



# ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ, ΤΗΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Καλαμπόκης Γεώργιος<sup>1</sup>, Δεσπότης Γρηγόριος<sup>1</sup>, Χρηστάκη Μαρία<sup>1</sup>, Τσιάκας Ηλίας<sup>1</sup>, Φίλιππας-Ντεκούαν Σεμπάστιαν<sup>1</sup>, Μπαλταγιάννης Γεράσιμος<sup>2</sup>, Χριστοδούλου Δημήτριος<sup>2</sup>, Μηλιώνης Χαράλαμπος<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Α' Παθολογική Κλινική, <sup>2</sup>Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και οι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του δεν έχουν προσδιοριστεί επαρκώς σε κλινικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών.

## ΣΚΟΠΟΣ

Να διερευνηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης και η θνητότητα του ΗΚΚ σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και ο ρόλος της βαρύτητας της κίρρωσης, της κατανάλωσης αλκοόλ και του διαβήτη.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν αναδρομικά 440 ασθενείς με αλκοολική κίρρωση (διάγνωση:1/2000-6/2017) με παρακολούθηση στο νοσοκομείο μας και κατανάλωση αλκοόλ μέχρι την διάγνωση της κίρρωσης. Ο ΗΚΚ διαγνώστηκε απεικονιστικά ή/και βιοψτικά. Εκτιμήθηκαν το φύλο, η ηλικία, το MELD score, το Child-Pugh στάδιο, ρήξη αντιρρόπησης ( $\geq 1$ :ασκίτης, κίρροραγία, εγκεφαλοπάθεια), η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης, η παρουσία διαβήτη και η θνητότητα (σχετιζόμενη με το ΗΚΚ/άλλες επιπλοκές της κίρρωσης).

## Στατιστική ανάλυση

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 26.0. Η σύγκριση των παραγόντων μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν και αυτών που δεν εμφάνισαν ΗΚΚ έγινε με το Student's t-test (means $\pm$ SEM) και το Pearson's Chi-square test. Η πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ και η επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ εκτιμήθηκαν με Kaplan-Meier ανάλυση και οι διαφορές μεταξύ διαφόρων υποομάδων ασθενών συγκρίθηκαν με το log rank test. Η ανεξάρτητη συσχέτιση παραγόντων με την εμφάνιση και την θνητότητα του ΗΚΚ έγινε με Cox regression ανάλυση. Το επίπεδο σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε το  $p < 0.05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το συνολικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 51.9 $\pm$ 1.8 μήνες. ΗΚΚ διαγνώστηκε σε 48 ασθενείς (10.9%) μετά από 40.3 $\pm$ 5 (5-144) μήνες.

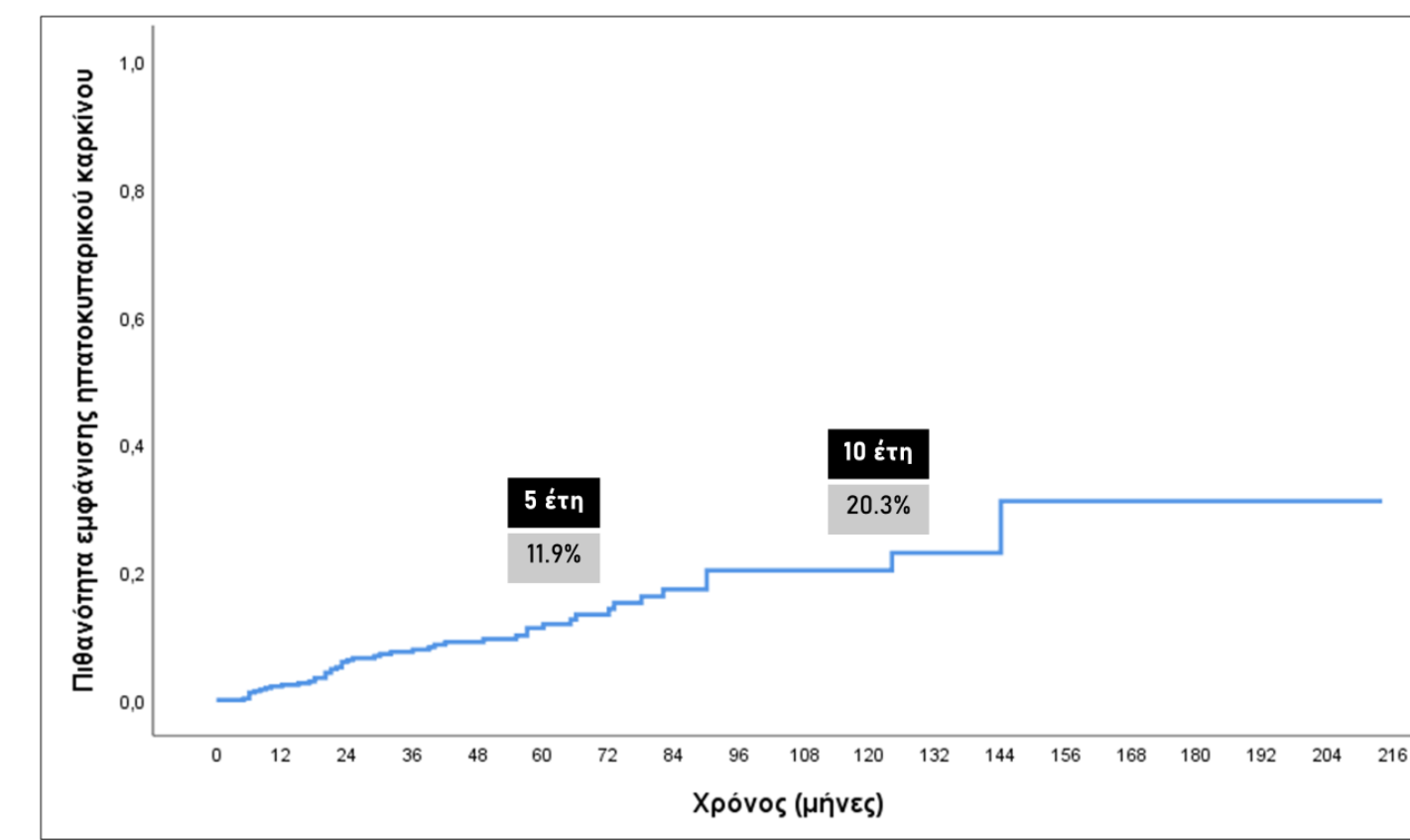
**Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ:** Η πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ στα 5 και 10 έτη ήταν 11.9% και 20.3% (Διάγραμμα 1), αντίστοιχα, με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος στα υψηλότερα Child-Pugh στάδια ( $p=0.002$ ) (Διάγραμμα 2). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση στα 5 (11.4%-12.6%) και 10 έτη (17.7%-21.9%) από την διάγνωση της κίρρωσης. Ωστόσο, συγκρίνοντας τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ρήξη αντιρρόπησης στην παρακολούθηση και το σύνολο των ασθενών με ρήξη αντιρρόπησης (στη διάγνωση της κίρρωσης και νεοεμφανιζόμενη), η τελευταία ομάδα ασθενών είχε σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ έναντι αυτών με αντιρροπούμενη κίρρωση στα 5 (17.9%-4.6%; $p=0.02$ ) και 10 έτη (28.4%-4.6%; $p<0.001$ ) (Διάγραμμα 3). Συγκριτικά με την αποχή, η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ: 18.7%-6.2%; $p=0.001$  στα 5 και 35.3%-11.3%; $p<0.001$  στα 10 έτη (Διάγραμμα 4). Οι ασθενείς με διαβήτη έναντι αυτών χωρίς διαβήτη εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ στα 6 έτη: 22.5%-12.4%; $p=0.05$  (Διάγραμμα 5).

**Cox regression analysis:** Διερευνήθηκε η ανεξάρτητη συσχέτιση της εμφάνισης ΗΚΚ με τους εξής παράγοντες: ηλικία, φύλο, MELD score, Child-Pugh στάδιο, ρήξη αντιρρόπησης, μη διακοπή αλκοόλ και διαβήτη. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση όλοι οι παράγοντες εκτός της ηλικίας και του φύλου ήταν σημαντικοί ( $p<0.05$ ). Πραγματοποιήθηκαν δύο πολυπαραγοντικές αναλύσεις, η πρώτη με το MELD score και η δεύτερη με το Child-Pugh στάδιο (χρονικές μεταβλητές: η εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης και ο διαβήτης). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΗΚΚ ήταν η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ ( $p<0.001$ ) και η ρήξη αντιρρόπησης ( $p=0.001$ ) και στις δύο αναλύσεις (Πίνακας 1).

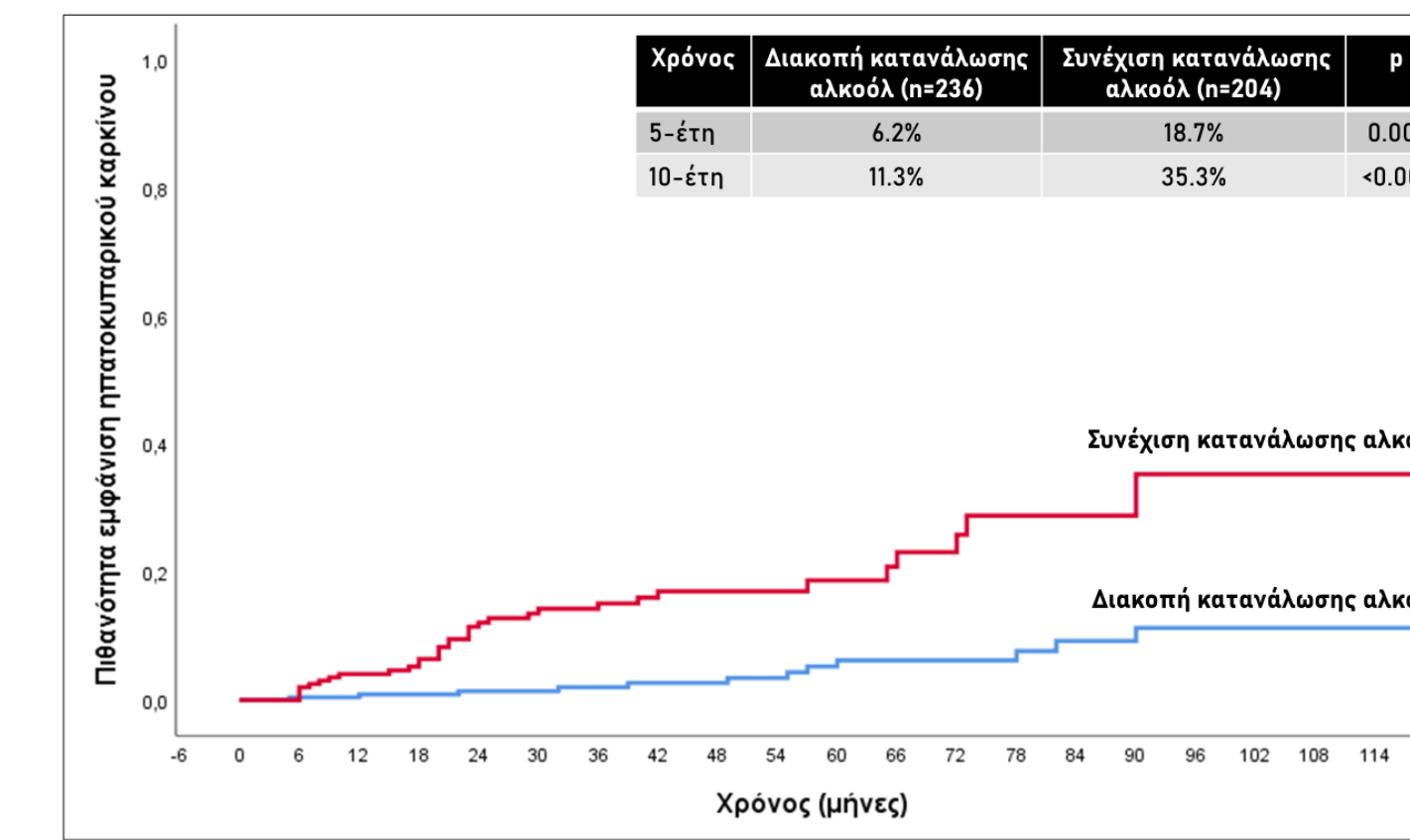
**Ετήσια επίπτωση ΗΚΚ:** στο σύνολο των ασθενών ήταν 2.58% και ήταν 4πλάσια σε αυτούς που συνέχισαν την κατανάλωση αλκοόλ έναντι αυτών που απείχαν (4.86%-1.27%) και σε αυτούς με ρήξη αντιρρόπησης έναντι αυτών που διατήρησαν την αντιρρόπηση (4.2%-1.01%).

**Θνητότητα:** Η επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ στο 1<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> έτος ήταν 74.9% και 11.6%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς υψηλότερου Child-Pugh σταδίου είχαν μικρότερη ετήσια επιβίωση (Α/Β/С:87%/81.3%/33%; $p=0.002$ ) (Διάγραμμα 6). Η 4-ετής επιβίωση ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση έναντι αυτών με αντιρροπούμενη (5.8%-51.9%; $p<0.001$ ) (Διάγραμμα 7) και σε αυτούς που συνέχισαν να καταναλώνουν αλκοόλ έναντι αυτών που διέκοψαν (43.1%-3.5%; $p<0.001$ ) (Διάγραμμα 8).

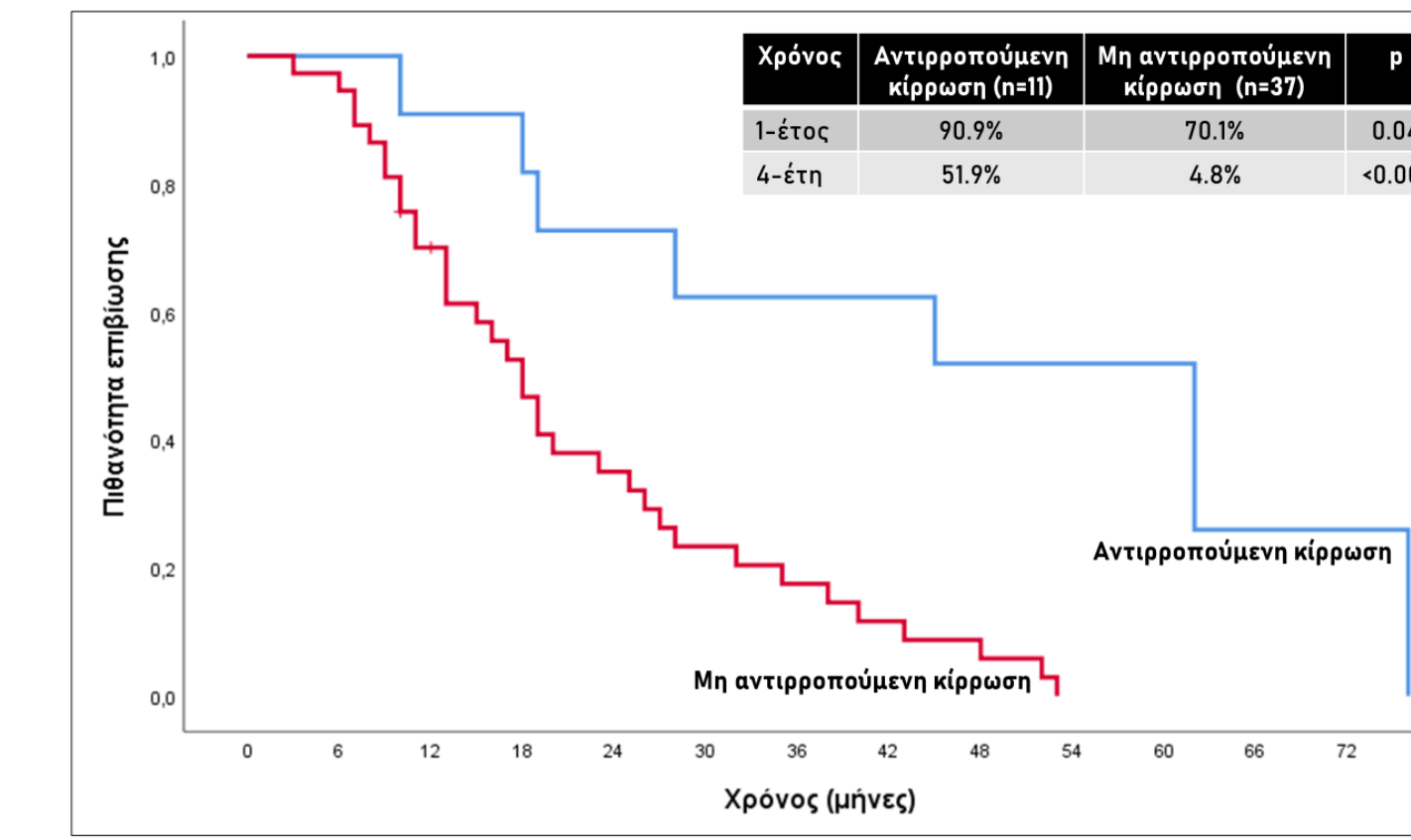
**Cox regression analysis:** Στην μονοπαραγοντική ανάλυση όλοι οι παράγοντες εκτός της ηλικίας και του φύλου ήταν σημαντικοί ( $p<0.05$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση με συμμετοχή του MELD score, ανεξάρτητοι παράγοντες συσχέτισης με την θνητότητα ήταν το MELD score ( $p=0.03$ ) και η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ ( $p=0.009$ ) και με συμμετοχή του Child-Pugh σταδίου, το Child-Pugh στάδιο ( $p=0.03$ ) και η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ ( $p=0.03$ ) (Πίνακας 2).



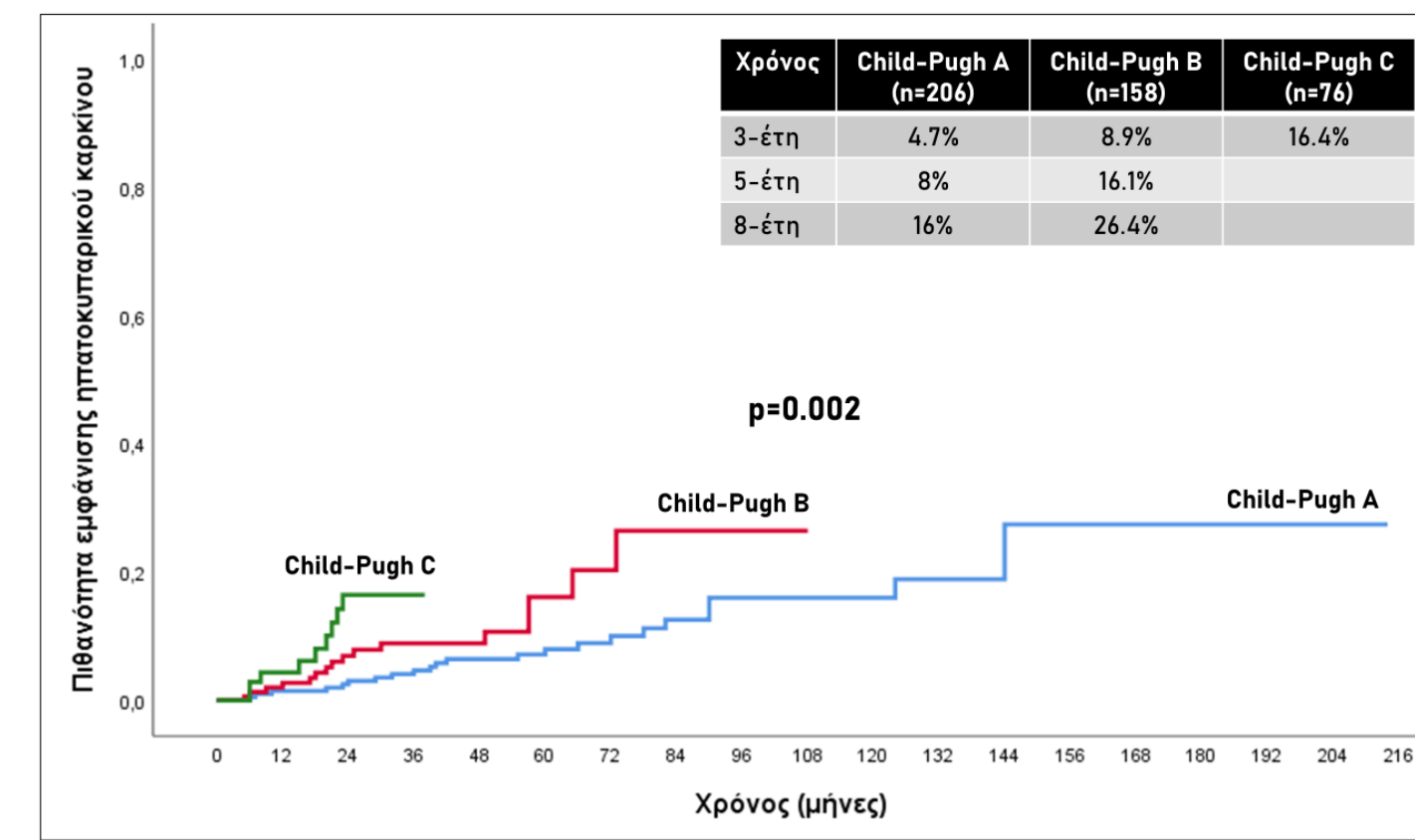
Διάγραμμα 1. Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ στο σύνολο των ασθενών



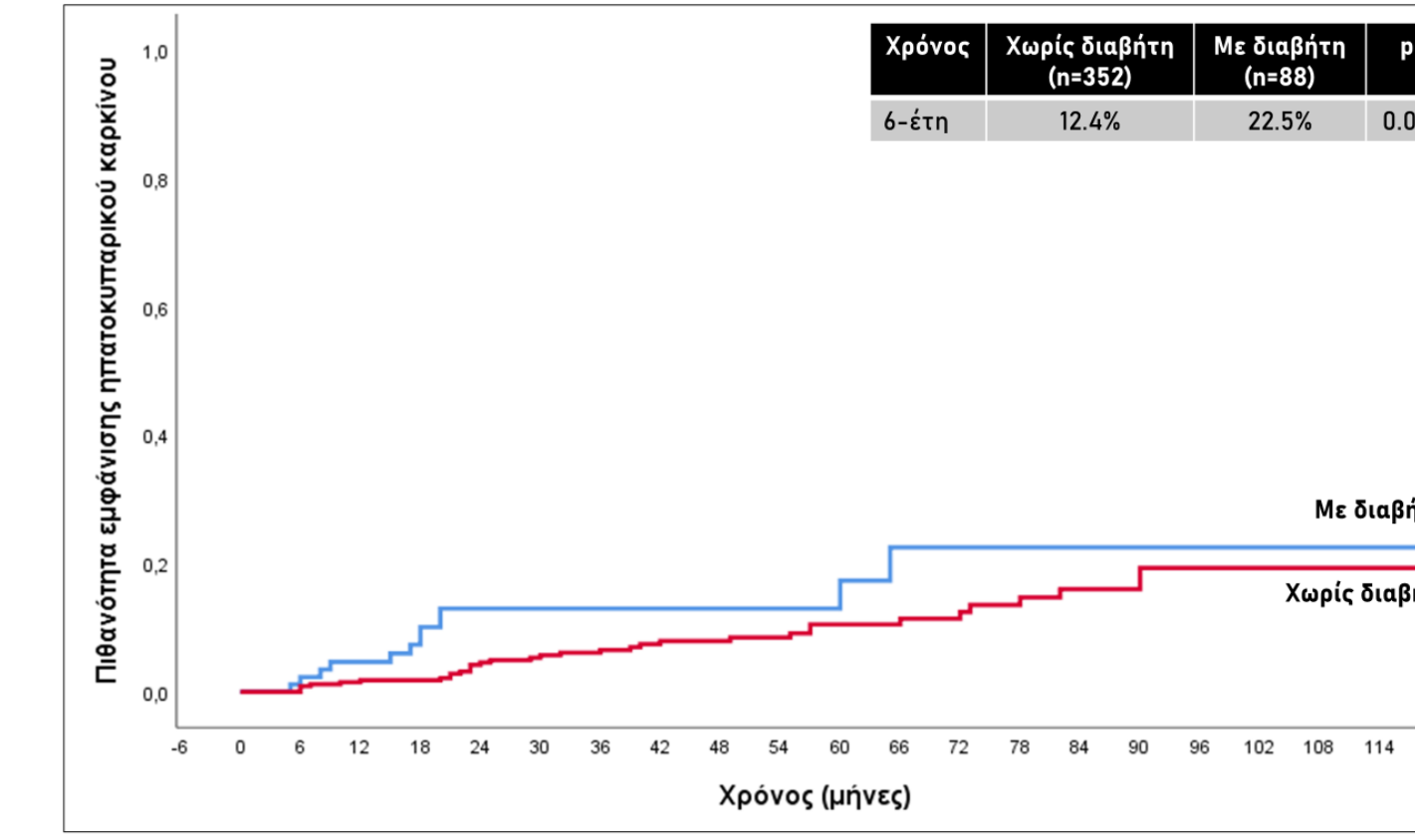
Διάγραμμα 4. Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ με βάση την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης



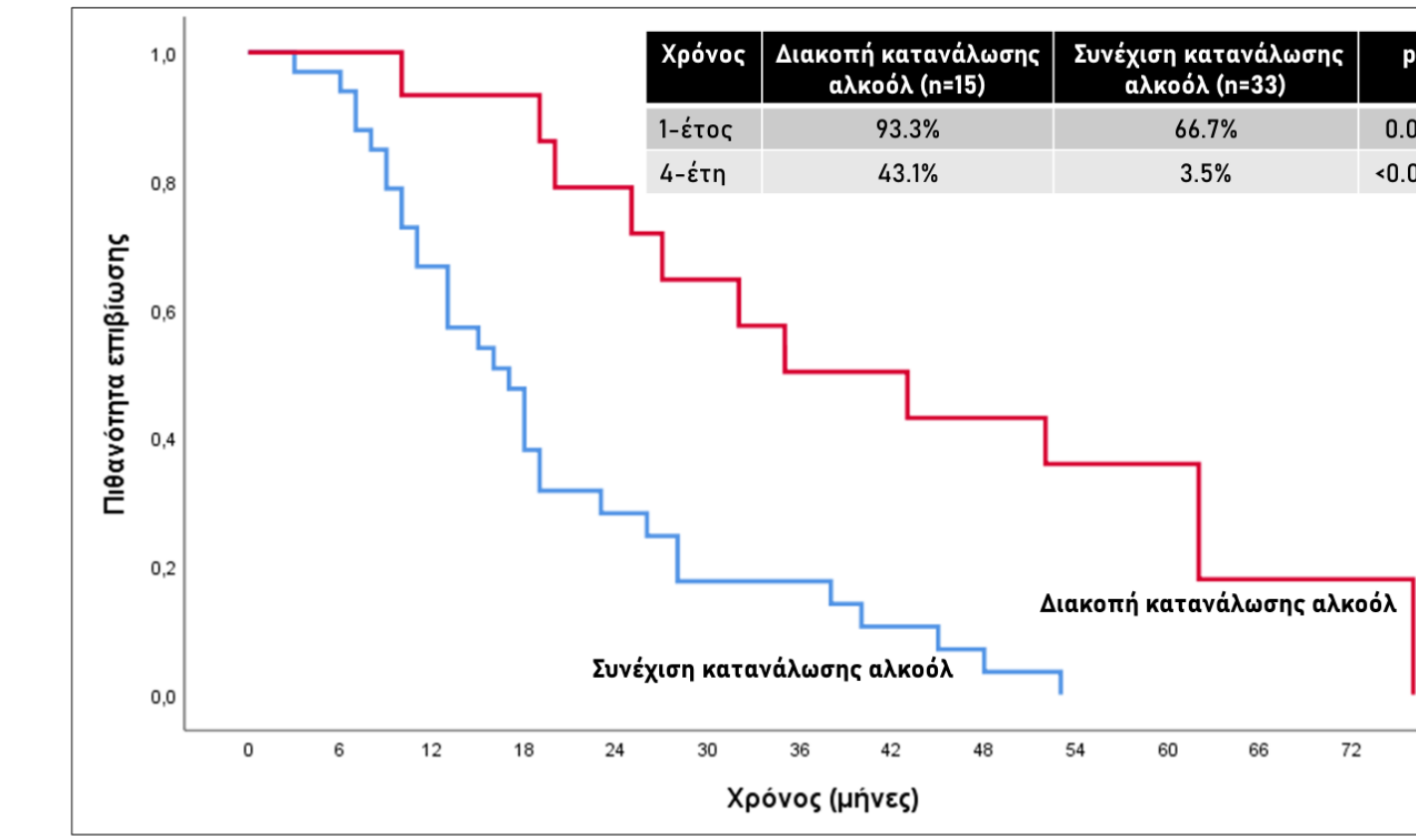
Διάγραμμα 7. Επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ με βάση την ρήξη αντιρρόπησης



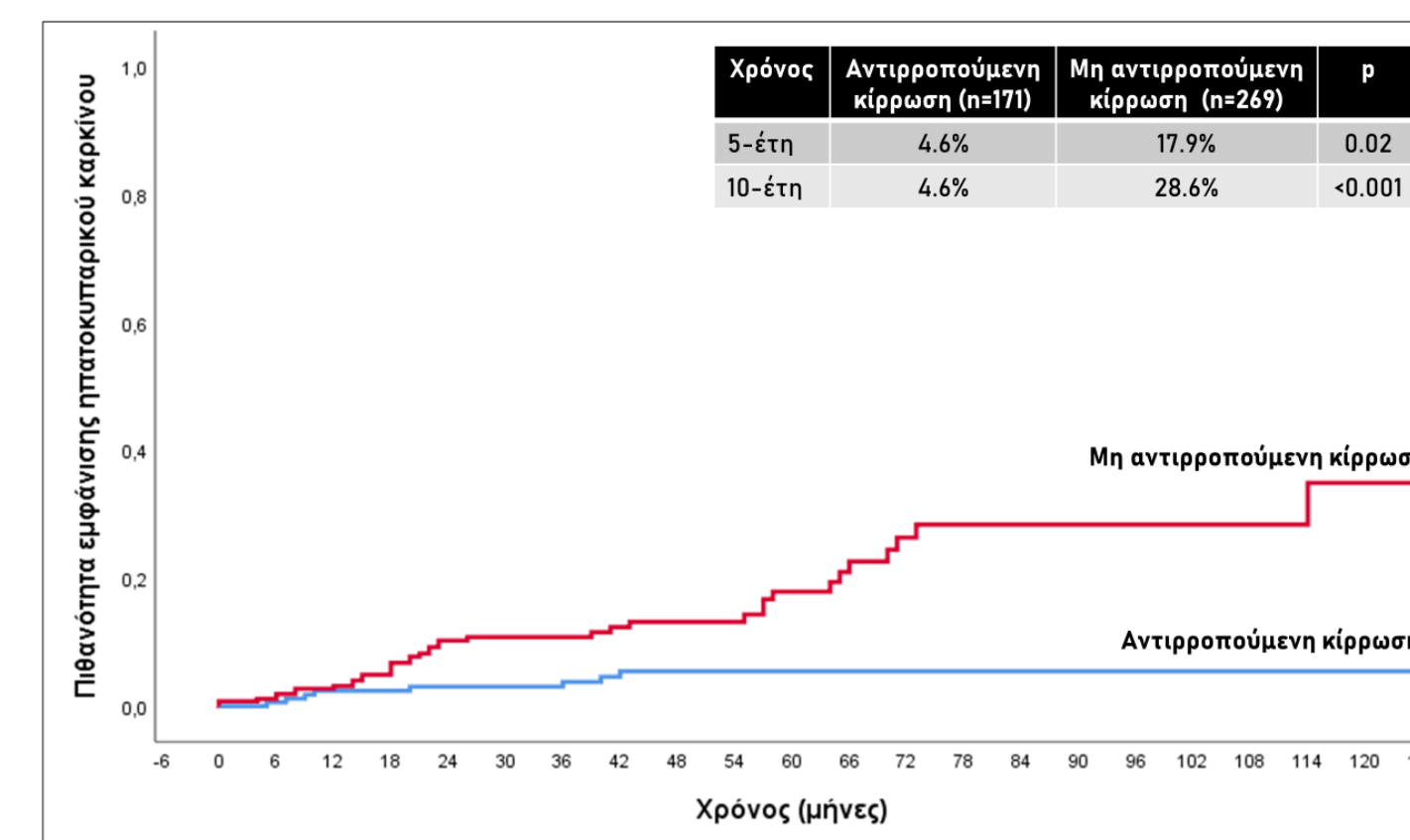
Διάγραμμα 2. Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ με βάση την Child-Pugh σταδιοποίηση



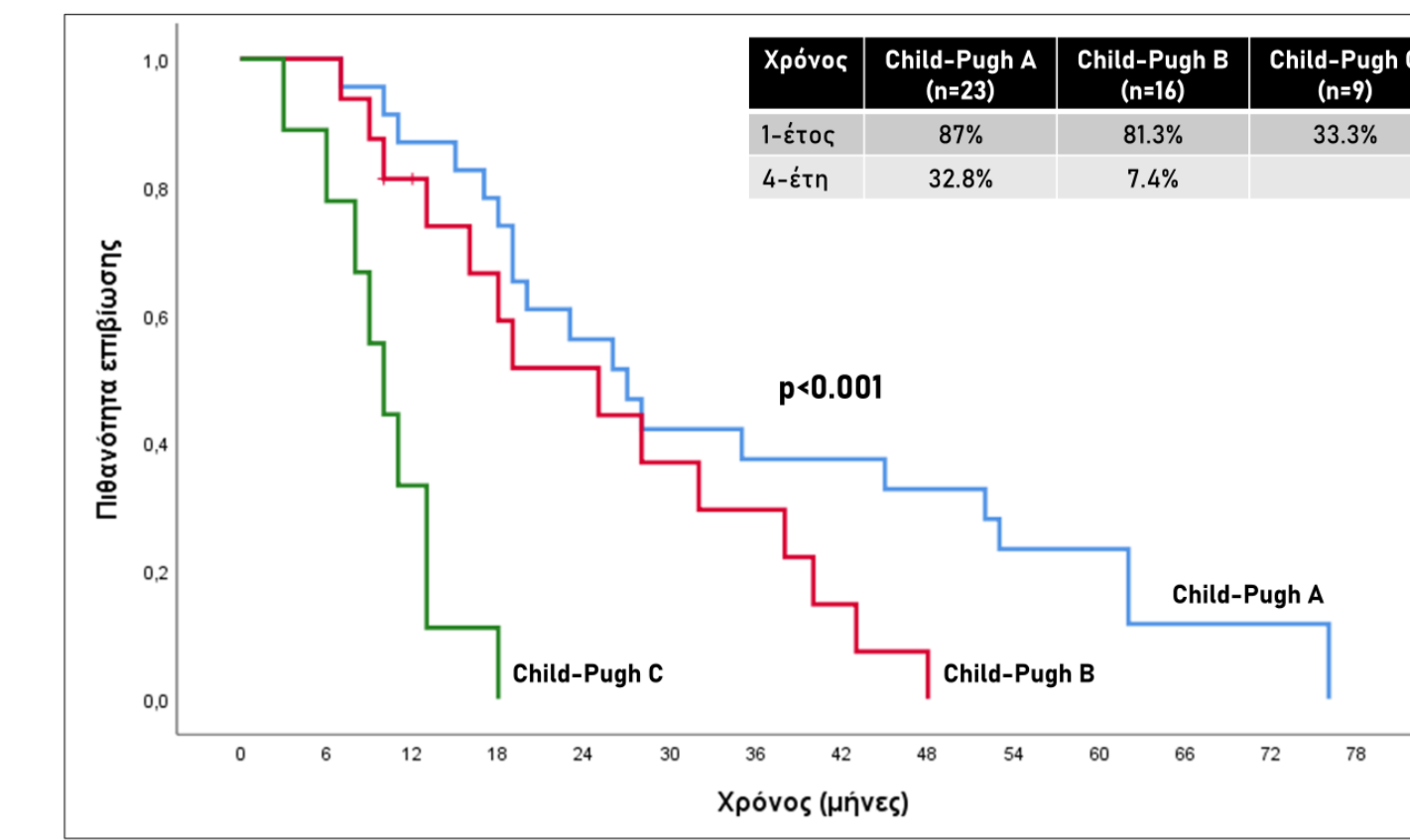
Διάγραμμα 5. Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη



Διάγραμμα 8. Επιβίωση με βάση την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση της κίρρωσης



Διάγραμμα 3. Πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ με βάση την ρήξη αντιρρόπησης



Διάγραμμα 6. Επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ με βάση την Child-Pugh σταδιοποίηση

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση και η θνητότητα του ΗΚΚ στην αλκοολική κίρρωση είναι υψηλή. Σημαντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΗΚΚ είναι η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ και η ρήξη αντιρρόπησης ενώ για την πρόγνωση η συνεχιζόμενη κατανάλωση αλκοόλ και η βαρύτητα της κίρρωσης.