

# BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ȘI RISCUL DE APARIȚIE A HEPATOCARCINOMULUI (HCC)

*Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC)*

Mirela DĂNILĂ

*Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

Hepatocarcinomul (HCC) este tumora hepatică primitivă malignă care se dezvoltă predominant în contextul bolii hepatice cronice, în special în contextul cirozei hepatice. HCC este o tumoră hepatică cu o incidență crescută în lume reprezentând a 5-a cauză de cancer și a doua cauză de deces prin cancer pe glob (1).

Riscul de HCC la pacienții cu hepatopatii virale B și C este bine cunoscut, pe când date epidemiologice referitoare la incidența HCC în contextul steatohepatitei nonalcoolice (NASH), a cirozei hepatice din contextul acestei patologii sunt puține.

Studiile efectuate în ultimii ani au arătat o reducere a incidenței HCC în contextul infecției cu virusuri hepatice C și B ca urmare a terapilor eficiente, pe global se constată totuși o creștere a incidenței HCC chiar și în țările dezvoltate unde și incidența NASH este crescută. Astfel steatohepatita nonalcoolică este în prezent una din principalele afecțiuni care în evoluție se poate complica cu HCC (2-4).

În studiul lui Younossi și colab., în care peste 150.000 de candidați la transplant hepatic au fost evaluați, se constată o creștere a a incidenței HCC de la 6,4% în 2006 la 23% în 2016, precum și o schimbare a etiologiei cu o creștere a incidenței HCC în contextul NASH de la 2,1% la 16,2% (5).

## RISCUL DE HCC LA PACIENȚII CU NASH

Riscul de HCC la pacienții cu NASH se datorează unui cumul de factori printre care obezitatea, hiperinsuli-

nismul cu creșterea rezistenței la insulină, excesul de fier în ficat precum și vârsta peste 50 de ani și sexul masculin(6)

Obezitatea este un factor de risc important pentru apariția HCC la pacienții cu NAFLD, riscul de HCC la pacienții cu obezitate fiind crescut de 1,93 ori. Aceasta se datorează creșterii nivelului de leptină și inflamația cronică asociată la pacienții cu obezitate, în special cu obezitate de tip visceral (7).

Diabetul zaharat și hiperinsulinismul asociat creșterii rezistenței la insulină sunt considerați factori de risc pentru apariția HCC prin activarea pe diverse căi a procesului de oncogeneză.

Perturbarea echilibrului florei intestinale este un mecanism implicat în ultimii ani în apariția a multiple afecțiuni inclusiv cancer. Unele obiceiurile alimentare la pacienții cu NASH pot determina alterarea microbiomului intestinal cu creșterea excesivă a bacteriilor patogene. Asociat s-a demonstrat creșterea nivelurilor serice a mediatorilor proinflamatori (TNF alfa, IL8, TLR4) și inflamația hepatică asociată, factor ce crește riscul de HCC (8).

Acumularea excesivă de fier în ficat a fost asociată cu apariția HCC la pacienții cu NASH (9) precum și asocierea consumului de alcool. De asemenea vârsta peste 50 ani și sexul masculin sunt considerați factori de risc pentru HCC.

Deși considerat o tumoră cu creștere lentă, timpul de dublare tumorală fiind în medie 85 zile (10), HCC este, totuși, o tumoră malignă care complică de cele mai mul-

te ori o boală hepatică avansată-ciroza hepatică-boală ce limitează opțiunile terapeutice și influențează prognosticul la această categorie de pacienți. De aceea, pentru un tratament cât mai eficient și pentru îmbunătățirea prognosticului, este necesar un diagnostic precoce. Un diagnostic într-un stadiu precoce se poate obține prin supravegherea acestor pacienți prin metode de screening adecvate și spațiate la intervale de timp.

## SCREENING-UL HCC LA PACIENȚII CU NASH

Screening-ul pentru depistarea precoce a HCC se adresează, conform ghidurilor internaționale, tuturor pacienților cu ciroză hepatică indiferent de etiologie, inclusiv pacienților cu ciroză hepatică în contextul NAFLD, și se face prin ecografie pentru structură hepatică la fiecare 6 luni interval. De asemenea, toate ghidurile recomandă ca ecografia să fie efectuată de persoane dedicate, persoane cu experiență în evaluare ecografică a ficatului cirotic.

Sensibilitatea ecografiei ca metodă de screening în depistarea HCC este dependentă de experiența examinatorului, dar și de stadiul tumorii hepatice. Astfel într-o metaanaliză care a inclus 32 de studii și peste 13.000 de pacienți sensibilitatea ecografiei în depistarea HCC în stadii precoce a fost de 47% iar în depistarea globală a HCC, indiferent de stadiu, sensibilitatea ecografiei a fost de 84%. Asocierea dozării AFP la screening-ul ecografic a dus la creșterea sensibilității screening-ului în depistarea HCC în stadiul precoce de la 47% la 63% (11).

*În concluzie, pentru a crește sensibilitatea screening-ului, se va recomanda ecografie și dozarea AFP la 6 luni interval pentru toți pacienții cu ciroză hepatică în contextul NAFLD.*

Cu toate că sensibilitatea ecografiei pentru supravegherea structurii hepatice nu este o metodă ideală, o altă imagistică-CT sau RMN cu substanță de contrast pentru screening-ul HCC nu se recomandă, nefiind cost eficientă.

Pacienții cu NAFLD în marea majoritate sunt pacienți obezi astfel încât performanțele ecografiei abdominale în screening-ul HCC la această categorie de pacienți sunt deseori limitate (12).

În vederea îmbunătățirii screening-ului la acești pacienți a fost elaborat un scor de risc – GALAD-scor care prin combinarea unor factori de risc (sex, vârstă, AFP,

AFP-L3, des-gamma carboxyprothrombina DCP) ar putea crește rata de detecție a HCC în stadiu precoce (13). Valoarea scorului GALAD în depistarea precoce a HCC a fost validată și într-un studiu recent publicat (14).

Screening-ul pentru depistarea HCC este considerat cost eficient dacă incidența este mai mare de 1,5%/an, incidența HCC în ciroza hepatică din contextul NASH este de aproximativ 2,5%/an versus 4%/an în contextul cirozei hepatice virale C (15). Pentru pacienții cu NASH fără ciroză riscul de HCC raportat în studii este însă sub nivelul cu indicație de screening. Incidența raportată a HCC la pacienții cu NAFLD este de 0,44/1000 persoane/an, incidență care crește cu creșterea gradului de fibroză hepatică astfel încât la pacienții cu fibroză severă F3-F4 riscul este de 7 ori mai mare decât la populația generală (16).

Cu toate acestea există în prezent studii care susțin dezvoltarea HCC la pacienții cu NAFLD fără ciroză hepatică, pacienți la care pe lângă fibroza hepatică avansată ca factor de risc mai intervin și alți factori printre care sindromul metabolic (17). De asemenea, se pare că riscul de HCC la pacienții cu NAFLD fără ciroză este semnificativ mai mare decât la pacienții cu afectare hepatică de alte etiologii, fără ciroză hepatică.

Într-o metaanaliză care evaluează riscul de HCC la pacienții cu NASH fără ciroză în comparație cu un grup control de pacienți cu afectare hepatică de alte etiologii, fără ciroză, prevalența HCC la pacienții cu NASH a fost de 38% versus 14,2% la grupul cu alte etiologii ( $p < 0,001$ ) (18).

Studiul italian efectuat de Piscaglia și colab. (19), care compară 2 loturi de pacienți – un lot de pacienți cu HCC în contextul NAFLD cu un lot de pacienți cu HCC în contextul hepatopatiei HCV –, evidențiază următoarele aspecte:

- În contextul NAFLD, hepatocarcinoamele au fost depistate de cele mai multe ori în stadii avansate în comparație cu pacienții cu hepatopatie virală C (21% vs 4%);
- Afectarea hepatică evidențiată prin clasa Child Pugh a fost mai severă la pacienții cu HCC și infecție cu virus C hepatic în comparație cu pacienții cu NAFLD sugerând apariția HCC în stadii precoce ale NAFLD;
- Rata pacienților care au beneficiat de terapii curative pentru HCC a fost totuși similară între cele 2 grupe de pacienți;
- Depistarea în stadii avansate ale HCC se poate explica prin nedepistarea cirozei hepatice în contextul NAFLD și, astfel, lipsa supravegherii;

- În aproximativ 50% dintre cazuri HCC a fost depistat la pacienții cu NAFLD fără ciroză hepatică.

De aceea, un rol important în eficiența supravegherii îl au metodele de evaluare a fibrozei hepatice la pacienții cu NAFLD.

Asfel, dacă pentru pacienții cu ciroză hepatică în contextul NAFLD screening-ul este necesar, pentru pacienții cu NAFLD și fibroză severă-F3 nu sunt încă date suficiente care să susțină un program de screening.

Deoarece în apariția HCC din contextul NAFLD intervin și alți factori pe lângă gradul fibrozei hepatice, un scor de risc ar fi util în stratificarea riscului la această categorie de pacienți și stabilirea unei supravegheri personalizate.

În condițiile în care prevalența NAFLD este foarte crescută, în Europa fiind de aproximativ 23% (20), efectuarea unui screening în masă chiar și prin ecografie nu ar fi cost eficient. Totuși, unele măsuri de ordin general, mai ales dietetic și de stil de viață, având în vedere rolul important al factorilor de risc (diabet, obezitate), se impun în vederea reducerii riscului de HCC la pacienții cu NAFLD.

## BIBLIOGRAFIE

1. Akinyemiju T.; Abera S. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683-1691.
2. Dyson J; Jaques B; Chattopadhyay D; Lochan R; Graham J; Das D; Aslam T; Patanwala I; Gaggar S; Cole M et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol.* 2014;60:110-117.
3. Pais R; Fartoux L; Goumard C; Scatton O; Wendum D; Rosmorduc O; Ratziu V Temporal trends clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment. Pharm. Ther.* 2017;46:856-863.
4. Liu Z; Yan FJ. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J. Hepatol.* 2016;70:674-683.
5. Younossi Z; Stepanova M; Ong JP; Jacobson IM; Bugianesi E; Duseja A; Eguchi Y; Won VW; Negro F; Yilmaz Y; et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:748-755.
6. Kikuchi L, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:106247.
7. Chettouh H, Lequoy M, Fartoux L, Vigouroux C, Desbois-Mouthon C. Hyperinsulinaemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35:2203-2217.
8. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, Gazareen S, Murphy E, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1524-1534.
9. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol* 2009; 50: 351-357.
10. An C, Choi YA, Choi D, Paik YH, Ahn SH, Kim MJ, Paik SV, Han KH, Park MS. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease *Clinical and Molecular Hepatology* 2015;21:279-286.
11. Tzartzeva, K.; Obi, J.; Rich, N.E.; Parikh, N.D.; Marrero, J.A.; Yopp, A. Surveillance Imaging and AlphaFetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718.
12. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
13. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:144-153.
14. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:728-735.
15. Ascha MS; Hanouneh IA; Lopez R; Tamimi TA-R; Feldstein AF; Zein N.N. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010, 51,1972-1978.
16. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 Jul;64:73-84.
17. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):124-131.
18. Stine JG; Wentworth BJ; Zimmet A; Rinella ME; Loomba R; Caldwell SH; Argo CK Systematic review with meta-analysis: Risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment. Pharm. Ther.* 2018, 48, 696-703.
19. Piscaglia F, Baroni GS, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, and Bellentani S.; on behalf of the HCC-NAFLD Italian Study Group Clinical Patterns of Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter Prospective Study *Hepatology* 2016,63(3) :827-38.
20. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:11-20.