

# NAFLD và HCC: Đã đến lúc lấp khoảng cách

*NAFLD là căn nguyên hàng đầu của bệnh gan mãn tính, ảnh hưởng đến > 25% dân số toàn cầu. (1) Phổ của NAFLD rất đa dạng, từ nhiễm mỡ đến một dạng tiến triển hơn, NASH, có thể dẫn đến xơ hóa và xơ gan. NAFLD đang nổi lên như một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu đối với HCC. Mặc dù mối quan tâm ngày càng tăng đối với HCC do NAFLD gây ra, nguy cơ HCC chính xác theo sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của NAFLD vẫn chưa được xác định rõ ràng*

## 1.NAFLD liên quan HCC

Nghiên cứu bao gồm một nhóm kiểm soát phù hợp về tuổi và phù hợp với giới tính của các cá nhân từ dân số chung và ước tính nguy cơ vượt quá đối với ung thư trên toàn bộ cấu trúc mô học của NAFLD. Trong 14 năm theo dõi trung bình, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan 1,2 trên 1.000 người-năm (PY); NAFLD có nguy cơ vượt quá 17 lần (HR đã điều chỉnh [aHR], 17,1) so với dân số chung. Cũng có một mối liên hệ chặt chẽ từng bước giữa mức độ nghiêm trọng của mô học xấu đi và tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan. HCC phát triển với tỷ lệ 0,8 trên 1.000 PY ở những người bị nhiễm mỡ đơn thuần (aHR so với đối chứng phù hợp, 9,3), 1,2 trên 1.000 PY ở những người bị NASH nhưng không bị xơ hóa (aHR, 55,7), 2,3 trên 1.000 PY ở NASH bị xơ hóa nặng (aHR, 72,7), và 6,2 trên 1.000 PY ở những người bị xơ gan (aHR, 49,8). Các kết quả này nhìn chung phù hợp với các ước tính tổng thể từ các nghiên cứu thuần tập hồi cứu lớn, cung cấp giá trị hội tụ cho các dữ liệu trước đó. (3) Tuy nhiên, chúng cũng mở rộng đáng kể cơ sở bằng chứng, như chúng ta đã thảo luận.

Nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến xơ gan, yếu tố nguy cơ chủ yếu của ung thư biểu mô tế bào gan, có thể thay đổi theo các nguyên nhân và được ghi nhận là ở NAFLD thấp hơn so với xơ gan do vi rút. Trong nghiên cứu này; tỷ lệ mắc hàng năm đối với xơ gan ở NAFLD là 0,62%, thấp hơn nhiều so với tỷ lệ mắc hàng năm 1,5%, ngoài ra giám sát HCC có thể hiệu quả về chi phí. (4) Tuy nhiên, các tác giả nhận thấy nguy cơ HCC cao hơn đáng kể ở bệnh nhân xơ gan và tiểu đường. —Với tỷ lệ mắc bệnh hàng năm là 1,52%, đạt tiêu chuẩn giám sát. Điều này cho thấy một điểm quan trọng. Nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan không đồng nhất ở tất cả bệnh nhân xơ gan NAFLD. Một số bệnh nhân tiến triển nhanh chóng, trong khi những bệnh nhân khác tiến triển chậm hơn, và một phần lớn không phát triển HCC và tử vong do các nguyên nhân khác. Các phương pháp phân tầng nguy cơ hiện tại có khả năng phân biệt khiêm

tồn đối với ung thư biểu mô tế bào gan trong xơ gan NAFLD, vẫn còn khả năng cải thiện. Về mặt này, sự hiện diện của bệnh tiểu đường đóng vai trò như một dấu hiệu cho nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn, như đã nói. (3) Tuy nhiên, có những yếu tố lâm sàng và di truyền khác có thể cải thiện sự phân tầng nguy cơ. Nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn ở bệnh nhân lớn tuổi, nam giới (gấp 2 lần đến 4 lần so với phụ nữ) và những người hút thuốc lá (1). Ngoài ra, một nghiên cứu gần đây không phải của Hoa Kỳ đã chứng minh tiện ích tiềm năng của điểm số nguy cơ đa gen bắt nguồn từ các đa hình nucleotide đơn liên quan đến NAFLD này để dự đoán HCC ở bệnh nhân NAFLD. (5)

Các tác giả nhận thấy nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan tăng ở bệnh nhân NAFLD mà không có bằng chứng xơ gan. Đáng chú ý, máu nhiễm mỡ đơn giản, dạng phụ phổ biến nhất của NAFLD, mang nguy cơ HCC (aHR, 9,3) cao hơn 9 lần so với dân số phù hợp. Có thể một số bệnh nhân được phân loại là phát triển ung thư biểu mô tế bào gan nhưng không có xơ gan (HCC không xơ gan) thực sự phát triển thành xơ gan trong quá trình theo dõi và bị phân loại sai (là không xơ gan) do sai lệch về kết quả. Tuy nhiên, các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị xơ hóa nhẹ hoặc không có, cho thấy rằng ung thư biểu mô tế bào gan có thể phát triển ở những bệnh nhân mắc NAFLD mà không có xơ hóa tiến triển. Phải nói rằng, như đã chỉ ra trong nghiên cứu này, nguy cơ tổng thể của HCC ở bệnh nhân NAFLD không bị xơ gan là quá thấp để chiến lược phòng ngừa HCC hiện có, bao gồm cả giám sát HCC, có hiệu quả về mặt chi phí. Sẽ cần đến các dấu ấn sinh học chính xác cao và các nghiên cứu được thiết kế tốt để xác định nhóm lớn các cá nhân mắc NAFLD cho những người có nguy cơ mắc HCC (trong trường hợp không bị xơ gan).

## **2.NAFLD liên quan K ngoài gan**

Ung thư cơ quan đặc ngoài gan là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong NAFLD. Simon và cộng sự cho thấy nguy cơ ung thư cơ quan đặc ngoài gan (aHR, 1,1) tăng khiêm tốn so với dân số chung. Các tác giả nhận thấy nguy cơ ung thư tuyến tụy cao hơn 2 lần (aHR, 2,2) và tăng 40% nguy cơ ung thư thận và bàng quang (aHR, 1,4) ở bệnh nhân NAFLD. Nếu không có dữ liệu về các yếu tố gây nhiễu quan trọng, chẳng hạn như hút thuốc, tính hợp lệ của các liên kết này nên được khám phá thêm. (6)

Tuy nhiên, bất chấp những điểm mạnh rõ ràng của nghiên cứu này, vẫn có những hạn chế vốn có trong bất kỳ nghiên cứu hồi cứu nào. Ít bệnh nhân làm sinh thiết gan; và do đó có sự thiên vị lựa chọn rõ ràng hạn chế khả năng tổng quát hóa của những dữ liệu này đối với dân số chung với NAFLD. Ngoài ra, NAFLD là một thực thể bệnh tương đối mới, và bao gồm một thời gian nghiên

cứ kéo dài 50 năm từ năm 1966 trở đi khiến nhóm nghiên cứu dễ bị phân loại sai về phơi nhiễm. Ví dụ, Miller et al. lần đầu tiên mô tả các đặc điểm mô học của NAFLD vào năm 1979, tiếp theo là Ludwig và cộng sự, người đã mô tả dạng tiến triển của bệnh gan nhiễm mỡ, đặt ra thuật ngữ "NASH" vào năm 1980-15 năm sau khi bệnh nhân bắt đầu giai đoạn tích lũy trong nghiên cứu này (7).

Tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa, béo phì và đái tháo đường thấp (lần lượt là 2,3%, 1,5% và 7,7%); không rõ liệu điều này có phản ánh tỷ lệ phổ biến thấp trong dân số Bắc Âu này hay phân loại sai do phụ thuộc vào mã hóa Phân loại bệnh nội bộ, mặc dù chúng tôi nghi ngờ điều này. Các tác giả đã tiếp cận những hạn chế này bằng các phân tích độ nhạy chi tiết và mạnh mẽ, xem xét một số yếu tố tiềm ẩn, chẳng hạn như nguy cơ cạnh tranh về tỷ lệ tử vong do ung thư và việc sử dụng thuốc thay đổi theo thời gian, để giải thích nguy cơ ung thư vượt mức liên quan đến NAFLD. Quan trọng hơn, những dữ liệu này phù hợp với những dữ liệu từ các nghiên cứu khác.

Các phát hiện của các tác giả rất quan trọng cho việc thiết kế các phân tích hiệu quả về chi phí trong tương lai và các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và quan trọng nhất là để hướng dẫn các khuyến nghị giám sát HCC. Tuy nhiên, họ không nói đến vấn đề lớn hơn nhiều: hầu hết những người bị NAFLD không được chẩn đoán và không biết về tình trạng gan của họ. Bước đầu tiên để ngăn chặn làn sóng gia tăng của các biến chứng liên quan đến NAFLD là tăng cường nhận thức và chẩn đoán những người mắc NAFLD có nguy cơ mắc bệnh tiến triển (8).

Không có sự nhất trí chung về cách tốt nhất để xác định bệnh nhân mắc NAFLD, một sự tương phản hoàn toàn với các mạng lưới an toàn được thực hiện cho bệnh nhân viêm gan vi rút mãn tính và bệnh tiểu đường. Hầu hết bệnh nhân bị NAFLD được khám tại các phòng khám chăm sóc sức khỏe ban đầu hoặc nội tiết. Mặc dù không phải tất cả bệnh nhân NAFLD đều yêu cầu chăm sóc thứ cấp (tức là bệnh gan), nhưng việc không biết bệnh nhân nào có thể được hưởng lợi từ dịch vụ chăm sóc đó và khi nào nên chuyển họ dẫn đến các quy trình có thể không nhất quán và có thể có kết quả kém. Rõ ràng là cần phát triển một lộ trình chăm sóc và các công cụ phân tầng nguy cơ để xác định nhóm bệnh nhân NAFLD có nguy cơ cao nhất.

### **3.Kết luận**

Các nỗ lực hợp tác đang được tiến hành để cung cấp hướng dẫn thực tế trong phạm vi chăm sóc từ sàng lọc và chẩn đoán đến quản lý các cá nhân mắc NAFLD.(8)

Tương tự, một số hiệp hội đa tổ chức đang cố gắng trả lời các câu hỏi chưa được giải đáp xung quanh việc phân tầng nguy cơ và phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan ở các nhóm dân số có nguy cơ cao, bao gồm cả những người bị xơ gan NAFLD (4,9)

Tuy nhiên, những nỗ lực sau này đang tập trung vào bệnh nhân xơ gan. Những bệnh nhân mắc NAFLD (nhưng không bị xơ gan) vẫn có nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan bị bỏ sót bởi các nghiên cứu lớn và cần được xem xét cho các nghiên cứu trong tương lai. Trong thời gian đó, chúng ta nên tiếp tục tuyên truyền cho các đồng nghiệp của mình trong ngành chăm sóc sức khỏe ban đầu về tầm quan trọng của việc nhận biết NAFLD, bệnh nhân phân tầng nguy cơ dựa trên xơ gan / xơ gan (và bệnh tiểu đường) để theo dõi và theo dõi chặt chẽ sự phát triển của xơ gan và tiểu đường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) Huang DQ, El-Serag HS, Loomba IL Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:223-238.
- 2) Simon TG, Roelstraere B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JR Cancer risk in patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *HEPATOLOGY* 2021;74:2410-2423. Dai J, Natarajan
- 3) Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan, Y, Yu, X et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2020;71:808-819.
- 4) Kanwal F, Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma current best practice and future direction. *Gastroenterology* 2019;157:54-64.
- 5) Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Basch G, Dongiovanni P, Zanoni I, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores *Hepatol* 2021;74:775-782.
- 6) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.

- 7) Wai-Sun Wong V, Kanwal F. On the proposed definition of metabolic-associated fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19:865-870.
- 8) Kanwal F, Younossi ZM, Natarajan Y, Bugianci E, Rinella ME, Harrison SA, et al. Preparing for the NASH epidemic, *Gastroenterology* In press.
- 9) Singal AG, Lok AS, Feng Z, Kanwal F, Parikh ND. Conceptual model for the hepatocellular carcinoma screening continuum: current status and research agenda. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Sep 19.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.036>. [Epub ahead of print]