

AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review.

Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB.

Περίληψη άρθρου

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας με τεράστιο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Επηρεάζει περισσότερο από το 25% του πληθυσμού στις ΗΠΑ και παγκοσμίως, εκ των οποίων ο 1 στους 4 ενδέχεται να πάσχει από μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Η NASH συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα λόγω των επιπλοκών της κίρρωσης, της ηπατικής ανεπάρκειας και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Πρόσφατα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι το ΗΚΚ αποτελεί την πέμπτη πιο συχνή κακοήθεια και είναι παγκοσμίως η δεύτερη πιο συχνή σχετιζόμενη με κακοήθεια αιτία θανάτου και η NAFLD έχει αναγνωριστεί ως ένας ταχέως αναδύμενος παράγοντας κινδύνου για αυτήν την κακοήθεια. Οι σχετιζόμενες με την NAFLD επιπλοκές του ήπατος αναμένεται να γίνουν η πρώτη ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος μέσα στην επόμενη δεκαετία. Παρά τις ενδείξεις ότι το σχετιζόμενο με NAFLD ΗΚΚ μπορεί να εμφανιστεί εν τη απουσία κίρρωσης, αυτό συχνά διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια και συσχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά λήψης θεραπευτικής αγωγής και με χειρότερη επιβίωση, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν περιορισμένες οδηγίες/συστάσεις για την επαγρύπνηση του ΗΚΚ σε ασθενείς με NAFLD χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση. Σήμερα υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για να καθοδηγήσουν τους κλινικούς γιατρούς όσον αφορά στο ποιοι ασθενείς με NAFLD θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ΗΚΚ, τα βέλτιστα εργαλεία ελέγχου, την συχνότητα της παρακολούθησης και την επίδραση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή και τη νόσο. Εδώ παρουσιάζουμε μια ανασκόπηση βασισμένη σε αποδείξεις όσον αφορά στον κίνδυνο για εμφάνιση ΗΚΚ σε ασθενείς με NAFLD και παρέχουμε δηλώσεις Συμβουλών Βέλτιστης Πρακτικής που απευθύνονται σε βασικά θέματα την κλινικής διαχείρισης αυτών των ασθενών.

Σχόλιο άρθρου

Σήμερα, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) είναι η πιο συχνή αιτία ηπατοπάθειας παγκοσμίως. Αποτελείται από το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (NAFL) και την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) η οποία μπορεί να προκαλέσει προχωρημένη ίνωση, κίρρωση και ΗΚΚ με σημαντική σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα. Ως η «ηπατική» συνισταμένη του μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση. Πρόκειται για ένα νόσημα που μέχρι πρόσφατα μάλλον αμφισβητούνταν με αποτέλεσμα να μην διαθέτουμε ικανοποιητικές κατευθυντήριες οδηγίες, με τις πληρέστερες να προέρχονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, ενώ το AASLD στις οδηγίες του 2018 δεν συνιστούσε παρακολούθηση για ΗΚΚ, παρά μόνο αυξημένη επαγρύπνηση.

Οι Loomba και συνεργάτες στο τεύχος του Μαρτίου του 2020 του Gastroenterology διατυπώνουν συστάσεις και καθοδήγηση για διάφορα κλινικά σημαντικά θέματα στους ασθενείς με NAFLD όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ, την παρακολούθηση για ΗΚΚ και τις παρεμβάσεις σε αυτούς τους ασθενείς. Οι δηλώσεις Συμβουλών Βέλτιστης Πρακτικής που καταγράφονται στο άρθρο έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία.

1. Σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση σε έδαφος NAFLD θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση για ΗΚΚ. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι εφόσον οι μελέτες έχουν διαπιστώσει κίνδυνο ΗΚΚ στους ασθενείς με NAFLD κίρρωση >1,5% κατ' έτος (1-3%) η αναλογία κόστους-οφέλους δικαιολογεί την τακτική παρακολούθηση για ΗΚΚ σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ή με μη αντιρροπούμενη που είναι ενταγμένοι σε λίστα μεταμόσχευσης ήπατος.
2. Ασθενείς με NAFLD και μη επεμβατικούς δείκτες που καταδεικνύουν προχωρημένη ηπατική ίνωση θα πρέπει να αξιολογούνται για παρακολούθηση για ΗΚΚ. α) point of care tests: AST/ALT, AST/platelets, FIB-4, NAFLD fibrosis score β) εξειδικευμένα τεστ ορού ή πλάσματος: ELF, Fibrospect 2, Fibrometer, Fibrosure, γ) μη επεμβατική απεικόνιση: Fibroscan, ARFI, MRE. Συγκεκριμένα συνιστούν τον συνδυασμό 2 μη επεμβατικών δεικτών της ίνωσης (κάθε ένα από μια διαφορετική ομάδα εξετάσεων) και την παρακολούθηση για ΗΚΚ εάν και τα δύο τεστ καταδεικνύουν προχωρημένη ίνωση (ακόμη και εν τη απουσία βιοψίας ή τυπικής απεικόνισης). Προτείνουν όμως για την μεγιστοποίηση της ειδικότητας να χρησιμοποιούνται υψηλότερα όρια (π.χ FIB-4>2.67, ELF>11.3, 16.1 kPa στο Fibroscan και 5 kPa στην MRE)

3. Ασθενείς με NAFLD και απουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης δεν θα πρέπει να παρακολουθούνται για ΗΚΚ (0.02% ετήσιος κίνδυνος). Υπάρχει όμως σχόλιο για πιθανούς γενετικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ΗΚΚ σε αυτούς τους ασθενείς (π.χ. PNPLA3 αλληλίο) ή έχουν πιθανώς προστατευτική δράση (π.χ. HSD17B13), αλλά εφόσον αυτά δεν μπορούν να εφαρμοστούν στον γενικό πληθυσμό, δεν δικαιολογούν τον έλεγχο ρουτίνας για ΗΚΚ.
4. Θα πρέπει να τεκμηριώνεται η υπερηχογραφικά επαρκής αξιολόγηση του ηπατικού παρεγχύματος για εστιακές βλάβες ενδεικτικές ΗΚΚ σε ασθενείς με NAFLD
5. Εάν η ποιότητα του υπερηχογραφήματος δεν είναι ικανοποιητική (π.χ. λόγω παχυσαρκίας), ο επόμενος έλεγχος θα πρέπει να γίνεται είτε με αξονική τομογραφία είτε με μαγνητική τομογραφία, με ή χωρίς AFP, κάθε 6 μήνες. Η «αστοχία του υπερηχογραφήματος υπολογίζεται στο 20% και αυξάνει περισσότερο με την παχυσαρκία. Προτείνεται να γίνεται από πιστοποιημένο ακτινολόγο, να αξιολογείται βάσει των κριτηρίων Liver Imaging Reporting του 2017 (A-C). Λόγω αυξημένου κόστους και μικρού οφέλους, CT και MRI θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε NAFLD κίρρωση και μόνο σε εκείνους με χαμηλή ποιότητα υπερηχογραφήματος (0). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η επιλογή της απεικόνισης και το μεσοδιάστημα της παρακολούθησης σε αυτούς τους ασθενείς σε συνδυασμό με μέτρηση της AFP απαιτεί περισσότερες μελέτες.
6. Ασθενείς με NAFLD κίρρωση θα πρέπει να συμβουλεύονται να απέχουν από το αλκοόλ και το κάπνισμα. Πολλαπλές μελέτες ενισχύουν τη γνώση ότι κάπνισμα και η σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ (>7 αλκοολικές μονάδες/ημέρα) επιταχύνουν την εξέλιξη της ίνωσης, αυξάνουν τον κίνδυνο ΗΚΚ και την σχετιζόμενη με το ΗΚΚ θνητότητα.
7. Ενθαρρύνεται η βέλτιστη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας με υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με NAFLD και προχωρημένη ηπατική ίνωση οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ. Πολλαπλές μελέτες ενισχύουν τη γνώση ότι ΣΔ και υπερλιπιδαιμία αποτελούν παράγοντες κινδύνου και NAFLD. Ειδικότερα, βάσει μελετών οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η μετφορμίνη συσχετίζεται με σημαντική μείωση της επίπτωσης του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση και ΣΔ, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Από την άλλη πλευρά, οι στατίνες δεν εμφανίζουν συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό DILI σε ασθενείς με NAFLD, συνεπώς θεωρούνται ασφαλείς, ενώ ενδεχομένως μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ.

8. Ενθαρρύνεται η βέλτιστη αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών, φαρμακευτικής αγωγής, ενδοσκοπικών ή βαριατρικών πρακτικών σε ασθενείς με NAFLD που έχουν προχωρημένη ίνωση και αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για NAFLD, προχωρημένη ίνωση και ΗΚΚ σε NAFLD. Οι υπάρχουσες μελέτες μείωσης του βάρους καταδεικνύουν συνολικότερα όφελος (μείωση στεάτωσης, ενδεχομένως της ίνωσης, βελτίωση των σχετιζόμενων με την NAFLD αποτελεσμάτων), αλλά απαιτούνται και άλλες έρευνες για τη διαπίστωση ευεργετικών αποτελεσμάτων στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ΗΚΚ.

Θα είναι ενδιαφέρον να παρακολουθήσουμε την εξέλιξη της γνώσης και των κατευθυντήριων οδηγιών των διεθνών εταιρειών μελέτης του ήπατος για ένα νόσημα όπως η NAFLD που αφορά εκατομμύρια ανθρώπους, αλλά μόνο σε μικρό ποσοστό αυτών εμφανίζει σημαντική ηπατοπάθεια. Οι μη επεμβατικοί δείκτες και οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ ενδεχομένως βοηθήσουν στην αναγνώριση του πληθυσμού που διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053/> [Epub ahead of print]

Βιβλιογραφία

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, *Obes Facts*. 2016 May;9(2):65-90
2. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264–1281

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινική & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας