

# Rak wątroby – wzrastające zagrożenie. Czy można je zmniejszyć?

## Hepatocellular carcinoma – a growing threat. Can it be reduced?

**Andrzej Habior**

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego i Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

**Summary:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of death from cancer. The highest incidence of HCC is reported in East Asia and Africa, however in the last decades the incidence and mortality from HCC are increasing in developed countries in North America and Europe. These changes of epidemiology of HCC in Western nations result mainly from growing incidences of HCV infection, high consumption of alcohol and “epidemics” of metabolic disorders (obesity, diabetes and fatty liver disease).

The prevention of HCC should be complex. It means protection of healthy people from viral infection (HBV, HCV) by detection of infected patients, improving quality of medical services and public health measures and vaccinations. In patients with chronic liver diseases with risk of HCC the prevention of cancer should focus on medical treatment in order to eliminate of etiologic factor and to slow the progression of the disease. Vaccines and eradication treatments for prevention infection-caused cancer will continue to reduce morbidity and mortality from these diseases. National programme of vaccination against HBV in Taiwan was first in the world and has been introduced 27 years ago. Recently published reports have shown spectacular results of this kind of primary prevention. In Taiwan, actual incidence of HBV infection is ten times lower than figure before vaccination programme and the incidence of HCC dropped almost three times.

**Słowa kluczowe:** rak • wątroba • epidemiologia • zapobieganie

**Key words:** cancer • liver • epidemiology • prevention

**Adres do korespondencji:** Andrzej Habior, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP, Centrum Onkologii, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska, e-mail: ahab@coi.waw.pl

### Wstęp

Nowotwory złośliwe są najczęstszą przyczyną zgonów w Europie [1] i na świecie [2]. Według danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organisation, WHO), w 2004 roku z powodu raka zmarło na świecie 7,4 mln ludzi (13% wszystkich zgonów). Spośród nowotworów najczęstszą przyczyną zgonów był rak płuca (1,3 mln), a następnie – rak żołądka, jelita grubego i wątroby (610 000 zgonów) [2]. Cztery lata później (dane z 2008 roku) na świecie najczęściej rozpoznawane były: rak płuca (12,7% wszystkich nowotworów złośliwych), rak piersi (10,9%) i rak jelita grubego (9,7%), ale na liście przyczyn zgonów, rak wątroby wysunął się już na trzecie miejsce (696 000 zgonów, 9,2%) po raku płuca i raku żołądka, a wyprzedzając raka jelita grubego [3].

„Pierwotny rak wątroby” lub „rak wątroby” jest terminem, pod którym kryją się dwa nowotwory: rak wywodzący się z hepatocytów, czyli rak wątrobowo-komórkowy (ang.: hepatocellular carcinoma, HCC) i rak rozwijający się z komórek wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (ang.: cholangiocarcinoma). Te dwa nowotwory mają odmienną biologię i epidemiologię, jednak w klasyfikacji chorób i przyczyn zgonów traktowane są łącznie (ICD10-C22). Tematem dalszej części opracowania będzie rak wywodzący się z komórek wątrobowych (HCC).

### Epidemiologia raka wątrobowo-komórkowego na świecie

Występowanie HCC na świecie nie jest równomierne. Obserwuje się różnice w zależności od płci. U mężczyzn, jest on trzecim

**Tabela 1.** Zapadalność i zgony na raka wątrobowo-komórkowego (HCC) w różnych regionach świata w 2008 roku [wg 4].

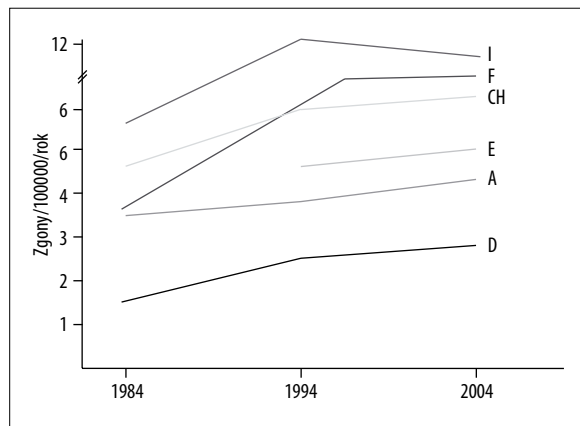
Region	Zapadalność (tysiące/100 000/rok)	Zgony (tysiące/100 000/rok)
Cały świat	749	694
Kraje rozwinięte	122	113
Kraje rozwijające się	625	579
WHO Region – Afryka	44	42
WHO Region – Europa	65	64
WHO Region – Zachodniego Pacyfiku	504	460
USA	21	17
Chiny	401	371
Indie	19	17
Unia Europejska (EU-27)	47	45

**Tabela 2.** Zapadalność i zgony na raka wątrobowo-komórkowego (HCC) na świecie na przełomie XX i XXI wieku w zależności od płci i statusu społeczno-ekonomicznego; w tysiącach [wg 5].

	Kraje rozwinięte			Kraje rozwijające się		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Razem
Zapadalność	74	36	110	366	147	513
Umieralność	71	38	109	344	143	487

nowotworem pod względem częstości, natomiast u kobiet – siódmym [2]. Wskaźniki zapadalności na HCC różnią się też w zależności od regionu geograficznego i stopnia zamożności danej populacji. Z danych przedstawionych w Tabeli 1. widać wyraźnie, że HCC jest szczególnie częstym nowotworem w krajach rozwijających się i w krajach dalekiego Wschodu. W Japonii, HCC zajmuje pierwsze miejsce na liście wszystkich nowotworów złośliwych. W tym kraju (Japonia jest jednym z najbardziej rozwiniętych państw na świecie) przyczyną tak wysokiej częstości zachorowań na HCC są inne czynniki, a nie niski poziom socjo-ekonomiczny [2–4]. HCC jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Przeżycie 5-letnie wynosi zaledwie 3–5%. Niezależnie od płci i rozwoju ekonomicznego danego regionu (między innymi wiąże się to z poziomem diagnostyki i leczenia) liczba rozpoznań HCC i zgonów z powodu tego nowotworu w ciągu roku prawie jest jednakowa (Tabela 2) [5,6].

W krajach rozwiniętych, a szczególnie w Europie Zachodniej i w Ameryce Północnej od kilku dekad obserwuje się stały wzrost zachorowań na HCC. Na przykład w USA, w czasie ostatnich 30 lat zarejestrowano ponad trzykrotny wzrost zachorowań na HCC – od 1,59/100 000 w 1975 roku do 4,85/100 000 w roku 2005 [7]. Co więcej, w USA w ostatnich latach mimo korzystnego trendu zmniejszania się liczby zgonów z powodu większości nowotworów złośliwych nadal rośnie umieralność na raka macicy, jądra, płuca i oskrzeli, przelyku, tarczycy i wątroby. I wśród tych nowotworów, wzrost umieralności z powodu HCC jest największy (ponad 1,75% na rok), a pozostałych nie przekracza 0,75%/rok [8].



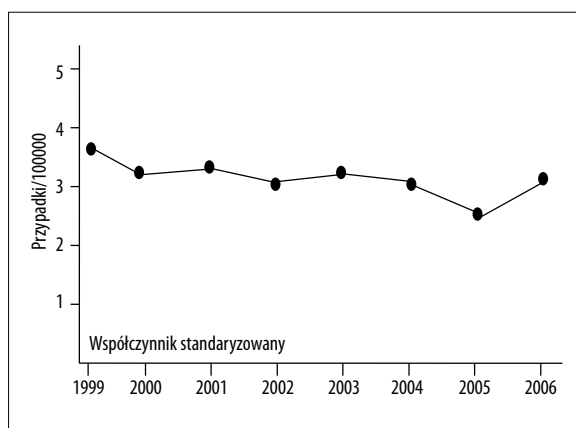
**Rycina 1.** Zgony z powodu raka wątrobowo-komórkowego (HCC) w Europie [wg 9]. I – Włochy, F – Francja, CH – Szwajcaria, E – Hiszpania, A – Austria, D – Niemcy.

W większości państw europejskich również obserwuje się wzrost zachorowań na HCC. Analizując całą populację Europy, zapadalność na HCC w latach 1985–2004 zwiększyła się prawie dwukrotnie – z 3,6/100 000 do 6,8/100 000 /rok [1,4]. Największy wzrost zachorowań rejestrowany jest w Au-

stria, Szwajcarii, Hiszpanii i w Niemczech (Rycina 1). Jedynie we Francji i we Włoszech w ostatnich latach nieznacznie zmniejsza się zapadalność na HCC, ale w obu krajach wskaźnik ten był bardzo wysoki już kilka dekad wcześniej (Francja: 6,8/100 000, Włochy (mężczyźni): 13,5/100 000/rok), „wyrzedzając” obecny wzrost częstości HCC w większości państw naszego kontynentu [9].

### HCC w Polsce

Występowanie HCC w Polsce trudno ocenić precyzyjnie, ponieważ nowotwór ten rejestrowany jest razem z rakiem wewnątrztrętobowych dróg żółciowych (C22 w międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10). Dane statystyczne na temat nowotworów w naszym kraju opierają się na rejestrze prowadzonym przez Centrum Onkologii w Warszawie. Wskaźniki krajowe przekazywane są do agend Unii Europejskiej oraz do WHO i są publikowane w raportach kontynentalnych i światowych w formie tradycyjnej oraz na stronach internetowych (EUROSTAT, WHO). W 2008 roku na nowotwory złośliwe opisane numerem C 22 w ICD-10 zachorowało w naszym kraju 1291 osób [10]. Z analizy wskaźników z ostatniej dekady wynika, że w Polsce zapadalność na nowotwory wątroby i dróg żółciowych (w tej kategorii mieści się HCC) nie przekraczała 4 przypadków na 100 000/rok i wykazuje tendencje spadkowe (Rycina 2). Trend spadkowy widać także w oficjalnych statystykach publikowanych przez agendy Unii Europejskiej [11] w oparciu o dane krajowe [10] (Tabela 3). Ponadto w Tabeli 3. można zauważyć, że



**Rycina 2.** Zapadalność na nowotwory wątroby i dróg żółciowych w Polsce w latach 1999–2006 [wg 10].

w Polsce liczba zgonów na raka wątroby jest w każdym roku wyższa od liczby zachorowań, co stawia pod znakiem zapytania wartość naszych danych epidemiologicznych w tym zakresie. Wątpliwości te mogą być jeszcze większe, wobec słabego udokumentowania domniemyanych rozpoznań raków wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Do roku 2007 rak potwierdzony był histopatologicznie u mniej niż połowy przypadków. Polskie dane epidemiologiczne o zapadalności na HCC stoją w wyraźnej sprzeczności z danymi pochodzącymi z innych krajów europejskich. Na wykresach publikowanych przez agencję WHO – International Agency for Research on Cancer (IARC) dostępnych pod adresem Globocan <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/Graph4p.asp?cancer>, zwraca uwagę rozbieżność między jedną krzywą pokazującą spadek zachorowań na HCC w Polsce, a krzywymi obrazującymi wzrost zachorowań na ten nowotwór w pozostałych krajach Europy. Nie ma podstaw przypuszczać, że w naszym kraju są inne niż w krajach sąsiednich czynniki etiopatogenetyczne HCC i inna jest ich siła penetracji. Ten odmienny stan epidemiologiczny HCC w Polsce na tle pozostałych krajów europejskich można tłumaczyć wyłącznie niską jakością wyjściowych danych służących do opracowań wskaźników epidemiologicznych. Pomijając wydaje się wątpliwe dane o spadku zapadalności na HCC w Polsce, wskaźniki z innych krajów europejskich oraz podobne do nich wskaźniki z Ameryki Północnej wyraźnie wskazują, że wzrost zapadalności na HCC w wielu krajach na świecie jest faktem.

### Czynniki etiologiczne HCC

Większość HCC rozwija się w wątrobie objętej przewlekłym procesem zapalnym lub w wątrobie marskiej [5]. Do najczęstszych przyczyn marskości należą:

- zakażenie wirusami hepatotropowymi HBV i HCV,
- alkohol etylowy,
- niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) będąca wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego.

Niektóre z tych czynników (HBV, HCV i alkohol) są bezpośrednimi kancerogenami. Z drugiej strony, od dawna wiadomo, że sama marskość niezależnie od etiologii jest stanem usposabiającym do rozwoju raka. Zatem, w przypadkach marskości wywołanej HCV, HBV albo alkoholem ryzyko HCC wzrasta, ponieważ sumuje się działanie dwóch czynników usposabiających do raka. HCC może również rozwijać się pod wpływem czynników kancerogennych, które nie

**Tabela 3.** Zapadalność i umieralność na nowotwory wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (C22 ICD-10) u mężczyzn w Polsce, w latach 1999–2008 [wg 10,11].

Rok	Zapadalność	Liczba zgonów	Potwierdzenie histopatologiczne (%)
1999	838	1030	24
2000	788	993	29
2001	817	1042	35
2002	741	1014	39
2003	813	1047	34
2004	755	1027	37
2005	660	921	48
2006	800	1045	46
2007	704	995	49
2008	697	993	57

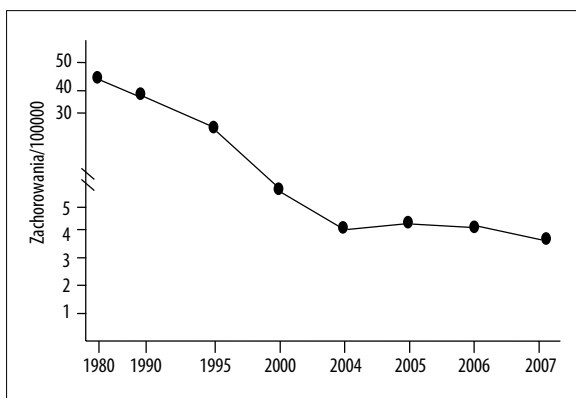
**Tabela 4.** Udział głównych czynników ryzyka raka wątrobowo-komórkowego (HCC) w różnych regionach świata [%] [wg 5,7–9].

	HCV	HBV	Alkohol	Inne
Europa	60–70	10–15	20	10
Ameryka Północna	50–60	20	20	10
Azja i Afryka	20	70	10	<10
Japonia	80	10	10	<10

powodują marskości. Taką znaną od lat substancją jest aflatoksyna produkowana przez grzyby rodzaju *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus* wegetujące na orzeszkach ziemnych uprawianych głównie w Afryce [12]. Aflatoksyna jest jedną z głównych przyczyn HCC w krajach tropikalnych, ale nie odgrywa większej roli w epidemiologii HCC w Europie. Natomiast w naszej szerokości geograficznej powszechne są inne czynniki, które podobnie jak aflatoksyna, bezpośrednio nie prowadzą do marskości, a również zwiększają ryzyko HCC. Jest to otyłość i cukrzyca [13]. Te dwa zaburzenia metaboliczne występują bardzo często u chorych z NAFLD i ostatnio coraz powszechniej przyjmuje się, że w krajach rozwiniętych, NAFLD ze względu na częstość występowania jest poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju HCC [14]. Rola najważniejszych czynników etiologicznych w powstawaniu HCC jest różna w poszczególnych regionach świata, ale w ocenie globalnej, ponad 80% HCC jest następstwem zakażenia HCV lub HBV z istotnym udziałem alkoholu [5,8]. W tej statystyce wyróżnia się Japonia, gdzie prawie wyłącznie przyczyną HCC jest zakażenie HCV (Tabela 4) [8,15].

### Dlaczego częstość HCC na świecie rośnie?

Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznaczna. W skali globalnej zapadalność na HCC rzeczywiście wzrasta, ale rozkład i nasilenie tych zmian nie jest jednakowe. Wyraźny wzrost zachorowań na HCC rejestruje się w Ameryce Północnej i w Europie



**Rycina 3.** Zapadalność na zapalenie wątroby wywołane wirusem hepatitis B (HBV) w Polsce. Przypadki hospitalizowane. Wykres na podstawie danych opublikowanych przez Państwowy Zakład Higieny i dostępnych pod adresem: [www.pzh.gov.pl/oldpage/epidemiol/2007](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epidemiol/2007) (pobrano w grudniu 2009).

Zachodniej, co jest przede wszystkim wynikiem utrzymujące się, a nawet rosnącego oddziaływania głównych czynników prowadzących do marskości wątroby, czyli zakażeń wirusami hepatotropowymi, alkoholu i NAFLD. Są jednak regiony, w których obserwuje się zmniejszanie zapadalności na HCC. Przykładem jest Japonia, gdzie szczyt zakażeń HCV rejestrowano w połowie ubiegłego wieku. Historia naturalna zakażenia tym wirusem charakteryzuje się 10-letnimi okresami od ostrego zapalenia wątroby przez przewlekłe zapalenie, marskość do HCC. Szczyt zachorowań na HCC w Japonii był już w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku i od tego czasu obserwowany jest stopniowy spadek zapadalności na ten nowotwór [5,15].

### Wirus hepatitis B (HBV)

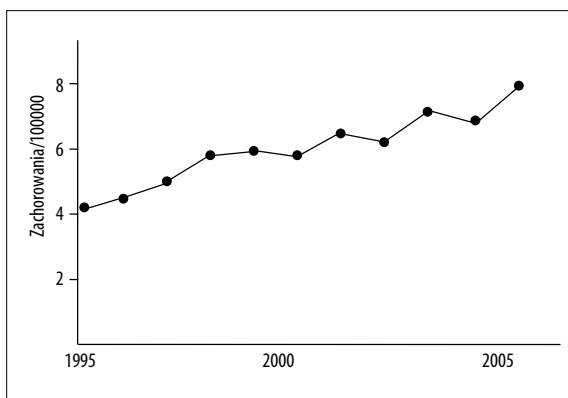
W niektórych krajach dalekiego Wschodu (np. Chiny) i w Afryce, HBV jest nadal główną przyczyną zapaleń wątroby i nic nie wskazuje, aby w najbliższej przyszłości zmniejszała się częstość marskości oraz raka na tle tego zakażenia. Są jednak regiony, w których liczba nowych zakażeń HBV jest z roku na rok mniejsza. Takie trendy obserwuje się w Hong Kongu, na Tajwanie oraz w Europie Zachodniej i USA [16]. W Polsce, w ostatnich dwóch dekadach również zmniejsza się częstość zakażeń HBV (Rycina 3). W skali globalnej, w ostatniej dekadzie, zapadalność na HCC, którego czynnikiem etiologicznym jest HBV zmniejsza się [16].

### Wirus hepatitis C (HCV)

Mimo znacznych i wydaje się skutecznych wysiłków organizacyjnych polegających na poprawie warunków sanitarno-epidemiologicznych zmierzających do zahamowania rozprzestrzeniania się HCV, liczba nowych zakażeń w wielu regionach świata wciąż wzrasta. Dotyczy to szczególnie USA [7,8,17] i Europy (Rycina 4) [5,9]. Ten wzrost tłumaczony jest skutkami ruchów migracyjnych z regionów o dużej częstości HCV, a przede wszystkim – nadal rosnącym problemem narkomanii [5,17]. Z tych powodów w USA i w Europie, w najbliższych latach mało prawdopodobny jest spadek zachorowań na HCC podobny do obecnie obserwowanego w Japonii.

### Alkohol

Alkohol etylowy jest od dawna znanym i dobrze udokumentowanym czynnikiem etiologicznym marskości wątroby, która



**Rycina 4.** Zachorowania na zapalenie wątroby wywołane wirusem hepatitis C (HCV) w Europie w dekadzie 1995–2005 [wg 11].

jak już wspomniano jest przedostatnim etapem spektrum: ostre uszkodzenie wątroby – przewlekłe zapalenie – marskość – rak [18]. Wiadomo też, że alkohol etylowy jest substancją kancerogenną i w wyniku jego bezpośredniego działania u osoby bez marskości, ale pijącej może rozwinąć się HCC [19]. Europa jest kontynentem o największym spożyciu alkoholu. Z wyjątkiem kilku państw (Szwecja, Włochy, Francja i Niemcy), w pozostałych krajach spożycie alkoholu nadal wzrasta [20,21]. Wszystkie te dane wskazują, że alkohol etylowy może być uznany za jedną z przyczyn wzrostu zachorowań na HCC.

### NAFLD, otyłość, cukrzyca

Nadwaga, otyłość, cukrzyca i NAFLD, który jest wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego, usposabiają do rozwoju HCC. W krajach rozwiniętych, blisko 25% populacji dorosłych ma NAFLD, które podobnie jak zakażenia HBV lub HCV oraz alkohol, prowadzi do marskości. Badania przeprowadzone w Japonii wykazują, że w latach 1997–2005, u osób z NAFLD, częstość HCC wzrosła dziesięciokrotnie [22]. Cukrzyca i otyłość są bezpośrednimi czynnikami ryzyka HCC. Oba typy zaburzeń metabolicznych są ważnym problemem społecznym w krajach rozwiniętych, szczególnie w USA i w Europie, gdzie otyłość ma 15% mężczyzn i 22% kobiet, na cukrzycę choruje ponad 58 mln ludzi i wskaźniki te pogarszają się z każdą dekadą [13,14]. Te bardzo niekorzystne kierunki w epidemiologii chorób metabolicznych na świecie rzutują na wzrost ryzyka HCC. Podkreślić należy, że wymienione główne czynniki etiologiczne HCC często występują w skojarzeniu, co jeszcze bardziej zwiększa ryzyko raka (Rycina 5).

### Jak można zmniejszyć zapadalność na raka wątrobowo-komórkowego (HCC)?

W celu zahamowania wzrostu zachorowań na HCC należy podejmować wielokierunkowe działania, których ideę można streścić do dwóch podstawowych punktów:

1. zapobieganie chorobom wątroby, które wywoływane są wymienionymi wyżej czynnikami kancerogennymi i kończą się marskością,
2. skutecznie leczyć choroby już istniejące, aby zapobiec, albo przynajmniej spowolnić ich przejście w marskość.

Bardziej szczegółowe metody prewencji raka, które mają zastosowanie w zapobieganiu HCC przedstawia Tabela 5.



**Tabela 5.** Metody prewencji raka wątrobowo-komórkowego (HCC).

Pierwotna
• uniemożliwienie inicjacji karcynogenezy (etiologia)
Wtórna
• zahamowanie lub utrudnienie metabolizmu karcynogenu
• uniemożliwienie dotarcia karcynogenu do DNA gospodarza
Trzeciorzędowa
• zahamowanie przejścia zmian przedrakowych (marskości) w raka

**Tabela 6.** Odległe wyniki szczepień przeciw HBV, jako profilaktyki zakażeń i profilaktyki raka wątrobowo-komórkowego (HCC) na Tajwanie [wg 23,24].

	Przed wdrożeniem programu szczepień	Po wdrożeniu programu szczepień
Częstość zakażeń HBV (%)	10–17	0,7–1,7
Zapadalność na HCC (przypadki/100 000/rok)	0,52–0,54	0,13–0,2

Prewencję pierwotną najłatwiej można zaplanować i przeprowadzić (przynajmniej w części) w stosunku do wirusowych czynników etiologicznych marskości. W tej grupie chorób wątroby prewencja pierwotna jest najskuteczniejsza i polega na zabezpieczeniu człowieka przed wirusami hepatotropowymi za pomocą 2 metod:

- stosując zabiegi uniemożliwiające przenoszenie wirusów z osoby zakażonej na osobę zdrową,
- szczepienie.

Trudniej jest stworzyć skuteczny program prewencji pierwotnej w przypadkach etiologii alkoholowej lub metabolicznej przewlekłych chorób wątroby.

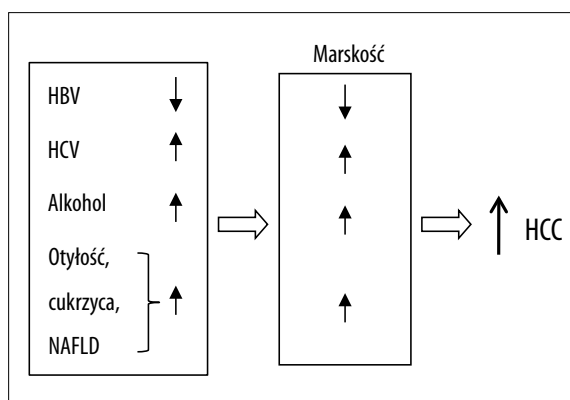
### Uniemożliwienie transmisji wirusów

Na ten kierunek prewencji HCC składają się powszechnie znane działania poprawiające warunki sanitarno higieniczne i jakość szeroko pojętej działalności medycznej, identyfikacja osób zakażonych oraz oświata sanitarna. Jednak efektywność tych działań w zmniejszeniu częstości HCC jest ograniczona, czego przykładem są wysoko rozwinięte kraje Europy Zachodniej.

### Szczepienia

W chwili obecnej istnieje możliwość szczepień przeciw HBV i wirusowi hepatitis A (HAV). Nie ma szczepionki przeciw HCV. Szczepienia przeciw HAV nie mają bezpośredniego znaczenia w prewencji HCC, ponieważ ostre zapalenie wątroby A nie przechodzi w postać przewlekłą i w marskość, ale mogą odgrywać pomocną rolę w zmniejszeniu ryzyka HCC u osób z chorobami wątroby (patrz dalej). Najlepsze i bardzo wymierne efekty w prewencji HCC uzyskuje się szczepieniami przeciw HBV. Szczepionka przeciw HBV została stworzona w 1980 roku. Obowiązek szczepienia wszystkich noworodków wprowadzono najwcześniej, już w 1984 roku na Tajwanie (kraj o jednym z największych na świecie wskaźniku zachorowań na zapalenia wątroby B, skutkujące największą

\* zgodnie z ustawą, osoby z przewlekłymi chorobami wątroby mają w Polsce zagwarantowane bezpłatne szczepienie przeciw HBV, natomiast koszt szczepienia HAV pokrywa pacjent.



**Rycina 5.** Przyczyny wzrostu zachorowań na raka wątrobowo-komórkowego (HCC) w krajach rozwiniętych. Wzrasta częstość zakażeń HCV, nie maleje spożycie alkoholu, wzrasta częstość zaburzeń metabolicznych. I chociaż spada liczba zakażeń HBV, to zwiększa się częstość marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego (HCC).

częstością HCC), a następnie w USA (1995 r.). W Polsce ten obowiązek wprowadzono w 1997 roku. Dołączenie szczepień do działań prewencyjnych polegających na poprawie świadomości społecznej, warunków sanitarnych i standardów działań medycznych dało spektakularne efekty. Korzyści wynikające ze szczepień przeciw HBV najwcześniej zaobserwowano na Tajwanie, gdzie program szczepień wdrożono przed 27 laty. W ostatnio opublikowanych analizach wykazano nie tylko zmniejszenie liczby zakażonych HBV, ale również (dzięki długiemu okresowi obserwacji) wykazano zmniejszenie zachorowań na HCC (Tabela 6) [23,24]. W Europie i w Polsce nie ma jeszcze wyników obserwacji skuteczności szczepień przeciw HBV. Wydaje się, że spadek zachorowań na zapalenie wątroby B obserwowany w naszym regionie jest przynajmniej w części, wynikiem tej prewencji (Rycina 3).

W celu zmniejszenia ryzyka HCC należy zapewnić jak największą dostępność szczepień przeciw HBV, poprawić wykrywalność zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz poprawić nadzór nad osobami z grup ryzyka. W Polsce znaczna częstość aktualnie rozpoznawanych przewlekłych chorób wątroby wywołanych HBV lub HCV jest odległym skutkiem wysokiej fali zakażeń tymi wirusami w ostatnich dekadach ubiegłego wieku. U tych chorych jest miejsce na prewencję trzeciorzędową, która jednak nie zawsze może być skuteczna ze względu na zaawansowanie marskości. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia HCC należy dążyć do usunięcia onkogenu, czyli wirusa HBV lub HCV z organizmu chorego oraz zwalniać postęp marskości. Pierwszy cel można osiągnąć stosując leczenie przeciwwirusowe. Jednak po tym postępowaniu nie można się spodziewać spektakularnych sukcesów, ponieważ w zakażeniach HCV pełną skuteczność leczenia farmakologicznego osiąga się u około 50% chorych, a u chorych zakażonych HBV, mimo zahamowania replikacji wirusa, u większości chorych dochodzi do trwałego wbudowania HBsAg w genom gospodarza, co stanowi duże zagrożenie rozwoju HCC.

Postęp marskości można zwolnić eliminując współistniejące z zakażeniem HCV czynniki usposabiające do rozwoju HCC to jest alkohol i nadwagę. Korzystne w tym zakresie może być szczepienie przeciw HAV (i HBV, jeśli pacjent „wymknął się” z programu obowiązkowego szczepienia\*), ponieważ

nadkażenie HAV lub HBV może przyspieszać progresję marskości i tym samym zwiększać ryzyko HCC.

Zmniejszenie ryzyka HCC u chorych z patologią wątroby wywołaną alkoholem etylowym i z chorobą tłuszczowatą wątroby również jest możliwe. Postępowanie w tym zakresie teoretycznie jest proste – polega na usuwaniu czynników sprawczych, ale w praktyce, mimo coraz większej świadomości społecznej i wielu akcji promujących „zdrowy tryb życia” – skuteczność tych działań jest w Polsce niewielka.

## Wnioski

W wielu krajach na świecie, a także w Europie obserwuje się wzrost zachorowań na HCC. Jest to wynik wielu procesów,

wśród których najważniejszymi są: wzrost zakażeń HCV, nie malejące spożycie alkoholu etylowego i wzrost częstości chorób metabolicznych (otyłości, cukrzycy i stłuszczeniowej choroby wątroby). W zahamowaniu tego bardzo niekorzystnego trendu duże znaczenie mają programy szczepień przeciw HBV. Skuteczność takiego postępowania w prewencji marskości HBV i HCC jest już udokumentowana. W przypadku zakażeń HCV, prewencja HCC powinna polegać na zahamowaniu transmisji wirusa. U osób z chorobami wątroby i ryzykiem HCC, prewencja raka powinna polegać na eliminacji czynnika etiologicznego z ustroju chorego i zwalnianiu postępu marskości.

## Piśmiennictwo:

1. European Commission. Eurostat. Causes of death. Dane dostępne pod adresem: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics> (pobrano 28.12.2010)
2. World Health Organisation. Cancer fact sheets No 297 (February 2009). Dane dostępne pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (pobrane 28.12.2010)
3. Ferlay J, Shin H, Bray F i wsp.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010; 127: 2893–917
4. Cancer Fact Sheet GLOBOCAN 2008: Liver cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Dane dostępne pod adresem: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/liver.asp> (pobrane 28.12.2010)
5. Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P: Hepatocellular carcinoma – epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*, 2009; 27: 80–92
6. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74–108
7. Altekruse S, McGlynn K, Reichman M: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 1485–91
8. El-Serag H, Rudolph K: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2557–76
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P i wsp.: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology*, 2008; 48: 137–45
10. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii, Ministerstwo Zdrowia, 2010
11. EUROSTAT, dane dostępne pod adresem: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/> (pobrano 28.12.2010)
12. Liu Y, Wu F: Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2010; 118: 818–24
13. Polesel J, Zucchetto A, Montella M i wsp.: The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 2009; 20: 353–57
14. Stickel F, Hellerbrand K: Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*, 2010; 59: 1303–7
15. Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K i wsp.: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol*, 2009; 44(Suppl.19): 102–7
16. Nguyen V, Law M, Dore G: Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. Wersja elektroniczna z *J Viral Hepatitis*. Cytowany 5.10.2009 [7 ekranów] Dostępny pod adresem: [http://www.medscape.com/viewarticle/709167\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/709167_print)
17. El-Serag H: Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Medscape Gastroenterology [periodyk online]* 2009, cytowany 5.10.2009; [22 ekrany]. Dostępny pod adresem: URL:[http://www.medscape.com/viewarticle/70917\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/70917_print)
18. Gomaa A, Khan S, Toledano M i wsp.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 4300–8
19. McKillop I, Schrum L: Role of alcohol in liver carcinogenesis. Wersja elektroniczna z *Sem Liv Dis*. Cytowany 24.07.2009 [13 ekranów]. Dostępny pod adresem: [http://www.medscape.com/viewarticle/705411\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/705411_print)
20. Brand D, Saisana M, Rynn L i wsp.: Comparative analysis of alcohol control Policies in 30 countries. *PLoS Med*, 2007; 4(4): e151
21. Sheron N, Olsen N, Gilmore I: An evidence-based alcohol Policy. *Gut*, 2008; 57: 1341–44
22. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M i wsp.: Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 2009; 44(Suppl.19): 89–95
23. Chang M, You S, Chen C i wsp.: Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101: 1348–55
24. Chang M: Hepatitis B vaccination: disease and cancer prevention—a Taiwanese experience. *Clin Liver Dis*, 2010; 14: 521–30

