

Quan điểm của Châu Á về HCC liên quan đến NAFLD

Tóm tắt

Dữ liệu gần đây cho thấy rằng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) đã trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn ở châu Á, với tỷ lệ hiện mắc ở dân số được cập nhật là 34%. Song song, ung thư biểu mô tế bào gan liên quan với NAFLD (HCC) cũng đang gia tăng. Chúng tôi mô tả sự thay đổi dịch tễ học của HCC ở Châu Á trong 30 năm qua. Trong khi các yếu tố nguy cơ truyền thống đối với HCC (tuổi già, giới tính nam và các yếu tố chuyển hóa) cũng rất quan trọng ở châu Á, tính đa hình gen PNPLA3 đặc biệt phổ biến ở Đông Á có thể làm tăng nguy cơ mắc HCC, NAFLD ở những người không béo phì cũng thường được mô tả ở châu Á. Vì khả năng nguy cơ thường không được chẩn đoán, ít bệnh nhân được theo dõi HCC, và đối tượng giám sát mục tiêu ngoài bệnh nhân xơ gan vẫn chưa được xác định rõ. Do đó, ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD thường được chẩn đoán ở giai đoạn nặng, khiến việc điều trị không thể chữa khỏi. Cuối cùng, mặc dù đã có khoảng 20-30 năm tiêm chủng phổ cập, nhiễm HBV mãn tính vẫn còn phổ biến ở Châu Á, và các bằng chứng mới nổi làm nổi bật tầm quan trọng của các yếu tố chuyển hóa và đồng thời nhiễm mỡ gan đối với sự phát triển HCC ở bệnh nhân bị nhiễm. Các nghiên cứu trong tương lai đang khám phá vai trò của các phương pháp điều trị chuyển hóa trong phòng ngừa ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân nhiễm mỡ gan và các bệnh gan đồng thời.

I. Giới thiệu

Châu Á là một lục địa rộng lớn với nhiều biến động về phát triển kinh tế, thói quen lối sống và nền tảng di truyền. Theo dữ liệu của Worldometer từ năm 2021, châu Á là nơi sinh sống của 48 quốc gia và 4,67 tỷ người. Dữ liệu gần đây cho thấy tỷ lệ mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ở châu Á đã tăng lên 34%, cao bằng số liệu ở châu Âu và Bắc Mỹ.¹ Mặc dù người châu Á có vẻ có mô học gan tổn thương ít nghiêm trọng hơn và kết quả lâm sàng tốt hơn, nhưng dịch tễ học đang thay đổi nhanh chóng với tình trạng ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD (HCC) đang gia tăng² Với một lượng lớn dân số như vậy, một sự gia tăng nhỏ tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan vẫn sẽ dẫn đến một

số lượng lớn bệnh nhân bị ảnh hưởng. Hơn nữa, viêm gan virus mãn tính, đặc biệt là nhiễm HBV mãn tính, vẫn còn là bệnh lưu hành ở châu Á.

II. Dịch tễ học và các nguyên nhân của HCC ở Châu Á

Ung thư gan nguyên phát, trong đó 75-85% trường hợp là HCC, là loại ung thư phổ biến thứ sáu và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ ba trên toàn cầu.³ Năm 2020, có khoảng 906.000 trường hợp sự cố và 830.000 trường hợp tử vong do ung thư nguyên phát, đại diện cho một tỷ lệ mắc trên tử vong gần bằng 1. Gánh nặng bệnh tật của HCC khác nhau ở Châu Á. Đông Á có tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát theo độ tuổi (ASIR) cao nhất trên thế giới với 27,4 / 100.000 người-năm.³ Ghi nhận, Mongolia có tỉ lệ ASIR cao đặc biệt do ung thư gan nguyên phát 85.6/100,000 người-năm, chủ yếu do viêm gan virus và uống nhiều rượu. Đông Nam Á có tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát ASIR tương đối cao, là 14,4 / 100.000 người-năm (Hình. 1A). Trung Á, Nam Á và Tây Á có ASIR ung thư gan nguyên phát thấp hơn so với Đông và Đông Nam Á. Yếu tố nguy cơ chính của HCC ở châu Á vẫn là nhiễm HBV / HCV mãn tính. Mặc dù tuổi tác nói chung là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư biểu mô tế bào gan, nhưng mối liên quan bị ảnh hưởng bởi căn nguyên của bệnh gan. Đối với HBV, tuổi trung bình để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là khoảng 50 tuổi. Ngược lại, tuổi trung bình mà HCC liên quan đến NAFLD phát triển là khoảng 70 tuổi.⁴ Điều này có thể phản ánh thực tế rằng NAFLD nói chung tiến triển chậm hơn so với viêm gan vi rút mãn tính. HCC chủ yếu là nam giới, với tỷ lệ nam - nữ là khoảng 2 đến 3 ở châu Á.³

Tỷ lệ nhiễm HBV và HCV mãn tính đã giảm dần theo thời gian ở Châu Á. Do đó, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do HCC ở châu Á đã giảm.⁵ Đáng lưu ý, một nghiên cứu từ Hàn Quốc cho thấy rằng trong khi tỷ lệ mắc HCC theo độ tuổi đang giảm xuống, thì tỷ lệ tử vong tuyệt đối liên quan đến HCC vẫn đang gia tăng, có khả năng phản ánh tác động của già hóa dân số.⁶

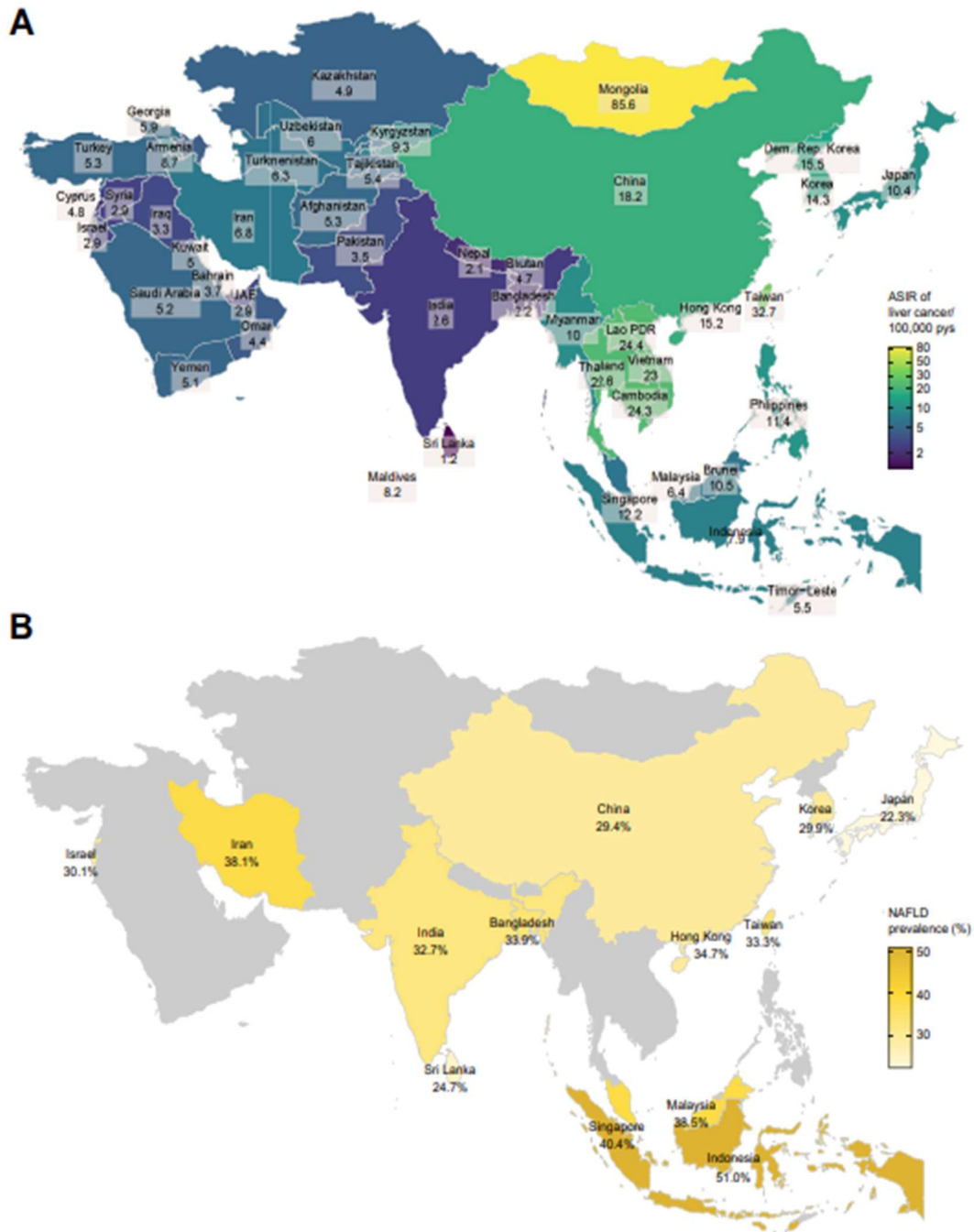
Điểm quan trọng

Các nguyên nhân của HCC ở Châu Á đang chuyển từ các yếu tố nguy cơ do virus sang không do virus bao gồm NAFLD. Tỷ lệ nhiễm NAFLD đã cao ở châu Á cũng như ở phương Tây

Ngược lại, tỷ lệ mắc NAFLD ở châu Á đã tăng lên đáng kể, từ 25% vào đầu năm 2000 lên 34% trong những năm gần đây (Hình 1B) .¹ Cùng với đại dịch béo phì và tiểu đường, dự kiến tỷ lệ mắc NAFLD sẽ tiếp tục tăng. Trong khi phần lớn bệnh nhân NAFLD bị nhiễm mỡ đơn thuần mà không có bệnh gan tiến triển, một số có thể phát triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), có thể dẫn đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào

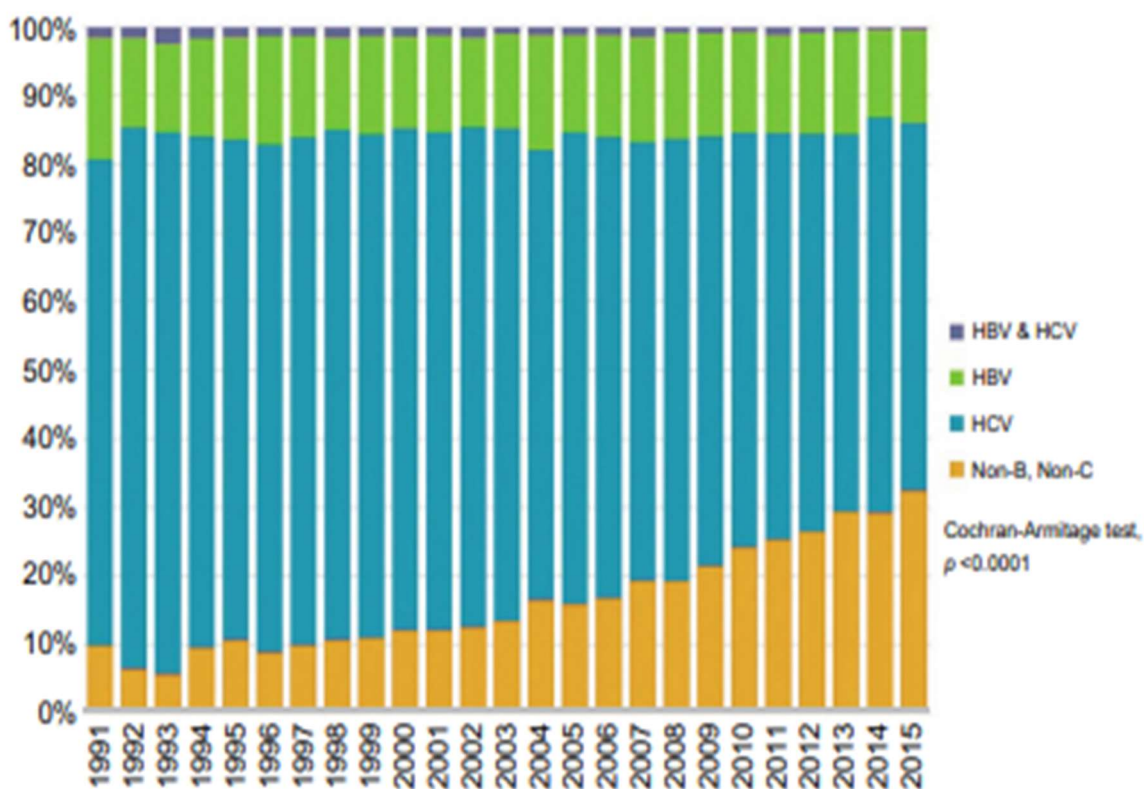
gan. Từ năm 2016 đến năm 2030, tỷ lệ lưu hành NASH ở Trung Quốc và Nhật Bản được dự báo sẽ tăng 48% và 14%.⁷ Ngoài ra, trong bối cảnh của NAFLD, một tỷ lệ đáng kể các ung thư biểu mô tế bào gan phát triển ở những bệnh nhân không bị xơ gan.

Hình 1 A-B: Bản đồ ung thư gan nguyên phát và NAFLD ở châu Á



Các căn nguyên của HCC ở châu Á đang trải qua quá trình chuyển đổi từ các yếu tố virus sang không virus bao gồm NAFLD (Hình 2) .⁸ Tại Hàn Quốc, tỷ lệ HCC do NAFLD tăng từ 3,8% trong năm 2001-2005 lên 12,2% trong năm 2006- 2010. ⁹ Tại Nhật Bản, tỷ lệ HCC do nguyên nhân không phải HBV và không phải HCV đã tăng từ 10,0% năm 1991 lên 32,5% vào năm 2015.⁸ Người ta ước tính rằng từ năm 2016 đến năm 2030, sẽ tăng 82% các trường hợp HCC ở Trung Quốc. Tương tự như vậy, số trường hợp HCC do sự cô được dự đoán sẽ tăng lên 44%, 65%, 80%, 80% và 85% ở Nhật Bản, Hồng Kông, Singapore, Hàn Quốc và Đài Loan trong cùng thời kỳ tương ứng. ^{7,10}

Hình 2. Các khuynh hướng gây ung thư gan ở Nhật

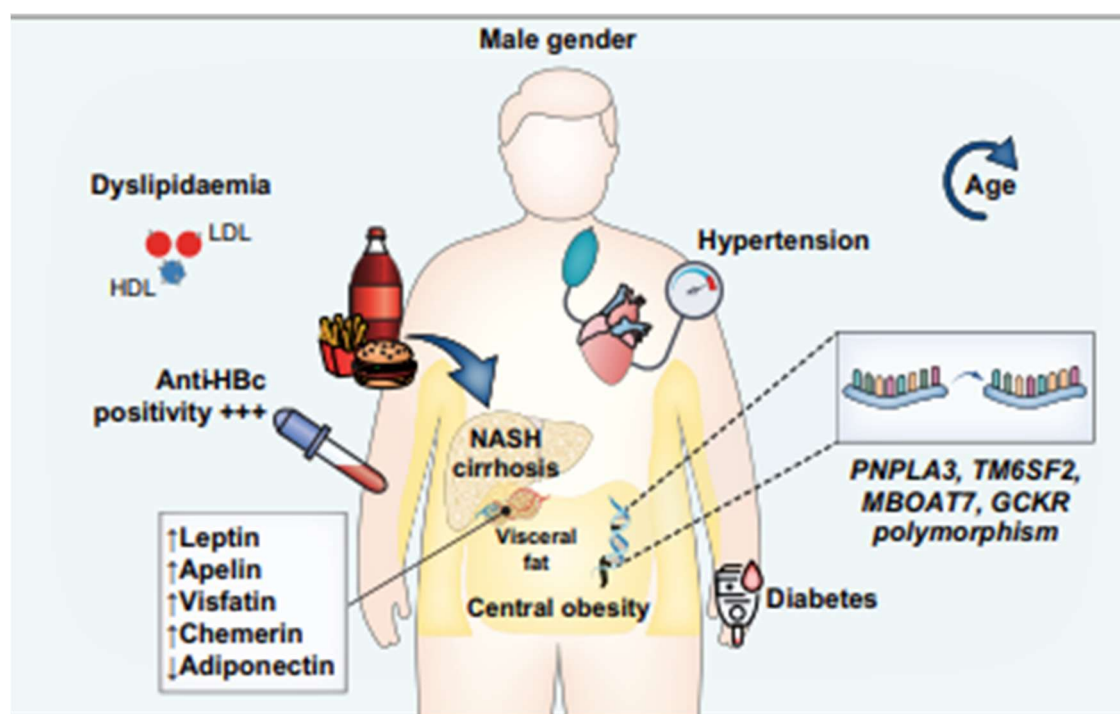


III. Các yếu tố nguy cơ cho HCC kèm NAFLD

Tuổi cao, giới tính nam và sự hiện diện của xơ gan liên quan đến NASH là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với HCC ở bệnh nhân NAFLD (Hình 3). Hơn nữa, lối sống, di truyền, các yếu tố nguy cơ chuyển hóa,

cũng như mức độ nghiêm trọng của NAFLD đóng một vai trò quan trọng trong nguy cơ HCC ở bệnh nhân NAFLD. Ở đây, chúng tôi mô tả các yếu tố nguy cơ đối với HCC liên quan đến NAFLD, nhấn mạnh vào dữ liệu từ Châu Á.

Hình 3. Các yếu tố nguy cơ NAFLD liên quan HCC ở châu Á



1. Các yếu tố từ hoàn cảnh sống

NAFLD là kết quả của sự mất cân bằng năng lượng do suy dinh dưỡng quá mức và lối sống ít vận động. Chủ yếu do tính nhạy cảm di truyền. Theo truyền thống, người ta nhấn mạnh đến sự phân chia thành thị-nông thôn trong các bệnh chuyển hóa ở các nước có thu nhập thấp. Tuy nhiên, mặc dù NAFLD và béo phì vẫn ít phổ biến hơn ở các vùng nông thôn, nhưng dữ liệu gần đây cho thấy rõ ràng rằng khoảng cách này đang được thu hẹp nhanh chóng. Trên thực tế, chỉ số BMI gia tăng ở các vùng nông thôn là nguyên nhân chính gây ra đại dịch béo phì ở châu Á.¹¹

Trong một nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm về bệnh nhân NAFLD từ 5 khu vực châu Á, các thói quen sống không lành mạnh như hút thuốc (3,8-22,6%) và uống nước ngọt (22,6-62,2%) là phổ biến.¹²

Ít hơn 30% bệnh nhân đáp ứng các khuyến nghị của Hướng dẫn Hoạt động Thể chất và ít hơn 50% cho biết có bất kỳ hoạt động thể chất mạnh hoặc cường độ trung bình nào. Trong khi đó, bệnh nhân châu Á mắc NAFLD dành trung bình 42 giờ mỗi tuần để ngồi. Trong một nghiên cứu

dân số khác từ Hồng Kông, những người bị NAFLD có chỉ số điểm quốc tế về chất lượng chế độ ăn uống thấp hơn và tiêu thụ ít rau, trái cây và vitamin C hơn.¹³

Mặc dù các yếu tố lối sống có mối liên hệ chặt chẽ với NAFLD và một số trong số chúng được liên kết cơ học với HCC trong các nghiên cứu trên động vật, nhưng dữ liệu của con người về mối quan hệ nhân quả với HCC rất hiếm. Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp 14 nghiên cứu tiền cứu (trong đó có 4 nghiên cứu từ Nhật Bản, Hàn Quốc và Đài Loan) đã chứng minh tỷ lệ nghịch giữa hoạt động thể chất và nguy cơ ung thư gan (tỷ lệ nguy cơ 0,75 so với hoạt động thể chất cao và thấp).¹⁴ Tuy nhiên, rất khó để phân tích ảnh hưởng của các yếu tố lối sống cá nhân vì mối liên hệ phức tạp của chúng (ví dụ như những người ít tập thể dục hơn có nhiều khả năng có chế độ ăn kém lành mạnh hơn) và hạn chế cố hữu của các công cụ để định lượng các yếu tố này, chưa kể đến khó khăn trong tính đến tất cả các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn.

2. Các yếu tố di truyền

Các nghiên cứu bộ gen trong 15 năm qua đã xác định được một số đa hình gen có tác dụng thúc đẩy (ví dụ: PNPLA3 và IM6SF2) và ngăn chặn (ví dụ: HSD17B13) sự phát triển của NAFLD.¹⁵ Trong số các yếu tố này, biến thể PNPLA3 rs738409 I148M được nhân rộng nhất quán trong Dân số Châu Á.¹⁶ Điều quan trọng là, biến thể PNPLA3 phổ biến ở bệnh nhân Đông Á hơn bệnh nhân Da trắng và Da đen. Điều này có thể giải thích một phần tỷ lệ mắc NAFLD tương đối cao ở Châu Á mặc dù điều kiện chuyển hóa ít nghiêm trọng hơn.

Trong một số nghiên cứu thuần tập, những đa hình gen này không chỉ liên quan đến NAFLD mà còn với mức độ nghiêm trọng về mô học của nó. Do đó, điều này làm tăng nguy cơ mắc HCC. Gần đây, một nghiên cứu đa trung tâm ở Châu Âu đã kết hợp PNPLA3, TM6SF2, 6IXR, MBOAT7 và HSD17B13 để lấy điểm số nguy cơ đa gen cho dự đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân NAFLD và dân số nói chung.¹⁷ Mặc dù hầu hết các dấu hiệu di truyền này đã được khám phá ở người dân Châu Á, nhưng dữ liệu về HCC liên quan đến NAFLD phần lớn còn thiếu. Ngoài ra, tỷ lệ phổ biến và tầm quan trọng chức năng của các dấu hiệu di truyền có thể khác nhau ở dân số Châu Á. Ví dụ: biến thể Th6SF2 rs58542926 E167K có tần suất thấp trên tất cả các quần thể, nhưng tỷ lệ phổ biến tương tự ở bệnh nhân Trung Quốc và da trắng, và thấp hơn ở bệnh nhân Tây Ban Nha và Da đen. "Biến thể rs641738 gần với gen MBOAT7 ở Trung Quốc ít phổ biến hơn Bệnh nhân da trắng và ít tương quan với tình trạng viêm gan hơn ở bệnh nhân CHB.¹⁹ Tuy nhiên, một nghiên cứu từ Hồng Kông cho thấy rằng cả Gan nhiễm mỡ mô học và biến thể APOC3 rs2854116 đều có liên quan đến tỷ lệ mắc ung thư biểu

mô tế bào gan ở bệnh nhân CHB.²⁰ Tính đa hình gen APOC3 ban đầu được chứng minh là có liên quan đến NAFLD ở người da đỏ Châu Á.

Vai trò của di truyền học biểu sinh. ví dụ. Sự methyl hóa DNA, biến đổi histone và các RNA không mã hóa, đã được nghiên cứu nhiều trong lĩnh vực HCC. Dữ liệu mới nổi cho thấy rằng các quá trình này cũng tham gia vào cơ chế bệnh sinh của NAFLD.¹⁵

Đặc biệt, lão hóa có lợi cho quá trình methyl hóa DNA và góp phần vào sự phát triển của cả NAFLD và HCC. Các nghiên cứu trong tương lai nên xác định vai trò của di truyền biểu sinh trong ung thư biểu sinh liên quan đến NAFLD.

3.Các yếu tố nguy cơ liên quan chuyển hóa

NAFLD chia sẻ các yếu tố nguy cơ với các tình trạng chuyển hóa, bao gồm bệnh tiểu đường tít 2, rối loạn lipid máu, béo phì và tăng huyết áp. Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường ở châu Á đang tăng lên, với xu hướng gia tăng ở các nước đang phát triển cao hơn các nước phát triển. Một số quốc gia ở Nam Á bao gồm Ấn Độ và Pakistan có tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường đặc biệt cao.²¹ Bệnh tiểu đường làm tăng nguy cơ phát triển HCC. Trong một nghiên cứu của Đài Loan, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan tương ứng là 21,0 so với 10,4 trên 10.000 người-năm ở những người có và không mắc bệnh tiểu đường, với tỷ lệ nguy cơ đã điều chỉnh (HR) là 1,73 (KTC 95% 1,47-2,03).²² So với những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh tiểu đường từ 2 đến 5 năm, tỷ số chênh lệch điều chỉnh của ung thư biểu mô tế bào gan đối với những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh tiểu đường từ 6 đến 10 năm và những người có thời gian tiểu đường > 10 năm là 1,8 (95% 0,8-4,1) và 2,2 (95% 1,2-4,8), tương ứng. Đối với điều trị đái tháo đường, các tỷ số chênh lệch điều chỉnh của HCC là 0,3 (95% 0,2-0,6), 0,3 (95% 0,1-0,7), 7,1 (95% 2,9-16,9), 1,9 (95% 0,8-4,6) và 7,8 (95% 1,5-40,0) cho những người được điều trị bằng biguanide, thiazolidinediones, Sulfonylureas, insulin, và kiểm soát chế độ ăn uống, tương ứng.²³

Béo phì thúc đẩy quá trình viêm và hình thành ung thư gan bằng cách tăng mức độ của các cytokine tiền viêm như yếu tố hoại tử khối u-alpha và interleukin-6. Trong một phân tích tổng hợp các nghiên cứu trong dân số nói chung và trong số những bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính, thừa cân (BMI 1,25 kg / m²) và béo phì (BMI > = 30 kg / m²) có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư gan nguyên phát (tương đối rủi ro - tương ứng là 1,48 và 1,83).²⁴

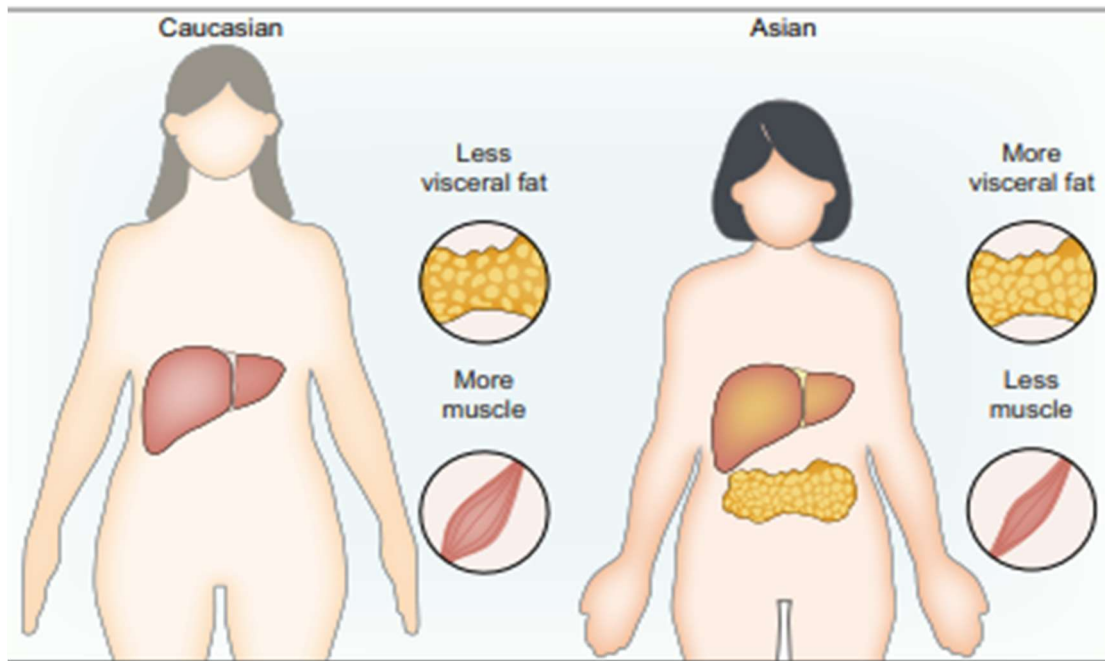
Thành phần chất béo trong cơ thể khác nhau giữa dân số Châu Á và Da trắng.² Người Châu Á có xu hướng có tỷ lệ mỡ cơ thể cao hơn và tích tụ mỡ ở trung tâm nhiều hơn người da trắng ở cùng chỉ số BMI

(Hình 4). Đặc biệt ở người châu Á, béo phì trung tâm có nhiều thông tin về mặt sinh lý hơn liên quan đến sức khỏe chuyển hóa và nguy cơ mắc HCC liên quan đến NAFLD hơn ở người da trắng. Ở nhiều người châu Á, nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan bắt đầu ở mức BMI là 23 kg / m². Các phân loại trọng lượng cơ thể sau đây đã được đề xuất cho người Châu Á: <18,5 kg / m², nhẹ cân: 18,5-22,9 kg / m², bình thường; 23-24,9 kg / m², vượt quá trọng lượng: và > = 25 kg / m², béo phì.² Hơn nữa, sự tích tụ quá mức của mô mỡ nội tạng đã cho thấy là một yếu tố nguy cơ tái phát HCC không B không C.²⁵ Tích tụ mô mỡ nội tạng dẫn đến việc tuyển dụng các đại thực bào và có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển HCC. Vì vậy, cần chú ý nhiều hơn đến sự phân bố chất béo trong cơ thể khi sàng lọc những bệnh nhân có nguy cơ phát triển HCC cao.

Cytokine với autocrine, paracrine, và các chức năng nội tiết, bao gồm hepatokine (protein giống angiopoietin, fetuins A và B, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, hepassocin, và protein liên kết retinol 4) và adipokine (adiponectin, apelin, chemerin, leptin, resistin, visfatin), đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của HCC liên quan đến NAFLD, bất kể tình trạng xơ gan.²⁶ Hệ vi sinh vật đường ruột cũng đóng một vai trò trong HCC liên quan đến NAFLD. Trong mô hình chuột, cholesterol trong chế độ ăn uống đã thúc đẩy sự phát triển của HCC liên quan đến NAFLD bằng cách thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột và các chất chuyển hóa.²⁷ Mức độ của các loài Akkennansia và Bifidobactrium ở những bệnh nhân bị HCC liên quan đến NAFLD thấp hơn ở những người bị xơ gan NASH. Tuy nhiên, Cần có thêm dữ liệu để xác định vai trò của hệ vi sinh vật trong quá trình hình thành ung thư gan ở người dân châu Á.

Hình 4. Sự phân bố mỡ trong cơ thể khác nhau giữa người châu Á và da trắng

(Sự phân bố chất béo trong cơ thể khác nhau ở người châu Á so với người da trắng. Ở cùng một chỉ số khối cơ thể, người châu Á có xu hướng tích tụ mỡ trung tâm và mỡ nội tạng nhiều hơn người da trắng. Kết quả là, người châu Á bắt đầu phát triển các biến chứng chuyển hóa như tiểu đường và NAFLD với chỉ số khối cơ thể thấp hơn. NAFLD, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu)



Điểm quan trọng

Lối sống và các yếu tố trao đổi chất, yếu tố di truyền và biểu sinh, cũng như hệ vi sinh vật đường ruột là những yếu tố nguy cơ tiềm ẩn cho sự phát triển HCC ở dân số NAFLD châu Á

Khả năng hạn chế của siêu âm trong việc phát hiện tổn thương nhỏ, độ nhạy thấp của alpha-fetoprotein huyết thanh và xơ gan chưa được chẩn đoán góp phần vào việc giám sát không hiệu quả và chẩn đoán chậm HCC liên quan đến NAFLD.

4. Aflatoxin, cây cỏ đông y và rượu

Aflatoxin là một loại độc tố do nấm *Aspergillus* tạo ra.²⁸ Việc gây nhiễm nấm cho cây trồng đặc biệt phổ biến ở Châu Phi cận Sahara và một số vùng ở Đông Nam Á do khí hậu nóng ẩm. Aflatoxin B1 là dạng aflatoxin mạnh nhất: nó tác dụng hiệp đồng với HBV để tạo ra HCC.

Thuốc bổ sung và thuốc thảo dược thường được sử dụng cho những bệnh nhân châu Á mắc bệnh gan mãn tính. Một số loại thuốc như vậy được cho là có tác dụng bảo vệ gan, nhưng một số thành phần đã được chứng minh là có khả năng gây hại. Đặc biệt, axit Aristolochic được tìm thấy trong gừng đại của Trung Quốc và đã được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền Trung Quốc. Axit Aristolochic có tính đột biến cao và có liên quan đến sự phát triển của bệnh ung thư biểu mô và suy thận. Gần đây, một nghiên cứu sử dụng giải trình tự toàn bộ exome cho thấy 78% các mô HCC từ Đài Loan (47% ở Trung Quốc và 29% ở Đông Nam Á) cho thấy dấu hiệu đột biến đặc biệt khi tiếp xúc với axit Aristolochic.²⁹

Bệnh gan do rượu là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan ở Châu Á. Mặc dù chẩn đoán NAFLD yêu cầu loại trừ việc uống quá nhiều rượu, nhiều bệnh nhân trong cuộc sống thực có cả yếu tố nguy cơ chuyển hóa và sử dụng rượu, và bệnh nhân có cả hai yếu tố nguy cơ này có tỷ lệ tử vong cao hơn so với những người chỉ uống rượu.³⁰ Hiện tại, mức tiêu thụ rượu bình quân đầu người vẫn thấp hơn ở các nước châu Á so với các nước phương Tây, nhưng khoảng cách đang được thu hẹp. Theo Khảo sát tuổi thọ sức khỏe theo chiều dọc của Trung Quốc, 20% số người được hỏi cho biết có sử dụng rượu và 1,1% nghiện rượu.³¹

5.Mức độ nghiêm trọng của bệnh gan

Xơ hóa và các nguyên bào sợi liên quan đến ung thư ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển HCC bằng cách điều chỉnh vi môi trường khối u. Xơ hóa là yếu tố nguy cơ chính của ung thư biểu mô tế bào gan ở những bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính. Tuy nhiên, HCC liên quan đến NAFLD có thể phát triển mà không bị xơ gan. Ở Châu Á, gần một nửa số bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD không phải là xơ gan tại thời điểm chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.³² Một điều đáng lo ngại là cơ chế phát triển ung thư biểu mô tế bào gan cơ bản khác nhau giữa bệnh nhân xơ gan và không xơ gan với NAFLD. Béo phì thúc đẩy quá trình sinh bệnh NASH bằng cách kích hoạt bộ chuyển đổi tín hiệu và chất kích hoạt phiên mã 1 (STAT1), trong khi HCC liên quan đến NASH chủ yếu được điều khiển bởi sSTAT3. HCC ở bệnh nhân NAFLD không có xơ hóa tiến triển thường thấy ở nam giới hơn và được đặc trưng bởi khối u lớn.³³

Các xét nghiệm không xâm lấn, chẳng hạn như điểm xơ hóa NAFLD, chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase-trên tiểu cầu (APRI), FiB-4, điểm BARD và đo độ cứng gan (LSM) có thể được sử dụng để dự đoán giai đoạn xơ hóa và lâu dài kết quả hạn của bệnh nhân NAFLD. Ví dụ, tỷ lệ tích lũy của HCC cao hơn ở bệnh nhân Nhật Bản bị NAFLD và xơ hóa đáng kể (APRI > 1,5) so với những người không bị xơ hóa (HR 25,03,95% CI 9,02-69,52).³⁴ LSM bằng phương pháp đàn hồi thoáng qua cũng tương quan với tỷ lệ sống thêm, tim mạch và các sự kiện liên quan đến gan ở bệnh nhân NAFLD.³⁵

IV.Quản lý HCC liên quan đến NAFLD

1.Sàng lọc HCC

Mặc dù ung thư biểu mô tế bào gan có thể phát triển ở bệnh nhân NAFLD mà không bị xơ gan, nguy cơ tuyệt đối là thấp <0,1% mỗi năm.² Điều này cùng với tỷ lệ phổ biến NAFLD cao không hỗ trợ cho việc giám sát ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm dân số này. Một đánh giá hệ thống và phân tích gần đây ước tính tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan

là 0,03 trên 100 người/năm ở những bệnh nhân mắc NAFLD và mức độ xơ hóa ít hơn, người da trắng thì tỷ lệ này cao hơn nhiều ở mức 3,78 trên 100 người/năm ở những người bị xơ gan.³⁶ Vì vậy, giám sát ung thư biểu mô tế bào gan bằng siêu âm có hoặc không có nồng độ alpha-fetoprotein huyết thanh 6 tháng một lần, theo hướng dẫn hiện hành, nên được xem xét ở những bệnh nhân xơ gan liên quan đến NASH. Tuy nhiên, chẩn đoán xơ gan có thể không rõ ràng ở bệnh nhân NAFLD dựa trên xét nghiệm máu và hình ảnh thường xuyên, dẫn đến thiếu sự giám sát HCC ở nhóm dân số này so với bệnh nhân xơ gan do viêm gan virus mãn tính. Việc sử dụng điểm số xơ hóa, đơn giản và dựa trên các thông số sẵn có, có thể giúp phát hiện những bệnh nhân bị xơ hóa gan hoặc xơ gan tiến triển, những người có nhiều nguy cơ phát triển HCC. Ví dụ, trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu lớn, APRI được phát hiện là hữu ích để xác định bệnh nhân bị NAFLD và tỷ lệ mắc HCC cao hơn đáng kể.³⁴ Đánh giá rõ ràng và lộ trình chuyển tuyến để các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc chính tuân theo sẽ cho phép bệnh nhân NAFLD nặng hơn được xác định và liên kết với chăm sóc chuyên khoa và sau đó được đăng ký vào chương trình giám sát HCC khi được chỉ định.

Sinh thiết gan có thể xác nhận nghi ngờ xơ gan ở bệnh nhân NAFLD, nhưng nó xâm lấn, liên quan đến một nguy cơ nhỏ của các biến chứng nghiêm trọng, và được giới hạn bởi sự thay đổi của việc lấy mẫu và quan sát viên. LSM có thể được sử dụng để chẩn đoán xơ gan, nhưng không có giới hạn tiêu chuẩn nào được chấp nhận rộng rãi LSM > 15 kPa, được coi là gợi ý cao của bệnh gan mãn tính tiến triển còn bù.³⁷ đã được đề xuất bởi nhóm công tác Baveno như một ngưỡng mà giám sát ung thư biểu mô tế bào gan nên được xem xét ở bệnh nhân NAFLD.³⁸ nhưng cần có các nghiên cứu sâu hơn và cần có sự đồng thuận. Các vấn đề giám sát HCC khác chỉ dành riêng cho bệnh nhân NAFLD bao gồm khả năng hạn chế của siêu âm trong việc phát hiện các tổn thương nhỏ ở những người thừa cân / béo phì, độ nhạy thấp của alpha-Fetoprotein huyết thanh, và nguy cơ bệnh tim mạch cao hơn đáng kể có thể hạn chế một số phương pháp điều trị hiệu quả nhất định.³⁹

2. Điều trị HCC


Bệnh nhân HCC liên quan đến HARD ít có khả năng được quản lý điều trị hơn so với những bệnh nhân mắc HCC do các nguyên nhân khác, chủ yếu là do các yếu tố của bệnh nhân (ví dụ: tuổi già, mắc bệnh đi kèm và chức năng tim phổi kém hơn) và các yếu tố khối u (khối u lớn hơn và đa ổ) (Hình 5)⁴⁰.

Các trung tâm phương Tây đã báo cáo tỷ lệ mất máu, nhu cầu truyền máu cao hơn, thay đổi chức năng gan sau phẫu thuật và các biến chứng ở bệnh nhân HCC liên quan đến NAFLD sau khi cắt gan.⁴¹

Các trung tâm châu Á thường tích cực hơn trong việc điều trị HCC, với tỷ lệ bệnh nhân được điều trị với mục đích chữa bệnh cao hơn, cụ thể là cắt gan, ghép gan và cắt bỏ điều trị.⁴⁰ Nói chung, các trung tâm châu Á không báo cáo sự khác biệt giữa HCC liên quan đến NAFLD và không NAFLD về thời gian phẫu thuật (có thể do bệnh nhân NAFLD Châu Á ít béo phì hơn), mất máu chu phẫu và yêu cầu truyền máu. Các biến chứng sau phẫu thuật (ví dụ như suy gan sau cắt gan và thời gian nằm viện chăm sóc đặc biệt kéo dài) thường thấy hơn ở một số nhưng không phải tất cả người dân Châu Á.⁴⁰

Các liệu pháp toàn thân (ví dụ: thuốc ức chế tyrosine kinases, liệu pháp miễn dịch) thường được áp dụng cho những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan cấp tiến triển hoặc tái phát cũng như những bệnh nhân mắc bệnh tiến triển. Lenvatinib (một chất ức chế multikinase đường uống) được sử dụng ở 334 bệnh nhân châu Á mắc ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ (21% nguyên nhân không do rượu không do virus) trong nghiên cứu REFLECT: nó không thua kém sorafenib về tỷ lệ sống sót tổng thể ở những bệnh nhân có HCC tiến triển không được điều trị.⁴²

Hình 5. Những cân nhắc đặc biệt về điều trị HCC liên quan đến NAFLD ở châu Á



Special considerations in Asia	Liver resection Local ablative therapy	Liver transplantation	Regional therapy	Systemic therapy
Patient factors	<ul style="list-style-type: none"> Lower body-mass index 	<ul style="list-style-type: none"> More concomitant chronic viral hepatitis and occult hepatitis B infection 		<ul style="list-style-type: none"> More concomitant chronic viral hepatitis and occult hepatitis B infection
Tumour factors		<ul style="list-style-type: none"> Larger tumour More multifocal tumours 	<ul style="list-style-type: none"> Larger tumour More multifocal tumours 	<ul style="list-style-type: none"> Larger tumour More multifocal tumours
Treatment factors	<ul style="list-style-type: none"> More aggressive surgery 	<ul style="list-style-type: none"> Living donor liver transplantation is more commonly performed High prevalence of viral hepatitis in donors 		<ul style="list-style-type: none"> Less responsive to sorafenib

Những cân nhắc đặc biệt về điều trị HCC liên quan đến NAFLD ở Châu Á. Các trung tâm châu Á nói chung là nơi có điều trị HCC tích cực hơn, với tỷ lệ bệnh nhân được điều trị với mục đích chữa bệnh cao hơn. Kích thước cơ thể trung bình nhỏ hơn của bệnh nhân châu Á có thể làm cho

việc cắt gan, ghép gan và liệu pháp cắt bỏ cục bộ trở nên khả thi hơn. Ngược lại, chẩn đoán không đúng NAFLD và giám sát ung thư biểu mô tế bào gan không nhất quán (so với các bệnh gan khác) thường dẫn đến chẩn đoán muộn về ung thư biểu mô tế bào gan, khiến việc điều trị không thể thực hiện được, ung thư biểu mô gan HCC; NAFLD, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

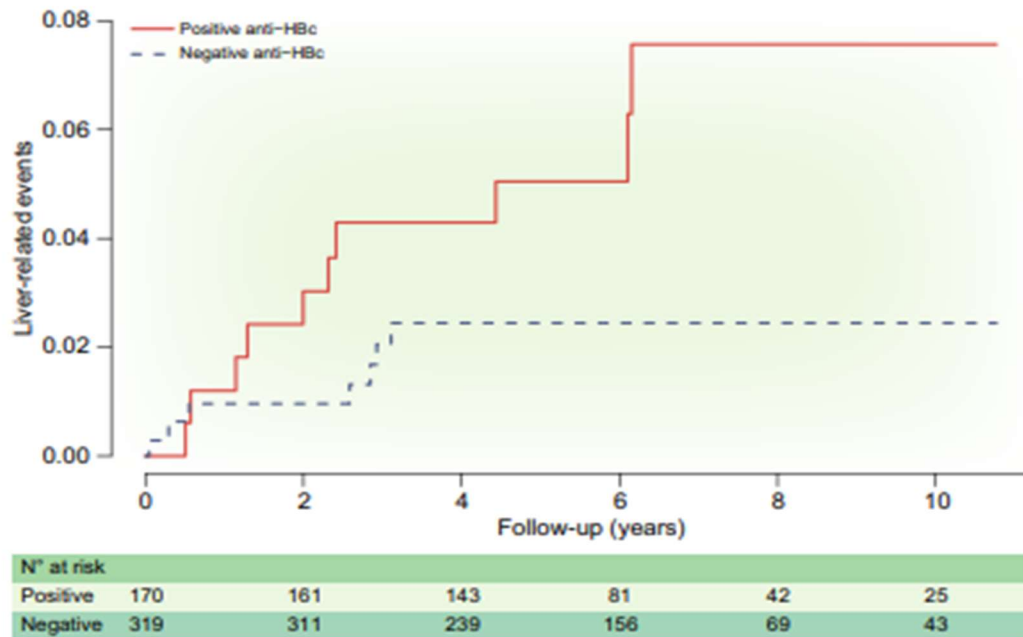
Atezolizumab (một chất ức chế death-ligant được lập trình) và bevacizumab (một chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) đã được sử dụng ở 133 người châu Á với HCC không thể cắt bỏ (30% nguyên nhân không do virus) trong thử nghiệm IMbrave150; liệu pháp phối hợp này mang lại kết quả sống còn tổng thể tốt hơn và không có tiến triển so với sorafenib.⁴³ Đáng tiếc, những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD không được đại diện rõ ràng trong các nghiên cứu này. Hơn nữa, sorafenib hoạt động tốt hơn đối với HCC liên quan đến HCV hơn là đối với các nguyên nhân khác⁴⁴ độc tính tuyến giáp và Tim (ví dụ: suy thất, rung nhĩ) (ví dụ suy giáp cận lâm sàng) từ liệu pháp miễn dịch cũng có thể phổ biến hơn ở bệnh nhân HCC liên quan đến NAFLD.⁴⁵ Không có đủ dữ liệu để xác định xem liệu tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp miễn dịch có khác nhau ở bệnh nhân châu Á và phương Tây hay không.

V. Tác động của gan nhiễm mỡ đối với bệnh viêm gan B mãn tính

Do tỷ lệ béo phì và NAFLD ngày càng gia tăng và tỷ lệ nhiễm HBV mãn tính lưu hành ở nhiều vùng của Châu Á, ngày càng có nhiều người thấy bệnh nhân mắc đồng thời bệnh gan nhiễm mỡ và nhiễm HBV mãn tính. Sự hiện diện của gan nhiễm mỡ có liên quan đến xơ hóa nặng và ung thư biểu mô tế bào gan ở những bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính.²⁰ Hơn nữa, sự hiện diện của gan nhiễm mỡ làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan ở những bệnh nhân CHB mà HBV đã được ngăn chặn một cách hiệu quả bằng liệu pháp kháng vi-rút.⁴⁶ Bệnh nhân CHB, béo phì và tiểu đường ít có khả năng bị xơ hóa cải thiện khi sử dụng liệu pháp kháng vi-rút.⁴⁷⁻⁴⁸ Trong một nhóm lớn bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính từ 2 trung tâm ở Bắc Mỹ và Châu Âu, sự hiện diện của viêm gan nhiễm mỡ có liên quan đáng kể với HCC và tử vong.⁴⁹

Điểm quan trọng

Gan nhiễm mỡ đồng thời thường gặp ở những bệnh nhân Châu Á có hiện tại nhiễm HBV trong quá khứ và làm tăng nguy cơ tiến triển xơ hóa và phát triển HCC



Hình 6. Tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến gan ở bệnh nhân Châu Á có NAFLD và kháng thể lõi viêm gan B dương tính.

Kháng thể lõi của bệnh viêm gan B là một dấu hiệu chỉ điểm của việc nhiễm HBV trước hoặc ẩn. Trong một nghiên cứu trên 489 bệnh nhân mắc NAFLD từ Hồng Kông và Malaysia. 6,5% trong số những người có kháng thể lõi viêm gan B dương tính và 2,2% trong số những người không phát triển các biến cố liên quan đến gan (tức là HCC và các biến chứng xơ gan). Tất cả 4 bệnh nhân phát triển ung thư biểu mô tế bào gan B đều có kháng thể kháng lõi viêm gan B dương tính. Hình này được sao chép với sự cho phép của Chan et al.³² HCC, ung thư biểu mô tế bào gan; NAFLD, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu.

Đái tháo đường, có liên quan chặt chẽ với bệnh gan nhiễm mỡ, cũng đã được chứng minh là có liên quan độc lập với sự phát triển của HCC ở bệnh nhân CHB.⁵⁰

Nói chung, các bằng chứng hiện tại đều chỉ ra tác động có hại của bệnh gan nhiễm mỡ đối với bệnh nhân CHB mặc dù có mối liên hệ nghịch đảo hai chiều giữa bệnh gan nhiễm mỡ và CHB. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc quản lý tích cực bệnh gan nhiễm mỡ đồng thời để giảm hơn nữa nguy cơ biến chứng liên quan đến gan, bao gồm cả ung thư biểu mô tế bào gan, ở những bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính. Ngược lại, nhiễm HBV trước đó được phát hiện có liên quan đến xơ hóa nặng hơn và tăng nguy cơ mắc bệnh gan nhiễm mỡ (Hình 6)³² Do đó, tỷ lệ lưu hành của nhiễm HBV mãn tính và tỷ lệ nhiễm HBV trước đó có thể một phần giải thích nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan

đến NAFLD cao hơn ở Châu Á. Hiện nay, vai trò của xét nghiệm và điều trị nhiễm HBV ở bệnh nhân NAFLD vẫn chưa rõ ràng.

VI. Kết luận

Với tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD gia tăng ở châu Á, số lượng tuyệt đối các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD sẽ vượt qua con số này ở phương Tây trong những năm tới. Đây là một thách thức tương đối vì sự lưu hành đồng thời của bệnh viêm gan vi rút mãn tính trong khu vực, cùng với đại dịch béo phì và tiểu đường. Đơn giản là không thể sàng lọc hàng tỷ bệnh nhân châu Á mắc NAFLD hoặc HCC. Dự đoán chính xác nguy cơ HCC dựa trên các yếu tố nguy cơ lâm sàng, chuyển hóa và / hoặc di truyền đã được thiết lập tốt, cùng với các đặc điểm khác của bệnh nhân, sẽ hướng dẫn việc lựa chọn bệnh nhân để giám sát HCC. Tuy nhiên, bệnh nhân NAFLD không được trình bày nhiều trong các nghiên cứu trước đây về tác động của việc giám sát ung thư biểu mô tế bào gan đối với tử vong do ung thư. Quản lý ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến NAFLD là một thách thức ở châu Á vì các khối u thường được chẩn đoán ở giai đoạn cuối khi không còn khả năng điều trị. Các bác sĩ lâm sàng nên nhận ra rằng CHB có thể cùng tồn tại với gan nhiễm mỡ và các yếu tố chuyển hóa (đặc biệt là bệnh tiểu đường và béo phì) và nhiễm mỡ gan có thể làm tăng nguy cơ tiến triển của bệnh ở bệnh nhân CHB, ngay cả ở những bệnh nhân đã ức chế hoàn toàn virus bằng liệu pháp kháng virus và những người đã nhiễm HBV trước đó. Với các phương pháp điều trị của NASA hiện đang trong các giai đoạn phát triển lâm sàng khác nhau, các nghiên cứu giai đoạn III và IV trong tương lai sẽ rất quan trọng để xác định xem liệu những phương pháp điều trị mới này có thể ngăn ngừa HCC liên quan đến NAFLD hay không.

Các từ viết tắt

ASIR, tỷ lệ mắc bệnh chuẩn hóa theo tuổi; APRI, chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase / tiểu cầu; CHB: viêm gan B mãn tính; HCC: ung thư biểu mô tế bào gan; HR: tỷ lệ rủi ro; NAFLD: bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; NASH: viêm gan mỡ không do rượu; STAT1 / 3: chất dẫn truyền tín hiệu và chất kích hoạt phiên mã 1/3.