

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ORIGINAL PAPER

**Επιβίωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό
καρκίνο στην Ελλάδα
Παρελθόν, παρόν και σημασία σταδιοποίησης
κατά BCLC σε πραγματικές συνθήκες**

ΣΚΟΠΟΣ Η ανάλυση επιβίωσης και τα χαρακτηριστικά ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) στο απώτερο παρελθόν και στο παρόν χρονικό διάστημα σε πραγματικές συνθήκες. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Διενεργήθηκε ανάλυση επιβίωσης αναδρομικά 11 ασθενών (ομάδα Α) το διάστημα 1928–1938 και 65 ασθενών (ομάδα Β) το 2008–2013, εν μέρει αναδρομικά και εν μέρει προοπτικά, οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως προς το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση βάσει του συστήματος της Βαρκελώνης (BCLC). Μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά τους και το είδος της θεραπείας που έλαβαν, η ολική και η ενδιάμεση επιβίωση, η τοξικότητα των συνεδριών διαρτηριακού χημειοεμβολισμού (ΧΜΕ) του όγκου, καθώς και της σοραφενίμπης. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Οι περισσότεροι ασθενείς με ΗΚΚ ήταν άνδρες. Στην ομάδα Α, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 54,3 έτη και η μέση επιβίωση ανερχόταν σε 3,9 μήνες. Στην ομάδα Β, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 69,3 έτη, ενώ το 50% επιβίωσε ≥ 18 μήνες. Συχνότερος παράγοντας κινδύνου ήταν η χρόνια ΗΒV λοίμωξη και συχνότερος τύπος όγκου ο πολυεστιακός. Η διάγνωση πραγματοποιήθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις με απεικονιστικά κριτήρια. Κατευθυνόμενη βιοψία διενεργήθηκε σε 16 ασθενείς (24,6%). Οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Β ήταν σταδίου Α κατά BCLC. Η διάμεση επιβίωση των σταδίων Α, Β, C και D ήταν 26, 24, 18 και 4 μήνες, αντίστοιχα. Σε ΧΜΕ του όγκου υποβλήθηκαν 38 ασθενείς (58,5%). Οι περισσότεροι εμφάνισαν μετά το ομώνυμο σύνδρομο. Σοραφενίμπη έλαβαν 16 ασθενείς (24,6%), με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τη διάρροια, την καταβολή δυνάμεων και το σύνδρομο χειρών-ποδών. Τα δεδομένα από 11 ασθενείς που έλαβαν σοραφενίμπη (με διάγνωση ΗΚΚ σταδίου Α ή Β) μετά από ΧΜΕ δεν ήταν επαρκή για την τεκμηρίωση της αυξημένης ολικής επιβίωσης συγκριτικά με τους 11 ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($p=0,57$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Στους ασθενείς της μελέτης τεκμηριώθηκε μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης ΗΚΚ και αυξημένη διάμεση επιβίωση συγκριτικά με ασθενείς στο απώτερο παρελθόν. Το σύστημα σταδιοποίησης BCLC συνέδραμε στην πράξη στην επιλογή ασθενών για την καλύτερη δυνατή θεραπεία και την πρόβλεψη επιβίωσης. Ασθενείς που έλαβαν ΧΜΕ και σοραφενίμπη εμφάνισαν αναμενόμενα ποσοστά και είδος τοξικότητας. Δεν τεκμηριώθηκε αυξημένη ολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν μετά από ΧΜΕ σοραφενίμπη και είχαν διαγνωστεί με ΗΚΚ αρχικά σε στάδιο Α ή Β κατά BCLC.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί το 80% των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του ήπατος, πέμπτο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και έβδομο στις γυναίκες.¹ Οι περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονται σε αναπτυσσόμενες χώρες και υπολογίζονται σε ετήσια βάση περίπου 500.000 νέοι ασθενείς² και 680.000 θάνατοι παγκόσμια.¹ Στην Ελλάδα υπολογίστηκαν για το έτος 2008, βάσει

στατιστικών μοντέλων από καταγραφές για το διάστημα 1998–2007, 660 νέες περιπτώσεις νόσου σε άνδρες και 350 σε γυναίκες, με 920 και 480 θανάτους, αντίστοιχα.³ Παράγοντες κινδύνου για τη νόσο αποτελούν οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, η κίρρωση, η κατάχρηση αιθανόλης και καπνού, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η κατανάλωση αφλατοξίνης,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(4):468–476
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(4):468–476

Γ. Ναλμπαντίδης,¹
Α. Αυγερινός,¹
Ι. Αβραμίδης,¹
Δ. Καπετάνος,¹
Κ. Ιατρού,²
Λ. Σακκάς,³
Θ. Μάρης,¹
Α. Ηλίας¹

¹Γαστρεντερολογική Κλινική,
²Εργαστήριο Επεμβατικής Ακτινολογίας,
³Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,
Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος
Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Survival of patients with
hepatocellular carcinoma in
Greece: The past and present
and the value of the BCLC system
in real-life staging

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιβίωση
Καρκίνος ήπατος
Κίρρωση
Χημειοεμβολισμός

Υποβλήθηκε 11.11.2013
Εγκρίθηκε 3.1.2014

η έκθεση σε συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες, σε ανόργανες και οργανικές χημικές ενώσεις και η γενετική προδιάθεση.⁴ Ο ΗΚΚ αποτελεί την πρώτη περίπτωση καρκίνου, του οποίου η συχνότητα σε έναν πληθυσμό μειώθηκε μετά από εφαρμογή προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV).⁵

Η αυξημένη επιβίωση ασθενών με κίρρωση, λόγω πρώιμης διάγνωσης, αποτελεσματικής φαρμακευτικής-ενδοσκοπικής αντιμετώπισης των επιπλοκών (όπως κίρρωση και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας) και κατάλληλης επιτήρησης, έχει οδηγήσει σε αύξηση νέων διαγνώσεων ΗΚΚ.⁶ Οι εν λόγω ασθενείς έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά από αυτούς με ίδια διάγνωση στο απώτερο παρελθόν, όταν οι μελέτες αφορούσαν σε περιγραφές ασθενών χωρίς επαρκή ή στοιχειώδη στατιστική περιγραφή και ανάλυση.⁷ Επιπρόσθετα, μελέτες από τον ελληνικό χώρο [αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων Medline (www.nlm.nih.gov) με όρους MeSH "liver neoplasms" και "Greece" και στη βάση δεδομένων IATROTEK on-line (www.iatrotek.org/search01.asp) με όρους «ηπατοκυτταρικός καρκίνος» και «καρκίνος ήπατος»] έχουν διερευνήσει κυρίως την επίδραση των ιογενών ηπατιτίδων, της δίαιτας και του σακχαρώδους διαβήτη στα μέτρα συχνότητας ΗΚΚ στην Ελλάδα, καθώς και την επιβίωση μετά από μεταμόσχευση. Τα δεδομένα για την ολική επιβίωση ασθενών μετά από τη διάγνωση του ΗΚΚ ή για τα πρώιμα στάδια της νόσου και για την επιβίωση με βάση τα νεότερα συστήματα ταξινόμησης είναι ανεπαρκή, ενώ απουσιάζουν συγκρίσεις με αντίστοιχες σειρές από το απώτερο παρελθόν.

Για το λόγο αυτόν μελετήθηκαν τόσο αναδρομικά όσο και προοπτικά τα χαρακτηριστικά και η επιβίωση δύο κλειστών ομάδων (κοορτών)⁸ ασθενών με ΗΚΚ σε δύο διαφορετικές και απομακρυσμένες χρονικές περιόδους, στον ελληνικό χώρο, σε μη παρεμβατική μελέτη παρακολούθησης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Η αναζήτηση ασθενών που αποτέλεσαν τις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε (α) στο ιστορικό αρχείο της βιβλιοθήκης του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου» και (β) στο ιατρικό αρχείο ασθενών με διάγνωση «ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα» (ICD-10: C22.0) το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2008–Ιανουάριος 2013 του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου». Η καταγραφή των δεδομένων από το ιατρικό αρχείο επιτεύχθηκε αναδρομικά για το χρονικό διάστημα 2008–2011, ενώ για το χρονικό διάστημα 2011–2013 προοπτικά. Στην πρώτη περίπτωση εκτιμήθηκε το περιεχόμενο στο σύνολο των ελληνικών ιατρικών περιοδικών της βιβλιοθήκης το διάστημα 1920–1950, με σκοπό να εντοπιστούν ενήλικες ασθενείς με διά-

γνωση «ΗΚΚ». Στη δεύτερη περίπτωση χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά δεδομένα από το αρχείο καταγραφής περιστατικών με ΗΚΚ που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία ή νοσηλεύονταν στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου». Κριτήρια εισόδου αποτέλεσαν (α) η διάγνωση ΗΚΚ, τεκμηριωμένη ιστολογικά ή από συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων και (β) η ύπαρξη δεδομένων από παρακολούθηση ασθενών, από τουλάχιστον δύο επισκέψεις ή νοσηλεία τους στο νοσοκομείο. Αποκλείστηκαν ασθενείς ηλικίας <18 ετών, με ασαφή τεκμηρίωση διάγνωσης και ανεπαρκή στοιχεία παρακολούθησης.

Με τον τρόπο αυτόν δημιουργήθηκαν δύο κλειστές ομάδες ασθενών, οι οποίες προέρχονταν από (α) τον πληθυσμό που στο σχετικά απώτερο παρελθόν είχε πρόσβαση στο σύστημα υγείας και των οποίων τα χαρακτηριστικά καταγράφηκαν και δημοσιεύτηκαν (ομάδα Α) και (β) από τον πληθυσμό που είχε ή έχει πρόσβαση στο τρέχον σύστημα υγείας και τη δυνατότητα να παρακολουθείται ή να νοσηλεύεται στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου» (ομάδα Β).

Η δειγματοληψία δεν διενεργήθηκε τυχαίοποιημένα, καθ' όσον στην πρώτη περίπτωση προήλθε μόνο από τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία, ενώ στη δεύτερη το δείγμα ταυτιζόταν με το σύνολο των ασθενών που ήταν ή ευρίσκονταν υπό παρακολούθηση ή νοσηλεύτηκαν.

Οι ασθενείς της ομάδας Β συναίνεσαν, μετά από ενημέρωση, στις διαγνωστικές εξετάσεις και τις θεραπευτικές μεθόδους που ακολούθησαν, καθώς και στη χρησιμοποίηση στοιχείων από τον ιατρικό τους φάκελο για διενέργεια μη παρεμβατικής μελέτης παρακολούθησης. Η μελέτη εκπονήθηκε σύμφωνα με τις Αρχές Διακήρυξης του Helsinki.⁹

Μέθοδος

Η αναζήτηση στο ιστορικό αρχείο ανέδειξε την παρουσίαση-περιγραφή σειράς 11 διαδοχικών ασθενών σε νοσοκομείο των Αθηνών το διάστημα 1928–1938 (ομάδα Α) με διάγνωση «ΗΚΚ», η οποία τεκμηριώθηκε ιστολογικά μετά θάνατο.⁷

Στην περίπτωση της ομάδας Β, η διάγνωση τέθηκε είτε με κατευθυνόμενη βιοψία είτε, σε ασθενείς με κίρρωση, με δυναμική πολυφασική αξονική ή μαγνητική τομογραφία ήπατος βάσει κατευθυντήριων οδηγιών.^{6,10} Σε περίπτωση βλάβης 1–2 cm διενεργείτο αξονική και μαγνητική τομογραφία, ενώ σε βλάβες >2 cm αξονική και σε περίπτωση μη τυπικού προτύπου αιμάτωσης και μαγνητική τομογραφία. Σε περίπτωση ασυμφωνίας στις απεικονιστικές μελέτες ή άτυπων ευρημάτων σε αυτές και κλινικής υποψίας νόσου διενεργείτο κατευθυνόμενη βιοψία στη βλάβη.²

Η σταδιοποίηση πραγματοποιήθηκε αρχικά βάσει συστημάτων TNM, Okuda και Barcelona (BCLC).¹¹ Η θεραπευτική προσέγγιση βασίστηκε στο τελευταίο, σε συνδυασμό με τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Η απόφαση για θεραπεία εγκρίθηκε για κάθε ασθενή από το ογκολογικό συμβούλιο του νοσοκομείου. Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς ακολούθησαν είτε χειρουργική θεραπεία (ηπατεκτομή ή μεταμόσχευση ήπατος)¹² είτε τοπική θεραπεία [πηκτική νέκρωση

βλάβης με καυτηριασμό από πηγή παραγωγής ραδιοσυχνότητας (RF) ή χημιοεμβολισμό (ΧΜΕ) της με Liriodol και πλατινούχο σκεύασμα¹³ είτε έλαβαν, σε περίπτωση προχωρημένης νόσου, σοραφενίμνη.¹⁴ Σε κάθε ασθενή χορηγήθηκε η καλύτερη δυνατή υποστηρικτική αγωγή, όπως αναλγητικά, μετάγγιση αίματος ή πλάσματος, διαγνωστικές και εκκενωτικές παρακεντήσεις κοιλίας και αντιμετώπιση επιπλοκών του ΗΚΚ ή συνοδών νοσημάτων.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες αξιολογήθηκαν με πολυφασική μελέτη ήπατος μετά από 4 εβδομάδες από τη νοσηλεία της συνεδρίας τους. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΧΜΕ έλαβαν κατά τη νοσηλεία της συνεδρίας κεφαλοσπορίνη β' γενεάς ενδοφλέβια, μεθυλπρεδνιζολόνη, αλοπουρινόλη, κεντρικώς δρώντα αντιεμετικά, αναλγητικά και ενδοφλέβια υγρά. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δυναμική, πολυφασική αξονική ή μαγνητική τομογραφία ήπατος 4–8 εβδομάδες μετά από κάθε συνεδρία και σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ανά 8–12 εβδομάδες ή νωρίτερα, στην περίπτωση μεταβολής της κλινικής εικόνας. Η ανταπόκριση της βλάβης στο ΧΜΕ βασίστηκε στον απεικονιστικό έλεγχο (βαθμός πρόσληψης σκιαγραφικού και παρουσίας υπολειμματικών στοιχείων προηγούμενης συνεδρίας ΧΜΕ) βάσει αναθεωρημένων κριτηρίων RECIST.¹⁵ Νέα συνεδρία ΧΜΕ προγραμματιζόταν σε εξατομικευμένη βάση, σε 12–16 εβδομάδες από την προηγούμενη. Απόλυτες αντενδείξεις ΧΜΕ θεωρήθηκαν η βαθμολογία ≥ 8 στο σύστημα Child-Pugh, η ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (περιλαμβανομένων ικτέρου, ηπατονεφρικού συνδρόμου, κλινικής εγκεφαλοπάθειας, ανθεκτικού ασκίτη), οι όγκοι εκτεινόμενοι στους δύο ηπατικούς λοβούς, η κρεατινίνη ορού ≥ 2 mg/dL (ή κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), η σοβαρή ελάττωση ροής στην πυλαία φλέβα (όπως σε θρόμβωση), οι τεχνικές δυσκολίες (όπως μη αντιμετωπίσιμη αρτηριοφλεβική επικοινωνία), καθώς και η απουσία συναίνεσης του(της) ασθενούς. Σχετικές αντενδείξεις θεωρήθηκαν το μέγεθος όγκου ≥ 10 cm, η παρουσία κιστών υψηλού κινδύνου αιμορραγίας και η παρουσία σοβαρών συμπαρομαρτούντων νοσημάτων (όπως καρδιαγγειακά, ενεργός πνευμονική νόσος ή απόφραξη χοληφόρων).¹⁶ Οι ασθενείς υπό σοραφενίμνη παρακολουθούνταν ανά 4–8 εβδομάδες κλινικά και εργαστηριακά, εκτός κι αν μεταβαλλόταν η κλινική εικόνα, οπότε το μεσοδιάστημα παρακολούθησης βράχυνε.

Σε κάθε επίσκεψη αξιολογούνταν η γενική κατάσταση του ασθενούς (performance status, PS) σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ),¹⁷ τα ζωτικά σημεία, η κλινική εικόνα, το στάδιο κατά Child-Pugh,¹⁸ τα εργαστηριακά ευρήματα, το είδος και η δοσολογία των φαρμάκων που ελάμβανε ο(η) ασθενής και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους (ΑΕ), οι οποίες ταξινομούσαν βάσει ποιότητας και βαρύτητας (βαθμός 0: απουσία ανεπιθύμητης ενέργειας, βαθμός 1: ήπια, βαθμός 2: μέτρια – απαιτείται μικρή παρέμβαση για την αντιμετώπισή της, βαθμός 3: σοβαρή – απαιτείται νοσηλεία, μετάγγιση ή επέμβαση, βαθμός 4: σοβαρή και απειλητική για τη ζωή, βαθμός 5: μοιραία ως προς την έκβαση).¹⁹

Στατιστική ανάλυση

Στην ομάδα Α, πρωτεύον σημείο έκβασης αποτέλεσε ο θάνατος των ασθενών. Στην ομάδα Β, αντίστοιχο σημείο αποτέλεσε

ο θάνατος των ασθενών ή η απώλεια παρακολούθησής τους. Δευτερεύοντα σημεία έκβασης αποτέλεσαν η ενδιάμεση επιβίωση (βάσει σταδίου και θεραπείας) και η εμφάνιση ΑΕ θεραπείας.²⁰ Επί πλέον, μελετήθηκε η επιβίωση ασθενών που ταξινομήθηκαν κατά τη διάγνωση στα στάδια Α ή Β (κατά BCCLC) και στην εξέλιξη της νόσου έλαβαν ή όχι σοραφενίμνη μετά από ΧΜΕ, με στόχο την αξιολόγηση συνολικά της επίδρασης της σοραφενίμνης στην επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με προκαθορισμένα κριτήρια. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν ως ποσοστά, με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ).²¹ Για τη σύγκρισή τους χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο χ^2 ή η δοκιμασία Fisher's exact. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές αξιολογήθηκαν ως προς την κανονική τους κατανομή με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov και περιγράφηκαν ανάλογα ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή και εύρος. Ανάλογα με το πρότυπο κατανομής των μεταβλητών, για τις συγκρίσεις εφαρμόστηκαν τα κριτήρια t-test ή Mann-Whitney. Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και η σύγκριση με Log-rank, ενώ τα διαστήματα εμπιστοσύνης στις καμπύλες επιβίωσης υπολογίστηκαν γραμμικά (Greenwood).^{22,23} Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για σφάλμα τύπου Ι θεωρήθηκε η τιμή $\alpha=0,05$. Η ισχύς της μελέτης για την ανίχνευση, ως ποσοστό, διαφοράς 20% ή 0,2 (0,75–0,55), για δύο ομάδες, με 14 άτομα στην κάθε μία, ήταν 0,192 (χωρίς διόρθωση συνέχειας – 0,101 με διόρθωση). Για τη στατιστική ανάλυση εφαρμόστηκαν τα προγράμματα NCS (έκδοση 7.1.5, Kaysville, Utah, USA) και Primer of Biostatistics (έκδοση 6.0, McGraw-Hill, 2005).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα χαρακτηριστικά των ασθενών στις ομάδες Α και Β. Στην εικόνα 1 απεικονίζονται οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών στις δύο ομάδες, που αντιστοιχούν στις δύο χρονικές περιόδους μελέτης.

Στο διάστημα 1928–1933 τέθηκαν 6 διαγνώσεις (54,5%) και 5 διαγνώσεις (45,5%) μεταξύ 1934–1938. Αίτιο θανάτου αναφέρεται με σαφήνεια σε 8 από τις 11 περιπτώσεις (72,7%): Σε 4 κώμα, σε 2 αιμορραγία και σε 2 εκσεσημασμένη καταβολή. Σε 7 περιπτώσεις (63,6%), ο καρκίνος αναφέρεται ως πολυεστιακός, σε 3 (27,3%) μονήρης και σε 1 (9,1%) δεν αναφέρεται. Η μέση επιβίωση ήταν 3,9 μήνες (SD: 2,5 μήνες). Το μέσο βάρος ήπατος μετά θάνατο ανήλθε σε 3.137,5 g (SD: 1.523,7 g, εύρος: 1.750,0–6.150,0 g).

Η αναλογία ανδρών-γυναικών στην ομάδα Β ήταν 6:1. Οι περισσότερες διαγνώσεις (17 ή 26,2%) τέθηκαν το έτος 2011. Σε 31 περιπτώσεις (47,7%, 95% ΔΕ: 35,1–60,5%) ο ΗΚΚ ήταν πολυεστιακός, σε 26 (40,0%, 95% ΔΕ: 28,0–52,9%) μονοεστιακός, ενώ σε 8 περιπτώσεις (12,3%, 95% ΔΕ: 6,4–22,5%) υπήρχαν ανεπαρκή στοιχεία ακριβούς ταξινόμησης βλαβών κατά τη διάγνωση. Σε 52 ασθενείς (80,0%) υπήρχαν δεδομένα για το αρχικό μέγεθος βλάβης (ή της

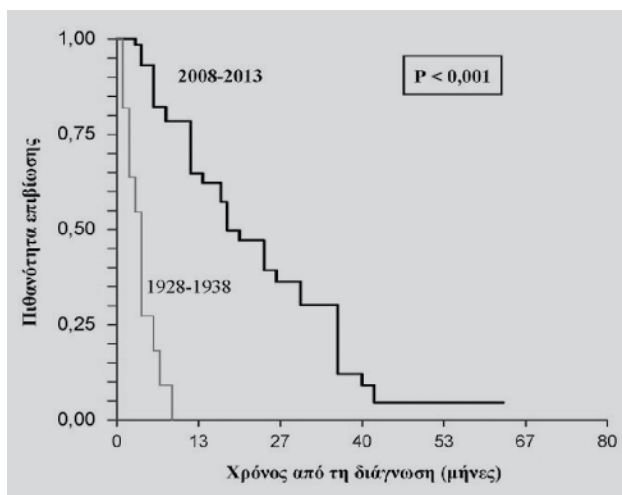
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο το χρονικό διάστημα 1928–1938 και 2008–2013.

Μεταβλητή	Ομάδα Α (1928–1938) n _A =11	Ομάδα Β (2008–2013) n _B =65
Φύλο (άρρεν/θήλυ) (%)	10/1 (90,9/9,1)	56/9 (86,2/13,8)
Μέση ηλικία διάγνωσης (SD*, εύρος) – έτη	53,4 (17, 18–84)	69,3 (9, 51–85) [†]
Ταξινόμηση κατά BCLC (%)		
0		0 (0,0)
A		15 (23,1)
B		14 (21,5)
C		14 (21,5)
D		5 (7,7)
Χειρουργική θεραπεία (%)		
Ηπατεκτομή		8 (12,3)
Μεταμόσχευση		1 (1,5)
Χημειοεμβολισμός (%)		38 (58,5)
Διάμεσος αριθμός συνεδριών (εύρος)		2 (1–8)
Λήψη σοραφενίμπης (%)		16 (24,6)
Μόνο υποστηρικτική αγωγή (%)		5 (7,7)
Μέση διάρκεια παρακολούθησης (SD, εύρος) – μήνες	3,9 (2,5, 1–9)	15,9 [‡] (12,9, 1–63)

* SD: Τυπική απόκλιση

† Σχετικά με τη σύγκριση ηλικίας στις δύο ομάδες: p=0,001

‡ Σχετικά με τη σύγκριση διάρκειας παρακολούθησης στις δύο ομάδες: p=0,003

**Εικόνα 1.** Διαφορετικές καμπύλες επιβίωσης ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο τις περιόδους 1928–1938 και 2008–2013.

μεγαλύτερης των βλαβών): η μέση μέγιστη διάμετρος ήταν 5,5 cm (SD: 3,4 cm, εύρος: 0,6–15,0 cm). Σε 16 ασθενείς (24,6%), η διάγνωση ΗΚΚ τέθηκε με κατευθυνόμενη βιοψία.

Στην ομάδα Β, η διάμεση τιμή α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (αFP) συνολικά ήταν 131,0 ng/mL (εύρος: 1,7–2.600,0 ng/mL). Στα στάδια Α, Β, C και D η διάμεση τιμή αFP ήταν, αντίστοιχα, 40,0 ng/mL (εύρος: 5,7–500,0 ng/mL), 40,7 ng/mL (εύρος: 1,7–2.600,0 ng/mL), 182,5 ng/mL (εύρος: 9,2–530,0 ng/mL) και 161,5 ng/mL (εύρος: 76,0–500,0 ng/mL). Τιμή $\leq 40,0$ ng/mL παρουσίασε συνολικά το 55,6% (95% ΔΕ: 21,2–86,3%) των περιπτώσεων.

Ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν σε 54 περιπτώσεις (83,1%), με διάμεσο χρόνο επίδρασής τους μέχρι τη διάγνωση της νόσου 20 έτη (εύρος: 3–32). Σε 30 ασθενείς (46,2%, 95% ΔΕ: 34,6–58,1%) αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου η ΗΒV λοίμωξη, σε 9 (13,8%, 95% ΔΕ: 7,5–24,3%) η ΗCνV λοίμωξη, σε 5 (7,7%, 95% ΔΕ: 3,3–16,8%) η κατάχρηση οινόπνευματος, σε άλλες 5 (7,7%, 95% ΔΕ: 3,3–16,8%) η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και ο σακχαρώδης διαβήτης, σε 8 (12,3%, 95% ΔΕ: 6,4–22,5%) αναγνωρίστηκαν ≥ 1 παράγοντες κινδύνου, σε 3 (4,6%, 95% ΔΕ: 1,6–12,7%) η κίρρωση θεωρήθηκε ως κρυψιγενής, ενώ σε 5 ασθενείς (7,7%, 95% ΔΕ: 3,3–16,8%) δεν προέκυψαν στοιχεία από τον ιατρικό φάκελο για παράγοντες κινδύνου ΗΚΚ.

Οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Β ταξινομήθηκαν στο στάδιο Α κατά BCLC (23,1%, 95% ΔΕ: 13,5–35,2%). Σε 17 περιπτώσεις (26,2%) η ταξινόμηση δεν αναφερόταν στον ιατρικό φάκελο ή υπήρχαν ανεπαρκή στοιχεία προσδιορισμού της στο χρόνο διάγνωσης. Οι ασθενείς σταδίων Β και C μαζί (υποψήφιοι παρηγορικής θεραπείας) αποτέλεσαν το 43,1% (95% ΔΕ: 30,8–56,0%). Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό, 5 (13,2%, 95% ΔΕ: 4,4–28,1%) ταξινομήθηκαν στο στάδιο Β κατά Child-Pugh, ενώ σε 27 (71,1%, 95% ΔΕ: 54,1–84,6%) παρατηρήθηκαν κλινικές και εργαστηριακές ΑΕ, συμβατές με το ομώνυμο σύνδρομο μετά από συνεδρία. Σε 3 ασθενείς (7,9%, 95% ΔΕ: 1,7–21,4%) παρατηρήθηκε ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης, η οποία εκδηλώθηκε ως ηπατική εγκεφαλοπάθεια και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση λακτουλόζης. Στον ασθενή που υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση ήπατος, η νόσος υποτροπίασε μετά από λίγους μήνες. Σε 3 ασθενείς (4,6%, 95% ΔΕ: 1,6–12,7%) εφαρμόστηκε μέθοδος RF, χωρίς να καταγραφούν επιπλοκές, ενώ για άλλους 3 ασθενείς σταδίου Α τα στοιχεία για το είδος της θεραπείας κρίθηκαν ανεπαρκή. Σε 16 ασθενείς (24,6%, 95% ΔΕ: 15,8–36,3%) χορηγήθηκε σοραφενίμπη, με διάμεσο χρόνο χορήγησης 3 μήνες (εύρος: 1–20 μήνες). Σε 14 από τους 16 (87,5%) καταγράφηκαν ΑΕ (πίν. 2) και σε 11 ασθενείς (68,8%) αυτές ήταν περισσότερες της μίας. Δεν παρατηρήθηκαν ΑΕ απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες. Οι περισσότερες ΑΕ αντιμετωπίστηκαν αρχικά με μείωση της δόσης και υποστηρικτική αγωγή. Εν τούτοις, 7 ασθενείς (43,8%, 95% ΔΕ: 19,8–70,1%) διέκοψαν τελικά

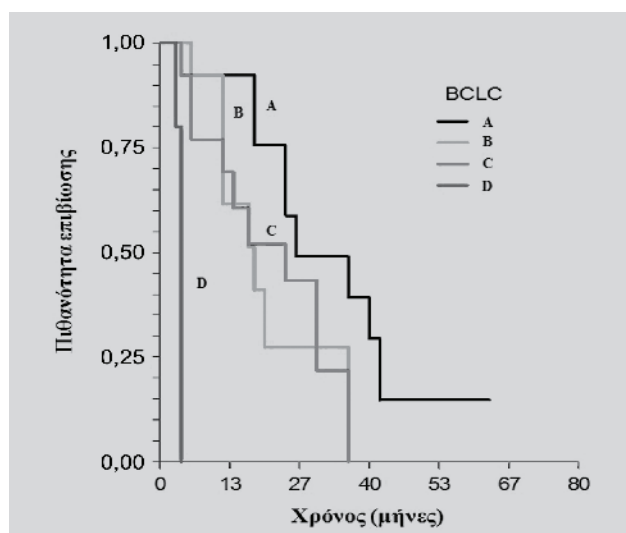
την αγωγή. Οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών της ομάδας Β βάσει σταδίου παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σοραφενίμης στους ασθενείς της κοόρτης 2008–2013.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα (%)	95% ΔΕ (%)	Βαρύτητα*
Διάρροια	11 (68,8)	44,4–85,8	1–3
Καταβολή δυνάμεων	10 (62,5)	38,6–81,5	1–3
Σύνδρομο χειρών-ποδών	7 (43,8)	23,1–66,8	1–3
Εξάνθημα	1 (6,3)	1,1–28,3	3
Αρτηριακή υπέρταση	1 (6,3)	1,1–28,3	2
Σύνολο	14 (87,5)	64,0–96,5	1–3

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

*Βαθμός 1 πιο ήπια και 3 περισσότερο σοβαρή¹⁹



Εικόνα 2. Καμπύλες επιβίωσης ασθενών κοόρτης 2008–2013 βάσει σταδίου BCLC.

Στον πίνακα 3 παρατίθεται για την ομάδα Β η πιθανότητα επιβίωσης 50% κάθε σταδίου BCLC. Συνολικά, το ήμισυ επιβίωσε 18 μήνες (95% ΔΕ: 14–26 μήνες). Σε ένα έτος από τη διάγνωση, η πιθανότητα επιβίωσης για τα στάδια Α, Β και C ήταν 92% (95% ΔΕ: 78–100%), 69% (95% ΔΕ: 44–94%) και 62% (95% ΔΕ: 35–88%), αντίστοιχα. Στο στάδιο Α, η επιβίωση στους 42 μήνες ήταν 15% (95% ΔΕ: 0–39%). Στο στάδιο D, η ελάχιστη επιβίωση ήταν 3 μήνες και η μέγιστη 4 μήνες.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η συνολική επιβίωση των ασθενών της ομάδας Β, που υποβλήθηκαν σε ΧΜΕ ή έλαβαν σοραφενίμη. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΧΜΕ, η επιβίωση στους 12 μήνες ήταν 81% (95% ΔΕ: 66–95%). Από τους ασθενείς που έλαβαν σοραφενίμη, 11 (68,8%, 95% ΔΕ: 41,3–89,0%) είχαν υποβληθεί σε ΧΜΕ (σταδίου Α ή Β κατά τη διάγνωση). Άλλοι 11 ασθενείς σταδίου Α ή Β κατά τη διάγνωση έλαβαν ΧΜΕ στο στάδιο Β, χωρίς να λάβουν ακολούθως σοραφενίμη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες ασθενών σχετικά με την ηλικία ($p=0,57$), το φύλο ($p=0,48$), το στάδιο κατά τη διάγνωση ($p=0,20$), το PS ($p=0,08$), το μέγεθος της μεγαλύτερης των βλαβών ($p=0,31$) και τον πολυεστιακό τύπο νόσου ($p=0,37$). Στην εικόνα 3 παρουσιάζονται οι

Πίνακας 3. Επιβίωση 50% ασθενών κοόρτης 2008–2013 βάσει σταδίου BCLC.

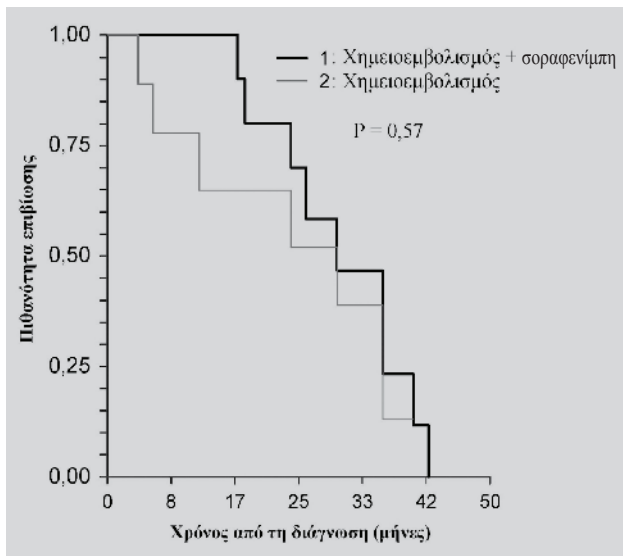
Στάδιο BCLC	Απόλυτος αριθμός	Επιβίωση (μήνες)	95% ΔΕ (κάτω όριο) (μήνες)	95% ΔΕ (άνω όριο) (μήνες)
A	7	26	24	40
B	6	24	12	24
C	6	18	12	36
D	2	4	3	4

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 4. Συνολική επιβίωση ασθενών κοόρτης 2008–2013 που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό (ΧΜΕ) ή έλαβαν σοραφενίμη από τη διάγνωση ή στην πορεία της νόσου.

Θεραπεία	Ποσοστό επιβίωσης	Απόλυτος αριθμός*	Επιβίωση (μήνες)	95% ΔΕ (κάτω όριο) (μήνες)	95% ΔΕ (άνω όριο) (μήνες)
ΧΜΕ	75%	19	17	12	20
ΧΜΕ	50%	14	26	20	30
ΧΜΕ	25%	8	36	30	36
ΧΜΕ	5%	1	42	36	42
Σοραφενίμη	75%	12	17	12	18
Σοραφενίμη	50%	8	24	18	30
Σοραφενίμη	25%	4	36	24	36
Σοραφενίμη	5%	1	42	36	42

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, *11 ασθενείς έλαβαν και τις δύο θεραπείες



Εικόνα 3. Καμπύλες επιβίωσης ασθενών κοόρτης 2008–2013, σταδίων Α ή Β κατά BCLC, που έλαβαν ή όχι σοραφενίμη μετά από μη ανταπόκριση σε χημειοεμβολισμό.

καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων, οι οποίες δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ($p=0,57$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκαν η επιβίωση και τα χαρακτηριστικά δύο ομάδων ασθενών με ΗΚΚ σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και με διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές. Η διαφορά στην επιβίωση και στην ηλικία διάγνωσης μεταξύ των δύο ομάδων ήταν σημαντικές, αν και αναμενόμενες. Στοιχεία με ανάλυση επιβίωσης από την Ελλάδα για την περίοδο 1928–1938 παρατίθενται για πρώτη φορά, όπως και η παρακολούθηση 65 ασθενών μέχρι 63 μήνες, για τα τελευταία 5 έτη, σε πραγματικές συνθήκες ενός τριτοβάθμιου, μη ακαδημαϊκού κέντρου σε περίοδο οικονομικής και κοινωνικής κρίσης στον ελληνικό χώρο, με εφαρμογή του συστήματος ταξινόμησης BCLC. Προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα έχουν δείξει ότι ασθενείς σταδίου III κατά Okuda έχουν 7–9 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με ασθενείς σταδίου I,²⁴ μέση επιβίωση 17,7 μήνες και συχνότερο αίτιο ΗΚΚ τη χρόνια ΗΒV²⁵ ή ΗCV²⁴ λοίμωξη. Σημειώνεται επίσης παρόμοια αναλογία ανδρών-γυναικών, από 5:1²⁵ έως 7:1.²⁴

Στην ομάδα Β, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες, ο συχνότερα παρατηρούμενος παράγοντας κινδύνου η χρόνια ΗΒV λοίμωξη, ο συχνότερος μακροσκοπικός τύπος ο πολυεστιακός, ενώ η αFP ορού ήταν σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις σε πρώιμα στάδια, στοιχείο που έχει παρατηρηθεί και σε άλλες σειρές.²⁶ Προηγούμενες μελέτες

έχουν δείξει ότι οι υποψήφιοι πλήρους ίασης (στάδια 0 και Α κατά BCLC) παρουσιάζουν πενταετή επιβίωση 50–70% και αποτελούν το 40% των ασθενών με ΗΚΚ.²⁷ Στην ομάδα Β της μελέτης, οι ασθενείς σταδίου Α αποτέλεσαν το 23,1%, ενώ το άνω όριο 95% ΔΕ δεν υπερέβη το 36,0%. Το μικρότερο αυτό ποσοστό ενδεχομένως οφείλεται στο μικρό αριθμό ασθενών και συμβαμάτων στην κοόρτη, στην παρουσία ικανού ποσοστού ασθενών με ανεπαρκή στοιχεία ακριβούς ταξινόμησης και σε συστηματικό σφάλμα αναφοράς (παραπομπή ασθενούς εξ αρχής σε χειρουργικό κέντρο). Επί πλέον, στους ασθενείς σταδίου Α η επιβίωση στα 4 έτη ήταν <15%, ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία για τα στάδια 0 και Α μαζί αναφέρονται ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 50–70%.^{2,12,27}

Οι ασθενείς που ταξινομήθηκαν στα στάδια Β και C υπερέβησαν το αντίστοιχο ποσοστό 30% που αναφέρεται στη βιβλιογραφία,^{2,12,27} το οποίο εν τούτοις προσεγγίζει το κατώτερο όριο 95% ΔΕ στο ποσοστό ασθενών της μελέτης. Παρομοίως, η μέση αναφερόμενη επιβίωση για τα στάδια αυτά είναι 20 και 11 μήνες, αντίστοιχα,²⁶ ενώ στους ασθενείς της ομάδας Β η επιβίωση για τα αντίστοιχα στάδια παρουσιάστηκε αυξημένη. Σημειώνεται ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν καλή ηπατική λειτουργία (οι περισσότεροι σταδίου Α κατά Child-Pugh). Στην περίπτωση του σταδίου Β των ασθενών της μελέτης η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία επιβίωση περιλαμβάνεται στο 95% ΔΕ, ενώ στους ασθενείς σταδίου C το κάτω όριο 95% μόλις υπερβαίνει την αντίστοιχη μέση τιμή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.²⁷ Τα διευρυμένα όρια 95% ΔΕ που παρατηρήθηκαν στη μελέτη οφείλονται στο μικρό αριθμό ασθενών και συμβαμάτων, συνολικά και κατά στάδιο, στα αντίστοιχα χρονικά σημεία παρατήρησης.

Οι 38 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΧΜΕ αποτελούν άθροισμα των ασθενών σταδίου Β, σταδίου Α που υποτροπίασαν ή δεν ήταν κατάλληλοι ή δεν επιθυμούσαν άλλη θεραπεία και ορισμένων για τους οποίους δεν προέκυψαν ακριβή στοιχεία ταξινόμησης κατά τη διάγνωση. Το στάδιο Β παρουσίασε σημαντική ετερογένεια και για το λόγο αυτόν έχει πρόσφατα προταθεί η επιπρόσθετη ταξινόμηση των εν λόγω ασθενών σε τέσσερις υποομάδες (B1–B4).²⁸ Τα δεδομένα καταγραφής των ασθενών της ομάδας Β στη μελέτη δεν επέτρεψαν περαιτέρω ταξινόμηση του σταδίου Β σε υποομάδες και σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης. Τα ποσοστά συνδρόμου μετά από (χημειο)εμβολισμό ήταν αντίστοιχα με εκείνα που έχουν αναφερθεί σε συστηματικές ανασκοπήσεις.¹³ Νεότερες τεχνικές ΧΜΕ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία (με σφαιρίδια σταδιακής απελευθέρωσης του αντινεοπλασματικού παράγοντα ή με ύτριο-90), με υποσχόμενα αποτελέσματα.²⁹ Ωστόσο, παραμένουν ερωτήματα για την υπεροχή του ΧΜΕ έναντι εμβολισμού

χωρίς αντνεοπλασματικό παράγοντα, για τη σχέση οφέλους-κόστους, καθώς και για το όφελος επιβίωσης ασθενών με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο, όπως π.χ. βαθμολογίας 7 κατά Child-Pugh, οι οποίοι παρουσιάζουν άθροισμα αριθμού όγκων και μέγιστης διαμέτρου του μεγαλύτερου από αυτούς ≥ 7 .²⁸ Σύμφωνα με την πρόταση της επιπρόσθετης ομαδοποίησης του σταδίου Β κατά BCLC, ορισμένοι ασθενείς (υποομάδες B2 και B3) πιθανόν να ωφελούνται από τη λήψη σοραφενίμπης.²⁸ Σε πρόσφατη μελέτη από ελληνικό ακαδημαϊκό κέντρο με χρήση σφαιριδίων DC Bead δοξορουβικίνης ως υλικό ΧΜΕ σε 71 ασθενείς με ΗΚΚ ακατάλληλους για θεραπεία πλήρους ίασης,³⁰ η επιβίωση στους 12 μήνες ήταν 97,05%, ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της ομάδας Β που έλαβαν ένα κλασικό σχήμα ΧΜΕ, αλλά πολύ πλησίον του άνω ορίου του ΔΕ 95%.

Η εισαγωγή στη θεραπευτική του ΗΚΚ του αναστολέα πολλαπλών κινασών, της σοραφενίμπης, υπήρξε σημαντική, επειδή έχει δώσει τη δυνατότητα της από του στόματος θεραπείας σε ασθενείς για τους οποίους ο ΧΜΕ δεν έχει αποτελεσματικότητα.³¹ Αν και ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν σοραφενίμπη είναι μικρός, τα ποσοστά εμφάνισης ΑΕ ή ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής είναι παρόμοια με αντίστοιχα στη βιβλιογραφία.³¹ Στους ασθενείς που εμφάνισαν διάρροια δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος στεατόρροιας, ελαστάσης κοπράνων ή λιπάσης ορού, γιατί δεν ελέγχονται στο νοσοκομείο όπου διεξήχθη η μελέτη, ενώ η διάρροια υποχώρησε με διακοπή ή ελάττωση της δόσης του φαρμάκου. Αναφέρεται ότι οι αντιαγγειογενετικές δράσεις της σοραφενίμπης μπορεί να οδηγήσουν σε παγκρεατική ατροφία.³² Στο μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν μετά από ΧΜΕ σοραφενίμπη ή όχι, τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή, ώστε να καταδειχθεί ότι η λήψη του φαρμάκου σε προχωρημένη νόσο οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση ασθενών που ήταν σταδίου Α ή Β (κατά BCLC) κατά τη διάγνωση.

Η μελέτη εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς. Η σχετική μελέτη διεξήχθη εν μέρει αναδρομικά. Για τους ασθενείς της ομάδας Α δεν αναφέρονται στοιχεία σχετικά με τη χρώση που εφαρμόστηκε στην ιστολογική διάγνωση, στοιχείο που πιθανόν περιορίζει την εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης. Για την ομάδα Β παρουσιάζεται μικρή ισχύς για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών σε καμπύλες επιβίωσης μεταξύ των ασθενών διαφορετικών σταδίων του συστήματος BCLC και, αντίστοιχα, μικρός

αριθμός συμβαμάτων. Αν και τμήμα παρακολούθησης των ασθενών πραγματοποιήθηκε προοπτικά, παρατηρήθηκε σημαντικό ποσοστό ασθενών της ομάδας Β με ασαφή ταξινόμηση. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει πιθανό συστηματικό σφάλμα δυσταξινόμησης. Η εξωτερική εγκυρότητα της μελέτης περιορίζεται από τις συνθήκες κάθε κέντρου, όπως η πρόσβαση των ασθενών, το είδος των παραγόντων που χρησιμοποιούνται στο ΧΜΕ, η δυνατότητα υπερεκλεκτικού καθετηριασμού των τροφοφόρων αρτηριών των όγκων και η δυνατότητα παρέμβασης είτε εξ αρχής είτε μετά από θεραπεία σε άλλο νοσοκομείο. Η εσωτερική εγκυρότητα περιορίζεται από την απουσία καταγραφής περιπτώσεων αναβολής συνεδριών ή επισκέψεων λόγω εκτάκτων συνθηκών ή τεχνικών δυσχερειών και ελλείψεων, καθώς και από την καταγραφή εργαστηριακών παραμέτρων, τόσο από τα πιστοποιημένα εργαστήρια του νοσοκομείου όσο και από άλλα εργαστήρια (για τα οποία η κατάσταση πιστοποίησης δεν ήταν γνωστή). Τα συγκεκριμένα στοιχεία ίσως επηρέασαν τα ποσοστά επιβίωσης και ΑΕ. Ωστόσο, δεν κατέστη εφικτή η ακριβής πρόβλεψη επίδρασής τους στα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Τέλος, τα δεδομένα καταγραφής δεν επέτρεψαν ακριβή προσδιορισμό του χρόνου έναρξης της σοραφενίμπης (άμεσα ή καθυστερημένα) μετά από τον πρώτο αναποτελεσματικό ΧΜΕ, ώστε να εκτιμηθεί η ακριβής επίδραση του συνδυασμού φαρμάκου και χρόνου στην επιβίωση ασθενών σταδίου Β και C κατά BCLC.

Συνοψίζοντας, σε αυτή την εν μέρει αναδρομική και εν μέρει προοπτική, μη παρεμβατική μελέτη κοόρτης παρουσιάστηκαν δευτερογενώς επεξεργασμένα δεδομένα επιβίωσης ασθενών με ΗΚΚ από το απώτερο παρελθόν και τεκμηριώθηκε η αυξημένη επιβίωση των ασθενών στο παρόν χρονικό διάστημα. Το σύστημα ταξινόμησης BCLC εφαρμόστηκε και προέβλεψε σε πραγματικές συνθήκες τη διαφορετική επιβίωση ασθενών διαφορετικών σταδίων. Ασθενείς που έλαβαν ΧΜΕ και σοραφενίμπη εμφάνισαν επιβίωση ανάλογη ή καλύτερη από αυτή που αναφέρεται σε άλλες μελέτες και παρόμοια ποσοστά και τύπο τοξικότητας. Η επίδραση στην επιβίωση νεότερων μεθόδων ΧΜΕ ή συνδυασμού αναστολέων πολλαπλών κινασών και ΧΜΕ σε διαφορετικά σχήματα και χρόνους έναρξης, αλλά και η σημασία της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στην πρόοδο της νόσου σε συνδυασμό ή όχι με τις προηγούμενες μεθόδους, αποτελούν θέματα προς μελέτη στο άμεσο μέλλον.

ABSTRACT

Survival of patients with hepatocellular carcinoma in Greece: The past and present and the value of the BCLC system in real-life staging

G. NALMPANTIDIS,¹ A. AVGERINOS,¹ I. AVRAMIDIS,¹ D. KAPETANOS,¹ K. IATROU,² L. SAKKAS,³ T. MARIS,¹ A. ILIAS¹

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Interventional Radiology,

³Department of Pathology, "Georgios Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(4):468–476

OBJECTIVE To evaluate the survival and characteristics of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in two Greek cohorts, one in the distant past and one in the present, under real-life conditions. **METHOD** Survival analysis was conducted, retrospectively for 11 patients with HCC diagnosed between 1928 and 1938 (group A), and for 65 patients diagnosed with HCC between 2008 and 2013 (group B). For group B the relevant data were collected partly retrospectively and partly prospectively. The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system was used for patients in group B. The characteristics of the patients, the type of treatment, the interim and overall survival and the toxicity of transarterial chemoembolization (TACE) of the tumor and sorafenib were studied. **RESULTS** Most of the patients with HCC were men. The mean age at diagnosis was 54.3 years in group A and 69.3 years in group B. Mean survival was 3.9 months in group A and 18 months in group B. Chronic hepatitis B (HBV) infection was the commonest risk factor in group B. Nodular HCC was the commonest type of disease in both groups. In most cases the diagnosis was based on dynamic imaging criteria. Targeted biopsy of the lesion was conducted in 16 cases (24.6%). In most patients in group B the cancer was classified as stage A. The median survival for stages A, B, C and D was 26, 24, 18 and 4 months respectively. TACE was undertaken in 38 patients (58.5%), most of who suffered from the postembolization syndrome. Sorafenib was prescribed to 16 patients (24.6%) in group B, the commonest side effects of which were diarrhea, fatigue and hand-foot syndrome. Data analysis from 11 patients (stage A or B at diagnosis) who had received TACE showed no increase in overall survival with sorafenib compared with 11 control subjects ($p=0.57$). **CONCLUSIONS** The age at diagnosis and the overall survival of patients with HCC appear to have increased in comparison with 1928–1938. Use of the BCLC system, under real-life conditions, has helped to identify the best available treatment strategy for each patient and improve the prognosis. The toxicity of TACE and sorafenib in the study group was within the predicted range. The data analysis was not sufficiently powerful to detect overall survival benefit in patients with cancer diagnosed as stage A or B according to the BCLC system who received sorafenib after chemoembolization.

Key words: Chemoembolization, Cirrhosis, Liver cancer, Survival

Βιβλιογραφία

1. BOLONDI L. Epidemiology and pathogenesis: The path from cirrhosis to HCC. In: Di Bisceglie AM, Bolondi L, Cheng AL (eds) *Liver disease: A handbook of HCC*. Evolving Medicine, London, 2009:10–21
2. EL-SERAG HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011, 365:1118–1127
3. FERLAY J, PARKIN DM, STELIAROVA-FOUCHER E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010, 46:765–781
4. ΝΑΛΜΠΑΝΤΙΔΗΣ Γ, ΤΑΛΟΥΜΤΖΗΣ Χ, ΗΛΙΑΣ Α. Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2011, 28:336–344
5. GOMAA AL, KHAN SA, TOLEDANO MB, WAKED I, TAYLOR-ROBINSON SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008, 14:4300–4308
6. BRUIX J, SHERMAN M; PRACTICE GUIDELINES COMMITTEE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208–1236
7. ΛΙΒΙΕΡΑΤΟΣ ΣΓ, ΜΠΑΛΟΥΡΔΑΣ ΘΑ. Περί των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του ήπατος. *Ελληνική Ιατρική* 1939, 4:302–313
8. ΧΑΪΔΙΤΣ ΑΜ, ΑΡΒΑΝΙΤΙΔΟΥ-ΒΑΓΙΩΝΑ Μ. Επιδημιολογία: Σχεδιασμός και μεθοδολογία έρευνας. Στο: Αρβανιτίδου-Βαγιωνά Μ (Συντ.) *Κοινωνική και προληπτική Ιατρική*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2009:33–34
9. ANONYMOUS. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000, 284:3043–3045
10. BRUIX J, SHERMAN M; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011, 53:1020–1022
11. DI BISCEGLIE AM. Screening and diagnosis. In: Di Bisceglie AM,

- Bolondi L, Cheng AL (eds) *Liver disease: A handbook of HCC*. Evolving Medicine, London, 2009:23–57
12. FORNER A, LLOVET JM, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012, 379:1245–1255
 13. OLIVERY RS, WETTERSLEV J, GLUUD C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 3:CD004787
 14. LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, HILGARD P, GANE E, BLANC JF ET AL. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, 359:378–390
 15. LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010, 30:52–60
 16. RAOUL JL, SANGRO B, FORNER A, MAZZAFERRO V, PISCAGLIA F, BOLONDI L ET AL. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011, 37:212–220
 17. SØRENSEN JB, KLEE M, PALSHOF T, HANSEN HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993, 67:773–775
 18. PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973, 60:646–649
 19. TROTTI A, COLEVAS AD, SETSER A, RUSCH V, JACQUES D, BUDACH V ET AL. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003, 13:176–181
 20. LLOVET JM, DI BISCEGLIE AM, BRUIX J, KRAMER BS, LENCIONI R, ZHU AX ET AL. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:698–711
 21. NEWCOMBE RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med* 1998, 17:857–872
 22. ΓΑΛΑΝΗΣ Π. Μελέτες κοόρτης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2011, 28:111–126
 23. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Κλινικοί πίνακες επιβίωσης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2006, 23:393–403
 24. KOUROUMALIS EA, SKORDILIS PG, MOSCHANDREA J, ALEXANDRAKIS G, CHAROULAKIS N, TZARDI M ET AL. Natural history of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:981–988
 25. ΛΙΟΣΗΣ Κ, ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΥ Α, ΓΑΡΖΩΝΗΣ Π, ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ Χ, ΑΓΓΕΛΗΣ Π, ΣΑΚΛΑΣ Π ΚΑΙ ΣΥΝ. Πρωτοπαθής καρκίνος ήπατος. Μελέτη 66 περιπτώσεων. *Ιατρική Επιθεώρηση ΙΚΑ* 1991, 2:203–209
 26. ROBERTS LR. Hepatocellular carcinoma. In: Talley NJ, Lindor KD, Vargas HE (eds) *Practical gastroenterology and hepatology. Liver and biliary disease*. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010:144–151
 27. FORNER A, AYUSO C, REAL MI, SASTRE J, ROBLES R, SANGRO B ET AL. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2009, 132:272–287
 28. BOLONDI L, BURROUGHS A, DUFOUR JF, GALLE PR, MAZZAFERRO V, PISCAGLIA F ET AL. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012, 32:348–359
 29. LENCIONI R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010, 52:762–773
 30. MALAGARI K, ALEXOPOULOU E, CHATZIMICHAIL K, HALL B, KOSKINAS J, RYAN S ET AL. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: Midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging* 2008, 33:512–519
 31. CABIBBO G, ROLLE E, DE GIORGIO M, GENCO C, PRESSIANI T, SPADAF ET AL. Management of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011, 11:1807–1816
 32. HESCOT S, VIGNAUX O, GOLDWASSER F. Pancreatic atrophy – a new late toxic effect of sorafenib. *N Engl J Med* 2013, 369:1475–1476

Corresponding author:

G. Nalmpantidis, 24 Fanariou street, GR-551 33 Thessaloniki, Greece
e-mail: geonalba@yahoo.gr