РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ, ПРЕМИНАЛИ ПРЕЗ КЛИНИКАТА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ НА УМБАЛ СВ. МАРИНА – ВАРНА

Банова-Чакърова С., И. Иванова, А. Атанасова, И. Коцев

Key words: *hepatocellular carcinoma; risk factors, cirrhosis, chronic hepatitis, diabetes mellitus*

Увод

Първичният чернодробен рак е петия по честота рак и е третата причина за смърт сред карциномите в света. (1,2) Хепатоцелуларният карцином (ХЦК), е най-честият хистологичен тип първичен чернодробен рак. Честота на заболяването нараства през последните години включително и в България. Възникването му се свързва с множество рискови фактори – хроничен вирусен хепатит С и/или В, чернодробна цирроза с вирусна и/или невирусна етиология, автоимунен хепатит, Болест на Уилсън, хемохроматоза, първична билиарна цирроза.

Цел

Представеното ретроспективно изследване има за цел да се определят и анализират рисковите фактори, водещи до развитието на ХЦК и да се оцени ролята на НАСХ, захарен диабет, метаболитен синдром и някои хранителни навици в патогенезата на ХЦК, чрез проследяване на предразположените групи пациенти.

Материали и методи

За постигане целта на нашето изследване са проследени преминалите през клиниката пациенти, на които е поставена диагноза „Хепатоцелуларен карцином“. За периода 2005-2015г са преми-

Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене, УМБАЛ Св. Марина, Варна

Distribution of risk factors in patients with hepatocellular carcinoma who have gone through the clinic of gastroenterology, hepatology and nutrition in UMHAT St. Marina-Varna

**Banova-Chakarova S.,
I. Ivanova, A. Atanasova,
I. Kotsev**

INTRODUCTION Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common histological type of primary liver cancer. Its occurrence is associated with many risk factors - chronic viral hepatitis C and/or B, hepatic cirrhosis with viral and/or non-viral etiology. **AIM:** The presented retrospective study aims to identify and analyze the risk factors leading to the development of HCC. To assess the role of NASH, diabetes, metabolic syndrome and dietary habits in the pathogenesis of HCC by tracking susceptible populations. **MATERIAL AND METHODS:** For this purpose, 222 patients with HCC were traced. The diagnosis is based on the performed laboratory, imaging and histological examinations. **RESULTS:** In our cohort, patients with underlying liver cirrhosis were 77% (63% decompensated), followed by chronic viral hepatitis B and / or C 65%. In case of chronic hepatitis, viral replication was investigated - 75% have HBV DNA > 2,000 IU / ml, 85% > HCV RNA > 300,000 IU / ml. The share of other established liver diseases - Wilson's disease - 1%; hemochromatosis - 0.4%; autoimmune hepatitis - 0.4%. The distribution to additional factors is di-

abetes mellitus 40%; metabolic syndrome 17%, NASH - 9%. With alcohol abuse - 63% of those surveyed, and smokers are 13%. CONCLUSION: Knowing the risk factors will allow for the development of accurate screening programs, which will increase an early diagnosis of HCCs and thus improve the prognosis for patients.

нали 14 436 пациента с хронично чернодробно заболяване, като при 222 се открива първичен чернодробен рак (1,5%). В хода на изследването е използван стандартен клиничен метод: анамнеза, физикален преглед, демографски данни, абдоминална ехография (222), оригинален въпросник. За определяне вида на установените огнищни чернодробни лезии допълнително са извършени (КУУЗ) контрастно-усилена ехография (n=104), и/или компютър томография (КТ) (n=182) и магнитно резонансна томография (МРТ) (n=23). Диагнозата е потвърдена хистологично в 47% (n=105) от случаите чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) и/или tru-cut биопсия, извършени под ехографски или скенерографски контрол. За оценка стадия на заболяването са използвани следните класификации: Child Pugh (за определяне тежестта на чернодробната цирроза, ако има такава), Барселонска класификация за чернодробен рак (BCLC) за определяне тежестта и терапевтичния подход при пациентите с ХЦК.

При анализа на получените данни е използван пакет за математическо-статистическа обработка SPSS v 17.0.

Резултати

В изследваната група преобладават мъже 71% (159) на средна възраст 60 ±12,48 години. При 77% (172) от тях се установи чернодробна цирроза, като в 65% от случаите е в стадий на декомпенсация с наличие на асцит и/или чернодробна енцефалопатия.

При 65% (146) се установява хроничен вирусен хепатит В и/или С. При пациентите с HBV хепатит също преобладават тези в стадий на чернодробна цирроза. В нашата кохорта давността на HBV инфекцията, преди поставяне на диагнозата е 18 години. При случаите с изследвана вирусна репликация – 75% са с HBV DNA > 2 000 IU/ml. Изследваните вирусни маркери са позитивни при 86 за HbsAg, трима за HbeAg, 4 - anti HDV. Ко-инфекция на HBV и HCV хепатит има при четирима.

Хроничен HCV хепатити бе установен при 60 лица, като 58% от тях са мъже; средна възраст – 65 години ±10. При 85% от случаите на изследвана вирусна репликация нивото на HCV RNA > 300 000 IU/ml.

Разпределението на придружаващите заболявания е захарен диабет 40%; метаболитен синдром 17%, НАСХ – 9%.

Проучихме и хранителните навици на част от пациентите (фигура 1), като използвахме специално създаден за целта въпросник. 43% от лицата в нашата кохорта приемат големи количества алкохол, а 13% са пушачи. От друга страна, считания за протективен фактор – кафето се консумира, ежедневно само от 1% от изследваните.

Фигура 1. Хранителни навици при пациентите с ХЦК.

При определяне на тежестта на заболяването и на терапевтичното поведение са изследвани хематологичните, биохимичните и коагулационни показатели. Резултатите на част от тях са показани на таблица 1.

Таблица 1. Средна стойност на лабораторните показатели при пациенти с ХЦК. (n=222)

Лабораторни изследвания	
Показател	Средна стойност
АСАТ, IU/ml	84 ±82
АЛАТ, IU/ml	69±59
ГГТ, IU/ml	245 ±285
Алкална фосфатаза, IU/ml	308 ±329
Холинестераза, IU/ml	4003 ±2698
Албумин, g/l	34 ±24
Протомбинов индекс, %	76 ±20
Тромбоцити, x109/l	175 ±80
Общ билирубин, mcg/l	54 ±71
Алфа фетопротейн, ng/ml	1285 ±6757

При пациентите с чернодробна цироза е определен стадия по Child Pugh - Стадий А – 48; Стадий В – 46; Стадий С – 78 лица. Въз основа на BCLC (Барселонска класификация за чернодробен рак) е определено какъв метод на лечение да се приложи. При пациентите с ХЦК са извършени следните лечебни методи: оперативно, включва лява/дясна хепатектомия, лобектомия – 37%; локорегионална терапия (трансартериална аблация, трансартериална хемоемболизация, радиофреквентна аблация) – 13%; системна химиотерапия - 43%, палиативни грижи – 25% .

Дискусия

Съществува ясна зависимост между пола и ХЦК - по често се среща при мъжкия пол. ХЦК заема съответно второ място при мъжете, и е на шесто място при жените като причина за смърт от онкологично заболяване.(3) Тя е най-честото чернодробно заболяване при пациентите с ХЦК.(4).

Няколко фактора подпомагат развитието на ХЦК при HBV хепатит – голямата давност на инфекцията, напреднала-

та възраст, наличието на HbeAg, нивото на HbsAg и на HBV DNA.(4, 5) Наличието на ко-инфекция на HBV с HDV повишава риска от ХЦК. При носителите и на двата вируса фиброзата прогресира по-бързо и при 15% достига стадий на цироза за период около 6-12 месеца.(6) Vermer et al доказват, че при HbsAg позитивни пациенти с HDV супер-инфекция цирозата и впоследствие ХЦК се развиват по рано – около 48 годишна възраст, в сравнение с тези без насложена HDV инфекция – 62 години.(7)

При HCV инфектираните има 15-20 пъти по голям шанс за развитие на ХЦК от колкото неинфектираните. Редица фактори оказват влияния върху прогресията на заболяването – мъжки пол, възраст, наличие на захарен диабет. (4) Наличието на HАСХ и/ или метаболитен синдром понижава преживяемостта на при ХЦК с вирусна етиология.(8)

Редица проучвания доказват значението на вредните навици и начина на хранене за канцерогенезата на ХЦК. Мета анализ на 19 кохортни проучвания, включващи общо 4445 случаи и 5550 починали от рак на черния дроб, установява 16% по висок риск при приемащите 3 и повече пътиета дневно в сравнение с въздържателите.(9) Мета-анализи показват, че рискът за развитие на ХЦК е 51-56% по-висок при настоящи пушачи в сравнение с непущачите.(10)

От друга страна приема на кафе, зеления чай и консумацията на риба и рибни продукти се приема за протективни фактори.(11) Европейско кохортно проучване заключава, че повишеният прием на чай и кафе намалява риска за ХЦК – съответно 41% и 72%.(12) Авторите препоръчва употребата им от високо рисковите групи.

Заключение

В нашия клиничен център основната част от пациентите с ХЦК са с напреднало чернодробно увреждане – чернодробна цироза, която е главно с вирусна и алкохолна етиология. Напредъкът в етио-

логичното лечение на вирусните хепатити дава възможност за превенция на малигнизацията при хронично чернодробно увреждане, а подобряването на раната диагностика на ХЦК позволяват при повече пациенти да се приложат радикални методи за лечение. По този начин ще се подобри прогнозата на пациентите с ХЦК.

Литература

1. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012; 23 Suppl 7:vii41-8.
2. Ханджиев С. Първиен рак на черния дроб. *Medinfo*. 2013;11:31-2.
3. Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(20):5935-50.
4. Abdalla A, Al-shaymaa Darwish, Elbanhaw R, Ghouraba A. Hepatocellular carcinoma: An overview of disease epidemiology and risk factors. *International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research (IJAMSCR)*. 2014;2(3):205-9.
5. Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):514-24.
6. Кръстев Н. Хронични вирусни хепатит. Пловдив: Пловдив МИ ВАП 2011. 488 р.
7. Goma AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(27):4300-8.
8. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2008;55(82-83):609-14.
9. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1526-35.
10. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *International journal of epidemiology*. 2009;38(6):1497-511.
11. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(11):1413-21 e1.
12. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, et al. Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: Multicentre, prospective cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014.

Адрес за кореспонденция:

д-р Соня Банова
гр. Варна, бул. „Христо Смирненски“
№1, УМБАЛ „Света Марина“, Клиника
по Гастроентрология, етаж 11;
e-mail: s_banova@abv.bg