδηγεί σε μελέτες σχεδιασμένες ατελώς, είτε περιλαμβάνοντας μόνο κάποια από τα συστήματα ταξινόμησης, είτε εστιάζοντας σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Έτσι, το προγνωστικό σύστημα CLIP εμφανίζεται άλλοτε ανώτερο του συστήματος Okuda και άλλοτε κατώτερο, ανάλογα με την ομάδα μελετητών που εφαρμόζει την σύγκριση

και την ομάδα πληθυσμού που επιλέγεται (300)-(311). Η πρώτη στην βιβλιογραφία προοπτική εκτίμηση όλων των συστημάτων ταξινόμησης σε ομάδα ασθενών με ΗΚΚ, η ανάλυση της χρηστικότητας και χρησιμότητάς τους, η ανάλυση των αδυναμιών κάθε συστήματος όπως συνάγονται από την κλινική εφαρμογή τους, και η ανάδειξη παραμέτρων που απουσιάζουν από τα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης παρά τα δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους στην πρόγνωση αποτελούν κομμάτι του ειδικού μέρους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης του ΗΚΚ.

Σύστημα ταξινόμησης*	Παράμετροι που χρησιμοποιούνται	Ταξινόμηση
TNM	<p><u>Μέγεθος όγκου</u> (T1 μονήρες, κάτω των 2 cm χωρίς αγγειακή διήθηση, T2 μονήρες, άνω των 2 cm ή κάτω των 2 cm με αγγειακή διήθηση, ή πολυεστιακό του ενός λοβού κάτω των 2 cm, T3 μονήρες άνω των 2 cm με αγγειακή διήθηση, ή πολυεστιακό άνω των 2 cm, T4 πολυεστιακό των δύο λοβών, ή διήθηση, μείζονος αγγειακού κλάδου) <u>Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων</u> (N0 όχι, N1 ναι) <u>Μεταστάσεις</u> (M0 όχι, M1 ναι)</p>	<p>I: T1N0M0 II: T2N0M0 III: T3 ή N1, M0 IVa: T4, M0 IVb: M1</p>
Child-Pugh	<p><u>Ασκίτης</u> (απών, ελάχιστος, ή σοβαρός) <u>Εγκεφαλοπάθεια</u> (απουσία, σταδίων 1-2, ή σταδίων 3-4) <u>INR**</u> (<1,7-1,7 έως 2,3->2,3) <u>Αλβουμίνη ορού</u> (>3,5-2,8 έως 3,5-<2,8, σε gr/dl) <u>Χολερυθρίνη ορού</u> (<2-2 έως 3->3, σε mg/dl)***</p>	<p>Βαθμολόγηση 1,2,3 αντίστοιχα και συνολικό άθροισμα: A: 5-6 B: 7-9 C: >10</p>
Okuda	<p><u>Μέγεθος όγκου</u> (όριο 50% του ήπατος σε εγκάρσια τομή) <u>Ασκίτης</u> (κλινικός ή όχι) <u>Αλβουμίνη ορού</u> (όριο 3 gr/dl) <u>Χολερυθρίνη ορού</u> (όριο 3 mg/dl)</p>	<p>Βαθμολόγηση 0,1 αντίστοιχα με συνολικό άθροισμα: I: 0 II: 1-2 III: 3-4</p>
CLIP	<p><u>Στάδιο Child-Pugh</u> <u>Μορφολογία όγκου</u> (μονήρες κάτω του 50% του ήπατος, πολυζώδες κάτω του 50%, άνω του 50%) <u>α-φαιτοπρωτεΐνη</u> (όριο 400 ng/ml) <u>Θρόμβωση πύλαας</u> (όχι ή ναι)</p>	<p>Βαθμολόγηση 0,1,2 και 0,1 αντίστοιχα και συνολικό άθροισμα: Πρόγνωση ανάλογη του αθροίσματος (0;1,2,3,4,6)</p>
CUPI	<p><u>Στάδιο TNM</u> (I/II:-3 βαθμοί, III: -1, IV:0) <u>Συμπτωματολογία</u> (-4 σε απουσία) <u>Ασκίτης</u> (+3) <u>α-φαιτοπρωτεΐνη</u> >500 ng/ml (+2) <u>Χολερυθρίνη ορού</u> (<2: 0, 2-3: +3, >3: +4, σε mg/dl) <u>Αλκαλική φωσφατάση</u> (>200 U/l: +3)</p>	<p>Συνολικό άθροισμα: Χαμηλού κινδύνου: έως 1 Μέσου κινδύνου: 2-7 Υψηλού κινδύνου: 8 και άνω</p>
GETCH	<p><u>Δείκτης Karnofsky</u> (<80%: +3) <u>Χολερυθρίνη ορού</u> (>2,5 mg/dl: +3) <u>Αλκαλική φωσφατάση ορού</u> (αν διπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού και άνω: +2) <u>α-φαιτοπρωτεΐνη</u> >35 ng/ml (+2) <u>Απόφραξη πύλαας</u> (αν ναι:+1)</p>	<p>Συνολικό άθροισμα: A: 0 B: 1-5 C: 6 και άνω</p>
BCLC	<p><u>Μέγεθος όγκου</u> (μονήρης ή 3 όγκοι κάτω των 3 cm, πολυεστιακός, με εξωηπατική επέκταση ή αγγειακή διήθηση) <u>Στάδιο Okuda</u> <u>Στάδιο Child-Pugh</u> <u>Performance status</u> (0,1-2, 3-4) <u>Πύλαα υπέρταση</u> <u>Χολερυθρίνη ορού</u> (αυξημένη ή όχι)</p>	<p>Αλγόριθμος ταξινόμησης: D: αν performance status 3-4, ή Child-Pugh C, Okuda III C: αν performance status 1-2, ή εξωηπατική επέκταση/ αγγειακή διήθηση B: αν πολυζώδες, με performance status 0 και Child-Pugh A-B και Okuda I-II A4: αν τρεις όγκοι κάτω των 3 cm με performance status 0 και Child-Pugh A-B και Okuda I-II A3: αν μονήρης όγκος με performance status 0 και πύλαα υπέρταση και αυξημένη χολερυθρίνη A2: αν μονήρης όγκος με performance status 0 και πύλαα υπέρταση και φυσιολογική χολερυθρίνη A1: αν μονήρης όγκος με performance status 0 χωρίς πύλαα υπέρταση και φυσιολογική χολερυθρίνη</p>

* Βλέπε κείμενο για τις συντομογραφίες

** INR: International normalized ratio, παράμετρος του χρόνου προθρομβίνης

*** <4-4 έως 10->10 σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση



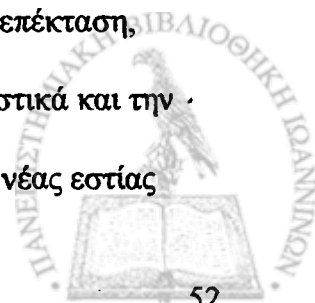
1.5 Θεραπευτική προσέγγιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Η θεραπευτική προσέγγιση του ΗΚΚ αναδεικνύει περισσότερο από κάθε άλλον τομέα την ανάγκη πολυπαραγοντικής προσέγγισης του νοσήματος, καθώς ιδανικά απαιτεί την ενεργό συνεργασία χειρουργού, κλινικού ογκολόγου, επεμβατικού ακτινολόγου, και κυριότερα ηπατολόγου/ γαστρεντερολόγου, με την ενεργό βοήθεια άλλων ειδικοτήτων όπως του παθολογοανατόμου και πιθανώς του ειδικού της ιολογίας. Ο στόχος κάθε θεραπευτικής προσέγγισης είναι η καταλληλότερη δυνατή αντιμετώπιση του όγκου χωρίς παράλληλη αποδιοργάνωση της συνήθως υποκείμενης, ενίοτε εύθραυστης, ηπατικής μη νεοπλασματικής παθολογίας.

Παραδοσιακά το ΗΚΚ θεωρούνταν νόσος με βαρύτερη πρόγνωση και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, με την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών στις περισσότερες ιστορικές σειρές να εμφανίζουν επιβίωση μικρότερη του ενός έτους. Αυτά τα δεδομένα επιβίωσης μεταβάλλονται ταχέως πλέον, ειδικότερα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με ΗΚΚ, ως αποτέλεσμα της εφαρμογής μέτρων παρακολούθησης των ομάδων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ αλλά και της σταδιακής τελειοποίησης ποικίλων θεραπευτικών εφαρμογών που στοχεύουν στην ίαση. Παράλληλα, η αναγνώριση της διττής φύσης του ΗΚΚ (νεοπλασία και ηπατική δυσλειτουργία) δημιουργεί πλαίσιο δοκιμών ποικίλων παρηγορητικών και υποστηρικτικών αγωγών όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια.

1.5.1. Μεταμόσχευση ήπατος

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (OLT) αποτελεί θεωρητικά την ιδανική αντιμετώπιση κάθε περίπτωσης ΗΚΚ που δεν εμφανίζει εξωηπατική επέκταση, καθώς δεν εξαιρεί μόνο τον όγκο αλλά παράλληλα αντιμετωπίζει οριστικά και την υποκείμενη ηπατική παθολογία και εξαλείφει τον κίνδυνο εμφάνισης νέας εστίας



ΗΚΚ, είτε de novo είτε ως υποτροπή. Η πρόοδος στον τομέα των μεταμοσχεύσεων ήπατος εμφάνισε ανάλογη πορεία και στον χώρο της αντιμετώπισης του ΗΚΚ, με σταδιακή αναγνώριση των σχετικών και απόλυτων ενδείξεων και αντενδείξεων OLT. Η αρχική εμπειρία βασίστηκε σε μεταμοσχεύσεις ήπατος σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΗΚΚ, ενίοτε φέροντες ευμεγέθεις όγκους ή εμφανίζοντες σημαντική παράλληλη υποκείμενη παθολογία, με αποτέλεσμα τα ποσοστά επιβίωσης να είναι χαμηλά (21-47% τριετής επιβίωση) και τα ποσοστά υποτροπής υψηλά (29-54%). Οι πρώιμες αυτές μελέτες όμως βοήθησαν ώστε να καταδειχθεί η υποομάδα ασθενών που πλέον θεωρείται η πλέον κατάλληλη για θεραπευτική αντιμετώπιση με OLT. Η συσχέτιση της υποτροπής ΗΚΚ μετά από μεταμόσχευση με το μέγεθος του όγκου, τον αριθμό των βλαβών, την παρουσία λεμφαδενικής επέκτασης, την ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου, και την παρουσία αγγειακής διήθησης, καθορίζει το σημερινό πλαίσιο υποψηφίων για OLT ασθενών με ΗΚΚ: πρόκειται για ασθενείς με έναν όγκο μέγιστης διαμέτρου μικρότερης των 5 εκατοστών, ή έως και τρεις όγκους μέγιστης διαμέτρου κάτω των 3 εκατοστών, χωρίς εμφανή ακτινολογικά αγγειακή διήθηση (αν και αυτό δεν επιπροβάλλεται απαραίτητα σε ιστολογικό δεδομένο). Επιπρόσθετα οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει αποδεδειγμένα να μην έχουν εξωηπατική επέκταση της νόσου, ή άλλα συστηματικά νοσήματα που να αυξάνουν δραματικά την θνησιμότητα της διαδικασίας της μεταμόσχευσης ή ακόμη και της μετέπειτα μακράς περιόδου ανοσοκαταστολής. Από την άλλη, ασθενείς χωρίς σημαντική υποκείμενη ηπατική παθολογία θεωρητικά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από επιπλοκές της περιόδου ανοσοκαταστολής, σε σχέση με τον κίνδυνο που θα εμφάνιζαν άνευ μεταμόσχευσης ήπατος από την υπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. Οι περισσότερες μελέτες πλέον εμφανίζουν υψηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, που προσεγγίζουν το 75%, με ποσοστά υποτροπών κάτω του 15%, ενώ ικανοποιητικά

ποσοστά επιβίωσης μπορεί να επιτευχθούν ακόμη και αν τα ανατομικά όρια μεγέθους επεκταθούν σχετικά (ένας όγκος μέγιστης διαμέτρου κάτω των 6,5 εκατοστών ή έως και τρεις όγκοι με μέγιστη διάμετρο 4,5 εκατοστά). Η θνησιμότητα της OLT βαίνει συνεχώς μειούμενη όσο η σχετική εμπειρία πολλαπλασιάζεται (312)-(316). Η παρακολούθηση των ασθενών και οι θεραπευτικές επιλογές στην βραχεία και μακροπρόθεσμη περίοδο ανοσοκαταστολής είναι πλέον σαφώς καθορισμένες, και επιτρέπουν την περαιτέρω αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Το μείζον όμως πρόβλημα που παραμένει είναι η έλλειψη επαρκών μοσχευμάτων, θέμα με παραμέτρους θρησκευτικές, κοινωνικές, και πολιτικές, για να αντιταρέλθουν τις οποίες οι ειδικοί έχουν εφαρμόσει ποικίλες τακτικές.

Η έλλειψη οργάνων μεταμόσχευσης είναι διαρκώς επιδεινούμενη μάστιγα, καθώς η εξέλιξη της υποστηρικτικής φροντίδας, η ενημέρωση των ίδιων των ασθενών, και η βελτίωση των συστημάτων πρόνοιας ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνουν δραματικά τον αριθμό των υποψηφίων ασθενών για μεταμόσχευση χωρίς παράλληλη αύξηση του αριθμού των δοτών. Πέραν της ανάγκης εφαρμογής επικοινωνιακής πολιτικής από πλευράς της πολιτείας αλλά και των ειδικών σχετικά με την δωρεά οργάνων, στην περίπτωση του ΗΚΚ τίθενται και επιπρόσθετα ερωτήματα που ανήκουν στον τομέα της φιλοσοφίας της ιατρικής, και δεν μπορούν να απαντηθούν παρά μόνο συμβατικά. Συγκεκριμένα, εφόσον η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την ύστατη θεραπευτική αντιμετώπιση και μη καρκινοματωδών καταστάσεων, όπως πάσης φύσεως κιρρώσεως ή περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, ποια είναι η άριστη διαβάθμιση, και σε ποιο πλαίσιο προτεραιότητας πρέπει να τοποθετούνται οι ασθενείς με ήδη γνωστή νεοπλασία με την μορφή του ΗΚΚ, με δεδομένη ήδη την ανεπάρκεια μοσχευμάτων για ασθενείς χωρίς νεοπλασία; Η κοινή προσέγγιση αυτού του θέματος, όπως διαμορφώνεται από

φιλοσοφικές προσεγγίσεις του ίδιου του καρκίνου θα τοποθετούσε τους ασθενείς με ΗΚΚ στην ύστατη βαθμίδα προτεραιότητας. Ακόμη περισσότερο, θα απαιτούσε την πλήρη λειτουργία ενός παγκόσμιου δικτύου ανταλλαγής οργάνων (κάτι όμως που θα σήμαινε την μαζική κατανάλωση των προσφερόμενων μοσχευμάτων σε ενδημικές αναπτυσσόμενες χώρες: η διττή πολιτική χροιά αυτού του ζητήματος θα αποτελούσε αντικείμενο ενός τόμου τουλάχιστον). Η προσέγγιση του θέματος με βάση τις αρχές της ιατρικής των αποδείξεων απαιτεί απλά μια εκτεταμένη προοπτική ανάλυση (ή αν τα στοιχεία από τις υπάρχουσες μελέτες είναι επαρκή μια μετα-ανάλυση) δύο πολύ μεγάλων σε αριθμό ομάδων ασθενών, με συγκρινόμενα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και συγκρινόμενο βαθμό ηπατικής επάρκειας και ένδειξης για μεταμόσχευση όπως θα καθοριζόταν με βάση το σύστημα Child-Pugh, μία ομάδα με παράλληλη ύπαρξη ΗΚΚ που εμπίπτει στα τρέχοντα κριτήρια επιλογής για OLT, και μια δεύτερη ομάδα χωρίς ΗΚΚ. Η σύγκριση της επιβίωσης αυτών των ομάδων μετά από μεταμόσχευση ήπατος θα επέτρεπε να εκτιμηθεί απόλυτα κατά πόσον η παρουσία ΗΚΚ επιβαρύνει την πρόγνωση, και συνεπώς θα καθόριζε απόλυτα την θέση τέτοιων ασθενών στην προτεραιότητα για OLT. Τα μόνα σχετικά τέτοια δεδομένα προέρχονται από την ετήσια αναφορά στις Ηνωμένες Πολιτείες από το Δίκτυο Δωρεάς Οργάνων (United Network for Organ Sharing, UNOS) (317), η οποία εμφανίζει μικρότερη πενταετή επιβίωση μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ΗΚΚ σε σύγκριση με όλες τις άλλες αιτιολογικές κατηγορίες μεταμόσχευσης (59% έναντι 69-81%), τα στοιχεία όμως αυτής της σύγκρισης δεν ήταν προσαρμοσμένα σε συγκρίσιμα μεγέθη ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν χρησιμοποιηθεί ένα προσαρμοσμένο μοντέλο σε αυτά τα στοιχεία, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης φθάνουν το 61%, σε σύγκριση με 69-84% των άλλων κατηγοριών. Επιπλέον, η ίδια η αναφορά παρέχει στοιχεία σχετικά με την θνησιμότητα του πρώτου έτους μετά την

μεταμόσχευση, αναδεικνύοντας το ΗΚΚ ως την δεύτερη σε συχνότητα αιτιολογική κατηγορία (μετά την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα), αιτιολογούμενο σε ποσοστό 20,9% των θανάτων του πρώτου έτους. Η τρέχουσα προσέγγιση του θέματος εστιάζει στην σύνθετη ανάπτυξη ενός συστήματος βαθμολόγησης, που έχει εφαρμοσθεί μέσω του UNOS και το οποίο ονομάζεται MELD (Model for End-stage Liver Disease) score (318), εφαρμόζεται, όχι μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, σε ασθενείς τόσο με ΗΚΚ όσο και χωρίς ΗΚΚ, και χρησιμοποιεί ως παραμέτρους ηπατικής επάρκειας τον χρόνο προθρομβίνης, και τα επίπεδα χολερυθρίνης και κρεατινίνης ορού, και ως παραμέτρους βαθμολόγησης του ΗΚΚ τον αριθμό και το μέγεθος του όγκου.

Μάλιστα, το σύστημα αυτό κατηγορήθηκε ότι στην αρχική του μορφή πριμοδοτούσε ασθενείς με ΗΚΚ με βάση την βαθμολόγησή τους, με αποτέλεσμα πλέον να εφαρμόζει διαφορετική, μικρότερης προτεραιότητας βαθμολόγηση για τους ασθενείς αυτούς. Η εφαρμογή του παρ' όλ' αυτά είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού των μεταμοσχεύσεων ήπατος που διενεργούνται για ασθενείς με ΗΚΚ. Σύμφωνα με την ετήσια αναφορά του UNOS, ενώ το ποσοστό αυτό για τα έτη 1993-2001 κυμαινόταν μεταξύ 2,7% και 3,5%, το ποσοστό αυτό υπερδιπλασιάστηκε το 2002, φθάνοντας το 7,3%, ποσοστό όμως που ακόμη χαρακτηρίζεται υπερβολικά χαμηλό στην ετήσια αναφορά (319).

Το δεύτερο μείζον πρόβλημα όσον αφορά την εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος σε ασθενείς με ΗΚΚ έχει να κάνει έμμεσα με την έλλειψη οργάνων, και αναφέρεται στην μακρά περίοδο αναμονής μεταξύ της διάγνωσης και της τελικής ανεύρεσης μοσχεύματος. Όπως κάθε ηπατική παθολογία, πόσο μάλλον κάθε νεοπλασματική παθολογία, το ΗΚΚ εξελίσσεται σε αυτό το διάστημα με αποτέλεσμα ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση στην διάγνωση να μην εμπίπτουν πλέον στα σχετικά κριτήρια. Το ζήτημα γίνεται ακόμη σημαντικότερο αν ληφθεί υπόψη ο

διαρκώς αυξανόμενος αριθμός υποψηφίων για μεταμόσχευση που δεν αντιστοιχεί σε αύξηση των προσφερόμενων μοσχευμάτων, και που έχει ήδη οδηγήσει σε δραματική αύξηση του μέσου χρόνου αναμονής, με συνακόλουθη φυσικά αύξηση του ποσοστού ασθενών που εξελίσσουν σημαντική νόσο στο διάστημα αυτό και παύουν να είναι υποψήφιοι θεραπευτικής προσέγγισης. Τα στοιχεία από την ετήσια αναφορά του UNOS για το 2003 θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν παραπλανητικά για την παγκόσμια πραγματικότητα, και έχουν να κάνουν με την εφαρμογή του MELD score, που όπως ήδη αναφέρθηκε προσδίδει υψηλή βαθμολογία σε ασθενείς με ΗΚΚ. Έτσι, στις Ηνωμένες Πολιτείες ο χρόνος έως την μεταμόσχευση του 10% ασθενών με όγκους σταδίου T1 ήταν 82 ημέρες, και για ασθενείς με όγκους σταδίου T2 36 ημέρες. Το ποσοστό όμως των ασθενών σε λίστα αναμονής ήταν πολύ μικρό (232 ασθενείς το 2002). (Επιπλέον η ίδια αναφορά σημειώνει την υψηλότερη θνησιμότητα των ασθενών με ΗΚΚ που βρίσκονται σε λίστα αναμονής σε σχέση με άλλες ομάδες ασθενών, και που φθάνει τα 163 ανά 1.000 έτη ασθενών). Θεωρείται δεδομένο ότι ο χρόνος αναμονής είναι ακόμη μεγαλύτερος σε πολλά κέντρα που δεν χρησιμοποιούν παρόμοια συστήματα προτεραιότητας ασθενών με ΗΚΚ (320)-(321).

Εναλλακτικές προσεγγίσεις έχουν προκύψει για την αντιμετώπιση τόσο της ένδειας μοσχευμάτων όσο και της καθυστέρησης στον χρόνο αναμονής. Όσον αφορά την ένδεια μοσχευμάτων, η λογικότερη προσέγγιση, η οποία αποτελεί πλέον και την κοινή λογική αντιμετώπισης ασθενών με ένδειξη για OLT παγκοσμίως, είναι η εφαρμογή άλλης θεραπευτικής προσέγγισης, όπως για παράδειγμα η χειρουργική εκτομή, σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυνται και οι δύο προσεγγίσεις (βλέπε ανάλυση στο επόμενο λήμμα). Όσον αφορά την παρατεταμένη παραμονή σε λίστα αναμονής μεταμόσχευσης με την επακόλουθη αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, δύο είναι οι κύριες στρατηγικές που έχουν εφαρμοσθεί: η χρήση

επικουρικών θεραπειών και η ευρύτερη εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος από ζώντες δότες.

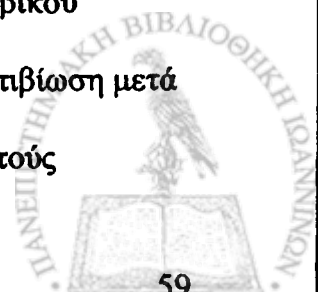
Οι επικουρικές θεραπείες πριν από μεταμόσχευση ήπατος περιλαμβάνουν χειρισμούς όπως ο χημειοεμβολισμός και η συστηματική χημειοθεραπεία, που θα αναλυθούν στα σχετικά λήμματα. Η λογική της εφαρμογής τους είναι η ελάττωση ή τελική σταθεροποίηση του σταδίου του όγκου έτσι ώστε ο ασθενής να παραμένει κατάλληλος υποψήφιος για OLT (322)-(323).

Όσον αφορά την μεταμόσχευση από ζώντα δότη, θεωρείται πλέον ως μια αποδεκτή εναλλακτική λύση στην ένδεια μοσχευμάτων και τον παρατεταμένο χρόνο παραμονής στην λίστα αναμονής, με αυξανόμενη εφαρμογή και αποδεδειγμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για ασθενείς που αναμένεται να βρεθούν σε λίστα αναμονής για διάστημα μεγαλύτερο των 7 μηνών (324)-(325). Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη ξεκίνησε στην Ασία, όπου συγκεκριμένοι θρησκευτικοί περιορισμοί σχετικά με την λήψη νεκρομοσχευμάτων περιορίζουν σημαντικά την διαθεσιμότητα μοσχευμάτων (326)-(327). Η εμπειρία στην Δύση εξακολουθεί να είναι περιορισμένη: με βάση και πάλι την ετήσια αναφορά του UNOS, ενώ το διάστημα 1998-2001 υπήρξε μια σημαντική πρόοδος στην εφαρμογή αυτής της μεθόδου, το 2002 τα ποσοστά εφαρμογής της ελαττώθηκαν σημαντικά, κάτι που πιθανώς σχετίζεται με την ευρεία δημοσιοποίηση ενός θανάτου ζώντα δότη κατά την διαδικασία λήψης του μοσχεύματος, αλλά και δύο αναφορών που ανέδειξαν σημαντική στατιστικά νοσηρότητα για τους ζώντες δότες (ποσοστό 14% μειζόνων επιπλοκών) (328)-(329). 358 μεταμοσχεύσεις από ζώντες δότες διενεργήθηκαν συνολικά το 2002 στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκ των οποίων οι 18 (περίπου 5%) ήταν σε ασθενείς με ΗΚΚ (συνολικά 109 ασθενείς με ΗΚΚ από το 1993). Η προσαρμοσμένη τριετής επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ ήταν 64%, σημαντικά μικρότερη όλων των υπολοίπων

κατηγοριών πλην της οξείας ηπατικής νέκρωσης. Η ευρύτερη εφαρμογή της μεταμόσχευσης από ζώντες δότες απαιτεί την επέκταση της γνώσης σχετικά με τα πιθανά επακόλουθα για τον ζώντα δότη, και επί του παρόντος αποτελεί περιορισμένη σε εξειδικευμένα κέντρα και λίγους ασθενείς, οριακά πειραματική, μέθοδο.

1.5.2. Χειρουργική εκτομή

Η χειρουργική εκτομή αποτελεί επίσης δυναμική προσέγγιση ίασης σε ασθενείς με καλά καθορισμένα χαρακτηριστικά της νόσου. Το μείζον μειονέκτημά της σε σχέση με την μεταμόσχευση ήπατος είναι ότι δεν αντιμετωπίζει ταυτόχρονα την υποκείμενη ηπατική παθολογία, καταλείποντας έτσι μια εμμένουσα νοσολογική και δυναμικά προκαρκινωματώδη οντότητα στον ασθενή. Από την άλλη, πρόκειται για χειρουργική επέμβαση σαφώς απλούστερη της μεταμόσχευσης, που με κατάλληλη προεγχειρητική απεικονιστική οριοθέτηση των ορίων εκτομής μπορεί να οδηγήσει σε πενταετή επιβίωση αντίστοιχη αυτή της μεταμόσχευσης ήπατος σε επιλεγμένους ασθενείς. Επιπλέον, δεν θέτει τον ασθενή στην μακρά περίοδο ανοσοκαταστολής με όλους τους συνακόλουθους κινδύνους αυτής. Εξάγεται με ευχέρεια συνεπώς το συμπέρασμα ότι σε ασθενείς χωρίς κίρρωση ή ασθενείς με πρόωμη (για παράδειγμα σταδίου A κατά το σύστημα Child-Pugh) κίρρωση, οι οποίοι εμφανίζουν μακρό προσδόκιμο επιβίωσης αν αντιμετωπισθεί επιτυχώς το ΗΚΚ, η χειρουργική εκτομή εμφανίζει πλεονεκτήματα έναντι της μεταμόσχευσης ήπατος (330)-(331). Πέραν της σταδιοποίησης της ηπατικής επάρκειας κατά Child-Pugh, ο προσανατολισμός προς εκτομή ή μεταμόσχευση μπορεί να διενεργηθεί με βάση την παρουσία ή όχι κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης (καθοριζόμενης ως παρουσίας κισμών οισοφάγου ή σπληνομεγαλίας με συνοδό θρομβοπενία, ή κλίσης πίεσης ηπατικού φλεβικού δικτύου >10 mm Hg) και αυξημένης χολερυθρίνης ορού. Η πενταετής επιβίωση μετά από χειρουργική εκτομή σε περίπτωση παρουσίας ενός από τους δύο αυτούς



παράγοντες ελαττώνεται στο 50%, και σε περίπτωση παρουσίας και των δύο παραγόντων στο 25%. Εναλλακτική προσέγγιση, ευρύτατα διαδεδομένη στην Ιαπωνία, αποτελεί ο έλεγχος της ηπατικής επάρκειας με βάση το ποσοστό κατακράτησης του indocyanine-green. Ειδικότερα η παρουσία πυλαίας υπέρτασης συσχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο (της τάξης του 50%) διεγχειρητικής ή άμεσης μετεγχειρητικής ηπατικής αποδιοργάνωσης, ακόμη και σε ασθενείς με κίρρωση σταδίου A κατά Child-Pugh (332)-(333). Ο αποκλεισμός των ασθενών με κίρρωση ως υποψηφίων χειρουργικής εκτομής από την άλλη, με δεδομένη την ένδεια μοσχευμάτων, θα περιόριζε σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές.

Ο ιδανικός υποψήφιος για χειρουργική εκτομή συνεπώς είναι ασθενής με έναν όγκο μεγαλύτερης διαμέτρου μικρότερης των 5 εκατοστών, ο οποίος εμφανίζει σημαντική ηπατική επάρκεια ή απουσία υποκείμενης ηπατικής παθολογίας ώστε να ενέχει ελαττωμένο κίνδυνο ηπατικής αποδιοργάνωσης μετά την εκτομή (334)-(336). Η διεγχειρητική θνησιμότητα είναι πλέον περιορισμένη (1-3%), αν και σε ιστορικές σειρές έφθανε έως και ποσοστό 10% (337). Το ποσοστό υποτροπών όμως μπορεί, ακόμη και με επιλεγμένες υποομάδες ασθενών με ΗΚΚ, να φθάσει έως 70%, είτε ως *de novo* ηπατοκαρκινογένεση από το υποκείμενο ηπατικό παρέγχυμα, είτε ως μακροσκοπική εκδήλωση υπολειμματικής νόσου λόγω μη αναγνώρισης δορυφόρων βλαβών κατά την εκτομή ή μη εκτομής επί υγιών ορίων (338)-(339). Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών μετά από εκτομή μπορεί να εξασφαλίσει σε κάποιον αριθμό ασθενών την εκ νέου πρώιμη διάγνωση και να οδηγήσει σε αντίστοιχη αντιμετώπιση, αν δε συντρέχουν πλέον λόγοι μεταμόσχευσης. Η πτωχή ιστολογική διαφοροποίηση θεωρείται επίσης προγνωστικός παράγοντας υποτροπής, ενώ η πρώιμη (εντός έτους) υποτροπή θεωρείται ότι φέρει χείριστη πρόγνωση (340).

Για την αποφυγή υποτροπής ή την ελαχιστοποίηση των ποσοστών αυτής μετά από χειρουργική εκτομή έχουν προταθεί διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που περιλαμβάνουν τον επικουρικό χημειοεμβολισμό (που σε μία μελέτη διπλασίασε την πενταετή επιβίωση) (341), αλλά και την βραχυθεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, ή την χρήση ρετινοειδών και ανοσοθεραπείας, προσεγγίσεις που αναλύονται και στα σχετικά λήμματα στη συνέχεια.

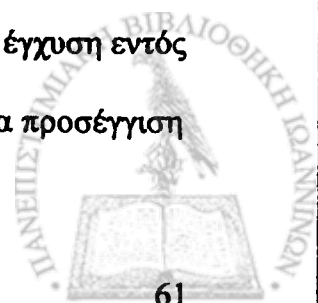
Η χειρουργική εκτομή μπορεί να εφαρμοσθεί με θεραπευτικό σκοπό και σε περιπτώσεις μεγαλύτερων όγκων: αποτελέσματα από εκτομή σε μονήρεις όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου έως και 8,8 εκατοστών ήταν ενθαρρυντικά όσον αφορά την επιβίωση, με δεδομένη πάντα την συνοδό ηπατική επάρκεια (342).

Σε ασθενείς με δεδομένο ΗΚΚ που εμπίπτει στα κριτήρια τόσο της μεταμόσχευσης όσο και της χειρουργικής εκτομής, η απόφαση για διενέργεια της μίας ή της άλλης θεραπευτικής μεθόδου συνήθως εξαρτάται από μη ιατρογενείς παράγοντες, όπως η έλλειψη μοσχευμάτων. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την επιβίωση μετά από μεταμόσχευση και μετά από εκτομή σε κοινή ομάδα ασθενών με ΗΚΚ, και ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων αναδεικνύει απλώς την υπεροχή όσον αφορά την επιβίωση της μεταμόσχευσης σε ασθενείς με κίρρωση (343)-(345).

Με δεδομένη την έλλειψη μοσχευμάτων, μια λογική προσέγγιση είναι η ευρύτερη εφαρμογή χειρουργικής εκτομής, με διενέργεια μεταμόσχευσης σε περιπτώσεις διεγχειρητικής ή πρώιμης μετεγχειρητικής ηπατικής απορρύθμισης ή σε περιπτώσεις πρώιμης (εντός έτους) υποτροπής (346)-(347).

1.5.3. Διαδερμική έγχυση νεκρωτικών ουσιών

Η τρίτη δυνητικά θεραπευτική προσέγγιση στο ΗΚΚ είναι η διαδερμική έγχυση εντός του όγκου ουσιών με στόχο την επακόλουθη νέκρωσή του. Πρόκειται για προσέγγιση



με μακρά παράδοση και εμπειρία, με ευνότητα μικρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση τόσο με την χειρουργική εκτομή όσο και με την μεταμόσχευση, που όμως, όπως και η εκτομή, δεν αντιμετωπίζει την συνήθως παρούσα υποκείμενη ηπατική παθολογία, καταλείποντας έτσι εστία νοσηρότητας και δυνητικά καρκινωματώδους μετασχηματισμού.

Η συνηθέστερη πρακτική περιλαμβάνει την καθοδηγούμενη απεικονιστικά παρακέντηση της παθολογικής εστίας του ηπατικού παρεγχύματος και την σταδιακή, από το άπω προς το εγγύς άκρο, έγχυση καθαρής αλκοόλης, σε συνολική ποσότητα 8-10 ml. Συνήθως επαρκεί μία συνεδρία για όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου κάτω των 3 εκατοστών, ενώ σε μεγαλύτερους όγκους μπορεί να διενεργηθούν επαναληπτικές συνεδρίες (348)-(349). Πρόκειται για διαδικασία με ελάχιστη θνησιμότητα και χαμηλό ποσοστό επιπλοκών (περίπου 1,7%, που περιλαμβάνουν τμηματική ηπατική νέκρωση, κοιλιακό άλγος από διαρροή αλκοόλης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αιμοχολία, πλευριτική συλλογή, ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, εμφύτευση του όγκου στην πορεία της βελόνης, και ηπατική ανεπάρκεια). Ηπια παροδική πυρετική κίνηση τις ημέρες αμέσως μετά την διενέργεια της έγχυσης οφείλεται στη νέκρωση του όγκου.

Ο μηχανισμός δράσης της αλκοόλης είναι μικτός, και καταλήγει στην ιστική ισχαιμία μέσω κυτταρικής αφυδάτωσης, αγγειακής απόφραξης, και τήξης και νέκρωσης.

Πολλές σειρές από εξειδικευμένα κέντρα με έγχυση αλκοόλης σε ασθενείς με ΗΚΚ καταδεικνύουν αξιόλογα ποσοστά επιβίωσης τα οποία μπορεί να προσεγγίζουν και το 80% τριετούς επιβίωσης (350)-(353). Η επιβίωση είναι συναρτώμενη του σταδίου κατά Child-Pugh της υποκείμενης κίρρωσης. Αξιόλογη εμπειρία υπάρχει και με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου άνω των 5 εκατοστών, με σχετικά ικανοποιητικά ποσοστά επιβίωσης, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς αυτοί δεν θεωρούνται

υποψήφιοι ίασης με τα τρέχοντα δεδομένα (354). Για ασθενείς με όγκους μεγάλου μεγέθους, μια εναλλακτική, περιορισμένα εφαρμοσμένη προσέγγιση, είναι η πρότερη απόπειρα ελάττωσης του μεγέθους του όγκου με χημειοεμβολισμό, με επακόλουθη έγχυση αλκοόλης εντός αυτού (355).

Υποτροπή του όγκου εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά μετά από έγχυση αλκοόλης, και παραδόξως φαίνεται να ευνοείται και από την παρουσία κάψας στο νεόπλασμα: ενώ θεωρητικά αυτή η παρουσία κάψας θα επέτρεπε την ύψιστη συγκέντρωση και δράση της αλκοόλης, φαίνεται ότι ο αποκλεισμός της διάχυσής της σε γειτονικούς ιστούς σχετίζεται με απώτερη υποτροπή της νόσου από τους ιστούς αυτούς(356)-(359).

Αντί της αλκοόλης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί τριγλωροακετικό οξύ (360)-(362) ή ακόμη και απλός θερμός (363) ή αλκαλικός (364) ορός.

Περιορισμένη είναι η εμπειρία σχετικά με μια τροποποίηση της έγχυσης αιθανόλης, που στοχεύει αντί του ίδιου του όγκου την τροφοδοτούσα τον όγκο αρτηρία (365).

Η διαδερμική έγχυση αιθανόλης εντός του όγκου είναι ουσιαστικά η μόνη μη εγχειρητική προσέγγιση στο ΗΚΚ η οποία μπορεί επί του παρόντος να θεωρηθεί ως στοχεύουσα την ίαση, και η εφαρμογή της σε ασθενείς που εμπίπτουν στα κριτήρια του μεγέθους και του αριθμού των εστιών ΗΚΚ αλλά που δεν θεωρούνται για άλλους λόγους χειρουργικοί υποψήφιοι αποδίδει ικανοποιητικά, κατώτερα των ριζικών θεραπειών, αλλά σαφώς υψηλά ποσοστά επιβίωσης με ελάχιστη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι αντενδείξεις για την διενέργειά της, πέραν των γνωστών της παρακέντησης/ βιοψίας ήπατος (μαζικός ασκίτης, αιμορραγική διάθεση) περιλαμβάνουν και τον αποφρακτικό ίκτερο (συσχέτιση με χολοπεριτόναιο).

1.5.4. Θερμοπηξία

Η θερμοπηξία με ηλεκτρικό ρεύμα (radiofrequency ablation-RFA) είναι μοντέρνα μέθοδος αντιμετώπισης του ΗΚΚ, που βασίζεται σε παρόμοια φιλοσοφία με αυτή της έγχυσης αιθανόλης, στην επαγωγή τοπικά μιας μορφής καταπληξίας στα κύτταρα του όγκου, που ανάλογα με την μέθοδο μπορεί να είναι χημική ή θερμική. Η RFA χρησιμοποιεί δύο ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετούνται είτε διαδερμικά υπό απεικονιστική καθοδήγηση είτε λαπαροσκοπικά ή σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση (ιδιαίτερα σε επιπολής ή ευμεγέθεις όγκους), με το ένα ηλεκτρόδιο εν τω βάθει εντός του όγκου, και δια των οποίων διέρχεται ηλεκτρικό ρεύμα για διάστημα αρκετών λεπτών, επάγοντας εκτεταμένη θερμική νέκρωση. Η επακόλουθη ιστική τήξη αυξάνει αιφνίδια την ιστική αντίσταση, σηματοδοτώντας έτσι το πέρας της διαδικασίας και διασφαλίζοντας την αποφυγή περαιτέρω βλάβης. Τα ποσοστά επιτυχίας είναι ικανοποιητικά: σε μια μεγάλη σειρά ασθενών το 47% εμφάνισε ολική νέκρωση του όγκου, και το 31% υφολική νέκρωση (οριζόμενη ως νέκρωση άνω του 90% του όγκου). Η τριετής επιβίωση για ασθενείς με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου μικρότερης των 3 εκατοστών προσεγγίζει το 68%, αλλά το ποσοστό υποτροπών είναι κι εδώ πολύ υψηλό (άνω του 50% εντός δύο ετών) (366)-(368). Το θεωρητικό πλεονέκτημα της RFA έναντι της διαδερμικής έγχυσης αλκοόλης είναι ότι για όγκους του ίδιου μεγέθους, απαιτούνται λιγότερες συνεδρίες με RFA για πλήρη αντιμετώπιση, ενώ πρόσφατες συγκριτικές μελέτες ανέδειξαν οριακή υπεροχή της RFA όσον αφορά την ανταπόκριση για όγκους μικρού μεγέθους (369)-(371). Όμως, παρά την περιορισμένη εμπειρία, θεωρείται δεδομένο ότι ο αριθμός και η βαρύτητα των επιπλοκών της RFA είναι κατά πολύ μεγαλύτερα αυτών της έγχυσης αλκοόλης. Πέραν του θανάτου κατά την διενέργεια της RFA ή επεισοδίων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, οι επιπλοκές περιλαμβάνουν καρδιακές αρρυθμίες, ηπατικά

αποστήματα, πνευμοθώρακα και πλευριτικές συλλογές, επίμονο εμπύρετο, και ηπατική ανεπάρκεια (372). Μεμονωμένες αναφορές αυξημένων ποσοστών μεταφοράς καρκινικών κυττάρων στην πορεία του ηλεκτροδίου έχουν επίσης υπάρξει (373).

Σε εξειδικευμένα κέντρα, η τεχνική αυτή θα μπορούσε να αποτελεί τμήμα προσέγγισης ασθενών που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος (374)-(376).

Περιορισμένη είναι η εμπειρία σχετικά με τον συνδυασμό της RFA με παράλληλο αποκλεισμό της τροφοδοτούσας αρτηρίας για πολλαπλασιασμό της επαγόμενης από το ηλεκτρικό ρεύμα βλάβης (377).

Η θερμοπηξία με μικροκύματα (percutaneous microwave coagulation therapy-PMCT) αποτελεί ουσιαστικά μια παραλλαγή της RFA που επάγει θερμική τήξη και νέκρωση μέσω ηλεκτροδίων, όχι χρησιμοποιώντας ηλεκτρικό ρεύμα αλλά εκπομπή μικροκυμάτων (στα 60 Watt για 2 περίπου λεπτά) (378)-(379). Η χρήση της είναι περιορισμένη, και μια συγκριτική μελέτη με την έγχυση αιθανόλης ανέδειξε σχεδόν εφάμιλλα αποτελέσματα (380). Η μέθοδος αυτή όμως μπορεί να απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό συνεδριών για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος, αν και ίσως το προφίλ των παρενεργειών να είναι ευμενέστερο (381). Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με εμβολισμό για βελτίωση του αποτελέσματος που επιτυγχάνεται σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα (382) ή με ταυτόχρονη διακοπή της αιματικής ροής για βελτιστοποίηση του αποτελέσματος (383).

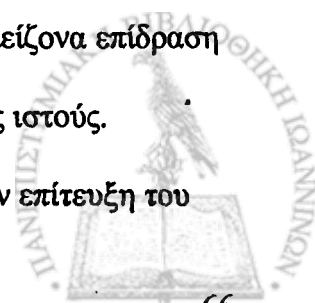
Η θερμοπηξία με χρήση laser βρίσκεται ακόμη σε αρχόμενο κλινικό επίπεδο (384)-(385), πιθανώς όμως στο μέλλον να αποτελέσει μείζονα εναλλακτική προσέγγιση (386).

1.5.5. Κρυοπηξία

Ουσιαστικά ανάλογης φιλοσοφίας με τις προηγούμενες μεθόδους είναι και η κρυοπηξία (επαγωγή νέκρωσης και τήξης των ιστών μέσω αιφνίδιας ψύξης τους) (387). Η εφαρμογή της όμως τείνει να εγκαταλειφθεί καθώς η περιορισμένη εμπειρία ανέδειξε μείζονα μειονεκτήματα: απαιτεί χειρουργική επέμβαση, τα ποσοστά τριετούς επιβίωσης ακόμη και για ασθενείς με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου κάτω των 5 εκατοστών είναι κατώτερα των αντίστοιχων ποσοστών άλλων μεθόδων (περίπου 50%), έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένη μελέτη ότι υπολείπεται παρόμοιων μεθόδων (388), και το σημαντικότερο συνοδεύεται από πληθώρα σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που περιλαμβάνουν τραυματισμό των χοληφόρων, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ηπατική ρήξη, νεφρική ανεπάρκεια, και, στο 1% των ασθενών συστηματική καταπληξία από ψύχος (cryoshock syndrome), σύνδρομο θανατηφόρο (389)-(390).

1.5.6. Χημειοεμβολισμός

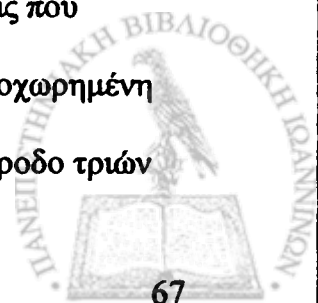
Ο χημειοεμβολισμός αποτελεί μια ευρύτατα διαδεδομένη μέθοδο μερικής αντιμετώπισης του ΗΚΚ, με εφαρμογές επικουρικές ριζικών θεραπειών, αλλά και παρηγορικές. Πρόκειται για μια σύνθετη μέθοδο, με στοιχεία φαρμακευτικής ογκολογίας και επεμβατικής ακτινολογίας που εκμεταλλεύεται μια βασική αρχή του ΗΚΚ σχετικά με την αιμάτωσή του: το υπεραγγειακό συνήθως ΗΚΚ αιματώνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό του από την ηπατική αρτηρία, σε αντίθεση με το περιβάλλον, μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα, το οποίο αιματώνεται μικτά, τόσο από την ηπατική αρτηρία όσο και (κυρίως) από το σύστημα της πυλαίας (391). Έτσι, ο αποκλεισμός του τροφοδοτικού κλάδου του νεοπλάσματος θα έχει μείζονα επίδραση στο νεόπλασμα (ισχαιμική νέκρωση) αλλά όχι και στους γειτονικούς ιστούς. Παράλληλα, ο καθετηριασμός κλάδου της ηπατικής αρτηρίας για την επίτευξη του



αποκλεισμού της επιτρέπει να προηγηθεί έγχυση χημειοθεραπευτικών παραγόντων τοπικά, ώστε να επιτευχθεί μέγιστη συγκέντρωσή τους στο επιθυμητό σημείο δράσης χωρίς να εκτίθενται υγιείς σωματικοί ιστοί στην τοξικότητά τους.

Ο αποκλεισμός του τροφοδοτικού του νεοπλάσματος κλάδου της ηπατικής αρτηρίας γίνεται μετά από καθετηριασμό του και χρησιμοποιεί διάφορες ουσίες όπως σκόνη ή μικροσφαιρίδια αφρού ζελατίνης. Η καταλληλότητα των χρησιμοποιούμενων ουσιών ώστε να αποφεύγεται η ενσφήνωσή τους σε αρτηριόλια με επακόλουθη στένωση των χοληφόρων και/ή συσσώρευση χολής έχει πλέον τελειοποιηθεί. Στο μίγμα της χημειοθεραπευτικής ουσίας μπορούν να προστεθούν και διάφορα έλαια όπως η ουσία Lipiodol (Laboratoire Guerbet, Γαλλία), με στόχο την σταδιακή, σε διάστημα εβδομάδων, αποδέσμευση της χημειοθεραπευτικής ουσίας τοπικά για βελτιστοποίηση της δράσης της (392). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης χημειοθεραπευτικής ουσίας (393), αν και ορισμένες συγκριτικές μελέτες υποστηρίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της σισπλατίνης (394)-(396), λόγω φαρμακοκινητικής (397). Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης εκτεταμένα η δοξορουβικίνη και η 5-επιδοξορουβικίνη.

Το θεωρητικό υπόβαθρο του χημειοεμβολισμού και η ευρεία εφαρμογή του, που συνηγορούν υπέρ σημαντικής αποτελεσματικότητας, έρχονται σε αντίθεση με τα υπάρχοντα δεδομένα από τις μελέτες της κλινικής εφαρμογής του. Παρά την κοινά αποδεκτή αναστολή της αγγειογένεσης και του περιορισμού της αύξησης του όγκου μέσω του χημειοεμβολισμού, καμία συγκριτική μελέτη μέχρι πρόσφατα δεν εμφάνισε αύξηση της επιβίωσης με την χρήση του χημειοεμβολισμού (398)-(402). Η λογική αυτής της παράδοξης διαπίστωσης εξηγείται πιθανώς ως εξής: οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό θεωρητικά έχουν μη χειρουργική, προχωρημένη νόσο, και συνεπώς δεδομένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας μετά από πάροδο τριών



για παράδειγμα ετών. Ο επιτυχής χημειοεμβολισμός δεν αυξάνει την επιβίωση γιατί η υποκείμενη νοσηρότητα είναι αρκετά σημαντική ώστε να εξασθενίσει το ωφέλιμο του χημειοεμβολισμού. Εναλλακτικά, μπορεί να υποτεθεί ότι οι όγκοι που απαντούν επιτυχώς στον χημειοεμβολισμό είναι αυτοί που θα εξελίσσονταν ούτως ή άλλως βραδέως, και συνεπώς ο χημειοεμβολισμός δεν μεταβάλλει την φυσική ιστορία της νόσου.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστήριξε την απουσία βελτίωσης της επιβίωσης με τον χημειοεμβολισμό (403), μια άλλη όμως μετα-ανάλυση, ερμήνευσε διαφορετικά τα συγκεντρωτικά στοιχεία αναδεικνύοντας αύξηση της επιβίωσης με την χρήση του χημειοεμβολισμού (404), ενώ μια τρίτη μετα-ανάλυση ανέδειξε μόνο οριακή βελτίωση της επιβίωσης (405)! Μια πρόσφατη μελέτη από την Ανατολική Ασία επίσης υποστήριξε σημαντική βελτίωση της τριετούς επιβίωσης, αλλά χρησιμοποίησε κλιμακούμενες δόσεις χημειοθεραπευτικών ουσιών, και επανειλημμένες συνεδρίες για την επίτευξη του αποτελέσματος (406).

Ο χημειοεμβολισμός είναι μια σχετικά ακίνδυνη μέθοδος, με θνησιμότητα σχετιζόμενη με την διενέργειά του να προσεγγίζει το 5%. Άλλο ένα 5% των ασθενών εμφανίζει σοβαρές επιπλοκές, όπως ηπατικό απόστημα, θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας ή του συστήματος της πυλαίας, μαζική νέκρωση του όγκου, εξελκώσεις του ανώτερου γαστρεντερικού, και ισχαιμική χολοκυστίτιδα. Ήπιες διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας παρατηρούνται συχνά και είναι παροδικές, όπως και το «σύνδρομο μετά από εμβολισμό», που χαρακτηρίζεται από πυρετό, εμέτους, και βύθιο άλγος του δεξιού υποχονδρίου, και απαντά συνήθως σε κορτικοστεροειδή (407)-(409). Η αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού είναι άμεσα εξαρτώμενη του μεγέθους του όγκου, με αναφερόμενα ποσοστά τριετούς επιβίωσης της τάξης ακόμη και του 100% για όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου μικρότερης των 2

εκατοστών, αλλά αντίστοιχα ποσοστά έως και 16% για όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου άνω των 5 εκατοστών (410). Ποικίλα χαρακτηριστικά του όγκου και του υποκείμενου ηπατικού παρεγχύματος συσχετίζονται με την επιτυχία του χημειοεμβολισμού σε διάφορα προγνωστικά μοντέλα, και περιλαμβάνουν τις τιμές της α-φetoπρωτεΐνης ορού, το εύρος κατάληψης του ηπατικού παρεγχύματος από τον όγκο, την παρουσία θρόμβωσης πυλαίας, το σύστημα Child-Pugh, την παρουσία κάψας, αλλά και χαρακτηριστικά της ταχύτητας ανάπτυξης του όγκου (411)-(415).

Παραλλαγή του χημειοεμβολισμού αποτελεί η απλή εντοπισμένη έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών σε κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, ή οποία μπορεί να διενεργείται με επαναλαμβανόμενους καθετηριασμούς και bolus απόδοση της ουσίας, είτε με μόνιμο καθετηριασμό και τοποθέτηση αντλίας σταδιακής απελευθέρωσης της ουσίας. Πρόκειται όπως είναι προφανές για εξεζητημένη μέθοδο, με ποικίλες τεχνικές δυσχέρειες, και επακόλουθα πλειάδα επιπλοκών, που περιλαμβάνουν αγγειακά συμβάντα όπως διαρροή από τον καθετηριασμό, αγγειακή επιλοϊμωξη, ψευδοανευρύσματα και μυκωτικά ανευρύσματα, περιφερικά σηπτικά έμβολα και σπλαγχνικά θρομβωτικά επεισόδια, αλλά και χημική ηπατίτιδα και σκλήρυνση των χολαγγείων ως αποτέλεσμα της δράσης των χημειοθεραπευτικών ουσιών. Η εντοπισμένη έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών έχει διερευνηθεί περιορισμένα στην κλινική πράξη, χωρίς να αναδειχθούν πλεονεκτήματά της σε σχέση με την συστηματική χημειοθεραπεία, και χαμηλά ποσοστά απάντησης του όγκου συνολικά (416).

1.5.7. Συστηματική χημειοθεραπεία

Υπάρχουν ποικίλες κλινικές δοκιμές παρηγορικής χορήγησης διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, τα οποία στο γενικό σύνολό τους ανέδειξαν περιορισμένα ποσοστά ανταπόκρισης του όγκου και



μηδαμινή επίδραση στην επιβίωση. Η δεδομένη τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων πολλαπλασιάζεται σε έδαφος κίρρωσης και δημιουργεί κινδύνους αναζωπύρωσης πιθανής υποκείμενης χρόνιας ηπατίτιδας λόγω ανοσοκαταστολής (417). Έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, σε μεμονωμένη χορήγηση ή συνδυασμούς που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη και συγγενείς της ουσίες, 5-φθοριουρακίλη, στρεπτοζοτοσίνη, νιτροζουρίες, ετοποσίδη και τενιποσίδη, σισπλατίνη, μιτομυκίνη C, νεοκαρζινοστατίνη, βινκριστίνη, κλοφαζιμίνη, και μιτοξαντρόνη (418)-(433). Πρόσφατο ενδιαφέρον για την δράση της γεμισιταμίνης έχει οδηγήσει σε διάφορες, μη καταληκτικές, μελέτες (434)-(437). Μόνο μία μελέτη συνέκρινε την συστηματική χημειοθεραπεία με την απλή υποστηρικτική αγωγή, με απογοητευτικά αποτελέσματα και υψηλή θνησιμότητα (438). Η συστηματική χημειοθεραπεία ως μέθοδος αντιμετώπισης του ΗΚΚ, ακόμη και σε παρηγορικό επίπεδο, έχει πρακτικά εγκαταλειφθεί, παρά τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές που εμφανίζονται κατά καιρούς στην βιβλιογραφία.

1.5.8. Ακτινοθεραπευτική προσέγγιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Η επιτυχής αντιμετώπιση ενός όγκου του ήπατος θα απαιτούσε ολική δόση ακτινοβολίας της τάξης τουλάχιστον των 50 Gy, δόση πολύ μεγαλύτερη αυτής που είναι επαρκής για να επάγει σοβαρή τοξική ηπατίτιδα, και που υπολογίζεται περίπου στα 33 Gy (439). Πρακτικά λοιπόν δεν υπάρχει ρόλος για την συστηματική ακτινοθεραπεία στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ, ακόμη και αν η πρόοδος στην στερεοταξία της χορήγησης της ακτινοβολίας θα επέτρεπε την εντοπισμένη ανατομικά χορήγηση δόσης. Περιορισμένες τέτοιες μελέτες ανέδειξαν μεν κάποια ανταπόκριση του όγκου, αλλά παράλληλα και σημαντική τοξικότητα, και υπολειπόμενη επίδραση στην επιβίωση σε σχέση με άλλες μεθόδους αντιμετώπισης (440)-(443).



Μια άλλη ακτινοθεραπευτική πρακτική περιλαμβάνει την εκλεκτική ενδαρτηριακή έγχυση ισοτόπων ιωδίου-131. Πρόκειται για μέθοδο φιλόδοξη στον επιστημονικό σχεδιασμό, αλλά εξωπραγματική πρακτικά, καθώς πέραν του κόστους απαιτεί απομόνωση του ασθενούς επί μακρόν, ως εκπέμποντος ραδιενέργεια (444).

Παραδόξως, υπάρχουν κλινικές μελέτες πάνω στην εφαρμογή της, που αναδεικνύουν μερική απάντηση του όγκου αλλά όχι ωφέλεια σε σχέση με την επιβίωση, ούτε ανωτερότητα σε σχέση με άλλες παρηγορικές μεθόδους (ακόμη και σε σχέση με την συστηματική χημειοθεραπεία) (445)-(449). Η παρουσία της στις θεραπευτικές επιλογές αποτελεί περισσότερο ένδειξη υπέρμετρης ιατρικής φιλοδοξίας και ανάγκης ανάδειξης κακώς εννοούμενης πρωτοπορίας, παρά πραγματική επιστημονική επιλογή.

1.5.9. Ορμονική θεραπεία

Η ορμονική αντιμετώπιση του ΗΚΚ αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας την τελευταία δεκαετία, απότοκης των επιτυχιών που παρατηρήθηκαν με αντίστοιχες προσεγγίσεις σε άλλα συμπαγή νεοπλάσματα.

Η ανάδειξη της παρουσίας υποδοχέων οιστρογόνων σε ιστολογικά δείγματα ΗΚΚ οδήγησε στην διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης, με μελέτες που εν μέρει καταδεικνύουν βελτίωση στην επιβίωση σε σχέση με την απλή υποστηρικτική αγωγή (450)-(452). Μεγάλες όμως μελέτες δεν ανέδειξαν τέτοια επίδραση (453)-(455), και περαιτέρω, η δράση της ταμοξιφαίνης σε μελέτες που ανέδειξαν αποτελεσματικότητα δεν συσχετιζόνταν με την έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (456). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (457) και μια ανασκόπηση του Cochrane database (458) των αποτελεσμάτων της δράσης της ταμοξιφαίνης στο ΗΚΚ ανέδειξε απουσία επίδρασης στην επιβίωση. Απογοητευτικά αποτελέσματα είχαν και κλινικές δοκιμές με χρήση αντι-ανδρογόνων ή αγωνιστών της LHRH (luteinizing

hormone-releasing hormone) όπως η φλουταμίδη, η λευπρολίδη (459)-(460), η τριπτορελίνη (461), και η μεγεστρόλη (462)-(463).

Η ανάδειξη της παρουσίας και υποδοχέων σωματοστατίνης σε ιστολογικά δείγματα ασθενών με ΗΚΚ, σε συνδυασμό με παράλληλες κλινικές δοκιμές της αποτελεσματικότητάς της σε άλλα κακοήθη νεοπλάσματα και την εμπειρία από την χορήγησή της σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους, έστρεψε το ενδιαφέρον προς πιθανή αποτελεσματικότητα της ίδιας, είτε της αναλόγου ουσίας οκτρεοτιδίου, στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών υπάρχει επί του παρόντος στην βιβλιογραφία, με εφαρμογή διαφόρων πρωτοκόλλων χορήγησης οκτρεοτιδίου σε διάφορες δόσεις: τα δοσολογικά σχήματα περιλαμβάνουν την καθημερινή χορήγηση υποδόριων δόσεων οκτρεοτιδίου, ή την άπαξ ανά μήνα χορήγηση οκτρεοτιδίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σε διαφορετικές δόσεις (20 και 30 μg). Οι δοκιμές αυτές απευθύνονται σε ασθενείς με προχωρημένη, μη χειρουργικά αντιμετωπίσιμη, αλλά όχι και τελική νόσο, και φαίνεται εν μέρει να καταδεικνύουν οριακή βελτίωση της επιβίωσης σε σύγκριση με απλή υποστηρικτική αγωγή ή άλλους παρηγορικούς χειρισμούς, αν και τα αποτελέσματα δεν αναπαράγονται σε όλες τις μελέτες (464)-(471). Μεμονωμένη εμπειρία υπάρχει και στην χρήση του οκτρεοτιδίου για την πρόληψη υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή. Η χρήση του οκτρεοτιδίου είναι σχετικά ευχερής και μη τοξική, με σημαντικότερη παρενέργεια να αποτελούν δοσοεξαρτώμενα συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Η παθολογοανατομική βάση της όποιας επίδρασής της στο ΗΚΚ έχει καθορισθεί σαφώς, και φαίνεται να σχετίζεται με κινητοποίηση μηχανισμών απόπτωσης (472)-(475) και εν μέρει μόνο με την παρουσία συγκεκριμένης υποομάδας υποδοχέων σωματοστατίνης, των SSTR3, οι οποίοι δεν εκφράζονται στο μη καρκινωματώδες ηπατικό παρέγχυμα. Έχει αποδειχθεί ότι μέσω των υποδοχέων αυτών, ενεργοποιείται

συσσώρευση της αντι-ογκογόνου πρωτεΐνης p53 με επακόλουθη πυροδότηση απόπτωσης (476).

Αποτελεί βεβαιότητα ότι μεγαλύτερες και λεπτομερέστερα σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές που διενεργούνται τώρα θα διαλευκάνουν την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Η εμπειρία από την χορήγηση οκτρεοτιδίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε ομάδα ασθενών της Βορειοδυτικής Ελλάδας αποτελεί θέμα του ειδικού μέρους.

1.5.10. Ανοσολογικές και αντι-αγγειογενετικές προσεγγίσεις στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Ο ρόλος της ιντερφερόνης στην αντιμετώπιση διαφόρων κακοηθών νεοπλασμάτων διευρύνθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, με αναγνώριση των ανοσοτροποποιητικών και αντι-αγγειογενετικών δράσεών της και επακόλουθη διερεύνηση της πιθανής δραστηριότητάς της και στον τομέα του ΗΚΚ. Ένα μείζον πρόβλημα που προέκυψε στην διερεύνηση αυτή ήταν ότι η ιντερφερόνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση των δύο μορφών χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας που ενοχοποιούνται αιτιολογικά στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΗΚΚ, και συνεπώς, η όποια δράση της μπορεί να είναι πολυσύνθετη, ή απλώς έμμεση. Είναι ήδη αποδεδειγμένο ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη, τόσο σε χρόνια HBV όσο (και κυρίως) και σε χρόνια HCV λοίμωξη μπορεί να επιδράσει ανασταλτικά στην ανάπτυξη ΗΚΚ.

Η ιντερφερόνη-β χρησιμοποιήθηκε σε μικρή μελέτη ως πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με ΗΚΚ και χρόνια HCV λοίμωξη που αντιμετωπίστηκαν με εκτομή ή έγχυση αλκοόλης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (477). Η παρηγορική αγωγή με ιντερφερόνη-α σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ ανέδειξε ανάμικτα αποτελέσματα σε

δύο μελέτες από την Κίνα (478) και την Ισπανία (479). Ο συνδυασμός ιντερφερόνης-α με άλλους χημειοθεραπευτικούς (κυρίως 5-φθοριοουρακίλη λόγω αποδεδειγμένης συνέργειας) ή ορμονικούς παράγοντες σε μία Ελληνική (480) και διάφορες Ασιατικές μελέτες ανέδειξε μέτρια αποτελεσματικότητα αλλά και σημαντική μυελοτοξικότητα (481)-(484).

Περαιτέρω μελέτες πιθανόν να διευρύνουν και να αποσαφηνίσουν τον ρόλο της ιντερφερόνης στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ.

Η θαλιδομίδη αποτελεί ουσία με ανοσοτροποποιητικές και αντι-αγγειογενετικές δράσεις. Η επανανακάλυψή της την τελευταία δεκαετία και η εφαρμογή της σε ποικίλες αιματολογικές και μη κακοήθειες έστρεψε το ενδιαφέρον και στον ρόλο της στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα από πειραματικά ζωικά μοντέλα (485) αλλά ανάμικτα προκαταρτικά αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές (486)-(489). Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την δράση της πενικιλλαμίνης στην αγγειογένεση του ΗΚΚ.

Περιορισμένα έχουν δοκιμασθεί στην κλινική πράξη, κυρίως σε επίπεδο πρόληψης υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή και ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα καθώς και ρετινοειδή όπως το πολυπρενοϊκό οξύ (490)-(491). Δεν μπορούν να εξαχθούν αποτελέσματα σχετικά με την χρήση τους πριν την ευρύτερη εφαρμογή τους, υπάρχουν όμως ενθαρρυντικές πειραματικές πληροφορίες σχετικά με υπερέκφραση υποδοχέα ρετινοειδών σε κύτταρα ΗΚΚ (492), και η αναστολή της ανάπτυξης του ΗΚΚ σε πειραματικό επίπεδο με την χρήση ρετινοειδών έχει αναλυθεί σε μοριακό επίπεδο (493).

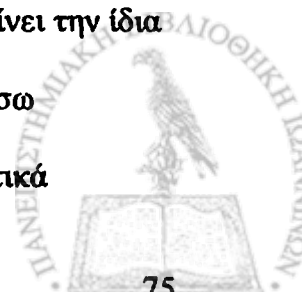
Μια άλλη προσέγγιση που βασίζεται στην χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη Ε και το trans-ρετινοϊκό οξύ, και που σε μεμονωμένες μελέτες ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης, απαιτεί περαιτέρω κλινική εκτίμηση (494).

Ο τομέας της αγγειογένεσης στην φυσική ιστορία των κακοηθών νεοπλασμάτων συγκέντρωσε σημαντικό ενδιαφέρον την τελευταία πενταετία, και μέρος αυτού του ενδιαφέροντος εστίασε στο ΗΚΚ. Με δεδομένη την αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της αγγειοτενσίνης II με την πυροδότηση της αγγειογένεσης, πειραματικές δοκιμές σε ζωικά μοντέλα εστίασαν και στην δράση των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) στην αναστολή της αγγειογένεσης του ΗΚΚ.

Το απώτερο σκεπτικό εστιάζει στην πιθανή χρήση τους όχι μόνο ως σταθεροποιητικών του νεοπλάσματος παραγόντων, αλλά και ως παραγόντων προληπτικής δράσης σε ασθενείς ομάδων υψηλού κινδύνου. Σε ζωικά πάντα μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένοι ΑΜΕΑ όπως η περινδοπρίλη, μέσω του ενεργού μεταβολίτη της περινδοπριλάτης, καταστέλλει την έκφραση από τον όγκο του vascular endothelial growth factor (VEGF), μείζονα παράγοντα της αγγειογένεσης, και αναστέλλει έτσι την αγγειογένεση του όγκου (495)-(496).

1.5.11. Μέτρα αντιμετώπισης της υποκείμενης παθολογίας σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Έχει ήδη επισημανθεί ότι σημαντικό ποσοστό της νοσηρότητας και θνησιμότητας του ΗΚΚ αποδίδεται όχι στο ίδιο το νεόπλασμα, αλλά στην συνήθως συνυπάρχουσα ηπατική κίρρωση. Η εφαρμογή των συνήθων υποστηρικτικών μέτρων της κίρρωσης και η αντιμετώπιση και πρόληψη των επιπλοκών της αποτελούν μείζονα παρέμβαση σε κάθε ασθενή με ΗΚΚ και κίρρωση, παρέμβαση που μπορεί να παρατείνει την ίδια την επιβίωση. Παράλληλα, η επαγρύπνηση για εμφάνιση νέων εστιών μέσω συστήματος παρακολούθησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε δυνητικά



θεραπευτική αγωγή για το ΗΚΚ επιτρέπει την εκ νέου πρόωμη διάγνωση τυχόν υποτροπής. Όπως ήδη αναλύθηκε, δεν μπορεί επί του παρόντος να υποστηριχθεί αξιόπιστα η εφαρμογή κάποιας συγκεκριμένης προληπτικής αγωγής για την αποφυγή τέτοιων υποτροπών, παρ' όλο που πολλοί παράγοντες δείχνουν ενθαρρυντικοί. Ο ρόλος της ειδικής αντι-υικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και ΗΚΚ έχει διερευνηθεί περιορισμένα (βλέπε και σχετικό λήμμα στο ειδικό μέρος).

1.5.12. Μελλοντικοί θεραπευτικοί προσανατολισμοί

Η γονιδιακή θεραπεία του ΗΚΚ αποτελεί σήμερα περισσότερο μια προκαταρκτικά σχεδιαζόμενη εφαρμογή (497). Από την άλλη, η συνεχιζόμενη πρόοδος στον τομέα της κατανόησης της μοριακής παθογένεσης του ΗΚΚ θα αναδείξει νέους στόχους σε μοριακό επίπεδο και νέες προσεγγίσεις αντιμετώπισης σε παρηγορικό κυρίως επίπεδο (498)-(499). Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι κάθε τέτοια νέα προσέγγιση απαιτεί μακρά εμπειρία για να τεκμηριωθεί ως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Το παράδειγμα των ανταγωνιστών COX-2, που συγκέντρωσαν ενδιαφέρον ως πιθανοί θεραπευτικοί μηχανισμοί με βάση την αυξημένη έκφραση COX-2 τόσο από ιστούς ΗΚΚ όσο και από το παρακείμενο ηπατικό παρέγχυμα, αλλά στη συνέχεια αποσύρθηκαν εν μέρει από την αγορά ως επιφέροντες μείζονα θνησιμότητα, είναι χαρακτηριστικό (500)-(501). Κατά πόσον ο δυνητικός ρόλος των ανταγωνιστών COX-2 μπορεί να αναπληρωθεί από την χρήση γενικότερων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), και με ποιο κόστος παρενεργειών, θα αποτελέσει μάλλον αναπάντητο ερώτημα. Ο ρόλος της αναστολής της HMG-CoA αναγωγής με στατίνες όπως η πραβαστατίνη, θα διερευνηθεί επίσης στο μέλλον μετά τα πρώτα ενθαρρυντικά παρηγορικά αποτελέσματα Ιαπωνικής κλινικής μελέτης (502).



Η όποια σχετική πρόοδος βέβαια μοιάζει αδύνατο να στερήσει από την μεταμόσχευση ήπατος τον πρωτεύοντα ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση, πόσο μάλλον καθώς οι εξελίξεις στον τομέα των μεταμοσχεύσεων και της ανοσοκαταστολής θα επιτρέψουν την περαιτέρω βελτίωση της επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών. Η ανάγκη ανεύρεσης επαρκών μοσχευμάτων αποτελεί θέμα κοινωνικής εκπαίδευσης και πολιτικής βούλησης. Η ύστατη αντιμετώπιση του ΗΚΚ είναι βέβαια η πρόληψή του, είτε μέσω ελαχιστοποίησης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ως αιτιολογικού παράγοντα μέσω προγραμμάτων μαζικών εμβολιασμών, είτε με την ανεύρεση εμβολίου για την χρόνια ηπατίτιδα C, είτε με την επαρκή εφαρμογή τελειοποιημένων προγραμμάτων παρακολούθησης και πρώιμης διάγνωσης.

*Φυσική ιστορία και θεραπευτικοί χειρισμοί
στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

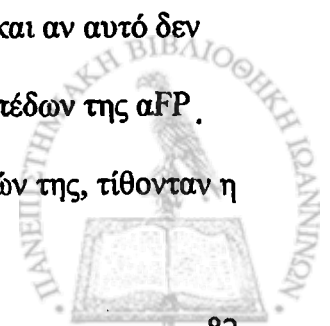


2.1. Μέθοδοι και ασθενείς.

Για την ανάλυση της φυσικής ιστορίας και των θεραπευτικών επιλογών του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) ήταν απαραίτητη η δημιουργία μιας βάσης αναφοράς και παρακολούθησης, η οποία, σύμφωνα και με την παγκόσμια τρέχουσα πρακτική, επιλέχθηκε να είναι η Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η παρακολούθηση των ασθενών από την Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, πάντα σε συνεργασία με πληθώρα άλλων ειδικοτήτων, θα επέτρεπε την διερεύνηση, παρακολούθηση, και αντιμετώπιση όλων των τυχόν υποκείμενων καταστάσεων που λειτουργούν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ, με παράλληλη ευρύτερη δυνατότητα θεραπευτικών επιλογών, με βάση προγνωστικές παραμέτρους που σε μεγάλο βαθμό άπτονται της Ηπατογαστρεντερολογίας. Δημιουργήθηκε έτσι ένα δίκτυο συνεργασίας βάσει του οποίου οποιοδήποτε περιστατικό με τρέχουσα ή πιθανή διάγνωση ΗΚΚ που προσέρχονταν σε οποιοδήποτε τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ή στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Χατζηκώστα», με την σύμφωνη βέβαια γνώμη των ασθενών για την περαιτέρω αντιμετώπισή τους, παραπεμπόταν για εκτίμηση στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Επιπλέον, διερευνήθηκαν τα αρχεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και της Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Χατζηκώστα», για την παλαιότερη νοσηλεία/ παρακολούθηση ασθενών με διάγνωση ΗΚΚ, και επιλέχθηκαν ορισμένοι ασθενείς με αδιαμφισβήτητη τέτοια διάγνωση και επαρκείς, όπως θα αναλυθεί στην συνέχεια, πληροφορίες για περαιτέρω επιδημιολογική επεξεργασία και εκτίμηση θεραπευτικών πρακτικών που ακολουθήθηκαν.

2.1.1. Μέθοδοι διάγνωσης

Για να θεωρηθεί ότι κάποιος ασθενής έπασχε από ΗΚΚ απαιτήθηκε η κατάδειξη της διάγνωσης αυτής σε ιστολογικό δείγμα βιοψίας ήπατος. Η βιοψία ήπατος στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν κατευθυνόμενη υπό ακτινολογικό έλεγχο με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία (CT), σε σπάνιες όμως περιπτώσεις καθολικής επέκτασης του νεοπλάσματος διενεργούνταν τυφλή βιοψία από εξειδικευμένο προσωπικό της Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδας. Σε μεμονωμένη περίπτωση η διαγνωστική για ΗΚΚ βιοψία ήπατος διενεργήθηκε τυφλά στα πλαίσια εκτίμησης άλλου είδους ηπατικής παθολογίας (χρόνια ενεργός ηπατίτιδα Β), με το ΗΚΚ να αποτελεί τυχαίο εύρημα. Με δεδομένη όμως την δυσχέρεια διενέργειας βιοψίας ήπατος σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με πιθανό ΗΚΚ, και με βάση τις διεθνώς αποδεκτές πρακτικές (238)-(239), η διάγνωση του ΗΚΚ μπορούσε να τεθεί και σε απουσία βιοψίας ήπατος, με βάση αυξημένες τιμές α-φετοπρωτεΐνης (αFP) (με όριο τα 400 ng/ml) σε παρουσία υποκείμενης ηπατικής παθολογίας ή άλλης νοσολογικής οντότητας που να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ και με παράλληλη συμβατή απεικονιστική ανάδειξη σε αξονική ή μαγνητική (MRI) τομογραφία ηπατικής βλάβης με χαρακτηριστικά συμβατά με ΗΚΚ. Για λόγους αυξημένης ειδικότητας, ασθενείς χωρίς σχετική βιοψία ήπατος και με τιμές αFP υψηλές αλλά χαμηλότερες από το προκαθορισμένο όριο, δεν θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από ΗΚΚ ακόμη και αν εμφάνιζαν συμβατή ακτινολογική βλάβη σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές απεικονιστικές μελέτες (όπως προτείνεται από την European Association for the Study of the Liver- EASL) (238). Η υποομάδα αυτή των ασθενών επανεκτιμήθηκε για την δυνατότητα διενέργειας βιοψίας, και αν αυτό δεν ήταν δυνατό, τέθηκε σε αυστηρή σειριακή παρακολούθηση των επιπέδων της αFP στον ορό, και εφόσον παρατηρούνταν διαγνωστική αύξηση των τιμών της, τίθονταν η



διάγνωση του ΗΚΚ. Εφόσον παρατηρούνταν αύξηση, αλλά μη διαγνωστική, των τιμών της, ο ασθενής υποβάλλονταν στην τυπική (βλέπε στην συνέχεια) κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση των ασθενών με ΗΚΚ, με συνοδό παραπομπή σε ειδικό κέντρο (βλέπε στην συνέχεια) για τυχόν εφαρμογή θεραπευτικών πρακτικών αν υπήρχε σχετική ένδειξη. Στόχος της πρακτικής αυτής ήταν η αποφυγή επέκτασης της νόσου και τροποποίησης του προσδόκιμου στο διάστημα που απαιτούνταν για να εμφανισθεί η συμβατικά προκαθορισμένη διαγνωστική αύξηση των επιπέδων της αFP. Ως ημερομηνία επίσημης όμως διάγνωσης, για τις ανάγκες της μελέτης και καταγραφής, θεωρούνταν η ημερομηνία κατάδειξης διαγνωστικής αύξησης της αFP.

Για την επίτευξη διάγνωσης, όπως θα συζητηθεί και στην συνέχεια στο λήμμα της παρακολούθησης, αποφασίσθηκε να μην λαμβάνονται υπόψη αποτελέσματα κοινού υπερηχογραφικού ελέγχου του ήπατος, με δεδομένη την υποκειμενικότητα της ίδιας της εξέτασης με βάση την εμπειρία του ειδικού που την διενεργεί, αλλά και της κοινά αποδεκτής σχετικά χαμηλής διαφοροδιαγνωστικής της ικανότητας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις παρουσίας κίρρωτικού ήπατος και πιθανών αναγεννητικών όζων. Η εφαρμογή σύγχρονων υπερηχογραφικών μελετών με την χρήση ειδικών σκιαγραφικών (microbubble) (225) εφαρμόζεται επί του παρόντος πειραματικά στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, και συνεπώς, αν και διενεργήθηκε επιλεκτικά σε μικρή ομάδα ασθενών, τα αποτελέσματα των απεικονίσεων αυτών δεν λαμβάνονται υπόψη. Οποιοσδήποτε ασθενής με απεικονιστικό υπερηχογραφικό εύρημα συμβατό με ΗΚΚ παραπέμπονταν για περαιτέρω έλεγχο με τριφασική ελικοειδή CT (228), και επί μη διαγνωστικού σχετικού ελέγχου, σε περαιτέρω έλεγχο με MRI με την χρήση γαδολινίου ή οξειδίων σιδήρου (233).

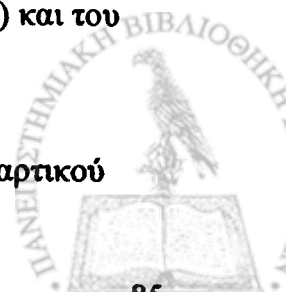
2.1.2. Αρχικός έλεγχος

Κάθε ασθενής με επίσημη, με βάση τα προαναφερθέντα, διάγνωση ΗΚΚ υποβαλλόταν κατά την πρώτη εκτίμησή του σε συγκεκριμένο κλινικό, εργαστηριακό, και απεικονιστικό έλεγχο. Σε περίπτωση που στοιχεία αυτού του ελέγχου προϋπήρχαν από την διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς, ο έλεγχος συμπληρωνόταν κατά το δοκούν. Ο στόχος της αρχικής εκτίμησης του ασθενούς ήταν η διασαφήνιση της αιτιολογίας και της έκτασης της βλάβης, και η διασαφήνιση του θεραπευτικού πλαισίου που επρόκειτο να ακολουθηθεί για κάθε ασθενή.

Η πρώτη κλινική εκτίμηση του ασθενούς περιελάμβανε τα ακόλουθα:

- Λήψη αναλυτικού ιστορικού με στόχο την κατάδειξη του γενικότερου προφίλ νοσηρότητας του ασθενούς αλλά και την διερεύνηση παρουσίας μη ανιχνευθέντων έως τότε παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ΗΚΚ: συνοδά νοσήματα μη σχετιζόμενα με το ήπαρ, παλαιότερο ιστορικό σχετιζόμενο με ηπατική παθολογία όπως επεισόδια ίκτερου σε νεώτερη ηλικία, ιστορικό μεταγγίσεων ή χειρουργικών επεμβάσεων και πιθανών μεταγγίσεων, κατανάλωση αλκοόλ στην παρούσα στιγμή ή για μακρό χρονικό διάστημα στο παρελθόν, λήψη φαρμακευτικών ουσιών στην παρούσα στιγμή ή για μακρό διάστημα στο παρελθόν, παλαιότερο ιστορικό έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ (έκθεση σε σκιαγραφικά αντίθεσης όπως διοξείδιο του θορίου, εργασία σε βιομηχανικές μονάδες με πιθανή έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο, διαμονή σε περιοχές του εξωτερικού όπου υπάρχει αυξημένη έκθεση σε αφλατοξίνες), οικογενειακό ιστορικό ηπατικής παθολογίας που θα μπορούσε να προσανατολίζει είτε σε κάθετη μετάδοση ιού χρόνιας ηπατίτιδας ή σε κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, συνοδά νοσήματα μη σχετιζόμενα

- με το ήπαρ, και γενικότερες παράμετροι του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα ή τυχόν ειδικές διατροφικές συνήθειες, αλλά και η ικανότητα
- αυτοεξυπηρέτησης (του τύπου performance status/ δείκτη Karnofsky). Ειδικά για το αλκοόλ η λήψη ιστορικού δεν περιοριζόταν μόνο στον ίδιο τον ασθενή, αλλά, για λόγους αυξημένης αξιοπιστίας, και σε άτομα του στενού οικογενειακού περιβάλλοντός του, που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν σχετική κατανάλωση.
 - Λεπτομερής κλινική εξέταση του ασθενούς για εκτίμηση της γενικότερης κατάστασης της υγείας του, της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησής του, της παρουσίας και του βαθμού συνυπάρχουσας νοσηρότητας από άλλα, μη σχετιζόμενα με το ήπαρ συστήματα, αλλά και εκτίμηση σημείων ενδεικτικών ηπατικής παθολογίας αποδιδόμενης είτε σε συνυπάρχουσα κίρρωση (σημεία πυλαίας υπέρτασης όπως ασκίτης και παράπλευρο δίκτυο, σημεία εγκεφαλοπάθειας,) είτε σε μεταστατική επέκταση του ΗΚΚ (ακρόαση πνευμόνων, αναζήτηση οστικής ευαισθησίας, περαιτέρω εκτίμηση τυχόν εστιακής νευρολογικής σημειολογίας, και ούτω καθεξής).
 - Εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος είχε διττό προσανατολισμό: την εκτίμηση της παρουσίας υποκείμενων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ΗΚΚ, και την εκτίμηση της επάρκειας του ήπατος μέσω προκαθορισμένων δεικτών. Αναλυτικά ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε γενική αίματος (αιματοκρίτης Hct- και λευκά αιμοσφαίρια WBC) και μέτρηση αιμοπεταλίων (PLT), εκτίμηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του INR (international normalized ratio) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και του ινωδογόνου, πλήρες βιοχημικό ηπατικό προφίλ με μέτρηση αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) και αμινοτρανσφεράσης ασπαρτικού



(AST), ολικής και άμεσης χολερυθρίνης (TBL/ DBL), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), γάμμα-γλουταμυλικής τρανσφεράσης (γGT), γλυκόζη ορού, βιοχημικές παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας και της οξεοβασικής ισορροπίας (κρεατινίνη και ουρία ορού, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφόρος, και μαγνήσιο ορού), μέτρηση της φερριτίνης ορού και των επιπέδων αλβουμίνης (ALB) και ολικών πρωτεϊνών (TPR) πλάσματος, εκτίμηση του ιικού προφίλ του ασθενούς όσον αφορά τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) με εκτίμηση του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HBsAg), των αντισωμάτων κατά πυρηνικού αντιγόνου του HBV (anti-HBc), και μέτρηση του ιικού φορτίου στον ορό (HBV-DNA) σε περίπτωση που η παρουσία anti-HBc ανεδείκνυε παλαιότερη έκθεση ανεξάρτητα από την θετικότητα ή μη του HBsAg (για την ανάδειξη τυχόν λανθάνουσας χρόνιας HBV λοίμωξης- βλέπε στο επόμενο λήμμα), εκτίμηση του ιικού προφίλ του ασθενούς όσον αφορά τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με εκτίμηση των αντισωμάτων κατά του HCV (anti-HCV) και μέτρηση του ιικού φορτίου στον ορό (HCV-RNA), αναζήτηση της παρουσίας αντισωμάτων κατά του ιού της ηπατίτιδας δέλτα (HDV) σε ασθενείς θετικούς για HBsAg, εκτίμηση της παρουσίας χαμηλών επιπέδων σερουλοπλασμίνης ή αΙ-αντιθρυψίνης στον ορό και εκτίμηση της παρουσίας ειδικών αυτοαντισωμάτων όπως αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), και αντισώματα κατά λείων μυϊκών ιών (ASMA). Εξυπακούεται ότι, σε περίπτωση που δεν είχε ήδη διενεργηθεί, γινόταν μέτρηση της αFP ορού. Σε περίπτωση που δεδομένα από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, ή τον βασικό εργαστηριακό έλεγχο το επέβαλλαν, διενεργούνταν περαιτέρω ειδικός εργαστηριακός έλεγχος. Σε περίπτωση παρουσίας κλινικά σημαντικού ασκτικού υγρού κατά την αρχική κλινική



εξέταση, μετά από παρακέντηση αποστέλλονταν δείγματα για μέτρηση κυττάρων, διενέργεια καλλιιεργειών, αναζήτηση διιδρωματικών ή έξιδρωματικών βιοχημικών παραμέτρων, και κυτταρολογική εξέταση. Σε περίπτωση ύπαρξης παλαιότερου εργαστηριακού που είχε διενεργηθεί σε εξωτερική βάση και βρισκόταν στην κατοχή του ασθενούς, ζητούνταν η προσκόμισή του για συγκριτική εκτίμηση. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τις κύριες εργαστηριακές παραμέτρους που διερευνήθηκαν και το εύρος των φυσιολογικών τιμών αναφοράς του Αιματολογικού, Βιοχημικού, και Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Βασικός εργαστηριακός έλεγχος και φυσιολογικές τιμές αναφοράς

Εργαστηριακή εξέταση	Φυσιολογικές τιμές
Αιματοκρίτης	Άνδρες : 42-52% , Γυναίκες: 37-47%
Λευκά αιμοσφαίρια	4-10.000 cu/mm
Αιμοπετάλια	150-450.000 cu/mm
INR	<1,2
Γλυκόζη ορού	70-125 mg/dl
Ουρία ορού	11-54 mg/dl
Κρεατινίνη ορού	0,6-1,2 mg/dl
Αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού- AST	5-40 U/lt
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης- ALT	5-40 U/lt
γ-γλουταμυλική τρανσφεράση- γGT	10-52 U/lt
Ολική/ άμεση χολερυθρίνη- TBL /DBL	<1,0/ 0,1 mg/dl
Αλκαλική φωσφατάση- ALP	40-125 U/lt
Ολικές πρωτείνες ορού	6,5-8,0 gr/dl
Αλβουμίνη ορού	3,5-4,5 gr/dl
Κάλιο ορού	3,5-5,3 mEq/lt
Νάτριο ορού	135-153 mEq/lt
Ασβέστιο ορού	8,8-10,2 mg/dl
Φωσφορικά ορού	2,5-4,5 mg/dl
Μαγνήσιο ορού	1,7-2,3 mg/dl
Φερριτίνη ορού	50-235 ng/ml σε άνδρες
Σερουλοπλασμίνη ορού	20-40 mg/dl
α1-αντιθρυψίνη ορού	>190 mg/dl
α-φετοπρωτεΐνη ορού- αFP	<5 ng/ml

- Λοιπός παρακλινικός έλεγχος, στον οποίο περιλαμβανόταν ακτινολογικός έλεγχος, ο οποίος διενεργούνταν είτε συμπληρωματικά του προηγηθέντος ελέγχου που έθεσε την διάγνωση, είτε διευκρινιστικά, όπως για την επιβεβαίωση παρουσίας θρόμβωσης της πυλαίας σε περιπτώσεις σχετικού ευρήματος από τον έλεγχο με CT (οπότε και διενεργούνταν υπερηχογράφημα Doppler) ή για την υπερηχογραφική εκτίμηση του εύρους τυχόν κλινικά αναδειχθέντος ασκίτη, αλλά και ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου πεπτικού για την ανάδειξη παρουσίας κισμών οισοφάγου και θόλου στομάχου και συμφορητικής γαστροπάθειας, για την περαιτέρω τροποποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης. Σε περίπτωση που δεδομένα από το ιστορικό του ασθενούς ή την κλινική εξέταση προσανατόλιζαν προς παρουσία μεταστατικής νόσου, διενεργούνταν περαιτέρω ειδικός απεικονιστικός έλεγχος. Ακτινογραφία θώρακος διενεργούνταν σε όλους τους ασθενείς κατά την πρώτη εκτίμηση, αν δεν υπήρχε πρόσφατη. Σε περίπτωση ύπαρξης παλαιότερου απεικονιστικού ή ενδοσκοπικού ελέγχου που είχε διενεργηθεί σε εξωτερική βάση και βρισκόταν στην κατοχή του ασθενούς, ζητούνταν η προσκόμισή του για συγκριτική εκτίμηση.

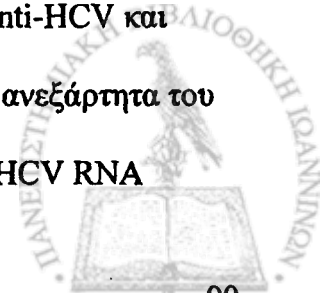
2.1.3. Καθορισμός αιτιολογικών παραγόντων

Μετά τη συλλογή των σχετικών στοιχείων από τον αρχικό έλεγχο του ασθενούς, τεκμηριωνόταν η παρουσία παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ ως ακολούθως:

Παρουσία κίρρωσης εν γένει: αν δεν υπήρχαν στοιχεία από την ιστολογική εξέταση που έθεσε την διάγνωση σχετικά με την παρουσία ευρημάτων κίρρωσης στο μη

νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα του δείγματος, ή αν δεν είχε διενεργηθεί βιοψία, η διάγνωση της κίρρωσης τίθονταν εκ της παρουσίας επιπλοκών της όπως η πυλαία υπέρταση (παρουσία κισμών ανώτερου πεπτικού, ασκίτης, σπληνομεγαλία), και με παράλληλο αποκλεισμό άλλων αιτιών αυτής, σε συνδυασμό με συμβατή ακτινολογική απεικόνιση (παρουσία ρικνού ή οζώδους ήπατος).

- Χρόνια HBV λοίμωξη: σε περίπτωση μη γνωστού ιστορικού χρόνιας ηπατίτιδας Β με ή άνευ κίρρωσης, κάθε ασθενής με θετικό HBsAg και κίρρωση θεωρούνταν ότι έπασχε από χρόνια HBV λοίμωξη, ανεξάρτητα του HBV DNA. Οι ασθενείς αυτοί περαιτέρω διερευνούνταν όσον αφορά άλλες παραμέτρους της χρόνιας HBV λοίμωξης, όπως την παρουσία αντιγόνου ή αντισωμάτων κατά του αντιγόνου HBe. (HBeAg και anti-HBe αντίστοιχα). Διενεργούνταν παράλληλα έλεγχος για παρουσία τάξης IgM anti-HBc αντισωμάτων για ανάδειξη τυχόν αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης (οξεία επί χρόνιας λοίμωξη), και για παρουσία αντισωμάτων κατά HDV. Ασθενείς με αρνητικό HBsAg αλλά θετικό anti-HBc της τάξης των IgG αντισωμάτων, θεωρούνταν ότι, ανεξάρτητα του HBV DNA, εμφάνιζαν πιθανή λανθάνουσα χρόνια HBV λοίμωξη, ο αιτιολογικός ρόλος της οποίας στην εμφάνιση ΗΚΚ αποτελεί θέμα ανάλυσης στο τμήμα της Συζητήσεως. Προσδιορισμός της διάρκειας της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί, παρά μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, για λόγους που θα συζητηθούν στο τμήμα των Αποτελεσμάτων.
- Χρόνια HCV λοίμωξη: σε περίπτωση μη γνωστού ιστορικού χρόνιας ηπατίτιδας C με ή άνευ κίρρωσης, κάθε ασθενής με θετικά anti-HCV και κίρρωση θεωρούνταν ότι έπασχε από χρόνια HCV λοίμωξη, ανεξάρτητα του HCV RNA. Ασθενείς με αρνητικά anti-HCV και παρουσία HCV RNA



- θεωρούνταν επίσης ότι έπασχαν από χρόνια HCV λοίμωξη. Προσδιορισμός της διάρκειας της χρόνιας HCV λοίμωξης δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί, παρά μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, για λόγους που θα συζητηθούν στο τμήμα των Αποτελεσμάτων.
- Αλκοόλ: Ως κατανάλωση αλκοόλ συμβατή με δυνητικά επάγουσα ηπατική βλάβη και συνεπώς και ΗΚΚ, θεωρούνταν κατανάλωση, είτε επί του παρόντος είτε για μακρό διάστημα στο πρόσφατο και απώτερο παρελθόν, που να υπερβαίνει τα 60 γραμμάρια εβδομαδιαίως (όριο σχετικά αυστηρό, αλλά επιτρέπον προσαρμογή για τυχόν υποεκτίμηση της κατανάλωσης τόσο από τον ασθενή όσο και από το οικογενειακό του περιβάλλον). Σε περιπτώσεις συνύπαρξης κατανάλωσης αλκοόλ και χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας, ο ρόλος του αλκοόλ στην επαγωγή ΗΚΚ θεωρούνταν συνεργικός ή δευτερεύων. Σε περιπτώσεις συνύπαρξης κατανάλωσης αλκοόλ και λανθάνουσας χρόνιας ηπατίτιδας Β, ο ρόλος του αλκοόλ στην επαγωγή ΗΚΚ θεωρούνταν πρωτεύων λόγω του συμβατικού του ορισμού της λανθάνουσας χρόνιας ηπατίτιδας Β (βλέπε σχετικά και στο τμήμα της Συζήτησεως). Το χρονικό διάστημα της κατανάλωσης αλκοόλ δεν είχε νόημα να προσδιορισθεί, καθώς άλλες παράμετροι (βραδείς και ταχείς ακετυλιωτές) συμμετέχουν στην ηπατική παθογένειά του.
 - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (PBC): σε περίπτωση μη γνωστής προϋπάρχουσας σχετικής διάγνωσης, η συσχέτιση ΗΚΚ με PBC θεωρήθηκε ότι υφίσταται σε ταυτόχρονη παρουσία ιστολογικών βλαβών σταδίου III PBC και ΗΚΚ, με ταυτόχρονη παρουσία διαγνωστικού τίτλου αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις.

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα: σε περίπτωση μη γνωστού σχετικού ιστορικού, η αυτοάνοση ηπατίτιδα θεωρήθηκε ότι πιθανόν ενέχεται αιτιολογικά στην ανάπτυξη ΗΚΚ εφόσον δεν υπήρχε άλλος παράγοντας κινδύνου από τον σχετικό έλεγχο σε ασθενή με κίρρωση, και εφόσον ο τίτλος των ANA ήταν πολύ υψηλός (μεγαλύτερος ή ίσος του 1:640 σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις με χρονική διαφορά ενός μηνός). Αναγνωρίστηκε όμως ότι η πιθανή επαγωγή αυτοανοσίας από το ίδιο το νεόπλασμα μπορεί να ενοχοποιηθεί για παρόμοιους τίτλους, και συνεπώς η όποια αιτιολογική συσχέτιση χαρακτηρίστηκε ως πιθανή.
- Αιμοχρωμάτωση: σε περίπτωση μη γνωστού σχετικού ιστορικού, η αιτιολογική συσχέτιση της αιμοχρωμάτωσης με ανάπτυξη ΗΚΚ θεωρήθηκε ότι υφίσταται σε περίπτωση συστηματικά αυξημένων τιμών φερριτίνης ορού με υψηλό όριο (>2.000 ng/ml) χωρίς να συνυπάρχουν άλλοι πιθανοί παράγοντες επαγωγής αιμοσιδήρωσης (π.χ. πολλαπλές μεταγγίσεις), και παράλληλη τεκμηρίωση σχετικών γονιδιακών μεταλλάξεων, και συμβατών ιστολογικών αλλοιώσεων στο μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα σε βιοψία. Για την ενοχοποίηση της αιμοχρωμάτωσης δεν απαιτούνταν ο αποκλεισμός της παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου.
- Νόσος Wilson: σε περίπτωση μη γνωστού ιστορικού, η αιτιολογική συσχέτιση νόσου Wilson και ΗΚΚ θεωρήθηκε ότι υφίσταται σε περίπτωση ασθενών με κίρρωση, απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, ιστολογική τεκμηρίωση σχετικής παθολογίας στο μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα, και συστηματικά πολύ χαμηλών τιμών σερουλοπλασμίνης ορού.
- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH): σε περίπτωση αποκλεισμού άλλων αιτιών, η αιτιολογική συσχέτιση NASH και ΗΚΚ θεωρήθηκε πιθανή σε

περίπτωση παρουσίας μειζόνων ιστολογικών ευρημάτων NASH στο μη νεοπλασματικό ηπατικό παρέγχυμα, σε συνδυασμό με κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και στοιχεία από το ιστορικό ενδεικτικά μεταβολικού συνδρόμου (τουλάχιστον συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, υπερούριχαιμίας, υπερλιπιδαιμίας). Η συσχέτιση θεωρήθηκε απλώς πιθανή και για αυτές τις περιπτώσεις, λόγω της περιορισμένης ακόμη διεθνούς εμπειρίας και γνώσης των εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες: θεωρήθηκε δεδομένο ότι δεν υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε μυκοτοξίνες στην Ελλάδα λόγω ελέγχου των τροφίμων.

Θεωρήθηκε ότι πιθανή τέτοια συσχέτιση θα μπορούσε να υπάρξει μόνο σε περίπτωση ΗΚΚ άνευ κάποιου άλλου παράγοντα κινδύνου σε άτομα που καταναλώνουν τροφές που είναι χρονίως αποθηκευμένες (οι ίδιες ή οι πρώτες ύλες τους σε οικογενή παρασκευή των τροφών) σε χώρους με υψηλή υγρασία.

Η θεώρηση αυτή είναι συμβατική, και λαμβάνει ως δεδομένο τον επαρκή έλεγχο τροφίμων για την παρουσία μυκοτοξινών (βλέπε και τμήμα

Συζητήσεως). Η έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί αν υπήρχε τέτοια εργασιακή έκθεση στο παρελθόν και δεν υπήρχε άλλος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ, ή σε περίπτωση συνύπαρξης ή ιστορικού και άλλων όγκων του ήπατος αποδιδόμενων στην έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο (π.χ. αγγειοσάρκωμα). Η έκθεση σε διοξείδιο του θορίου θεωρήθηκε ως πιθανά αιτιολογική ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς που δεν εμφάνιζαν άλλον παράγοντα κινδύνου και είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε απεικονιστικούς ελέγχους που πιθανόν να χρησιμοποιούσαν την ουσία ως σκιαγραφικό. Το πιθανό της συσχέτισης οφείλεται στην αδυναμία τελικής τεκμηρίωσης της έκθεσης στον συγκεκριμένο παράγοντα. Η έκθεση σε



ορμονικά σκευάσματα θεωρήθηκε ως αιτιολογική ανάπτυξης ΗΚΚ σε άτομα που έλαβαν στο παρελθόν για μακρό (άνω του έτους) χρονικό διάστημα σχετικά αντισυλληπτικά ή αναβολικά σκευάσματα, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι άλλων πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. Η χρόνια έκθεση σε άλλα σκευάσματα με γνωστή ηπατοτοξικότητα (π.χ. αντι-επιληπτικά) θεωρήθηκε ως πιθανά αιτιολογική σε άτομα με ΗΚΚ και απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Το πιθανό της συσχέτισης οφείλεται στο ότι δεν έχει καταδειχθεί τέτοια συσχέτιση σε μεγάλες προοπτικές μελέτες της παγκόσμιας βιβλιογραφίας (503).

2.1.4. Εκτίμηση πρόγνωσης

Μετά την ολοκλήρωση του αρχικού ελέγχου, η πρόγνωση κάθε ασθενούς εκτιμήθηκε με βάση τα υπάρχοντα προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης του ΗΚΚ, δηλαδή του σύστημα TNM, το σύστημα Child-Pugh, την ταξινόμηση κατά Okuda, τα συστήματα CLIP, CUPI, και GETCH, και την ταξινόμηση κατά BCLC (βλέπε Κεφάλαιο 1.4.6 και Πίνακα 3) με στόχο την προοπτική συγκριτική εκτίμηση της επάρκειάς τους, κάτι που δεν έχει διερευνηθεί πλήρως στην παγκόσμια βιβλιογραφία.

2.1.5. Θεραπευτικές επιλογές

Μετά την ολοκλήρωση του αρχικού ελέγχου, την εκτίμηση της αδρής πρόγνωσης του ασθενούς με βάση το ευρέως καθιερωμένο και δοκιμασμένο σύστημα ταξινόμησης κατά Okuda, και την εκτίμηση μεμονωμένων επιδημιολογικών, κλινικών, και παρακλινικών χαρακτηριστικών του κάθε ασθενούς, λαμβάνοντα αποφάσεις με βάση θεραπευτικό πλαίσιο που συνοψίζεται στην συνέχεια:

- Ασθενείς με μονήρεις όγκους, ανεξαρτήτως μεγέθους, και με ηπατική επάρκεια καθοριζόμενη με βάση την σταδιοποίηση κατά Child-Pugh



- (ασθενείς με στάδια A ή B) παραπέμπονταν για πιθανή επεμβατική αντιμετώπιση είτε στην Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, είτε σε άλλη χειρουργική κλινική της αρεσκείας τους, είτε στην Μονάδα Μεταμοσχεύσεων του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, για περαιτέρω εκτίμηση πιθανότητας εισαγωγής σε προμεταμοσχευτικό πρόγραμμα, ή διενέργεια επεμβατικών ακτινολογικών πράξεων (χημειοεμβολισμός) από την σχετική ομάδα του Νοσοκομείου αυτού. Η σχετική Μονάδα Μεταμοσχεύσεων και η ομάδα επεμβατικής ακτινολογίας επιλέχθηκαν λόγω τεκμηριωμένης μακροχρόνιας εμπειρίας στον τομέα της επεμβατικής αντιμετώπισης του ΗΚΚ, κάθε ασθενής όμως ενημερωνόταν για την παρουσία και άλλων ομάδων με σχετική ενασχόληση στην Ελλάδα ή το εξωτερικό, αν σχετική επιθυμία εκφραζόταν. Ορισμένοι εκ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή μονήρους όγκου ή χημειοεμβολισμό, τέθηκαν στην συνέχεια σε αγωγή με ορμονικούς παράγοντες όπως η σωματοστατίνη και η ταμοξιφαίνη (με ενημέρωση για την περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την δράση τους στο ΗΚΚ).
- Ασθενείς με παρουσία περισσότερων του ενός όγκων παραπέμπονταν για αντίστοιχη αντιμετώπιση σε περίπτωση που εμφάνιζαν δύο ή τρεις όγκους με μέγιστη διάμετρο έως 3 εκατοστά και με βάση την προαναφερθείσα ηπατική επάρκεια.
 - Ασθενείς με παρουσία πολυεστιακού ΗΚΚ αλλά χωρίς θρόμβωση/ διήθηση της πυλαίας παραπέμπονταν επίσης για εκτίμηση πιθανότητας εισαγωγής σε προμεταμοσχευτικό πρόγραμμα. Τόσο αυτοί οι ασθενείς, όσο και ασθενείς με πολυεστιακό ΗΚΚ και θρόμβωση/ διήθηση μειζόνων αγγειακών κλάδων ακολούθως ενημερώνονταν για τις δυνατότητες παρηγορικής αγωγής με βάση

ορμονικούς παράγοντες όπως η σωματοστατίνη και η ταμοξιφαίνη (με ενημέρωση για την περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την δράση τους στο ΗΚΚ), για τη δυνατότητα εκτίμησης από άλλα κέντρα της Ελλάδας ή του εξωτερικού, και το προσδόκιμο επιβίωσης με βάση το διεθνώς αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης κατά Okuda.

- Ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση σταδίου C κατά Child-Pugh, μετά από περαιτέρω εκτίμηση της υποκείμενης νοσηρότητας και του προσδόκιμου επιβίωσης, αντιμετωπίζονταν είτε μόνο υποστηρικτικά, είτε με παρηγορική αγωγή με βάση ορμονικούς παράγοντες.
- Ασθενείς με μεταστατική νόσο, αντιμετωπίζονταν περαιτέρω επικουρικά όσον αφορά την μεταστατική εστία, αν αυτό ήταν δυνατό, για παράδειγμα με συνεδρίες ακτινοθεραπείας σε περίπτωση οστικών μεταστάσεων.

Όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως πρόγνωσης και βασικής αντιμετώπισης του ΗΚΚ με βάση το προαναφερθέν πλαίσιο, εκτιμήθηκαν για την ανάγκη λήψης υποστηρικτικής αγωγής τυχόν υποκείμενης ηπατικής νόσου. Ασθενείς με κίρρωση και επιπλοκές αυτής διερευνήθηκαν για τον κίνδυνο κίρρωσης (και αναλόγως αντιμετωπίστηκαν με σκληροθεραπεία και/ ή χορήγηση προπρανολόλης) και ενημερώθηκαν για τους προδιαθεσικούς σε εγκεφαλοπάθεια παράγοντες και τα μέτρα αποφυγής αυτών. Ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη διδρωματικού τύπου τέθηκαν σε αγωγή με διουρητικά που τροποποιούνται ανάλογα με την παρακολούθηση. Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη που δεν έλαβαν στο παρελθόν αγωγή (είτε για λόγους ατελούς παρακολούθησης είτε για λόγους μη πρότερης γνώσης της ύπαρξής της) τέθηκαν, ανάλογα και με το HBV DNA σε αγωγή με λαμβουδίνη, και αν παράμετροι της γενικότερης υγείας του ασθενούς το επέτρεπαν, και σε αγωγή με ιντερφερόνη. Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη που έλαβαν στο παρελθόν αγωγή ή βρίσκονταν

υπό αγωγή εκτιμήθηκαν για την ενεργότητα της λοίμωξης με βάση το HBV DNA και αναλόγως τροποποιήθηκε η αγωγή τους, με ή άνευ της προσθήκης άλλων αντι-ιικών παραγόντων όπως το adefovir. Ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη που δεν έλαβαν στο παρελθόν αγωγή (είτε για λόγους ατελούς παρακολούθησης είτε για λόγους μη πρότερης γνώσης της ύπαρξής της) εκτιμήθηκαν για την ενεργότητα της λοίμωξης με βάση το HCV RNA και αναλόγως τέθηκαν σε αγωγή με ριμπαβιρίνη, και αν παράμετροι της γενικότερης υγείας του ασθενούς το επέτρεπαν, και σε αγωγή με ιντερφερόνη. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για την δυνητική ηπατοτοξικότητα ποικίλων παραγόντων: συνεστήθη η αποφυγή του αλκοόλ εν γένει (σε περιπτώσεις παρατεταμένης κατανάλωσης αλκοόλ με ή άνευ της συμβουλευτικής υποστήριξης ψυχολόγου), και η αποφυγή δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων, με ιδιαίτερη έμφαση στα αναλγητικά του τύπου της ακεταμινοφαίνης. Σε ασθενείς που ήδη βρίσκονταν σε φαρμακευτική αγωγή για ποικίλα εξωηπατικά νοσήματα αναθεωρήθηκε η φαρμακευτική αγωγή με την συνεργασία αντίστοιχων ειδικών και με βάση την δυνητική ηπατοτοξικότητα κάθε χορηγούμενου φαρμάκου. Τέλος, ασθενείς με ευμεγέθεις όγκους ή όγκους με εντόπιση παρά την κάψα του Gleason ενημερώθηκαν για την ανάγκη αποφυγής έστω και μικροτραυματισμών τοπικά και για την ανάγκη αποφυγής άρσης βαρέων φορτίων, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αυτόματης ρήξης του όγκου.

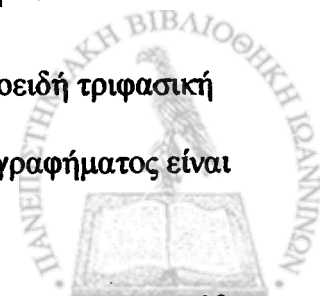
2.1.6. Μέθοδος παρακολούθησης

Μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης, την διεξοδική αρχική προσέγγιση του ασθενούς, και την επιλογή των θεραπευτικών μέτρων που επρόκειτο να ακολουθηθούν, κάθε ασθενής ετίθετο σε παρακολούθηση τακτικής και έκτακτης φύσεως.



Η τακτική παρακολούθηση περιελάμβανε μηνιαία κλινική και εργαστηριακή επανεκτίμηση του ασθενούς: με ενημέρωση από τον ασθενή για την εν γένει κατάσταση της υγείας του, τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων επιδράσεων της ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής, και παρουσία κλινικά σημαντικής συμπτωματολογίας αποδιδόμενη σε παθολογία του ήπατος, αναλυτική κλινική εξέταση, και εργαστηριακό έλεγχο που περιελάμβανε γενική αίματος, τιμές αιμοπεταλίων, PT/ INR, πλήρες ηπατικό βιοχημικό προφίλ (όπως ήδη αναλύθηκε), παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας (όπως ήδη αναλύθηκαν), και τιμές αFP ορού. Ο εργαστηριακός αυτός έλεγχος τροποποιούνταν ανάλογα με επιδημιολογικές παραμέτρους των ασθενών, ή χαρακτηριστικά της ακολουθούμενης θεραπευτικής αγωγής. Έτσι για παράδειγμα, ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με οκτρεοτίδιο παρακολουθούνταν διεξοδικά με τιμές γλυκόζης νήστεως (και, επί ενδείξεων απορρύθμισης σακχάρου, με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης) για την διερεύνηση τυχόν επίδρασης της αγωγής στον γλυκαιμικό έλεγχο. Στην ομάδα ασθενών με πιθανή λανθάνουσα χρόνια HBV λοίμωξη, ο έλεγχος για HBV DNA επαναλαμβανόταν τουλάχιστον άλλη μία φορά αν ήταν αρχικά αρνητικός, για να αποφευχθούν τυχόν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα από χρονικές διακυμάνσεις στα επίπεδα της ιαμίας. Σε ασθενείς που είχαν τεθεί σε αγωγή για χρόνια HBV λοίμωξη επαναλαμβανόταν ανά εξάμηνο το ιολογικό προφίλ του HBV για αναζήτηση τυχόν ορομετατροπής, ο έλεγχος για παρουσία αντισωμάτων κατά HDV αν αρχικά ήταν αρνητικός για τυχόν επιλοίμωξη, και ο έλεγχος ανταπόκρισης στην αγωγή με μέτρηση του HBV DNA. Κατ' αντιστοιχία, ασθενείς σε αγωγή για χρόνια HCV λοίμωξη παρακολουθούνταν μέσω του HCV RNA επίσης ανά εξάμηνο.

Ο τακτικός ακτινολογικός έλεγχος περιελάμβανε επαναληπτική ελικοειδή τριφασική CT ανά τρίμηνο. Η λογική της προτίμησης της CT αντί του υπερηχογραφήματος είναι



πολυπαραγοντική: Όπως ήδη αναφέρθηκε, το υπερηχογράφημα εμπεριέχει υποκειμενικούς παράγοντες, ακόμη και με τον ίδιο εξεταστή. Επιπλέον, η ίδια η ικανότητα ανάδειξης του όγκου με υπερηχογράφημα είναι σημαντικά μικρότερη αυτής της CT. Περαιτέρω, οι σύγχρονες πρακτικές εφαρμογής της ελικοειδούς τριφασικής CT επιτρέπουν την τάχιση διενέργεια μιας εξέτασης υψηλής ευκρίνειας, με ελαχιστοποιημένη διάρκεια έκθεσης σε ακτινοβολία, και συνεπώς, ελαχιστοποιημένους κινδύνους. Αυτά τα πλεονεκτήματα της CT σε σχέση με το υπερηχογράφημα υπερκαλύπτουν την διαφορά κόστους μεταξύ των δύο εξετάσεων. Από την άλλη, με δεδομένη την σημαντική διαφορά κόστους της CT από την, σημαντικά υψηλότερου κόστους αλλά όχι σημαντικά μεγαλύτερης ευαισθησίας και ειδικότητας εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις, MRI, θεωρήθηκε ότι η CT ήταν η κατάλληλη απεικονιστική μέθοδος παρακολούθησης, υποσημειώνοντας όμως ότι η παρακολούθηση ασθενών με μακροχρόνια επιβίωση και συνεπώς επανειλημμένη διενέργεια CT μπορεί να αποτελούσε πρόβλημα όσον αφορά το φορτίο ακτινοβολίας, και συνεπώς για την ομάδα αυτή ασθενών θα απαιτούνταν τροποποίηση της απεικονιστικής μεθόδου παρακολούθησης.

Η πολυσύνθετη νοσηρότητα των ασθενών με ΗΚΚ απαίτησε παράλληλα την ύπαρξη δικτύου παρακολούθησης εκτάκτων συμβάντων στους ασθενείς αυτούς, το οποίο δημιουργήθηκε με την δυνατότητα συνεχούς επικοινωνίας των ασθενών ή του περιβάλλοντός τους με προσωπικό της Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδας και της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και την άμεση νοσηλεία τους σε περίπτωση ανάγκης. Σε περίπτωση έκτακτης επανεκτίμησης των ασθενών, καταγραφόταν το κατά πόσο η αιτιολογία της έκτακτης εκτίμησης ήταν σχετική με το ίδιο το ΗΚΚ ή σχετιζόμενη με τυχόν υποκείμενη ηπατική παθολογία



μη νεοπλασματικής φύσεως, ή άσχετη με την ηπατική παθολογία του ασθενούς, για την συνολική εκτίμηση της νοσηρότητας της ομάδας αυτής ασθενών.

2.1.7. Εκτίμηση επιβίωσης

Ως επιβίωση ορίστηκε το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής ημερομηνίας διάγνωσης (ημερομηνία διενέργειας βιοψίας με θετικό αποτέλεσμα ή ημερομηνία ταυτόχρονης ύπαρξης διαγνωστικά αυξημένης αFP και συμβατής CT ή MRI) και της ημερομηνίας θανάτου του ασθενούς, σε περίπτωση που ο ασθενής είχε αποβιώσει.

Για ασθενείς των οποίων η ακριβής ημερομηνία θανάτου δεν ήταν γνωστή υπολογίστηκε η επιβίωση με καταληκτική ημερομηνία την ημερομηνία της τελευταίας εκτίμησής τους. Για ζώντες ασθενείς ως καταληκτική ημερομηνία για τον προσδιορισμό της επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η 28/2/2005. Προαποφασίστηκε ότι ζώντες ασθενείς οι οποίοι έως το χρονικό διάστημα αυτό δεν είχαν συμπληρώσει διάστημα παρακολούθησης ίσο με την μέση επιβίωση των ασθενών που είχαν αποβιώσει δεν θα έπρεπε να συμπεριληφθούν στην μελέτη επιβίωσης, για την αποφυγή υποτίμησης της συνολικής επιβίωσης. Το χρονικό διάστημα αυτό μπορεί παρ' όλ' αυτά να θεωρηθεί υπερβολικό, σε σύγκριση με την μέση επιβίωση διαφόρων ιστορικών μελετών αναφοράς για την επιβίωση στο ΗΚΚ (289), όπου η μέση επιβίωση προσέγγιζε τους 4 μήνες, οπότε το όριο τέθηκε στους 12 μήνες.

2.1.8. Η λογική της προσθήκης ασθενών με αναδρομικά στοιχεία

Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η προσθήκη ασθενών για τους οποίους υπήρχαν αναδρομικά στοιχεία αποτελεί παραμόρφωση των δεδομένων που προκύπτουν από την προοπτική παρακολούθηση. Επί της ουσίας όμως, πρόκειται για ασθενείς οι οποίοι αντιπροσωπεύουν στην πλειοψηφία τους την φυσική ιστορία της νόσου, καθώς υποβλήθηκαν σε περιορισμένο ποσοστό σε δυνητικά θεραπευτικές προσεγγίσεις.



Περαιτέρω, η επιλογή των ασθενών έγινε με κριτήριο την επάρκεια στοιχείων σχετικά με μείζονες παραμέτρους όπως οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ, επιτρέποντας έτσι την κατάδειξη πληθυσμιακών τάσεων σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου. Η απουσία προδιαγεγραμμένου πλαισίου παρακολούθησης για τους ασθενείς αυτούς (ή η παρουσία ενός πλαισίου περιορισμένου εύρους με κύριο γνώμονα την κοινή γνώση της χαμηλής εν γένει επιβίωσης) σημαίνει ότι ένας μικρός αριθμός αυτών δεν μπορεί να περιληφθεί ούτε στις βασικές επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Στην πλειοψηφία τους όμως, πρόκειται για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε στοιχειώδη διαγνωστικό και προγνωστικό έλεγχο, επιτρέποντας την προσθήκη τους στην επεξεργασία των στοιχείων των ασθενών με ΗΚΚ που παρακολούθηθηκαν προοπτικά.

2.2 Αποτελέσματα

124 ασθενείς συνολικά περιλαμβάνονται στην επακόλουθη ανάλυση επιδημιολογικών παραμέτρων, προγνωστικών δεδομένων, θεραπευτικής αντιμετώπισης, ανταπόκρισης της βασικής νόσου, επιβίωσης, και ειδικότερων κλινικών και παρακλινικών παραμέτρων του ΗΚΚ. Από τους 124 ασθενείς, οι 106 διαγνώστηκαν μετά την 1^η Ιανουαρίου του 2000, και 18 ανήκουν στους ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στην περίοδο 1997-1999, και των οποίων επαρκή στοιχεία ανακλήθηκαν σχετικά με την διάγνωση, παρακολούθηση, θεραπευτική αντιμετώπιση, και επιβίωση, ώστε να μπορούν να συμπεριληφθούν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η διάγνωση του ΗΚΚ κατά την περίοδο 1996-1999 τέθηκε με βεβαιότητα σε άλλους 6 ασθενείς στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, οι οποίοι όμως δεν περιλαμβάνονται στην επακόλουθη ανάλυση λόγω ανεπάρκειας σημαντικών στοιχείων σχετικά με παραμέτρους παραγόντων κινδύνου, πρόγνωσης, παρακολούθησης, και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Δεν περιλαμβάνονται επίσης ασθενείς με διεγνωσμένο ιστολογικά ινοπεταλιώδες καρκίνωμα του ήπατος, ή άλλης μορφής, ιστολογικά διεγνωσμένης, κακοήθους νεοπλασίας του ήπατος.

2.2.1. Επιδημιολογικές παράμετροι

Από τους 124 ασθενείς, οι 107 (86,3%) ήταν άνδρες και οι 17 (13,7%) γυναίκες. Η αναλογία ανδρών προς γυναικών ήταν κατά τι μεγαλύτερη του 6:1. Η μέση ηλικία των ανδρών με νέα διάγνωση ΗΚΚ ήταν 67,6 έτη (εύρος 45-84 έτη) και των γυναικών 70,4 έτη (εύρος 57-85 έτη). Η κατανομή των ασθενών σε ηλικιακές ομάδες ανά φύλο σε απόλυτους αριθμούς και ποσοστά επί τοις εκατό του συνόλου απεικονίζεται στον Πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Κατανομή ασθενών με ΗΚΚ ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
45-54	10 (9,3%)	0 (0%)	10 (8%)
55-64	29 (27,1%)	4 (23,6%)	33 (26,6%)
65-74	47 (43,9%)	6 (35,2%)	53 (42,7%)
75 και άνω	21 (19,6%)	7 (41,1%)	28 (22,5%)

Το έτος διάγνωσης των ασθενών υπολογίστηκε με βάση την ημερομηνία που τέθηκε η διάγνωση του ΗΚΚ, με οποιονδήποτε τρόπο, από την ειδική ομάδα της Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ή οποιαδήποτε άλλη Νοσηλευτική Μονάδα. Στον υπολογισμό του έτους διάγνωσης δεν λήφθηκαν υπόψη παλαιότεροι εργαστηριακοί ή απεικονιστικοί έλεγχοι που μπορεί να προσκόμισε ο ασθενής και που μπορεί να έθεταν την διάγνωση με βάση τα κριτήρια της EASL και το προκαθορισμένο πρωτόκολλο διάγνωσης (βλέπε Κεφάλαιο 2.1), εφόσον ο έλεγχος αυτός δεν κρίθηκε επαρκής για να τεθεί τότε η διάγνωση από τους εκάστοτε θεράποντες και να λάβει ο ασθενής κάποια συγκεκριμένη θεραπευτική πρακτική ή να τεθεί σε συγκεκριμένη παρακολούθηση ως πάσχων από ΗΚΚ. Στις μελέτες της επιβίωσης όμως, εφόσον τα τυχόν παλαιότερα απεικονιστικά και εργαστηριακά στοιχεία που προσκόμισε ο ασθενής ήταν συμβατά με διάγνωση ΗΚΚ (για παράδειγμα συμβατή συμπεριφορά όγκου και τιμή α-φетоπρωτεΐνης (αFP) ορού πάνω από το προκαθορισμένο από το πρωτόκολλο διάγνωσης και την EASL όριο),

ως ημερομηνία διάγνωσης υπολογίσθηκε η ημερομηνία αυτών των δεδομένων, και οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως πάσχοντες από ΗΚΚ για το οποίο δεν έλαβαν κάποια θεραπευτική αγωγή. Η σημασία της διαφοροποίησης του προσδιορισμού της ημερομηνίας διάγνωσης στις δύο διαφορετικές αναλύσεις είναι προφανής στην κατάλληλη ερμηνεία της συμπεριφοράς της νόσου και της διαγνωστικής επάρκειας. Ο Πίνακας 6 απεικονίζει την κατ' έτος κατανομή των νέων διαγνώσεων ΗΚΚ και την επί τοις εκατό ποσοστιαία αναλογία αυτών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κατανομή νέων διαγνώσεων ΗΚΚ ανά έτος διάγνωσης

Έτος διάγνωσης	Αριθμός νέων διαγνώσεων ΗΚΚ (απόλυτος και % του συνόλου)
1997-1999	18 (14,5%)
2000	10 (8%)
2001	19 (15,3%)
2002	19 (15,3%)
2003	31 (25%)
2004	27 (21,8%)

Όπως αναδεικνύεται από τον Πίνακα 6, παρουσιάστηκε μια προοδευτική αύξηση του συνόλου των περιστατικών που διαγνώστηκαν με ΗΚΚ ανά έτος την διετία 2003-2004, η σημασία της οποίας θα αναλυθεί στο τμήμα της Συζητήσεως.

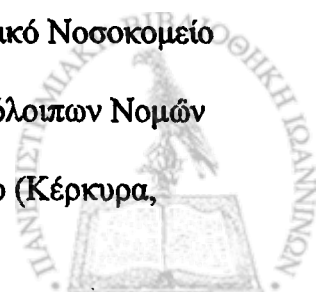
Στους 106 από τους 124 ασθενείς που διαγνώστηκαν μετά το 2000 αναζητήθηκε η μέθοδος παραπομπής τους στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα του

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και η οποία, ανά έτος διάγνωσης, απεικονίζεται στον Πίνακα 7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Οδός παραπομπής των ασθενών με ΗΚΚ ανά έτος διάγνωσης

Οδός παραπομπής	Έτος διάγνωσης					
	2000	2001	2002	2003	2004	Σύνολο (απόλυτος αριθμός και %)
Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών	2	4	6	11	10	33 (31,1%)
Ιδιώτες ιατροί /ιατροί άλλων ειδικοτήτων	4	3	0	9	3	19 (17,9%)
Μέσω παρακολούθησης	1	5	5	2	6	19 (17,9%)
Περιφερειακά Νοσοκομεία	3	7	8	9	8	35 (33%)

Η υποομάδα των Περιφερειακών Νοσοκομείων περιλαμβάνει το Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Χατζηκώστα» Ιωαννίνων και τα Επαρχιακά Νοσοκομεία των υπόλοιπων Νομών της Ηπείρου (Άρτας, Πρέβεζας, Φυλιτών) και δύο νησιών του Ιονίου (Κέρκυρα,



Λευκάδα). Στην υποομάδα που παραπέμφθηκε από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων για διερεύνηση οποιασδήποτε συμπτωματολογίας, εφόσον ο επακόλουθος έλεγχος κατά τη νοσηλεία τους οδήγησε στην διάγνωση του ΗΚΚ. Στην υποομάδα των ασθενών που διαγνώστηκαν μέσω παρακολούθησης περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τέθηκε μέσω προληπτικού ελέγχου στα πλαίσια παρακολούθησης άλλης υποκείμενης ηπατικής παθολογίας (κίρρωση στους 18 από τους 19 ασθενείς, χρόνια ηπατίτιδα Β σε 1 από τους 19 ασθενείς). Η παρακολούθηση αυτή μπορεί να γινόταν από οποιοδήποτε κέντρο ή θεραπεία, και όχι απαραίτητα από την Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Στην υποομάδα ασθενών που παραπέμφθηκαν από ιδιώτες ιατρούς ή ιατρούς άλλων ειδικοτήτων περιλαμβάνονται ασθενείς που παραπέμφθηκαν προς διάγνωση ή αντιμετώπιση από ιδιωτικά ιατρεία των Ιωαννίνων ή άλλων περιοχών, και από άλλα εξωτερικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, περιλαμβανομένου του Ογκολογικού Ιατρείου.

Η γεωγραφική προέλευση των ασθενών ανά νομό (με βάση τον τόπο διαμονής επί σειρά ετών και όχι τον τόπο γέννησης) απεικονίζεται στον Πίνακα 8 και το Σχήμα 1, ενώ στο Σχήμα 2 τοποθετούνται επί χάρτου τα συνολικά περιστατικά ανάπτυξης ΗΚΚ και εντός του Νομού Ιωαννίνων.

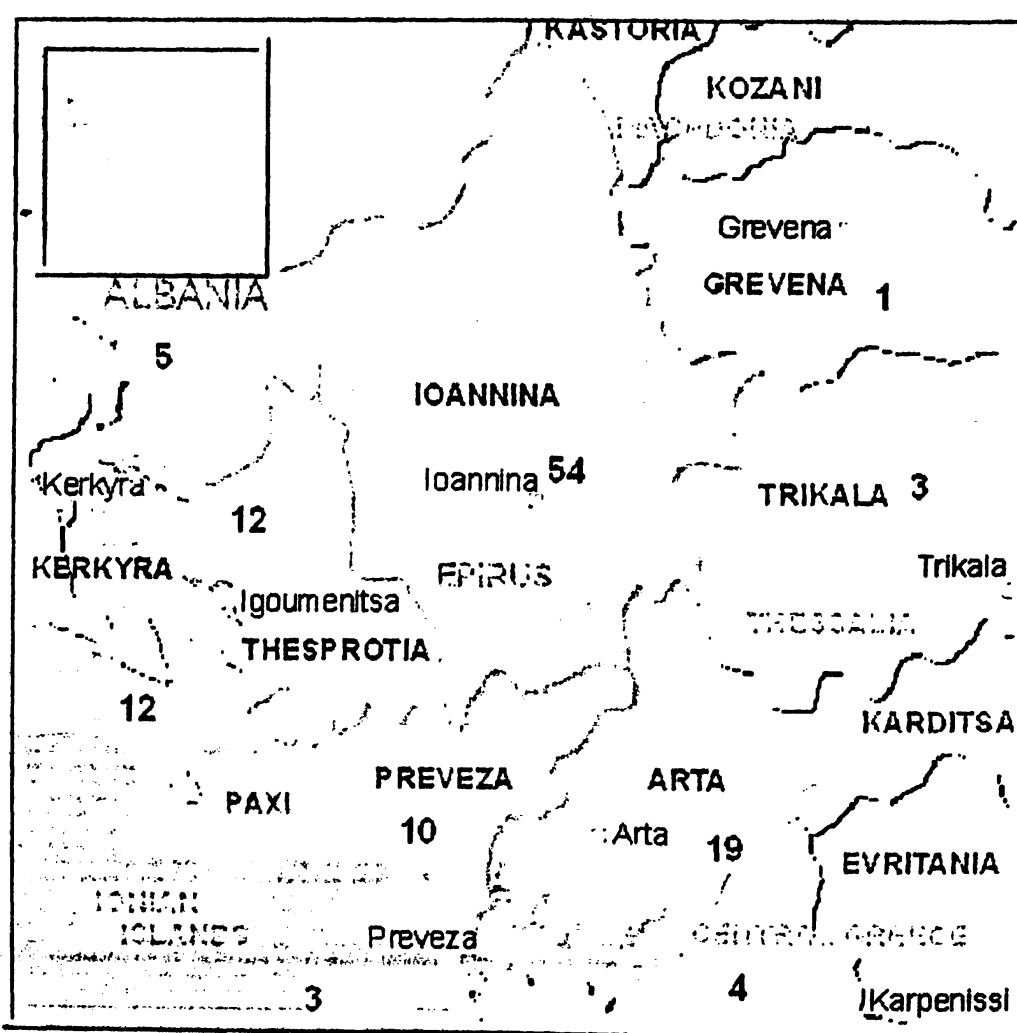
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Γεωγραφική προέλευση των ασθενών με ΗΚΚ ανά νομό.

Νομός προέλευσης	Απόλυτος αριθμός ασθενών	Εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου
Αιτωλοακαρνανίας	4	3,2
Άρτας	19	15,3
Θεσπρωτίας	12	9,6
Ιωαννίνων	54	43,5
Κέρκυρας	12	9,6
Λευκάδας	3	2,4
Πρεβέζης	10	8
Άλλοι νομοί	5	4
Ευρύτερη περιοχή Αλβανίας	5	4

Στην υποομάδα των άλλων Νομών περιλαμβάνονται τρεις ασθενείς από το Νομό Τρικάλων, μία ασθενής από το Νομό Γρεβενών, και ένας ασθενής από το Νομό Χαλκιδικής. Η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τυχόν αυξημένο επιπολασμό της ανάπτυξης ΗΚΚ σε κάποιον νομό δεν μπορεί να επιτευχθεί, καθώς θα προαπαιτούσε γνώση του ποσοστού ασθενών με υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (είτε γενικότερα κίρρωση είτε ειδικότερα συγκεκριμένων παραγόντων) ανά Νομό, αλλά και να θεωρηθεί δεδομένο ότι οποιοσδήποτε ασθενής διαγνωσθεί ως πάσχων από ΗΚΚ στην

ευρύτερη περιφέρεια της Ηπείρου και ορισμένων εκ των Ιονίων νήσων θα παραπεμφθεί στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κάτι που απέχει από την πραγματικότητα. Περαιτέρω επ' αυτού στο τμήμα των Συζητήσεων.

ΣΧΗΜΑ 1. Γεωγραφική προέλευση των ασθενών με ΗΚΚ ανά νομό.



ΣΧΗΜΑ 2. Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με ΗΚΚ στο Νομό Ιωαννίνων.



Η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τυχόν αυξημένη επίπτωση του ΗΚΚ σε κάποια συγκεκριμένη περιοχή του νομού και πάλι δεν μπορεί να επιτευχθεί, καθώς προαπαιτεί γνώση της επιδημιολογίας των σχετικών παραγόντων κινδύνου ανά περιοχή. Θεωρείται όμως δεδομένο ότι σχεδόν όλα τα περιστατικά του Νομού Ιωαννίνων με νέα διάγνωση ΗΚΚ καταγράφονται.

2.2.2. Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου

Οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ για τους 124 ασθενείς απεικονίζονται στον Πίνακα 9 με την κατανομή τους ανά φύλο σε απόλυτο αριθμό, και σε εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ ανά φύλο και στο σύνολο

Παράγοντας κινδύνου*	Φύλο		Σύνολο**
	Άνδρες**	Γυναίκες	
Χρόνια HBV λοίμωξη	52 (48,6%)	5 (29,4%)	57 (46%)
Χρόνια HCV λοίμωξη	14 (13,1%)	3 (17,6%)	17 (13,7%)
Αλκοόλ	26 (24,3%)	1 (5,9%)	27 (21,8%)
Λανθάνουσα HBV λοίμωξη	10 (9,3%)	1 (5,9%)	11 (8,9%)
Άλλα***	1 (0,9%)	1 (5,9%)	2 (1,6%)
Άγνωστοι	6 (5,6%)	6 (35,3%)	12 (9,7%)

*: HBV: ιός ηπατίτιδας B, HCV: ιός ηπατίτιδας C

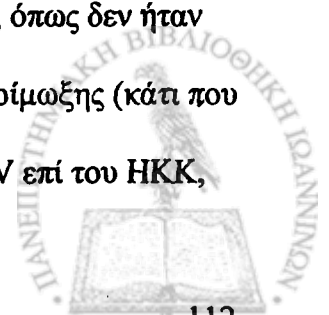
** : συνολικό άθροισμα 109 για τους άνδρες και 126 στον πληθυσμό εξαιτίας της παρουσίας 2 ασθενών με ταυτόχρονη χρόνια HBV λοίμωξη και HCV λοίμωξη

***: περιλαμβάνονται ασθενής με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και ασθενής με πιθανή αυτοάνοση ηπατίτιδα (βάσει του διαγνωστικού πρωτοκόλλου, βλέπε 2.1.3.)

Η χρόνια HBV λοίμωξη ήταν μακράν το συνηθέστερο αίτιο στον συνολικό πληθυσμό. Σε συνδυασμό με την ομάδα ασθενών όπου η λανθάνουσα HBV λοίμωξη ήταν ο μόνος ανιχνευθείς παράγοντας κινδύνου, το ποσοστό πλησιάζει το 55%. Η αντιστοιχία υποκείμενης χρόνιας HBV λοίμωξης και χρόνιας HCV λοίμωξης, η οποία πλησιάζει το 3,5:1, είναι αδρά ενδεικτική του επιπολασμού των δύο αυτών λοιμώξεων στον γενικό πληθυσμό της περιοχής, αν και δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία. Σε 11 από τους ασθενείς με υποκείμενη χρόνια HBV λοίμωξη (19,3%) συνυπήρχε και κατανάλωση αλκοόλ ως πιθανός παράγοντας κινδύνου. Αντίστοιχα, για τους ασθενείς με υπόβαθρο χρόνιας HCV λοίμωξης το ποσοστό αυτό ήταν 29,4% (5/17). Δύο ασθενείς εμφάνιζαν συλλοίμωξη με HBV και HCV, ένας δε από αυτούς ανέφερε παράλληλα και κατανάλωση αλκοόλ. Παρουσία στοιχείων παλαιάς HBV λοίμωξης, και συνεπώς πιθανής λανθάνουσας χρόνιας HBV λοίμωξης, με την μορφή αντισωμάτων κατά πυρηνικού αντιγόνου του HBV (antiHBc) ανευρέθησαν και σε 3 ασθενείς με υποκείμενο παράγοντα κινδύνου το αλκοόλ, και δύο ασθενείς της υποομάδας της υποκείμενης χρόνιας HCV λοίμωξης.

Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου στην ομάδα των ανδρών ήταν σχεδόν αντίστοιχη αυτής του συνόλου, ενώ στην ομάδα των γυναικών στον μεγαλύτερο υποπληθυσμό αυτής η αιτιολογία ήταν άγνωστη. Για 2 από τις 6 αυτές ασθενείς υπήρχε υπόνοια ότι στην αιτιολογία της ανάπτυξης ΗΚΚ ενέχονταν παλαιότερη έκθεση σε διοξείδιο του θορίου κατά την διάρκεια απεικονιστικού ελέγχου, όμως η έκθεση αυτή δεν ήταν δυνατόν να καταδειχθεί. Οι υπόλοιποι πιθανοί παράγοντες κινδύνου αποκλείστηκαν με βάση τα όσα έχουν περιγραφεί στο κεφάλαιο 2.1.3.

Πέραν αυτών, δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση έκθεσης σε μυκοτοξίνες, όπως δεν ήταν δυνατός ο πλήρης αποκλεισμός τυχόν λανθάνουσας χρόνιας HBV λοίμωξης (κάτι που θα απαιτούσε ιστολογικό έλεγχο για παρουσία ενεργότητας του HBV επί του ΗΚΚ,



βλέπε σχετικό λήμμα στο τμήμα της Συζητήσεως). Η ενοχοποίηση διαφόρων πορφυριών στην ανάπτυξη ΗΚΚ αποκλείστηκε στην ομάδα αυτή των ασθενών (όπως και στύς υπόλοιπους) από την σχετική κλινική εικόνα και το ιστορικό. Έτσι, ενώ για τις υποομάδες ασθενών όπου ο κύριος υποκείμενος παράγοντας ήταν χρόνια ιογενής ηπατίτιδα η αναλογία ανδρών και γυναικών προσέγγιζε αυτήν του γενικού πληθυσμού, στην υποομάδα ασθενών με άγνωστους ή απόντες υποκείμενους παράγοντες κινδύνου η αναλογία αυτή είναι 1:1.

Η μέση ηλικία των ασθενών κατά την διάγνωση ανάλογα με τον υποκείμενο παράγοντα κινδύνου απεικονίζεται στον Πίνακα 10.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Μέση ηλικία ασθενών ανά παράγοντα κινδύνου

Παράγοντας κινδύνου	Μέση ηλικία σε έτη
Χρόνια HBV λοίμωξη	66
Χρόνια HCV λοίμωξη	68,3
Αλκοόλ	67,6
Λανθάνουσα HBV λοίμωξη	72
Άγνωστοι	73.5

Η κατανομή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου ανά έτος διάγνωσης απεικονίζεται στον Πίνακα 11.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου ανά έτος διάγνωσης του ΗΚΚ*

Παράγοντας κινδύνου	Έτος διάγνωσης					
	1997-1999	2000	2001	2002	2003	2004
Χρόνια HBV λοίμωξη	6	6	9	6	17	13
Χρόνια HCV λοίμωξη	2	1	3	4	3	4
Αλκοόλ	9	2	5	4	2	5
Λανθάνουσα HBV λοίμωξη	0	0	0	3	5	3
Άγνωστοι	1	1	2	2	4	2
Άλλα	0	0	0	0	1	1

****:** συνολικό άθροισμα για το 2003 και το 2004 μεγαλύτερο το απόλυτου αριθμού εξαιτίας της παρουσίας 2 ασθενών με ταυτόχρονη χρόνια HBV λοίμωξη και HCV λοίμωξη

Η σταδιακή επίταση της παρουσίας χρόνιας HBV λοίμωξης ως υποκείμενου παράγοντα ανάπτυξης ΗΚΚ παρουσιάζει σταθεροποιητικές τάσεις την διετία 2003-2004, καί η γενικότερη ποσόστωση των αιτιολογικών παραγόντων κατά την διετία αυτή πιθανώς αντιπροσωπεύει και την πραγματική ποσόστωση του πληθυσμού ασθενών με ΗΚΚ στην περιοχή. Το κατά πόσο η σταδιακή χρονική διαφοροποίηση της βαρύτητας των υποκείμενων παραγόντων στην εμφάνιση ΗΚΚ αποτελεί πραγματική επιδημιολογική τάση ή αποτέλεσμα της δημιουργίας δικτύου ελέγχου και παρακολούθησης ασθενών υψηλού κινδύνου αποτελεί θέμα του τμήματος της Συζητήσεως.

Η κατανομή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ ανά γεωγραφική προέλευση των ασθενών διενεργήθηκε για την αναζήτηση πιθανών αιτιολογικών εστιών και απεικονίζεται, παράλληλα με την κατά περιοχή εκατοστιαία ποσόστωση των ασθενών για τους Νομούς Άρτας και Ιωαννίνων (στους οποίους το δείγμα ήταν αρκετά μεγάλο ώστε να επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων), στον Πίνακα 12.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Συσχέτιση γεωγραφικής προέλευσης των ασθενών με ΗΚΚ και υποκείμενων παραγόντων κινδύνου

Παράγοντας κινδύνου	Τόπος διαμονής ασθενούς*								
	Νομός Αιτωλοακαρνανίας	Νομός Αρτας	Νομός Θεσπρωτίας	Νομός Ιωαννίνων	Νομός Κέρκυρας	Νομός Λευκάδας	Νομός Πρεβέζης	Άλλοι νομοί	Άλβαν
Χρόνια HBV λοίμωξη	4	8 (42%)	5	21 (38,9%)	6	2	6	3	2
Χρόνια HCV λοίμωξη	0	2 (10,5%)	1	10 (18,5%)	1	0	1	0	2
Αλκοόλ	0	5 (26,3%)	1	16 (29,6%)	1	1	2	0	1
Λανθάνουσ α HBV λοίμωξη	0	1 (5,2%)	1	4 (7,4%)	2	0	1	2	0
Άγνωστοι	0	2 (10,5%)	4	4 (7,4%)	2	0	0	0	0
Άλλα	0	1 (5,2%)	0	1 (1,8%)	0	0	0	0	0

** : συνολικό απόλυτο άθροισμα μεγαλύτερο το απόλυτου αριθμού και άθροισμα

ποσοτώσεων μεγαλύτερο του 100% για τον Νομό Ιωαννίνων εξαιτίας της παρουσίας 2 ασθενών με ταυτόχρονη χρόνια HBV λοίμωξη και HCV λοίμωξη

Η κατανομή της αιτιολογίας στους Νομούς Ιωαννίνων και Άρτας, όπου το επαρκές δείγμα επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων, προσομοιάζει αδρά αυτήν του γενικού πληθυσμού. Σχετικά με την κατανομή στους άλλους Νομούς, παρατηρείται αυξημένη επίπτωση περιστατικών ΗΚΚ με άγνωστους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου από την περιοχή της Θεσπρωτίας, αλλά το μικρό δείγμα δεν μπορεί να τεκμηριώσει με ασφάλεια ότι η μικρή αυτή συσσώρευση επιβάλλει την διενέργεια ελέγχου για πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που δύνανται να ενέχονται στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Η αποκλειστική υποκείμενη παρουσία χρόνιας HBV λοίμωξης στους ασθενείς από το Νομό Αιτωλοακαρνανίας και τους υπόλοιπους Νομούς επίσης δεν μπορεί να αξιολογηθεί στατιστικά ως αναδεικνύουσα πιθανές εστίες αυξημένου επιπολασμού (πόσο μάλλον εφόσον πρόκειται για τον μεγαλύτερο σε έκταση νομό της χώρας και σύνολο νομών, μη γεωγραφικά συσχετιζόμενων, αντίστοιχα).

Από το ιστορικό των ασθενών δεν διαπιστώθηκε η χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών σε μεγάλο, δυνητικά ενοχοποιούμενο, ποσοστό από τους ασθενείς με ΗΚΚ. Δεν διαπιστώθηκαν επίσης διατροφικές συνήθειες ή έξεις και τρόποι ζωής που να συσχετίζονται δυνητικά αιτιολογικά με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Το ποσοστό των καπνιστών προσέγγιζε το 40%, ποσοστό αδρά μικρότερο του συνολικού ποσοστού του γενικού πληθυσμού, και μη μεταβαλλόμενο στατιστικά σημαντικά μεταξύ των διαφόρων υποομάδων παραγόντων κινδύνου.

2.2.3. Κλινικές και παρακλινικές παράμετροι

Από τους 124 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΚΚ στους 69 (55,6%) η διάγνωση τέθηκε με βιοψία ήπατος και στους 55 με συνδυασμό συμβατής τιμής αFP και απεικονιστικού ελέγχου με αξονική (CT) ή μαγνητική (MRI) τομογραφία. Σε 19 ασθενείς η υποψία της διάγνωσης τέθηκε κατά την διάρκεια παρακολούθησης για άλλη υποκείμενη ηπατική παθολογία. Στους ασθενείς αυτούς, η υποψία της

διάγνωσης τέθηκε με τυπικό περιοδικό υπερηχογραφικό έλεγχο σε 11 από αυτούς, και εξαιτίας απορρύθμισης της υπάρχουσας ηπατικής ισορροπίας (εκφραζόμενης είτε ως επίμονη νέα αύξηση αμινοτρανσφερασών ή ως εμφάνιση ικτέρου) σε 8 από αυτούς.

Κίρρωση συνυπήρχε σε 113 από τους 124 ασθενείς (91,1%). Η σταδιοποίηση της κίρρωσης κατά την διάγνωση αναλύεται στο κεφάλαιο της πρόγνωσης που ακολουθεί με την εφαρμογή του συστήματος βαθμολόγησης Child-Pugh ως προγνωστικής μεθόδου. Από τους 11 μη κίρρωτικούς ασθενείς, 6 δεν εμφάνιζαν κάποιον υποκείμενο αιτιολογικό παράγοντα, 2 εμφάνιζαν χρόνια HBV λοίμωξη, και 3 λανθάνουσα HBV λοίμωξη. Έτσι, σε ποσοστό 50%, οι ασθενείς με απουσία υποκείμενων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ δεν είχαν κίρρωση, επρόκειτο ουσιαστικά για de novo καρκινογένεση. Και στους 6 αυτούς ασθενείς η διάγνωση τέθηκε με βιοψία για αποκλεισμό πιθανής άλλης, σπάνιας ιστολογικής μορφής ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Στο σύνολο των ασθενών με ΗΚΚ και υποκείμενη χρόνια HBV λοίμωξη, το ποσοστό αυτών με ΗΚΚ άνευ κίρρωσης ήταν 3,5%, ενώ στον πληθυσμό των ασθενών με λανθάνουσα HBV λοίμωξη το ποσοστό προσέγγιζε το 27% (βλέπε και σχετική ανάλυση περί λανθάνουσας HBV λοίμωξης στο τμήμα της Συζητήσεως). Από τους ασθενείς με υποκείμενη χρόνια HCV λοίμωξη ή κατάχρηση αλκοόλ, δεν υπήρξε κανείς που να εμφάνισε ΗΚΚ άνευ κίρρωσης.

Κατά την διάγνωση ΗΚΚ, συνυπάρχοντα, μη σχετιζόμενα με ηπατική παθολογία νοσήματα δεν εμφανίσθηκαν σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό, πλην του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) που ήταν παρών σε 18 από τους 124 ασθενείς (14,5%), σε ποσοστό σημαντικά μεγαλύτερο αυτού της επίπτωσης στον γενικό πληθυσμό. Η διάρκεια του ΣΔ δεν ήταν δυνατό να προσεγγισθεί με ακρίβεια καθώς η διάρκεια δεν συμβαδίζει απόλυτα με τον χρόνο διάγνωσης: ο μέσος χρόνος μεταξύ διάγνωσης ΣΔ και διάγνωσης ΗΚΚ ήταν 7,9 έτη (βλέπε και σχετική ανάλυση στο τμήμα της

Συζητήσεως). Δύο από τους 124 ασθενείς εμφάνιζαν στο ιστορικό τους και άλλες κακοήθεις νεοπλασίες: επρόκειτο για ασθενή με MALT λέμφωμα προ ετών και ασθενή με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία. Κανείς από τους δύο ασθενείς δεν είχε λάβει αγωγή με κυτταροστατικούς ή άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (χειρουργική αγωγή και πρώιμο στάδιο αντίστοιχα). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ελκωτική νόσο του ανώτερου πεπτικού.

Το κύριο σύμπτωμα ή εύρημα παρουσίασης, ή η απουσία αυτού, και η εκατοστιαία αναλογία τους στο σύνολο των ασθενών, απεικονίζεται στον Πίνακα 13.

Ως κύριο σύμπτωμα ή ευρημα παρουσίασης χαρακτηρίζεται αυτό που οδήγησε τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας ή την διενέργεια παρακλινικών εξετάσεων που προσανατόλισαν προς την διάγνωση του ΗΚΚ. Σε περίπτωση αναφοράς από τον ασθενή περισσότερων του ενός συμπτωμάτων ή ευρημάτων, επιλέχθηκε το σύμπτωμα ή εύρημα που κατά την κρίση του ασθενούς ήταν το κυρίαρχο (στην ιστορική ομάδα ασθενών του χρονικού διαστήματος 1997-1999, η οποία δεν ήταν διαθέσιμη για παρόμοια διευκρίνιση, υπήρχε σαφής καταγραφή του κυρίαρχου συμπτώματος/ ευρήματος).

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Κυρίαρχο χαρακτηριστικό παρουσίασης κατά την διάγνωση

Σύμπτωμα παρουσίασης	Αριθμός ασθενών (και αναλογία %)
Άλγος	28 (22,6%)
Αύξηση αμινοτρανσφερασών	28 (22,6%)
Συστηματικά συμπτώματα	13 (10,5)
Ίκτερος	9 (7,3%)
Πυρετός	5 (4%)
Ψηλαφητή μάζα	4 (3,2%)
Ασκίτης	4 (3,2%)
Οξεία κοιλία	2 (1,6%)
Σημεία ή συμπτώματα από μεταστατικές εστίες	2 (1,6%)
Χωρίς ευρήματα (τυχαίο εύρημα ή εύρημα στην διάρκεια παρακολούθησης)	29 (23,3%)

Είναι χαρακτηριστικό ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών η ανεύρεση ηπατικών εστιών που στη συνέχεια ταυτοποιήθηκαν ως ΗΚΚ ήταν τυχαίο γεγονός στα πλαίσια παρακλινικού ελέγχου που διενεργήθηκε για άλλο λόγο ή στα πλαίσια διενέργειας ελέγχου παρακολούθησης άνευ σχετικών άλλων ενδείξεων. Στην ομάδα αυτή μάλιστα ανήκουν και 2 ασθενείς στους οποίους η ανεύρεση του ΗΚΚ ήταν τυχαίο εύρημα λαπαροτομίας που διενεργήθηκε για άλλο λόγο. Ουσιαστικά στην

ασυμπτωματική αυτή κατηγορία ανήκει και το 22,6% των ασθενών που οδηγήθηκαν στην διάγνωση ΗΚΚ στα πλαίσια της διερεύνησης διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας που προέκυψε σε εργαστηριακό έλεγχο άλλου σκοπού. Αθροιστικά, οι δύο αυτές υποομάδες προσεγγίζουν το 45% του συνόλου των ασθενών, και υποδηλώνουν την «σιωπηλή» φύση του ΗΚΚ, που σε μεγάλο βαθμό, σε συνδυασμό με ανατομικά χαρακτηριστικά που θα σχολιασθούν στη συνέχεια, την συχνά προχωρημένη, ανεγχείρητη φύση του νεοπλάσματος κατά την διάγνωση. Τα συστηματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, καταβολή, εμέτους που δεν μπορούσαν να αποδοθούν σε πεπτικά φαινόμενα επί του γαστρεντερικού σωλήνα από το νεόπλασμα, και ενίοτε τυπική νεοπλασματική καχεξία. Από τους 5 ασθενείς στους οποίους ο λόγος της τελικά διαγνωστικής διερεύνησης ήταν ο πυρετός, σε 3 η συσχέτιση με το ΗΚΚ ήταν άμεση, και αποδιδόταν σε κεντρική τήξη του όγκου. Σε έναν ασθενή ο πυρετός οφειλόταν σε άσχετη με το ήπαρ εστία αλλά οδήγησε σε ανεύρεση παθολογικής ηπατικής βιολογίας, και εν συνεχεία στην διάγνωση του ΗΚΚ, ενώ σε έναν ασθενή με παρατεινόμενο εμπύρετο και νέα διάγνωση ΗΚΚ η συσχέτιση του συμπτώματος με το ΗΚΚ ήταν πιθανολογούμενη, ως εξ αποκλεισμού. Οι 2 ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τέθηκε μετά από συμπτωματολογία οξείας κοιλίας εμφάνιζαν ρήξη του ηπατώματος και ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Τέλος, οι δύο ασθενείς που εμφάνισαν μεταστατική συμπτωματολογία χαρακτηρίζονταν από εκτεταμένη εξωηπατική νόσο με απευθείας διήθηση πλευρών του θωρακικού τοιχώματος.

2.2.3.α. Εργαστηριακές διαγνωστικές παράμετροι

Αναφέρθηκε ήδη ότι σε μεγάλο ποσοστό ασθενών η τιμή της αFP αποτελούσε τμήμα του διαγνωστικού σκεπτικού. Η μέτρηση της αFP στον ορό κατά την διάγνωση εκτιμήθηκε στους 124 ασθενείς, όπως και η ευαισθησία της για διάφορους ουδούς συγκεντρώσεων στον ορό. Η ειδικότητά της για αντίστοιχες συγκεντρώσεις δεν αποτελούσε θέμα της παρούσας μελέτης, καθώς απαιτούσε εκτεταμένες ομάδες πληθυσμού ελέγχου, τόσο σε επίπεδο κίρρωτικών, όσο και σε επίπεδο ατόμων χωρίς ηπατική παθολογία. Η κατανομή των τιμών της αFP ορού κατά την διάγνωση σε διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, η ευαισθησία των ανώτερων ορίων αυτών των επιπέδων στην ανίχνευση παρουσίας ΗΚΚ, και η ποσοστιαία κατανομή των ασθενών στα επίπεδα αυτά απεικονίζονται στον Πίνακα 14.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Τιμές αFP ορού κατά την διάγνωση ΗΚΚ και αντίστοιχη ευαισθησία της μέτρησης

Τιμή αFP ορού (σε ng/ml)	Αριθμός ασθενών	Ευαισθησία ουδού
>5	113	91,1%
>100	88	71%
>400	68	54,9%
>1.000	57	46%

Όπως εξάγεται από τον Πίνακα 14, το 8,9% των ασθενών με ΗΚΚ εμφάνιζαν φυσιολογική τιμή αFP κατά την διάγνωση. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η χρήση χαμηλών ουδών, όπως το ανώτερο φυσιολογικό, αποδίδει μεν υψηλή σχετικά ευαισθησία (91,1%) αλλά αναπόφευκτα συσχετίζεται με σημαντικά χαμηλή ειδικότητα. Η προοδευτική ελάττωση της ευαισθησίας με την αύξηση του ουδού με στόχο την αύξηση της ειδικότητας έχει οδηγήσει στο κοινά αποδεκτό διαγνωστικό όριο των 400 ng/ml, η ευαισθησία του οποίου στους 124 ασθενείς ανευρέθη μόλις στο 54,9%, και μάλιστα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική τόσο ως ποσοστό όσο και ως απόλυτος αριθμός ασθενών από τις αντίστοιχες τιμές για όριο 1.000. Η τελευταία αυτή τιμή ως όριο ήταν επαρκής για να διαγνώσει το 46% των ασθενών, η ειδικότητα της δε θεωρητικά θα προσεγγίζει το 100%. Μεταξύ των διαφόρων βαθμών έκφρασης της αFP δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το αίτιο, ή την προέλευση των ασθενών.

Άλλες εργαστηριακές παράμετροι όπως η ολική χολερυθρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης, και η αλβουμίνη ορού δεν εξετάστηκαν μεμονωμένα καθώς αποτελούν παραμέτρους του συστήματος ταξινόμησης Child-Pugh η προγνωστική εφαρμογή του οποίου αναλύεται στη συνέχεια.

2.2.3.β. Απεικονιστικές διαγνωστικές παράμετροι

Όλοι οι ασθενείς κατά την διάγνωση υποβλήθηκαν σε CT ή MRI για την εκτίμηση του εύρους της νόσου και των ιδαιτέρων προγνωστικών χαρακτηριστικών της. Οι απεικονιστικές μορφές του ΗΚΚ κατά την διάγνωση, καθώς και άλλες απεικονιστικές παράμετροι, σε απόλυτο αριθμό και εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου, απεικονίζονται στον Πίνακα 15.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Απεικονιστικοί χαρακτήρες ΗΚΚ κατά την διάγνωση

Απεικονιστικός χαρακτήρας	Αριθμός ασθενών	Εκατοστιαία αναλογία
Τύπος ΗΚΚ		
Μονήρης βλάβη	46	37,1
2-3 περιγεγραμμένες βλάβες	10	8
Πολυεστιακό	68	54,8
Εξωηπατική επέκταση	22	17,7
Θρόμβωση/ απόφραξη πυλαίας	29	23,4
Παρουσία κάψας (για περιγεγραμμένες βλάβες)	14	25

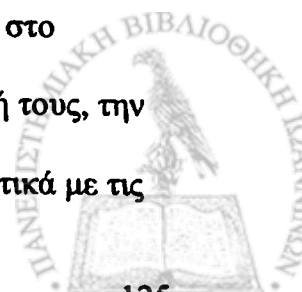
Η πλειοψηφία των βλαβών ανήκε στην κατηγορία του πολυεστιακού, συχνά με εκτεταμένη κατάληψη αμφοτέρων των ηπατικών λοβών. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του πολυεστιακού τύπου με την ηλικία, το φύλο, ή τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Η παρουσία μονήρων μαζών παρατηρήθηκε σε μεγέθη που κυμαινόταν από διάμετρο 1 εκατοστού έως διάμετρο 16 εκατοστών. Ως εξωηπατική επέκταση χαρακτηρίζεται η διήθηση της κάψας του Gleason, με ή άνευ κατά συνέχεια διήθησης παρακείμενων οργάνων, λεμφαδένων, ιστών, ή αγγείων από το ηπατικό νεόπλασμα. Θεωρητικά στην κατηγορία αυτή μπορεί να ενταχθεί και κάθε άλλος ασθενής χωρίς άλλη εξωηπατική επέκταση αλλά με διήθηση της πυλαίας, η οποία παραδοσιακά αποδίδεται σε νεοπλασματικό θρόμβο και σε ποικίλα συστήματα ταξινόμησης ισοδυναμεί με διήθηση μείζονος αγγειακού κλάδου. Σε αυτή

την περίπτωση, το ποσοστό εξωηπατικής επέκτασης κατά την διάγνωση θα προσέγγιζε το 29% (36 ασθενείς). Για την τεκμηρίωση κάθε περίπτωσης ανεύρεσης θρόμβωσης της πυλαίας σε έλεγχο με CT ζητούνταν και η διενέργεια υπερηχογραφήματος Doppler, είτε σε άμεση βάση είτε κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Στο ποσοστό που διενεργήθηκαν επιβεβαίωσαν την παρουσία της βλάβης.

2.2.3.γ. Status χρόνιας ηπατίτιδας κατά την διάγνωση

Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 9, το 58% των ασθενών με νέα διάγνωση ΗΚΚ εμφάνιζε υποκείμενη χρόνια λοίμωξη από HBV ή HCV (ποσοστό που φθάνει το 67% αν συνυπολογισθούν και οι περιπτώσεις που αποδίδονται αποκλειστικά σε λανθάνουσα HBV λοίμωξη). Κατά την διάγνωση διερευνήθηκε αναλυτικά το status της χρόνιας HBV ή HCV λοίμωξης, οι κυριότερες παράμετροι του οποίου αναφέρονται στη συνέχεια.

Από τους 57 ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, οι 24 (42,1%) είχαν γνώση της παρουσίας της, σε χρονικό διάστημα που κυμαινόταν μεταξύ 1 και 30 ετών. Η ακριβής διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί στους περισσότερους από τους ασθενείς, ακόμη και προσεγγιστικά (εποχή εφαρμογής πρακτικών με δυνητικό κίνδυνο έκθεσης στον ιό). Συνεπώς δεν είναι δυνατό να καταγραφεί η μέση διάρκεια της χρόνιας HBV λοίμωξης πριν από την εμφάνιση ΗΚΚ. Από τους 24 αυτούς ασθενείς, μόνο οι 13 είχαν λάβει κάποιας μορφής θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν: 9 ασθενείς είχαν λάβει τόσο ιντερφερόνη όσο και λαμβουδίνη, και 4 ασθενείς είχαν λάβει μόνο λαμβουδίνη. 11 ασθενείς με γνωστή χρόνια HBV λοίμωξη δεν είχαν λάβει κανενός είδους θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν, για ποικιλία λόγων που περιλαμβάνουν την μη παρακολούθησή τους, την άρνησή τους να λάβουν αγωγή, αλλά και την άγνοια των θεραπόντων σχετικά με τις



δυναμικές θεραπευτικές επιλογές! Το ιικό φορτίο μετρήθηκε σε 22 από αυτούς τους ασθενείς, και βρέθηκε υψηλό (με όριο το 10^5) σε 13 ασθενείς και χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο σε 9 ασθενείς.

Σε 33 ασθενείς η διάγνωση της χρόνιας HBV λοίμωξης πραγματοποιήθηκε παράλληλα με την διάγνωση ΗΚΚ. Ιικό φορτίο μετρήθηκε σε 23 από αυτούς τους ασθενείς, και βρέθηκε υψηλό σε 21 από αυτούς, και χαμηλό/ μη ανιχνεύσιμο σε 2 από αυτούς. Συνολικά, σε 45 ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη μετρήθηκε το ιικό φορτίο κατά την διάγνωση του ΗΚΚ, με ανεύρεση αυξημένου φορτίου σε ποσοστό 75,5%. Παράμετροι μη σχετιζόμενοι με την παρούσα μελέτη οδήγησαν στην χορήγηση ειδικής αγωγής σε μόνο 14 από τους 33 ασθενείς με νέα διάγνωση.

Έλεγχος για παρουσία HDV συλλοίμωξης διενεργήθηκε σε 51 ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη: αντισώματα κατά HDV ανευρέθησαν σε 1 ασθενή κατά την διάγνωση και σε ακόμη 1 ασθενή στην πρώτη φάση της παρακολούθησής του.

Έλεγχος για παρουσία αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης διενεργήθηκε σε 49 ασθενείς, με βάση την παρουσία αντισωμάτων της τάξης IgM κατά του πυρηνικού αντιγόνου του HBV (anti-HBc IgM). Τέσσερις από τους 49 ασθενείς (8,1%) εμφάνιζαν σχετικό ιολογικό προφίλ. Τέλος, έλεγχος για παρουσία ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου διενεργήθηκε και στους ασθενείς με πιθανή λανθάνουσα HBV λοίμωξη: από τους 16 ασθενείς, 2 εμφάνιζαν ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, της τάξης του 10^4 .

Από τους 17 ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, η διάγνωση ήταν γνωστή για διάστημα εύρους 2-12 ετών σε 9 ασθενείς (52,9%), εκ των οποίων 6 είχαν λάβει στο παρελθόν αγωγή με ιντερφερόνη και/ ή ριμπαβιρίνη. 3 ασθενείς δεν είχαν λάβει αγωγή λόγω άρνησής τους. Η ακριβής διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί στους περισσότερους από τους ασθενείς, ακόμη και

προσεγγιστικά (παρελθούσα χειρουργική επέμβαση, πιθανή μετάγγιση). Συνεπώς δεν είναι δυνατό να καταγραφεί η μέση διάρκεια της χρόνιας HCV λοίμωξης πριν από την εμφάνιση ΗΚΚ. Το ιικό φορτίο στους 9 ασθενείς με γνωστή από το παρελθόν χρόνια HCV λοίμωξη εκτιμήθηκε ποιοτικά σε όλους, και βρέθηκε θετικό σε 7 από αυτούς και μη ανιχνεύσιμο σε 2 από αυτούς.

Σε 8 ασθενείς η διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με αυτήν του ΗΚΚ. Ιικό φορτίο εκτιμήθηκε ποσοτικά σε 4 από αυτούς και βρέθηκε θετικό σε 3. Μόνο ένας από τους 8 αυτούς ασθενείς έλαβε αγωγή για χρόνια HCV λοίμωξη μετά την ταυτόχρονη διάγνωση και ΗΚΚ.

2.2.4. Παρακολούθηση ασθενών

Διενεργήθηκαν συνολικά περισσότερες από 600 προγραμματισμένες επανεκτιμήσεις και περισσότερες από 150 έκτακτες εκτιμήσεις. Το ποσοστό ολοκλήρωσης των προγραμματισμένων εκτιμήσεων ξεπέρασε το 70%. Οι συνηθέστεροι λόγοι μη διενέργειας προγραμματισμένης επανεκτίμησης ήταν η κακή γενική κατάσταση του ασθενούς, η μεγάλη απόσταση, και κακές καιρικές συνθήκες. Σε ασθενείς με δεδομένη βραδεία εξέλιξη του νοσήματος και παρόμοιους τέτοιους επιβαρυντικούς παράγοντες υιοθετήθηκαν ελαστικότερα προγράμματα παρακολούθησης. Από τους 106 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2000 και μετά, 2 ασθενείς αρνήθηκαν να παρακολουθηθούν και αποκλείστηκαν από τις μελέτες επιβίωσης που ακολουθούν, ενώ 8 ασθενείς παρακολουθήθηκαν από άλλα κέντρα, με επαρκή στοιχεία όμως σχετικά με την εξέλιξη και την επιβίωσή τους να βρίσκονται στην διάθεσή μας.

Το ποσοστό και η αιτιολογία των νοσηλειών των ασθενών αυτών εκτιμήθηκε ως αντιπροσωπευτικό της νοσηρότητας. Συνολικά διενεργήθηκαν 124 εισαγωγές στην



Α' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και η αιτιολογία αυτών, παράλληλα με την εκατοστιαία αναλογία επί του συνόλου των εισαγωγών, απεικονίζεται στον Πίνακα 16.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Αιτιολογία νοσηλειών ασθενών με ΗΚΚ

Αιτία εισαγωγής	Αριθμός εισαγωγών (και αναλογία %)
Επιδείνωση γενικής κατάστασης	24 (19,3%)
Ασκίτης	24 (19,3%)
Πυρετός	21 (16,9%)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	8 (6,4%)
Νευρολογική σημειολογία	8 (6,4%)
Ίκτερος	7 (5,6%)
Συμπτωματολογία από απομακρυσμένες μεταστάσεις	7 (5,6%)
Αιμορραγία πεπτικού	7 (5,6%)
Ρήξη ηπατώματος	5 (4%)
Άλγος	5 (4%)
Υπογλυκαιμία	3 (2,4%)
Έμετοι/ διάρροιες	3 (2,4%)
Μη σχετιζόμενα αίτια	2 (1,6%)

Η επιδείνωση γενικής κατάστασης ως αιτία εισαγωγής αποδόθηκε σε όλες τις περιπτώσεις στο υποκείμενο ΗΚΚ. Η εμφάνιση ασκίτη, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά αυτού (διίδρωμα ή εξίδρωμα, κυτταρολογική εξέταση) και την έκταση κατάληψης του ήπατος από το νεόπλασμα αποδόθηκε είτε στην συνυπάρχουσα κίρρωση είτε στο ίδιο το ΗΚΚ. Ο πυρετός αποδόθηκε στο ΗΚΚ όταν υπήρχαν στοιχεία ενδεικτικά τήξης του όγκου και δεν υπήρχε άλλη εστία που να τον αιτιολογεί. Αυτό συνέβη σε 14 από τις 21 εισαγωγές λόγω εμπυρέτου. Η συνήθης αντιμετώπιση περιλάμβανε χορήγηση φθοριοκινολόνης ή κεφαλοσπορίνης 3^{ης} γενιάς έως απύρεξίας, και ακολούθως χημειοπροφύλαξη κατ' οίκον με μικρές δόσεις φθοριοκινολόνης. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης του πυρετού (2/14 περιπτώσεις) χορηγούνταν μικρές δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) με ταυτόχρονη παρακολούθηση των δεικτών φλεγμονής (όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, CRP) για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης. Σε δύο περιπτώσεις ο πυρετός αποδόθηκε σε αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (με βάση τον αριθμό πολυμορφοκυττάρων του ασκίτικου υγρού). Και οι δύο περιπτώσεις απέβησαν θανατηφόρες. Στο ¼ περίπου των περιπτώσεων η αιτιολογία του πυρετού ήταν άσχετη με την υποκείμενη ηπατική παθολογία: δύο περιπτώσεις λοίμωξης ουροποιητικού από *Escherichia coli*, ένα περιστατικό οξείας χολοκυστίτιδας, ένα περιστατικό ιογενούς λοίμωξης ανωτέρου αναπνευστικού, και ένα περιστατικό βρουκέλλωσης. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περισσότερα του ενός εμπύρετα επεισόδια διερευνήθηκαν παράμετροι της χυμικής ανοσίας όπως οι ανοσοσφαιρίνες ορού σε φάση αποδρομής του εμπυρέτου, χωρίς να καταδειχθούν σε καμία περίπτωση χαμηλά επίπεδα καμίας τάξης αυτών. Από τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο δεν προέκυψε καμία περίπτωση απόλυτης ουδετεροπενίας (<1.000/ cu/mm). Οι περιπτώσεις αιμορραγίας γαστρεντερικού χαρακτηρίστηκαν εξ ολοκλήρου ως



νοσηρότητα της υποκείμενης κίρρωσης και όχι του νεοπλάσματος. Τα επεισόδια άλγους αποδόθηκαν εξ ολοκλήρου στο υποκείμενο νεόπλασμα, ενώ τα επεισόδια νευρολογικών διαταραχών αποδόθηκαν, σε απουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων, σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια απότοκη της υποκείμενης κίρρωσης. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια αποδόθηκε στην υποκείμενη κίρρωση αν είχε χαρακτήρες ηπατονεφρικού συνδρόμου, και στο ίδιο το νεόπλασμα αν σχετιζόταν με άλλες παραμέτρους όπως ελαττωμένη πρόσληψη υγρών λόγω καρκινικής καχεξίας. Ο ίκτερος αποδόθηκε στο νεόπλασμα ή την υποκείμενη κίρρωση ανάλογα με την έκταση του νεοπλάσματος και την θεωρούμενη συμμετοχή του στην προϊούσα ηπατική ανεπάρκεια. Ακτινολογικός έλεγχος διενεργήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις νέας εμφάνισης ίκτερου για αποκλεισμό αποφρακτικού ίκτερου από πιεστικά φαινόμενα του όγκου. Απομακρυσμένες μεταστάσεις παρατηρήθηκαν σε 9 ασθενείς (7,3%), και εντοπίζονταν στον πνεύμονα (3 περιπτώσεις), τα επινεφρίδια (3 περιπτώσεις, και στις 3 δεν καταδείχθηκε απεικονιστικά διήθηση κατά συνέχεια ιστού), στα οστά (1 περίπτωση), στον εγκέφαλο (1 περίπτωση), και με την μορφή περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (1 περίπτωση). Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ποσοστό εξωηπατικής επέκτασης του όγκου κατά συνέχεια ιστού ήταν πολύ μεγαλύτερο αυτού των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ένας από τους ασθενείς εμφάνισε κατά την παρακολούθησή του και ιστολογικά τεκμηριωμένο δεύτερο νεόπλασμα (καρκίνωμα στομάχου), το οποίο όμως, ευρισκόμενο σε αρχικό στάδιο, δεν επέδρασε στην επιβίωσή του.

Τρεις από τις νοσηλείες αποδόθηκαν σε παρενέργειες θεραπευτικών προσεγγίσεων (βλέπε ακολούθως), και ταξινομήθηκαν στη νοσηρότητα του νεοπλάσματος.



Συνολικά, από τις 124 νοσηλείες, οι 71 αποδόθηκαν στο ΗΚΚ (57,2%), οι 43 στην υποκείμενη κίρρωση (34,7%), και οι 10 σε άσχετα με την ηπατική παθολογία αίτια (8%).

2.2.5. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Πριν την εφαρμογή θεραπευτικών επιλογών κάθε ασθενής σταδιοποιήθηκε προγνωστικά με βάση τα προγνωστικά συστήματα που ήδη έχουν αναφερθεί. Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια του κάθε συστήματος και η τελική αξιολόγηση των συστημάτων αυτών αναφέρεται στην συνέχεια στο κεφάλαιο των Παραμέτρων Επιβίωσης, και αναλύεται διεξοδικότερα στο τμήμα της Συζητήσεως.

Η εφαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων ακολούθησε το πλαίσιο προσέγγισης που περιγράφηκε ήδη στο κεφάλαιο 2.1.5. Ο Πίνακας 17 συνοψίζει τις θεραπευτικές επιλογές που τελικά ακολουθήθηκαν στην ομάδα ασθενών και την εκατοστιαία αναλογία της κάθε επιλογής επί του συνόλου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Πραγματοποιηθείσες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Θεραπευτική προσέγγιση	Αριθμός ασθενών*	Εκατοστιαία αναλογία (%)*
Καμία	59	48,3
Χημειοεμβολισμός	13	10,6
Χειρουργική εκτομή	4	3,2%
Οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης	43	35,2%
Συστηματική χημειοθεραπεία	8	6,5%
Ταμοξιφαίνη	3	2,4%
Διαδερμική έγχυση αιθανόλης	1	0,8%

** επί 122 ασθενών για τους οποίους υπάρχουν στοιχεία θεραπευτικής αγωγής. Το απόλυτο άθροισμα των ασθενών και το άθροισμα των εκατοστιαίων αναλογιών είναι μεγαλύτερο του 122 και 100% αντίστοιχα επειδή αριθμός ασθενών υποβλήθηκε σε περισσότερες της μίας θεραπευτικές πράξεις (βλέπε κείμενο).*

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν υποβλήθηκε σε καμία θεραπευτική παρέμβαση. Το ποσοστό αυτό επί του συνόλου των ασθενών στο πέρασμα του χρόνου ελαττώνεται, δεν παύει όμως να υφίσταται, και να αντιπροσωπεύει ασθενείς με βαριά συνοδό νοσηρότητα μη σχετιζόμενη με το ήπαρ, υπέργηρους ασθενείς, ασθενείς από πτωχό κοινωνικό και οικονομικό υπόβαθρο με όσα αυτό συνεπάγεται, αλλά και ασθενείς θεωρητικά προτελικού σταδίου οι οποίοι θεωρήθηκαν με βάση κάποια συστήματα πρόγνωσης ότι δεν θα ωφεληθούν από περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση. Από τους 13 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό, 8 ασθενείς έλαβαν επακόλουθα οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης. Η ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε και για την μία ασθενή που υποβλήθηκε σε διαδερμική έγχυση αιθανόλης. Από τους 4 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή, στους 2 η εκτομή θεωρήθηκε θεραπευτική καθώς παρακολούθησαν επί μακρόν μετά την εκτομή χωρίς να εμφανίσουν υποτροπή: η μία ασθενής δεν εμφάνιζε, και ούτε εμφάνισε κίρρωση κατά την πενταετή παρακολούθησή της, ενώ ο δεύτερος ασθενής διαγνώστηκε παράλληλα ως πάσχων από κίρρωση σε έδαφος χρόνιας HCV λοίμωξης και παρακολούθηθηκε επί 6 έτη χωρίς υποτροπή του νεοπλάσματος ή νέα ηπατοκαρκινογένεση. Στους υπόλοιπους δύο ασθενείς εμφανίστηκε κατά την περίοδο της παρακολούθησης υποτροπή του νοσήματος. Η επιλογή της επεμβατικής μεθόδου (χημειοεμβολισμός, εκτομή, διαδερμική έγχυση αιθανόλης) σε μεγάλο βαθμό καθορίστηκε από το σχετικό κέντρο στο οποίο παραπέμφθηκαν οι ασθενείς.

Συστηματική χημειοθεραπεία χορηγήθηκε σε 8 ασθενείς, στην μεγάλη πλειοψηφία κατά την περίοδο 1997-1999. Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα σχήματα: δοσεταξέλη σε 2 ασθενείς, σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη σε 2 ασθενείς, δοξορουβικίνη σε 2 ασθενείς, γεμισταβίνη και 5-φθοριουρακίλη και ετοποσίδη σε έναν ασθενή, και άγνωστος συνδυασμός γεμισταβίνης σε έναν ασθενή.



Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που τέθηκαν σε οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης έλαβαν μηνιαία δόση των 20 μg, καθώς οι μεμονωμένες περιπτώσεις που έλαβαν δόση των 30 μg εμφάνισαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σωλήνα (έμετοι, κοιλιακό άλγος, ατελής ειλεός).

Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοπική ακτινοβολία (εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης) για την αντιμετώπιση απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάστηκαν κατά την χορήγηση των διαφόρων θεραπευτικών αγωγών. Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό, 1 (7,7%) εμφάνισε παρατεταμένο ίκτερο μετά την διενέργειά του. Από τους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης δύο εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενες διαταραχές από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Σε δύο περιπτώσεις διερευνήθηκε η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ του οκτρεοτιδίου και επεισοδίων παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Η διακοπή της χορήγησης οκτρεοτιδίου δεν ανέστειλε τα επεισόδια, που ακολούθως αποδόθηκαν σε παρανεοπλασματική εκδήλωση του ίδιου του ΗΚΚ. (Επιπλέον τα επεισόδια εμφανίσθηκαν μακράν μετά την έναρξη της αγωγής με οκτρεοτίδιο). Η χορήγηση ταμοξιφαίνης δεν οδήγησε σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον μικρό αριθμό ασθενών που την έλαβε. Στους ασθενείς που έλαβαν συστηματική χημειοθεραπεία, πέραν των συνηθισμένων παρενεργειών όπως η παγκυτταροπενία, σημειώθηκε και ένας θάνατος, συσχετιζόμενος άμεσα χρονικά, αλλά όχι σαφώς αιτιολογικά, με την χορήγηση της πρώτης δόσης συστηματικής χημειοθεραπείας.

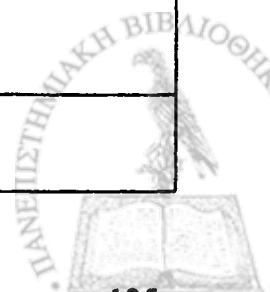
2.2.6. Αιτιολογία θανάτου

Την καταληκτική ημερομηνία της 28^{ης} Φεβρουαρίου 2005, από τους 124 ασθενείς που καταγράφηκαν, 20 ασθενείς ήταν ζωντανοί, 2 ασθενείς είχαν εξαιρεθεί λόγω

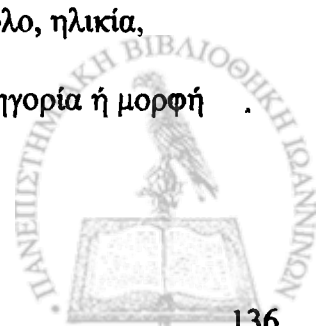
απουσίας στοιχείων επιβίωσης, και 2 ασθενείς θεωρούνταν ότι είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική εκτομή, και συνεπώς είχαν ιαθεί και εξαιρεθεί από τις περαιτέρω μελέτες επιβίωσης. Συνεπώς αιτία θανάτου καταγράφηκε για 100 ασθενείς, και απεικονίζεται στον Πίνακα 18 (η εκατοστιαία αναλογία είναι ταυτόσημη του απόλυτου αριθμού εφόσον το δείγμα ασθενών είναι 100).

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Αίτια θανάτου σε ασθενείς με ΗΚΚ

Αίτια θανάτου	Αριθμός ασθενών	Ειδικές μορφές (αριθμός ασθενών)
Σχετιζόμενα με το ΗΚΚ	85	<p>Νεοπλασματική καχεξία/ ηπατική ανεπάρκεια εκ του νεοπλάσματος (65)</p> <p>Ταχέως εξελισσόμενο σύνδρομο νέκρωσης (11)</p> <p>Μεταστατική θνησιμότητα (4)</p> <p>Ρήξη ηπατώματος (3)</p> <p>Επίμονη υπογλυκαιμία (2)</p>
Σχετιζόμενα με την κίρρωση	13	<p>Ηπατονεφρικό σύνδρομο (6)</p> <p>Κιρροραγία (3)</p> <p>Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (2)</p> <p>Ηπατική ανεπάρκεια εξαιτίας της κίρρωσης (2)</p>
Μη σχετιζόμενα αίτια	2	Καρδιακή ανακοπή (2)

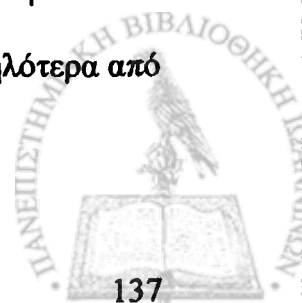


Ο συνδυασμός νεοπλασματικής καχεξίας και ηπατικής ανεπάρκειας εκ του νεοπλάσματος ήταν μακράν η συνηθέστερη αιτία θανάτου. Συνδυάζονται σε κοινή αιτιολογία καθώς η ηπατική ανεπάρκεια, με τα επακόλουθά της για όλα τα σωματικά συστήματα συμβάλλει σε μείζονα βαθμό στην εμφάνιση της καχεξίας. Η ηπατική ανεπάρκεια αποδόθηκε στην κίρρωση ως αίτιο θανάτου σε περιπτώσεις ασθενών με μακρόχρονη κίρρωση, τελικού σταδίου (C κατά την ταξινόμηση Child-Pugh), οι οποίοι εμφάνισαν και μικρό όγκο συμβατό με διάγνωση ΗΚΚ, ο οποίος δεν θα μπορούσε να συμβάλλει σημαντικά στην απορρύθμιση της ήδη απορρυθμισμένης ηπατικής λειτουργίας. Η μεταστατική θνησιμότητα αποδόθηκε σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε 3 περιπτώσεις, και σε εγκεφαλική διήθηση σε μία περίπτωση. Η ολική θνησιμότητα των περιπτώσεων ρήξης ηπατώματος ήταν 43% (3/7 περιστατικά). Το ταχέως εξελισσόμενο σύνδρομο νέκρωσης ήταν μια ιδιαίτερη κλινική και εργαστηριακή εικόνα που παρουσιάστηκε σε 11 ασθενείς με ΗΚΚ, κυρίως σε ασθενείς με ταχεία εξέλιξη του νεοπλάσματος (αδρά διπλασιασμός του μεγέθους ανά 2-3 μήνες), και χαρακτηριζόταν από πυρετό, βαριά ταχέως εξελισσόμενη καχεξία, εντονότατη λευκοκυττάρωση, υψηλούς δείκτες φλεγμονής σε απουσία εστιών λοίμωξης, ταχέως επιδεινούμενο (σε διάστημα ημερών) ίκτερο, και, ως δείκτη τελικής ηπατικής ανεπάρκειας, ταχύτατη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης. Στους ασθενείς αυτούς η προαναφερθείσα κλινική εικόνα διήρκεσε κατά μέσο όρο 14 ημέρες πριν τον θάνατο. Δεν υπήρξε σαφής συσχέτισή της με κάποια υποομάδα ασθενών όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, ή τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου. Δεν υπήρξε επίσης συσχέτιση άλλων παραγόντων (φύλο, ηλικία, υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου) με κάποια συγκεκριμένη κατηγορία ή μορφή θανάτου.



2.2.7. Μελέτες επιβίωσης

Η μέση επιβίωση υπολογίστηκε σε 109 ασθενείς. Από το σύνολο των 124 καταγεγραμμένων ασθενών με ΗΚΚ, από τις επακόλουθες μελέτες επιβίωσης αποκλείστηκαν 2 ασθενείς καθώς δεν υπήρξαν επαρκή στοιχεία παρακολούθησης, 2 ασθενείς των οποίων ο θάνατος αποδόθηκε σε μη σχετιζόμενα με την ηπατική παθολογία αίτια (καρδιακή ανακοπή και στις 2 περιπτώσεις) και των οποίων ο θάνατος θεωρήθηκε ότι παρενέβη στην φυσική ιστορία της νόσου που διαφορετικά θα είχε άλλη εξέλιξη, 2 ασθενείς για τους οποίους θεωρήθηκε ότι η χειρουργική εκτομή στην οποία υποβλήθηκαν ήταν θεραπευτική όπως αναφέρθηκε, και 9 ασθενείς από τους 20 συνολικά ζώντες κατά την καταληκτική ημερομηνία της 28^{ης} Φεβρουαρίου 2005. Το κριτήριο αποκλεισμού αριθμού ζώντων ασθενών από τις μελέτες επιβίωσης ήταν η διάρκεια της νόσου. Έτσι, ζώντες ασθενείς με επιβίωση μικρότερη των 12 μηνών κατά την καταληκτική ημερομηνία αποκλείστηκαν από την επιβίωση, καθώς η έως την καταληκτική ημερομηνία επιβίωσή τους δεν ήταν ενδεικτική της φυσικής ιστορίας της νόσου τους. Αντίθετα, ζώντες ασθενείς που κατά την καταληκτική ημερομηνία είχαν ξεπεράσει τους 12 μήνες επιβίωσης, πέραν του ότι είχαν ήδη υπερβεί τον συνολικό μέσο όρο επιβίωσης, όπως θα αναφερθεί στην συνέχεια, είχαν ήδη επιδείξει παρατεταμένη επιβίωση (σε ορισμένες περιπτώσεις υπερβαίνουσα την τριετία), και συνεπώς ο αποκλεισμός τους από τις μελέτες επιβίωσης θα δημιουργούσε ψευδώς χαμηλή συνολική επιβίωση. Το γεγονός ότι το δυναμικό επιβίωσης των 11 από τους 20 ζώντες ασθενείς είναι σαφώς εξελισσόμενο, ενώ ο υπολογισμός της επιβίωσής τους είχε καταληκτική ημερομηνία, υποδηλώνει ότι και πάλι τα συμπεράσματα σχετικά με την επιβίωση θα είναι ψευδώς χαμηλότερα από την πραγματική τελική επιβίωση της ομάδας αυτής των ασθενών.



Η συνολική επιβίωση για τους 109 ασθενείς ήταν 10,2 μήνες (εύρος 1-62 μήνες). Η μέση επιβίωση για τις γυναίκες ήταν 10.1 μήνες (εύρος 2-55) και για τους άνδρες 10,2 μήνες (εύρος 1-62).

Εκτιμήθηκε η επιβίωση για διάφορες ηλικιακές ομάδες, η οποία απεικονίζεται στον Πίνακα 19.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Επιβίωση ανά ηλικιακές ομάδες.

Ηλικιακή ομάδα (σε έτη)	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
45-54	6	9
55-64	33	12.8
65-74	44	10.7
75 και άνω	26	6.1

Η επιβίωση ήταν σαφώς μεγαλύτερη στην ευρύτερη ηλικιακή ομάδα 55-74 ετών (11,64 μήνες για το σύνολο των 77 ασθενών αυτής της ομάδας). Η μεγάλη ηλικία επηρέασε σαφώς την επιβίωση, ενώ ο αριθμός ασθενών της ηλικιακής ομάδας 45-54 ετών δεν επιτρέπει την σαφή στατιστική αξιολόγηση των δεδομένων χαμηλότερης επιβίωσης αυτών των ασθενών.

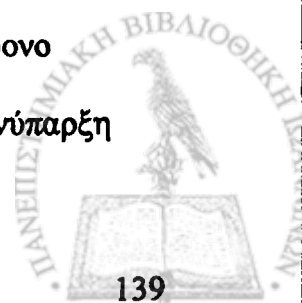
Η ανάλυση της επιβίωσης ανά υποκείμενο παράγοντα κινδύνου απεικονίζεται στον Πίνακα 20.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Επιβίωση ασθενών ανά υποκείμενους παράγοντες κινδύνου

Υποκείμενος παράγοντας κινδύνου	Αριθμός ασθενών*	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Χρόνια HBV λοίμωξη	51	12,1
Χρόνια HCV λοίμωξη	14	10
Αλκοόλ	26	7,3
Λανθάνουσα HBV λοίμωξη	7	11,4
Άγνωστοι	10	8,2
Άλλα	2	8,5

**: άθροισμα μεγαλύτερο του συνόλου των ασθενών εξαιτίας της παρουσίας ασθενούς με ταυτόχρονη χρόνια HBV και χρόνια HCV λοίμωξη.*

Η επιβίωση σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια HBV λοίμωξη ήταν χαρακτηριστικά μεγαλύτερη της μέσης επιβίωσης, αν δε αθροισθεί η υποομάδα ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη και αυτή των ασθενών με λανθάνουσα HBV λοίμωξη, η συνολική μέση επιβίωση των ασθενών με κοινή αιτιολογία την λοίμωξη από HBV ξεπερνά τους 12 μήνες. Εκτιμήθηκε επίσης η διαφορά της επιβίωσης μεταξύ ασθενών με μόνο υποκείμενο παράγοντα την χρόνια HBV λοίμωξη και ασθενών με ταυτόχρονο ιστορικό υπερκατανάλωσης αλκοόλ. Η μέση επιβίωση για ασθενείς με συνύπαρξη



των δύο παραγόντων κινδύνου ήταν 7,1 μήνες, προσεγγίζουσα περισσότερο την επιβίωση της ομάδας ασθενών με μόνο παράγοντα κινδύνου το αλκοόλ, και δραματικά μικρότερη από την μέση επιβίωση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη και απουσία έκθεσης στο αλκοόλ, που υπολογίσθηκε στους 13,2 μήνες.

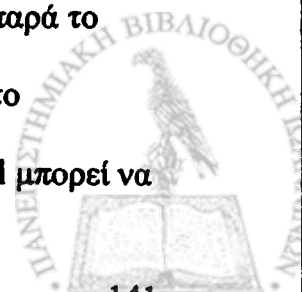
Η επιβίωση για ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη προσέγγιζε αυτή του γενικού πληθυσμού. Εκτιμήθηκε η διαφορά επιβίωσης των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη και ταυτόχρονο ιστορικό υπερκατανάλωσης αλκοόλ σε σύγκριση με ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και απουσία έκθεσης στο αλκοόλ. Τα αποτελέσματα (συμβατά με δραματικά μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με ταυτόχρονη παρουσία και των δύο παραγόντων!) δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα λόγω του μικρού στατιστικού δείγματος. Παρόμοια δεν μπορούν να εκτιμηθούν στατιστικά τα αποτελέσματα της κατηγορίας των άλλων υποκείμενων παραγόντων, λόγω του πολύ μικρού, και ετερογενούς αριθμού ασθενών. Η αντιδιαστολή της χαμηλής επιβίωσης της ομάδας των ασθενών με έκθεση σε αλκοόλ ως αιτιολογικό παράγοντα του ΗΚΚ με την υψηλότερη επιβίωση σε περιπτώσεις όπου το υπόβαθρο του ΗΚΚ είναι χρόνια ιογενής ηπατίτιδα (μέση επιβίωση για τους 72 ασθενείς 11,7 μήνες) είναι στατιστικά σημαντική.

Υπολογίσθηκε η μέση επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την αρχική τιμή της α-φετοπρωτεΐνης (αFP), και τα αποτελέσματα για διάφορους ουδούς ευαισθησίας απεικονίζονται στον Πίνακα 21.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Τιμή αFP κατά την διάγνωση και τελική επιβίωση

Αρχική τιμή αFP (σε ng/ml)	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
<5	9	19,4
>5	100	9,35
>100	75	8
>400	59	7,7
>1.000	50	8

Παρατηρείται ότι η μη έκφραση αFP από το νεόπλασμα συσχετίσθηκε σημαντικά με την επιβίωση. Αντίθετα, η έκφρασή της συσχετίσθηκε με σημαντικά χαμηλότερη αυτής του συνόλου των ασθενών επιβίωση, η οποία εμφάνισε προοδευτική ελάττωση έως τον ουδό των 100 ng/ml. Πέραν αυτού του ουδού, η επιβίωση δεν μεταβλήθηκε ανεξάρτητα από την τελική τιμή. Πράγματι, υπολογίζοντας την επιβίωση ανά ζώνες αρχικών τιμών της αFP (δεν απεικονίζεται), παρατηρείται ότι η μέση επιβίωση για ασθενείς με αρχική τιμή συγκέντρωσης ορού της αFP μεταξύ 400 και 1000 ng/ml είναι 6,4 μήνες, ενώ η αντίστοιχη μέση επιβίωση για τιμές μεταξύ 100 και 400 ng/ml είναι 9 μήνες, και, όπως απεικονίζει ο Πίνακας 21 η μέση επιβίωση για τιμές άνω των 1.000 ng/ml είναι 8 μήνες (δεν υπάρχει δηλαδή γραμμική συσχέτιση, παρά το σχετικά αξιόπιστο αριθμητικά δείγμα). Συνεπώς, η έκφραση της αFP από το νεόπλασμα και ειδικά σε τιμές συγκέντρωσης στον ορό άνω των 100 ng/ml μπορεί να



θεωρηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, με δεδομένη την απουσία συσχέτισης του βαθμού έκφρασής της με επιδημιολογικές ή άλλες παραμέτρους, όπως ήδη έχει αναφερθεί.

Μια διαφορετική προσέγγιση της προγνωστικής σημασίας της αFP είναι η εκτίμηση σειριακών μετρήσεών της σε διάστημα ενός μηνός, και η εκτίμηση της επιβίωσης ανάλογα με την μεταβολή. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 22.

ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Σειριακή μεταβολή της αFP και επιβίωση

Μεταβολές αFP	Αριθμός ασθενών*	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Αύξηση τουλάχιστον κατά 80%	31	5,87
Σταθερή ή πτωτική τιμή	44	16,63

*: για τους υπόλοιπους ασθενείς είτε η μεταβολή ήταν ενδιάμεση (αύξηση μικρότερη του κατά 80%), ή δεν υπήρχαν ακριβείς χρονικά διαδοχικές μετρήσεις.

Συνάγεται από τον Πίνακα 22 ότι η αύξηση της αFP κατά 80% τουλάχιστον σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός σχετίζεται με σχεδόν υποδιπλασιασμό της αναμενόμενης επιβίωσης σε σχέση με το σύνολο των ασθενών, και αντίθετα, η μη αύξησή της συνδυάζεται με αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 60%. Είναι σημαντικό ότι αυτή η μεταβολή δεν λαμβάνει υπόψη την αρχική τιμή της αFP, είτε είναι 20 είτε 20.000, αλλά εστιάζει στην μεταβολή, παρέχοντας μάλιστα σαφέστερα προγνωστικά όρια σε σχέση με απόλυτες τιμές όπως συνάγεται από συνεκτίμηση και του Πίνακα 21.

Υπολογίσθηκε επίσης η μέση επιβίωση των ασθενών ανάλογα με τα απεικονιστικά δεδομένα κατά την διάγνωση. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 23.

ΠΙΝΑΚΑΣ 23. Απεικονιστικές παράμετροι και επιβίωση

Απεικονιστική παράμετρος	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Τύπος ΗΚΚ		
Μονήρης βλάβη	38	14,7
2-3 βλάβες	10	14,9
Πολυεστιακό	61	6,59
Εξωηπατική επέκταση		
Ναι	21	10,4
Όχι	88	10,1
Θρόμβωση πύλαιας		
Ναι	28	6,3
Όχι	81	11,5
Παρουσία κάψας (για περιγεγραμμένους όγκους)*		
Ναι	12	22,2
Όχι	30	12,7

*: αριθμός μικρότερος του αθροίσματος των περιπτώσεων μονήρων ή 2-3 όγκων εξαιτίας απουσίας στοιχείων για την παρουσία ή όχι κάψας στις ακτινολογικές εκθέσεις αριθμού ασθενών από την περίοδο 1997-1999



Υπήρξε σαφής συσχέτιση της επιβίωσης με τον απεικονιστικό τύπο του όγκου, την παρουσία θρόμβωσης πυλαίας, και την παρουσία κάψας (προκειμένου για περιγεγραμμένους όγκους). Τα προγνωστικά συστήματα που θα αναλυθούν στην συνέχεια δεν περιλαμβάνουν όλες αυτές τις παραμέτρους. Αντίθετα, η εξωηπατική επέκταση κατά συνέχεια ιστού δεν συσχετίστηκε με την μέση επιβίωση, με επαρκές αριθμητικά δείγμα ασθενών για τεκμηρίωση της απουσίας συσχέτισης.

Σε αριθμό ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική προσέγγιση ελάττωσης της μάζας του όγκου (εκτομή, χημειοεμβολισμός, διαδερμική έγχυση αιθανόλης), και που εμφάνιζαν περιγεγραμμένες βλάβες οι οποίες επέτρεπαν την ακριβή εκτίμηση του μεγέθους, έγινε εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της μεταβολής του μεγέθους του όγκου σε σειριακή απεικόνιση με μεσοδιάστημα 3 μηνών (κατά την διάγνωση και μετά από 3 μήνες) και επιβίωσης, τα αποτελέσματα της οποίας απεικονίζονται στον Πίνακα 24.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Σειριακή απεικονιστική μεταβολή του μεγέθους του όγκου και επιβίωση

Μεταβολή του μεγέθους του όγκου	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Αύξηση του μεγέθους κατά τουλάχιστον 50%	11	8,6
Μη αύξηση	11	28,3

Συνάγεται με ευχέρεια ότι η αύξηση του μεγέθους του όγκου κατά 50% τουλάχιστον σε δύο διαδοχικές απεικονίσεις με μεσοδιάστημα 3 μηνών είναι προγνωστικής σημασίας, ενώ αντίθετα η απουσία μεταβολής του μεγέθους σχετίζεται με μέση επιβίωση που υπερβαίνει τα 2 έτη.

Η εκτίμηση της επιβίωσης ανάλογα με την θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθήθηκε μπορεί να διενεργηθεί μόνο σε πλαίσιο ειδικών συγκριτικών μελετών διαφόρων θεραπευτικών παραμέτρων. Έτσι, δεν μπορούν να εξαχθούν στοιχεία σχετικά με την εκτομή, καθώς δύο ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω θεωρούμενης ίασης, και συνεπώς μόνο δύο ασθενείς αποτελούν το προς εκτίμηση δείγμα της ομάδας αυτής. Ο Πίνακας 25 συνοψίζει την μέση επιβίωση ανά διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 25. Θεραπευτικές προσεγγίσεις και επιβίωση

Θεραπευτικές προσεγγίσεις	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Καμία θεραπευτική προσέγγιση	53	7,3
Οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση	56*	12,9
Επέμβαση ελάττωσης μεγέθους όγκου (χημειοεμβολισμός, διαδερμική έγχυση αιθανόλης, εκτομή)	11	18,1
Επέμβαση ελάττωσης μεγέθους όγκου χωρίς χορήγηση οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης	4	13,2
Επέμβαση ελάττωσης μεγέθους όγκου και οκτρεοτίδιο βραδείας απόδέσμευσης	7	26,6
Οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης μόνο	33	12,1
Συστηματική χημειοθεραπεία μόνο	7	8
Ταμοξφαίνη	3	7,6

*: το άθροισμα των θεραπευτικών πράξεων είναι μικρότερο καθώς δεν περιλαμβάνει 2 ασθενείς που έλαβαν μη απεικονιζόμενους θεραπευτικούς συνδυασμούς.



Τα αποτελέσματα που απεικονίζονται στον Πίνακα 25 είναι καταλυτικά σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην επιβίωση. Ο ρόλος της συστηματικής χημειοθεραπείας και της ταμοξιφαίνης (αν και στην προκειμένη περίπτωση επρόκειτο για πολύ μικρό δείγμα ασθενών) επιβεβαιώνεται ως περιορισμένος σε σχέση με την μη χορήγηση αγωγής στην επιβίωση. Δεν ισχύει το ίδιο όμως για οποιαδήποτε επεμβατική προσέγγιση επιχειρεί να ελαττώσει το μέγεθος του όγκου που αυξάνει την επιβίωση κατά 150%, με δεδομένη βέβαια την δυσχέρεια διενέργειας τέτοιων παρεμβάσεων σε ασθενείς με μη περιγεγραμμένους όγκους. Όμως, το δείγμα ασθενών που δεν έλαβαν καμία αγωγή περιλάμβανε σε σημαντικό αριθμό και ασθενείς με περιγεγραμμένους όγκους που δυνητικά μπορούσαν να αντιμετωπισθούν επεμβατικά (χαρακτηριστικά, η μεγαλύτερη καταγεγραμμένη επιβίωση ανήκει σε αυτή την υποομάδα ασθενών), και συνεπώς οι δύο υποομάδες μπορούν να θεωρηθούν συγκρίσιμες. Η σύγκριση των ασθενών που έλαβαν μόνο οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης με τους ασθενείς που δεν έλαβαν καμία αγωγή είναι επίσης υποστηρικτική της επίδρασης του οκτρεοτιδίου στην παράταση της επιβίωσης. Περαιτέρω ρόλος για το οκτρεοτίδιο μάλιστα, αν και σε μικρό αριθμό ασθενών, αναδεικνύεται σαφώς στην χρήση του μετά από επεμβάσεις ελάττωσης του όγκου, καθώς αναδείχθηκε διπλασιασμός του προσδόκιμου επιβίωσης. Ο ρόλος του οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης στην παράταση της επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς που δεν προσεγγίζονται με κάποιο θεραπευτικό τρόπο μπορεί να είναι μεγαλύτερος αν συγκριθούν όμοιες υποομάδες πληθυσμού: η υποομάδα που έλαβε μόνο οκτρεοτίδιο στην πλειοψηφία της περιελάμβανε ασθενείς με πολυεστιακές βλάβες, καθώς οι ασθενείς με περιγεγραμμένες βλάβες παραπέμπονταν για επεμβατικές προσεγγίσεις. Αντίθετα, η υποομάδα των ασθενών άνευ θεραπευτικής προσέγγισης είναι ευρύτερη, καθώς περιλαμβάνει ασθενείς που δεν έλαβαν ειδική



αγωγή για ποικιλία λόγων (επιθυμία ιδίων ή οικείων, ασθενείς της περιόδου 1997-1999, και ούτω καθεξής). Η υποομάδα αυτή βέβαια περιλαμβάνει και ασθενείς τελικού σταδίου στους οποίους κρίθηκε ότι δεν αναμενόταν παράταση επιβίωσης. Και στην ομάδα που έλαβε οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης όμως περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που έλαβαν έστω και μία δόση οκτρεοτιδίου, και όχι όσοι ακολούθησαν παρατεταμένη αγωγή με την θεραπευτική αυτή προσέγγιση μόνο. Μια ένσταση που μπορεί να υπάρξει αναφέρεται στην συνολική υποστηρικτική αντιμετώπιση των ασθενών που δεν έλαβαν καμία αγωγή, και που δυνητικά ήταν χαμηλότερης ποιότητας αυτής των ασθενών που έλαβαν κάποια αγωγή (με την λογική της λιγότερο τακτικής επανεκτίμησης, της ίδιας της άρνησης του ασθενούς για υποστηρικτικά μέτρα, ή της ελαχιστοποίησης συνοδού, μη σχετιζόμενης με ηπατική παθολογία νοσηρότητας). Στο τμήμα της Συζητήσεως αναλύεται περαιτέρω αυτή η παράμετρος.

Η επιβίωση μελετήθηκε και σε δύο υποπληθυσμούς της υποομάδας ασθενών με υποκείμενο παράγοντα κινδύνου την χρόνια HBV λοίμωξη. Η σύγκριση της μέσης επιβίωσης έγινε μεταξύ ασθενών που δεν έλαβαν ειδική αντι-ικική αγωγή για την HBV λοίμωξη και των ασθενών που έλαβαν σχετική αγωγή, και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 26.

ΠΙΝΑΚΑΣ 26. Επιβίωση και χορήγηση ειδικής αντι-ικικής αγωγής για HBV*

Υποπληθυσμός ασθενών	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Ασθενείς υπό αγωγή	18	17,4
Ασθενείς άνευ αγωγής	27	9,9

*: περιλαμβάνει ιντερφερόνη και λαμιβουδίνη, λαμιβουδίνη, ή adefovir



Στην κατηγορία ασθενών υπό αγωγή περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς οι οποίοι τέθηκαν ή βρίσκονταν και συνέχισαν να βρίσκονται υπό αντι-ικκή αγωγή μετά την διάγνωση του ΗΚΚ. Στοιχεία σχετικά με το ικό φορτίο δεν υπήρχαν για όλους τους ασθενείς, ούτε χρησιμοποιήθηκαν τα υπάρχοντα για την ταξινόμηση των ασθενών. Η σημαντική διαφορά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών μπορεί και εδώ να θεωρηθεί δυνητικά αποτέλεσμα της ελαττωμένης υποστηρικτικής φροντίδας για τους ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή, και οι οποίοι στην μεγάλη τους πλειοψηφία δεν υποβλήθηκαν γενικά σε καμία θεραπευτική προσέγγιση, όπως θα αναλυθεί και στο τμήμα των Συζητήσεων.

2.2.8. Προγνωστικά συστήματα και επιβίωση

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, κάθε ασθενής μετά την διάγνωση του ΗΚΚ ταξινομούνται με βάση επτά διαφορετικά προγνωστικά συστήματα. Κατά τον θάνατο του ασθενούς, ή για ζώντες ασθενείς που περιλαμβάνονται στην μελέτη επιβίωσης την καταληκτική ημερομηνία της 28^{ης} Φεβρουαρίου 2005, υπολογίσθηκε η διαγνωστική επάρκεια των συστημάτων αυτών πρόγνωσης στην τελική εκτίμηση της επιβίωσης του ασθενούς. Για την εκτίμηση των προγνωστικών συστημάτων χρησιμοποιήθηκαν και οι 109 ασθενείς των μελετών επιβίωσης. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η χρήση και ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δυνητικά ιαματικές επεμβατικές θεραπευτικές πράξεις μπορεί να μεταβάλλει τα προγνωστικά δεδομένα: ήδη όμως έχει σημειωθεί ότι από τις μελέτες επιβίωσης αποκλείστηκαν ασθενείς που θεωρήθηκαν ως πλήρως θεραπευθέντες μετά από εκτομή. Η επίδραση των θεραπευτικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιήθηκαν στους 109 ασθενείς στην παράταση της επιβίωσης δεν μπορεί να αγνοηθεί, αλλά αποτελεί και ζητούμενο για ορισμένα από τα προγνωστικά συστήματα που θα μελετηθούν.



Η κατανομή των 109 ασθενών στα διάφορα στάδια του συστήματος ταξινόμησης κατά TNM και η μέση επιβίωση των ασθενών ανά στάδιο απεικονίζεται στον Πίνακα 27.

ΠΙΝΑΚΑΣ 27. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά TNM.

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
I	6	20
II	26	19
III	33	5,4
IV	44	7,4

Παρατηρείται απουσία γραμμικής ελάττωσης της μέσης επιβίωσης με την άνοδο του σταδίου. Περαιτέρω ανάλυση, όπως και για όλα τα συστήματα, ακολουθεί στο τμήμα της Συζητήσεως.

Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια συστήματος ταξινόμησης Child-Pugh και η μέση επιβίωση ανά στάδιο απεικονίζεται στον Πίνακα 28. Στην ταξινόμηση περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, ακόμη και οι ασθενείς άνευ κίρρωσης, με την λογική ότι το σύστημα Child-Pugh αποτελεί δείκτη εν γένει ηπατικής επάρκειας η οποία αυτή καθαυτή μπορεί να εξαρτάται και από την επέκταση του όγκου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 28. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά Child-Pugh

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
A	50	13,8
B	37	8
C	22	5,6

Αναδείχθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιβίωσης και σταδίου κατά Child-Pugh, καταδεικνύοντας την σημασία της ηπατικής επάρκειας εν γένει στην τελική πρόγνωση.

Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια συστήματος ταξινόμησης Okuda και η μέση επιβίωση ανά στάδιο απεικονίζεται στον Πίνακα 29.

ΠΙΝΑΚΑΣ 29. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά Okuda

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
A	34	14,2
B	52	10,3
C	23	3,8



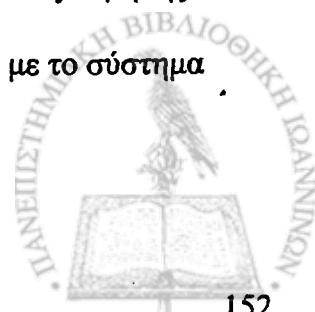
Αναδείχθηκε επίσης γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιβίωσης και σταδίου κατά Okuda, με σημαντικές ομοιότητες σχετικά με την επιβίωση με το σύστημα Child-Pugh, παρά την σχετικά διαφορετική κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια.

Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια βαθμολόγησης του συστήματος CLIP και οι αντίστοιχες μέσες επιβιώσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 30.

ΠΙΝΑΚΑΣ 30. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά CLIP

Βαθμολόγηση	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
0	13	19,8
1	20	11,3
2	26	13,1
3	22	7,8
4 και άνω	28	4

Δεν παρατηρείται γραμμική συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων βαθμολογιών και της επιβίωσης με το σύστημα CLIP. Αν όμως οι ασθενείς που βαθμολογήθηκαν με 0 έως και 2 ενταχθούν στην ίδια ομάδα, η μέση επιβίωσή τους (59 ασθενείς) υπολογίζεται σε 14 μήνες, και παρατηρείται σαφής ομοιότητα με τα συστήματα ταξινόμησης Okuda και Child-Pugh όσον αφορά την επιβίωση ανά στάδιο, και με το σύστημα Child-Pugh όσον αφορά την κατανομή των ασθενών σε στάδια.



Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια του συστήματος CUPΙ και οι αντίστοιχες μέσες επιβιώσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 31.

ΠΙΝΑΚΑΣ 31. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά CUPΙ

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
Χαμηλού κινδύνου	61	13,7
Μέσου κινδύνου	23	7,6
Υψηλού κινδύνου	25	3,8

Και στο σύστημα αυτό παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση επιβίωσης και σταδίου, ενώ, αν εξαιρεθεί η σχετική υπερπληθώρα ασθενών του σταδίου χαμηλού κινδύνου, υπάρχουν ομοιότητες με τα προγνωστικά συστήματα Okuda και Child-Pugh, αλλά και με την παραλλαγή του συστήματος CLIP, όσον αφορά την επιβίωση ανά στάδιο.

Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια του συστήματος GETCH και οι αντίστοιχες μέσες επιβιώσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 32.

ΠΙΝΑΚΑΣ 32. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά GETCH

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
A	10	24,2
B	61	10,9
C	38	5,4

Το σύστημα αυτό ταξινόμησης είναι εμφανέστερα αυστηρότερο στην κατανομή των ασθενών, και αυτό αντικατοπτρίζεται τόσο στον περιορισμένο αριθμό ασθενών σταδίου A (που επάγεται και υπερσυγκέντρωση ασθενών στο στάδιο B), όσο και στην παρατεταμένη μέση επιβίωσή τους.

Η κατανομή των ασθενών στα διάφορα στάδια του συστήματος BCLC και οι αντίστοιχες μέσες επιβιώσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 33.

ΠΙΝΑΚΑΣ 33. Ταξινόμηση και επιβίωση ασθενών κατά BCLC

Στάδιο	Αριθμός ασθενών	Μέση επιβίωση (σε μήνες)
A (συνολικά)	29	20,2
A1	13	21,7
A2	4	26,2
A3	4	27,7
A4	8	11
B	26	5,9
C	25	10,3
D	29	3,9

Δεν παρατηρείται αναλογική κατανομή μεταξύ επιβίωσης και σταδίων στο σύστημα αυτό, το οποίο ισοκατανέμει μεν τους ασθενείς σε τέσσερα στάδια και υπογραμμίζει την θεραπευτική επεμβατική δυνατότητα και την επακόλουθη παράταση της επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου A, αλλά δεν αναδεικνύει αναλογική εξέλιξη της επιβίωσης μεταξύ των σταδίων B και C. Η μη αναλογική εξέλιξη της επιβίωσης και στα διάφορα υποστάδια του σταδίου A δεν κρίνεται στατιστικά σημαντική λόγω μικρού δείγματος ασθενών στα υποστάδια A2 και A3. Παρατηρείται όμως εντυπωσιακή ομοιότητα μεταξύ της επιβίωσης των ασθενών με στάδιο A4 και των ασθενών με στάδιο C.

Συνοψίζοντας, τα στάδια Child-Pugh, Okuda, CLIP (σε παραλλαγή του), CUPI, και GETCH μπορούν συνολικά να επιτύχουν συσχέτιση επιβίωσης και σταδιοποίησης, ενώ αδρά παρουσιάζουν ομοιότητες κατανομής, με εξαίρεση την υπερσυγκέντρωση ασθενών σε συγκεκριμένα στάδια των συστημάτων CUPI και GETCH. Αντίθετα, το σύστημα TNM και το σύστημα BCLC δεν επιτυγχάνουν τέτοια γραμμική εξέλιξη της επιβίωσης.

Για την περαιτέρω ανάλυση της επάρκειας κάποιων συστημάτων έναντι άλλων, με δεδομένες και τις ομοιότητες μεταξύ των πέντε προαναφερθέντων επαρκών συστημάτων, εξετάσθηκαν για κάθε σύστημα δύο διαφορετικοί υποπληθυσμοί: το σύνολο των ασθενών με επιβίωση ίση ή μεγαλύτερη των 12 μηνών, και το σύνολο των ασθενών με επιβίωση ίση ή μικρότερη των 3 μηνών. Εξετάσθηκε η αρχική κατανομή αυτών των ασθενών σε στάδια των διαφόρων συστημάτων ταξινόμησης, με το σκεπτικό της τελικής διερεύνησης της προγνωστικής αξίας της θετικής ή αρνητικής σταδιοποίησης κάθε συστήματος.

Για τους 30 ασθενείς με επιβίωση ίση ή μεγαλύτερη των 12 μηνών, η αρχική ταξινόμησή τους ανά στάδιο των διαφόρων συστημάτων απεικονίζεται στον Πίνακα 34.

ΠΙΝΑΚΑΣ 34. Αρχική ταξινόμηση ασθενών με επιβίωση ίση ή μεγαλύτερη των 12 μηνών

Σύστημα ταξινόμησης	Κατανομή ασθενών (σύνολο 30)		Σύστημα ταξινόμησης	Κατανομή ασθενών (σύνολο 30)	
	TNM	I:		5	CUPI
	II:	14	Μέσου κινδύνου	4	
	III:	2	Υψηλού κινδύνου	1	
	IV:	9			
Child-Pugh	A	21	GETCH	A	9
	B	7		B	18
	C	2		C	3
Okuda	A	17	BCLC	A (A1+A2+A3+A4)	20
	B	13		B	2
	C	0		C	8
				D	0
CLIP	0	9			
	1	2			
	2	12			
	3	4			
	4 και άνω	0			



Μια αδρή εκτίμηση του Πίνακα αναδεικνύει ότι το σύστημα ταξινόμησης CUPI επιτυγχάνει καλύτερη συγκέντρωση των ασθενών με τελική επιβίωση μεγαλύτερη ή ίση των 12 μηνών στο στάδιο χαμηλού κινδύνου. Όμως, το στάδιο αυτού του συστήματος ταξινόμησης χαρακτηρίζεται από υπερσυγκέντρωση ασθενών όπως ήδη αναφέρθηκε. Για περαιτέρω εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των συστημάτων να προβλέψουν επιτυχώς παρατεταμένη επιβίωση υπολογίσθηκε για το πρώιμο στάδιο κάθε συστήματος η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία, και η αρνητική προγνωστική αξία, όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 35.

ΠΙΝΑΚΑΣ 35. Αξιολόγηση πρώιμων σταδίων προγνωστικών συστημάτων

Σύστημα ταξινόμησης	Στάδιο	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία
TNM	I	16,6%	98,7%	83,3%	75,7%
Child-Pugh	A	70%	63,3%	42%	84,7%
Okuda	A	56,6%	78,5%	50%	82,6%
CLIP	0	30%	94,9%	69,2%	78,1%
CUPI	Χαμηλού κινδύνου	83,3%	54,4%	41%	89,6%
GETCH	A	26,6%	97,4%	80%	77%
BCLC	A (A1-A4)	66,6%	88,6%	68,9%	87,5%

Παρατηρεί κανείς λοιπόν ότι ενώ το Κινεζικό σύστημα CUPΙ εμφανίζει την μεγαλύτερη ευαισθησία και την μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική αξία, εμφανίζει παράλληλα, πέραν της μικρότερης ειδικότητας, και την χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία. Το Ισπανικό σύστημα BCLC είναι το μόνο που εμφανίζει τιμές άνω του 65% για όλες τις παραμέτρους. Έτσι, η ταξινόμηση στο στάδιο Α του συστήματος BCLC μπορεί να θεωρηθεί ως ικανά ευαίσθητη, ειδική, και προγνωστικής αξίας για επιβίωση άνω των 12 μηνών.

Για τους 30 ασθενείς με επιβίωση ίση ή μικρότερη των 3 μηνών, η αρχική ταξινόμησή τους ανά στάδιο των διαφόρων συστημάτων απεικονίζεται στον Πίνακα 36.

ΠΙΝΑΚΑΣ 36. Αρχική ταξινόμηση ασθενών με επιβίωση ίση ή μικρότερη των 3 μηνών

Σύστημα ταξινόμησης	Κατανομή ασθενών (σύνολο 30)		Σύστημα ταξινόμησης	Κατανομή ασθενών (σύνολο 30)	
TNM	I:	0	CUPI	Χαμηλού κινδύνου	13
	II:	1		Μέσου κινδύνου	2
	III:	13		Υψηλού κινδύνου	15
	IV:	16			
Child-Pugh	A	12	GETCH	A	1
	B	10		B	14
	C	8		C	15
Okuda	A	6	BCLC	A (A1+A2+A3+A4)	3
	B	13		B	7
	C	11		C	7
				D	13
CLIP	0	1			
	1	5			
	2	8			
	3	4			
	4 και άνω	12			

Για περαιτέρω εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των συστημάτων να προβλέψουν τελικό στάδιο της νόσου και περιορισμένη επιβίωση υπολογίσθηκε για το τελικό στάδιο κάθε συστήματος η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία, και η αρνητική προγνωστική αξία, όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 37.

ΠΙΝΑΚΑΣ 37. Αξιολόγηση τελικών σταδίων προγνωστικών συστημάτων

Σύστημα ταξινόμησης	Στάδιο	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία
TNM	IV	53,3%	64,5%	36,3%	78,4%
Child-Pugh	C	26,6%	82,2%	36,3%	74,7%
Okuda	C	36,6%	84,8%	47,8%	77,9%
CLIP	4 και άνω	40%	79,7%	42,8%	77,7%
CUPI	Υψηλού κινδύνου	50%	87,3%	60%	93,2%
GETCH	C	50%	70,8%	39,4%	78,8%
BCLC	D	43,4%	79,7%	44,8%	78,7%

Παρατηρεί κανείς ότι κανένα από τα τελικά στάδια των διαφόρων προγνωστικών συστημάτων δεν εμφανίζει ιδιαίτερα υψηλή προγνωστική αξία για ασθενείς με επιβίωση μικρότερη ή ίση των 3 μηνών. Το Κινεζικό σύστημα στην σταδιοποίηση

ασθενών υψηλού κινδύνου εμφανίζει την υψηλότερη θετική προγνωστική αξία, την υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία, την υψηλότερη ειδικότητα, και την δεύτερη υψηλότερη ευαισθησία, και συνεπώς αποτελεί το ιδανικότερο από τα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης για να προβλέψει δυσμενή πρόγνωση στο ΗΚΚ.

2.3. Συζήτηση

Η ιστορία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) στην Βορειοδυτική Ελλάδα ακολουθεί την ιστορία του νοσήματος στον Δυτικό Κόσμο με την αναμενόμενη χρονική καθυστέρηση. Ο περιορισμένος αριθμός διαγνώσεων, η ανεπάρκεια σημαντικών θεραπευτικών επιλογών, η γενικότερη αποδοχή του νοσήματος ως φέρον βαρύτατη πρόγνωση, και η ασαφής παθογενετική συσχέτισή του με υποκείμενη ηπατική παθολογία συνεργικά εξόρισαν το νόσημα πέραν του άμεσου ιατρικού ενδιαφέροντος, και συνέβαλαν στην περιορισμένη παροχή ακόμη και υποστηρικτικής φροντίδας στους ασθενείς αυτούς. Η ολοκλήρωση της δεκαετίας του 1990 βρήκε μια εξελισσόμενη επανάσταση στον τομέα του ΗΚΚ, τόσο σε επίπεδο κατανόησης της παθοφυσιολογίας του, με την αναγνώριση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) και της σημασίας του αλλά και την αποσαφήνιση του ηπατοκαρκινογόνου δυναμικού του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), όσο και σε επίπεδο διάγνωσης, με την ενεργό αναζήτηση αξιόπιστων ορολογικών δεικτών και την εφαρμογή εκλεπτυσμένων απεικονιστικών μεθόδων, όσο και σε επίπεδο θεραπείας, με σημαντικότερη από όλες τις παρεμβάσεις την ευρύτερη εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος για ασθενείς με ΗΚΚ. Σήμερα, το επιστημονικό ενδιαφέρον για το ΗΚΚ δεν περιορίζεται μόνο στις χώρες της Ανατολικής Ασίας, παραδοσιακά ενδημικές για το νόσημα, αλλά και σε όλες τις Δυτικές κοινωνίες, ως αποτέλεσμα όχι μόνο της επιστημονικής προόδου, αλλά και της αυξημένης επίπτωσης του ίδιου του νοσήματος, με την εμφάνιση νέων ομάδων υψηλού κινδύνου, ομάδων μάλιστα με δυναμικό εφαρμογής κοινωνικής πίεσης. Το ΗΚΚ αποτελεί πλέον ιατρική προτεραιότητα στον Δυτικό κόσμο, και αυτό αντικατοπτρίζεται χαρακτηριστικότερα στην υπερβαθμολόγηση των ασθενών με ΗΚΚ που βρίσκονται σε λίστα αναμονής στις Ηνωμένες Πολιτείες, με βάση το



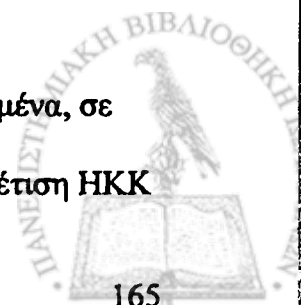
σύστημα MELD (318). Η δεκαετία που διανύουμε αναμένεται να προσφέρει ακόμη μεγαλύτερες εξελίξεις σε συνδυασμό με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας, παρέχοντας νέες θεραπευτικές επιλογές και βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο τα συστήματα παρακολούθησης και πρώιμης διάγνωσης για ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ. Πέραν όμως της ιατρικής φύσης του νοσήματος, υπάρχουν σημαντικές κοινωνικοοικονομικές και πολιτικές παράμετροι που σχετίζονται με το νόσημα και τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου: ο αλκοολισμός εξακολουθεί να αποτελεί παγκόσμια κοινωνική μάστιγα, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς διατροφικούς ηπατοκαρκινογόνους παράγοντες δεν μπορεί να περιορισθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες χωρίς τον κίνδυνο επαγωγής λιμοκτονίας (141), ο μαζικός εμβολιασμός για τον HBV στις ίδιες περιοχές, αποδεδειγμένα καταλυτικού αποτελέσματος στον περιορισμό του ΗΚΚ (54), αποτελεί και θέμα πολιτικής βούλησης, και η αυξανόμενη επίπτωση του HCV σχετίζεται όχι μόνο με παλαιότερη ανεπάρκεια του συστήματος ελέγχου μεταγγίσεων αλλά και με ευρύτατα διαδεδομένες στις Δυτικές κοινωνίες πρακτικές ζωής (όπως για παράδειγμα η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών) που μάλιστα οδηγούν σε συνύπαρξη του HCV με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), δημιουργώντας έτσι μια νέα υποομάδα ασθενών σε κίνδυνο για ανάπτυξη ΗΚΚ, με περαιτέρω ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, και ακόμη μεγαλύτερο δυναμικό άσκησης κοινωνικών πιέσεων.

Παράλληλα, το ΗΚΚ αποτελεί μια μοναδική νοσολογική οντότητα καθώς σπάνια αποτελεί μια μεμονωμένα εξελισσόμενη παθολογία, και συχνότερα είναι δύο, τρία, ή και τέσσερα διαφορετικά νοσήματα εξελισσόμενα παράλληλα, και φέροντα βαρύτατο φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητας: ο συνήθης ασθενής με ΗΚΚ στις Ηνωμένες Πολιτείες στα τέλη της τρέχουσας δεκαετίας θα είναι ασθενής με 1. λοίμωξη από HIV, 2. χρόνια HCV λοίμωξη, 3. χρήση ευρύτατα ηπατοτοξικών αντιρετροϊκών

φαρμάκων (504)-(505), 4. κίρρωση, και 5. ΗΚΚ. Πέντε διαφορετικές νοσολογικές οντότητες θα εξελίσσονται, ενίοτε συνεργικά. Κατ' αυτή την έννοια, το ΗΚΚ δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε συγκεκριμένη ιατρική ειδικότητα: δεν αποτελεί μόνο νόσημα του κλινικού ογκολόγου, ή του κλινικού λοιμωξιολόγου/ ιολόγου, αλλά πρωτίστως του ηπατολόγου/ γαστρεντερολόγου. Όμως καμία προγνωστική προσέγγιση δεν μπορεί να ολοκληρωθεί χωρίς την συμβολή του παθολογοανατόμου, και η θεραπευτική προσέγγιση πλέον περιλαμβάνει όχι μόνο εξειδικευμένους χειρουργούς ήπατος, αλλά και επεμβατικούς ακτινολόγους, και μοριακούς βιολόγους. Το πολυσύνθετο του νοσήματος προϋποθέτει οργανωμένα κέντρα αντιμετώπισης και υποστήριξης: είναι χαρακτηριστικό ότι στην Κίνα και την Ιαπωνία έχουν δημιουργηθεί ειδικές μονάδες αντιμετώπισης του ΗΚΚ που εμπεριέχουν όλες τις προαναφερθείσες ειδικότητες. Η δημιουργία τέτοιων κέντρων αποτελεί πραγματικότητα και για την Ευρώπη πλέον, με παραδείγματα την Ισπανία, την Γαλλία, και την Ιταλία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες από έτους γίνεται απόπειρα δημιουργίας ενός "think-tank" για το ΗΚΚ, με παγκόσμια συμμετοχή (506). Η δημιουργία ενός τέτοιου, υποτυπώδους συγκριτικά με τα προαναφερθέντα, πλαισίου αντιμετώπισης των ασθενών με ΗΚΚ αποτέλεσε την πρώτη προτεραιότητα στην απόπειρα καταγραφής της φυσικής ιστορίας της νόσου και της αναζήτησης επαρκών θεραπευτικών οδών. Η εξέλιξη του πλαισίου αυτού δεν μπορεί παρά να είναι συνεχής, αποδίδει όμως, όπως καταδείχθηκε στο τμήμα των Αποτελεσμάτων, σημαντικές πληροφορίες για την φύση της νόσου και την βέλτιστη προσέγγισή της.

2.3.1. Επιδημιολογικές παράμετροι

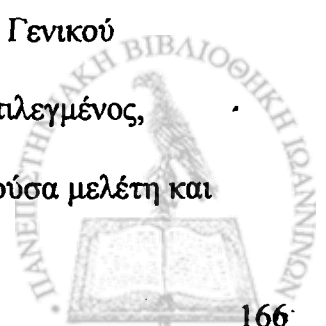
Τα δεδομένα για την επιδημιολογία του ΗΚΚ στην Ελλάδα είναι περιορισμένα, σε μεγάλο βαθμό εξαιτίας ανεπαρκούς καταγραφής στην περιφέρεια. Η συσχέτιση ΗΚΚ



με την χρόνια HBV λοίμωξη είναι αναγνωρισμένη από ετών (507)-(508), και η ανακάλυψη του HCV οδήγησε γρήγορα στις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες που κατέδειξαν την συσχέτισή του με το ΗΚΚ (509). Ολοκληρωμένες και δημοσιευμένες πανελλήνιες επιδημιολογικές μελέτες δεν υπάρχουν, ακόμη και σήμερα. Μεμονωμένα κέντρα αναφέρουν κυρίαρχο ρόλο για τον HBV, όπως στην Πάτρα (510), με ποσοστά ενοχοποίησης του HBV κοντά στο 46% και αντίστοιχα ποσοστά για τον HCV μόλις 4%, και στην Αθήνα, όπου τα αντίστοιχα ποσοστά για τον HBV και τον HCV ήταν 57% και 12% (511). Αντίθετα σε σχετική μελέτη από την Κρήτη (512) ως κύριο αίτιο χαρακτηρίστηκε ο HCV σε ποσοστό 54%. Η πλέον πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από την Αθήνα ανέδειξε και πάλι κυρίαρχο ρόλο για τον HBV με ποσοστό ενοχοποίησης της τάξης του 52%, και αντίστοιχο ποσοστό για τον HCV της τάξης του 21% (513).

Για την περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας τα δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία του ΗΚΚ κατά την παρελθούσα δεκαετία είναι περιορισμένα. Έμμεση είναι και η γνώση σχετικά με τον επιπολασμό του HBV και του HCV, εξαγόμενη κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες συγκεκριμένων ομάδων πληθυσμού και από τις οποίες συνάγεται σχετικά υψηλή επίπτωση HBV και χαμηλή επίπτωση HCV (514). Είναι δεδομένη επίσης η καθολική επαφή οικονομικών μεταναστών από την γείτονα Αλβανία με τον HBV, με το 70% των ελεγχθέντων να εμφανίζει στοιχεία επαφής με τον ιό στο παρελθόν (515).

Τα δεδομένα που μπορούν να προκύψουν σχετικά με την φυσική ιστορία του ΗΚΚ στην Βορειοδυτική Ελλάδα κατά την προηγούμενη δεκαετία αναζητήθηκαν μέσω των αρχείων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Χατζηκόστα», για την περίοδο 1996-1999. Επιλεγμένος, αντιπροσωπευτικός αριθμός ασθενών περιλαμβάνεται στην παρούσα μελέτη και



παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις επιδημιολογικές τάσεις του ΗΚΚ στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

Από το δείγμα των 124 ασθενών, συνάγεται, σε σύγκριση με σχετικές προαναφερθείσες επιδημιολογικές μελέτες από άλλες περιοχές της Ελλάδας, ότι η επίπτωση της νόσου στα δύο φύλα είναι αντιπροσωπευτική κοινωνικών παραμέτρων της Ηπείρου εν γένει: η αναλογία ανδρών-γυναικών ξεπερνούσε το 6:1, μεγαλύτερη των αναλογιών που περιγράφονται σε άλλες περιοχές της Ελλάδας, και που φθάνουν έως 5:1. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην ελαττωμένη έκθεση της γυναίκας στην Ήπειρο σε παράγοντες κινδύνου όπως το αλκοόλ και πρακτικές που μπορούν να ενοχοποιηθούν για μετάδοση χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας Β. Είναι χαρακτηριστικό ότι η αναλογία ανδρών-γυναικών στις υποομάδες ασθενών με χρόνια ΗΒV λοίμωξη ή υπερκατανάλωση αλκοόλ ήταν αντίστοιχα >10:1 και 26:1. Ακόμη και η μοναδική ασθενής στην οποία ενοχοποιήθηκε η υπερκατανάλωση αλκοόλ προερχόταν από διαφορετικό κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο σε σχέση με τον μέσο πληθυσμό της Ηπείρου. Το ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει για την χρόνια ΗCV λοίμωξη, όπου η αναλογία είναι παρόμοια του συνόλου, οφείλεται μάλλον στο ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων χρόνιας ΗCV λοίμωξης που οδήγησαν σε ΗΚΚ ήταν πιθανώς απότοκες ανεπαρκούς ελέγχου μεταγγίσεων στο παρελθόν (αν και αυτό δεν μπορεί να αποδειχθεί καταληκτικά), ενώ η τυχόν αυξανόμενη επίπτωση της ΗCV λοίμωξης μέσω πρακτικών όπως η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών δεν έχει οδηγήσει ακόμη σε εμφάνιση περιστατικών ΗΚΚ σε αυτή την ομάδα πληθυσμού, στην οποία άλλωστε οι ρόλοι των δύο φύλων έχουν εξομαλυνθεί σε σχέση με την παραδοσιακή θέση της γυναίκας στην Ήπειρο.

2.3.1.α. Είναι πραγματική η αύξηση της επίπτωσης του ΗΚΚ και της ενοχοποίησης του ΗΒV;

Η καταγραφή των περιστατικών ΗΚΚ από την περίοδο 1996-1999 οδηγεί σε μέσο ετήσιο αριθμό διαγνώσεων που προσεγγίζει το 10. Ο αριθμός αυτός σταδιακά τριπλασιάστηκε κατά την εφαρμογή του πλαισίου παρακολούθησης, και η ανάλυση της παρουσίας παραγόντων κινδύνου ανά έτος αναδεικνύει κάποιες χρονικές τάσεις (βλέπε και Πίνακα 11): η αύξηση των διαγνώσεων οφείλεται σε συντριπτικό ποσοστό στην αύξηση των διαγνώσεων ΗΚΚ σε υπόβαθρό χρόνιας ΗΒV λοίμωξης, οι οποίες διπλασιάστηκαν, ενώ παράλληλα αναγνωρίστηκε και ο πιθανός ρόλος της λανθάνουσας ΗΒV λοίμωξης. Παρατηρείται σταθερότητα στον αριθμό ετησίων διαγνώσεων ΗΚΚ σχετιζόμενων με χρόνια ΗCV λοίμωξη και υπερκατανάλωση αλκοόλ. Το αλκοόλ όμως έχει πάψει να αποτελεί τον σημαντικότερο αιτιολογικό παράγοντα, όπως συνέβαινε κατά την περίοδο 1997-1999 (και που ισχύει όχι μόνο για τους επιλεγμένους ασθενείς, αλλά για όλους τους αρχειοθετημένους ασθενείς της περιόδου 1996-1999). Η θεαματική αύξηση των διαγνώσεων που σχετίζονται με χρόνια ΗΒV λοίμωξη (και ταυτόχρονα η επαγόμενη αύξηση της ετήσιας επίπτωσης του ΗΚΚ στην Βορειοδυτική Ελλάδα) μπορεί να ερμηνευθεί με δύο τρόπους. Αν θεωρήσουμε ότι αυτή η αύξηση είναι πραγματική, τότε μπορεί να ερμηνευθεί παθογενετικά ως έκφανση αιφνίδιας αύξησης της επίπτωσης του ΗΒV πριν 20-30 έτη, δηλαδή στο διάστημα 1975-1985 (εφόσον αδρά αυτό είναι το διάστημα που αποδίδεται στην διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης). Η πιθανότητα μιας τέτοιας «επιδημίας» της οποίας τα επακόλουθα βλέπουμε πλέον δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, ούτε να υποστηριχθεί αξιόπιστα, εφόσον απλά δεν έχει καταγραφεί κάποιο μείζον κοινωνικό γεγονός που να αιτιολογεί αυτή την «επιδημία». Αν για παράδειγμα παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του ΗΚΚ του σχετιζόμενου με χρόνια ΗΒV

λοίμωξη την δεκαετία 2010-2020, ακόμη και αν αποτύχουμε να καταγράψουμε την εξέλιξη των γεγονότων, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι υπάρχει συσχέτιση με την μαζική εισροή οικονομικών μεταναστών από την Αλβανία κατά την διάρκεια των αρχών της παρελθούσας δεκαετίας με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό του HBV στον πληθυσμό αυτό και τα, σημαντικά, ποσοστά μεταβολής της πληθυσμιακής σύνθεσης που επήλθαν μέσω της επιμειξίας και της εγκατάστασης. Μια τέτοια θεώρηση θα είχε επιδημιολογική βάση, δεν μπορεί όμως να εφαρμοσθεί στην προκειμένη περίπτωση. Αν από την άλλη θεωρήσουμε αυτήν την αύξηση τόσο του απόλυτου αριθμού νέων ΗΚΚ όσο και του σχετιζόμενου με χρόνια HBV λοίμωξη ποσοστού αυτών ως πλασματική, θα πρέπει να αναζητήσουμε τα αίτια. Μια τέτοια εξήγηση μοιάζει επιδημιολογικά περισσότερο αποδεκτή, με βάση τα στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την αιτιολογία του ΗΚΚ από υπόλοιπες περιοχές της Ηπειρωτικής Ελλάδας, όπου η χρόνια HBV λοίμωξη αποτελούσε τον μείζονα παράγοντα κινδύνου κατά την περίοδο 1993-1998. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, δεν υπάρχει απόλυτη αύξηση του αριθμού των νέων περιπτώσεων ΗΚΚ, ούτε απόλυτη αύξηση της συσχέτισης του ΗΚΚ με χρόνια HBV λοίμωξη, αλλά απλά αυξημένη καταγραφή των πραγματικών περιστατικών και ακριβέστερη προσέγγιση του πραγματικού επιπολασμού. Για να τεκμηριωθεί αυτή η θεώρηση θα απαιτούνταν πλήρης καταγραφή των περιπτώσεων χρόνιας HBV λοίμωξης της Βορειοδυτικής Ελλάδας και αναλυτική παρακολούθηση της φυσικής ιστορίας αυτών των περιπτώσεων. Τα ποσοστά απώλειας καταγραφής των περιστατικών αυτών, πέραν του ότι δεν επιτρέπουν την ακριβή εκτίμηση της φυσικής ιστορίας της χρόνιας HBV λοίμωξης που εξελίσσεται προς ΗΚΚ, περιορίζουν την ακριβή γνώση μας σχετικά με την επιδημιολογία του ΗΚΚ στην Ήπειρο σε βάθος χρόνου. Μια τέτοια θεώρηση πάντως υποστηρίζεται από το γεγονός ότι σημαντικός αριθμός ασθενών των δύο



πρώτων χρόνων εφαρμογής του πλαισίου παρακολούθησης του ΗΚΚ είχε αρχικά εκτιμηθεί σε κεντρικότερες μονάδες παρακολούθησης. Ποιοι είναι οι παράγοντες που μπορούν να ενοχοποιηθούν στην μαζική διαφυγή ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη και/ ή ΗΚΚ; Κατά πρώτο λόγο κοινωνικές νοοτροπίες, σχετιζόμενες με έλλειψη παιδείας υγείας του πληθυσμού: είναι ευρύτατα διαδεδομένη η λογική της προσφυγής σε μονάδες υγείας μεγαλύτερων αστικών κέντρων (κάτι που δεν χρήζει απόδειξης) ανεξαρτήτως της επάρκειας ή όχι της οικείας μονάδας υγείας για την αντιμετώπιση συγκεκριμένης παθολογίας. Παράλληλα, η έλλειψη παιδείας υγείας σχετίζεται τόσο με άγνοια σχετικά με υποκείμενους κινδύνους όσο και με αδιαφορία ή ελλιπή ενημέρωση σχετικά με διαγνωστικές ή θεραπευτικές εξελίξεις σε διάφορους νοσολογικούς τομείς: είναι χαρακτηριστικό για παράδειγμα, ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη και ΗΚΚ δεν είχε λάβει ποτέ αγωγή γιατί απλούστατα δεν γνώριζε ότι υπήρχε αγωγή. Στο σημείο αυτό ευθύνες μπορούν να αποδοθούν και στις κατά τόπους μονάδες υγείας: η ελλιπής παρακολούθηση από μη ειδικούς σε πρωτοβάθμιες και δευτεροβάθμιες μονάδες υγείας, και η εσωστρέφεια (ή ακριβέστερα η απουσία άσκησης δημοσίων σχέσεων, όσο άσχημο και αν αυτό ακούγεται) της ιατρικής κοινότητας συμβάλλουν στην απουσία παιδείας υγείας και συνεπώς συντηρούν την άσκοπη διαφυγή ασθενών. Αυτή η θεώρηση υπερτονίζει την ανάγκη δημιουργίας δικτύου παρακολούθησης: πλέον μπορεί να υποστηριχθεί αξιόπιστα ότι υπάρχει ακριβής καταγραφή των νέων διαγνώσεων ΗΚΚ στο Νομό Ιωαννίνων, και τα λίγα περιστατικά ΗΚΚ που καταλήγουν δευτερευόντως στην σχετική ομάδα της Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (μετά από εκτίμηση/ διάγνωση σε άλλο σχετικό κέντρο) προέρχονται αποκλειστικά από άλλους Νομούς. Η δημιουργία δικτύου παρακολούθησης επιτρέπει την πολυπαραγοντική θεώρηση των ασθενών με ΗΚΚ, κάτι που δεν ίσχυε στο

παρελθόν: μεγάλο ποσοστό ασθενών που αρχικά παρακολουθήθηκαν σε άλλες μονάδες υγείας, και σχεδόν όλοι οι ασθενείς της περιόδου 1997-1999 δεν είχαν διερευνηθεί στα πλαίσια της υποκείμενης κίρρωσης, πόσο μάλλον στα πλαίσια υποκείμενης χρόνιας ενεργού ιογενούς ηπατίτιδας.

Η θεώρηση αυτή επιτρέπει την εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού του ΗΚΚ, τουλάχιστον για το Νομό Ιωαννίνων: η ετήσια επίπτωση προσεγγίζει το 8 ανά 100.000 πληθυσμού, και ο επιπολασμός το 7,5 ανά 100.000 πληθυσμού, ποσοστά κατά τι μεγαλύτερα αυτών της Δυτικής Ευρώπης, και περίπου όμοια με αυτά της Νότιας Ευρώπης και των ανεπτυγμένων χωρών συνολικά (516).

• *2.3.1.β. Ποιος είναι ο ρόλος της λανθάνουσας ηπατίτιδας Β και πώς μπορεί να προσεγγισθεί;*

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με νέα διάγνωση ΗΚΚ δεν εμφάνιζε υποκείμενους παράγοντες κινδύνου πέραν της παρουσίας αντισωμάτων κατά του πυρηνικού αντιγόνου του ΗΒV (antiHBc), δείκτη παλαιότερης επαφής με τον ιό, και ενδεικτικό πιθανής λανθάνουσας ΗΒV λοίμωξης. Η έννοια της λανθάνουσας ΗΒV λοίμωξης είναι πρόσφατη, απότοκη των εξελίξεων της μοριακής βιολογίας την τελευταία δεκαετία, και επί του παρόντος καθορίζεται ως η παρουσία ιικού φορτίου του ΗΒV (ΗΒV DNA) στον ορό σε απουσία θετικότητας για το αντιγόνο επιφανείας του ΗΒV (ΗΒsAg). Η ταξινόμηση των διαφόρων τύπων χρονιότητας της ΗΒV λοίμωξης είναι διαρκώς μεταβαλλόμενη. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει ακόμη και την ονομαζόμενη απλή χρόνια «φορεία» με εκατονταπλασιασμό του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε σχέση με οροαρνητικούς

πληθυσμούς (21). Όμως, οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης εξακολουθούν να περιορίζονται σε ασθενείς με χρόνιους δείκτες ενεργότητας ηπατικής νόσου, όπως οι αμινοτρανσφεράσες ορού, και η έννοια της «αθώας φορείας» εξακολουθεί να είναι δεδομένη ακόμη και μεταξύ του ιατρικού δυναμικού. Παράλληλα, το άμεσο ογκογόνο δυναμικό του HBV διευκρινίστηκε σε πολλαπλά επίπεδα (517): η αναγνώριση ότι η ενσωμάτωση του ιού στο γονιδίωμα του ασθενούς αποτελεί το αρχικό στάδιο της χρονιότητας και της ηπατοκαρκινογένεσης δεν κατέδειξε απλώς την σημασία της πρόληψης της HBV λοίμωξης μέσω εμβολιασμού αλλά δημιούργησε και προβληματισμούς σχετικά με την ικανότητα των παραδοσιακών ορολογικών δεικτών να αντανakλούν λανθάνουσα στην εξέλιξή της ηπατική παθολογία. Η έννοια της λανθάνουσας λοίμωξης καταδείχθηκε επαρκέστατα στον τομέα της ανοσοκαταστολής των μεταμοσχεύσεων οργάνων, με αποδείξεις ότι μια θεωρούμενη ως παλαιά λοίμωξη από HBV μπορεί να αναζωπυρωθεί σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής (518). Η χρήση του HBV DNA επέτρεψε την αναγνώριση και τον καθορισμό αυτής της λανθάνουσας διαδικασίας, η οποία αποτελεί μια ετερογενή ομάδα κλινικών καταστάσεων, που περιλαμβάνουν τόσο ασθενείς με αυτόματη ή επαγόμενη από φαρμακευτική αγωγή ορομετατροπή για το HBsAg, είτε ασθενείς που εκφράζουν μεταλλάξεις του HBsAg, είτε ασθενείς που δεν διήλθαν ποτέ σε επίσημη φάση χρονιότητας μετά από οξεία λοίμωξη. Ο τυπικός ασθενής με λανθάνουσα HBV λοίμωξη, όπως περιγράφεται στην τρέχουσα βιβλιογραφία (519)-(521) εμφανίζει χαμηλά, αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA στον ορό (άλλωστε ο ουδός κλινικά σημαντικού και μη κλινικά σημαντικού επιπέδου έχει προσδιορισθεί συμβατικά): η παράμετρος αυτή χρησιμοποιείται ευρύτατα για τον καθορισμό της λανθάνουσας HBV λοίμωξης, και χρησιμοποιήθηκε και στις μελέτες κατάδειξης της συσχέτισής της με χρόνια ενεργό ηπατική παθολογία, τόσο με την μορφή χρόνιας

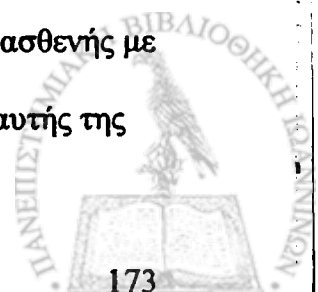
ηπατίτιδας, όσο και με την μορφή κίρρωσης και ΗΚΚ (22)-(23). Πολλαπλές αναδρομικές μελέτες εστίασαν σε άλλοτε άλλους πληθυσμούς και κατέδειξαν αυτή την συσχέτιση, η οποία ενίοτε είναι η μόνη που ενοχοποιείται για την ηπατική παθολογία. (Οι περισσότερες μελέτες βέβαια είναι αναδρομικές και περιέχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με κάποιους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ όπως ο ΗCV και η κατανάλωση αλκοόλ). Η συσχέτιση της λανθάνουσας ΗΒV λοίμωξης με χρόνια ΗCV λοίμωξη και υπερκατανάλωση αλκοόλ διερευνήθηκε σε άλλες μελέτες, καταδεικνύοντας συνέργεια (522)-(524). Όλες αυτές οι μελέτες όμως, που είχαν ως κοινή παράμετρο την χρήση του ΗΒV DNA του ορού, αν και απέδειξαν ότι η παλαιά λοίμωξη δεν είναι πάντα αθώα, και συνεπώς ανέδειξαν το πρόβλημα, στην ουσία υποτίμησαν το ίδιο το πρόβλημα με το είδος του δείκτη που χρησιμοποιήθηκε.

• Η παρουσία ΗΒV DNA στον ορό δεν είναι ενδεικτική της ενεργότητας της ηπατικής παθολογίας, και αυτό καταδεικνύεται χαρακτηριστικά στον τομέα των μεταγίσεων και των μεταμοσχεύσεων: πολλαπλές μελέτες εστίασαν στον κίνδυνο μετάδοσης του ΗΒV μέσω μετάγχισης προϊόντων αίματος από ασθενείς με παλαιά ΗΒV λοίμωξη, και καταλήγουν σχεδόν καθολικά στην απουσία τέτοιου κινδύνου μετάδοσης.

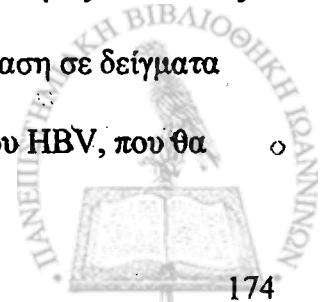
Αντίθετα, η μεταμόσχευση ήπατος από ασθενείς με παλαιά ΗΒV λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ΗΒV λοίμωξη στον μεταμοσχευθέντα. Συνεπώς δεν είναι η παρουσία ιικού φορτίου στον ορό που έχει σημασία, αλλά η ενδοηπατική έκφραση αυτού, και αυτή η έκφραση είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ΗΒV DNA στον ορό.

Η ενδοηπατική έκφραση του γονιδιώματος του ιού όμως είναι δεδομένη, σε άλλοτε άλλο βαθμό, από την στιγμή που πραγματοποιείται η ενσωμάτωση του ιικού DNA.

Πιθανώς η επακόλουθη ισορροπία μεταξύ της έκφρασης αυτού και ανοσολογικών μηχανισμών του ξενιστή να ρυθμίζει την έκφραση παθολογίας. Άρα, κάθε ασθενής με παλαιά επαφή με τον ΗΒV βρίσκεται δυνητικά σε κίνδυνο απορρύθμισης αυτής της



ισορροπίας και επαγωγής χρόνιας ηπατικής νόσου. Είναι χαρακτηριστικό ότι μελέτες που διερεύνησαν την συσχέτιση λανθάνουσας HBV λοίμωξης και ΗΚΚ περιέχουν και ασθενείς με μόνο ενοχοποιητικό στοιχείο την παρουσία antiHBc, σε απουσία έκφρασης HBV DNA στον ορό: 6/11 ασθενείς στην μελέτη των Tamori et al (525), και 9/12 ασθενείς στην μελέτη των Shiota et al (526) ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Άρα, με βάση αυτόν τον συλλογισμό, και κάθε ασθενής με παλαιά HBV λοίμωξη, όπως αυτή καταδεικνύεται από την παρουσία antiHBc, αποτελεί δυνητικά ασθενή αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ, και συνεπώς, θεωρητικά, θα πρέπει να τεθεί σε πρόγραμμα παρακολούθησης. Είναι μια τέτοια προσέγγιση αποτελεσματική; Και κυρίως ποια είναι η συσχέτιση κόστους-αποτελεσματικότητας; Οι τρέχουσες αντιλήψεις της διεθνούς βιβλιογραφίας θεωρούν ότι η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της παλαιάς HBV λοίμωξης θα πρέπει να περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με δεδομένη ηπατική παθολογία (527)-(528). Μια τέτοια προσέγγιση όμως, είναι αμιγώς αναδρομική και αιτιολογική, και δεν εμφανίζει κανένα προληπτικό χαρακτήρα. Από την άλλη, η ένταξη κάθε ασθενούς με θετικό antiHBc σε ομάδα υψηλού κινδύνου θα δημιουργούσε μια τεράστια ομάδα ασθενών με υψηλό κόστος παρακολούθησης: είναι δεδομένο ότι μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας σε αυτή την περίπτωση δεν θα ήταν καθόλου ευνοϊκή. Αν για παράδειγμα στο Νομό Ιωαννίνων εφαρμοσθεί μια τέτοια πρακτική, με δεδομένο τον επιπολασμό της θετικότητας για antiHBc στα επίπεδα του 4% με βάση εκτεταμένη μελέτη (529), θα έπρεπε να ελέγχονται 6.000 άτομα για να αναδειχθούν οι 2-4 περιπτώσεις που δυνητικά ετησίως μπορεί να αποδοθούν στο Νομό σε λανθάνουσα HBV λοίμωξη. Μπορεί να αναζητηθεί κάποιος περισσότερο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τους ασθενείς αυτούς; Ιδανικά, αυτός θα ήταν η έκφραση σε δείγματα ηπατικού ιστού του cccDNA (covalently closed circular DNA) του HBV, που θα

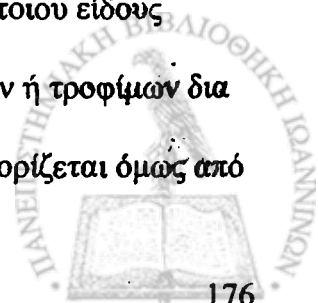


μπορούσε μάλιστα να διαβαθμίσει, ανάλογα με την ποσόστωση της έκφρασής του, και τον σχετικό κίνδυνο επαγωγής ηπατικής παθολογίας. (Ίσως μάλιστα μια τέτοια προσέγγιση να αναδεικνυε ενοχοποιητικό ρόλο για τον HBV και σε άλλους ασθενείς της κατηγορίας των ΗΚΚ αγνώστων υποκείμενων παραγόντων κινδύνου, ασθενείς με παλαιά HBV λοίμωξη οι οποίοι δεν εκφράζουν ούτε antiHBc). Αυτό όμως θα απαιτούσε την διενέργεια μαζικών βιοψιών ήπατος, θα οδηγούσε στην εκτίναξη του κόστους παρακολούθησης, ενώ παράλληλα θα υπόκειντο στον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, καθώς η λήψη δειγμάτων ηπατικού ιστού από την βιοψία δεν είναι απαραίτητο ότι θα προέρχεται από την αρχική εστία της υπερπλασίας των ηπατοκυττάρων που εμπεριέχουν το ενσωματωμένο γονιδίωμα του HBV. Συνεπώς, η παρακολούθηση των ασθενών με antiHBc αποτελεί μια πρακτικότερη, αν και λιγότερο ειδική μέθοδο ανίχνευσης νέων διαγνώσεων ΗΚΚ σχετιζόμενων με λανθάνουσα HBV λοίμωξη. Η απόλυτη κατάδειξη του βαθμού της συσχέτισης της θετικότητας για antiHBc με την εμφάνιση ΗΚΚ θα απαιτούσε βέβαια την διενέργεια μιας ευρείας πληθυσμιακής μελέτης μακροχρόνιας παρακολούθησης ατόμων με antiHBc: παράλληλα αυτή η μελέτη θα μπορούσε να διασαφηνίσει κάποια χαρακτηριστικά των ατόμων που θα εξελίξουν ηπατική βλάβη, ώστε να περιορίσει το απαιτούμενο εύρος παρακολούθησης μελλοντικά. Έως την επίτευξη αυτής της αποσαφήνισης, είναι δύσκολο να μην προταθεί η παρακολούθηση ασθενών με παλαιά HBV λοίμωξη, πόσο μάλλον αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η εξέλιξη προς ΗΚΚ στις περιπτώσεις λανθάνουσας HBV λοίμωξης, σε ένα σημαντικό ποσοστό όπως καταδεικνύεται από την μελέτη (27%, μακράν μεγαλύτερο των συνολικών περιπτώσεων ΗΚΚ), δεν διέρχεται από την συνήθη διεργασία της κίρρωσης. Με βάση τις τρέχουσες αποδεκτές οδηγίες σχετικά με την λανθάνουσα HBV λοίμωξη, αυτοί οι ασθενείς δεν θα ήταν ποτέ υποψήφιοι για παρακολούθηση.



2.3.1.γ. Υπάρχουν μη αναγνωρισμένοι παράγοντες σχετιζόμενοι με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην Βορειοδυτική Ελλάδα;

Οι ιδιαίτεροι χαρακτήρες της υποομάδας των ασθενών με ΗΚΚ άνευ παραγόντων κινδύνου, αν και το αριθμητικό δείγμα είναι μικρό, εγείρουν προβληματισμούς: η αναλογία ανδρών-γυναικών σε αυτή την κατηγορία ασθενών ήταν 1:1, κάτι που είναι συμβατό με την ύπαρξη κάποιου, μη αναγνωρισμένου παράγοντα ο οποίος επάγει ηπατοκαρκινογένεση εκλεκτικότερα σε γυναίκες παρά σε άνδρες. Ένας τέτοιος παράγοντας θα μπορούσε να είναι ενδογενής: είναι όμως γνωστό ότι τα ανδρογόνα και λιγότερο τα οιστρογόνα επιδρούν στο ογκογόνο δυναμικό του ήπατος, και αντίστοιχα καταδείχθηκε ο ρόλος των σχετικών υποδοχέων. Μια πιθανή εξήγηση στην κατεύθυνση αυτή θα μπορούσε να αποτελούν τυχόν ορμονικές διαταραχές οι οποίες δεν αναγνωρίστηκαν, και οι οποίες σε χρόνια διαδρομή, επάγουν ηπατοκαρκινογένεση. Ένας άλλος πιθανός τέτοιος παράγοντας θα μπορούσε να είναι εξωγενής, σχετιζόμενος με περιβαλλοντικά αίτια. Ο παράγοντας αυτός θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί και για την εκλεκτική συσσώρευση των περιστατικών ΗΚΚ αγνώστων υποκειμένων παραγόντων στην περιοχή της Θεσπρωτίας (αν και το δείγμα ασθενών είναι και πάλι μικρό, και θεωρείται δεδομένη η μη ακριβής καταγραφή των περιστατικών). Ένας τέτοιος παράγοντας θα μπορούσε για παράδειγμα να είναι μια περιβαλλοντική τοξίνη: θεωρείται δεδομένος ο έλεγχος για την παρουσία αφλατοξίνης στα τρόφιμα και τις πρώτες ύλες αυτών, αλλά δεν είναι γνωστό το εύρος της απόλυτης εφαρμογής αυτού του ελέγχου. Επιπλέον, η Θεσπρωτία είναι η κατεξοχήν γειτνιάζουσα περιοχή με την Αλβανία, περιοχή όπου τέτοιου είδους έλεγχοι δεν λαμβάνουν χώρα. Η παράνομη διακίνηση πρώτων υλών ή τροφίμων δια της μεθορίου θα μπορούσε να εξηγήσει μια τέτοια συσχέτιση, περιορίζεται όμως από



το γεγονός ότι αυτή η διακίνηση άνησε μετά τις αρχές της παρελθούσας δεκαετίας, και συνεπώς δεν καταλείπει ικανό χρόνο για την εξέλιξη της ηπατοκαρκινογένεσης. Η πιθανή παρουσία άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ούτε όμως υπάρχουν σχετικές ενδείξεις προσανατολισμού. Η αναζήτηση άλλων μικροβιακών ή ιογενών παραγόντων με θεωρητική ηπατοκαρκινογόνο δυναμική στους ασθενείς αυτούς (π.χ. ιός Epstein-Barr, ζωνόσοι) δεν απέβη ενοχοποιητική για κάποιον παράγοντα. Από την άλλη, είναι δεδομένο ότι παγκοσμίως ένα ποσοστό που προσεγγίζει το 10% των περιπτώσεων ΗΚΚ χαρακτηρίζεται ως *de novo* καρκινογένεση ή καρκινογένεση σε έδαφος αγνώστων αιτιολογικών παραγόντων. Η εντατική αναζήτηση άλλων ηπατοτρόπων ιών μπορεί στο μέλλον να οδηγήσει σε αποσαφήνιση της φυσικής ιστορίας αυτού του ποσοστού, και συνεπώς να ερμηνεύσει και τις επιδημιολογικές ιδιαιτερότητες αυτής της υποομάδας ασθενών στην Βορειοδυτική Ελλάδα.

2.3.1.δ. Υπάρχει συσχέτιση σακχαρώδους διαβήτη και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος;

Στατιστικά σημαντικό, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ποσοστό ασθενών στους οποίους τέθηκε η διάγνωση ΗΚΚ εμφάνιζε στο ιστορικό του προϋπάρχοντα Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Το ποσοστό αυτό των ασθενών, που προσέγγιζε το 14,5% του συνόλου, δεν κατανέμεται εκλεκτικά σε κάποια αιτιολογική ομάδα ή σε κάποιο φύλο, και δεν φαίνεται να συσχετίζεται ειδικότερα με κάποιον άλλο αιτιολογικό παράγοντα. Επιπλέον, δεν υπήρχε εκλεκτική συσσώρευση των ασθενών αυτών στην κατηγορία των ΗΚΚ αγνώστων υποκείμενων παραγόντων κινδύνου. Η αυξημένη επίπτωση του ΣΔ, και ο μέσος χρόνος από την διάγνωσή του έως την διάγνωση του ΗΚΚ που προσέγγιζε τα 7,9 έτη συνηγορούν υπέρ αιτιολογικής συσχέτισης του ΣΔ στην ανάπτυξη του ΗΚΚ. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η εμφάνιση ΣΔ αποτελεί

παράλληλη έκφανση παθολογίας που πηγάζει από κοινό, με το ΗΚΚ, αιτιολογικό παράγοντα: για παράδειγμα η εμφάνιση ΣΔ κατά μέσο όρο 7,9 έτη πριν την εμφάνιση ΗΚΚ θα μπορούσε να αποτελεί έκφανση της επίδρασης υπερκατανάλωσης αλκοόλ στο πάγκρεας, με επαγωγή χρόνιας παγκρεατίτιδας, και απώτερη έκφανση της ηπατικής επίδρασης αυτής της υπερκατανάλωσης, με την εκδήλωση κίρρωσης και ΗΚΚ. Αυτός ο ισχυρισμός θα μπορούσε να υποστηριχθεί αν παρατηρούνταν εκλεκτική συσσώρευση των ασθενών με ΣΔ και ΗΚΚ στην ομάδα των ασθενών με παράγοντα κινδύνου την υπερκατανάλωση αλκοόλ, πράγμα που δεν ισχύει. Είναι επίσης γνωστή η συσχέτιση της χρόνιας ηπατίτιδας C με την εκδήλωση μη ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ (530)-(531), αλλά η συσχέτιση με τον αυξημένο επιπολασμό θα απαιτούσε και πάλι υπερσυγκέντρωση των ασθενών στην υποομάδα των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη. Αν από την άλλη θεωρήσουμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ουσιαστικά εκδήλωση της κίρρωσης που προηγείται χρονικά του ΗΚΚ, θα έπρεπε να παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με κίρρωση σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, κάτι που έχει καταδειχθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, και μπορεί να αποδοθεί στην επαγόμενη από την ηπατική παθολογία αντίσταση στην ινσουλίνη (532)-(534). Όμως, το μέσο χρονικό διάστημα κατά το οποίο εκδηλώθηκε ο ΣΔ στους ασθενείς με ΗΚΚ ήταν 7,9 έτη πριν την διάγνωση του ΗΚΚ, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν προχωρημένη κίρρωση πριν από 7,9 έτη, με αποτέλεσμα η επιβίωσή τους να είναι «αξιοζήλευτη», και να καταρρίπτει μια τέτοια θεώρηση. Μια άλλη προσέγγιση θα μπορούσε να ενοχοποιήσει την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), της συνολικής εικόνας της οποίας ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μείζον μέρος, ως αίτιο ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, και τελικά ΗΚΚ. Η ενοχοποίηση αυτή, με τα τρέχοντα δεδομένα δεν μπορεί να τεθεί αξιόπιστα σε περιπτώσεις ύπαρξης άλλων υποκείμενων παραγόντων

κινδύνου όπως η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα, και συνεπώς θα απαιτούσε την εκλεκτική κατανομή των ασθενών με ΣΔ και ΗΚΚ στην κατηγορία των ασθενών με άγνωστους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου, κάτι που επίσης δεν συμβαίνει. Το ίδιο ισχύει και για την πιθανότητα συσχέτισης του ΣΔ και του ΗΚΚ μέσω της κρυψιγενούς κίρρωσης. Μια άλλη πιθανή προσέγγιση θα ήταν η συσχέτιση της εκδήλωσης ΗΚΚ σε ασθενείς με ΣΔ με την ακολουθούμενη φαρμακευτική αγωγή. Όμως, ούτε οι σουλφονουλουρίες, ούτε τα διγουανίδια έχουν ενοχοποιηθεί σχετικά, παρά μόνο υποθετικά σε μία μελέτη της βιβλιογραφίας (535).

Φαίνεται λοιπόν ότι ο ΣΔ συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια του ΗΚΚ ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Η συσχέτιση αυτή έχει υποστηριχθεί στο παρελθόν, ήδη από το 1970 (536), από ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες (180), (181), (537)-(540). Ο ΣΔ θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας τριπλασιασμού του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ σε εκτεταμένη μελέτη από την Σουηδία (538). Η διερεύνηση αυτής της αιτιολογικής συσχέτισης ευνόητα περνά μέσα από την παθοφυσιολογία της NASH, αναζητώντας κοινές οδούς επαγωγής ηπατικής βλάβης που άλλοτε εκδηλώνονται ως NASH και άλλοτε ως ΗΚΚ, ενώ επίσης περιλαμβάνει τα στοιχεία που έχουν προκύψει σχετικά με τον ρόλο του insulin-like growth factor II (IGF II) στην ηπατοκαρκινογένεση (12).

Ο ρόλος του IGF II, που υπερεκφράζεται στο ΗΚΚ, πιθανώς να ήταν σημαντικός σε δύο περιπτώσεις συστηματικής υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκαν κατά την παρακολούθηση των ασθενών, και που ήταν ανθεκτικές σε κάθε μορφή αγωγής (πλην της μαζικής χορήγησης διαλυμάτων υψηλής συγκέντρωσης σε γλυκόζη σε εικοσιτετράωρη βάση). Η συστηματική υπογλυκαιμία των ασθενών αυτών δεν θα μπορούσε να αποδοθεί σε ηπατική ανεπάρκεια και απουσία νεογλυκογένεσης, καθώς οι υπόλοιπες παράμετροι της ηπατικής επάρκειας κατέτασσαν τους ασθενείς στο

στάδιο B κατά Child-Pugh. Η υπογλυκαιμία στο ΗΚΚ αποτελεί το 10% των περιπτώσεων υπογλυκαιμίας από εξωπαγκρεατικούς όγκους (541), έχει μελετηθεί αναλυτικά από πεντηκονταετίας (542)-(543) και έχει κατηγοριοποιηθεί σε δύο τύπους (544): στον τύπο A, που αποτελεί και την πλειοψηφία των περιπτώσεων, η υπογλυκαιμία αποτελεί ένα από τα σημεία της τελικής κατάληξης του ασθενούς και σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης από ταχέως εξελισσόμενους όγκους σε έδαφος ανεπάρκειας, λόγω κατάληψης, της ηπατικής νεογλυκογένεσης και σοβαρού υποσιτισμού λόγω καχεξίας ή πιεστικών φαινομένων. Στον τύπο B, η υπογλυκαιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με όγκους βραδείας ανάπτυξης, μήνες πριν την κατάληξη του ασθενούς, αλλά συχνά αποτελεί το αίτιο του θανάτου.

Ο ρόλος του IGF II στην επαγωγή αυτής της μορφής υπογλυκαιμίας στο ΗΚΚ διερευνήθηκε πρόσφατα, και τεκμηριώθηκε με αναστολή της υπογλυκαιμίας και πτώση των υψηλών επιπέδων IGF II στον ορό σε περίπτωση αφαίρεσης του όγκου, αλλά και με ερευνητική προσέγγιση της μορφής του IGF II στον ορό, που χαρακτηριστικά εμφανίζει ευμεγέθη μορφή (Big IGF II), η οποία δεν συνδέεται με την δεσμευτική του IGF πρωτεΐνη, και συνεπώς μπορεί να επάγει πολλαπλάσια επίδραση στους σχετικούς υποδοχείς (545).

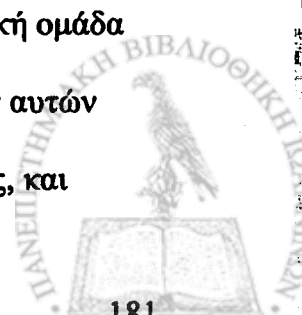
Η ίδια η παρουσία του ΗΚΚ δεν επηρέασε σημαντικά τις παραμέτρους ρύθμισης του ΣΔ στους ασθενείς με ταυτόχρονη παθολογία, όπως καταδείχθηκε από σειριακές μετρήσεις τιμών γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Δεν εμφανίσθηκαν παράλληλα ούτε νέα περιστατικά ΣΔ στους ασθενείς που παρακολουθήθηκαν, πλην μεμονωμένου ασθενούς που εμφάνισε δυσανεξία στην γλυκόζη η οποία όμως δεν μπορούσε να αποδοθεί σε σχετιζόμενα με το ήπαρ αίτια (στάδιο Child-Pugh A). Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε ασθενείς με ΣΔ και ΗΚΚ που έλαβαν οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης, το οποίο έχει γνωστή τροποποιητική

επίδραση στην γλυκαιμία (βλέπε και σχετικό λήμμα στην συνέχεια). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαταραχές του γλυκαιμικού ελέγχου, πλην μεμονωμένων περιπτώσεων ανάγκης τροποποίησης της αντιδιαβητικής αγωγής (ελάττωση των χορηγούμενων δόσεων), ανάγκη όμως που μπορεί να αποδίδεται και σε ελαττωμένη θρέψη των ασθενών σε τελικά στάδια της νόσου.

Δικαιολογεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με ΣΔ την εφαρμογή μέτρων προληπτικής παρακολούθησης; Δεν μπορεί ακόμη να τεκμηριωθεί κάτι τέτοιο, η εμπειρία όμως που αναμένεται να εξαχθεί από την εφαρμοζόμενη πλέον τακτική παρακολούθηση των ασθενών με NASH, σε συνδυασμό με περαιτέρω επιδημιολογικές παρατηρήσεις, και διευκρίνιση της συμμετοχής παραγόντων γλυκαιμίας στην παθογένεια του ΗΚΚ, μπορεί να απαντήσει μελλοντικά αυτό το ερώτημα.

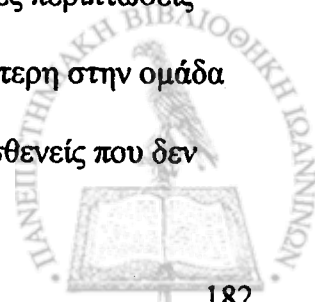
2.3.2. Παράμετροι επιβίωσης

Τα συμπεράσματα σχετικά με την επιβίωση από την παρούσα μελέτη είναι πολλαπλά, και σε ορισμένες περιπτώσεις οι διαφορές που αναδεικνύονται είναι αδιαμφισβήτητης σημασίας. Δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο φύλων, σε αντίθεση με σχετικές μελέτες που αναδεικνύουν καλύτερη επιβίωση για τις γυναίκες. Αντίθετα, υπήρξε επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση, με τις δύο προκαθορισμένες ακραίες ηλικιακές ομάδες να εμφανίζουν χειρότερη επιβίωση: όσον αφορά την ηλικιακή ομάδα των 75 ετών και άνω, αυτό μπορεί να οφείλεται σε πιθανή συνύπαρξη άλλης νοσηρότητας συσσωρευόμενης με την ηλικία, ενώ όσον αφορά την ηλικιακή ομάδα των 45-54 ετών, μπορεί να υποτεθεί ότι το νεαρό της ηλικίας των ασθενών αυτών μπορεί να συσχετίζεται με επιθετικότερη διαδικασία ηπατοκαρκινογένεσης, και



συνεπώς με επιθετικότερους όγκους και μικρότερη επιβίωση. Το δείγμα ασθενών στην ηλικιακή αυτή ομάδα όμως ήταν μικρό και πιθανώς δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εξαγωγή συμπερασμάτων. Υπήρξε σαφής συσχέτιση της επιβίωσης με τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου: οι ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β έζησαν κατά μέσο όρο περισσότερο (διαφορά που διατηρείται αν προστεθούν και οι ασθενείς με υποκείμενη λανθάνουσα ηπατίτιδα Β), και οι ασθενείς με υπόβαθρο υπερκατανάλωσης αλκοόλ λιγότερο. Είναι χαρακτηριστικό ότι η επιβίωση των ασθενών με ταυτόχρονη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β και ιστορικό υπερκατανάλωσης αλκοόλ εμφάνιζαν επιβίωση που προσέγγιζε περισσότερο την ομάδα του αλκοόλ, καταδεικνύοντας είτε μια έντονη συνέργεια, είτε ότι ο ρόλος του αλκοόλ μπορεί στις συγκεκριμένες περιπτώσεις να χαρακτηριστεί πρωτεύων: αντίθετα εξαρχής είχε θεωρηθεί ότι για απλούστευση της ταξινόμησης και με βάση τις τρέχουσες παγκόσμιες παθογενετικές απόψεις για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), ο ρόλος του αλκοόλ θα θεωρούνταν δευτερεύων ή συνεργικός σε περίπτωση συνύπαρξης χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας. Η περαιτέρω συλλογή στοιχείων μπορεί να αναθεωρήσει μελλοντικά αυτή την προσέγγιση. Το μικρό δείγμα ασθενών με ταυτόχρονη λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C και ιστορικό υπερκατανάλωσης αλκοόλ έδωσε χαρακτηριστικά αναξιόπιστα δείγματα, ενώ συμπεράσματα δεν μπόρεσαν να εξαχθούν, εξαιτίας περιορισμένου αριθμού ασθενών, και στις κατηγορίες συνύπαρξης χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας Β και C, χρόνιας ηπατίτιδας C και λανθάνουσας ηπατίτιδας Β, και υπερκατανάλωσης αλκοόλ και λανθάνουσας ηπατίτιδας Β.

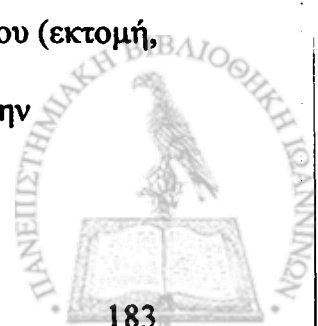
Όσον αφορά τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, είναι αδιαμφισβήτητο ότι η παλαιότερα διαδεδομένη άποψη περί υποστηρικτικής μόνο αγωγής σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει να εγκαταλειφθεί σχεδόν πλήρως: η επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ασθενών που έλαβε κάποιας μορφής θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν



έλαβαν καμία αγωγή: οι ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή, αν και αποτελούσαν σχεδόν το μισό δείγμα του προς εκτίμηση πληθυσμού, εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη μέση επιβίωση από την επιβίωση του συνόλου.

Δύο όμως μεταβλητές μπορεί να επιδρούν στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων και να ωραιοποιούν αυτά τα δεδομένα περί θεραπευτικής ανταπόκρισης: πρώτον, οι ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή ήταν συχνά ασθενείς προφανούς τελικού σταδίου, και για τον λόγο αυτό δεν έλαβαν αγωγή. Δεύτερον, ορισμένοι ασθενείς αυτής της κατηγορίας αρνήθηκαν να λάβουν αγωγή και αυτοί οι ασθενείς γενικά ήταν επιρρεπείς σε μη τακτική παρακολούθηση, και συνεπώς ελαττωματική προσαρμογή της τυχόν αναγκαίας υποστηρικτικής αγωγής, αλλά και σε μη συμμόρφωση με την ίδια την υποστηρικτική αγωγή. Η αποφυγή του κινδύνου υπερσυγκέντρωσης ασθενών με ελάχιστο προσδόκιμο επιβίωσης στην κατηγορία των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία επιχειρήθηκε με την προσθήκη των ασθενών που έλαβαν έστω και μία συνεδρία συγκεκριμένης παρηγορικής αγωγής (π.χ. οκτρεοτίδιο) στην αντίστοιχη κατηγορία των ασθενών που έλαβαν αγωγή, αν και αυτό μπορεί να οδηγεί σε υποτίμηση της δράσης μιας συστηματικότερης μορφής τέτοιας παρηγορικής αγωγής. Η ελαττωματική απόδοση υποστηρικτικής αγωγής ή αγωγής για υποκείμενη μη νεοπλασματική ηπατική παθολογία και τις επιπλοκές της όμως, είναι προφανώς μια πραγματικότητα στην οποία υπεισέρχονται εξωγενείς παράγοντες, και που δεν είναι δυνατό να αναστραφεί όσο εκτεταμένο και επιτυχές και αν είναι το δίκτυο παρακολούθησης.

Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα από τις μελέτες επιβίωσης είναι ότι η οποιαδήποτε επεμβατική προσέγγιση που στοχεύει στην ελάττωση της έκτασης του όγκου (εκτομή, διαδερμική έγχυση αιθανόλης, χημειοεμβολισμός) παρατείνει σημαντικά την επιβίωση. Σαφώς το αποτέλεσμα αυτό θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με τα



συμπεράσματα σχετικά με την συσχέτιση επιβίωσης και μορφής του όγκου, καθώς οι περιγεγραμμένοι όγκοι, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για αντιμετώπιση με επεμβατική πράξη εμφανίζουν μεγαλύτερη επιβίωση. Η παράταση της επιβίωσης όμως είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τέτοιες θεραπευτικές πράξεις σε σχέση με την ομάδα ασθενών με περιγεγραμμένους όγκους, υποδηλώνοντας ότι και οι δύο παράγοντες συμβάλλουν ανεξάρτητα στην παράταση της επιβίωσης. Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα από την χρήση του οκτρεοτιδίου, που αναλύονται στην συνέχεια, συμπεραίνεται ότι το προαποφασισμένο θεραπευτικό πλαίσιο, στον βαθμό που εφαρμόστηκε, είναι λίαν αποτελεσματικό: οι περιγεγραμμένοι όγκοι πρέπει να παραπέμπονται για απόπειρα εξαίρεσης ή ελάττωσης του μεγέθους τους, και αγωγή όπως το οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται στην συνέχεια, όπως και στους ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για επεμβατικές πράξεις, σε συνδυασμό με την κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

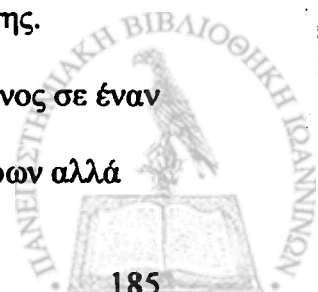
Δύο άλλα ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν από τα συμπεράσματα επιβίωσης της παρούσας μελέτης: Πρώτον τεκμηριώνεται ότι δεν υπάρχει θέση για την τρέχουσα συστηματική χημειοθεραπεία και την ταμοξιφάνη στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ, ακόμη και σε παρηγορικό επίπεδο. Δεύτερον, η διασαφήνιση και βέλτιστη απόδοση της υποστηρικτικής αγωγής και της αγωγής για υποκείμενη μη νεοπλασματική παθολογία είναι μείζονος σημασίας. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν ή συνέχιζαν να λαμβάνουν αγωγή για χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β, στην πλειοψηφία των μελετηθέντων με ανταπόκριση του ιικού φορτίου (δεν απεικονίζεται), εμφάνισαν σημαντική παράταση επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β που δεν έλαβαν αγωγή. Τέσσερις μηχανισμοί μπορεί να ενέχονται σε αυτό το αποτέλεσμα: κατ' αρχάς η παράταση αυτή της επιβίωσης μπορεί να είναι

πλασματική, καθώς οι ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή μπορεί να είχαν προφανές χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης. Παράλληλα, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή μπορεί γενικά να εμφάνισαν καλύτερη παρακολούθηση και συνεπώς να έλαβαν συνολικά καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία, και το αποτέλεσμα αυτής να απεικονίζεται στην παράταση επιβίωσης. Το δείγμα και η κατανομή των ασθενών δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, φαίνεται όμως ότι ως ένα βαθμό αυτή η παράταση είναι πραγματική και μπορεί να αποδοθεί είτε σε ελάττωση της de novo ηπατοκαρκινογένεσης με καταστολή της ενεργότητας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) (κάτι που δημιουργεί βέβαια ερωτηματικά για το σε ποιο σημείο της η διαδικασία της καρκινογένεσης γίνεται μη αναστρέψιμη), είτε σε αυτή καθαυτή την καταστολή της ενεργότητας του HBV (οπότε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η ενεργότητα του ιού συμβάλλει σε μηχανισμούς επέκτασης του νεοπλασματος), είτε σε ανινεοπλασματική δράση των ίδιων των αντι-ιικών φαρμάκων. Τέτοια δράση έχει αποδοθεί στην ιντερφερόνη, όχι όμως στην λαμβουδίνη. Η διευκρίνιση του τρόπου δράσης της αντι-ιικής αγωγής στην παράταση της επιβίωσης απαιτεί περαιτέρω αποσαφήνιση γεγονότων μοριακής παθογένεσης του ΗΚΚ σε έδαφος χρόνιας HBV λοίμωξης, και περαιτέρω μελέτη της συνολικής επίδρασης των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων σε διαδικασίες όπως η αγγειογένεση και η απόπτωση.

2.3.2.a. Η αποτελεσματικότητα του οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης

Ο ρόλος του κλινικού ογκολόγου ήταν ανέκαθεν ατυχής, καθώς είναι αναγκασμένος να αντιμετωπίζει με ιδιαίτερα τοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα ασθενείς με ήδη βεβαρημένο νοσολογικό προφίλ και συνήθως χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης.

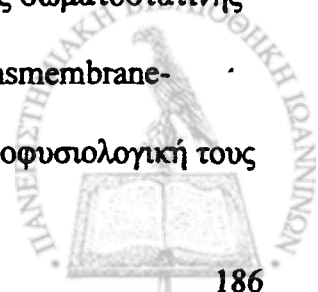
Περαιτέρω, ο κλινικός ογκολόγος σε μεγάλο βαθμό βρίσκεται εγκλωβισμένος σε έναν φαύλο κύκλο αναζήτησης νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, ισχυρότερων αλλά



συχνά και τοξικότερων. Η εν μέρει διαφυγή από τον φαύλο αυτό κύκλο πυροδοτήθηκε με τις πρώτες παρατηρήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας σε ορισμένα νεοπλάσματα όπως αυτό του μαστού. Η ταμοξифαίνη αποτέλεσε πραγματική επανάσταση στην ογκολογία, και η χρήση της επεκτάθηκε, όχι συστηματικά με θετικά αποτελέσματα, και στην αντιμετώπιση άλλων νεοπλασμάτων. Η μερική αλλαγή της φιλοσοφίας της αντινεοπλασματικής αγωγής, σε συνδυασμό με παρατηρήσεις σχετικά με το μοριακό υπόβαθρο του τρόπου δράσης ορισμένων ορμονών, οδήγησε στην διερεύνηση του αντινεοπλασματικού δυναμικού της σωματοστατίνης και την κλινική εφαρμογή αυτού του δυναμικού.

Η σωματοστατίνη είναι ενδογενής ορμόνη, με πολυσύνθετη δράση, που σε μεγάλο βαθμό διέρχεται μέσω της αναστολής της αυξητικής ορμόνης (GH). Η ανάδειξη αντινεοπλασματικού δυναμικού τόσο σε ασθενείς με νευροενδοκρινικούς όγκους όσο και σε πειραματόζωα (547)-(548), και η μελέτη παραμέτρων της χρήσης της σε ασθενείς με μεγαλακρία, οδήγησε στην πειραματική δοκιμή της σε ποικίλα νεοπλάσματα, του ΗΚΚ περιλαμβανομένου.

Ο αντινεοπλασματικός μηχανισμός δράσης της σωματοστατίνης είναι σύνθετος: η αναστολή της έκκρισης GH από την υπόφυση οδηγεί στην αναστολή της παραγωγής και απελευθέρωσης από το ήπαρ των insulin-like growth factors (IGF). Έχει ήδη συζητηθεί επισταμένα ο ρόλος του IGF II στην ηπατοκαρκινογένεση (12), ενώ επαγωγή υπερπλασίας είναι γνωστό ότι επάγεται και από τον IGF I (549)-(550). Παράλληλα, η σωματοστατίνη εμφανίζει υποδοχείς σε διάφορα όργανα, και η σύνδεση με αυτούς μπορεί να επιφέρει άμεση αντιμιτωτική δράση, αλλά και να επάγει απόπτωση ή αναστολή της αγγειογένεσης. Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης είναι τουλάχιστον 5, ονομαζόμενοι SSTR (somatostatin seven-transmembrane-domain receptors) 1-5, και εμφανίζουν ετερογένεια τόσο στην παθοφυσιολογική τους



σημασία όσο και στην έκφρασή τους σε διάφορα όργανα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προσδοθεί στον υποδοχέα SSTR 3, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μέσω αυτού του υποδοχέα μπορεί να επάγεται απόπτωση (548), και τον υποδοχέα SSTR 2, μέσω του οποίου έχει αποδειχθεί ότι επάγεται αναστολή της αγγειογένεσης (551). Η παρουσία υποδοχέων SSTR 3 επί του ΗΚΚ, αλλά όχι επί του μη νεοπλασματικού ήπατος, έχει πρόσφατα αποδειχθεί (476). Η σωματοστατίνη μπορεί επίσης να δρα παρακρινικά, σε άλλους τροφικούς παράγοντες του όγκου αλλά και διεγείροντας το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα με αποτέλεσμα την επαγωγή ισχυρότερης ανοσολογικής αντίδρασης κατά του νεοπλάσματος (552). Ένας ακόμη μηχανισμός που έχει προταθεί με βάση πειραματικά δεδομένα, ειδικά στο ήπαρ (αλλά αποδεδειγμένος επί ηπατικών μεταστάσεων) ενέχει την διαταραχή της αιματικής ροής προς το νεόπλασμα μέσω ασαφούς μηχανισμού (553).

Η ίδια η σωματοστατίνη είναι εξαιρετικά ασταθής ορμόνη, με περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα, και συνεπώς σταθερά παράγωγά της πρέπει να χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς. Το οκτρεοτίδιο και το λανρεοτίδιο είναι τα δύο παράγωγα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτερα, και καθένα από τα δύο εμφανίζει εκλεκτική δράση σε ορισμένους από τους υποδοχείς: έτσι, το οκτρεοτίδιο εμφανίζει συγγένεια για τους υποδοχείς SSTR 2,3, και 5, και το λανρεοτίδιο για τους υποδοχείς 2 και 5. Η χρήση αυτών των αναλόγων σε ασθενείς με μεγαλακρία και νευροενδοκρινικούς όγκους ανέδειξε αποτελεσματικότητα, άριστη φαρμακοκινητική, και εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Ακολούθησε η ανάπτυξη του οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης, το οποίο εμφανίζει επίσης εξαιρετικές θεραπευτικές παραμέτρους (554) και μελετήθηκε αρχικά σε ασθενείς με μεγαλακρία (555). Η φαρμακοκινητική του επιτρέπει ουσιαστικά την διατήρηση συστηματικά υψηλών επιπέδων του οκτρεοτιδίου στον ορό από την 12^η ημέρα μετά την πρώτη χορήγηση,



και ακολούθως αδιαλείπτως, με άπαξ μηνιαία χορήγηση. Οι παρενέργειες είναι μη σημαντικές, και σχετίζονται με την παρακρινική δράση της σωματοστατίνης: σε αριθμό ασθενών με μεγαλακρία καταγράφηκαν διαταραχές από το γαστρεντερικό όπως κοιλιακό κωλικοειδές άλγος και αναστολή αποβολής κοπράνων, στεατόρροια, έμετοι, αλλά και διάρροια, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, και συμπτώματα από την χοληδόχο κύστη (συνήθως ήπια και συνήθως σχετιζόμενα με μικρολιθίαση). Σπάνια αναφέρθηκαν παροδική απώλεια τριχώματος και παροδική αναιμία, η αιτιολογική συσχέτιση των οποίων με το οκτρεοτίδιο παρέμεινε ασαφής.

Η χρήση του οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης είναι πλέον εκτεταμένη σε ποικιλία νευροενδοκρινικών όγκων και νησιδιωμάτων, αλλά είναι περιορισμένη η εμπειρία σχετικά με την αποτελεσματικότητά της σε άλλες μορφές καρκίνου, ειδικότερα για μορφές για τις οποίες υπάρχουν επαρκείς εφεδρείες στο θεραπευτικό οπλοστάσιο. Το ΗΚΚ όμως δεν ανήκει σε αυτή την κατηγορία όγκων, καθώς η πλειοψηφία των νέων διαγνώσεων γίνεται σε ανεγχείρητο στάδιο, και η δυνατότητα παρηγορικής αγωγής είναι περιορισμένης και ασαφέστατη ακόμη. Πλέον υπάρχει επαρκής πληροφόρηση σχετικά με τα γεγονότα σε επίπεδο μοριακής παθοφυσιολογίας που συνοδεύουν την δράση του οκτρεοτιδίου επί του ΗΚΚ (472)-(476).

Η πρώτη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή της χρήσης οκτρεοτιδίου σε ασθενείς με ΗΚΚ στην Κρήτη (464) ανέδειξε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης (13 μήνες έναντι 4 μηνών) με την χρήση οκτρεοτιδίου δις ημερησίως σε υποδόρια χορήγηση, ενώ σε μικρό ποσοστό παρατηρήθηκε και εξαφάνιση μικρών δορυφόρων βλαβών. Ακολούθησαν κλινικά δεδομένα από την Αυστρία με την χρήση λανρεοτιδίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης και μερική ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της νόσου σε

ποσοστό 43% των ασθενών (465). Είναι χαρακτηριστικό ότι το λανρεοτιδίο δεν εμφανίζει συγγένεια για τους υποδοχείς SSTR-3, και άλλοι υποδοχείς σε κλινικά σημαντικά ποσοστά δεν ανιχνεύθηκαν σπινθηρογραφικά στην συγκεκριμένη μελέτη, κάτι που προσανατολίζει υπέρ συστηματικής έμμεσης αντινεοπλασματικής δράσης της σωματοστατίνης και των αναλόγων της. Ακολούθησε μια αναδρομική Γερμανική μελέτη (466), με την χρήση είτε οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης είτε απλού οκτρεοτιδίου, που ανέδειξε σταθεροποίηση ή ελάττωση του μεγέθους του όγκου σε 45% των ασθενών, αλλά απουσία επίδρασης στην επιβίωση. Μια επόμενη μελέτη από την Κρήτη με τη χρήση αναλόγων βραδείας αποδέσμευσης ανέδειξε σταθεροποίηση ή υποχώρηση του όγκου στο 40% των ασθενών και σημαντική αύξηση της επιβίωσης (15 μήνες έναντι 8 μηνών) (467). Μελέτη από το Χονγκ-Κονγκ (468) δεν ανέδειξε κανένα αποτέλεσμα με την χρήση αρχικά απλού οκτρεοτιδίου για 2 εβδομάδες και στην συνέχεια οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης, αλλά ο πληθυσμός των ασθενών αποτελούνταν αποκλειστικά από ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ (μέση επιβίωση μικρότερη των 2 μηνών). Αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα χρησιμοποιήθηκε και σε μελέτη από Ογκολογικό κέντρο της Αθήνας (469), που ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης (7,7 μήνες έναντι 4 μηνών). Κινεζική μελέτη (470) συνέκρινε την χορήγηση οκτρεοτιδίου και ταμοξιφαίνης με ομάδα ασθενών υπό συστηματική χημειοθεραπεία, και ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης (12,8 μήνες έναντι 5,5 μηνών). Λίαν πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία (471), με χρήση οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης, ανέδειξε περιορισμένη επίδραση στην επιβίωση. Ένα μείζον πρόβλημα με τις μελέτες αυτές είναι ο ατελέστατος σχεδιασμός τους, ή και η αναδρομική τους φύση. Προβλήματα υπάρχουν σχετικά με την επιλογή των ασθενών: η χρήση των διαφόρων προγνωστικών συστημάτων είναι αμφιλεγόμενη όπως θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο, και συνεπώς δεν μπορεί να υπάρξει συμφωνία

σχετικά με το ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος επιλογής ασθενών για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του οκτρεοτιδίου. Παράλληλα, η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών προσκρούει στα γνωστά σε όλους προβλήματα αυτών των μελετών στον Ελλαδικό χώρο σχετικά με την στρατολόγηση ασθενών. Περαιτέρω, η διενέργεια τυχαιοποιημένης μελέτης δημιουργεί το ζήτημα του είδους της αγωγής της ομάδας ελέγχου: για να αποδειχθεί η επίδραση στην επιβίωση θα πρέπει θεωρητικά να χρησιμοποιηθούν ασθενείς που δεν λαμβάνουν αγωγή ή λαμβάνουν για παράδειγμα συστηματική χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα σχετικά με την επιβίωση δεν συνηγορούν υπέρ της ηθικής μιας τέτοιας προσέγγισης.

Ένας κλάδος της θεραπευτικής προσέγγισης στην παρούσα μελέτη ήταν ουσιαστικά η εκτίμηση προοπτικά, αλλά μη τυχαιοποιημένα της δράσης του οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης σε ασθενείς με ΗΚΚ που δεν επιδεχόταν επεμβατικής αντιμετώπισης. Η μελέτη ανέδειξε σημαντική παράταση της επιβίωσης (12,1 μήνες έναντι 7,3 μηνών) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν καμία θεραπευτική αγωγή. Συζητήθηκαν ήδη οι πιθανές επιδράσεις αλλοίωσης των αποτελεσμάτων από διάφορους παράγοντες, αναλύθηκε όμως και η δυναμική υποτίμησης της δυναμικής δράσης του οκτρεοτιδίου εξαιτίας του σχεδιασμού εκτίμησης των αποτελεσμάτων.

Χρησιμοποιήθηκε σχεδόν αποκλειστικά η δόση των 20μg ανά μήνα, καθώς η δόση των 30 μg ανά μήνα εμφάνισε σχεδόν καθολική δυσανεξία στους λίγους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε. Δεν υπάρχουν έως τώρα στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ γραμμικής αύξησης της επίδρασης στην επιβίωση με την αύξηση της δόσης. Η χορήγηση οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης έγινε καλά ανεκτή, και καταγράφηκαν περιορισμένες παρενέργειες άμεσα αποδιδόμενες στο οκτρεοτίδιο. Μόνο 2 νοσηλείες και κανένας θάνατος συσχετίστηκαν με την χρήση του. Από τους 33 ασθενείς που έλαβαν μόνο οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης, 7 ασθενείς (21%)

ανέφεραν παρενέργειες δυνητικά σχετιζόμενες με το οκτρεοτίδιο: διάρροια σε 3 περιπτώσεις, κοιλιακό άλγος σε 2 περιπτώσεις, και πυρετός σε 2 περιπτώσεις. Δυνητικά όβαρας επιπλοκές μπορούν να χαρακτηρισθούν μόνο τα επεισόδια κοιλιακού άλγους, και τα δύο εντός ωρών μετά την πρώτη χορήγηση οκτρεοτιδίου 30 μg, τα οποία όμως υποχώρησαν με υποστηρικτική αγωγή εντός 24ώρου. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από την χορήγηση οκτρεοτιδίου ούτε στην ομάδα ασθενών που έλαβαν οκτρεοτίδιο βραδείας αποδέσμευσης μετά την διενέργεια επεμβατικής πράξης ελάττωσης του μεγέθους του όγκου (χημειοεμβολισμός, διαδερμική έγχυση αιθανόλης). Παρατηρήθηκε ότι η χρήση οκτρεοτιδίου μετά τέτοιες πράξεις συσχετίζεται με σημαντική παράταση της επιβίωσης γενικότερα (26,6 μήνες), αν και η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε μικρό αριθμό ασθενών. Ο δυνητικός ρόλος του οκτρεοτιδίου στην πρόληψη της υποτροπής και την παράταση της επιβίωσης μετά από χημειοεμβολισμό, χειρουργική εκτομή, ή διαδερμική έγχυση αιθανόλης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών. Συνολικά προγραμματίστηκαν 586 χορηγήσεις οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης, από τις οποίες διενεργήθηκαν οι 584 (99,6%). Τα συνολικά στοιχεία δικαιολογούν την χρήση οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης ως παρηγορικής αγωγής ή αγωγής πρόληψης υποτροπών μετά από επεμβατικές πράξεις, ως αγωγή παρατείνουσα την επιβίωση, ασφαλή, και αποδεκτή από τον ασθενή.

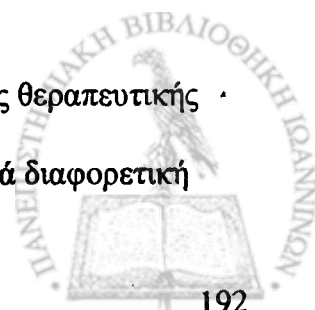
2.3.3. Η τέχνη της πρόγνωσης στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το μοναδικό, στον χώρο της Ογκολογίας, χαρακτηριστικό του ΗΚΚ είναι το γεγονός ότι αποτελεί μια πολυσύνθετη οντότητα, στη νοσηρότητα και θνησιμότητα της οποίας, όπως αποδείχθηκε και στην παρούσα μελέτη, συμβάλλουν παράγοντες πέραν του ίδιου του όγκου. Η ίδια η εντόπιση του ΗΚΚ σε ένα όργανο ζωτικής σημασίας

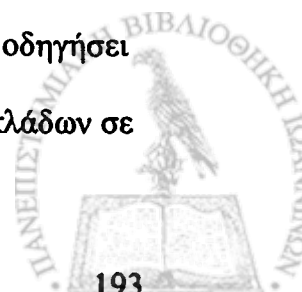
όπως είναι το ήπαρ, σημαίνει ότι η ίδια επέκταση του όγκου επιφέρει άμεση συστηματική παθολογία μέσω περιορισμού ποικίλων βιοχημικών μηχανισμών παραγωγής ενέργειας και αποτοξίνωσης. Τα ιδιαίτερα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος από την άλλη επιτρέπουν την εκτεταμένη συχνά ανάπτυξη όγκου χωρίς την κλινική εκδήλωση συμπτωματολογίας ή την κλινικά εμφανή διαταραχή κάποιας φυσιολογικής λειτουργίας. Όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνιζε συμπτώματα κατά την διάγνωση, η οποία αποτέλεσε προϊόν τυχαίου, ή άλλου σκοπού ελέγχου.

Παράλληλα, το ΗΚΚ στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν είναι η μόνη νοσολογική οντότητα του ασθενούς. Στην παρούσα μελέτη περισσότερο από το 90% των ασθενών είχε συνυπάρχουσα κίρρωση, και σε ποσοστό πάνω από 50% αυτή η κίρρωση δεν ήταν αρχόμενη ή άριστα εξισοροπημένη. Παράλληλα αποδείχθηκε από την παρούσα μελέτη ότι η ίδια η κίρρωση και οι επιπλοκές της μπορούν να συμβάλλουν σε σημαντικό ποσοστό στη νοσηρότητα και την θνησιμότητα, άσχετα από το στάδιο και την επέκταση της νεοπλασίας. Δεν είναι όμως μόνο η κίρρωση η υποκείμενη σχετιζόμενη νοσολογική οντότητα: περισσότερες από το 50% των νέων περιπτώσεων ΗΚΚ αποδίδονται σε χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, είτε Β ή C. Η γνώση μας σχετικά με την παθογένεια των δύο διαφορετικών ηπατοτρόπων ιών αυξάνεται ραγδαία, επιτρέποντας την εκτίμηση του ογκογόνου δυναμικού τους, άμεσου και έμμεσου, αλλά και αυξάνοντας τις επιλογές του θεραπευτικού οπλοστασίου. Η περαιτέρω συνύπαρξη και άλλων επιπρόσθετων παραγόντων νοσηρότητας, όπως ήδη αναλύθηκε, σε ορισμένες υποομάδες ασθενών με ΗΚΚ επιπλέκει ακόμη περισσότερο την σφαιρική προσέγγιση της βέλτιστης αντιμετώπισής του.

Με βάση αυτή την λογική, η σταδιοποίηση, ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής προσέγγισης κάθε νεοπλάσματος, στην περίπτωση του ΗΚΚ αποκτά διαφορετική



δυναμική, καθώς πρέπει να διέπεται από άλλη θεώρηση της υπάρχουσας παθολογίας. Η παραδοσιακή ταξινόμηση της Κλινικής Ογκολογίας βασίζεται στο σύστημα TNM (Tumor, Nodes, Metastasis), που εκτιμά αντίστοιχα τον όγκο, την παρουσία επιχώριων λεμφαδενικών διηθήσεων, και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Πρόκειται για ταξινόμηση που εμφανίζει ευρύτατη εφαρμογή στην Ογκολογία, καθώς μπορεί με αδρό τρόπο να πληροφορήσει για την τοπική, επιχώρια, και απομακρυσμένη επέκταση του όγκου. Η αντίστοιχη ταξινόμηση για το ήπαρ παρέχει σαφή καθορισμένα όρια που διαφοροποιούν τους θεραπευτικούς χειρισμούς, αγνοεί όμως την βασικότατη παράμετρο της υποκείμενης ηπατικής παθολογίας, και η οποία μπορεί να τροποποιεί δραματικά κάθε πιθανό θεραπευτικό χειρισμό. Για παράδειγμα, ασθενής με κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας σταδίου C κατά Child-Pugh ο οποίος εμφανίζει μονήρη εστία ΗΚΚ μέγιστης διαμέτρου 2 εκατοστών, σύμφωνα με το σύστημα TNM εμφανίζει εξαιρετική πρόγνωση και μπορεί να αντιμετωπισθεί επεμβατικά. Το παράδοξο του γεγονότος είναι προφανές. Ένα άλλο προφανές ταξινομητικό μειονέκτημα του συστήματος TNM προκύπτει από το γεγονός ότι η νόσος των 2 λοβών ταξινομείται συνολικά ως T4, και συνεπώς σταδίου IV: έτσι, ένας ασθενής με αρχόμενη κίρρωση, σταδίου A κατά Child-Pugh, ο οποίος εμφανίζει δύο μονήρεις εστίες ΗΚΚ μέγιστης διαμέτρου 2 εκατοστών, μία στον δεξιό λοβό και μία στον αριστερό λοβό, ταξινομείται με το σύστημα TNM ως σταδίου IV, ενώ θεωρητικά μπορεί να αντιμετωπισθεί με περιορισμένη εκτομή των δύο εστιών ή διαδερμική έγχυση αιθανόλης με προοπτική ίασης. Επιπλέον, το σύστημα TNM απαιτεί πληροφόρηση που συχνά είναι ιστολογικής φύσεως: η διήθηση επιχώριων λεμφαδένων μπορεί να εκτιμηθεί προσεγγιστικά με τις τρέχουσες ακτινολογικές μεθόδους (λαμβάνοντας υπόψη ότι και η κίρρωση μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση επιχώριων λεμφαδένων), και η απουσία διήθησης αγγειακών κλάδων σε



μακροσκοπικό επίπεδο μπορεί να μην συνοδεύεται από απουσία τέτοιας διήθησης σε μικροσκοπικό επίπεδο. Ουσιαστικά, το σύστημα TNM απευθύνεται σε χειρουργικές πράξεις, οπότε και η σταδιοποίηση μπορεί να είναι ακριβής. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις του (288), επιχειρούν να άρουν κάποια από τα μειονεκτήματά του, προσθέτοντας παραμέτρους της υποκείμενης μη νεοπλασματικής ηπατικής παθολογίας όπως ο βαθμός της ίνωσης και η ιστολογική ενεργότητα τυχόν υποκείμενης ιογενούς ηπατίτιδας, απευθύνονται όμως και πάλι ουσιαστικά σε χειρουργικούς ασθενείς, ενώ παράλληλα η προσθήκη των νέων παραμέτρων δημιούργησε ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο, και συνεπώς μη πρακτικό σύστημα. Από την άλλη, η εκτίμηση του συστήματος σε χειρουργικούς ασθενείς, είτε στα πλαίσια εκτομής (546) είτε στα πλαίσια μεταμόσχευσης (287), κατέδειξε ανεπάρκεια προγνωστικών πληροφοριών του συστήματος. Η δυνατότητα χειρουργικής παρέμβασης (εκτός επειγουσών επιπλοκών όπως ρήξη) είναι λίαν περιορισμένη στο ΗΚΚ, και στις περισσότερες μελέτες είναι κάτω από το 10%. Στην παρούσα μελέτη, μόνο 2 ασθενείς κρίθηκαν χειρουργικοί υποψήφιοι (άλλοι δύο χειρουργήθηκαν όμως κατόπιν ρήξης, και πρόκειται για τους δύο ασθενείς στους οποίους η επέμβαση ήταν και τελικά θεραπευτική!). Το φορτίο της νοσηρότητας της υποκείμενης ηπατικής παθολογίας, ή χαρακτηριστικά του μεγέθους ή της επέκτασης του όγκου ήταν απαγορευτικά για τους υπόλοιπους.

Μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση είναι η εκτίμηση όχι αμιγώς του όγκου αλλά αμιγώς της εν γένει ηπατικής επάρκειας ως προγνωστικού δείκτη. Το σύστημα Child-Pugh χρησιμοποιείται ευρύτατα και αξιόπιστα στην εκτίμηση του βαθμού της κίρρωσης, και είναι απλό και πρακτικό. Η εφαρμογή του στην πρόγνωση του ΗΚΚ είναι διαδεδομένη. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε για όλους τους ασθενείς που ήταν διαθέσιμοι για μελέτες επιβίωσης, ακόμη και σε απουσία κίρρωσης, με την

λογική ότι εκτιμά την συνολική ηπατική επάρκεια, η οποία μπορεί για παράδειγμα σε μη κίρρωτικό ασθενή να επηρεάζεται από μαζική ηπατική κατάληψη από τον όγκο. Είναι δεδομένο ότι αξιολογώντας μόνο παραμέτρους της ηπατικής επάρκειας δεν μπορεί να προσφέρει σημαντική αξιοπιστία, στην πρόγνωση του ΗΚΚ, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικό εργαλείο εκτίμησης της ηπατικής επάρκειας και των κινδύνων που μπορεί να επάγονται από τυχόν ανεπάρκεια ή εύθραυστη ισορροπία, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση σχεδιασμού χειρουργικής επέμβασης ή χημειοεμβολισμού. Δεν είναι τυχαίο ότι όλα τα επακόλουθα προγνωστικά συστήματα αξιοποίησαν παραμέτρους του συστήματος Child-Pugh, ακόμη και αυτούσιο το σύστημα.

Η πρώτη ευρύτερα αποδεκτή απόπειρα ενσωμάτωσης των προγνωστικών παραμέτρων τόσο του όγκου όσο και της υποκείμενης ηπατικής παθολογίας σε ένα σύστημα ήταν η ταξινόμηση κατά Okuda, η οποία χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα και αποτελεί σημείο αναφοράς και σύγκρισης για κάθε νεώτερη προγνωστική συστηματική ταξινόμηση. Πρόκειται επίσης για απλούστατο προγνωστικό σχήμα, με τέσσερις απλές παραμέτρους, τρεις από τις οποίες προέρχονται από το σύστημα Child-Pugh, αν και η αξιολόγησή τους γίνεται με διαφορετικό τρόπο, με στόχο την απλοποίηση. Χαρακτηριστικά θα εστιάσουμε στην τιμή της χολερυθρίνης ορού, η οποία εμπεριέχεται σε όλα σχεδόν τα συστήματα ταξινόμησης ως προγνωστικός δείκτης, σε άλλοτε άλλους ουδούς. Μία από τις αιτιάσεις ενάντια στο σύστημα ταξινόμησης Okuda είναι ότι χρησιμοποιεί ένα πολύ αυστηρό όριο βαθμολόγησης για την χολερυθρίνη ορού ($> 3\text{mg/dl}$), σε αντίθεση με άλλα συστήματα ταξινόμησης (διαβάθμιση 2-3 και >3 στο Child-Pugh και το CUP, όριο 2,5 στο GETCH, απλή αύξηση στο BCLC), με το επιχείρημα ότι σημαντική επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εκφράζεται από διπλασιασμό της ολικής χολερυθρίνης,

περίπτωση που το σύστημα Okuda δεν θα καταγράψει ως μεταβλητή. Όμως, όπως κάθε όριο που ορίζεται είτε συμβατικά είτε μέσω παραγοντικής εκτίμησης και αξιολόγησης, η σημασία του ορίου βαθμολόγησης της χολερυθρίνης ορού είναι σχετική, πόσο μάλλον εφόσον είναι κοινή η κλινική εμπειρία με διακυμάνσεις των τιμών της χολερυθρίνης ορού σε ασθενείς με κίρρωση και/ ή ΗΚΚ: τιμή χολερυθρίνης 2,1 mg/dl που την επόμενη ημέρα γίνεται 1,9 mg/dl για παράδειγμα, μεταβολή απολύτως συμβατή με απλή εργαστηριακή μεθοδική διακύμανση, ή και τιμή στην οποία αρχικά συνέβαλε σε μικρό βαθμό μια αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης λόγω νηστείας, θα σήμαινε σε διάφορα προγνωστικά συστήματα την μεταβολή του σταδίου. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο μεμονωμένες εργαστηριακές μεταβλητές που είναι επιρρεπείς σε οριακές διακυμάνσεις δεν εκτιμήθηκαν προγνωστικά μεμονωμένα στην παρούσα μελέτη. Μια άλλη αιτίαση κατά του συστήματος Okuda είναι η υπεραπλοποίηση: χρησιμοποιώντας τέσσερις μόνο μεταβλητές και ταξινομώντας τους ασθενείς σε τρεις μόνο ομάδες, είναι ευνόητο ότι το σύστημα δεν μπορεί να αποφύγει την ετερογένεια των ομάδων που προκύπτουν από την εφαρμογή του, κάτι που όμως παρατηρείται και με τα άλλα προγνωστικά συστήματα, όπως θα αναλύθηκε με βάση την προγνωστική τους αξία στο σχετικό κεφάλαιο, και όπως θα συζητηθεί και στην συνέχεια. Εντυπωσιακό όμως είναι το γεγονός (και ενδεικτικό της υποκειμενικότητας της αξιολόγησης αυτών των συστημάτων ανάλογα με προσωπικά δεδομένα του κάθε αναλυτή) ότι το σύστημα Okuda έχει ταυτόχρονα κατηγορηθεί και για απουσία πρακτικότητας, με την λογική ότι ο υπολογισμός της έκτασης του όγκου εντός του ηπατικού παρεγχύματος είναι τεχνικά δυσχερές. Κάτι τέτοιο δεν μπορεί να ισχύσει, καθώς ο προσδιορισμός είναι σαφώς καθορισμένος και απλός, εφόσον θεωρούμε ότι διενεργείται σε στοιχειώδες κέντρο αντιμετώπισης: η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος του όγκου δια της μέγιστης

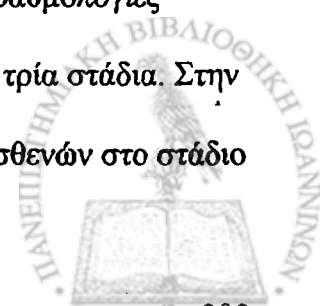
εγκάρσια διαμέτρου του ήπατος είναι ένα πηλίκο που μπορεί να εξαχθεί εύκολα με δεδομένη την ευρύτατη πλέον χρήση της αξονικής τομογραφίας (CT). Ένα δεδομένο που όμως ελαττώνει την προγνωστική αξία του συστήματος είναι ότι προέρχεται από συγκεκριμένη χρονικά εποχή, και μελέτη πληθυσμού ασθενών στους οποίους η επιβίωση δεν ξεπέρασε τους 4 μήνες. Συνεπώς είναι επιρρεπές στο να υποτιμά ή να μην διασαφηνίζει την πρόγνωση για την ομάδα ασθενών που θα εμφανίσουν παρατεταμένη επιβίωση και που είναι υποψήφιοι δυνατικά θεραπευτικών επεμβατικών πράξεων.

Το σύστημα Okuda εξακολουθεί να αποτελεί το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης παγκοσμίως, θέση που όμως απειλείται από το Ιταλικό σύστημα CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), το οποίο, επιθετικά, διεκδικεί τα πρωτεία. Το σύστημα CLIP εμπεριέχει ολόκληρο το σύστημα Child-Pugh, συμπεριλαμβάνει μία παράμετρο της μορφολογίας του ΗΚΚ (όπως και το σύστημα Okuda), αλλά προσθέτει δυο νέες μεταβλητές, την αυξημένη πάνω από συγκεκριμένο ουδό τιμή της αFP, και την παρουσία θρόμβωσης της πυλαίας. Η προσθήκη νέων μεταβλητών, που είχαν εκτιμηθεί μεμονωμένα ως προγνωστικοί παράγοντες τα προηγούμενα έτη, δημιουργεί επιπρόσθετους προβληματισμούς, αλλά και περισσότερο πολύπλοκα συστήματα: το σύστημα CLIP απαιτεί ουσιαστικά προσδιορισμό 7 μεταβλητών, σε αντίθεση με τις 4 του συστήματος Okuda, και επιπλέον εμφανίζει διαβάθμιση των αποτελεσμάτων, σε αντίθεση με το απλό «ναι ή όχι» του συστήματος Okuda. Τα στοιχεία σχετικά με την προγνωστική αξία της παρουσίας θρόμβωσης πυλαίας είναι αδιάσειστα, και αναπαράγονται και στην παρούσα μελέτη, με σημαντική ελάττωση της επιβίωσης στην ομάδα ασθενών με παρουσία απόφραξης της πυλαίας κατά την διάγνωση. Η χρήση όμως ενός ορίου τιμής της αFP δημιουργεί και πάλι τους αναμενόμενους περιορισμούς κάθε



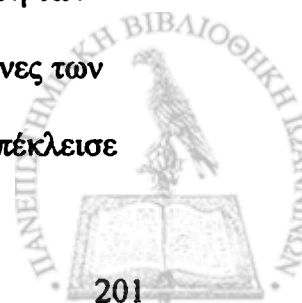
συμβατικού ορίου, πόσο μάλλον που στο σύστημα CLIP κάθε βαθμός μεταβάλλει το στάδιο και συνεπώς την πρόγνωση. Έτσι ασθενής με κίρρωση σταδίου B κατά Child-Pugh, μονήρη όγκο, και απουσία θρόμβωσης πυλαίας, θα εμφανίσει βαθμολογία 1 κατά CLIP αν η τιμή της αFP είναι 399 ng/ml, και η αντίστοιχη αναμενόμενη επιβίωσή του (292) θα είναι 22, 1 μήνες, ενώ θα εμφανίσει βαθμολογία 2 κατά CLIP αν η τιμή της αFP είναι 400 ng/ml, με αυτόματη ελάττωση της επιβίωσής του στους 8,5 μήνες, διαφορά επιβίωσης τεράστια, και δυνητικά επιδρώσα σε θεραπευτικές προσεγγίσεις. Παράλληλα, τίθεται το ερώτημα της επιλογής του συγκεκριμένου ουδού τιμής της αFP. Είναι σεβαστό ότι η τιμή χρησιμοποιείται μετά από πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, διερωτάται όμως κάποιος πώς είναι δυνατόν να υπάρχει τέτοια διακύμανση στην στατιστική ανάλυση πληθυσμών με το ίδιο νόσημα από γειτονικές χώρες, έτσι ώστε στο Γαλλικό σύστημα ταξινόμησης GETCH, επίσης βασισμένο σε πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, η αντίστοιχη τιμή του ουδού να είναι αντί για 400 ng/ml, 35 ng/ml! Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η συσχέτιση της τιμής της αFP κατά την διάγνωση με την επιβίωση, και βρέθηκε ότι η επιβίωση δεν μεταβαλλόταν σε τιμές πάνω από 100 ng/ml, ενώ μάλιστα η μεταβολή της επιβίωσης μεταξύ ασθενών με τιμές 5-100 ng/ml και ασθενών με τιμές >100 ng/ml δεν ήταν ευρεία (αλλά πάντως υπαρκτή). Χαρακτηριστικά μάλιστα, ενώ η μέση επιβίωση για ασθενείς με αρχική τιμή συγκέντρωσης ορού της αFP μεταξύ 400 και 1000 ng/ml ήταν 6,4 μήνες, η αντίστοιχη μέση επιβίωση για τιμές μεταξύ 100 και 400 ng/ml είναι 9 μήνες, η μέση επιβίωση για τιμές άνω των 1.000 ng/ml είναι 8 μήνες! Τα αποτελέσματα αυτά τείνουν να συμβαδίσουν περισσότερο με τα αποτελέσματα και το όριο του συστήματος GETCH. Μια άλλη παράμετρος όμως που αναδεικνύεται από την παρούσα μελέτη είναι η προγνωστική αξία όχι αυτής καθαυτής της τιμής της αFP, αλλά των μεταβολών της σε μικρό διάστημα χρόνου (σειριακές μετρήσεις με

την κύρια εστία κριτικής για το σύστημα αυτό, πέραν της πολυπλοκότητάς του. Πρόκειται για την παρουσία ή όχι συμπτωματολογίας κατά την διάγνωση και την τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης ορού. Η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων κατά την παρουσίαση αποτελεί υποκειμενικό δείκτη, καθώς εξαρτάται από την εκτίμηση του θεράποντα ή τη επάρκεια των στοιχείων αρχείου, και περιόρισε την δυνατότητα εκτεταμένων αναδρομικών εκτιμήσεων της επάρκειας του συστήματος. Παράλληλα, η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων δεν εξαρτάται μόνο από την εκτίμηση του θεράποντα αλλά και από την ίδια την φιλοσοφία ζωής του ασθενούς (ένας υποχόνδριος θα αναφέρει συμπτώματα για παράδειγμα, εφόσον διερευνάται για παθολογία του ήπατος, ακόμη και αν αυτά απουσιάζουν). Επιπλέον, το σύστημα CUPΙ βαθμολογεί με την ανώτερη αρνητική τιμή (ενδεικτική ευνοϊκής πρόγνωσης) την απουσία συμπτωμάτων, κάτι που καθιστά ακόμη περισσότερο υποκειμενική την βαθμολόγηση. Η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης δεν είναι γενικά αποδεκτή ως προγνωστικός δείκτης, και η ερμηνεία της αύξησής της σε παθογενετικό επίπεδο είναι δυσχερής, επί του παρόντος περιοριζόμενη σε αδρό δείκτη της επέκτασης του όγκου. Κατά πόσον είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της χολερυθρίνης ή του σταδίου κατά Child-Pugh είναι αμφιλεγόμενο. Ένα άλλο αμφιλεγόμενο σημείο του συστήματος είναι ο τρόπος βαθμολόγησης της ταξινόμησης κατά TNM, καθώς ακόμη και το στάδιο III βαθμολογείται αρνητικά (ευνοϊκά για την πρόγνωση). Το μείζον πρόβλημα του συστήματος όμως είναι η πολυπλοκότητά του. Πέραν των, αδρά τριών, παραμέτρων του συστήματος TNM, προσθέτει άλλες πέντε παραμέτρους (συνολικά 8), τις περισσότερες από κάθε άλλο σύστημα, και χρησιμοποιεί ένα ιδιαίτερα σύνθετο σύστημα βαθμολόγησης, με θετικές και αρνητικές κλιμακούμενες βαθμολογίες μεταξύ -4 και +4. Παρ' όλ' αυτά ταξινομεί τους ασθενείς σε μόλις τρία στάδια. Στην παρούσα μελέτη, το σύστημα CUPΙ εμφάνισε υπερσυγκέντρωση ασθενών στο στάδιο



χαμηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται δραματική η προγνωστική του αξία για μακρόχρονη επιβίωση. Πιθανώς αυτό να οφείλεται σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε, αν λάβουμε υπόψη ότι και οι επιβιώσεις που προέκυψαν από την εφαρμογή του συστήματος στον Κινεζικό πληθυσμό ήταν απογοητευτικές, ακόμη και για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

Το Γαλλικό σύστημα GETCH αποτελεί επίσης προϊόν πολυπαραγοντικής μελέτης παραγόντων κινδύνου και στατιστικής αξιολόγησής τους. Έχει δοκιμασθεί επίσης περιορισμένα αναδρομικά, καθώς περιλαμβάνει επίσης υποκειμενικούς παράγοντες, αν και προσπαθεί να τους αντικειμενικοποιήσει με την χρήση του δείκτη Karnofsky. Χρησιμοποιεί επίσης άλλες τέσσερις, εύκολα προσδιοριζόμενες παραμέτρους, τρεις εργαστηριακές, ανάμεσά τους και την αλκαλική φωσφατάση, και μία απεικονιστική, την παρουσία ή όχι θρόμβωσης πύλαιας. Το μείζον μειονέκτημα, πέραν των ενστάσεων σχετικά με την παρουσία της αλκαλικής φωσφατάσης και ενός υποκειμενικά κρινόμενου δείκτη ικανότητας που ήδη αναλύθηκαν στο σύστημα CUP, είναι η πλήρης απουσία προγνωστικών παραμέτρων σχετιζόμενων με την μορφολογία του όγκου: έτσι μονήρεις περιγεγραμμένοι όγκοι με παρόμοια εργαστηριακά χαρακτηριστικά με πολυζώδεις όγκους, θα εμφανίζουν την ίδια βαθμολόγηση. Έχει όμως αποδειχθεί και στην παρούσα μελέτη, ενώ παράλληλα εντάσσεται με ποικίλους τρόπους και στα περισσότερα συστήματα βαθμολόγησης, ότι το πολυεστιακό πρότυπο αποτελεί αρνητικότερο προγνωστικό παράγοντα που ελαττώνει την μέση επιβίωση κατά 35%, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί το συχνότερο απεικονιστικό πρότυπο κατά την διάγνωση του ΗΚΚ. Ακόμη και στην μελέτη από την οποία προήλθε το σύστημα ταξινόμησης GETCH (294), η μέση επιβίωση των ασθενών με πολυεστιακούς όγκους ήταν 5,5 μήνες σε σχέση με τους 9,5 μήνες των ασθενών με μονήρεις όγκους, η στατιστική ανάλυση όμως στην συνέχεια απέκλεισε



το κριτήριο αυτό από το τελικό προγνωστικό σύστημα (δημιουργώντας και πάλι προβληματισμό για το πώς είναι δυνατό, παρόμοια στατιστική ανάλυση παρόμοιων αδρά δεδομένων από παρόμοιους ασθενείς από παρόμοιες περιοχές, να καταλήγει σε άλλοτε άλλο συμπέρασμα). Στην παρούσα μελέτη, το σύστημα GETCH εμφάνισε υπερσυγκέντρωση ασθενών στο στάδιο Β, με επακόλουθο περιορισμό στην προγνωστική του αξία, παρά το ότι ανέδειξε γραμμική συσχέτιση επιβίωσης και σταδιοποίησης και απουσία ευρύτητας αποκλίσεων στην εκτίμηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας.

Το Ισπανικό σύστημα ταξινόμησης BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) αποτελεί τον ανταγωνιστή του συστήματος CLIP στην μάχη για την εκθρόνιση του συστήματος Okuda, προερχόμενο από ερευνητικό κέντρο με σημαντική προσφορά στην έρευνα του ΗΚΚ την τελευταία δεκαετία, και προβάλλον επιθετικά την διαφορετικότητά του. Το σύστημα BCLC έχει κατηγορηθεί ότι δεν είναι στην ουσία σύστημα αλλά αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης: οι ίδιοι οι δημιουργοί του προβάλλουν την χρησιμότητά του ως εργαλείο όχι απλής εκτίμησης προσδόκιμου αλλά ως εργαλείο επιλογής της κατάλληλης θεραπευτικής επιλογής. Ως αλγόριθμος, ή απότοκο αλγορίθμου, το σύστημα είναι εξαιρετικά πολύπλοκο, καθώς ουσιαστικά αποτελεί το άθροισμα τριών διαφορετικών σταδιοποιήσεων: του όγκου, της ηπατικής λειτουργίας, και της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης του ασθενούς. Και αν για τις δύο πρώτες σταδιοποιήσεις δεν υπάρχει αμφιβολία ότι επιβάλλονται, η προσθήκη της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης, και ο τρόπος βαθμολόγησής της εγείρουν μείζονες ενστάσεις: πέραν του ότι αποτελεί υποκειμενικό δείκτη που σπάνια μπορεί να εκτιμηθεί αναδρομικά, η αυτόματη ταξινόμηση κάθε ασθενούς με επιδείνωση αυτής της ικανότητας στο στάδιο C ή D, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε άλλη παράμετρο επιδρά σημαντικά στην ικανότητα εκτίμησης επιβίωσης με αυτό το σύστημα. Για

παράδειγμα, ασθενής 80 ετών, με μονήρη όγκο διαμέτρου 2 εκατοστών και απουσία κίρρωσης, αλλά μέτριο βαθμό περιορισμού της αυτοεξυπηρέτησης εξαιτίας οστεοαρθρόπαθειας, σταδιοποιείται αυτόματα στο στάδιο C. Η λογική απάντηση των υποστηρικτών του σταδίου BCLC θα ήταν ότι το σύστημα δεν καθορίζει προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά θεραπευτικές επιλογές, και αυτός ο ασθενής δεν είναι χειρουργικός υποψήφιος λόγω περιορισμένης ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης (μια προσέγγιση που είναι σαφώς απότοκη μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας, αλλά είναι επιεικώς αμφιλεγόμενη). Αλλά και η επιστημονική τεκμηρίωση αυτού του είδους της σταδιοποίησης χωλαίνει, όπως καταδείχθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Ταξινομώντας οποιονδήποτε ασθενή εμφανίζει μέτρια επιβάρυνση της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης στο στάδιο C, στάδιο περισσότερο προχωρημένο από το στάδιο B όπου de facto ταξινομούνται όλοι οι πολυεστιακοί όγκοι, με την γνωστή συσχέτιση με χαμηλή επιβίωση, επάγεται απουσία γραμμικής εξέλιξης της επιβίωσης στα διάφορα στάδια. Πολύ περισσότερο αν ληφθεί υπόψη ότι στο στάδιο C ταξινομούνται και οι ασθενείς με εξωηπατική επέκταση του όγκου. Έτσι, ένας μονήρης όγκος που επεκτείνεται εξωηπατικά, αλλά περιβάλλεται από κάψα και εμφανίζει βραδεία εξέλιξη, θα είναι σε περισσότερο προχωρημένο στάδιο από έναν πολυεστιακό επιθετικό όγκο. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε, με ικανό δείγμα ασθενών, ότι η εξωηπατική επέκταση του όγκου κατά συνέχεια ιστού αυτή καθαυτή δεν έχει καμία προγνωστική αξία.

Από την άλλη, το μείζον πλεονέκτημα του συστήματος BCLC αναδεικνύεται στην παρούσα μελέτη από την εκτίμηση των συστημάτων αυτών για υποπληθυσμό με επιβίωση μεγαλύτερη των 12 μηνών. Στην μελέτη αυτή, η ταξινόμηση στο στάδιο A του συστήματος BCLC ήταν η μοναδική που εμφάνισε ειδικότητα, ευαισθησία, θετική προγνωστική αξία, και αρνητική προγνωστική αξία άνω του 60%. Η

εξαιρετική ευαισθησία του σταδίου χαμηλού κινδύνου του συστήματος CUPI δεν μεταφράστηκε σε ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία, εξαιτίας της υπερσυσσώρευσης ασθενών στο στάδιο χαμηλού κινδύνου του συστήματος. Η κατά τα άλλα εξαιρετική απόδοση του σταδίου A του συστήματος GETCH στις παραμέτρους της ειδικότητας και της προγνωστικής αξίας συνοδεύθηκε από απογοητευτική ευαισθησία, εξαιτίας της υπερσυγκέντρωσης ασθενών στο στάδιο B της ταξινόμησης. Συνεπώς, αν κάποιος θέλει να εκτιμήσει αν ο ασθενής με νέα διάγνωση ΗΚΚ αναμένεται να επιβιώσει άνω των 12 μηνών, μπορεί αξιόπιστα να το υποστηρίξει αν ο ασθενής ταξινομείται στο στάδιο A κατά BCLC: το ότι αυτοί οι ασθενείς είναι οι καταλληλότεροι υποψήφιοι για την εφαρμογή επεμβατικών, δυναμικά θεραπευτικών προσεγγίσεων, ενισχύει την, κατευθυνόμενη προς την θεραπεία, προσέγγιση των δημιουργών του, αλλά τονίζει και την συσχέτιση αυτής της προσέγγισης με την επιβίωση, που δεν αποδίδεται αξιόπιστα στα επόμενα στάδια του συστήματος.

Η μελέτη των παραμέτρων της ευαισθησίας, της ειδικότητας, και της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας των διαφόρων προγνωστικών συστημάτων επεκτάθηκε και σε υποπληθυσμό ασθενών με επιβίωση μικρότερη ή ίση των 3 μηνών. Η συντριπτική υπεροχή του σταδίου υψηλού κινδύνου του συστήματος CUPI σε όλες σχεδόν τις παραμέτρους της διαγνωστικής ακρίβειας, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αν κάποιος θέλει να εκτιμήσει αν ο ασθενής με νέα διάγνωση ΗΚΚ αναμένεται να επιβιώσει για διάστημα μικρότερο των 3 μηνών (και συνεπώς ίσως δεν ωφεληθεί ούτε από παρηγορική αγωγή), μπορεί αξιόπιστα να το υποστηρίξει αν ο ασθενής ταξινομείται στο στάδιο υψηλού κινδύνου κατά CUPI. Συνεπώς, αν πρέπει να επιλεγεί αξιόπιστο δείγμα ασθενών για την εκτίμηση της επίδρασης στην επιβίωση, κάποιας θεραπευτικής παρηγορικής αγωγής, θα πρέπει να αποκλεισθούν οι ασθενείς

σταδίου A κατά BCLC, ως έχοντες δυναμικό ίασης, και οι ασθενείς σταδίου υψηλού κινδύνου κατά CUP, ως φέροντες μηδαμινό προσδόκιμο επιβίωσης.

Υπάρχουν προγνωστικές παράμετροι που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν σε προγνωστικά συστήματα πέραν των όσων ήδη χρησιμοποιούνται; Έγινε ήδη αναφορά στον προγνωστικό ρόλο της σειριακής μεταβολής της αFP, και την ισχυρότερη διακριτική ικανότητα σε ομάδες επιβίωσης της ποιότητας αυτής της μεταβολής. Η παρούσα μελέτη όμως κατέδειξε και ότι παρόμοια μεταβολή στο μέγεθος του όγκου, σε σειριακές απεικονίσεις με μεσοδιάστημα 3 μηνών, φέρει σημαντική προγνωστική αξία, προκειμένου για περιγεγραμμένους όγκους. Επιπλέον, στην υποομάδα των περιγεγραμμένων όγκων, η παρουσία κάψας συσχετίζεται με εντυπωσιακή παράταση της επιβίωσης, εύρημα που δεν συνοδεύθηκε από επίταση του επεκτατικού δυναμικού (όπως μέσω αύξησης της πίεσης του όγκου έχει προταθεί ότι συμβαίνει (267)-(268)). Στο παρελθόν, μόνο ένα προγνωστικό σύστημα (266), εγκαταλειμμένο πρακτικά σήμερα, έχει χρησιμοποιήσει την παρουσία κάψας ως θετική προγνωστική παράμετρο. Μια άλλη σημαντική παράμετρος που αναδείχθηκε στην παρούσα μελέτη έχει να κάνει με το τρίτο νόσημα από το οποίο τουλάχιστον το 50% των ασθενών με ΗΚΚ πάσχει, την υποκείμενη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, και κυρίως την χρόνια HBV λοίμωξη, που πέραν του ότι είναι το συχνότερο αίτιο ΗΚΚ, μπορεί να αντιμετωπισθεί με λιγότερο τοξική, και καλύτερα μελετημένη αγωγή σε πλαίσια ταυτόχρονης παρουσίας ΗΚΚ. Αποδείχθηκε σαφώς ότι οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν ή ξεκίνησαν να λαμβάνουν αγωγή για την χρόνια HBV λοίμωξη εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση. Ιδανικά, η συσχέτιση αυτής της προγνωστικής σημασίας θα έπρεπε να αποτυπωθεί και στο ικό φορτίο, τα στοιχεία έπ' αυτού όμως είναι περιορισμένα εξαιτίας εξωγενών λόγων, πιθανώς όμως μελλοντικά να αρκούν για να υποστηρίξουν καταληκτικά την παραπάνω διαπίστωση. Παρά το γεγονός ότι είναι



αναγνωρισμένο ότι η ενεργότητα της ιογενούς ηπατίτιδας μπορεί να ενέχεται τουλάχιστον σε de novo ηπατοκαρκινογένεση, και συνεπώς σε περιορισμό της επιβίωσης, κανένα προγνωστικό σύστημα δεν έχει λάβει αυτή την παράμετρο υπόψη, ουσιαστικά δε δεν έχει καν εκτιμηθεί σε πολυπαραγοντικά στατιστικά μοντέλα η σημασία της (με εξαίρεση την τροποποίηση του συστήματος TNM που εστιάζει και στην ιστολογική ενεργότητα (288), η οποία τροποποίηση όμως αναφέρεται σε χειρουργηθέντες ασθενείς ουσιαστικά). Είναι προφανές ότι η συνέχιση της συλλογής στοιχείων μέσω του πλαισίου παρακολούθησης των ασθενών με ΗΚΚ θα οδηγήσει μελλοντικά και στην στατιστική επεξεργασία της προγνωστικής σημασίας αυτών των παραγόντων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην πρώτη συστηματική καταγραφή επιδημιολογικών, διαγνωστικών, προγνωστικών, και θεραπευτικών παραμέτρων του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην Βορειοδυτική Ελλάδα. 124 ασθενείς καταγράφηκαν σε διάστημα 5 ετών, με την σταδιακή αύξηση των ετήσιων περιστατικών να αποδίδεται κυρίως στην δημιουργία επαρκούς δικτύου παρακολούθησης. Η χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β αποτελεί το κύριο αίτιο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην Βορειοδυτική Ελλάδα, ενώ η λανθάνουσα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν πιθανούς παραγνωρισμένους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου. Οι περισσότερες περιπτώσεις συνοδεύονται από κίρρωση και η διάγνωση τίθεται σε όχι πρώιμο στάδιο. Ποικίλοι προγνωστικοί παράγοντες εκτιμήθηκαν, με ανάδειξη εκτός των άλλων της σημασίας της σειριακής παρακολούθησης των τιμών της α-φетоπρωτεΐνης και του απεικονιστικού τύπου του όγκου και της σειριακής μεταβολής αυτού. Συνδυασμός των υπάρχοντων συστημάτων σταδιοποίησης μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη προγνωστική ταξινόμηση του ασθενούς. Οι επεμβατικές πράξεις που ελαττώνουν το μέγεθος του όγκου, όταν είναι εφικτές, παρατείνουν την επιβίωση. Παράταση της επιβίωσης παρατηρήθηκε και με την χρήση οκτρεοτιδίου βραδείας αποδέσμευσης, αλλά και με την ειδική αντιμετώπιση τυχόν υποκείμενης χρόνιας ηπατίτιδας Β.

SUMMARY

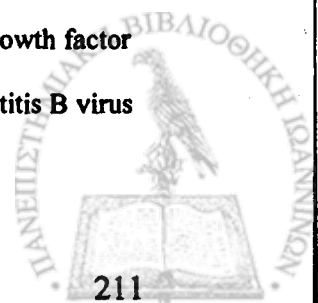
Natural history and therapeutic options in hepatocellular carcinoma

Dr. Georgios Pappas

The present study focuses on the first systematic registry of epidemiologic, diagnostic, prognostic, and therapeutic data of hepatocellular carcinoma in Northwestern Greece. 124 patients were registered during 5 years, with an increasing annual number attributed mainly to the development of an adequate network. Chronic hepatitis B is the main cause of hepatocellular carcinoma in Northwestern Greece, while occult hepatitis B and diabetes mellitus may be two under-recognized underlying risk factors. Most cases develop over cirrhosis, and staging at the time of diagnosis is usually advanced. Various prognostic factors have been validated, amongst others underlining the importance of serial measurements of serum alpha-fetoprotein and the imaging type of the neoplasm, and the serial evolution of it. A combined use of the available staging systems can augment the more accurate prognostic classification of the patients. Invasive debulking approaches, when feasible, can prolong survival. The use of long-acting release octreotide can also prolong survival, as does the antiviral treatment of underlying chronic hepatitis B.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127:S5-S16.
2. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 55: 74-108.
3. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:3-23.
4. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*. 2004;127:S27-34.
5. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology*. 2004;127:S17-26.
6. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer*. 2003;97:2006-12.
7. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:S294-308.
8. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35-50.
9. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999;85:2132-7.
10. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology*. 1992;16:949-55.
11. Kato Y, Nakata K, Omagari K, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. *Cancer*. 1994;74:2234-8.
12. Su Q, Liu YF, Zhang JF, Zhang SX, Li DF, Yang JJ. Expression of insulin-like growth factor II in hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma: its relationship with hepatitis B virus antigen expression. *Hepatology*. 1994;20:788-99.



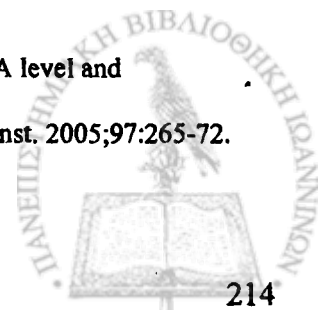
13. Hsia CC, Axiotis CA, Di Bisceglie AM, Tabor E. Transforming growth factor-alpha in human hepatocellular carcinoma and coexpression with hepatitis B surface antigen in adjacent liver. *Cancer*. 1992;70:1049-56.
14. Shirai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Plasma transforming growth factor-beta 1 in patients with hepatocellular carcinoma. Comparison with chronic liver diseases. *Cancer*. 1994;73:2275-9.
15. Zhang XK, Huang DP, Qiu DK, Chiu JF. The expression of c-myc and c-N-ras in human cirrhotic livers, hepatocellular carcinomas and liver tissue surrounding the tumors. *Oncogene*. 1990;5:909-14.
16. Merican I, Guan R, Amarapura D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:1356-61.
17. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol*. 2000;61:362-6.
18. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11:97-107.
19. Gust ID, Burrell CJ, Coulepis AG, Robinson WS, Zuckerman AJ. Taxonomic classification of human hepatitis B virus. *Intervirology*. 1986;25:14-29.
20. Tennant BC, Toshkov IA, Peek SF, et al. Hepatocellular carcinoma in the woodchuck model of hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004;127:S283-93.
21. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology*. 1997;25:226-8.
22. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1990;323:80-5.
23. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1985;312:270-6.



24. Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*. 2004;126:102-10.
25. Dunsford HA, Sell S, Chisari FV. Hepatocarcinogenesis due to chronic liver cell injury in hepatitis B virus transgenic mice. *Cancer Res*. 1990 Jun 1;50(11):3400-7.
26. Lo SJ, Chien ML, Lee YH. Characteristics of the X gene of hepatitis B virus. *Virology*. 1988;167:289-92.
27. Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature*. 1991;351:317-20.
28. Diamantis ID, McGandy CE, Chen TJ, Liaw YF, Gudat F, Bianchi L. Hepatitis B X-gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1992;15:400-3.
29. Maguire HF, Hoeffler JP, Siddiqui A. HBV X protein alters the DNA binding specificity of CREB and ATF-2 by protein-protein interactions. *Science*. 1991;252:842-4.
30. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature*. 1993;361:742-5.
31. Wang XW, Forrester K, Yeh H, Feitelson MA, Gu JR, Harris CC. Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequence-specific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:2230-4.
32. Yoo YD, Ueda H, Park K, et al. Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. Role in HBV pathogenesis. *J Clin Invest*. 1996;97:388-95.
33. Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, et al. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:14707-12.
34. Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, Tiollais P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1986;322:70-2.



35. Tokino T, Fukushige S, Nakamura T, et al. Chromosomal translocation and inverted duplication associated with integrated hepatitis B virus in hepatocellular carcinomas. *J Virol.* 1987;61:3848-54.
36. Slagle BL, Zhou YZ, Butel JS. Hepatitis B virus integration event in human chromosome 17p near the p53 gene identifies the region of the chromosome commonly deleted in virus-positive hepatocellular carcinomas. *Cancer Res.* 1991;51:49-54.
37. Robinson WS. Molecular events in the pathogenesis of hepadnavirus-associated hepatocellular carcinoma. *Annu Rev Med.* 1994;45:297-323.
38. Hsu IC, Tokiwa T, Bennett W, et al. p53 gene mutation and integrated hepatitis B viral DNA sequences in human liver cancer cell lines. *Carcinogenesis.* 1993;14:987-92.
39. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature.* 1990;343:555-7.
40. Rogler CE, Chisari FV. Cellular and molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis.* 1992;12:265-78
41. Tabor E. Tumor suppressor genes, growth factor genes, and oncogenes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Med Virol.* 1994;42:357-65.
42. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-74.
43. Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2002;94:2663-8.
44. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology.* 2003;46:96-104.
45. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2004;53:1494-8.
46. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-72.



47. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, et al. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003;37:562-7.
48. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol*. 2001;65:257-65.
49. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998;82:827-35.
50. Baffis V, Shrier I, Sherker AH, Szilagyi A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 1999;131:696-701.
51. Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: long-term follow up of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:95-102.
52. 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.
53. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S303-9.
54. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1855-9.
55. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1797-801
56. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:21S-28S.
57. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997;26:34S-38S.



58. Zein NN, Poterucha JJ, Gross JB Jr, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2560-2.
59. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 1997;25:754-8.
60. Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Forns X, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1997;27:959-65.
61. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med.* 1992;116:97-102.
62. Di Bisceglie AM, Simpson LH, Lotze MT, Hoofnagle JH. Development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease due to hepatitis C viral infection. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:222-6.
63. Resnick RH, Koff R. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Prevalence and significance. *Arch Intern Med.* 1993;153:1672-7.
64. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1051-5.
65. Shindo M, Ken A, Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer.* 1999;85:1943-50.
66. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer.* 2000;87:741-9.
67. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Interferon therapy for 2 years or longer reduces the incidence of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Intervirology.* 2004;47:355-61.



68. Goh PY, Tan YJ, Lim SP, et al. Cellular RNA helicase p68 relocalization and interaction with the hepatitis C virus (HCV) NS5B protein and the potential role of p68 in HCV RNA replication. *J Virol.* 2004;78:5288-98.
69. Lan KH, Sheu ML, Hwang SJ, et al. HCV NS5A interacts with p53 and inhibits p53-mediated apoptosis. *Oncogene.* 2002;21:4801-11.
70. Roffi L, Redaelli A, Colloredo G, et al. Outcome of liver disease in a large cohort of histologically proven chronic hepatitis C: influence of HCV genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:501-6.
71. Machida K, Cheng KT, Sung VM, Lee KJ, Levine AM, Lai MM. Hepatitis C virus infection activates the immunologic (type II) isoform of nitric oxide synthase and thereby enhances DNA damage and mutations of cellular genes. *J Virol.* 2004;78:8835-43.
72. Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S62-71.
73. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:179-83.
74. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS.* 2004;18:2285-93
75. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med.* 2004;164:2349-54.
76. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:56-63.
77. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol.* 1998;29:173-83.
78. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, et al. GB virus-C RNA in Japanese patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;27:464-9.



79. Kubo S, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Poor association of GBV-C viremia with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1997;27:91-5
80. Yuan JM, Govindarajan S, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Prospective evaluation of infection with hepatitis G virus in relation to hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *J Infect Dis.* 2000;182:1300-3.
81. Abe K, Edamoto Y, Park YN, et al. In situ detection of hepatitis B, C, and G virus nucleic acids in human hepatocellular carcinoma tissues from different geographic regions. *Hepatology.* 1998;28:568-72.
82. Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Sriponthong M, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. SEN virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2500-4.
83. Yoshida H, Kato N, Shiratori Y, et al. Weak association between SEN virus viremia and liver disease. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3140-5.
84. Yoshida H, Kato N, Shiratori Y, et al. Poor association of TT virus viremia with hepatocellular carcinoma. *Liver.* 2000;20:247-52.
85. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. A case-control study on a novel DNA virus (TT virus) infection and hepatocellular carcinoma. The Brescia HCC Study. *Hepatology.* 1999;30:294-9.
86. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:38-58.
87. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000;46:420-6.
88. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol.* 2003;13:145-54.
89. zur Hausen A, van Beek J, Bloemena E, ten Kate FJ, Meijer CJ, van den Brule AJ. No role for Epstein-Barr virus in Dutch hepatocellular carcinoma: a study at the DNA, RNA and protein levels. *J Gen Virol.* 2003;84:1863-9.
90. Junying J, Herrmann K, Davies G, et al. Absence of Epstein-Barr virus DNA in the tumor cells of European hepatocellular carcinoma. *Virology.* 2003;306:236-43.

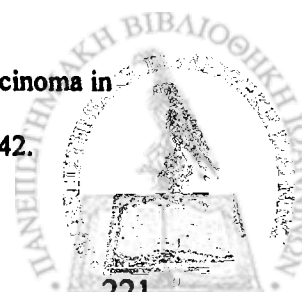
91. Akhter S, Liu H, Prabhu R, et al. Epstein-Barr virus and human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2003;192:49-57.
92. Chu PG, Chen YY, Chen W, Weiss LM. No direct role for Epstein-Barr virus in American hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol.* 2001;159:1287-92.
93. Li W, Wu BA, Zeng YM, et al. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:3409-13.
94. Sugawara Y, Makuuchi M, Takada K. Detection of Epstein-Barr virus DNA in hepatocellular carcinoma tissues from hepatitis C-positive patients. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:981-4.
95. Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J.* 1982;58:346-50.
96. Barutca S, Sivri B. Brucellosis and hepatocellular carcinoma: just a coincidence? *Am J Gastroenterol.* 1998;93:854-5.
97. Atienza P, Ramond MJ, Degott C, Lebrec D, Rueff B, Benhamou JP. Chronic Q fever hepatitis complicated by extensive fibrosis. *Gastroenterology.* 1988;95:478-81.
98. Sotto A, Porneuf M, Ribard D, Jourdan J. Chronic Q fever, complicated by portal hypertension. *Ann Med Interne* 1995;146:275-6.
99. Yebra M, Marazuela M, Albarran F, Moreno A. Chronic Q fever hepatitis. *Rev Infect Dis.* 1988;10:1229-30.
100. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. Helicobacter infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1638-43.
101. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, et al. Helicobacter species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004;10:598-601.
102. Rocha M, Avenaud P, Menard A, et al. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2005;54:396-401.



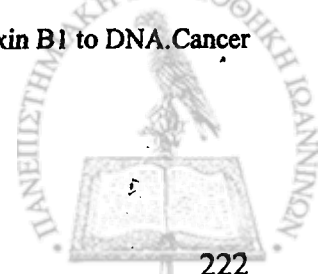
103. Fox JG, Li X, Yan L, et al. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent *Helicobacter hepaticus* infection: a model of helicobacter-induced carcinogenesis. *Infect Immun.* 1996;64:1548-58.
104. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S87-96.
105. Voigt MD Alcohol in hepatocellular cancer. *Clin Liver Dis.* 2005;9:151-69.
106. Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1994;2:335-43.
107. Ohhira M, Fujimoto Y, Matsumoto A, Ohtake T, Ono M, Kohgo Y. Hepatocellular carcinoma associated with alcoholic liver disease: a clinicopathological study and genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:378A-382A.
108. Hashimoto E, Taniai M, Kaneda H, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma patients with alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:164S-168S.
109. Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 2000;32:933-9.
110. Linet MS, Gridley G, Nyren O, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol.* 1999;149:1010-5.
111. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol.* 1994 Dec;21:1006-11.
112. Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:279-84.
113. Boige V, Castera L, de Roux N, et al. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut.* 2003;52:1178-81.



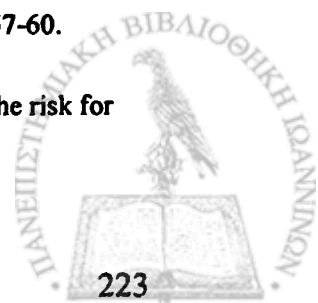
114. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:442-7.
115. Dengnier Y, Turlin B. Iron and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:491-4.
116. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S79-86.
117. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH, et al. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol.* 2000;32:805-11
118. Harada M. Wilson disease and hepatocellular carcinoma. *Intern Med.* 2004;43:1012-3.
119. Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver.* 1992;12:42-5.
120. Sone K, Maeda M, Wakabayashi K, et al. Inhibition of hereditary hepatitis and liver tumor development in Long-Evans cinnamon rats by the copper-chelating agent trientine dihydrochloride. *Hepatology.* 1996;23:764-70.
121. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1944-8.
122. Nishiyama R, Kanai T, Abe J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:215-9.
123. Covini G, von Muhlen CA, Pacchetti S, Colombo M, Chan EK, Tan EM. Diversity of antinuclear antibody responses in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1997 Jun;26:1255-65.
124. Nakanuma Y, Terada T, Doishita K, Miwa A. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: an autopsy study. *Hepatology.* 1990;11:1010-6.
125. Findor J, He XS, Sord J, Terg R, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Autoimmun Rev.* 2002;1:220-5.
126. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology.* 1997;26:1138-42.



127. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1160-3.
128. Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1172-8.
129. Farinati F, Floreani A, De Maria N, Fagioli S, Naccarato R, Chiaramonte M. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1994;21:315-6.
130. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S72-8.
131. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:497-516.
132. Diener UL, Cole RJ, Sanders TH, Payne GA, Lee SL, Klich MA. Epidemiology of aflatoxin formation by *Aspergillus flavus*. *Annu Rev Phytopathol.* 1987;25:249-70
133. Peers FG, Linsell CA. Dietary aflatoxins and liver cancer—a population based study in Kenya. *Br J Cancer.* 1973;27:473-84.
134. Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer.* 1985;51:713-26.
135. Li FQ, Yoshizawa T, Kawamura O, Luo XY, Li YW. Aflatoxins and fumonisins in corn from the high-incidence area for human hepatocellular carcinoma in Guangxi, China. *J Agric Food Chem.* 2001;49:4122-6.
136. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1992;339:943-6.
137. Eaton DL, Groopman JD (eds.). *The toxicology of aflatoxins: human health, veterinary, and agricultural significance.* 1994, Academic Press, San Diego California.
138. Raj HG, Prasanna HR, Magee PN, Lotlikar PD. Effect of purified rat and hamster hepatic glutathione S-transferases on the microsome mediated binding of aflatoxin B₁ to DNA. *Cancer Lett.* 1986;33:1-9.



139. Smela ME, Hamm ML, Henderson PT, Harris CM, Harris TM, Essigmann JM. The aflatoxin B(1) formamidopyrimidine adduct plays a major role in causing the types of mutations observed in human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:6655-60.
140. Eaton DL, Gallagher EP. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1994;34:135-72.
141. Henry SH, Bosch FX, Troxell TC, Bolger PM. Policy forum: public health. Reducing liver cancer--global control of aflatoxin. *Science.* 1999;286:2453-4.
142. Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. *Gastroenterology.* 2004;127:S310-8.
143. Egner PA, Wang JB, Zhu YR, et al. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:14601-6.
144. Renzulli C, Galvano F, Pierdomenico L, Speroni E, Guerra MC. Effects of rosmarinic acid against aflatoxin B1 and ochratoxin-A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2). *J Appl Toxicol.* 2004;24:289-96.
145. Chi WJ, Doong SL, Lin-Shiau SY, Boone CW, Kelloff GJ, Lin JK. Oltipraz, a novel inhibitor of hepatitis B virus transcription through elevation of p53 protein. *Carcinogenesis.* 1998;19:2133-8.
146. Gelderblom WC, Kriek NP, Marasas WF, Thiel PG. Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B1, in rats. *Carcinogenesis.* 1991;12:1247-51.
147. Lemmer ER, Vessey CJ, Gelderblom WC, et al. Fumonisin B1-induced hepatocellular and cholangiocellular tumors in male Fischer 344 rats: potentiating effects of 2-acetylaminofluorene on oval cell proliferation and neoplastic development in a discontinued feeding study. *Carcinogenesis.* 2004;25:1257-64.
148. Ehrlich V, Darroudi F, Uhl M, Steinkellner H, Zsivkovits M, Knasmueller S. Fumonisin B(1) is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells. *Mutagenesis.* 2002;17:257-60.
149. Chiu HF, Ho SC, Wang LY, Wu TN, Yang CY. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Environ Health A.* 2004;67:1491-500.



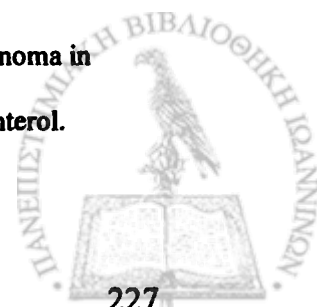
150. Lu SN, Chow NH, Wu WC, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in a high arsenicism area in Taiwan: a case-control study. *J Occup Environ Med.* 2004;46:437-41.
151. Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med.* 2000;57:774-81.
152. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health.* 2003;29:220-9.
153. Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology.* 2001;12:710-8.
154. Jones RD, Smith DM, Thomas PG. A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand J Work Environ Health.* 1988;14:153-60.
155. Bosetti C, La Vecchia C, Lipworth L, McLaughlin JK. Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:427-30.
156. Weihrauch M, Benick M, Lehner G, et al. High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74:405-10.
157. Weihrauch M, Lehnert G, Kockerling F, Wittekind C, Tannapfel A. p53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride. *Cancer.* 2000;88:1030-6.
158. Yamasaki K, Yamasaki A, Tosaki M, Isozumi Y, Hiai H. Tissue distribution of Thorotrast and role of internal irradiation in carcinogenesis. *Oncol Rep.* 2004;12:733-8.
159. dos Santos Silva I, Malveiro F, Jones ME, Swerdlow AJ. Mortality after radiological investigation with radioactive Thorotrast: a follow-up study of up to fifty years in Portugal. *Radiat Res.* 2003;159:521-34.



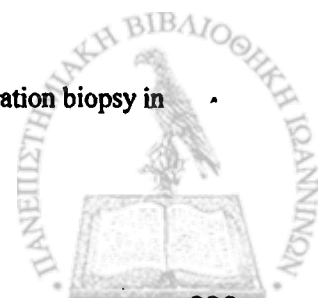
160. Sharp GB. The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data. *J Radiat Res.* 2002;43:371-80.
161. Cologne JB, Tokuoka S, Beebe GW, Fukuhara T, Mabuchi K. Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 1999;152:364-73.
162. Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, et al. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections. *Int J Cancer.* 2003;103:531-7.
163. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin Liver Dis.* 1981;1:116-28.
164. Fiel MI, Min A, Gerber MA, Faire B, Schwartz M, Thung SN. Hepatocellular carcinoma in long-term oral contraceptive use. *Liver.* 1996;16:372-6.
165. Dourakis SP, Tolis G. Sex hormonal preparations and the liver. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1998;3:7-16.
166. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol.* 2004;77:257-67.
167. Creagh TM, Rubin A, Evans DJ. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol.* 1988;41:441-3.
168. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A, et al. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer.* 2002;87:956-9.
169. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S; JPHC Study Group. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:293-300.
170. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer.* 2005

171. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;85:498-502.
172. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1851-6.
173. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer*. 1992;51:509-14.
174. Clemente C, Elba S, Buongiorno G, Berloco P, Guerra V, Di Leo A. Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis. *Cancer Lett*. 2002;178:123-9.
175. Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, et al. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1295-301.
176. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1995;55:1301-5.
177. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
178. Mori S, Yamasaki T, Sakaida I, et al. Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2004;39:391-6.
179. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2002;37:154-60.
180. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533-9.
181. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2462-7.

182. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:S69-73.
183. Havlioglu N, Brunt EM, Bacon BR. Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:201-4.
184. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, et al. Radiological study of idiopathic Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. A report of four cases. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:249-53.
185. Kawaguchi T, Sata M, Ono N, et al. Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma with no evidence of infection with hepatitis virus: a case report. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:3237-40.
186. Bayraktar Y, Egesel T, Saglam F, Balkanci F, Van Thiel DH. Does hepatic vein outflow obstruction contribute to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma? *J Clin Gastroenterol.* 1998;27:67-71.
187. Sterling RK, Sulkowski MS. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis.* 2004;24:S61-8.
188. Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2003;157:674-82.
189. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer.* 1994;74:2442-8.
190. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:242-52.
191. Miyakawa H, Sato C, Izumi N, et al. Hepatitis C virus infection in alcoholic liver cirrhosis in Japan: its contribution to the development of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Alcohol.* 1993;S85-90.
192. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:39-43.



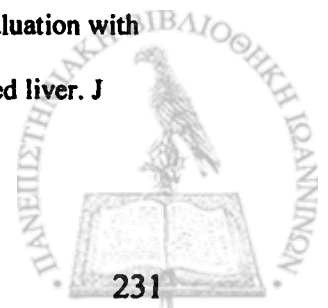
193. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S108-12.
194. Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S104-7.
195. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:679-90.
196. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001;48:251-9.
197. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol*. 2003;14:1463-7.
198. Si MS, Amersi F, Golish SR, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg*. 2003;69:879-85.
199. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 216: 698-703
200. Hong SS, Kim TK, Sung KB, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2003;13:874-82.
201. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, et al. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1083-8.
202. Yen FS, Wu JC, Lai CR, et al. Clinical and radiological pictures of hepatocellular carcinoma with intracranial metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 413-418
203. Ogawa M, Yamamoto T, Kubo S, et al. Clinicopathologic analysis of risk factors for distant metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2004;29:228-234.
204. Bru C, Maroto A, Bruix J, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1765-9.



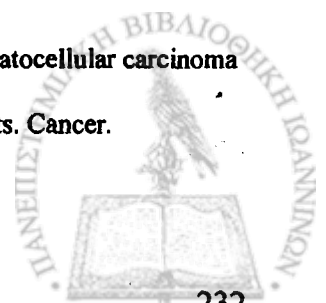
205. Caturelli E, Solmi L, Anti M, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut*. 2004;53:1356-62.
206. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001;35:254-8.
207. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging*. 2000;25:246-50.
208. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol*. 1996;25:334-8.
209. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl*. 2000;6:67-72.
210. Crandall BF. Alpha-fetoprotein: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1981;15:127-85.
211. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36:410-7.
212. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1654-8.
213. Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med*. 1993;328:1802-6.
214. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1984;310:1427-31.
215. Fujiyama S, Morishita T, Hashiguchi O, Sato T. Plasma abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61:1621-8.

216. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003;37:1114-21.
217. Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1387-92.
218. Hamamura K, Shiratori Y, Shiina S, et al. Unique clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma who present with high plasma des-gamma-carboxy prothrombin and low serum alpha-fetoprotein. *Cancer*. 2000;88:1557-64.
219. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. Comparison of clinicopathological features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein alone and those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1290-6.
220. Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S113-9.
221. Chignard N, Beretta L. Proteomics for hepatocellular carcinoma marker discovery. *Gastroenterology*. 2004;127:S120-5.
222. Steel LF, Shumpert D, Trotter M, et al. A strategy for the comparative analysis of serum proteomes for the discovery of biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Proteomics*. 2003;3:601-9.
223. Paradis V, Degos F, Dargere D, et al. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2005;41:40-7.
224. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2004;59:145-56.

- 225.Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *Eur J Radiol.* 2003;46:147-59.
- 226.Nicolau C, Vilana R, Bru C. The use of contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:P63-71.
- 227.Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34:1109-12.
- 228.Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2005;234:460-7.
- 229.Oliver JH 3rd, Baron RL, Federle MP, Rockette HE Jr. Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:71-7.
- 230.Monzawa S, Omata K, Shimazu N, Yagawa A, Hosoda K, Araki T. Well-differentiated hepatocellular carcinoma: findings of US, CT, and MR imaging. *Abdom Imaging.* 1999;24:392-7.
- 231.Honda H, Onitsuka H, Adachi E, et al. Hepatocellular carcinoma: prospective assessments of the T-factor with CT, US, and MR imaging. *Abdom Imaging.* 1993;18:247-52.
- 232.Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:1547-54.
- 233.Pauleit D, Textor J, Bachmann R, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology.* 2002;222:73-80.
- 234.Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25:327-36.



235. Lencioni R, Mascalchi M, Caramella D, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplasia with color Doppler US and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging*. 1996;21:41-8.
236. Goshima S, Kanematsu M, Matsuo M, et al. Nodule-in-nodule appearance of hepatocellular carcinomas: comparison of gadolinium-enhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:250-5.
237. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology*. 2003;226:533-42.
238. 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;35:421-30.
239. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S126-32.
240. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000;32:233-8.
241. Villa E, Colantoni A, Camma C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol*. 2003;21:441-6.
242. Chedid A, Ryan LM, Dayal Y, Wolf BC, Falkson G. Morphology and other prognostic factors of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:524-8.
243. Wu CC, Ho WL, Chen JT, Tang JS, Yeh DC, P'eng FK. Hepatitis viral status in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1999;86:1391-6.
244. Chen JD, Liu CJ, Lee PH, et al. Hepatitis B genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:64-71.
245. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer*. 1989;64:1700-7

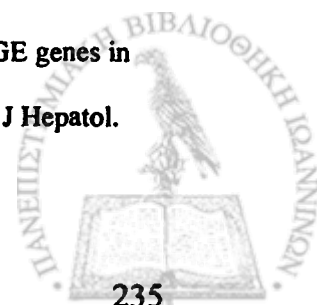


246. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:302-8.
247. Huo TI, Huang YH, Lui WY, et al. Selective prognostic impact of serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of 543 patients in a single center. *Oncol Rep.* 2004;11:543-50.
248. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer.* 2004;112:44-50.
249. Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology.* 1996;111:996-1001.
250. Oka H, Saito A, Ito K, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1378-83.
251. Matsumura M, Shiratori Y, Niwa Y, et al. Presence of alpha-fetoprotein mRNA in blood correlates with outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1999;31:332-9.
252. Cillo U, Navaglia F, Vitale A, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2004;347:129-38.
253. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein positive status as a new prognostic indicator after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1996;78:2094-100.
254. Nagaoka S, Yatsushashi H, Hamada H, et al. The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2003;98:2671-7.
255. Parasole R, Izzo F, Perrone F, et al. Prognostic value of serum biological markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3504-9.

256. Shimizu Y, Minemura M, Tsukishiro T, et al. Serum concentration of intercellular adhesion molecule-1 in patients with hepatocellular carcinoma is a marker of the disease progression and prognosis. *Hepatology*. 1995;22:525-31.
257. Izzo F, Cremona F, Delrio P, et al. Soluble interleukin-2 receptor levels in hepatocellular cancer: a more sensitive marker than alfa fetoprotein. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:178-85.
258. Ren Y, Poon RT, Tsui HT, et al. Interleukin-8 serum levels in patients with hepatocellular carcinoma: correlations with clinicopathological features and prognosis. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5996-6001.
259. Kardum D, Huskic J, Fabijanic D, et al. Activity of serum angiotensin-converting enzyme as a tumour marker of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1209-13.
260. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*. 1996;77:2217-22.
261. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol*. 2004;27:489-93.
262. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer*. 1998;83:2302-11.
263. Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1016-24.
264. Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94:2663-8.
265. el-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Yu L, Nagasue N. Proposal of invasiveness score to predict recurrence and survival after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 1997;122:571-7.
266. Tanaka T, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K, Okamoto E. Factors regulating tumor pressure in hepatocellular carcinoma and implications for tumor spread. *Hepatology*. 1997;26:283-7.



267. Ueki T, Sakaguchi S, Miyajima Y, et al. Usefulness of tumor pressure as a prognostic factor in cases of hepatocellular carcinoma where the diameter of the tumor is 3 cm or less. *Cancer*. 2002;95:596-604.
268. Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, et al. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg*. 2000;191:657-60.
269. Giannelli G, Pierri F, Trerotoli P, et al. Occurrence of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma affects prognosis and survival. A retrospective clinical study of 150 cases. *Hepatol Res*. 2002;24:50.
270. Lun-Xiu Qin, Zhao-You Tang. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8:193-9.
271. Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T, et al. The clinical significance of lymph node metastases in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2000;30:892-5.
272. Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology*. 1998;27:407-14.
273. Mise M, Arii S, Higashitani H, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology*. 1996;23:455-64.
274. Sun JJ, Zhou XD, Liu YK, et al. Invasion and metastasis of liver cancer: expression of intercellular adhesion molecule 1. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999;125:28-34.
275. Qin LX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:497-513.
276. Cui J, Dong BW, Liang P, Yu XL, Yu DJ. Effect of c-myc, Ki-67, MMP-2 and VEGF expression on prognosis of hepatocellular carcinoma patients undergoing tumor resection. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1533-6.
277. Kobayashi Y, Higashi T, Nouse K, et al. Expression of MAGE, GAGE and BAGE genes in human liver diseases: utility as molecular markers for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000;32:612-7.



278. Ding SJ, Li Y, Tan YX, et al. From proteomic analysis to clinical significance: overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepatocellular carcinoma metastasis. *Mol Cell Proteomics*. 2004 ;3:73-81
279. Cheng AS, Chan HL, To KF, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 2004;24:853-60.
280. Schoniger-Hekele M, Hanel S, Wrba F, Muller C. Hepatocellular carcinoma--survival and clinical characteristics in relation to various histologic molecular markers in Western patients. *Liver Int*. 2005;25:62-9.
281. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Result of multivariate analysis. *Ann Surg*. 1996;224:591-5.
282. Ueno S, Tanabe G, Yoshida A, Yoshidome S, Takao S, Aikou T. Postoperative prediction of and strategy for metastatic recurrent hepatocellular carcinoma according to histologic activity of hepatitis. *Cancer*. 1999;86:248-54.
283. Takata M, Yamanaka N, Tanaka T, et al. What patients can survive disease free after complete resection for hepatocellular carcinoma?: A multivariate analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:75-81.
284. Ko S, Kanehiro H, Hisanaga M, Nagao M, Ikeda N, Nakajima Y. Liver fibrosis increases the risk of intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2002 ;89:57-62.
285. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Influence of associated viral hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Surg*. 1996;20:1082-6.
286. Hermanek P, Sobin LH, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumors*, 4th ed, 2nd rev. Berlin: Springer Verlag, 1992
287. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer*. 2000;88:538-43.



288. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:1527-36.
289. Okuda K, Peters RL, Simson IW. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification. *Cancer.* 1984;54:2165-73.
290. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56:918-28.
291. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology.* 1998;28:751-5.
292. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000;31:840-5.
293. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer.* 2002;94:1760-9.
294. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol.* 1999;31:133-41.
295. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-38.
296. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38:207-15.
297. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:805-11.
298. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut.* 2005 Mar;54:419-25.



299. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*. 2001;48:103-9
300. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000;89:2266-73.
301. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology*. 2001;34:529-34.
302. Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, Feng YZ, Fang BS. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol*. 2002;8:237-42.
303. Levy I, Sherman M; Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50:881-5.
304. Poon RT, Fan ST. Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:35-50
305. Rabe C, Lenz M, Schmitz V, et al. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1305-15.
306. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*. 2004;40:124-31.
307. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst four different staging systems. *J Intern Med*. 2004;255:399-408.
308. Siddique I, El-Naga HA, Memon A, Thalib L, Hasan F, Al-Nakib B. CLIP score as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma: experience with patients in the Middle East. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:675-80.



309. Caselitz M, Masche N, Flemming P, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129:1725-30.
310. Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology.* 2004;40:1396-405.
311. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut.* 2005;54:411-8.
312. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
313. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver Transpl.* 2004;10:1343-54.
314. Ojogho ON, So SK, Keeffe EB, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Factors affecting long-term patient survival. *Arch Surg.* 1996;131:935-9;
315. Figueras J, Ibanez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl.* 2001;7:877-83.
316. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* 2002;8:765-74.
317. United Network for Organ Sharing. Annual Report.
318. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2004;10:621-30.
319. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology.* 2004;127:S261-7.

320. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8:873-83.
321. Chui AK, Rao AR, McCaughan GW, et al. An active liver transplant programme for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: is it justified? *Clin Transplant.* 1999;13:531-5.
322. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557-63.
323. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533-9.
324. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2003;75:S37-40.
325. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:102-7.
326. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Wong J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:440-7.
327. Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg.* 2004;240:451-9
328. Sagmeister M, Mullhaupt B, Kadry Z, Kullak-Ublick GA, Clavien PA, Renner EL. Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73:616-22.
329. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med.* 2003;348:818-25.
330. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1990;98:733-8.

331. Sheen PC, Lee KT, Chen HY, Chen JS, Ker CG. Conservative hepatic resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic patients. *Int Surg.* 1996;81:280-3.
332. Lise M, Bacchetti S, Da Pian P, Nitti D, Pilati PL, Pigato P. Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: results in a series of 100 Italian patients. *Cancer.* 1998;82:1028-36.
333. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2000;191:381-8.
334. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg.* 2004;139:320-6
335. Nagasue N, Kohno H, Chang YC, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg.* 1993;217:375-84.
336. Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 2002;81:195-202
337. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg.* 1995;130:198-203.
338. Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:414-20.
339. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg.* 2003;237:536-43.
340. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:S119-29.

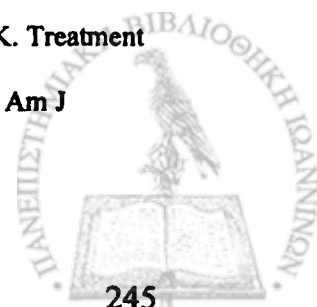
341. Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:2606-12
342. Capussotti L, Borgonovo G, Bouzari H, Smadja C, Grange D, Franco D. Results of major hepatectomy for large primary liver cancer in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 1994;81:427-31.
343. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology*. 2000;31:1019-21.
344. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26:1274-80.
345. Figueras J, Jaurieta E, Valls C, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg*. 2000;190:580-7.
346. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1294-300.
347. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002;235:373-82.
348. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer*. 1991;68:1524-30.
349. Livraghi T, Vettori C. Percutaneous ethanol injection therapy of hepatoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1990;13:146-52.
350. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology*. 1993;18:1121-6.

351. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol.* 1995;22:522-6.
352. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 1995;197:101-8.
353. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology.* 2001;34:707-13.
354. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, Meloni F, Torzilli G, Vettori C. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1998;83:48-57.
355. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer.* 2001;92:1516-24.
356. Pompili M, Rapaccini GL, de Luca F, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer.* 1997;79:1501-8.
357. Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T, et al. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer.* 1999;86:1682-90.
358. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol.* 2000;32:269-78.
359. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;88:529-37.

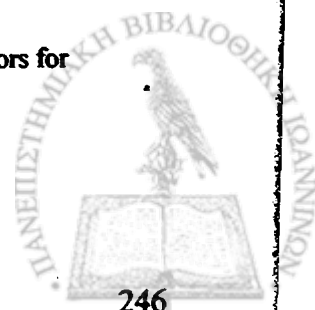
360. Ohnishi K, Nomura F, Ito S, Fujiwara K. Prognosis of small hepatocellular carcinoma (less than 3 cm) after percutaneous acetic acid injection: study of 91 cases. *Hepatology*. 1996;23:994-1002.
361. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;27:67-72.
362. Liang HL, Yang CF, Pan HB, et al. Small hepatocellular carcinoma: safety and efficacy of single high-dose percutaneous acetic acid injection for treatment. *Radiology*. 2000;214:769-74.
363. Araki Y, Hukano M, Urabe M, Tsujikawa T, Yoshioka U, Inoue H, Hujiyama Y, Bamba T. Hepatocellular carcinoma treated by percutaneous hot saline injection. *Oncol Rep*. 2004;12:569-71.
364. Tamai T, Seki T, Imamura M, et al. Percutaneous injection of a low-concentration alkaline solution targeting hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2000;7:719-23.
365. Lin ZY, Wang JH, Hsieh MY, et al. Percutaneous ethanol injection of the supplying artery to hepatocellular carcinoma that is not amenable to conventional treatment. *Br J Radiol*. 2000;73:833-9.
366. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous Radiofrequency Interstitial Thermal Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 1995;1:73.
367. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 2000;232:381-91.
368. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91:1342-8.
369. Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31:322-6.



370. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999;210:655-61.
371. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714-23.
372. Scaife CL, Curley SA. Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:243-55.
373. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2001;33:1124-9.
374. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*. 2004;240:102-7.
375. Hong SN, Lee SY, Choi MS, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:247-52.
376. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004;240:900-9.
377. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer*. 2002;95:2353-60.
378. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994;74:817-25.
379. Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y, Matsukawa T, Takahashi M, Sagara K. Treatment of hepatocellular carcinoma: value of percutaneous microwave coagulation. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:1159-64.



380. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer*. 1999;85:1694-702.
381. Ohmoto K, Miyake I, Tsuduki M, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 1999;46:2894-900.
382. Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1245-51.
383. Ishida T, Murakami T, Shibata T, et al. Percutaneous microwave tumor coagulation for hepatocellular carcinomas with interruption of segmental hepatic blood flow. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:185-91.
384. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology*. 2001;221:712-20.
385. Ishikawa T, Zeniya M, Fujise K, Hokari A, Toda G. Clinical application of Nd:YAG laser for the treatment of small hepatocellular carcinoma with new shaped laser probe. *Lasers Surg Med*. 2004;35:135-9.
386. Head HW, Dodd GD 3rd. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma *Gastroenterology*. 2004;127:S167-78.
387. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Ma ZC. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. *Cancer*. 1988;61:1889-92.
388. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, Gala KV, Turner AF. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complications, and alcohol ablation. *Cancer*. 1998;82:1268-78.
389. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43:141-54.
390. Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery*. 2004;136:770-9.



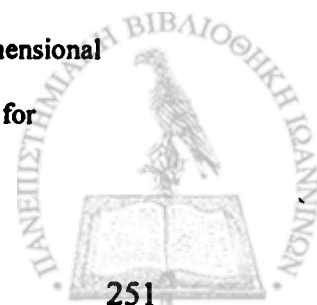
391. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology*. 1987;7:952-63.
392. Nakao N, Uchida H, Kamino K, et al. Effectiveness of Lipiodol in transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;31:S72-6.
393. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:S211-21.
394. Ueno K, Miyazono N, Inoue H, Nishida H, Kanetsuki I, Nakajo M. Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2000;88:1574-81.
395. Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:847-54.
396. Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, et al. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:564-8.
397. Mok TS, Kanekal S, Lin XR, et al. Pharmacokinetic study of intralesional cisplatin for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91:2369-77.
398. Madden MV, Krige JE, Bailey S, et al. Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut*. 1993;34:1598-600.
399. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;332:1256-61.

400. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol.* 1998;29:953-9.
401. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol.* 1998;29:129-34.
402. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology.* 1998;27:1578-83.
403. Geschwind JF, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: results of a metaanalysis. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:344-9.
404. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.
405. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002;224:47-54.
406. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164-71.
407. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC, Curley SA. Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: post-treatment management and complications. *J Surg Oncol.* 1995;60:116-21.
408. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:965-8.
409. Song SY, Chung JW, Han JK, et al. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:313-20.
410. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 1990;8:1108-14.

411. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology*. 1994;19:1115-23.
412. Huang YH, Wu JC, Chau GY, et al. Supportive treatment, resection and transcatheter arterial chemoembolization in resectable hepatocellular carcinoma: an analysis of survival in 419 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:315-21.
413. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, Teso S, Chiesura-Corona M, Feltrin GP. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28:334-40.
414. Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2000;88:50-7.
415. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2003;90:325-31.
416. Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Beaugrand M. Intra-arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:S1242-7.
417. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004;15:1661-6.
418. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial. *Cancer*. 1978;42:2149-56.
419. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer*. 1984;53:401-5.
420. Falkson G, MacIntyre JM, Schutt AJ, et al. Neocarzinostatin versus m-AMSA or doxorubicin in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 1984 ;2:581-4.
421. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG, Johnson LA, Scherman RC. Primary liver cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer*. 1984;54:970-7.

422. Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, et al. A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer*. 1987;60:2141-5.
423. Bezwoda WR, Weaving A, Kew M, Derman DP. Combination chemotherapy of hepatocellular cancer. Comparison of adriamycin + VM 26 + 5-fluorouracil with mAMSA + VM 26 + 5-fluorouracil. *Oncology*. 1987;44:207-9.
424. Falkson G, Cnaan A, Simson IW, et al. A randomized phase II study of acivicin and 4'-deoxydoxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma in an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1990;13:510-5.
425. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Eur J Cancer*. 1997;33:1784-8.
426. Falkson CI, Falkson G. A phase II evaluation of clofazimine plus doxorubicin in advanced, unresectable primary hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1999;57:232-5.
427. Daniele B, De Vivo R, Perrone F, et al. Phase I clinical trial of liposomal daunorubicin in hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Anticancer Res*. 2000;20:1249-51.
428. Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy*. 2001;47:359-65.
429. Benson AB 3rd, Mitchell E, Abramson N, et al. Oral eniluracil/5-fluorouracil in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2002;13:576-81.
430. Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul JL. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50:305-8.
431. Hong RL, Tseng YL. A phase II and pharmacokinetic study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51:433-8.
432. Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;54:385-90

433. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Takezako Y, Morizane C. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103:756-62.
434. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:750-6.
435. Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94:3186-91
436. Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpairaj S, et al. Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2003;89:1865-9.
437. Taieb J, Bonyhay L, Golli L, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer*. 2003;98:2664-70.
438. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*. 1988;62:479-83.
439. Aguayo A, Patt YZ. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;28:503-13.
440. McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol*. 1998;16:2246-52.
441. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:329-36.
442. Chia-Hsien Cheng J, Chuang VP, Cheng SH, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with radiotherapy and/or chemoembolization. *Int J Cancer*. 2001;96:243-52.
443. Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2184-9.



444. Leung WT, Lau WY, Ho S, et al. Selective internal radiation therapy with intra-arterial iodine-131-Lipiodol in inoperable hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 1994;35:1313-8.
445. Bhattacharya S, Novell JR, Dusheiko GM, Hilson AJ, Dick R, Hobbs KE. Epirubicin-Lipiodol chemotherapy versus 131iodine-Lipiodol radiotherapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1995;76:2202-10.
446. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;26:1156-61.
447. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet.* 1999;353:797-801.
448. Brans B, De Winter F, Defreyne L, et al. The anti-tumoral activity of neoadjuvant intra-arterial 131I-lipiodol treatment for hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001;16:333-8.
449. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2003;38:1237-41.
450. Farinati F, De Maria N, Fornasiero A, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 1992;37:659-62.
451. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1994;20:702-6.
452. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 1995;21:1535-42.
453. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology.* 1995;109:917-22.

454. Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des.* 2002;8:1013-9.
455. Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology.* 2002;36:1221-6.
456. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:218-22.
457. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.
458. Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD001024.
459. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology.* 2004;40:1361-9.
460. Chao Y, Chan WK, Huang YS, et al. Phase II study of flutamide in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1996;77:635-9.
461. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:411-7.
462. Chao Y, Chan WK, Wang SS, et al. Phase II study of megestrol acetate in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12:277-81.
463. Villa E, Ferretti I, Grottola A, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer.* 2001;84:881-5.

464. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut*. 1998;42:442-7.
465. Raderer M, Hejna MH, Muller C, et al. Treatment of hepatocellular cancer with the long acting somatostatin analog lanreotide in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2000;16:1197-201.
466. Rabe C, Pilz T, Allgaier HP, et al. Clinical outcome of a cohort of 63 patients with hepatocellular carcinoma treated with octreotide. *Z Gastroenterol*. 2002;40:395-400.
467. Samonakis DN, Moschandreas J, Arnaoutis T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with long acting somatostatin analogues. *Oncol Rep*. 2002;9:903-7.
468. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;36:687-91.
469. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. The role of sandostatin LAR in treating patients with advanced hepatocellular cancer. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1245-50.
470. Pan DY, Qiao JG, Chen JW, Huo YC, Zhou YK, Shi HA. Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2:211-5.
471. Slijkhuis WA, Stadheim L, Hassoun ZM, et al. Octreotide Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:333-338.
472. Chen X, Liu Z, Ai Z. Antineoplastic mechanism of Octreotide action in human hepatoma. *Chin Med J*. 2001;114:1167-70.
473. Jia WD, Xu GL, Xu RN, et al. Octreotide acts as an antitumor angiogenesis compound and suppresses tumor growth in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129:327-34.
474. Xidakis C, Kolios G, Valatas V, Notas G, Mouzas I, Kouroumalis E. Effect of octreotide on apoptosis-related proteins in rat Kupffer cells: a possible anti-tumour mechanism. *Anticancer Res*. 2004;24:833-41.

475. Notas G, Kolios G, Mastrodimou N, et al. Cortistatin production by HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line and distribution of somatostatin receptors. *J Hepatol.* 2004;40:792-8.
476. Liu HL, Huo L, Wang L. Octreotide inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25:1380-6.
477. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology.* 2000;32:228-32.
478. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 1993;17:389-94.
479. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000;31:54-8.
480. Kountouras J, Boura P, Karolides A, Zaharioudaki E, Tsapas G. Recombinant $\alpha 2$ interferon (α -IFN) with chemo-hormonal therapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology.* 1995;42:31-6.
481. Komorizono Y, Kohara K, Oketani M, et al. Systemic combined chemotherapy with low dose of 5-fluorouracil, cisplatin, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2003;48:877-81.
482. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1999;5:1676-81.
483. Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer.* 2000;88:1986-91.
484. Lu YS, Hsu C, Li CC, et al. Phase II study of combination doxorubicin, interferon-alpha, and high-dose tamoxifen treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:815-9.

485. Zhang ZL, Liu ZS, Sun Q. Effects of thalidomide on angiogenesis and tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma in nude mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11:216-20.
486. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer.* 2005;103:749-55.
487. Wang TE, Kao CR, Lin SC, et al. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide. *World J Gastroenterol.* 2004;10:649-53.
488. Hsu C, Chen CN, Chen LT, et al. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2003;65:242-9.
489. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005;103:119-25.
490. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1561-7.
491. Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Friedman SL, Moriwaki H. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol.* 2004;24:797-805.
492. Sano K, Takayama T, Murakami K, Saiki I, Makuuchi M. Overexpression of retinoic acid receptor alpha in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3679-83.
493. Yasuda I, Shiratori Y, Adachi S, et al. Acyclic retinoid induces partial differentiation, down-regulates telomerase reverse transcriptase mRNA expression and telomerase activity, and induces apoptosis in human hepatoma-derived cell lines. *J Hepatol.* 2002;36:660-71.
494. Clerici C, Castellani D, Russo G, et al. Treatment with all-trans retinoic acid plus tamoxifen and vitamin E in advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2004;24:1255-60.
495. Noguchi R, Yoshiji H, Kuriyama S, et al. Combination of interferon-beta and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates murine hepatocellular carcinoma development and angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2003;9:6038-45.

496. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1073-8.
497. Gerolami R, Uch R, Brechot C, Mannoni P, Bagnis C. Gene therapy of hepatocarcinoma: a long way from the concept to the therapeutical impact. *Cancer Gene Ther.* 2003;10:649-60.
498. Mohr L, Yeung A, Aloman C, Wittrup D, Wands JR. Antibody-directed therapy for human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S225-31
499. Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S232-41.
500. Fodera D, D'Alessandro N, Cusimano A, et al. Induction of Apoptosis and Inhibition of Cell Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells by COX-2 Inhibitors. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1028:440-9.
501. Koga H. Hepatocellular carcinoma: is there a potential for chemoprevention using cyclooxygenase-2 inhibitors? *Cancer.* 2003;98:661-7.
502. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 2001;84:886-91.
503. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain.* 2005;128:7-17.
504. Powderly WG. Antiretroviral therapy in patients with hepatitis and HIV: weighing risks and benefits. *Clin Infect Dis.* 2004;38:S109-13.
505. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004;38:S90-7.
506. Seeff LB. Introduction: The burden of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S1-4.
507. Theodoropoulos G, Archimandritis A, Angelopoulos B. Letter: Australia antigen and malignant hepatoma. *Ann Intern Med.* 1975;82:809-10.

508. Trichopoulos D, Tabor E, Gerety RJ, et al. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet*. 1978;2:1217-9.
509. Hadziyannis SJ, Giannoulis G, Hadziyannis E, et al. Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1993;17:S72-7.
510. Goritsas CP, Athanasiadou A, Arvaniti A, Lampropoulou-Karatza C. The leading role of hepatitis B and C viruses as risk factors for the development of hepatocellular carcinoma. A case control study. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:220-4.
511. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control*. 2000;11:171-5.
512. Kouroumalis EA, Skordilis PG, Moschandrea J, et al. Natural history of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:981-8.
513. Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hepat*. 2003;10:450-4.
514. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol*. 1996;12:21-5.
515. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:553-8.
516. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
517. Sherlock S. Viruses and hepatocellular carcinoma. *Gut*. 1994;35:828-32.
518. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182-8.

519. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol*. 2004;11:18-25.
520. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:479-86.
521. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat*. 2002;9:243-57.
522. Yotsuyanagi H, Hashidume K, Suzuki M, Maeyama S, Takayama T, Uchikoshi T. Role of hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:181S-185S.
523. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*. 1999;341:22-6.
524. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, et al. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer*. 2000;88:2478-86.
525. Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, et al. HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J Med Virol*. 2003;71:492-8.
526. Shiota G, Oyama K, Udagawa A, et al. Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population: involvement of HBx and p53. *J Med Virol*. 2000;62:151-8.
527. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001;34:194-203.
528. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology*. 2001;34:204-6.
529. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*. 2001;41:652-8.

530. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;30:1059-63.
531. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29:328-33.
532. Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 1984;87:688-94.
533. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;8:29-36.
534. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:616-27.
535. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med*. 1986;61:945-55.
536. Kessler II. Cancer mortality among diabetics. *J Natl Cancer Inst*. 1970;44:673-86.
537. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer*. 1997;73:204-7.
538. Adami HO, Chow WH, Nyren O, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1472-7.
539. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1820-6.
540. Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1360-5.
541. Kahn CR. The riddle of tumour hypoglycaemia revisited. *Clin Endocrinol Metab*. 1980;9:335-60.
542. McFadzean AJ, Yeung RT. Hypoglycaemia on primary carcinoma of the liver. *Arch Intern Med*. 1956;98:720-31.



543. McFadzean AJ, Yeung RT. Further observations on hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma. *Am J Med.* 1969;47:220-35.
544. Yeung RT. Hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma: a review. *Hong Kong Med J.* 1997;3:297-301.
545. Zapf J. Role of insulin-like growth factor II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumor hypoglycemia. *Horm Res.* 1994;42:20-6.
546. Izumi R, Shimizu K, Ii T, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology.* 1994;106:720-7.
547. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest.* 1994;93:1321-5.
548. Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217:143-52.
549. Bousquet C, Puente E, Buscail L, Vaysse N, Susini C. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy.* 2001;47:S30-9.
550. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther.* 2004;102:61-85.
551. Woltering EA, Watson JC, Alperin-Lea RC, et al. Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs.* 1997;15:77-86.
552. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy.* 2001;47:S1-29.
553. Hemingway DM, Jenkins SA, Cooke TG. The effects of sandostatin (Octreotide, SMS 201-995) infusion on splanchnic and hepatic blood flow in an experimental model of hepatic metastases. *Br J Cancer.* 1992;65:396-8.
554. Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs.* 1997;53:681-99.

555.Lancranjan I, Atkinson AB. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. Sandostatin LAR Group. Pituitary. 1999;1:105-14.

