



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Μεταπτυχιακή εργασία

«Γεω-επιδημιολογική μελέτη των κακοήθων νεοπλασιών του ήπατος στην Κρήτη. Μια χωροχρονική προσέγγιση»

Σταύρος Καλπαδάκης
Γενικός Ιατρός
Μεταπτυχιακός φοιτητής ΠΜΣ ΔΥ/ΔΥΥ

Ηράκλειο [Ιούνιος 2019]

Μεταπτυχιακή εργασία

«Γεω-επιδημιολογική μελέτη των κακοήθων νεοπλασιών του ήπατος στην Κρήτη. Μια χωροχρονική προσέγγιση»

Σταύρος Καλπαδάκης

Γενικός Ιατρός

Μεταπτυχιακός φοιτητής ΠΜΣ ΔΥ/ΔΥΥ

Επιβλέποντες:	Λιονής Χρήστος, καθηγητής Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Συνεπιβλέποντες:	Μαυρουδής Δημήτριος, καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης Σηφάκη-Πιστόλλα Δήμητρα, MPH, PhD <i>Επιδημιολόγος-GIS analyst, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης</i>

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στους καθηγητές μου κ. Χρήστο Λιονή και κ. Μαυρουδή Δημήτρη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν αναθέτοντας μου την διεκπεραίωση της πτυχιακής μου εργασίας καθώς και για την καθοδήγηση τους στη συγγραφή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την κ. Σηφάκη Πιστόλα για την αδιάλειπτη βοήθεια και παρακολούθηση της συγγραφής, καθώς και για την παραχώρηση των δεδομένων του Κέντρου Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης , τη στατιστική επεξεργασία και τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων.

Θα ήταν παράλειψη εάν δεν ευχαριστούσα τους καθηγητές και διδάσκοντες του ΠΜΣ Δημόσιας Υγείας

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου για τη στήριξη στην ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Περιεχόμενα

	Περίληψη	Σελ. 5
	Abstract	Σελ. 7
1	Εισαγωγή	Σελ. 10
2	Σκοπός	Σελ. 14
3	Μεθοδολογία	Σελ. 15
3.1	Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης	Σελ. 15
3.2	<i>Επιδημιολογικοί Δείκτες</i>	Σελ. 15
3.3	<i>Στατιστική ανάλυση</i>	Σελ. 17
4	Αποτελέσματα	Σελ. 18
4.1	Νοσηρότητα και Θνησιμότητα από ΚΝ ήπατος	Σελ. 18
4.2	<i>Μορφές ΚΝ ήπατος</i>	Σελ. 19
4.3	<i>θεραπεία</i>	Σελ. 19
4.3	<i>Επιβίωση</i>	Σελ. 19
4.4	<i>Γεωγραφική κατανομή</i>	Σελ. 20
4.5	<i>Σχετικός κίνδυνος</i>	Σελ. 21
5	Συζήτηση	Σελ. 23
5.1	<i>Κύρια ευρήματα</i>	Σελ. 23
5.2	<i>Αναφορά στη βιβλιογραφία</i>	Σελ. 23
5.3	<i>Δυνατά σημεία και περιορισμοί</i>	Σελ. 27
5.4	<i>Απήχηση μελέτης</i>	Σελ. 28
6	Συμπεράσματα	Σελ. 30
7	Βιβλιογραφία	Σελ. 31
8	Παράρτημα : Πίνακες-Γραφήματα- Χάρτες	Σελ. 35

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: Γεω-επιδημιολογική μελέτη των κακοήθων νεοπλασιών του ήπατος στην Κρήτη. Μια χωροχρονική προσέγγιση.

Του: Καλπαδάκη Σταύρου

Υπο την επίβλεψη των: 1. Καθηγητής Λιονής Χρήστος
2. Καθηγητής Μαυρουδής Δημήτρης
3. κ. Σηφάκη- Πιστόλα Δήμητρα

Ημερομηνία:

Λέξεις – Κλειδιά : Κακοήθη νεοπλασίες ήπατος ,νοσηρότητα, επίπτωση, θνησιμότητα, Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου

Σκοπός: Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος αποτελεί τον 6^ο σε συχνότητα καρκίνο παγκοσμίως και την 3^η αιτία θανάτου από καρκίνο. Το 2014, 782.500 νέες περιπτώσεις καρκίνου ήπατος και 745.500 θάνατοι περιγράφονται παγκοσμίως. Σκοπός της εργασίας είναι να αποτυπωθεί το επιδημιολογικό φορτίο και οι διαχρονικές μεταβολές των κακοήθων νεοπλασιών (ΚΝ) ήπατος στην Κρήτη, τις τελευταίες δύο δεκαετίες και να ανιχνευθούν οι γεωγραφικές περιοχές με τον υψηλό κίνδυνο, που θα αποτελέσουν στόχο παρεμβάσεων και μέτρων πρόληψης.

Μεθοδολογία: Το σύνολο της περιφέρειας Κρήτης αποτέλεσε την περιοχή μελέτης ενώ ως δείγμα μελέτης θεωρήθηκε το σύνολο των περιπτώσεων ΚΝ ήπατος τη χρονική περίοδο 1992-2013. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων του Κέντρου Καταγραφής Καρκίνου (ΚΚΚ). Υπολογίσθηκαν οι σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας (Age-Standardized Incidence and Mortality Rates, ASIR, ASMR), ειδικοί κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας (Age-Specific Incidence and Mortality Rates, ASpIR, ASpMR). Για τον υπολογισμό των

δεικτών και την δημιουργία των γραφημάτων αλλά και των πρώτων στατιστικών στοιχείων, χρησιμοποιήθηκαν οι αυτοματοποιημένες διαδικασίες που παρέχει το πληροφοριακό σύστημα του ΚΚΚ, το οποίο διασυνδέεται με το λογισμικό STATA και ArcGIS 10.3. Η εκτίμηση των τάσεων των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας από ΚΜ για την επόμενη δεκαετία έγινε μέσω Bayesian age-period-cohort prediction model. Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$.

Αποτελέσματα: Την περίοδο 1992-2013 η επίπτωση και θνησιμότητα των ΚΝ ήπατος παρουσίασαν ανοδική πορεία. Συγκεκριμένα η μέση ετήσια επίπτωση (mean ASIR) των 22 ετών ήταν 15,3/100.000/έτος και η μέση ετήσια θνησιμότητα (mean ASMR) ήταν 8,65/100.000/έτος. Οι ηλικιακές ομάδες 65-69 και 75-79 έτη στους άνδρες παρουσίασαν τις υψηλότερες τιμές του ειδικού κατά ηλικία δείκτη επίπτωσης, με τιμές 39/100.000/έτος και στις γυναίκες οι ηλικιακές ομάδες 75-79 και 80-84 έτη με τιμές 22/100.000/έτος. Η επιβίωση του πληθυσμού πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση για ΚΝ ήπατος ήταν 50% ενώ δέκα χρόνια μετά ήταν 47%. Οι παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν αφορούσαν την ύπαρξη ή όχι ατομικού ιστορικού άλλου καρκίνου, οικογενειακού ιστορικού με ΚΝ ήπατος ή άλλου καρκίνου, την ύπαρξη πρώτου βαθμού συγγένειας, το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Εντοπίστηκαν διακυμάνσεις ανά δήμο και στην επίπτωση και τη θνησιμότητα καθώς και στο ρυθμό διαχρονικής μεταβολής των δεικτών αυτών.

Συμπέρασμα: Η νοσηρότητα και θνησιμότητα του ΚΝ ήπατος στην Κρήτη την τελευταία εικοσαετία παρουσίασε αυξητικές τάσεις. Η πρόβλεψη των μελλοντικών τάσεων των δεικτών αναδεικνύει περαιτέρω αύξηση που πιθανά να οφείλεται στον τρόπο ζωής των κατοίκων, στην οικονομική κρίση και στην έλλειψη μέτρων πρόληψης. Είναι απαραίτητο να διερευνηθούν περαιτέρω τα αίτια και να ληφθούν μέτρα που θα συμβάλλουν στη μείωση του «φορτίου» της νόσου.

Abstract

Title: Geoepidemiological study of liver malignancies in the island of Crete. A Through time and place approach .

By: Kalpadakis Stavros

Supervisors: 1. Professor Lionis Christos
2. Professor Mavroudis Dimitris
3. Sifaki- Pistola Arc Gis analyst

Key words: Liver cancer, incidence, mortality, Cancer Registry Center

Aim: Liver cancer (LC) is the 3th cause of death worldwide. In 2014, 745000 people lost their life due to LC. This study aims to estimate the “burden” of the disease in Crete in incidence and mortality rates and detect the high risk municipalities in order to discuss preventive measures.

Method: Data were obtained from the Cancer Registry Center (CRC) regarding all cases of LC for the period 1992-2013. The following rates were estimated on Crete island, Age-Standardized Incidence Rates (ASIR), Age-Specific Incidence Rates (ASpIR), Age-Standardized Mortality Rates (ASMR), Age-Specific Mortality Rates (ASpMR). The automatic processing output of the CRC’s monitoring system (connected to STATA software and ArcGIS 10.3) was utilized to calculate the above rates and illustrate them in graphs and tables (all tests were conducted at a significance level of 0.05). Bayesian age-period-cohort prediction model was used for the estimation of the expected incidence and mortality rates (2014-2023).

Results: For the study period (1992-2013), incidence and mortality showed an increasing trend. Specifically, mean ASIR was 15,3/100.000/year and mean ASMR was 8,65/100.000/year. Age groups 65-69 and 75-79 years for the men presented the highest rates of Age-Specific Incidence Rate (ASIR=39/100.000/year) and for women 75-79 and 80-84 years ASIR (22/100.000/year). Five-year survival rate of LC was 50% and ten-year survival rate was 47% for both genders .Risk factors that were identified included personal history of cancer, family history of LC or other cancer, degree of relationship, smoking and obesity. Some municipalities of Crete are

high risk areas for LC, while differences were detected in incidence and mortality rates, and annual rate change among them.

Conclusion: LC incidence and mortality in Crete during 1992-2013 had registered an increasing trend. Estimated variation indicates further increase probably due to the lifestyle of the residents, economic crisis and inadequate preventive measures. These data should be further examined and preventive measures to reduce the disease “burden” should be taken.

Κατάλογος συντμήσεων και ελληνικών/αγγλικών όρων

Ελληνική ορολογία	Αγγλική ορολογία	Συντμήσεις
ΚΝ ήπατος	Liver cancer	ΚΝ ήπατος
Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης	Cancer Registry of Crete	ΚΚΚ
Προτύπωση ή προτυποποίηση	Standardization	
Άμεση και έμμεση προτύπωση	Direct and indirect standardization	
Προτυπωμένοι ή σταθμισμένοι δείκτες	Standardized rates	
Ειδικό κατά ηλικία δείκτης θνησιμότητας	Age-specific Mortality Rates	ASpMR
Ειδικό κατά ηλικία δείκτης θνησιμότητας	Age-specific Mortality Rates	ASpMR
Σταθμισμένοι ή προτυπωμένοι ως προς την ηλικία δείκτης θνησιμότητας	Age-standardized Mortality Rates	ASMR
Διάστημα εμπιστοσύνης	Confidence Interval	CI

1. Εισαγωγή

Οι κακοήθεις νεοπλασίες (ΚΝ) του ήπατος κατατάσσονται στη δεύτερη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες και στην 6^η στις αναπτυγμένες, αποτελώντας το 5,6% του συνόλου των καρκίνων (1). Είναι η 3η αιτία θανάτου από καρκίνο στον κόσμο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του στομάχου (2). Περίπου 782.500 νέες περιπτώσεις καρκίνου ήπατος και 745.500 θάνατοι περιγράφονται παγκοσμίως το 2014 (3). Είναι πιο συχνό στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες με μία αναλογία ανδρών –γυναικών 2.4 παγκοσμίως (4). Η πιο συχνή ηλικία εμφάνισης είναι από τα 30 έως τα 50 έτη (5).

Βάσει του World Health Organization (WHO), οι πρωτοπαθείς ΚΝ του ήπατος κατατάσσονται σε πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), χολαγγειοκαρκίνωμα (ICC), μικτός όγκος ΗΚΚ με χολαγγειοκαρκίνωμα (6). Το συχνότερο νεόπλασμα ήπατος είναι το ΗΚΚ με ποσοστό εμφάνισης 75-90% του συνόλου των ΚΝ του ήπατος και δεύτερο κατατάσσεται το νεόπλασμα των ενδοηπατικών χοληδόχων πόρων ICC με ποσοστό 5-10% και τα υπόλοιπα νεοπλασμάτα σε ποσοστό συνολικά 5%. (6).

Το 75% to 80% των περιπτώσεων των ΚΝ του ήπατος οφείλεται σε ιογενείς λοιμώξεις, HBV (50%–55%), HCV (25%–30%), αλκοόλ, λιπώδη διήθηση ήπατος, διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, αφλατοξίνη και περιβαλλοντικοί παράγοντες (7-10). Η λοίμωξη από HBV αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό (πχ Νοτιοανατολική Ασία) ενώ η λοίμωξη από HCV σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό (πχ Δυτική Ευρώπη, ΗΠΑ) (11).

Η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι επιδρά ανασταλτικά στην εμφάνιση ΚΝ ήπατος όπως και το επίπεδο των οιστρογόνων στον οργανισμό (12,13). Αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα όπως στατίνες έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι μειώνουν τον κίνδυνο για ΚΝ ήπατος ενώ αντίθετα το κάπνισμα φαίνεται να επιδρά αρνητικά (IARC 2004). Προστατευτικά επίσης δρα και ο

εμβολιασμός για την HBV καθώς και η ευαισθητοποίηση για προσυμπτωματικό έλεγχο στις ομάδες και περιοχές με υψηλό κίνδυνο (14,15).

Συγκεκριμένα όσον αφορά τις ΚΝ του ήπατος υπάρχει μια ευρεία γεωγραφική μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης τους. Οι ΚΝ του ήπατος είναι επικρατέστερες στις χώρες της Ασίας όπως η Κίνα, Μογγολία, περιοχές της Νοτιανατολικής Ασίας καθώς και στην Δυτική και Ανατολική υπο-Σαχάρια Αφρική. Η Κίνα έχει τις περισσότερες νέες περιπτώσεις ΚΝ ήπατος με 395.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος και επίπτωση 35/100.000. Αντίστοιχα η επίπτωση στην υπο-Σαχάρια Αφρική καταγράφεται με συχνότητα 20/100.000 (16). Όσον αφορά την επίπτωση στις αναπτυγμένες χώρες είναι μικρότερη με εξαίρεση την Ιαπωνία, Ιταλία και Γαλλία (17) Με μερικές εξαιρέσεις, χώρες στη Βόρεια και Νότια Αμερική, Βόρεια Ευρώπη και Αυστραλία παρουσιάζουν χαμηλότερη εμφάνιση (επίπτωση 5/100000 ετησίως) έναντι χωρών κεντρικής και νότιας Ευρώπης (18).

Στην Ισπανία και στην Ελλάδα η επίπτωση κυμαίνεται 8-20/100000/έτος (17). Για την ακρίβεια στην Ελλάδα η επίπτωση είναι 8,3/100.000/έτος για τους άνδρες και 2,9/100.000/έτος για τις γυναίκες ενώ σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας μας στην Κρήτη η επίπτωση των ανδρών είναι 24/100.000/έτος και των γυναικών είναι 10/100.000/έτος. Άρα παρατηρείται μεγάλη διαφορά μέσα στην ίδια χώρα πράγμα που επισημαίνουν και άλλοι μελετητές (19,20).

Έως σήμερα υπάρχουν λίγες ευρωπαϊκές μελέτες για τη συχνότητα των ΚΝ ήπατος και όλες βασίζονται σε περιφερειακές και εθνικές καταγραφές (21,22). Στη χώρα μας τα δεδομένα για ΚΝ ήπατος που θα μπορούσαν να μας επιτρέψουν να καταγράψουμε τη φυσική πορεία, τη συχνότητα, την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης καθώς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της νόσου είναι περιορισμένα. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη η ανάπτυξη πληθυσμιακών αρχείων καταγραφής όπως είναι τα Κέντρα Καταγραφής Καρκίνου.

Σκοπός των κέντρων αυτών είναι η καταγραφή των περιπτώσεων νοσηρότητας και θανάτου καθώς και η επεξεργασία των πληροφοριών αυτών για τα πιθανά αίτια της νόσου και τις γεωγραφικές της διακυμάνσεις. Επίσης διάφορες επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να διεξαχθούν βάσει των στοιχείων αυτών. Τα μεγαλύτερα κέντρα παγκοσμίως για την καταγραφή του καρκίνου είναι ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας του Καρκίνου (International Agency on Research on Cancer IARC), το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Μητρώων Καρκίνου (European Network of Cancer Registries ENCR) και η Βορειο-αμερικάνικη ένωση κεντρικών μητρώων καρκίνου (North American Association of Central Cancer Registries NAACCR).

Στην χώρα μας έχουν θεσπιστεί αντίστοιχα κέντρα καταγραφής όπως το Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών (EAN) και το Περιφερειακό Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης (ΠΚΚΚΚ). Το ΠΚΚΚΚ στοχεύει στην πληρέστερη καταγραφή της νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών με καρκίνο στην Κρήτη.

Στην Ελλάδα έχει πραγματοποιηθεί ελάχιστος αριθμός επιδημιολογικών μελετών. Hadziyannis S. και συνεργάτες αναφέρουν τη σημαντική συσχέτιση των HBV και HCV στην εμφάνιση των ΚΝ ήπατος στην Ελλάδα (23). Μια επίσης σημαντική μελέτη screening καρκίνου στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκε το 2008 από τους Kamposioras και συνεργάτες με στόχο την εκτίμηση της συχνότητας καρκίνου στον Ελληνικό πληθυσμό και τις δυσκολίες για την πρώιμη διάγνωση (24).

Σε μια από τις ελάχιστες μελέτες συγκεκριμένα για τις ΚΝ ήπατος στην Κρήτη που πραγματοποιήθηκε το 1997, προέκυψε ότι η Κρήτη διαφέρει στην επίπτωση των ΚΝ από την υπόλοιπη Ελλάδα έχοντας παρόμοια επίπτωση με την Ισπανία και Ιταλία (22). Η 1^η γεω-επιδημιολογική μελέτη του ΗΚΚ στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκε από τους Σηφάκη-Πιστόλα και συνεργάτες όπου παρατηρήθηκε ένας δείκτης επιπολασμού 24.13–420.39/ 100 000 για HCV, 12.06–236.74/100 000 για HCC (25).

Η Κρήτη αποτελεί ένα ομοιογενές πληθυσμιακά γεωγραφικό διαμέρισμα χωρίς μεγάλες διαφορές στη σύσταση του πληθυσμού από την υπόλοιπη χώρα, για αυτό και προβληματίζει το γεγονός ότι υπάρχει διαφορά σε σχέση με την υπόλοιπη Ελλάδα στην επίπτωση της ιογενούς ηπατιτίδας καθώς και στη συχνότητα του ΚΝ ήπατος ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες περιοχές του νησιού (25). Τα αποτελέσματα αυτά ενδυναμώνουν την υπόθεση ότι πιθανόν παράγοντες που έχουν σχέση με τις συνήθειες των κατοίκων αλλά και με το περιβάλλον ίσως να αποτελούν τα αίτια της αυξημένης επίπτωσης της νόσου. Η υπόθεση αυτή δίνει ώθηση στη διενέργεια νέων μελετών ώστε να απαντηθεί με σαφήνεια το συγκεκριμένο ερώτημα.

Λόγω λοιπόν του πολύ μικρού αριθμού γεω-επιδημιολογικών μελετών στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στο νησί της Κρήτης κρίνεται επιτακτική η ανάγκη σχεδιασμού μελέτης με σκοπό τη διερεύνηση της επίπτωσης, επιβίωσης και θνητότητας ασθενών με ΚΝ ήπατος καθώς και των παραγόντων κινδύνου της νόσου. Η παρούσα μελέτη θα προσπαθήσει να αναλύσει τα δεδομένα για τις ΚΝ του ήπατος στην Κρήτη, να γίνει αποτίμηση του φορτίου νοσηρότητας και να εξετασθούν πιθανοί επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου σε συγκεκριμένα σημεία του νησιού. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε και τα εμπειρικά δεδομένα της ερευνητικής ομάδας, η ερευνητική υπόθεση που διαμορφώθηκε ήταν ότι αναμένεται να παρατηρηθεί αύξηση των δεικτών ΚΝ ήπατος στην Κρήτη και πιθανώς γεωγραφικές διαφοροποιήσεις της επίπτωσης μεταξύ των επιμέρους γεωγραφικών περιοχών του νησιού ή των επιμέρους πληθυσμιακών ομάδων.

2. Σκοπός και στόχοι

Σκοπός είναι η αποτίμηση του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας του ΚΝ ήπατος στο νησί της Κρήτης χωρο-χρονικά. Τα ερευνητικά ερωτήματα που θα πρέπει να διερευνηθούν είναι:

Α. Υπάρχει διαφοροποίηση στους δείκτες επίπτωσης, επιβίωσης και θνησιμότητας σύμφωνα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ?

Β. Ποιοί παράγοντες λειτουργούν επιβαρυντικά (παράγοντες κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό, οι συνυπάρχουσες χρόνιες παθήσεις, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ) για την εμφάνιση ΚΝ ήπατος ή θανάτου από ΚΝ ήπατος?

Γ. Οι μεταβολές στις διατροφικές συνήθειες των Κρητικών και η αύξηση του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζουν την επίπτωση των ΚΝ ήπατος ?

Δ. αναμενόμενες τάσεις των δεικτών επίπτωσης για την επόμενη χρόνια στην Κρήτη

3. Μεθοδολογία

3.1. Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος των μελετών του περιφερειακού ΚΚΚ της Κρήτης από το οποίο θα χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα για τις νέες περιπτώσεις και τους θανάτους από ΚΝ ήπατος για την περίοδο 1992-2013 για όλη την Κρήτη. Το ΚΚΚ είναι μέλος της παγκόσμιας ένωσης των κέντρων καταγραφής καρκίνου [International Association of Cancer Registries (IACR)] και του Ευρωπαϊκού Δικτύου των κέντρων καταγραφής καρκίνου [European Network of Cancer Registries (ENCR)]. Έχει ως στόχο τη συστηματική και ολοκληρωμένη καταγραφή των περιπτώσεων και των θανάτων ασθενών από ΚΝ ήπατος στο νησί ώστε να προτείνει έγκυρη και προσιτή μεθοδολογία πρόληψης και διαχείρισης. Ιδρύθηκε το 1992 στην Κρήτη και καλύπτει όλους τους νομούς του νησιού, με πληθυσμό περίπου 622.913 άτομα.

Οι επιμέρους στόχοι περιλαμβάνουν τη δημοσίευση δεδομένων αναφορικά με την επίπτωση και τη θνησιμότητα από ΚΝ ήπατος, τη συνεργασία για τον καθορισμό μεθοδολογικών προτύπων και τη δημιουργία ενός πρότυπου πλαισίου έρευνας για την προστασία των δεδομένων, τις τεχνικές συλλογής δεδομένων και την εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου ψηφιακού συστήματος ενημέρωσης καρκίνου. Πρόσφατα, με τη στήριξη της Περιφέρειας Κρήτης, εισήχθη ένα νέο πλαίσιο μεθοδολογίας και δράσης μέσω της δημιουργίας ενός αναβαθμισμένου ψηφιακού συστήματος παρακολούθησης – καταγραφής του καρκίνου (CMS). Το νέο ψηφιακό σύστημα του ΚΚΚ (CMS) είναι κατάλληλο για εισαγωγή και διαχείριση των “big data” (μεγάλου όγκου δεδομένων), σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα κωδικοποίησης της νόσου (ICD10ο) και προστασίας προσωπικών δεδομένων.

3.2 Επιδημιολογικοί δείκτες

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 3130 νέες περιπτώσεις με ΚΝ ήπατος σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: 1) περιπτώσεις με

πρωτοπαθές ΚΝ ήπατος 2) μόνιμοι κάτοικοι Κρήτης για τουλάχιστον 10 έτη, 3) περιπτώσεις με ιστολογική ή κυτταρολογική τεκμηριωμένη διάγνωση ΚΝ ήπατος. Τέλος περιπτώσεις που δεν είχαν πληροφορία για το δημογραφικό και ιατρικό προφίλ των ασθενών αποκλείονταν από την παρούσα μελέτη, ενώ οι περιπτώσεις που δεν είχαν πληροφορία για τις μεταβλητές που εισήχθησαν στο μοντέλο παλινδρόμησης αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση. Ο τελικός αριθμός των ασθενών οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη ήταν 1942 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισόδου.

Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Ηλικία κατά τη διάγνωση (αριθμός και ηλικιακές ομάδες: 15-39,40-49,50-59,60-69,70-79,80-99 έτη), στάδιο κατά τη διάγνωση (I, II, III, IV, Άγνωστο), ατομικό ιατρικό ιστορικό καρκίνου (Όχι, Ναι-εκτός ΚΝ ήπατος, Άγνωστο), οικογενειακό ιατρικό ιστορικό (Όχι, ΚΝ ήπατος, Άλλος καρκίνος-εκτός ΚΝ ήπατος, Άγνωστο), βαθμός συγγένειας για τους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΚΝ ήπατος (1ου, 2ου, Άγνωστο), κάπνισμα (Μη καπνιστές, Καπνιστές, Άγνωστο), αλκοόλ (Μη κατανάλωση, Κατανάλωση, Άγνωστο), παχυσαρκία-μεταβολικό σύνδρομο (Ναι, Όχι, Άγνωστο). Η κατηγορία «άγνωστο» σε όλες τις μεταβλητές αναφέρεται είτε στη μη εύρεση αυτής της πληροφορίας στον ιατρικό φάκελο είτε σε περιπτώσεις των οποίων η βιοψία δεν καθόριζε την τεκμηρίωση της πληροφορίας. Το δημογραφικό και ιατρικό προφίλ των ασθενών καθώς και οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν αναγράφονται στους **πίνακες 1,2**.

Για την εκτίμηση του φορτίου της νόσου υπολογίσθηκαν οι παρακάτω δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας για όλη την Κρήτη, ανά δήμο:

- Σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (Age-Standardized Incidence Rates, ASIR)
- Σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας (Age-Standardized Mortality Rates, ASMR)

Οι σταθμισμένοι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας υπολογίσθηκαν με τη μέθοδο της άμεσης προτυποποίησης, έχοντας ως πρότυπο πληθυσμό τον ευρωπαϊκό πληθυσμό του 2001 (μέσο έτος απογραφής για το διάστημα 1992-

2013). Οι δείκτες υπολογίστηκαν για το διάστημα 1992-2013 στο σύνολο αλλά και ανά έτος με βάση τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\sum(\text{crude rate for age group} \times \text{standard population for age group})}{\sum \text{standard population}}$$

3.3 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση έγινε με τη χρήση δύο λογισμικών (Stata, ArcGIS), σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Επιπρόσθετα, των ελέγχων κατανομών και της διεξαγωγής περιγραφικών στοιχείων και γραφημάτων, υπολογίστηκαν οι προτυποποιημένοι δείκτες θνησιμότητας και επίπτωσης ανά περιοχή της Κρήτης μέσω της άμεσης προτύπτωσης. Επίσης εφαρμόστηκαν μοντέλα πρόβλεψης και χωρο-χρονικής ανάλυσης μέσω των μαθηματικών πολυωνύμων και των μοντέλων παρεμβολής. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν οι ακόλουθοι έλεγχοι: spatial mean/median, spatial eclipse, spatio-temporal projection models, hot spots analysis and kriging interpolation Bayesian models (Sifaki-Pistolla, D. I., et al).

4.Αποτελέσματα

Νοσηρότητα και Θνησιμότητα από ΚΝ ήπατος

Από την παρούσα μελέτη προέκυψε ότι κατά τη χρονική περίοδο 1992-2013 οι ΚΝ του ήπατος κατέχουν την πέμπτη (5^η) θέση σε συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών στην Κρήτη με καταγραφή 15,3 νέες περιπτώσεις/100.000/έτος (**γράφημα 1**) και την (6^η) σε θνησιμότητα και στα δύο φύλα με 8,65 θανάτων/100.000/έτος (**γράφημα 2**) με υψηλότερο ποσοστό στους άνδρες.

Όπως προκύπτει από τα δεδομένα μας (**γράφημα 3**), η επίπτωση αρχίζει να αυξάνει σημαντικά από την ηλικία των 45 ετών. Στους άνδρες η ηλικία με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι 65-69 έτη με προτυποποιημένο ανά ηλικία δείκτη επίπτωσης ASIR 38/100000/έτος και 75-79 ετών με ASIR-39/100.000/έτος. Στις γυναίκες αντίστοιχα η ηλικία είναι 75-79 και 80-84 με ASIR- 22/100000/έτος.

Η επίπτωση ανά έτος και φύλο στην Κρήτη παρουσιάζεται στο διάγραμμα του **γραφήματος 4**. Από το διάγραμμα εμφανίζεται σταδιακή αύξηση της επίπτωσης και στα δύο φύλα που ξεκινάει από ASIR 20/100000/έτος για τους άνδρες το 1992 και φτάνει ASIR 24/100000/έτος το 2013. Αντίστοιχα για τις γυναίκες η επίπτωση είναι ASIR 5/100000/έτος το 1992 και φτάνει ASIR 10/100000/ έτος το 2013. Στο σύνολο του πληθυσμού (άνδρες και γυναίκες) η επίπτωση κυμαίνεται στο ASIR 12/100000/έτος το 1992 και ASIR 17/100000/έτος το 2013.

Αντίστοιχα, όσον αφορά τη θνησιμότητα ανά έτος και ανά φύλο στην Κρήτη, τα αποτελέσματα αποτυπώνονται στο **γράφημα 5**. Είναι εμφανής η σταδιακή αύξηση της θνησιμότητας από ΚΝ του ήπατος και στα δύο φύλα. Το 1992, ο προτυποποιημένος ανά ηλικία δείκτης θνησιμότητας ASMR καταγράφεται στο 9/100.000/έτος για τους άνδρες, στο 2/100.000/έτος για τις γυναίκες και στο 5/100.000/έτος για άνδρες και γυναίκες. Συγκριτικά το 2013

παρατηρήθηκε αύξηση και στα 2 φύλα, 12/100.000/έτος για τους άνδρες, 6/100.000/έτος για τις γυναίκες και 10/100.000/έτος στο σύνολο (άνδρες και γυναίκες,) με αναμενόμενες αυξητικές τάσεις για τα επόμενα χρόνια.

Μορφές ΚΝ ήπατος

Μια άλλη παράμετρος που μελετήθηκε είναι η συχνότητα βάσει μορφολογικής διάγνωσης (**γράφημα 6**). Συγκεκριμένα για τις διάφορες μορφές ΚΝ ήπατος η συχνότητα εμφάνισης που προέκυψε λαμβάνοντας υπόψη τον ιστολογικό τύπο είναι η εξής: ΗΚΚ (Liver Cell Carcinoma): άνδρες 61,1%-γυναίκες 31%, νεόπλασμα των ενδοηπατικών χοληφόρων: (Intrahepatic Bile Duct Carcinoma) άνδρες 26,4%-γυναίκες 53,9%, ηπατοβλάστωμα (Hepatoblastoma): άνδρες 0,4%-γυναίκες 0,3 %, αγγειοσάρκωμα (Angiosarcoma): άνδρες 0,3%- γυναίκες 0,2 %, λοιπές μορφές σαρκωμάτων ήπατος (other sarcomas of liver): 0,2% στους άνδρες και 0,4% στις γυναίκες, άλλα καρκινώματα του ήπατος 11,6% στους άνδρες και 14,2% στις γυναίκες.

Θεραπεία

Το είδος του θεραπευτικού χειρισμού που αποφασίστηκε με βάση τη σταδιοποίηση της νόσου καταγράφεται στο **γράφημα 7**. Ακτινοθεραπεία πραγματοποιήθηκε στο 4,8% των ασθενών σταδίου I και II, στο 2,8 % των ασθενών σταδίου III, στο 8,7% των ασθενών σταδίου IV και στο 2,8% αγνώστου σταδίου (X). Αντίστοιχα χημειοθεραπεία έλαβε το 22% των ασθενών σταδίου I, το 31% σταδίου II, το 32% σταδίου III, το 31% σταδίου IV καθώς και το 20% των ασθενών σταδίου X. Σε επέμβαση χειρουργική αφαίρεσης όγκου υποβλήθηκε το 70% των ασθενών σταδίου I, το 55% των ασθενών σταδίου II, το 29% σταδίου III, το 8% σταδίου IV και το 18% των ασθενών αγνώστου σταδίου X.

Επιβίωση

Μια πολύ σημαντική παρατήρηση που προέκυψε από την παρούσα μελέτη εστιάζεται στο θέμα της επιβίωσης ανάλογα με το έτος διάγνωσης του ΚΝ

ήπατος (**γράφημα 8**). Κατά το πρώτο έτος διάγνωσης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στα 2 φύλα (ποσοστό επιβίωσης για τους άνδρες 68%, για τις γυναίκες 68% και στο σύνολο, άνδρες και γυναίκες 68%). Στην πενταετία η επιβίωση για τους άνδρες μειώνεται στο 54%, για τις γυναίκες στο 48% και στο σύνολο, άνδρες και γυναίκες, στο 50%. Στη δεκαετία η επιβίωση για τους άνδρες μειώνεται στο 47% και για τις γυναίκες στο 44%. Στα 15έτη η επιβίωση μειώνεται για τους άνδρες στο 42% για τις γυναίκες στο 39% και στο σύνολο, άνδρες και γυναίκες, στο 41%.

Η επιβίωση ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα καταγράφεται στο **γράφημα 9**. Στην ηλικιακή ομάδα από 15-39 έτη το ποσοστό επιβίωσης στους άνδρες ανέρχεται στο 22,5% και στις γυναίκες στο 29,8 %. Στην ηλικιακή ομάδα 40-49 έτη το ποσοστό επιβίωσης στους άνδρες αποτυπώνεται στο 23,1% και στις γυναίκες στο 22,8%. Στην ηλικιακή ομάδα 50-59 έτη, το ποσοστό επιβίωσης είναι 21,2% στους άνδρες και 15,4% στις γυναίκες. Με την αύξηση της ηλικίας το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται περαιτέρω και για τα δύο φύλα. Στην ηλικιακή ομάδα 60-69 έτη το ποσοστό επιβίωσης στους άνδρες μειώνεται στο 13,9%, στις γυναίκες 12,5%, στην ηλικιακή ομάδα 70-79 έτη το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται περαιτέρω και στα δύο φύλα (άνδρες 8,2%, γυναίκες 6,6%) και στην τελευταία ηλικιακή ομάδα της μελέτης 80-99 έτη, το ποσοστό της επιβίωσης στους άνδρες μειώνεται στο 5,7% και στις γυναίκες στο 1,8%.

Γεωγραφική Κατανομή

Στην παρούσα μελέτη, εκτιμήθηκε ο δείκτης επίπτωσης ASIR (Age Standardization Incidence Rate) και ο δείκτης θνησιμότητας ASMR (Age-Standardized Mortality Rate) στους νομούς και δήμους της Κρήτης (**χάρτης 1**). Όσον αφορά το ASIR στους νομούς της Κρήτης, οι δήμοι με τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι ο δήμος Ηρακλείου, Ρεθύμνου και Χανίων και Ιεράπετρας με ASIR 18-19/100000/έτος. Αντίθετα οι υπόλοιποι δήμοι του νομού Ηρακλείου καθώς και οι δήμοι Αποκώρονα, Αμαρίου, Πλατανιά, Καντάνου, Σελήνου, Βιάννου, Αγ. Νικολάου και Σητείας έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά.

Στην ίδια εικόνα απεικονίζεται σε επίπεδο Νομών και Δήμων και ο δείκτης θνησιμότητας ASMR, ο οποίος υπολογίστηκε, με τη μέθοδο της προτυποποίησης ώστε να εξομαλυνθούν οι διαφορές που παρουσιάζονται στη δομή του πληθυσμού. Χρησιμοποιήθηκε ο χωρικός δείκτης ομοιογένειας **kappa statistic** ο οποίος είναι ίσος με 0,45 και ως εκ τούτου ανέδειξε σημαντικές διαφοροποιήσεις στη γεωγραφική κατανομή των δεικτών θνησιμότητας. Όπως παρατηρείται υπάρχει μεγάλη συχνότητα θανάτων από ΚΝ ήπατος στους δήμους Ηρακλείου και Ρεθύμνου με ASMR 9-9,5/100000/έτος. Αντίθετα οι δήμοι με τη χαμηλότερη θνησιμότητα είναι οι περισσότεροι δήμοι (πλην του δήμου Ηρακλείου) του νομού Ηρακλείου καθώς και οι δήμοι Αποκόρωνα, Πλατανιά, Καντάνου, Σελήνου.

Στο **χάρτη 2** αποτυπώνεται η μέση ετήσια θνησιμότητα όπως έχει προκύψει από την χωρο-χρονική ανάλυση των δεδομένων για τα έτη 1992-2013. Οι δήμοι Ηρακλείου και Ρεθύμνου, που αναπαριστώνται με κόκκινο χρώμα φαίνεται να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων ανά έτος. Τα χαμηλότερα ποσοστά μέσης ετήσιας θνησιμότητας εμφανίζουν 11 δήμοι, Αποκορώνου, Κισσάμου, Καντάνου, Σελήνου, Αμαρίου, Γόρτυνας, Φαιστού, Μαλεβιζίου Αρχανών-Αστερουσίων, Μινώα –Πεδιάδος Χερσονήσου και Λασιθίου. Η χωροχρονική τάση της κατανομής φαίνεται να έχει δεξιόστροφη πορεία και να μετατοπίζεται από έτος σε έτος σε διαφορετικές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα η χωροχρονική ανάλυση του ASMR ανά έτος δείχνει ότι κατά τα πρώτα έτη υπήρχαν χαμηλότερα ποσοστά στους νομούς Ηρακλείου και Ρεθύμνου. Αντίθετα, το 2013 οι νομοί Ηρακλείου και Ρεθύμνου φαίνεται να έχουν από τα μεγαλύτερα ποσοστά ενώ ακολουθούν οι νομοί Χανίων, Κισσάμου, Αγ. Βασιλείου. Χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή φαίνεται να παραμένουν οι τάσεις μέχρι και το 2017.

Σχετικός Κίνδυνος (RR)

Στο **χάρτι 3** αποτυπώνεται ο σχετικός κίνδυνος για χαμηλή επιβίωση από ΚΝ ήπατος στο νησί την περίοδο 1992-2013. Όπως διαπιστώνεται οι περιοχές με υψηλό σχετικό κίνδυνο (RR) είναι οι δήμοι Ηρακλείου

,Χερσονήσου, Αρχανών-Αστερουσίων ο δήμος Ρεθύμνου , οι δήμοι Χανίων και Κισσάμου και οι δήμοι Ιεραπέτρας και Σητείας με RR (2,8-3,1). δηλαδή 8 από τους 23 δήμους. Οι δήμοι με μέσο σχετικό κίνδυνο είναι οι δήμοι Ανωγείων , Μυλοποτάμου , Μαλεβιζίου , Γόρτυνας, Φαιστού, Μινώα-Πεδιάδος , Βιάννου , ο δήμος Αμαρίου, οι δήμοι Αποκορώνου , Σφακίων , Πλατανία , Καντάνου Σελήνου και Αγ Νικολάου. δηλαδή 13 δήμοι και μένουν 2 δήμοι με χαμηλό σχετικό κίνδυνο οι δήμοι οροπεδίου Λασιθίου και Αγ. Βασιλείου.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Κύρια ευρήματα

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία περιέχει ευρήματα σημαντικά για την επιδημιολογία του καρκίνου ειδικότερα των ΚΝ ήπατος στην Κρήτη. Παρατηρήθηκε αύξηση των γενικών δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας από ΚΝ του ήπατος στην Κρήτη κατά τη χρονική περίοδο 1992-2013. Σε όλους του νομούς της Κρήτης παρουσιάστηκε αυξητική τάση κατά την περίοδο αυτή. Οι πιο επιβαρυνμένοι είναι οι δήμοι είναι ο δήμος Ηρακλείου, ο δήμος Ρεθύμνου, ο δήμος Χανίων και ο δήμος Ιεράπετρας. Άλλοι δήμοι κυρίως στο νότο του νησιού φαίνεται να έχουν μικρότερη επιβάρυνση, με εξαίρεση τον δήμο της Ιεράπετρας.

Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΚΝ ήπατος αναδείχθηκαν το ιστορικό ηπατίτιδας Β και C ,ατομικό ιστορικό καρκίνου άλλου εκτός ΚΝ ήπατος , οικογενειακό ιστορικό ΚΝ ήπατος , 1^{ος} βαθμός συγγενείας, κατανάλωση αλκοόλ και παχυσαρκία- μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης οι δήμοι Ηρακλείου και Ρεθύμνου αποτελούν περιοχές υψηλού κινδύνου για θάνατο από ΚΝ ήπατος και ακολουθούν οι δήμοι της ανατολικής Κρήτης Χανίων. Τα επόμενα χρόνια αναμένεται αύξηση τόσο στην επίπτωση όσο και στη θνησιμότητα.

5.2 Αναφορά σε άλλες μελέτες

Αυτή η εργασία έδειξε ότι η επίπτωση από ΚΝ ήπατος στην Κρήτη έχει αυξηθεί από το 1992 έως το 2013 (γράφημα 4). Στην Ελλάδα, ο ASIR για τους άνδρες είναι 8,3/100.000/έτος και για τις γυναίκες είναι 2,9/100.000/έτος ενώ στην Ιταλία έχουμε αύξηση του δείκτη στο 16,3/100.000/έτος για τους άνδρες και 5,6/100.000/έτος για τις γυναίκες, στην Ισπανία αντίστοιχα 14,2/100.000/έτος για τους άνδρες και 3,7/100.000/έτος στις γυναίκες (19).

Εδώ παρατηρούμε μια μεγάλη απόκλιση της Κρήτης με την υπόλοιπη Ελλάδα, με βάση τα αποτελέσματα και τη βιβλιογραφία, σε ότι αφορά την επίπτωση που φαίνεται να είναι πιο κοντά η Κρήτη με τις άλλες μεσογειακές χώρες όπως η Ιταλία και η Ισπανία παρά με την άλλη Ελλάδα παρόλο που ο πληθυσμός της Κρήτης δεν διαφέρει από της άλλης Ελλάδας, συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν και άλλοι μελετητές (20). Στην Ευρώπη παρατηρείται μία άνιση κατανομή της επίπτωσης από το 1992 έως και το 2013 (19,21). Στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση παραμένει σταθερή με την Σουηδία να έχει την μέγιστη ASIR 3,67/100.000/έτος για τους άνδρες και 1,49/100.000/έτος για τις γυναίκες και τη μικρότερη η Νορβηγία με 1,46/100.000/έτος για τους άνδρες και 0,58/100.000/έτος για τις γυναίκες. Αντίθετα φαίνεται να αυξάνεται στη Νότια Ευρώπη και σε χώρες όπως η Γαλλία με ASIR το 1992 9,31/100.000/έτος για τους άνδρες και πιο χαμηλά για τις γυναίκες 0,97/100.000/έτος την Ιταλία με 10,40/100.000/έτος για άνδρες και 2,23/100.000/έτος για τις γυναίκες και τελευταία την Ισπανία με πιο χαμηλή αλλά πάλι αρκετά υψηλή επίπτωση της τάξεως ASIR 4,82/100.000/έτος για τους άνδρες και 0,66/100.000/έτος για τις γυναίκες. Η αντίστοιχη επίπτωση για τις χώρες της Νότιας Ευρώπης για το 2012 είναι για τη Γαλλία ASIR 14,6/100.000/έτος για τους άνδρες και 3,6/100.000/έτος για τις γυναίκες για Ιταλία 12,8/100.000/έτος για τους άνδρες και 4,5/100.000/έτος για τις γυναίκες ενώ η Ισπανία έχει φτάσει ASIR 10,3/100.000/έτος για τους άνδρες και 3,3/100.000/έτος για τις γυναίκες με μέσο Ευρωπαϊκό όρο ASIR 9,1/100.000/έτος για τους άνδρες και 3,4/100.000/έτος για τις γυναίκες το 2012 (19). Παρατηρούμε λοιπόν ότι η Κρήτη σε αντίθεση με την υπόλοιπη Ελλάδα προσομοιάζει στα ποσοστά με τις χώρες της Μεσογείου στην επίπτωση και όχι με το υπόλοιπο της χώρας που το 2012 ήταν ASIR 10,8/100.000/έτος για άνδρες και 4,0/100.000/έτος για γυναίκες Επίσης υπάρχει .διαφορά στην επίπτωση μεταξύ ανδρών/γυναικών που είναι 2,4 φορές μεγαλύτερη πράγμα που επίσης ανευρίσκεται και σε άλλες μελέτες (25).

Όσον αφορά την θνησιμότητα στην Ευρώπη, υπάρχουν διαφοροποιήσεις. Την αύξηση της θνησιμότητας που βρέθηκε στη μελέτη για τα ΚΝ ήπατος στην Κρήτη φαίνεται να ακολουθούν και τα άλλα μεσογειακά κράτη όπως είναι η Γαλλία και η Ισπανία αλλά και από τις χώρες της δυτικής Ευρώπης όπως η Γερμανία. Η Γαλλία είχε το 1992 ASMR 10,20/100.000/έτος για τους άνδρες και 2,18/100.000/έτος για τις γυναίκες ενώ το 2012 είχε ASMR 14,6/100.000/έτος για τους άνδρες και 3,6/100.000/έτος για τις γυναίκες. Αντίθετα η Ελλάδα όπως και η Ιταλία μειώνουν την θνησιμότητα , ASMR100.000/έτος για την Ελλάδα το 1992 είναι 14,77/100.000/έτος για τους άνδρες και 7,27/100.000/έτος για της γυναίκες και το 2012 είναι 10,8/100.000/έτος για τους άνδρες και ASMR για γυναίκες 4,0/100.000/έτος (26). Παρατηρείται λοιπόν ότι πάλι υπάρχει η διαφοροποίηση της Κρήτης σε σχέση με την υπόλοιπη Ελλάδα και ταύτιση της με τα άλλα μεσογειακά κράτη , εξαιρουμένης σε αυτή την περίπτωση της Ιταλίας (19)

Παρατηρούμε επίσης ότι υπάρχει μια διαφορά στην επίπτωση και θνησιμότητα μεταξύ των αστικών δήμων και των μη αστικών, Η επίπτωση και θνησιμότητα είναι αυξημένες στους δήμους Ηρακλείου, Ρεθύμνης, Χανίων ενώ στην νότια πλευρά του νομού Ηρακλείου, Χανίων και λιγότερο Ρεθύμνης που είναι περισσότερο αγροτικές περιοχές η επίπτωση-θνησιμότητα είναι μειωμένη. Αιτία ίσως είναι η «δυτικοποίηση» του τρόπου ζωής δηλαδή το κάπνισμα , η λήψη αλκοόλ και το μεταβολικό σύνδρομο που οδηγούν σε ΚΝ του ήπατος (27-30). Εξαιρέση αποτελεί ο δήμος που βρίσκεται νοτιο-ανατολικά, ο δήμος Ιεραπέτρας ο οποίος αν και κατά βάση αγροτικός δήμος έχει πολύ αυξημένους δείκτες επίπτωσης –θνησιμότητας. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω της χρήσης φυτοφαρμάκων (25) που φάνηκε να σχετίζονται με την αυξημένη εμφάνιση ΚΝ ήπατος στην περιοχή. Οι αγροτικές εργασίες και η μη τήρηση των κανόνων ασφαλείας ίσως να είναι ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για ΚΝ ήπατος απ' ότι η ευεργετική επίδραση της διαβίωσης σε αγροτικές περιοχές. (25,31,32).

Σε ό,τι αφορά στους ιστολογικούς τύπους στη βιβλιογραφία παρατηρείται διεθνώς να κυριαρχεί το HCC σε ποσοστό 70-80% και μετά το ICC νεόπλασμα ενδοηπατικών χοληφόρων 15% και το υπόλοιπο 5% τα άλλες ηπατικές νεοπλασίες (6). Στα αποτελέσματα όμως φαίνεται ότι στην Κρήτη, το

HCC έχει χαμηλότερα ποσοστά, περίπου 60% ενώ το ICC είναι περισσότερο αυξημένο κυρίως στις γυναίκες σε ποσοστά μέχρι και 53%, τα οποία προσομοιάζουν με ποσοστά που έχουν άλλες χώρες όπως Γαλλία, Ιταλία Ταυλάνδη και που διαφέρουν από την υπόλοιπη Ελλάδα (6).

Όσον αφορά στην επιλογή του θεραπευτικού χειρισμού των ασθενών παρατηρούμε ότι στο πρώτο και δεύτερο στάδιο τα ποσοστά της χειρουργικής αφαίρεσης είναι υψηλά, πρώτο 70%, δεύτερο 55% ενώ στα επόμενα στάδια πέφτουν στο τρίτο 30% και τέταρτο 8%. Τα ποσοστά για χημειοθεραπεία είναι στο πρώτο στάδιο 22%, στο δεύτερο 31%, στο τρίτο 33% και τέταρτο 20% ενώ της ραδιοθεραπείας κυμαίνονται σε χαμηλά ποσοστά 2-5% εκτός του τρίτου σταδίου που αυξάνεται στο 8%. Η αντιμετώπιση δε διαφέρει από τα διεθνή guidelines σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. (33)

Η επιβίωση των ΚΝ ήπατος κυμαίνεται στην πενταετία στο 50% , στην Ευρώπη είναι από 30-50% ενώ στην Αμερική είναι χαμηλότερα περίπου 18% ενώ στην Κορέα είναι 27% (30,34).

Παράγοντες κινδύνου που αναδείχθηκαν στη μελέτη από την παρούσα εργασία είναι το ατομικό αναμνηστικό ηπατίτιδας HBV/HBC (OR = 58.01, 95% CI: 44.27-71.75), ατομικό αναμνηστικό άλλου καρκίνου εκτός από ΚΝ ήπατος, οικογενειακό ιστορικό ΚΝ ήπατος η άλλου καρκίνου, για το οικογενειακό ιστορικό ΚΝ ήπατος (RR 2.50 (95% CI, 2.06-3.03), βαθμός συγγενείας 1^{ου} βαθμού κατανάλωση αλκοόλ, παχυσαρκία(35-42). Στα άρθρα αυτά γίνεται συζήτηση για την ανάπτυξη των ΚΝ ήπατος λόγω παχυσαρκίας χωρίς να έχει προηγηθεί κίρρωση απλά το λεγόμενο λιπώδες ήπαρ το οποίο είναι αποτέλεσμα του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο είναι πολύ συχνό στις μέρες μας. Οι μηχανισμοί με τους οποίους προκύπτει το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα δεν είναι ακόμα γνωστοί και είναι κάτι που μένει να διερευνηθεί.

Παρατηρούμε λοιπόν ότι εκτός από την ηπατίτιδα Β και C, το οικογενειακό ιστορικό και άλλοι παράγοντες όπως είναι το αλκοόλ και η παχυσαρκία ίσως ευθύνονται για την αύξηση που υπάρχει στην επίπτωση των ΚΝ ήπατος της Κρήτης με την υπόλοιπη Ελλάδα. Η αλήθεια είναι ότι σήμερα ο Κρητικός λαός δεν ακολουθεί την λεγόμενη Κρητική- Μεσογειακή διατροφή , αλλά έχει

ασπαστεί έναν "δυτικό" τρόπο διατροφής με αυξημένα λιπαρά , καθημερινή λήψη κρέατος, αυξημένη λήψη υδατανθράκων και περιορισμένη κίνηση που όλα αυτά οδηγούν στο λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο και στο λιπώδες ήπαρ που σύμφωνα με έρευνες ίσως καταλήγει σε ΚΝ ήπατος (39-42). Χρειάζεται λοιπόν ενημέρωση για τα οφέλη της Κρητικής διατροφής και αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες των Κρητικών με επιστροφή στις διατροφικές συνήθειες του 1960 όταν άρχισε η μελέτη των επτά χωρών που ανέδειξε την Κρητική διατροφή ως την καλύτερη και πιο υγιεινή για τον άνθρωπο.

5.3 Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη για τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από ΚΝ ήπατος στην Κρήτη και μάλιστα με πληθυσμιακά δεδομένα δύο δεκαετιών (1992-2013). Το μέγεθος του δείγματος και η υιοθέτηση των ευρωπαϊκών και διεθνών προτύπων συλλογής, ταξινόμησης και ανάλυσης των δεδομένων για τον καρκίνο προσφέρουν ιδιαίτερη αξία και εξωτερική αξιοπιστία στην παρούσα μελέτη. Τα ευρήματα της μελέτης μπορούν να προσφέρουν ουσιαστική καθοδήγηση για τον σχεδιασμό προγραμμάτων δημόσιας υγείας, μέτρων πρόληψης και διάγνωσης για τις ΚΝ στην περιοχή της Κρήτης.

Παρόλα ταύτα, η μελέτη και τα ευρήματα της πρέπει να συζητηθούν λαμβάνοντας υπόψη ορισμένους περιορισμούς. Τα αποτελέσματά αυτά αφορούν αποκλειστικά την Περιφέρεια Κρήτης και δεν μπορούν να γενικευθούν με ασφάλεια σε επίπεδο Ελλάδας. Ένας ακόμα περιορισμός είναι η πληρότητα κάλυψης της καταγραφής όλων των περιπτώσεων ΚΝ, το οποίο αφορά στην πιθανότητα να έχουν «χαθεί» περιστατικά. Αυτή είναι μια πιθανότητα που είναι υπαρκτή σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες. Επιπλέον είναι πιθανό ένα ποσοστό της αυξητικής τάσης μέσα στην εικοσαετία να οφείλεται στη συνεχώς μειούμενη διαφυγή ασθενών με ΚΝ ήπατος για διάγνωση και θεραπεία εκτός νησιού. Στη παρούσα μελέτη εκτιμάται ότι θα είναι μικρή λόγω της του ανοικτού τύπου πληθυσμιακής κοόρτης του ΚΚΚ. Θα πρέπει επίσης να επισημάνουμε την πιθανότητα σφάλματος πληροφορίας

κατά τη μεταφορά δεδομένων από τα αρχεία των νοσοκομείων και ληξιαρχείων. Το ποσοστό των σφαλμάτων αυτών δεν αναμένεται να είναι μεγάλο (<5%) καθώς όλοι οι ποιοτικοί δείκτες του ΚΚΚ πληρούν τα κριτήρια της IARC σε ποσοστό 98%. Προκειμένου να περιορισθούν οι αδυναμίες και τα πιθανά σφάλματα της μελέτης, έγινε χρήση των σταθμισμένων δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλα τα στάδια της ανάλυσης (εξομοιώνοντας έτσι τυχόν πληθυσμιακές διαφορές), αφού πρώτα είχε πραγματοποιηθεί ένας ολοκληρωμένος έλεγχος ποιότητας και ταξινόμησης των δεδομένων (εξασφαλίζοντας υψηλά ποσοστά ποιότητας της τάξεως του 98%).

5.4 Απήχηση της μελέτης

Σύμφωνα με τα ευρήματα φαίνεται ότι στην Κρήτη, οι ΚΝ του ήπατος είναι νεοπλασίες με υψηλή επίπτωση και θνησιμότητα επομένως είναι σημαντικό να δοθεί συνέχεια σε αυτή τη μελέτη αλλά και να αξιοποιηθούν τα παρόντα αποτελέσματα σε επίπεδο Κρήτης (ασθενείς, επαγγελματίες και φορείς υγείας). Απαραίτητο βήμα και προτεραιότητα για το ΚΚΚ θα αποτελέσει η συνέχεια της καταγραφής των ΚΝ ήπατος και για τα επόμενα έτη καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου οι οποίοι προκαλούν τις έντονες διαφοροποιήσεις μεταξύ δήμων (πχ. Ηρακλείου και Φαιστού).

Αυτό φυσικά δεν μπορεί να γίνει χωρίς τη στήριξη της 7^{ης} Υ.ΠΕ., της Περιφέρειας Κρήτης αλλά και με τη σταθερή συνεργασία των δομών Υγείας στο νησί. Έτσι το έργο του μπορεί να επεκταθεί και σε άλλους τομείς, όπως είναι η κατάρτιση και εκπαίδευση εξειδικευμένου προσωπικού καταγραφής, τόσο από το χώρο της Υγείας αλλά και από την Πανεπιστημιακή κοινότητα, η ανάπτυξη και προώθηση της έρευνας σε θέματα που αφορούν τον καρκίνο και φυσικά η ετήσια δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων στο ευρύ κοινό με στόχο την ενημέρωση και επαγρύπνηση. Οι φορείς του νησιού θα επωφεληθούν με δύο τρόπους. Αρχικά μέσω της διευκόλυνσης του έργου τους για την βελτίωση των επιπέδων υγείας του Κρητικού πληθυσμού..

Επιπλέον, τα στοιχεία αυτά μπορούν να συμβάλουν στην κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη του νησιού και στον ιατρικό τουρισμό.

Τα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής έδωσαν πληροφορίες για το φορτίο και τη γεωγραφική κατανομή του καρκίνου. Με βάση αυτή την πληροφορία μπορούν να συνταχθούν προγράμματα Δημόσιας Υγείας με σκοπό την πρόληψη και τον έλεγχο του καρκίνου. Φυσικά θα πρέπει να δοθεί βάρος στους δήμους αυτούς που έχουν μεγαλύτερη ανάγκη. Οι παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι άμεσες και στοχευμένες και ιδιαίτερα σε περιοχές όπου η πρόσβαση σε δομές Υγείας είναι δύσκολη.

Οι εκστρατείες πληροφόρησης των πολιτών θα συμβάλλουν στην πρόληψη του φαινομένου αλλά και στη διάγνωση σε αρχικό στάδιο, άρα και στην αυξημένη επιβίωση. Παράλληλα, τα στοιχεία αυτά αποτελούν ένα αξιόπιστο τρόπο αξιολόγησης των υπαρχόντων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, της αποτελεσματικότητας των θεραπειών, του χρόνου επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών και της ποιότητας της θεραπείας και φροντίδας που λαμβάνουν. Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η ορθή διαχείριση του προβλήματος θα αποφέρει σημαντική οικονομική ανακούφιση στις δαπάνες υγείας, καθώς το κόστος περίθαλψης των ογκολογικών ασθενών είναι από τα υψηλότερα στο χώρο της Υγείας.

6.Συμπεράσματα

- αύξηση της επίπτωσης & θνησιμότητας από ΚΝ του ήπατος στην Κρήτη
- Διαφορά επίπτωσης & θνησιμότητα Κρήτης vs υπόλοιπη Ελλάδα (ομοιότητα με Ιταλία, Ισπανία)
- Αυξημένη επίπτωση ICC στις γυναίκες στην Κρήτη
- Πιθανά αίτια αύξησης της επίπτωσης στους Δ. Ηρακλείου, Χανίων, Ρεθύμνου: αλκοόλ, HBV-HBC, μεταβολικό σύνδρομο- λιπώδες ήπαρ
- Πιθανά αίτια αύξησης της επίπτωσης Δ. Ιεράπετρας : φυτοφάρμακα
- Αυξητική τάση επίπτωσης & θνησιμότητας στο μέλλον.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας γίνεται αντιληπτό ότι η αύξηση της θνησιμότητας από ΚΝ του ήπατος στην Κρήτη καθώς και η αναμενόμενη μελλοντική διακύμανση της, θα πρέπει να αναδείξει το ενδιαφέρον των αρμόδιων φορέων και αρχών για τη διαχείριση του καρκίνου και της υγείας του Κρητικού πληθυσμού. Τα στοιχεία αυτά έδωσαν πληροφορίες για το φορτίο και τη γεωγραφική κατανομή του καρκίνου. Κρίνεται αναγκαίο να ληφθούν αποφάσεις και μέτρα τα οποία θα συμβάλλουν στη μείωση της θνησιμότητας. Το ΚΚΚ είναι μια μονάδα η οποία εκτελεί σπουδαίο έργο στην καταγραφή του καρκίνου στην Κρήτη και είναι ανάγκη να αξιοποιηθεί για την ενίσχυση των υπηρεσιών στην αντιμετώπιση του καρκίνου με όρους ποιότητας.

7.Βιβλιογραφία

1. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy. Liang Li et al, *Cancer Letters* , 2016;379: 191–197
2. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
3. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). Aysegul Ozakyol, *J Gastrointest Canc* (2017) 48:238–240.
4. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al, *Cancer J Clin*. 2018 ,68(6):394-424.
5. Kumar V.Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease, 2005
6. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M et al, *J Cancer*. 2016 Oct 1;139(7):1534-45.
7. Epidemiology of primary liver cancer. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271-85.
8. Hepatocellular carcinoma. El-Serag HB, *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118-27
9. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. Hamed MA, Ali SA *World J Hepatol*.*N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118-27.
10. Hepatocellular carcinoma epidemiology. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):753-70
11. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). Aysegul Ozakyol, *J Gastrointest Canc* (2017) 48:238–240.
12. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma.Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al.*J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):606-11.
13. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones.Yeh SH, Chen PJ.*Oncology*. 2010 Jul;78 Suppl 1:172-9.
14. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. Lai SW, Liao KF, Lai HC, Muo CH, Sung FC, Chen PC *Eur J Epidemiol*. 2013 Jun;28(6):485-92

15. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O et al *J Evid Based Med*. 2017 Nov;10(4):245-254.
16. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). Aysegül Ozakyol, *J Gastrointest Canc* (2017) 48:238–240.
17. WHO 2012.
18. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. László H. et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2010; 14: 249-258
19. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. J. Ferlay, E. Steliarova, Faucher, **J.Lortet-Tieulen** et al. ***European Journal of Cancer* 49 (6)**, 2013, 1374-1403
20. Natural history of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. Kouroumalis EA, Skordilis PG, Moschandrea J, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Oct;9(10):981-8.
21. Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. Verhoef C, Visser O, de Man RA et al. *Eur J Cancer*. 2004 Jul;40(10):1530-8
22. Geographic variation of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma in the United States. Altekruse SF, Petrick JL, Rolin AI, et al. *PLoS ONE* 2015; 10: e0120574
23. A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, et al. *Int J Cancer* 1995;60: 627-631
24. Cancer screening in Greece. Guideline awareness and prescription behavior among Hellenic physicians. Kamposioras K, Mauri D, Alevizaki P, *Eur J Intern Med*. **2008** Oct;19(6):452-60
25. Geoepidemiology of hepatocellular carcinoma in the island of Crete, Greece. A possible role of pesticides. Sifaki-Pistolla D, Karageorgos SA, Koulentaki M, et al. *Liver Int*. 2016; 36: 588–594
26. Epidemiology of primary liver cancer. **Bosch** FX, Ribes J, Borràs J. *Semin liver disease* 1999;19(3):271-85.

27. Global cancer statistics 2012. LA Torre, F Bray, RL Siegel et al. *CA CANCER J CLIN* 2015;65:87–108
28. Alcoholic Liver Cirrhosis and Significant Risk Factors for the Development of Alcohol-related Hepatocellular Carcinoma--Japan, 2012. Kikuchi M, Horie Y, Ebinuma H, et al. 2015 Oct;50(5):222-34.
29. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. Purohit V¹, Rapaka R, Kwon OS et al. *Life Sci.* 2013 Jan 17;92(1):3-9.
30. Updates on Cancer Epidemiology in Korea, 2018. Kweon SS. *Chonnam Med J.* 2018 May;54(2):90-100.
31. Epidemiologic risk factors of hepatocellular carcinoma in a rural region of Egypt. Soliman AS, Hung CW, Tsodikov A et al. *Hepatol Int.* 2010 Aug 19;4(4):681-90.
32. Changing pattern of hepatocellular carcinoma (HCC) and its risk factors in Egypt: possibilities for prevention. Anwar WA¹, Khaled HM, Amra HA, et al. *Mutat Res.* 2008 Jul-Aug;659(1-2):176-84.
33. Goals and targets for personalized therapy for HCC. Couri T¹, Pillai A. *Hepatol Int.* 2019 Mar;13(2):125-137.
34. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Jan;43(1):13-25.
35. Association between hepatitis B virus/hepatitis C virus infection and primary hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis based on Chinese population. Li L, Lan X. *J Cancer Res Ther.* 2016 Dec;12(Supplement):C284-C287.
36. Is family history of liver cancer a risk factor for hepatocellular carcinoma? Volk ML, Lok AS. *J Hepatol.* 2009 Feb;50(2):247-8.
37. Family history influences the early onset of hepatocellular carcinoma. Park CH, Jeong SH, Yim HW, et al. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 7;18(21):2661-7.
38. Hepatocellular carcinoma epidemiology. C Bosetti, F Turati, C La Vecchia et al. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014;28 (5): 753-770

39. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Wong CR, Nguyen MH, Lim JK. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 7;22(37):8294-8303.
40. Non alcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Wong RJ¹, Cheung R, Ahmed A. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2188-95.
41. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic steatohepatitis: The state of play. Charrez B, Qiao L, Hebbard L. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28;22(8):2494-502.
42. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Non alcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience. Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, et al. *Dig Dis Sci*. 2015 Oct;60(10):3142

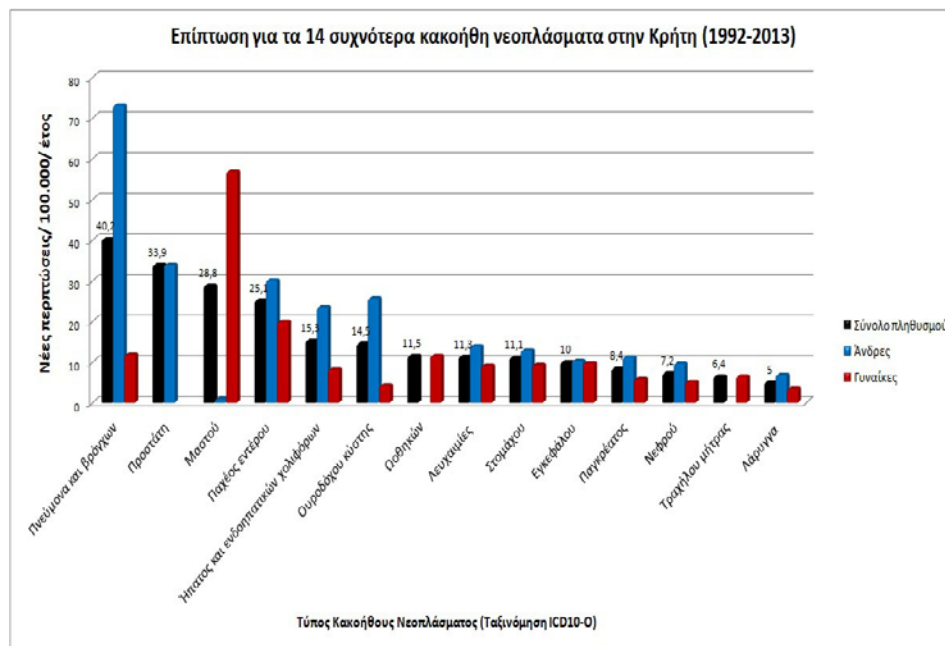
Παράρτημα: Πίνακες- Γραφήματα- Χάρτες

Πίνακας 1: Δημογραφικό και ιατρικό προφίλ ασθενών με κακοήθεις νεοπλασίες του ήπατος στην Κρήτη για την περίοδο 1992-2013 (n= 2022)

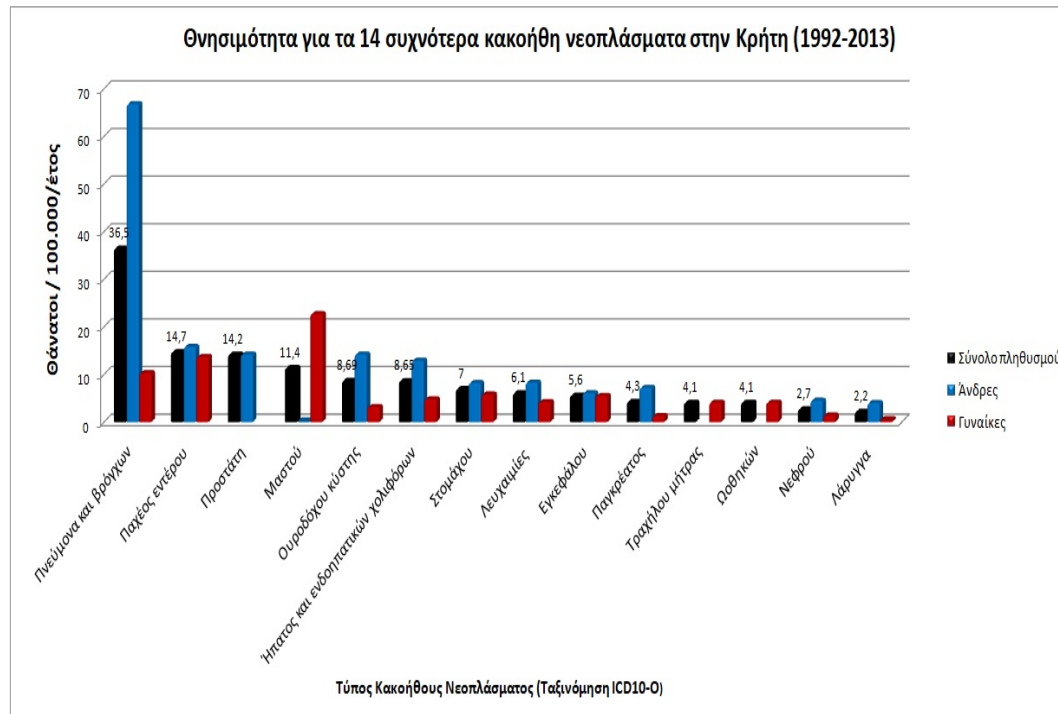
Χαρακτηριστικά	Ασθενείς με ΚΝ ήπατος		Pvalue
	n = 2.022	%	
Φύλο			0,03
Άρρεν	1490	73,7	
Θήλυ	532	26,3	
Ηλικία κατά τη διάγνωση*	64	3,4	<0,001
Στάδιο κατά τη διάγνωση			0,04
I	495	24,5	
II	907	44,8	
III	396	19,6	
IV	126	6,2	
Άγνωστο	98	4,8	
Παχυσαρκία (βάσει ΔΜΣ)	495	24,5	0,04
Ατομικό ιατρικό ιστορικό καρκίνου			0,03
Όχι	719	35,5	
Ναι (εκτός ΚΝ ήπατος)	1280	63,3	
Άγνωστο	23	1,1	
Ατομικό ιστορικό Ηπατίτιδας Β και C	632	34,2	0,04
Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό			0,02
Όχι	211	10,4	
ΚΝ ήπατος	787	38,9	
Άλλα ΚΝ (εκτός ΚΝ ήπατος)	979	48,4	
Άγνωστο	45	2,2	
Βαθμός συγγένειας (οικογενειακό ιστορικό ΚΝ ήπατος, n=787)			<0,001
1 ^{ου}	557	70,7	
2 ^{ου}	208	26,4	
Άγνωστο	22	2,8	
Κάπνισμα			0,01
Μη καπνιστές	582	28,7	
Καπνιστές	1338	66,1	

Άγνωστο	102	5,0	
Αλκοόλ			
Μη κατανάλωση	671	33,2	0,01
Κατανάλωση	1275	63,1	
Άγνωστο	76	3,7	
Σημείο διάγνωσης (routes of diagnosis)			0,03
Επείγοντα	992	49,1	
Άλλες κλινικές του νοσοκομείου	113	5,6	
Παραπομπή από γενικό ιατρό	516	25,5	
Άλλη εξω-νοσοκομειακή κλινική/διαγνωστικό	208	10,3	
Άγνωστο	193	9,5	

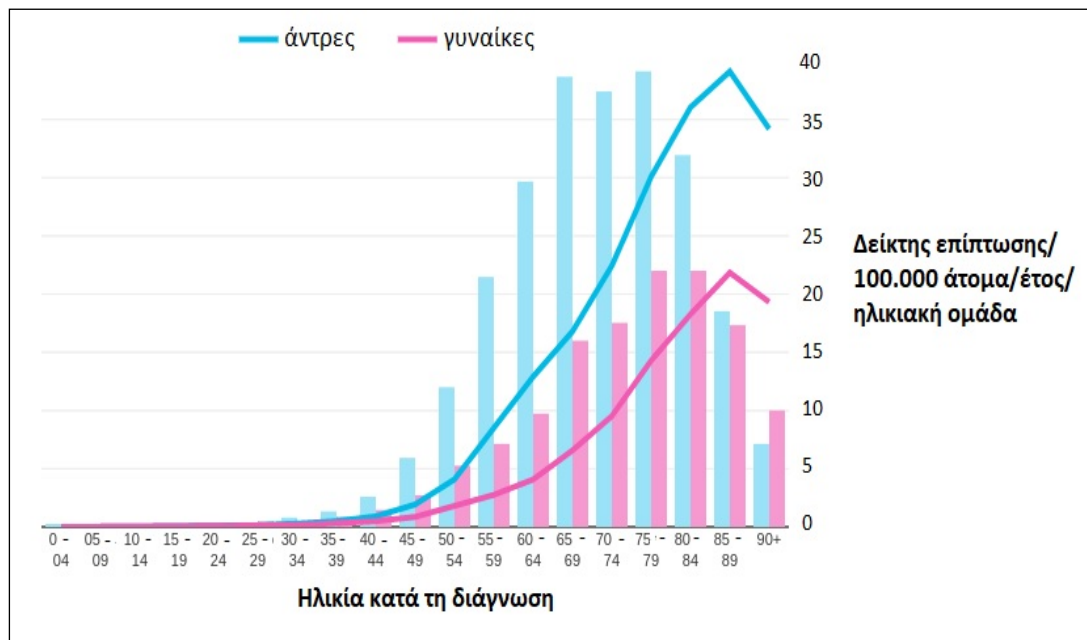
Γράφημα 1: Επίπτωση ΚΝ στην Κρήτη, 1992-2013



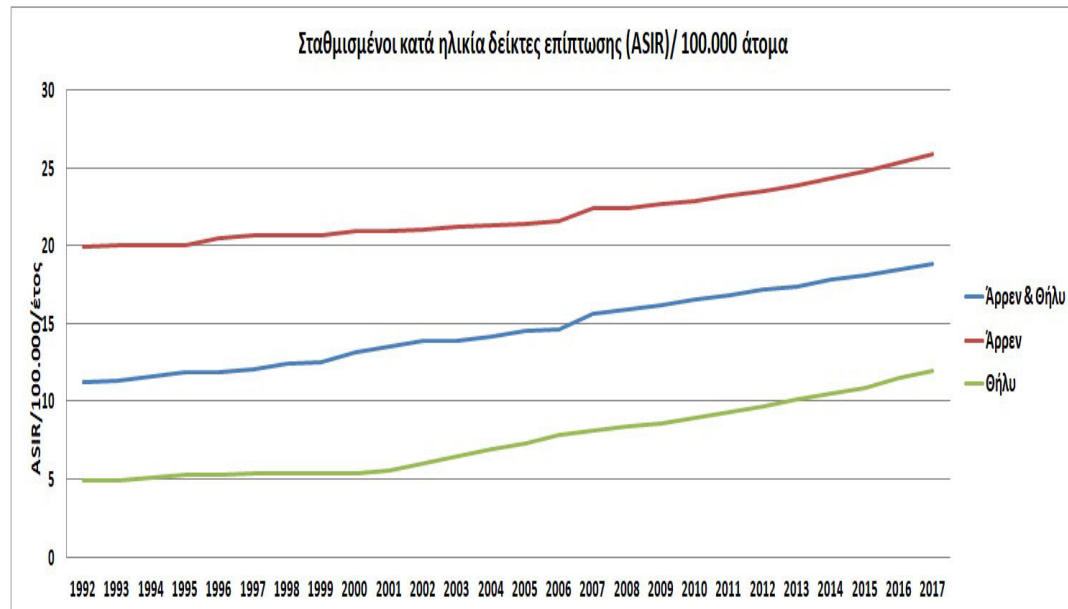
Γράφημα 2: Θνησιμότητα για τα 14 ΚΝ στην Κρήτη, 1992-2013



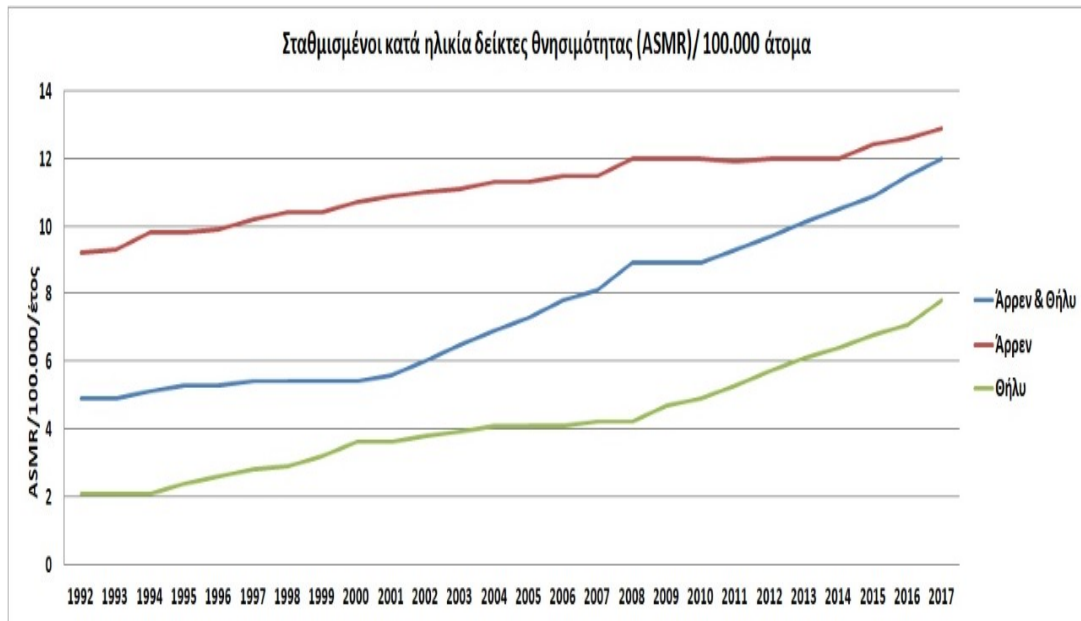
Γράφημα 3:



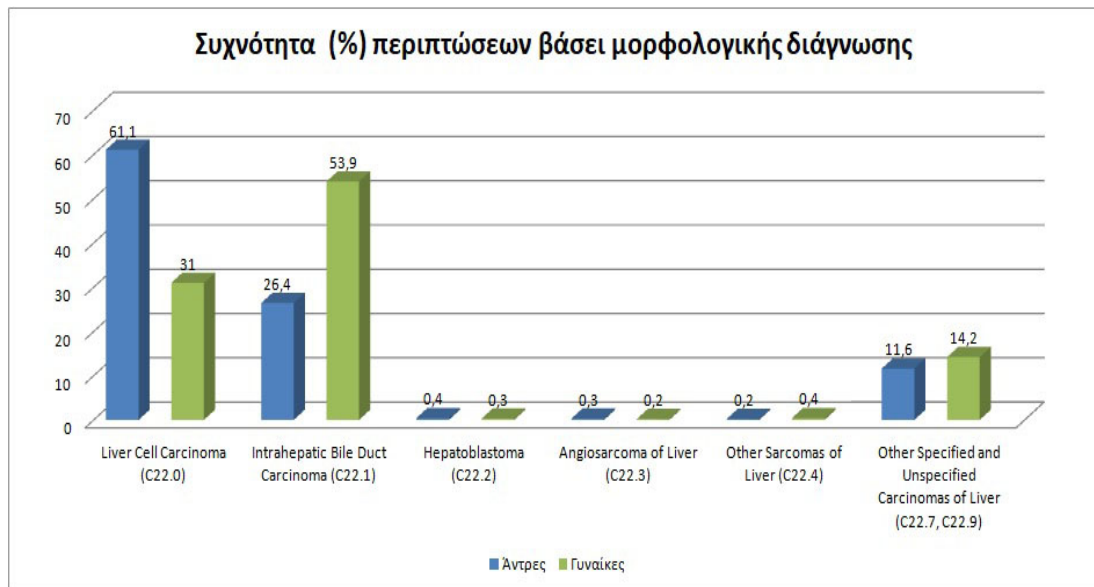
Γράφημα 4:



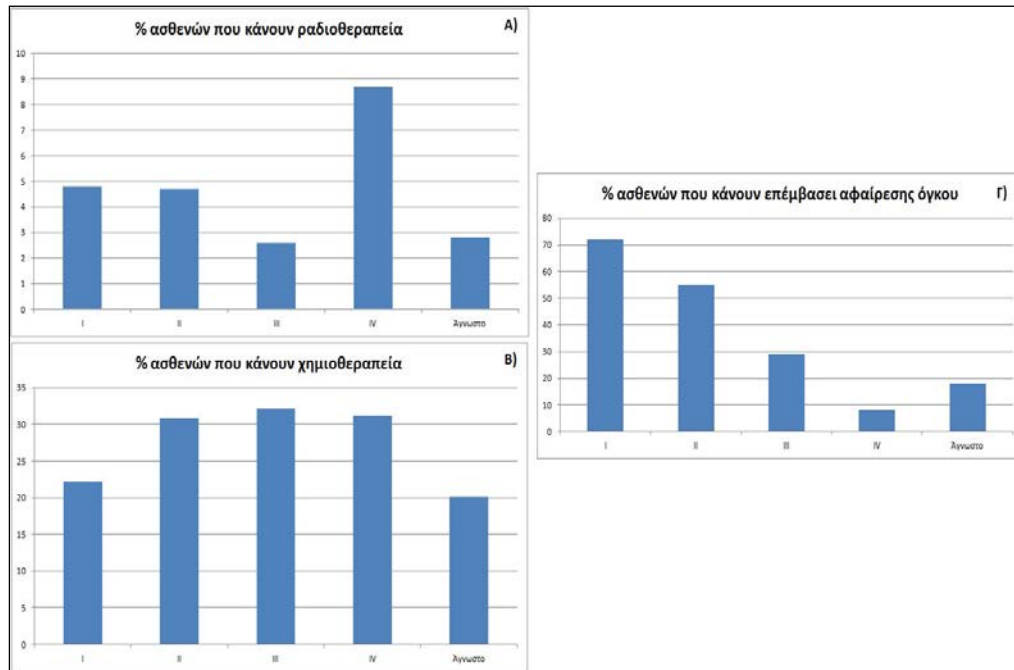
Γράφημα 5:



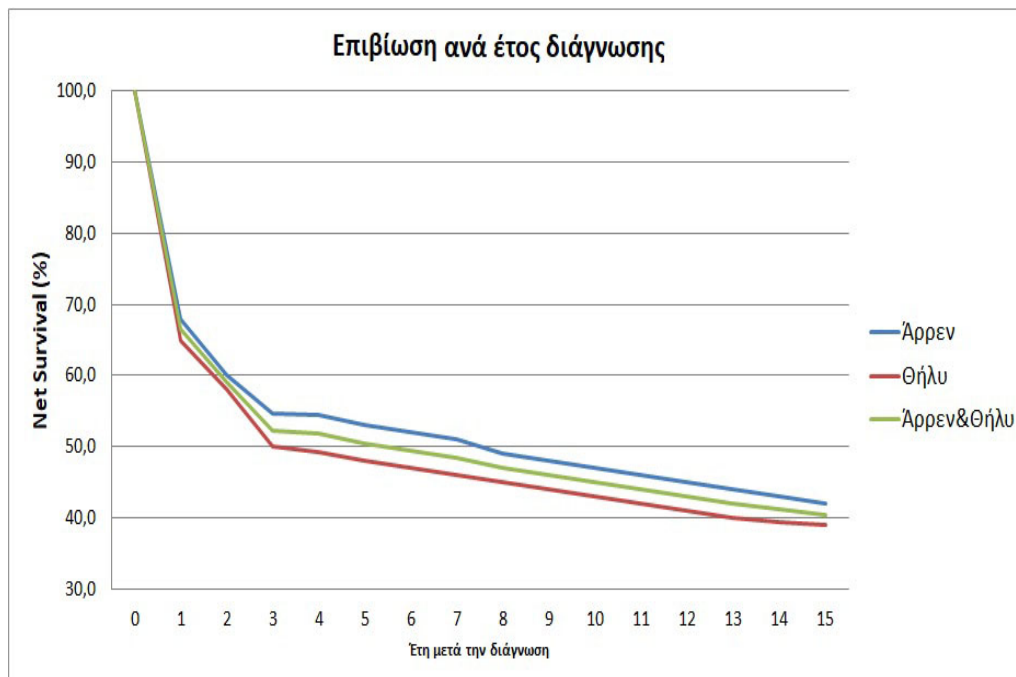
Γράφημα 6:



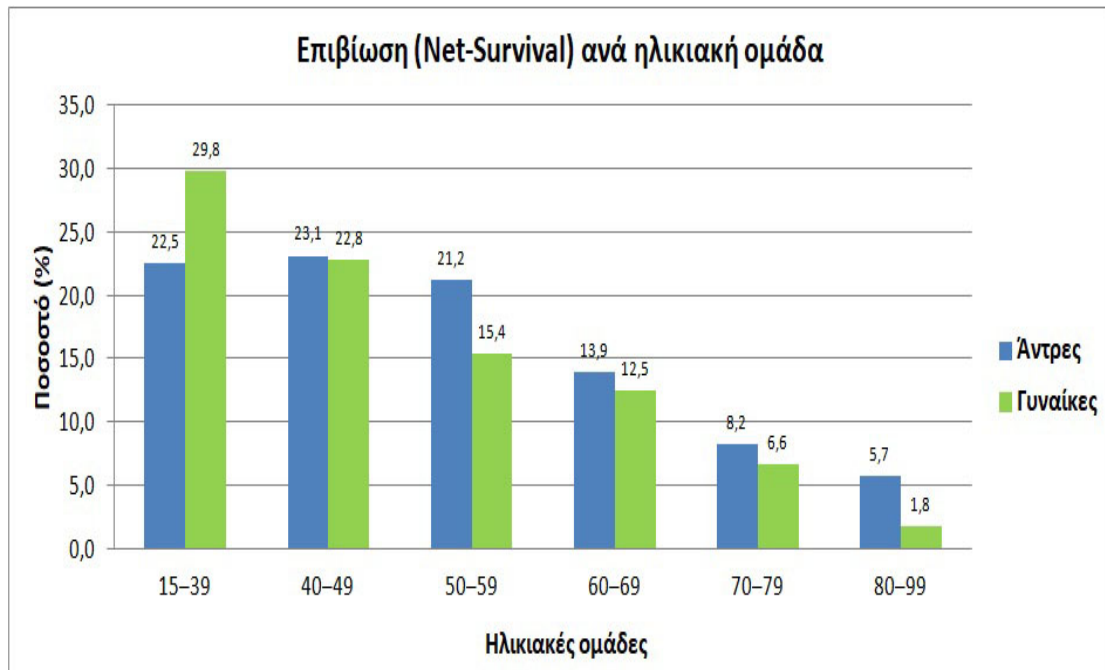
Γράφημα 7



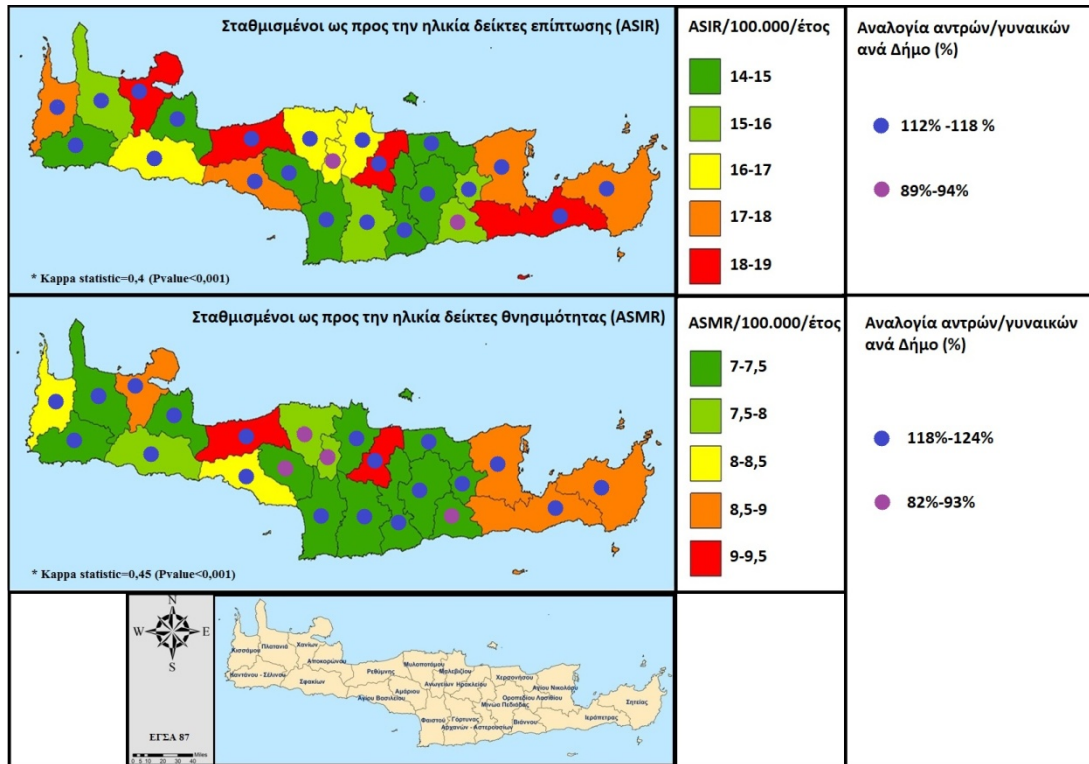
Γράφημα 8



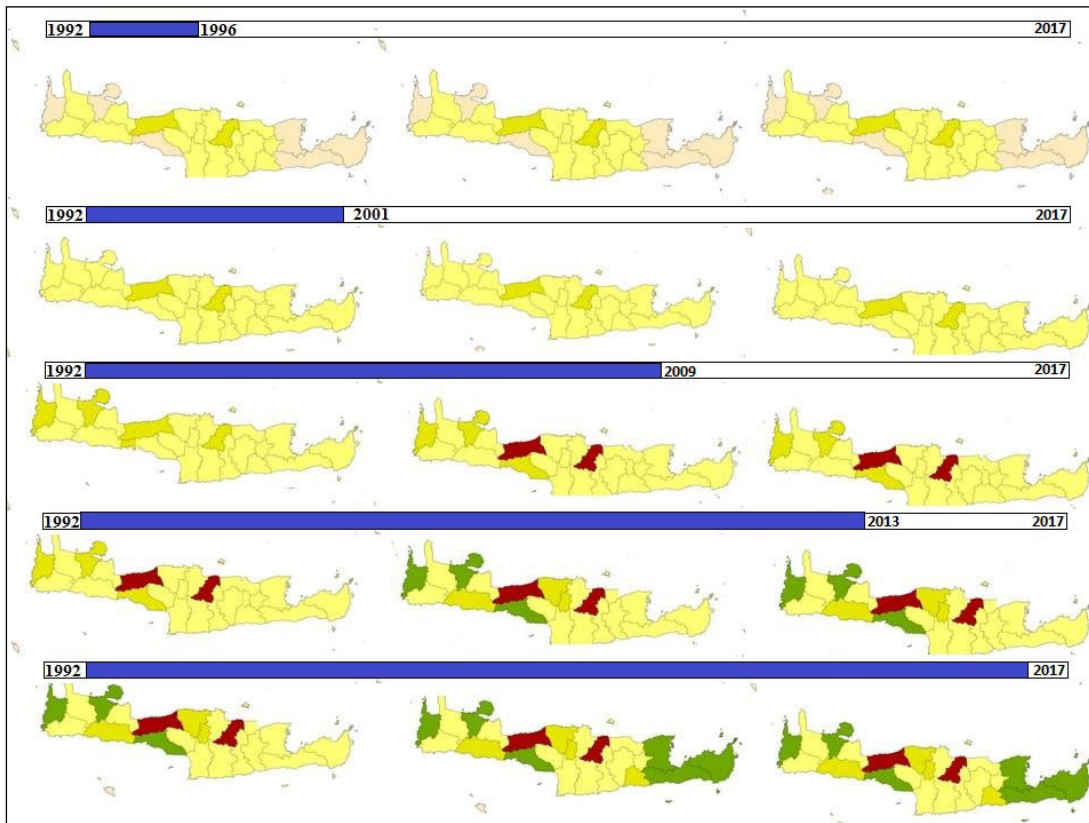
Γράφημα 9:



Χάρτης 1



Χάρτης 2



Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα από ΚΝ ήπατος στην Κρήτη για την περίοδο 1992-2013 (n= 1942)^a

Χαρακτηριστικά	Relative Risk* (95%CI)	Pvalue
Ατομικό ιατρικό ιστορικό καρκίνου		<0.001
Όχι	1	
Ναι (εκτός ΚΝ ήπατος)	2,4 (2,2-2,6)	
Ατομικό ιστορικό Ηπατίτιδας Β και C	2,8 (2,1-3,5)	0,03
Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό		0,02
Όχι	1	
Καρκίνος του ήπατος	2,3 (2,0-2,6)	
Άλλος καρκίνος(εκτός ΚΝ ήπατος)	1,8 (1,4-2,2)	
Βαθμός συγγένειας		<0,001
2 ^{ου}	1	
1 ^{ου}	2,9 (2,8-3,1)	
Παχυσαρκία (βάσει ΔΜΣ)		0,04
Όχι	1	
Ναι	1,7 (1,1-2,3)	
Κατανάλωση αλκοόλ		0,01
Μη καταναλωτής	1	
Καταναλωτής	3,1 (2,4-3,8)	0,03

Χάρτης 3

