

TRENDY

v hepatológii

Ročník 8, číslo 3/2016

Editoriál	3	Článok	4	Komentár	8	Článok	11	Článok	20
Úvodné slovo šéfredaktora		<i>Diagnostický a terapeutický postup pri infekcii vírusom hepatitídy C u pacientov s chronickou chorobou obličiek.</i>		<i>Komentár k diagnostickému a terapeutickému postupu pri infekcii vírusom hepatitídy C u pacientov s chronickou chorobou obličiek.</i>		<i>NAFLD a HCC: nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm, klinické súvislosti.</i>		<i>Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a hepatocelulárny karcinóm (HCC): prvé výstupy z Nitrianskeho centra.</i>	

TIRÁŽ

8. ročník, číslo 3/2016
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Výkonný redaktor:

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
MUDr. Martin Janičko, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Selčanová-Adamcová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 3x ročne, 850 kusov, e-verzia: www.hepatology.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 30.12.2016

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

Editoriál

3

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

**Diagnostický a terapeutický
postup pri infekcii vírusom
hepatitídy C u pacientov**

s chronickou chorobou obličiek.

4

**Komentár k diagnostickému
a terapeutickému postupu pri
infekcii vírusom hepatitídy
C u pacientov s chronickou
chorobou obličiek.**

8

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

**NAFLD a HCC: nealkoholová
tuková choroba pečene
a hepatocelulárny karcinóm,
klinické súvislosti.**

11

MUDr. Marek Rác

**Nealkoholová tuková
choroba pečene (NAFLD)
a hepatocelulárny karcinóm
(HCC): prvé výstupy
z Nitrianskeho centra.**

20

MUDr. Marek Rác

Vážení priatelia,

dostávate do rúk ďalšie číslo časopisu Trendy v hepatológii. Medzi extrahepatálne prejavy chronickej hepatitídy C patrí aj chronická glomerulonefritída. Na druhej strane, pacienti v dialyzačnom programe majú podstatne častejší výskyt chronickej hepatitídy C ako bežná populácia. Preto vítame spoločný dokument, vypracovaný Slovenskou hepatologickou spoločnosťou SLS, Slovenskou infektologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou nefrologickou spoločnosťou SLS, s názvom *Diagnostický a terapeutický postup pri infekcii vírusom hepatitídy C u pacientov s chronickou chorobou obličiek*. Dúfame, že publikovaním uvedeného konsenzu prispejeme k včasnej diagnostike chronickej hepatitídy C u pacientov s chorobami obličiek, pretože vysoko efektívna liečba chronickej infekcie vírusom hepatitídy C je dostupná aj v tejto skupine pacientov.

Nealkoholová steatóza pečene je ochorením, ktoré súvisí so životným štýlom a má endemický výskyt v slovenskej populácii v 21. storočí. Závažnou komplikáciou nealkoholovej steatohepatitídy je hepatocelulárny karcinóm, ktorý sa môže vyskytnúť nielen u pacientov v štádiu cirhózy pečene, ale aj v skupine pacientov s pokročilou fibrózou pečene. Na túto problematiku upozorňujú články Mareka Ráca a spoluautorov. Na možnosť výskytu hepatocelulárneho karcinómu je potrebné v tejto skupine pacientov myslieť, pretože aktívny surveillance dokáže odhaliť hepatocelulárny karcinóm v jeho včasnom štádiu, keď je táto choroba vyliečiteľná.

Určite ste si všimli, že v slovenskej hepatológii dostáva širší priestor nastupujúca generácia hepatológov. Logickým krokom je, aby aj v našom časopise dostali zástupcovia tejto generácie širší priestor. Do pozície výkonného redaktora Trendov v hepatológii nastupuje Doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD., z V. internej kliniky Univerzitnej nemocnice a LF UK Bratislava – Ružinov. Napriek mladému veku má Tomáš Koller skúsenosti s publikovaním výsledkov svojej práce v renomovaných zahraničných časopisoch. Pevne veríme, že svojou prácou prispeje k zlepšeniu kvality nášho časopisu. Do neľahkej redakčnej práce mu prajeme veľa úspechov.

Prajem príjemné čítanie.

S úctou, Peter Jarčuška

Diagnostický a terapeutický postup
pri infekcii vírusom

HEPATITÍDY C

u pacientov s chronickou chorobou obličiek



ÚVOD

Prevalencia infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) medzi pacientami s chorobou obličiek (CKD) je mnohonásobne vyššia ako v bežnej populácii.^(1,2) Pacienti s CKD a pacienti v programe náhrady funkcie obličiek (RRT) predstavujú špeciálnu skupinu chorých s infekciou HCV. Infekcia HCV vedie u pacientov s RRT k zvýšeniu tak všeobecnej – prevažne kardiovaskulárnej, ako aj hepatálnej mortality.^(3,4,5) Najväčším rizikom je reaktivácia infekcie HCV po transplantácii obličky (RTx) pri imunosupresívnej liečbe.⁽⁶⁾ K protívirusovej liečbe by preto mali byť prednostne indikovaní pacienti, ktorí sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu obličky (RTx) alebo sú po nej.⁽⁶⁾

V zostávajúcich prípadoch je potrebný individuálny prístup – posúdenie závažnosti pečeneového postihnutia, celkovej prognózy chorého a možných rizík, vyplývajúcich z podania protívirusovej liečby. Kvôli priaznivému bezpečnostnému profilu by pacienti s CKD na RRT a po RTx mali byť liečení preferenčne režimami bez interferónu, a ideálne aj bez ribavirínu. Použitie ribavirínu v tejto populácii by malo byť uvážlivé k dávkovaniu je potrebné pristupovať individuálne. Sú správy o podávaní ribavirínu 200 mg denne, 200 mg každý druhý deň alebo 200 mg 3x za týždeň (vždy po hemodialýze). U pacientov bez cirhózy pečene by protívirusová liečba bezinterferónovým režimom mala trvať 12 týždňov, u pacientov s pečeneovou cirhózou 24 týždňov.⁽⁶⁾ Liečba pacientov na RRT by mala byť uskutočňovaná na pracovisku, ktoré má skúsenosti s touto skupinou chorých.

Ako optimálny variant liečby u pacientov s CKD sa javí simeprevir a kombinácia paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru, pretože tieto liečivá sú eliminované predovšetkým pečeňou.⁽⁷⁻⁹⁾ Sofosbuvir by nemali užívať pacienti s odhadovanou glomerulovou filtráciou $eGFR \leq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.^(10,11) Dôvodom tohto odporúčania je absencia bezpečnostných dát pri takto pokročilom štádiu CKD. U väčšiny doteraz registrovaných priamo pôsobiacich antivirofík sú doposiaľ k dispozícii len obmedzené údaje, ktoré neumožňujú definovať potrebné redukcie dávok u pacientov s CKD. Tieto lieky by preto mali byť užívané len veľmi opatrne a liečba by sa mala uskutočňovať len v špecializovaných centrách, ktoré majú veľké skúsenosti s touto špecifickou podskupinou chorých.⁽⁷⁻¹¹⁾

Diagnostika infekcie HCV u pacientov s chronickou chorobou obličiek (CKD)

1. Vyšetrenie anti-HCV je indikované

- pri začatí dispenzarizácie v nefrologickej ambulancii – vo všetkých štádiach CKD,
- pri začatí programu RRT,
- pravidelne najmenej jedenkrát ročne u pacientov v programe RRT,
- pri novovzniknutej elevácii ALT nad dvojnásobok normy ihneď, potom s odstupom 4 týždňov,
- podľa individuálneho zváženia nefrológa u pacientov s hematúriou a/alebo albuminúriou – môže ísť o prejav glomerulonefritídy asociovanej s infekciou HCV.

2. Anti-HCV pozitívny, HCV RNA negatívny pacient s CKD

- Vyšetrenie HCV RNA podľa rozhodnutia hepatológa/infektológa.

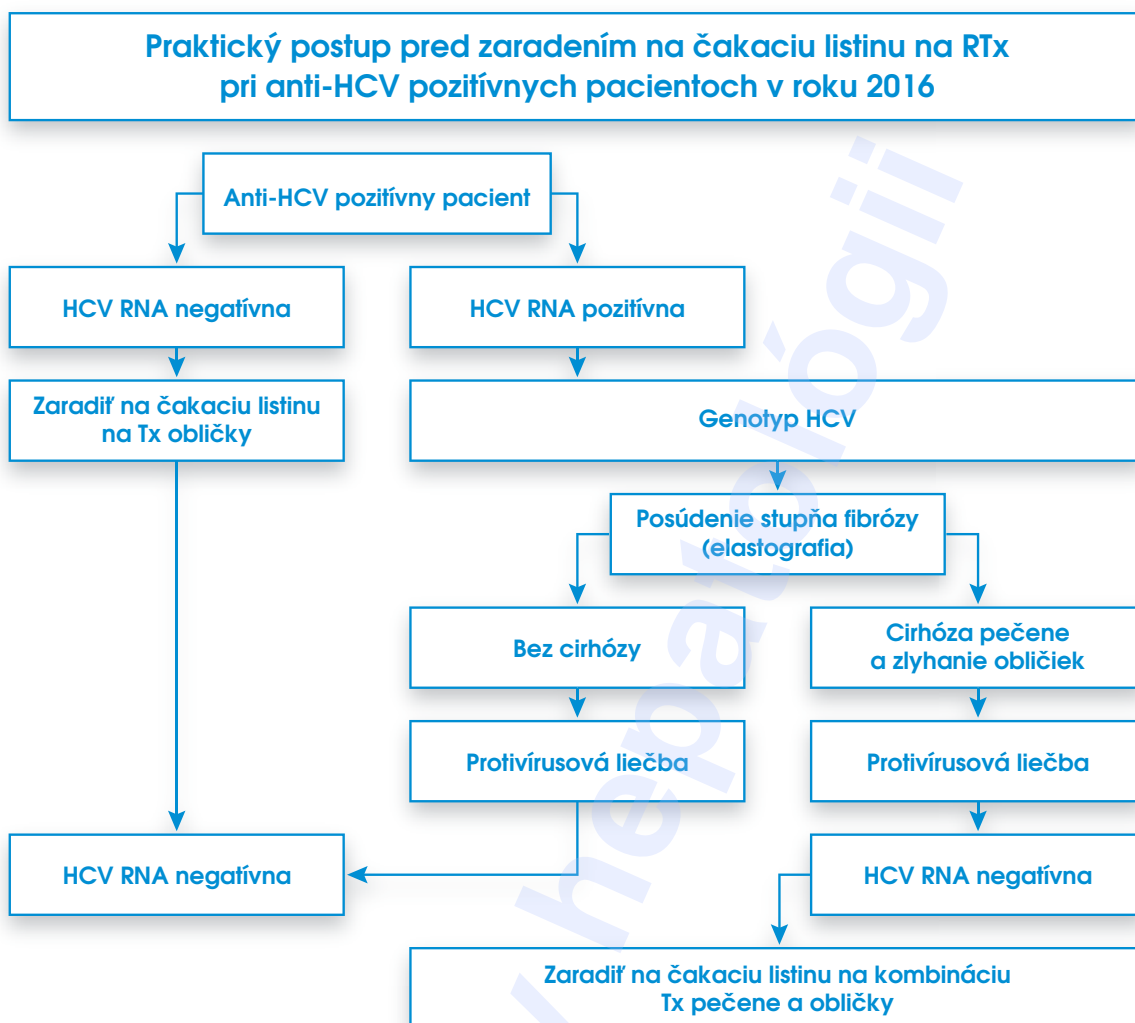
3. Anti-HCV pozitívny, HCV RNA pozitívny pacient s CKD

- po zistení HCV RNA positivity kontaktovať hepatológa/infektológa; ďalší postup po dohode:
- stanovenie virémie (HCV RNA),
- vyšetrenie genotypu HCV,
- posúdenie pečevných funkcií:
 - fyzikálne vyšetrenie,
 - pečevné enzýmy,
 - bilirubín, albumín, protrombínový čas,
 - zobrazovacie metódy: sonografia brucha,
 - posúdenie fibrózy pečene: shear-wave elastografia, Fibroscan,
 - pečevná biopsia len vo vybraných prípadoch kvôli vylúčeniu inej choroby pečene (napr. amyloidóza),
 - gastroskopia u pacientov s cirhózou za účelom posúdenia príznakov portálnej hypertenzie.

U všetkých pacientov s infekciou HCV je raz ročne indikované vyšetrenie na albuminúriu, hematúriu a eGFR.

4. Kritériá pre výber liečebného režimu (dospelý pacient)

- Protivírusová liečba má byť zvážená u všetkých pacientov s preukázanou infekciou HCV (akútnou i chronickou).
- Liečba na báze pegylovaného interferónu je dnes indikovaná výnimočne – iba u pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 3 a s nízkym stupňom fibrózy.
- Liečebný režim určuje hepatológ/infektológ na základe nižšie uvedených parametrov:
 - genotyp HCV,
 - stupeň fibrózy,
 - pridružená medikácia,
 - perspektíva transplantácie obličky.



Poznámka:

V špecifických prípadoch môže byť transplantácia obličky, resp. kombinovaná transplantácia obličky a pečene vykonaná aj u HCV RNA pozitívnych pacientov po dôkladnom posúdení klinického stavu pacienta hepatológom a nefrológom.

Zoznam centier:

Vid' v prílohe kategorizačného zoznamu liekov, časť B: Indikačné obmedzenia u bezinterferónových režimov
<http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.

Zoznam skratiek:

ALT: alaninaminotransferáza; **Anti-HCV:** protilátky proti HCV; **CKD:** chronic kidney disease (chronická choroba obličiek); **EASL:** European Association for the Study of the Liver; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate (odhadovaná glomerulová filtrácia); **HCV:** vírus hepatitídy C; **HCV RNA:** virémia HCV stanovená metódou real-time PCR; **RRT:** renal replacement therapy (náhrada funkcie obličiek); **RTx:** transplantácia obličky; **Tx:** transplantácia.

Literatúra:

1. Larino M, Pedraza F, Roth D: Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; Apr. 19.
2. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B et al. Hepatitis C infections very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2013; 38: 405-412.
3. Espinosa M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, et al. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-1674.
4. Butt AA, Skanderson M, McGinnis KA et al. Impact of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *J Vira Hepat* 2007; 14: 688-696.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016. www.easl.eu.
6. Mathurin P, Mouquet C, Poinard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney-transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-263.
7. SPC Olysio: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
8. SPC Viekira: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
9. SPC Exlvera: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
10. SPC Sovaldi: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
11. SPC Harvoni: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.

Tento dokument je prevzatý so súhlasom Českej hepatologickej spoločnosti Českej lekárskej spoločnosti Jána Evangelistu Purkyně a Českej nefrologickej spoločnosti a upravený pre podmienky Slovenskej republiky.

Fraňková S., Urbánek P., Šperl J., Husa P., Rychlík P., Dusilová Šulková S., Tesáľ V., Viklický O.: Diagnostický a terapeutický postup chronickej infekcie virem hepatitídy C u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. *Aktuality v nefrologii*, 2016, 22 (2): 63-65.

KOMENTÁR K DIAGNOSTICKÉMU A TERAPEUTICKÉMU POSTUPU PRI INFEKCII VÍRUSOM HEPATITÍDY C U PACIENTOV S CHRONICKOU CHOROBU OBLIČIEK.

Peter Jarčuška

1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Tr. SNP 1, Košice

Poškodenie obličiek je častým extrahepatálnym prejavom chronickej infekcie vírusom hepatitídy C. Chronická membránovoproliferatívna glomerulonefritída, membránová nefropatia, fokálne-segmentálna glomeruloskleróza, fibrilárna glomerulonefritída, imunotaktoidná glomerulopatia, IgA nefropatia, renálna trombotická mikroangiopatia, chronická intersticiálna nefritída a vaskulárne poškodenie obličiek sú renálnymi komplikáciami pri chronickej hepatitíde C. Pri vzniku renálnych komplikácií chronickej hepatitídy C hrajú úlohu imunologické aj neimunologické faktory (5). Najčastejším renálnym poškodením pri infekcii vírusom hepatitídy C je membránovoproliferatívna glomerulonefritída 1. typu, ktorá je asociovaná so zmiešanou kryoglobulinémiou II. typu a vyskytuje sa približne u 3% infikovaných pacientov (6). Medzi extrahepatálne prejavy chronickej hepatitídy C patrí aj diabetes mellitus, komplikáciou tejto choroby je diabetická nefropatia. Chronická hepatitída C zhoršuje „renálne prežívanie“ u pacientov s cukrovkou II. typu (1). U mnohých pacientov prebieha chronická glomerulonefritída klinicky nemo a je diagnostikovaná až v štádiu renálneho zlyhania. Časť pacientov progreduje do terminálneho renálneho zlyhania s nutnosťou mimotelovej eliminácie alebo transplantácie obličky. Chronická hepatitída C je asociovaná s vysokým rizikom poškodenia obličiek a vzniku renálnej insuficiencie, všetci pacienti s týmito chorobami by mali mať vykonané vyšetrenie anti HCV protilátok v krvi.

Zlatým štandardom liečby chronickej hepatitídy C v poslednom desaťročí minulého storočia a v prvom desaťročí tohto storočia bola liečba na báze interferónu alfa v kombinácii s ribavirínom. Okrem virologickej odpovede došlo u časti pacientov s glomerulonefritídou k poklesu proteinúrie a zlepšeniu renálnych parametrov. Po ukončení interferónovej liečby dochádzalo často k relapsu renálneho ochorenia (7). U pa-

cientov, ktorí neodpovedali adekvátne na protivírusovú liečbu, bolo indikované podávanie imunosupresie. Pri imunosupresívnej liečbe kortikoidmi síce u časti pacientov došlo k zlepšeniu renálneho nálezu, avšak liečba mohla viesť k zvýšeniu replikácie vírusu hepatitídy C a k zhoršeniu hepatálneho nálezu. Bezinterferónová liečba vedie k dosiahnutiu virologickej odpovede u takmer všetkých pacientov s chronickou hepatitídou C a súčasným renálnym poškodením. Podľa aktuálne platných odporúčaní Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) by títo pacienti mali byť liečení prioritne (3). Liečba môže viesť k zlepšeniu nielen hepatálneho, ale aj renálneho nálezu. Bezinterferónová liečba môže byť za veľmi starostlivého monitorovania kombinovaná v prípade potreby s imunosupresívnou liečbou.

Prevalencia hepatitídy C u dialyzovaných pacientov je vyššia ako v štandardnej populácii, má však klesajúci trend, k čomu prispieva striktná kontrola infekcie dialyzovaných pacientov, podávanie erytropoetínu pri anémii a vyšetrovanie krvných preparátov na prítomnosť vírusu hepatitídy C. K zvýšenému výskytu hepatitídy C u dialyzovaných pacientov prispieval hlavne v minulosti aj prenos infekcie na dialýze. Vyhradenie špeciálnych dialyzačných prístrojov pre HCV pozitívnych pacientov nie je nutnosťou (4). Všetci pacienti pred zaradením do dialyzačného programu musia byť vyšetrení na prítomnosť vírusu hepatitídy C, samozrejmosťou je aj pravidelný skrining hepatitídy C u dialyzovaných pacientov. Je potrebné poznamenať, že množstvo dialyzovaných pacientov s chronickou hepatitídou C má normálne hodnoty transamináz. U časti pacientov s chronickou hepatitídou C sú neprítomné anti HCV protilátky, hepatitídu C odhalí až kvalitatívne, alebo kvantitatívne vyšetrenie HCV RNA (4).

Dialyzovaní pacienti s chronickou hepatitídou C majú vyššie riziko nielen hepatálnych, ale aj extrahepatálnych komplikácií. U všetkých kandidátov na transplantáciu obličky je potrebné zvažovať protivírusovú liečbu, dosiahnutie trvalej virologickej odpovede vedie k zníženiu

postransplantačných komplikácií a k redukcii mortality (4).

Diagnostický a terapeutický postup pri infekcii vírusom hepatitídy C u pacientov s chronickou chorobou obličiek je spoločným dokumentom Slovenskej hepatologickej spoločnosti SLS, Slovenskej infektologickej spoločnosti SLS a Slovenskej nefrologickej spoločnosti SLS (2). Diagnostika a liečba chronickej hepatitídy C u pacientov s renálnym zlyhaním si vyžaduje multidisciplinárny prístup. Diagnostika je doménou nefrológov, liečba, naopak, doménou hepatológov a infektológov. Pre mňa, ako hepatológa, je veľkou ctou poznamenať, že skrining hepatitídy C u dialyzovaných pacientov na Slovensku je robený optimálne a uvedený dokument presne odráža klinickú prax. Spolupráca medzi nefrológmi na jednej strane a hepatológmi s infektológmi na strane druhej je veľmi dobrá a v súčasnosti máme identifikovaných prakticky všetkých dialyzovaných pacientov s chronickou hepatitídou C. Hepatológ, resp. infektológ, by mal okrem vykonania špeciálnych vyšetrení (HCV RNA kvalitatívne a kvantitatívne, určenie genotypu a subgenotypu vírusu hepatitídy C) vykonať aj komplexné hepatologické vyšetrenie. To je dôležité hlavne u pacientov s pokročilým ochorením pečene, kde je potrebné rozhodnúť, či je pacient kandidátom na transplantáciu obličky, alebo kombinovanú transplantáciu pečene a obličky.

Časť dialyzovaných pacientov s chronickou hepatitídou C bola v minulosti úspešne liečená interferónom alebo pegylovaným interferónom v monoterapii, alebo v kombinácii s malými dávkami ribavirínu s dosiahnutím trvalej virologickej odpovede. Približne polovica dialyzovaných pacientov však ešte čaká na vyliečenie z infekcie vírusom hepatitídy C. V tomto desaťročí boli do liečby chronickej hepatitídy C zavedené viaceré bezinterferónové režimy s dosiahnutím trvalej virologickej odpovede u takmer 100% pacientov. Liečebný režim je potrebné voliť veľmi opatrne. Pri hodnotách eGFR viac ako 30ml/min/1,73m² je možné použiť liečebné režimy podľa všeobecných odporúčaní, je však potrebné starostlivo monitorovať nielen hepatálne, ale aj renálne parametre. Sofosbuvir je vyľučovaný prevažne obličkami, a preto by nemal byť podávaný pacientom s chronickým zlyhaním obličiek 4. alebo 5. stupňa KDOQI (Kidney

Disease Quality Outcome Initiative), vrátane dialyzovaných pacientov (2, 3). Liečbou voľby u pacientov s chronickou hepatitídou C gn 1 so súčasným renálnym poškodením a pokročilým renálnym zlyhaním je v súčasnosti kombinácia paritaprevir (potencovaný ritonavírom), ombitasvir a dasabuvir (2). Pacienti s pokročilým renálnym zlyhaním môžu byť liečení aj grazoprevirom v kombinácii s elbasvirom, ktoré však v súčasnosti nie sú na Slovensku zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov MZ SR. Nízke dávky ribavirínu (200 mg denne) môžu byť podávané pri hodnotách hemoglobínu nad 10g/dl za starostlivého monitorovania krvného obrazu. Veľmi malé skúsenosti sú s liečbou pacientov s chronickou hepatitídou C gn 2 alebo 3 u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou. Všetky používané režimy sú na báze sofosbuviru (kombinácia s daclatasvirom alebo velpatasvirom). Sofosbuvir je nefrotoxický, liečba je riziková a môže viesť k progresii renálnej insuficiencie (3). Daclatasvir, ani kombinácia sofosbuvir/velpatasvir, nie sú na Slovensku zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov MZ SR.

Špecifickou skupinou sú dialyzovaní pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene. Títo pacienti by mali byť zaradení na čakaciu listinu pre kombinovanú transplantáciu pečene a obličky. Liečba týchto pacientov môže byť načasovaná do obdobia po transplantácii orgánov. Všetci ostatní dialyzovaní pacienti s chronickou hepatitídou C, hlavne pacienti zaradení na čakaciu listinu, by mali byť liečení prioritne. Úspešná liečba chronickej infekcie vírusom hepatitídy C u dialyzovaných pacientov môže prispieť k eradikácii vírusu hepatitídy C, ktorú očakávame v najbližších desaťročiach.

Literatúra

1. Crook ED, Penumalee S, Gavini B et al. Hepatitis C is predictor of poorer renal survival in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2187-2191.
2. Diagnostický a terapeutický postup pri infekcii vírusom hepatitídy C u pacientov s chronickou chorobou obličiek. *Trendy Hepatol*. 2016;8(3):v tlači.
3. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-194.
4. Etik DO, Ocal S, Boyacioglu AC. Hepatitis C in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol* 2015;7(6):885-895.
5. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7544-7554.
6. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):207-220.
7. Stehman-Breen C, Willson, R, Alpers CE et al. Hepatitis C virus- associated glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995;4(3):287-294.

NAFLD A HCC: NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE A HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM, KLINICKÉ SÚVISLOSTI.

Marek Rác¹, Tomáš Koller², Lubomír Skladaný³

¹Interná klinika FN Nitra, VŠZaSP sv. Alžbety Bratislava, UVP UK Bratislava

²V. interná klinika LFUK a UNB Bratislava

³II. interná klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Súhrn

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) predstavuje celosvetovo piate najčastejšie nádorové ochorenie a je druhou najčastejšou príčinou úmrtia na onkologickú chorobu. Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a nealkoholová steatohepatitída (NASH) sú vážnym rizikovým faktorom vzniku HCC. Celosvetovo rastúca incidencia NAFLD v dôsledku epidémie metabolického syndrómu vedie k prudkému nárastu pečenej chorobnosti, vzostupu cirhózy a následne jej komplikácií. Rastie incidencia HCC v teréne NAFLD. Nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje prostredie umožňujúce vznik primárnej neoplázie pečene špecifickým spôsobom v necirhotickom teréne. NAFLD zostáva výzvou, nakoľko je ako príčina pečenej morbidita a mortality poddiagnostikovaná a skotomizovaná. Dalším problémom je neskorá diagnostika HCC v teréne NAFLD z dôvodu absencie efektívnej surveillancie. Na manažment HCC môžu mať nepriaznivý vplyv komorbidity kauzálnie súvisiace s metabolickým syndrómom a diabetom, prevažne kardiálne, potenciálne komplikujúce možnosti radikálnej - kuratívnej liečby.

Kľúčové slová

nealkoholová tuková choroba pečene - hepatocelulárny karcinóm - cirhóza

NAFLD AND HCC: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA, CLINICAL CONTEXT

Marek Rác¹, Tomáš Koller², Lubomír Skladaný³

¹Clinic for internal medicine of University Hospital, Nitra, St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava, CU SP- Comenius University in Bratislava Science Park

²V. Clinic for internal medicine, Faculty of Medicine of Comenius University in Bratislava, University Hospital Bratislava

³II. Clinic for internal medicine of Slovak Medical University and F.D. Roosevelt Memorial University Hospital, Banská Bystrica

Abstract:

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the world's fifth most common cancer and the second leading cause of death from oncological diseases. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are serious risk factors for HCC. Global increasing incidence of NAFLD because of the epidemic of metabolic syndrome leads to the sharp increase in liver morbidity, increase in cirrhosis and is followed by its complications. Incidence of HCC is growing in the field NAFLD. Non-alcoholic fatty liver disease is an environment that facilitates the creation of primary hepatic neoplasia in a specific way in non-cirrhotic field. NAFLD remains a challenge, as it is as a cause of liver morbidity and mortality underdiagnosed and scotomized. Another problem is the late diagnosis of HCC in the field of NAFLD, because of the absence of effective surveillance. The management of HCC can be negatively influenced by a comorbidity causally related to metabolic syndrome and diabetes, mainly cardiac, potentially complicating the possibility of a radical - curative treatment.

Key words

non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, cirrhosis

Úvod

HCC aktuálne predstavuje celosvetovo piate najčastejšie onkologické ochorenie, je na druhej priečke spomedzi úmrtí z nádorovej príčiny (1). Hoci chronické vírusové infekcie a alkoholová choroba pečene predstavujú najzávažnejšie rizikové skupiny vzniku HCC, rastie obava súvi-

siaca s patogenézou NAFLD a hepatokarcinogenezou. Incidencia a prevalencia hepatocelulárneho karcinómu pri NAFLD nie je jasne definovaná. K dispozícii máme údaje z populačných štúdií, kohortových štúdií zaoberajúcich sa manažmentom HCC a v neposlednom rade z veľkých transplantčných databáz.

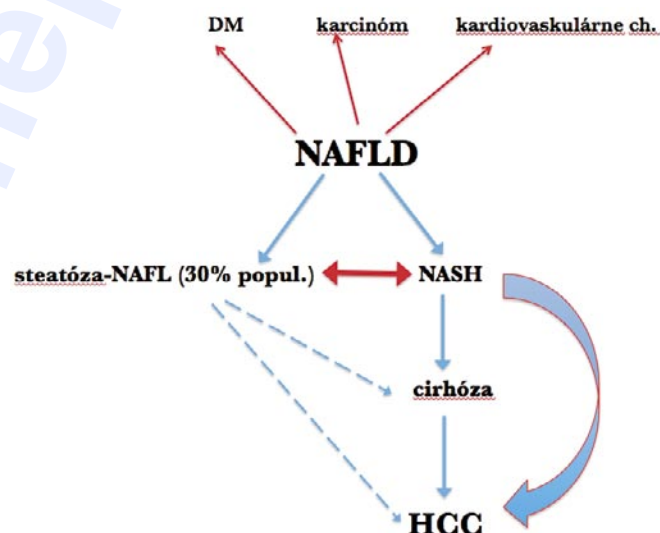
Epidémia obezity predstavuje univerzálnu hrozbu nielen v krajinách západného sveta. Celosvetová epidémia obezity/diabezity nesie so sebou nielen zdravotné následky. Ekonomické dôsledky významne ovplyvňujú utilitáciu finančných prostriedkov v národnom hospodárstve. Medzi rokmi 1980 až 2004 došlo v Spojených štátoch k nárastu prevalence obezity z 15% na 33% v dospeljej populácii (2). Obezita, definovaná ako body mass index (BMI) rovný alebo väčší ako 30 kg/m², sa spája so zdravotnými následkami, zvýšením mortality a má svoje finančné dôsledky. Obezita v USA proporcionálne zodpovedá za cca 10% výdavkov na zdravotníctvo a odhaduje sa, že 300 000 ľudí každoročne zomrie na choroby súvisiace s obezitou (3). Obezita je dnes rozpoznávaným významným rizikovým faktorom vzniku nádorových ochorení. Rastúca prevalence diabezity je podmienená zmeneným spôsobom stravovania a sedavým spôsobom života. Obezita a metabolický syndróm sú známe rizikové faktory vzniku nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD). Predstavuje rozpoznávaný komponent metabolického syndrómu. Spája sa s diabetom 2. typu a abdominálnou obezitou. NAFLD vedie u časti pacientov k rozvoju pečenej cirhózy a jej komplikácií (4). Obezita sa ako aditívny rizikový faktor môže významne spolupodieľať na progresii chronických ochorení pečene inej etiológie a urýchliť nástup komplikácií (5). NAFLD je ochorenie multisystémové a vedie k progresii a rozvoju komplikácií hepatálnych i extrahepatálnych (6).

Nealkoholová tuková choroba pečene

Globálna epidémia obezity podmieňuje vzostup prevalence ochorení priamo súvisiacich s obezitou a metabolickým syndrómom. So vzostupom prevalence obezity, diabetu a metabolického syndrómu rastie priamo úmerne aj prevalence NAFLD (4). NAFLD má ohromne široké klinické spektrum, od jednoduchšej steatózy, cez kombináciu steatózy v spojení s nekroinflammáciou a fibrózou (NASH), s výraznejším sklonom k progresii do cirhózy a jej komplikácií, vrátane HCC. NAFLD je aktuálne najrozšírenejším ochorením pečene v tzv. západnom svete. Vysoká prevalence a jej neustále rastúci trend predstavujú potenciálne riziko pečenej komplikácií pre veľkú proporciu populácie. Nealkoholová tuková choroba pečene sa za posledné desaťročia prepracovala na prvé miesto v incidencii a prevalencii medzi pečenejmi chorobami a jej prevalence sa za posledné dekady

zdvojnásobila. Riziko vzniku NAFLD sa zvyšuje priamo úmerne rastúcemu počtu komponentov metabolického syndrómu. Až 70% pacientov s diabetes mellitus 2. typu bude mať NAFLD. Prevalencia pečenej steatózy (NAFL) sa pohybuje v bežnej populácii na úrovni 30-35% (7). Na druhej strane distribúcie sa nachádza populácia vo vysokom riziku, z pacientov podstupujúcich bariatrický výkon z dôvodu obezity malo cca 80% steatózu, 37-70% z nich nealkoholovú steatohepatitídu, 30% pečenej fibrózy a 10% rozvinutú pečenej cirhózu (8,9).

Diabetes mellitus 2. typu, obezita a dyslipidémia sú principiálne faktory asociované s NAFLD, ktorá sa dnes považuje za pečenej expresiu metabolického syndrómu (10). NAFLD predstavuje významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia (11). Tri hlavné príčiny mortality sú kardiovaskulárne ochorenia, malignity a pečenej mortalita.



Obr. 1: Nealkoholová tuková choroba pečene a asociované stavy

Dá sa však predpokladať, že pečenej mortalita je významne podhodnotená. Vyplýva to z nedostatku relevantných epidemiologických dát týkajúcich sa incidencie a prevalence NAFLD. Taktiež chýbajú prospektívne údaje vyjadrujúce neskoré hepatálne komplikácie NAFLD vrátane HCC.

NAFLD a kardiovaskulárne choroby

Pacienti s NAFLD majú mnohé rizikové faktory asociované s kardiovaskulárnymi ochoreniami. NAFLD sa spája s inzulínovou rezistenciou, hypertenziou, aterogénnou dyslipidémiou,

dysglykémiou, nadváhou či obezitou, všetko dobre dokumentovanými rizikovými faktormi KV ochorení. NAFLD sa typicky vyskytuje pri metabolickom syndróme, v prostredí poruchy metabolizmu, pri zvýšení adipozity, abdominálnej obezite, inzulínovej rezistencii, poruche inzulínovej tolerancie a dyslipidémii. Akumulácia lipidov v pečeni pri NAFLD negatívne ovplyvňuje pečenný metabolizmus glukózy a tukov a následne zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení. Preto nie je prekvapením, že hlavnou príčinou úmrtia pacientov s NAFLD bývajú kardiovaskulárne ochorenia. NAFLD predstavuje významný nezávislý rizikový faktor vzniku a rozvoja aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení (12).

Pri patologickej akumulácii tuku v pečeni dochádza k poruche pečenej homeostázy glukózy a lipidov. V dôsledku série patologických dejov dochádza k rozvoju pečenej inzulínovej rezistencie, zvýšeniu koncentrácie glukózy nalačno a vzniku aterogénnej dyslipidémie. Vysoké BMI u pacientov s NAFLD znásobuje kardiovaskulárne riziko. Samotná pečeň postihnutá tukovou chorobou je producentom množstva prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené v patogenéze aterosklerózy a dysfunkcii myokardu (13).

Na strane jednej, NAFLD možno priamo považovať za marker adipozity a inzulínovej rezistencie, na strane druhej kompenzátna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na fabriku produkujúcu tuky. Uzatvára sa tak patologický „začarovaný“ kruh. Prvou dôležitou klinickou implikáciou je zvýšené riziko vzniku ateromatóznych plátov v cievach (14). NAFLD diagnostikovaná sonograficky sa spája so zvýšeným koronárnym kalciovým skóre (coronary calcium score) (15). NAFLD sprevádzajú včasné morfológické zmeny ľavej komory srdca, diastolická dysfunkcia a porucha metabolizmu myokardu (16,17). Existujú dôkazy podporujúce súvis NAFLD s aterosklerózou, nezávisle na tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktoroch a metabolickom syndróme (18). Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej a periférnej cievnej choroby sa pri NAFLD významne zvyšuje nezávisle na tradičných rizikových faktoroch (19).

NAFLD a metabolický syndróm

Väzba medzi NAFLD a metabolickým syndrómom je obojsmerná. Obsah tuku v pečeni je pri pacientoch s MS významne zvýšený. A ob-

rátene platí, že prítomnosť NAFLD je silným prediktorom metabolického syndrómu (20). NAFLD sa považuje za pečennú manifestáciu metabolického syndrómu. Syndróm inzulínovej rezistencie ako podstata metabolického syndrómu vysvetľuje intoleranciu glukózy, vysoké triacylglyceroly a nízky HDL-cholesterol. Pôvodne MS predstavoval nástroj identifikácie rizikových osôb z pohľadu kardiovaskulárnych ochorení. Inzulínová rezistencia pri NAFLD predstavuje dôležitú spojitosť v komplexe vzťahov medzi IR a zvýšeným rizikom systémových komplikácií za hranicou vzťahu s metabolickým syndrómom. Magnetickorezonančná spektroskopia (proton magnetic resonance spectroscopy) napomohla objasniť ektopickú akumuláciu lipidov za podmienok inzulínovej rezistencie v svaloch a pečeni. Hlavná príčina ektoptickej depozície lipidov v pečeni je nadbytok prijatej energie oproti jej výdaju. To má za následok presmerovanie ukladania tuku do pečene, viscerálnych oblastí a do skeletálnych svalov. NAFLD je podporovaná tukovým tkanivom a inzulínovou rezistenciou (IR), je tak priamym vyjadrením a markerom IR. Hlavný efekt IR sa spája s kompenzátnou hyperinzulinémiou, ktorá pôsobí na senzitivne tkanivá v závislosti na ich primárnej funkcii. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu. Pečeň je hlavným miestom endogénnej syntézy glukózy, hlavným riadiacim centrom a miestom metabolizmu lipidov. V neposlednom rade miestom degradácie inzulínu (21). Inzulínová rezistencia spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy v periférii. K prekonaniu inzulínovej rezistencie a na zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu - kompenzátna hyperinzulinémia. Pečeň secernuje insulin-like growth factor (IGF)-1. (IGF)-1 je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt (PKB protein kinase B). Taktiež predstavuje silný inhibítor apoptózy. Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy. Inzulínová rezistencia priamo akceleruje a perpetuuje hepatokarcinogézu. Ukazuje sa, že liečba inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie môže zohrať kritickú úlohu v prevencii - chemoprofylaxii hepatokarcinogézy v postihnutej populácii. Existujú dáta, ktoré potvrdzujú, že používanie inzulínových senzitizerov môže mať vplyv na redukciu rizika vzniku HCC. Metformín zlepšujúci inzulínovú

senzitivitu má priamy antiproliferatívny efekt inhibičným pôsobením na onkogénne dráhy (mTOR) (22). Liečba inzulínovým senzitizerom môže viesť k poklesu rizika vzniku a k zlepšeniu prognózy pacienta s HCC (23,24). Riziko vzniku HCC môže byť znížené správnym používaním statínov. Zdá sa, že ich užívanie diabetikmi (pacientmi s DM) môže viesť nielen k redukcii rizika vzniku HCC, ale aj k spomaleniu progresie ochorenia a predĺženiu prežívania pacientov s HCC (25).

NAFLD a obezita

Epidemiológia tukovej choroby pečene zrkadlí epidemiologický vývoj obezity, diabetes mellitus a metabolického syndrómu. Epidemiologické údaje OECD hovoria o tom, že 35% dospelaj populácie má nadváhu a 20% ľudí trpí obezitou. NAFLD je silne asociovaná s obezitou s vysokou prevalenciou prevyšujúcou 80%. Viscerálna adipozita sa zdá byť jej hlavným determinantom. Obezita predstavuje chronický systémový zápalový proces, ktorý sa spája s rozvojom inzulínovej rezistencie. Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobárňu energie, ale predstavuje hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocyt-spezifických proteínov, adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Tieto signálne molekuly môžu za patologických podmienok viesť k rozvoju komplikácií obezity. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF-alfa, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrinnej/parakrinnej) a systémovej (endokrinnej) úrovni. Vedú spoločne ku vzniku prozápalového prostredia. Následne zhoršením inzulínovej rezistencie vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus nielen pečenečných buniek, napríklad faktor rastu cievneho endotelu - vascular endothelial growth factor (VEGF). Ten stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF-alfa, IL-6 a IL-1. Porušený metabolizmus tukového tkaniva predstavuje kľúčový krok ku vzniku NAFLD a NASH. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín z tukového tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu. Dochádza k poškodeniu

a apoptóze pečenečných buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez receptory smrti cestou mitochondriálno-lyzozomového poškodenia alebo cez poškodenie endoplazmatického retikula (ER stress). Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju pečenečnej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj vzniku HCC (26).

NAFLD a diabetes mellitus

Prevalencia NAFLD je výrazne vyššia v populácii diabetikov. Obsah tuku v pečeni koreluje s počtom komponentov metabolického syndrómu (27). Neprekvapuje zvýšená incidencia a prevalencia diabetu pri NAFLD (28,29). Ak má pacient NASH, tak má 3-násobne vyššie riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu oproti pacientom s jednoduchou steatózou (NAFL). Schopnosť inzulínu inhibovať pečenečnú glukoneogenézu a produkciu glukózy býva pri NAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogenézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu beta bunkami pankreasu a neadekvátnej sekrécii glukagónu alfa bunkami. To má za následok glukózovú toxicitu, vznik hyperglykémie nalačno aj postprandiálne. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečenečnej a periférnej inzulínovej rezistencie, je priamo úmerné glykozylovanému hemoglobínu 1c (HbA1c) u pacientov s DM 2. typu a NAFLD. Kvantita tuku v pečeni predstavuje prediktívny marker množstva inzulínu potrebného k dosiahnutiu glykemickej kontroly (30). NAFLD reprezentuje u diabetika zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií (diabetická retinopatia, diabetická nefropatia). Treba si však uvedomiť, že konverzne platí, že u pacienta s DM 2. typu treba očakávať rýchlejšiu progresiu tukovej choroby pečene do NASH, pečenečnej cirhózy a HCC (31). Je preto na mieste otázka intenzívnej liečby a surveillance nielen z pohľadu retinopatie, chronickej obličkovej choroby (CKD), ale aj z pohľadu rizika rozvoja pečenečných komplikácií a smrti.

NAFLD a rozvoj cirhózy pečene

Väčšina pacientov bude mať v čase stanovenia diagnózy NAFLD „len“ jednoduchú steatózu (NAFL). Avšak nie nepočetná skupina pacientov bude progredovať do pokročilej pečenečnej choroby, menovite cez NASH, do fibrózy, cirhó-

zy a nezriedka za vzniku HCC (32). NASH sa na rozdiel od NAFL spája s rýchlou progresiou choroby a dramatickým nárastom celkovej mortality. Nárast hepatálnej mortality je viac ako 10-násobný (33). Práve vysoká prevalencia NASH v skupine obéznych diabetikov musí vzbudiť obavy týkajúce sa bremena ochorenia v blízkej budúcnosti. Len minorita pacientov s NAFLD progreduje do pokročilej pečenej fibrózy, fibróza pri NAFLD nebýva častá. Nealkoholová steatóza (NAFL) je vo všeobecnosti pomerne stabilné a mierne ochorenie, hoc nie benígne, nakoľko sa aj NAFL môže zmeniť na NASH s progredujúcou fibrózou (34). NASH progreduje do fibrózy častejšie a rýchlejšie. NASH predstavuje progresívnu formu choroby, ktorá pre progresiu do cirhózy a HCC predstavuje rizikovú entitu. Pri 44% pacientov s NAFL dochádza k progresii do NASH, v 37% prípadov dochádza k rozvoju fibrózy pečene a asi 22% pacientov bude mať pokročilú fibrózu (35). Steatohepatitída (NASH) progredujúca do pokročilej pečenej fibrózy je dnes dobre dokumentovaným dejom. Metaanalýza pozostávajúca zo siedmich štúdií s NASH preukázala, že 34% pacientov malo progresívnu fibrózu, 40% pacientov malo pomerne stabilné ochorenie a 27% pacientov malo dokladovanú regresiu fibrózy (36). Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia. Preto pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. 50-75% kryptogénnej cirhózy pečene pripadá na nediagnostikovanú a vyhorenú NAFLD (32). Asi tretina pacientov s histologicky diagnostikovanou NASH má v čase diagnostiky pokročilú fibrózu až cirhózu. Asi 5% pacientov s NASH bude mať komplikáciu terminálnej choroby pečene (ESLD).

Pacienti so známou diagnózou DM 2. typu majú viac ako dvojnásobné riziko vzniku komplikácií pečenej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, transplantácia, HCC) oproti pacientom bez diabetu (37). Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, prítomnosť DM 2. typu, obezita, artériová hypertenzia, hyperferitinémia (32).

NAFLD a vznik HCC

V posledných rokoch sa pozoroval významný vzostup incidence HCC (38). Celosvetovo dominujúcu príčinu predstavujú chronické vírusové hepatitídy. Avšak v západnom svete

viac ako polovica prípadov postihuje pacientov, ktorí nemajú hepatitídu vírusovej etiológie (39). Bez ohľadu na etiologickú príčinu, cirhózu má zistenú asi 80% pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (40). NAFLD sa ukazuje ako významný a početný etiologický faktor HCC (38). Existujú dôkazy, že HCC môže pri NAFLD vzniknúť aj v teréne steatózy pri absencii cirhózy. Metabolický syndróm predstavuje nezávislý rizikový faktor HCC. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne.

Proces hepatokarcinogenézy je komplexný a mnohostupňový. Zúčastňuje sa na ňom množstvo patologických procesov a je zapojených viacero onkogénnych dráh. Preto neexistuje žiadny jednoduchý patognomonický mechanizmus. Exaktný mechanizmus vzniku HCC v teréne NAFLD zostáva doposiaľ neobjasnený. NAFLD je prozápalový chorobný stav, pri ktorom dochádza k charakteristickej zmene v zmysle zvýšenia aktivity prozápalových mediátorov, oxidatívneho stresu, za prítomnosti inzulínovej rezistencie, pri akcentácii prejavov lipotoxicity. Kľúčovú úlohu v tomto procese okrem pečene zohráva hormonálne aktívne tukové tkanivo. Hnacím motorom je inzulínová rezistencia a následná kaskáda zápalových dejov. Inzulínová rezistencia spojená s obezitou, diabetom, metabolickým syndrómom vedie k zvýšenému množstvu voľných mastných kyselín, ktoré sa spája so zvýšenou aktivitou početných prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interleukínu 6 (IL-6), leptínu, rezistínu. Naopak, znížené býva množstvo adiponektínu. To vedie k perpetuácii zápalových procesov v pečeni. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. Jeho zvýšená aktivita je asociovaná s tumormi pečene. IL-6 a TNF-alfa sú považované za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou STAT3 fosforylácie. IL-6 a TNF-alfa predstavujú prienik na rovine chronickej zápalovej choroby pečene a na úrovni promócie tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii insulin-like growth factor-1 (IGF1), peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje insulin receptor substrate-1 (IRS-1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej ceste a jeho aktivita býva pri HCC zvýšená. Komplexný stav inzulínovej rezistencie podpo-

ruje neinhibovaný rast buniek a dá sa považovať za kľúčový pri vzniku HCC.

Rozvoj NASH sa spája priamo so zvýšením oxidatívneho stresu. Dochádza k zvýšeniu množstva reaktívnych foriem kyslíka. Oxidatívny stres na jednej strane podporuje tumorigenézu akceleráciou steatózy, inflamačného procesu, bunkovej proliferácie. Na strane druhej podporuje priamo karcinogénzu vznikom mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie p53 tumor supresor génu (41).

Hepatokarcinogéza v teréne NASH sa zdá byť determinovaná zvýšenou aktivitou zápalových a inhibičných cytokínov (TNF-alfa, IL-6) a NF-kapaB. NF-kapaB je faktorom regulácie zápalovej a imunitnej odpovede. Jeho zvýšená aktivita sa deteguje pri viacerých tumoroch a má inhibičný potenciál na apoptotické deje. Chronický cyklus neustáleho poškodenia, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych procesov v konečnom dôsledku vedie k smrti hepatocytov a kompenzátornej proliferácii buniek. To má pravdepodobne za následok vznik hepatocelulárneho karcinómu (42).

JNK1, c-Jun amino-terminal kináza 1, sa v súčasnosti spája s obezitou, inzulínovou rezistenciou, NASH a vznikom HCC. JNK1 je ubiquitárne exprimovaná proteínová kináza, ktorej aktivácia dokázateľne zvyšuje zápalové procesy v pečeni a apoptózu. Jej aktivita býva vyššia pri HCC. Pretrvávajúca hyperaktivita JNK1 môže viesť k aberantnému zvýšeniu a aktivácii génov zodpovedných za proliferáciu hepatocytov. Ukazuje sa, že statíny redukujú JNK expresiu. To by mohlo čiastočne vysvetliť fakt, že podaním statínu dochádza u pacientov s diabetes mellitus k redukcii rizika vzniku HCC (43).

Recentné údaje poukazujú na centrálnu postavenie tumor supresorových génov ako napríklad PTEN a p53. Hrajú významnú rolu pri rozvoji poškodenia pečene v dôsledku steatózy. Strata tumor-supresívnych schopností môže takto viesť k formácii HCC aj bez cirhózy.

Ďalší potenciálny mechanizmus podieľajúci sa na vzniku HCC má v centre pozornosti žľčové kyseliny. Ich akumulácia sa spája s apoptózou hepatocytov a dysreguláciou procesov regenerácie a reparácie pri poškodení pečene v teréne steatózy. Toto pootvorené metabolické okno poskytuje náhľad na komplex biochemických procesov prebiehajúcich v prechodných fázach medzi zdravou pečeňou až do štádia HCC. Platí vo všeobecnosti tvrdenie, že ak čokoľvek poškodí pečeň, obezita, diabetes, alkohol, onkogénny

vírus, v pečeni sa prejavujú zmeny metabolické, charakterizované zmenou metabolického fenotypu (CMP). Hlavné zmeny spočívajú v porušenom metabolizme žľčových kyselín a fosfolipidov, ktoré majú za následok dysreguláciu ich homeostázy. Žľčové kyseliny slúžia ako signálne molekuly v regulácii metabolizmu homeostázy lipidov a sacharidov. Určité žľčové kyseliny, ako napríklad chenodeoxycholová kyselina (CDCA), deoxycholová kyselina (CDA), slúžia ako endogénny ligand aktivujúci jadrový farnesoid X receptor (FXR). FXR redukuje lipogénzu útlmom exprese SREBP-1, aktivuje receptor PPAR alfa, spôsobí zvýšenie betaoxidácie mastných kyselín a zníženie ich zásob v pečeni. Metabolické údaje poukazujú na Warburgov posun od mitochondriálnej respirácie smerom k cytozolovej glykolýze. Vplyvom inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie dochádza k aktivácii pyruvát kinázy M2, ktorá vedie ku glykolýze s následnou produkciou laktátu a alanínu z glykózy cez pyruvát. Metabolická remodelácia sa prejaví aj v zmene metabolizmu a zvýšení beta-oxidácie mastných kyselín. Uchovávanie triacylglycerolov v parenchýme steatotickéj pečene predstavuje akumuláciu vysoko výhodného energetického substrátu potrebného pre živienie patologických procesov v pečeni. Zvýšený býva obrat fosfatidylcholínu a fosfatidyletanolamínu a aktivita fosfolipázy A1 a A2. V pečeni dochádza k zvýšenej akumulácii mastných kyselín, ktoré nie sú katabolizované beta-oxidáciou, ale uskladnené vo forme triacylglycerolov. NAFLD predstavuje chorobu jednoznačne spájanú s aktívnym oxidatívnym stresom v pečeni. Metabolická remodelácia sprevádza všetky patologické zápalové deje v pečeni a pretrváva počas cirhózy až po karcinóm (44).

Zhrnutie

Počty pacientov s hepatocelulárnym karcinómom v kauzálnom vzťahu s NAFLD budú v nasledujúcich dekádach narastať. Výskyt bude kopírovať celosvetovú epidémiu diabetu a metabolického syndrómu. Očakávaný je nárast HCC komplikujúceho NAFLD cirhózu. Avšak približne v tretine prípadov sa v rámci NAFLD môže HCC vyskytnúť za absencie cirhózy pečene. U pacientov v skupine NAFLD HCC býva vyššia prevalencia metabolického syndrómu (DM 2. typu, obezita, dyslipidémia, artériová hypertenzia). S NAFLD asociovaný hepatocelulárny karcinóm v necirhotickom teréne máva obyčajne väčšie rozmery a býva lepšie diferencovaný v porovnaní s HCC v cirhóze. Zvyčajne

býva zachytený mimo pravidelných skríningových programov, nakoľko pacienti s NAFLD unikajú surveillance programu. Pri NAFLD nie je surveillance štandardom. Alokácia kuratívnej liečby a ani celkové prežívanie pacientov sa pri NAFLD významne nelíšia v porovnaní s inou etiológiou HCC (45). Keďže v nasledujúcom období možno očakávať významný nárast počtu pacientov s HCC na podklade NAFLD, surveillance v tejto populácii zostáva veľkou výzvou. Problémom zostáva záchyt pacientov s progresívnym ochorením typu NASH a taktiež nedostatočná výťažnosť sonografie pri obéznych

pacientoch s NAFLD (46). Cieľom musí byť vypracovanie stratégie screeningu hepatocelulárneho karcinómu a identifikácia pacientov vo vysokom riziku vzniku spomedzi širokej populácie NAFLD. Primárne je však potrebné zvýšiť povedomie o rozsahu a závažnosti bremena vyplývajúceho z NAFLD jednak v bežnej populácii a taktiež medzi zdravotníkmi. Preto kroky našej odbornej spoločnosti smerujúce k autoritám majú za cieľ implementáciu skríningových programov zameraných na vyhľadávanie pacientov s ochoreniami pečene.

Literatúra

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):491. doi:10.1001/jama.2012.39.
3. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes. Rev.* 2011;12(1):50-61. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00708.x.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762.
5. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54(2):555-61. doi:10.1002/hep.24418.
6. Adams LA, Harmsen S, St. Sauver JL, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(7):1567-1573. doi:10.1038/ajg.2010.18.
7. Tran TT, CHangsri C, Shackleton C, et al. Living donor liver transplantation: Histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;21(2):381-383. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03968.x.
8. Pedrosa de Oliveira C, Mahmud Saviero S, Strauss E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann. Hepatol.* 2007;6(4):255-261.
9. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(2):399-408. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x.
10. Mazzotti A, Caletti MT, Sasdelli AS, Brodosi L, Marchesini G. Pathophysiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-Gut-Gene Interaction. *Dig. Dis.* 2016;34(1):3-10. doi:10.1159/000447275.
11. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54(4):1208-16. doi:10.1002/hep.24491.
12. Adams LA, Anstee QM. A fatty liver leads to a broken heart? 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.023.
13. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. *Semin. Liver Dis.* 2015;35(3):236-249. doi:10.1055/s-0035-1562944.
14. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J. Hepatol.* 2008;49(4):600-607. doi:10.1016/

- j.jhep.2008.06.012.
15. Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012;35(11):2359-2364. doi:10.2337/dc12-0515.
 16. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac Abnormalities as a New Manifestation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Assessment. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006;40(10):949-955. doi:10.1097/01.mcg.0000225668.53673.e6.
 17. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013;58(4):757-62. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.015.
 18. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: Burden and severity of sub-clinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; Should we care? *Atherosclerosis* 2013;230(2):258-267. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
 19. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1212-1218. doi:10.2337/dc06-2247.
 20. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. *Semin. Liver Dis.* 2015;35(3):236-249. doi:10.1055/s-0035-1562944.
 21. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42(5):987-1000. doi:10.1002/hep.20920.
 22. Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: Implications and indications. *Pharmacol. Ther.* 2012;133(1):108-115. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.004.
 23. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):207-218. doi:10.1016/j.canep.2012.12.009.
 24. Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62(4):606-615. doi:10.1136/gutjnl-2011-301708.
 25. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):323-332. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.005.
 26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(17):1625-1638. doi:10.1056/NEJMoa021423.
 27. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilä Inen KH, Yki-Jä H. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. doi:10.1210/jc.2007-0482.
 28. Janičko M, Veselíny E, Orenčák R, et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction of metabolic syndrome risk. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27(4):405-11. doi:10.1097/MEG.0000000000000297.
 29. Balkau B, Lange C, Vol S, et al. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol.* 2010;10(1):56. doi:10.1186/1471-230X-10-56.
 30. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49(5):749-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905483>. Accessed November 28, 2016.
 31. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(5):756-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332677>. Accessed November 28, 2016.
 32. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol.* 2010;53(2):372-384. doi:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
 33. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4):865-873. doi:10.1002/hep.21327.

34. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40(4):820-826. doi:10.1002/hep.20410.
35. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034.
36. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(4):643-54-9-40. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014.
37. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *Can. Med. Assoc. J.* 2010;182(11):E526-E531. doi:10.1503/cmaj.092144.
38. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010;26(9):2183-2191. doi:10.1185/03007995.2010.506375.
39. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison S a. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51(5):1820-32. doi:10.1002/hep.23594.
40. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2009;44(S19):89-95. doi:10.1007/s00535-008-2262-x.
41. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061.
42. He G, Yu G-Y, Temkin V, et al. Hepatocyte IKK γ /NF- κ B Inhibits Tumor Promotion and Progression by Preventing Oxidative Stress-Driven STAT3 Activation. *Cancer Cell* 2010;17(3):286-297. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.048.
43. Nault J-C, Zucman-Rossi J. Building a bridge between obesity, inflammation and liver carcinogenesis. *J. Hepatol.* 2010;53(4):777-779. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.011.
44. Beyoulu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. *J. Hepatol.* 2013;59:842-858. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.030.
45. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63(3):827-838. doi:10.1002/hep.28368.
46. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, et al. Failure Rates in the Hepatocellular Carcinoma Surveillance Process. *Cancer Prev. Res.* 2012;5(9):1124-1130. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0046.

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE (NAFLD) A HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM (HCC): PRVÉ VÝSTUPY Z NITRIANSKEHO CENTRA

Marek Rác¹, Tomáš Koller², Martin Janíčko³, Ivan Vaňo¹, Marián Bakoš¹, Andrej Klepanec⁴, Marián Streško⁵, Ľubomír Skladaný⁶

¹Interná klinika FN Nitra, VŠZaSP sv. Alžbety, Bratislava

²V. interná klinika LFUK a UNB Bratislava

³I. interná klinika UNLP Košice a LF UPJŠ Košice

⁴Rádiologická klinika FN Trnava, Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, UCM Trnava

⁵Onkologická klinika FN Trnava

⁶II. interná klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Súhrn

Úvod: Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je najčastejší primárny karcinóm pečene a piaty najčastejší karcinóm vôbec. HCC má najrýchlejšie rastúcu incidenciu spomedzi solídnych nádorov a predstavuje jeden z najletálnejších karcinómov s vysokou fatalitou. Obezita je rozpoznaným rizikovým faktorom vzniku nádorových ochorení. Existuje priamy vzťah medzi stúpajúcim BMI a nárastom mortality na rakovinu. Metabolický syndróm (MS) predstavuje hepatokarcinogén per se. NAFLD ako pečenná manifestácia MS je najčastejším ochorením pečene.

Rastúca incidencia a prevalencia zrkadlí epidemiologický vývoj diabetu a obezity. Za posledných tridsať rokov sa incidencia HCC v rozvinutých krajinách strojnásobila, veľkým podielom sa na uvedenom trende podieľa NAFLD.

HCC pri absencii cirhózy sa spája s MS a nealkoholovou tukovou chorobou pečene. HCC pri NAFLD/NASH sa odlišuje od ostatných etiológií HCC tým, že pomerne často vzniká v necirhotickom teréne.

Cieľ práce: Identifikovať a zistiť 1) podiel NAFLD/NASH etiológie v kohorte HCC; 2) proporciu NAFLD/NASH HCC v necirhotickom teréne; 3) rozdiely medzi podskupinami NAFLD/NASH HCC versus iná etiológia; 4) rozdiely medzi necirhotickým HCC a HCC zisteným v teréne cirhózy.

Metóda a pacienti: Retrospektívnej analýze (M.R.) sme podrobili záznamy kohorty pacientov s diagnostikovaným HCC, kohorta pozostávala z konšekutívne diagnostikovaných pacientov s HCC v rámci hepatologického centra FN Nitra, v časovom intervale 01/2012-08/2016. Inklúzne kritéria pre zaradenie do analýzy: diagnóza HCC. Exklúzne kritériá: nedostatok údajov. Zaznamenávané premenné: demografické údaje, etiológia ochorenia pečene, prítomnosť alebo absencia cirhózy pečene (US, CT, MR) alebo histológia.

Výsledky: 115 pacientov naplnilo vstupné kritéria, 12 z nich sme na základe vylučovacích kritérií nezaradili. Analýze sme podrobili 103 pacientov (N=103). Vybrané premenné súboru: vek=68 (14-86), podiel žien=19%, etiológia pečenej choroby=ALD-57%, **NAFLD-42%**, Hep-B + Hep-C-7%, AIH-6%. 19 pacientov (**20%**) z nášho súboru **nemalo preukázanú cirhózu pečene**; 71% z nich malo NAFLD etiológiu HCC; 53% tvorili ženy (vs 12% v Ci-HCC skupine, $p=0,0001$).

Porovnaním NAFLD-HCC (N=40) s non-NAFLD-HCC (N=55) sme zistili nasledujúce rozdiely: vek: 68,6% vs 66,9% ($p=0,4$); ženy: 27,5% vs 16,4% ($p=0,2$); prítomnosť cirhózy: 70% vs 91% ($p=0,008$); pacienti zo surveillance: 2,6% vs 16,4%, ($p=0,035$), medián prežívania: 371 vs 352 dní ($p=0,86$).

Porovnaním podskupín cirhotický HCC versus necirhotický HCC sme zistili: vek: 69 vs 68 ($p=0,3$); podiel žien: 11,9% vs 52,6% ($p=0,0001$); NAFLD: 35,9% vs 70,6 % ($p=0,01$).

Záver: Významná proporcia pacientov mala HCC v necirhotickom teréne (20%). Etiologicky sa jednalo dominantne o NAFLD. Nedostatočná výkonnosť surveillance sa prehĺbila obzvlášť v skupine NAFLD-HCC.

NAFLD predstavuje pomerne častú etiológiu HCC (42%). NAFLD etiológia a ženský rod významne vyčnievajú v podskupine necirhotického HCC. Nepreukázali sme štatisticky významný rozdiel v prežívaní v závislosti od etiológie ani od prítomnosti či absencie cirhózy.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm - nealkoholová tuková choroba pečene - cirhóza

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC): THE FIRST OUTPUTS FROM THE CENTER IN NITRA

Marek Rác¹, Tomáš Koller², Martin Janičko³, Ivan Vaňo¹, Marián Bakoš¹, Andrej Klepanec⁴, Marián Streško⁵, Lubomír Skladaný⁶

¹Clinic for internal medicine of University Hospital, Nitra
St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava

²V. Clinic for internal medicine, Faculty of Medicine of Comenius University in Bratislava, University Hospital Bratislava

³I. Clinic for internal medicine L. Pasteur Memorial University Hospital, Faculty of Medicine Pavol Jozef Šafárik University, Košice

⁴Clinic for radiology University Hospital Trnava, Institute of physiotherapy, balneology and rehabilitation, University of Ss. Cyril and Methodius (UCM)

⁵Clinic for oncology University Hospital Trnava

⁶II. Clinic for internal medicine of Slovak Medical University and F.D. Roosevelt Memorial University Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer and the fifth most common cancer in general. HCC has the fastest growing incidence among solid tumors, and is one of the most lethal cancers with high fatality. Obesity is an accepted risk factor for developing cancer. There is a direct relationship between increasing BMI and cancer mortality increase. Metabolic Syndrome (MS) is hepatocarcinogenic per se. NAFLD as hepatic manifestation of MS is the most common liver disease. The increasing incidence and prevalence reflects the epidemiological evolution of diabetes and obesity. Over the last thirty years, the incidence of HCC in developed countries has tripled, NAFLD contributed substantially to this trend. HCC in the absence of cirrhosis is associated with MS and non-alcoholic fatty liver disease. HCC in NAFLD/NASH is different from other etiologies of HCC, because quite often it occurs in non-cirrhotic field.

Objective: Identify and determine 1) the proportion of NAFLD/NASH etiology in a cohort of HCC; 2) the proportion of NAFLD/NASH HCC in non-cirrhotic field; 3) the differences between subgroups of NAFLD/NASH HCC versus other etiology; 4) differences between non-cirrhotic HCC and HCC detected in the field of cirrhosis.

Method and patients: In retrospective analysis (MR) have evaluated records of a cohort of patients diagnosed with HCC cohort consisted of consecutive patients diagnosed with HCC within hepatology centers FN Nitra, in the time period 01/2012-08/2016. Inclusion criteria for inclusion in the analysis: diagnosis of HCC. Exclusion criteria: the lack of data. Recorded variables: demographics, etiology of liver disease, the presence or absence of cirrhosis (US, CT, MRI) or histology.

Results: 115 patients fulfilled entry criteria, 12 of them we have not included under the exclusion criteria. Subject to the analysis were 103 patients (N=103). Selected characteristics: age = 68 (14-86), the proportion of women = 19%; etiology of liver disease = ALD-57%, 42%-NAFLD, Hep-B + Hep C-7%, 6%-AIH. 19 patients (20%) of our series had not proven cirrhosis of the liver; 71% had NAFLD HCC etiology; 53% were women (vs. 12% in C-HCC group, $p = 0.0001$). In the comparison-NAFLD HCC ($n = 40$) with a non-NAFLD HCC ($n = 55$), we have found the following differences: age: 68.6% vs. 66.9% ($p = 0.4$); female: 27.5% vs. 16.4% ($p = 0.2$); the presence of cirrhosis: 70% vs 91% ($p = 0.008$); surveillance of patients: 2.6% vs. 16.4%, $P = 0.035$, median survival: 371 vs. 352 days ($p = 0.86$). In comparing subgroups cirrhotic HCC versus non-cirrhotic HCC we have found: age: 69 vs 68 ($p = 0.3$); of women: 11.9% vs. 52.6% ($p = 0.0001$); NAFLD: 35.9% vs. 70.6% ($p = 0.01$).

Conclusion: A significant proportion of patients had HCC in non-cirrhotic field (20%). Etiologically was dominant the presence of NAFLD. Underperformance surveillance was more intensive especially in the group of NAFLD HCC. NAFLD is a fairly common etiology of HCC (42%). NAFLD etiology and feminine gender significantly extend in a subset of non-cirrhotic HCC. We did not show a statistically significant difference in survival dependent fashion in the etiology or the presence or absence of cirrhosis.

Keywords

hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis

Úvod

Epidémia obezity predstavuje univerzálnu hrozbu nielen v krajinách západného sveta. Medzi rokmi 1980 až 2004 došlo v Spojených štátoch k nárastu prevalencie obezity v dospeljej populácii z 15% na 33% (1). NAFLD vedie u časti pacientov k rozvoju pečenej cirhózy a jej komplikácií (2). NAFLD je ochorenie multisystémové a vedie k progresii a rozvoju komplikácií hepatálnych i extrahepatálnych (3). NAFLD je v našom zemepisnom pásme aktuálne najrozšírenejším ochorením pečene. Obezita a metabolický syndróm sú dnes už rozpoznávanými významnými rizikovými faktormi vzniku nádorových ochorení vrátane HCC (4). NAFLD predstavuje významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Rastúci trend bude vzhľadom na epidémiu diabetu isto pokračovať. Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia (5). Tri hlavné príčiny sú kardiovaskulárne ochorenia, malignita a pečenej mortalita (3).

V posledných rokoch sa pozoroval významný vzostup incidencie HCC (6). Celosvetovo sú dominujúcou príčinou chronické vírusové hepatitídy. Avšak v západnom svete viac ako polovica prípadov postihuje pacientov, ktorí nemajú hepatitídu vírusovej etiológie (7). Bez ohľadu na etiologickú príčinu, cirhózu má zistenú približne 80% pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (8). NAFLD sa ukazuje ako významný a početný etiologický faktor HCC (6). Existujú dôkazy, že HCC môže pri NAFLD vzniknúť aj v teréne bez cirhózy. Metabolický syndróm predstavuje nezávislý rizikový faktor HCC. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne.

Cieľ práce

Celosvetovo je pozorovaný evidentný nárast incidencie prípadov HCC. Za účelom potvrdenia epidemiologického trendu v našich podmienkach sme realizovali zber údajov a analýzu prípadov zachytených HCC. Nealkoholová tuková choroba pečene môže predstavovať početnú proporciu prípadov HCC aj v našich podmienkach. V literatúre je taktiež nedostatok systematických štúdií skúmajúcich epidemiológiu a etiologické riziko pre vznik HCC. Zvlášť vo vzťahu k HCC v necirhotickom teréne.

Preto sme sa v analýze zamerali na vzťah NAFLD a HCC. Naším cieľom je identifikovať

a zistiť 1) podiel NAFLD/NASH etiológie v kohorte HCC pacientov; 2) proporciu NAFLD-HCC v necirhotickom teréne; 3) rozdiely medzi podskupinami NAFLD-HCC v porovnaní s inou etiológiou; 4) rozdiely medzi necirhotickým HCC a HCC zisteným v teréne cirhózy.

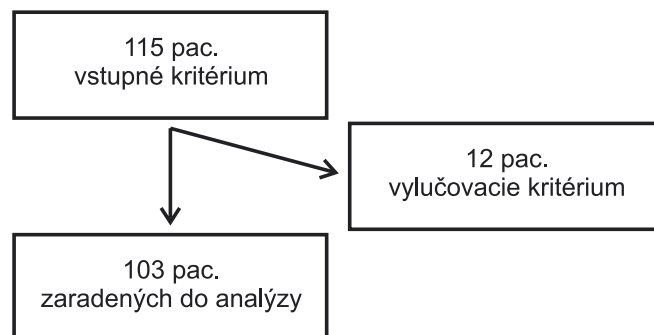
Metóda a pacienti

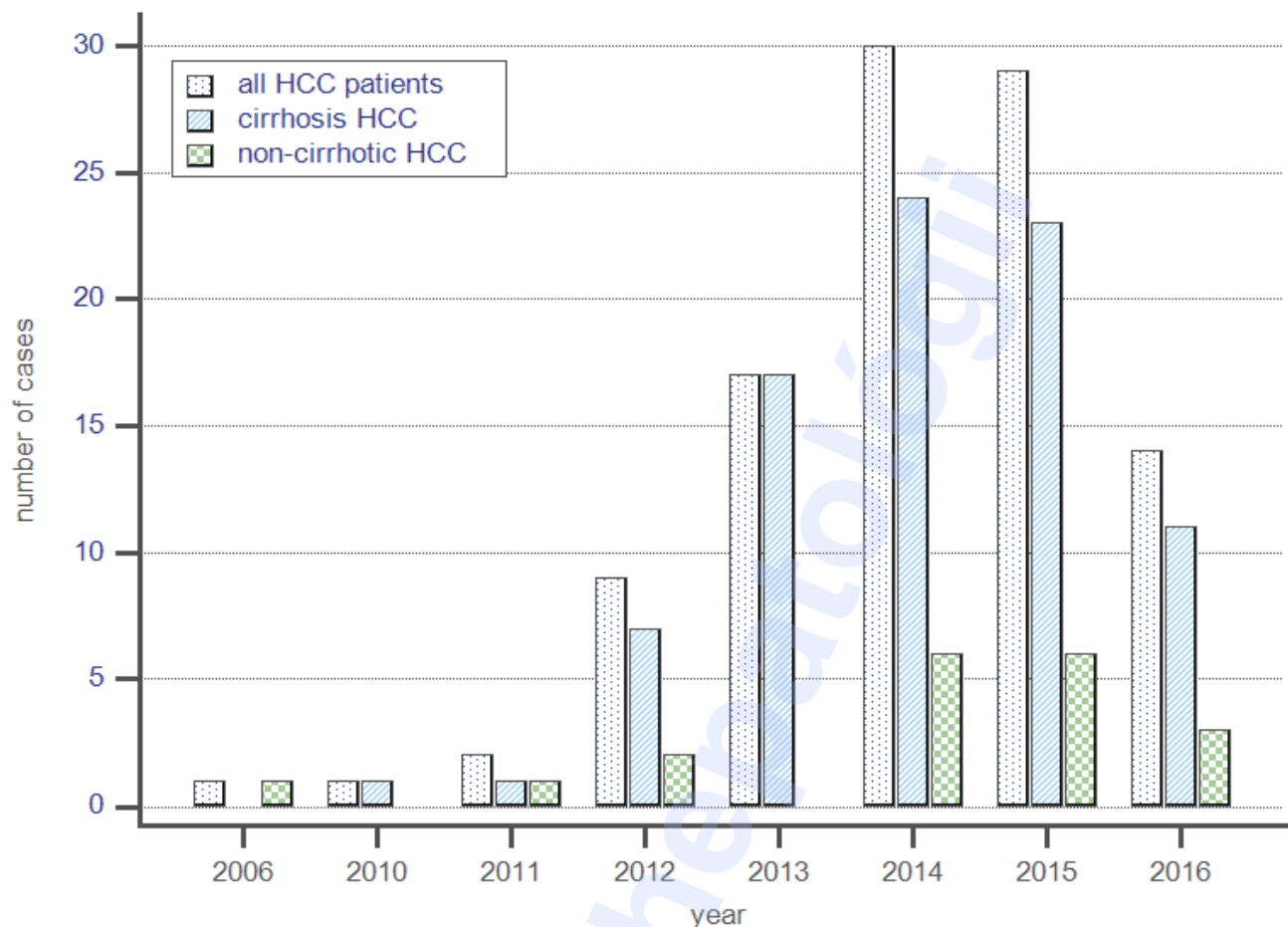
Retrospektívnej analýze sme podrobili dostupné zdravotné záznamy každého pacienta z kohorty s diagnostikovaným HCC. Údaje do databázy sme získali z dostupných zdravotných záznamov pacienta a z údajov v elektronickej dokumentácii (NIS XANTA). Údaje sme priebežne zaznamenávali do elektronického protokolu.

Kohorta pozostávala z konšekutívne diagnostikovaných pacientov s HCC v rámci hepatologického centra FN Nitra v časovom intervale 01/2012-08/2016. Inklúznym kritériom pre zaradenie pacienta do analýzy bola diagnóza HCC. Ako diagnostické kritériá sme použili EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines z roku 2012. Na diagnostiku cirhózy pečene sme použili zobrazovacie metódy (ultrasonografia, CT, MR) a výsledok histológie (16 pacientov zo súboru). Aktuálne bola do protokolu za účelom potvrdenia/vylúčenia cirhózy pridaná MR elastografia, ktorú realizujeme pacientom absolvujúcim MR vyšetrenie s kontrastnou látkou. Exklúznym kritériom pre vylúčenie pacienta z analýzy bol nedostatok údajov. Zaznamenávané boli mnohé premenné, z ktorých aktuálne vyberáme: demografické údaje, etiológia ochorenia pečene, prítomnosť alebo absencia cirhózy pečene (US, CT, MR) alebo histológia. Štatistickej analýze bolo podrobených 103 pacientov.

Výsledky

115 pacientov naplnilo vstupné kritériá, 12 z nich sme na základe vylučovacích kritérií nezaradili. Analýze sme podrobili 103 pacientov (N=103). Pozorovali sme medzioročne postupný nárast prípadov HCC (Obr. 1).





Obr. 1: Počet zachytených HCC prípadov v databáze FN Nitra v rokoch 2006-2016, rok 2016 spracovaný k 08/2016.

Tab. 1: Porovnanie premenných v podskupinách necirhotický versus cirhotický HCC.					
	non-cirrhotic HCC n=19		cirrhosis HCC n=83		p
	Median / %	interquartile range	Median / %	interquartile range	
Demographics					
Age at diagnosis	68	64,000 to 75,000	69	65,000 to 73,000	0,3064
Females %	52,6		11,9		0,0001
Obese and overweight %	73,7		61		0,3076
Surveillance ultrasound performed %			12,2		
Etiology of liver disease					
Nonalcoholic fatty liver dis. %	70,6		35,9		0,009
Alcoholic liver disease %	11,8		72,7		0,0001
Viral hepatitis B or C %	5,9		6,94		0,8759
Metabolic syndrome %	70,6		54,5		0,2284
Diabetes type 2 %	64,7		47,4		0,1986
Arterial hypertension %	87,5		58,3		0,0292
Dyslipidemia %	86,7		49,3		0,0086
Metabolic syndrome components	4	2,000 to 4,000	2	0,000 to 4,000	0,0822
Allocated treatment					
Radiofrequency ablation %	0		8,86		0,1804
Surgical resection %	33,3		7,59		0,0029
Curative intention (surgery or RFA) %	31,6		16		0,1223
Transarterial chemoembolisation (TACE) %	5,26		10,1		0,512
TACE and sorafenit %	5,6		11,4		0,4647
Sorafenib solo %	55,6		50,6		0,7075
Symptomatic therapy %	22,2		25,3		0,7848

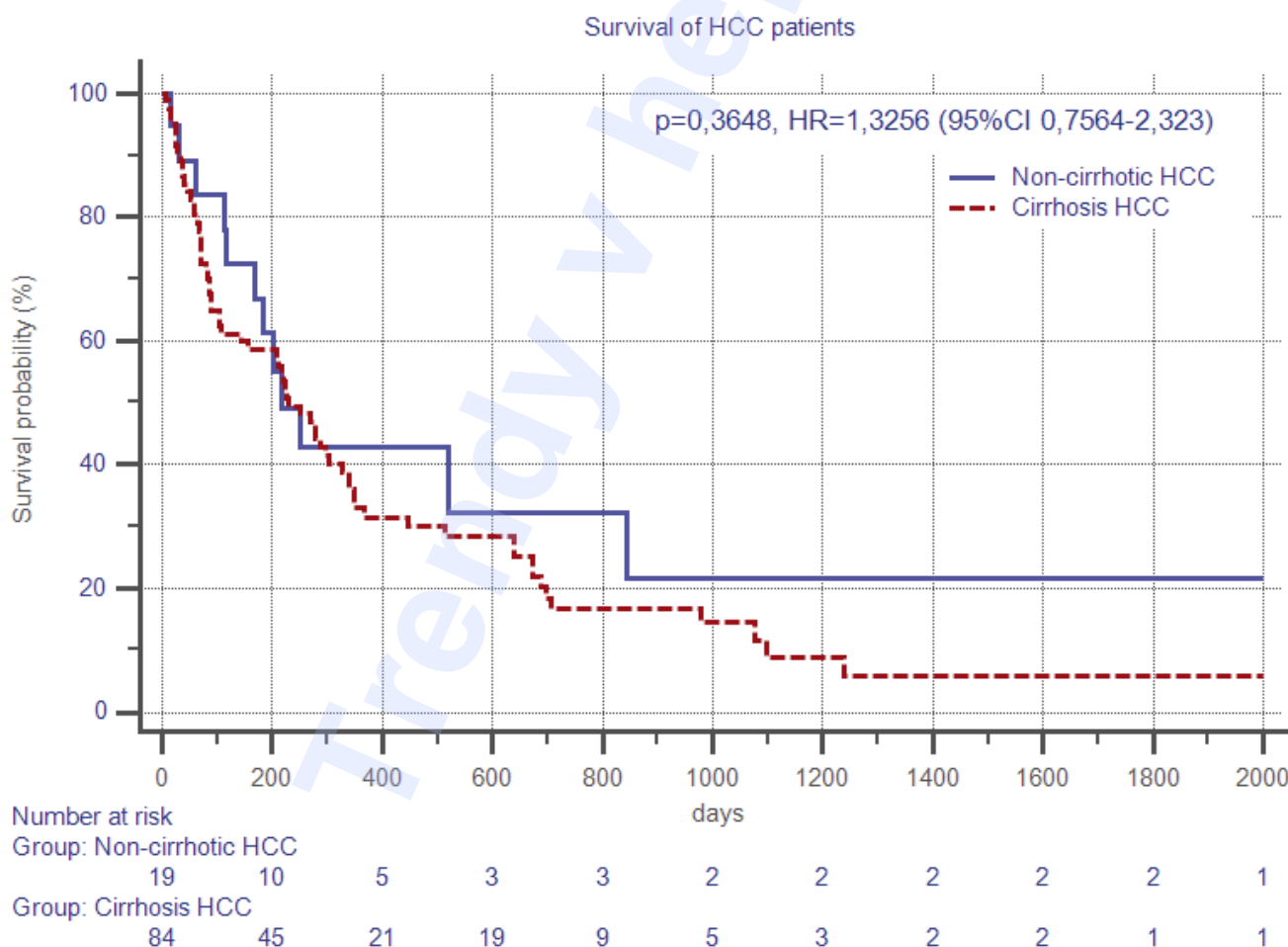
Priemerný vek pacientov kohorty v čase diagnostiky HCC bol 68 rokov (od 14 do 86 rokov). V súbore výrazne dominovali muži (muži=81%), podiel žien bol minoritný, tvorili 19%. V etiológii dominovala ALD s 57%; **druhá najčastejšia príčina bola NAFLD 42%**; chronická vírusová hepatitída tvorila 7% (Hep-B + Hep-C-7%); AIH-6%.

19 pacientov (20%) z nášho súboru nemalo preukázanú cirhózu pečene; 71% z nich malo NAFLD etiológiu HCC; 53% tvorili ženy (vs 12% v Ci-HCC skupine, $p=0,0001$).

Porovnaním NAFLD-HCC (N=40) s non-NAFLD-HCC (N=55) sme zistili nasledujúce rozdiely: vek: 68,6% vs 66,9% ($p=0,4$); ženy:

27,5% vs 16,4% ($p=0,2$); prítomnosť cirhózy: 70% vs 91% ($p=0,008$); pacienti zo surveillancie: 2,6% vs 16,4% ($p=0,035$); medián prežívania: 371 vs 352 dní ($p=0,86$).

Porovnaním podskupín cirhotický HCC versus necirhotický HCC sme zistili: vek: 69 vs 68 ($p=0,3$); podiel žien: 11,9% vs 52,6% ($p=0,0001$); NAFLD: 35,9% vs 70,6% ($p=0,01$). Štatisticky významný bol rozdiel v alokácii kuratívnej chirurgickej liečby (resekcia) 7,59% vs 33,3% ($p=0,0029$). Nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v prežívaní pacientov v závislosti od prítomnosti resp. neprítomnosti cirhózy pečene.



Obr. 2: Prežívanie pacientov v závislosti na prítomnosti cirhózy pečene.

Záver a diskusia

Medziročne sme pozorovali nárast v počte zachytených HCC prípadov. Aktuálne ho však dávame do súvisu hlavne so vznikom špecializovanej hepatologickej ambulancie od januára 2012. Do budúcnosti však bude potrebné kalkulovať s významným nárastom počtu HCC na etiologickom podklade NAFLD, nakoľko vzostupný trend bude kopírovať epidémiu diabetu a metabolického syndrómu. NAFLD zostáva v našich podmienkach často nerozpoznaná a adekvátny staging NAFLD je poskytnutý len malej časti pacientov. Preto adekvátna a komplexná diagnostika NAFLD a schopnosť identifikovať rizikovú populáciu s NASH bude kľúčom k ovplyvneniu množstva nielen pečeňových komplikácií (9). Aj z našej práce je zrejma asociácia necirhotického HCC s metabolickým syndrómom, vrátane vyššieho počtu komponentov metabolického syndrómu.

Jedna pätina pacientov (20%) s diagnostikovaným HCC v našom súbore nemala preukázanú cirhózu. Takmer tri štvrtiny prípadov HCC za neprítomnosti cirhózy bolo v kauzálnom vzťahu s NAFLD. NAFLD v rámci metabolického syndrómu predstavuje hlavný rizikový faktor vzniku HCC pri absencii cirhózy. NAFLD-HCC vzniká v necirhotickom teréne častejšie v porovnaní s non-NAFLD etiológiou. V našom súbore sa vyskytoval NAFLD-HCC v 30% prípadov v necirhotickom teréne. Tento trend sa stáva vypuklejší v podskupine žien.

Alarmujúco vyznieva insuficientná surveillance. HCC sa aj v našom regióne zachytáva príliš neskoro (10). Suboptimálna surveillance sa však ešte zhoršuje v kohorte NAFLD pacientov. To má nepriaznivý vplyv na možnosť kuratívnej liečby. Pri NAFLD nespadá surveillance do štandardného manažmentu, pacienti s NAFLD unikajú skríningu. Preto sa pri NAFLD diagnostikuje HCC v pokročilých štádiách, čo negatívne ovplyvňuje prežívanie. Periodické sonografické vyšetrenie sa odporúča vykonávať u pacientov s cirhózou pečene a pri hepatitíde B z dôvodu jej onkogénneho rizika. Surveillance pri NAFLD zostáva veľkou výzvou hlavne z pohľadu identifikácie rizikových pacientov s progresívnou NASH a pre neuspokojivú výťažnosť sonografie u obéznych pacientov (11). Prežívanie môže súvisieť s rozvojom komplikácií metabolického syndrómu, ktoré za istých okolností môžu negatívne ovplyvniť možnosti kuratívnej liečby. V našom súbore sme však nepozorovali štatisticky významné rozdiely v prežívaní medzi podskupinou NAFLD-HCC a non-NAFLD-HCC. Prežívanie nebolo ovplyvnené ani prítomnosťou či absenciou cirhózy.

Vzhľadom na pomerne vysoký počet NAFLD-HCC v našich podmienkach, bude zrejme potrebné vytvoriť skórovací systém na stratifikáciu rizikových pacientov. Z toho by následne mohla vyplynúť cieľová skupina pre surveillance. Zvýšenie všeobecného povedomia o hrozbách NAFLD a implementácia skríningových programov by však mali byť jedným z prvých krokov smerom k zdravotníkom a národným autoritám.

Literatúra

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):491. doi:10.1001/jama.2012.39.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762.
3. Adams LA, Harmsen S, St. Sauver JL, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(7):1567-1573. doi:10.1038/ajg.2010.18.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(17):1625-1638. doi:10.1056/NEJMoa021423.
5. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54(4):1208-16. doi:10.1002/hep.24491.
6. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010;26(9):2183-2191. doi:10.1185/03007995.2010.506375.
7. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51(5):1820-32. doi:10.1002/hep.23594.
8. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2009;44(S19):89-95. doi:10.1007/s00535-008-2262-x.
9. Armstrong MJ, Adams L, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59(3):1174-97. doi:10.1002/hep.26717.
10. Badinková J, Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, et al. Surveillance hepatocelulárneho karcinómu v rizikovej kohorte HEGITO BB: prvé výsledky. *Trendy v hepatológii* 2011;3(suppl 1):29-30.
11. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, et al. Failure Rates in the Hepatocellular Carcinoma Surveillance Process. *Cancer Prev. Res.* 2012;5(9):1124-1130. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0046.

Poznámky:

Lined area for notes, featuring horizontal ruling lines and a large diagonal watermark reading "Trendy v hepatológii".

TRENDY
v hepatológii
3/2016

Trendy v hepatológii