

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί την τρίτη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο και την κύρια αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς. Ο επιπολασμός της νόσου διαφέρει κατά τόπους και στην περιοχή της Μεσογείου υπολογίζεται σε 5–15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό κατ' έτος. Η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Η υπερέκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα έχει συσχετιστεί σε πειραματόζωα με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Ορισμένα μεταβολικά νοσήματα αυξάνουν τον κίνδυνο για ΗΚΚ. Η χρόνια λοίμωξη με τον ιό ΗΒV πιθανόν να οδηγήσει, με ή χωρίς την ανάπτυξη κίρρωσης, σε ΗΚΚ. Ο εμβολιασμός για ΗΒV και η θεραπεία της χρόνιας ΗΒV-λοίμωξης με νουκλεοσιδικά ανάλογα μπορεί να ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Η χρόνια ΗCV-λοίμωξη αυξάνει έως 27 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό ΗΒV ή όσοι πάσχουν ταυτόχρονα από άλλη χρόνια ηπατοπάθεια κινδυνεύουν περισσότερο. Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ. Τέσσερις στους 5 ασθενείς με ΗΚΚ παρουσιάζουν κίρρωση. Η κατάχρηση αιθανόλης αποτελεί επί πλέον παράγοντα κινδύνου για ΗΚΚ. Κατανάλωση >80 g αιθανόλης/ημέρα για >10 έτη αυξάνει τον κίνδυνο ΗΚΚ κατά 5 φορές. Η επίδραση του καπνίσματος παραμένει αντικείμενο έρευνας. Η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση και ΗΚΚ. Συγκεκριμένες τοξίνες και συνήθειες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΗΚΚ: Αφλατοξίνη, μικροκυστίνη και η μάζηση ορισμένων φύλων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ένδεια βιταμίνης Β<sub>6</sub> και χολίνης, καθώς και η περίσσεια εθειονίνης, έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο ΗΚΚ. Τα αναβολικά στεροειδή και συγκεκριμένες οργανικές και ανόργανες ουσίες έχουν επίσης συσχετιστεί με ΗΚΚ. Η ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο ΗΚΚ. Ο ρόλος της μη ιονίζουσας ακτινοβολίας είναι αδιευκρίνιστος. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος κινδυνεύουν περισσότερο για ανάπτυξη ΗΚΚ. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η καφεΐνη ελαττώνει τον κίνδυνο ΗΚΚ. Η μελλοντική έρευνα προσανατολίζεται στη διερεύνηση του μοριακού ρόλου πρωτεϊνών θερμικού shock και του παράγοντα ΗΒx και στην επίδραση των προγραμμάτων εμβολιασμών και αντι-ιικής θεραπείας στην ελάττωση της συχνότητας της νόσου.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότερες από 600.000 νέες περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο παγκόσμια, περιλαμβανομένων 370.000 στην Ανατολική Ασία, 40.000 στην Ιαπωνία,<sup>1,2</sup> 32.000 στην Ευρώπη<sup>1,3</sup> και 19.000 στις ΗΠΑ.<sup>1,4</sup> Ο ΗΚΚ αποτελεί την τρίτη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο<sup>1,2</sup> και την κύρια αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς.<sup>1</sup> Ο ΗΚΚ είναι η πέμπτη συχνότερη αιτία καρκίνου παγκόσμια,<sup>1,2</sup> ενώ η επίπτωσή του αυξάνεται σε

διεθνές επίπεδο.<sup>5</sup> Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν στατιστικά στοιχεία για την επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρκίνο στην Ευρώπη για το έτος 2008. Σε αυτά αναφέρεται ότι ο ΗΚΚ είναι 16ος στη σειρά σε αριθμό περιπτώσεων και 7ος σε αριθμό θανάτων. Συγκεκριμένα, σε δεδομένα για 40 κράτη αναφέρονται 60.200 νέες περιπτώσεις νόσου για το 2008 και στα δύο φύλα (39.200 στους άνδρες και 21.000 στις γυναίκες) και 60.100 θάνατοι (38.400 ανδρών και 21.700 γυναικών). Ειδικά για την Ελλάδα αναφέρονται 660 νέες περιπτώσεις σε άνδρες και 350 σε γυναίκες, ενώ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):336–344  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):336–344

Γ. Ναλμπαντίδης,  
Χ. Ταλουμτζής,  
Α. Ηλίας

Γαστρεντερολογική Κλινική, Γενικό  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Risk factors for hepatocellular  
carcinoma

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ιογενείς ηπατίτιδες  
Κίρρωση  
Μεταμόσχευση  
Οινόπνευμα

Υποβλήθηκε 13.7.2010

Εγκρίθηκε 9.9.2010

υπολογίστηκαν 920 θάνατοι σε άνδρες και 480 σε γυναίκες. Εν τούτοις, για την Ελλάδα (και ορισμένες άλλες χώρες), τα στοιχεία αυτά υπολογίστηκαν με τη χρήση στατιστικών μοντέλων με βάση δεδομένα για τα έτη 1998–2007.<sup>6</sup> Τα εν λόγω στοιχεία υποδηλώνουν τη μεταβαλλόμενη συχνότητα της νόσου.

Η επίπτωση του ΗΚΚ ποικίλλει από τόπο σε τόπο και εξαρτάται από τον επιπολασμό ιδίως της ηπατίτιδας Β και C. Σε περιοχές της ανατολικής Ασίας και της υποσαχάριας Αφρικής, όπου παρατηρείται υψηλός επιπολασμός ιογενούς ηπατίτιδας, η προτυποποιημένη βάση ηλικίας επίπτωση είναι >15 περιπτώσεις νοσήματος ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος. Στην κεντρική Ευρώπη και τη Σκανδιναβία, η επίπτωση είναι <5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος, ενώ στις χώρες της Μεσογείου κυμαίνεται από 5–15 ανά 100.000 ανά έτος.<sup>7,8</sup>

Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις αιτιολογικές συσχετίσεις του ΗΚΚ. Η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε μετά από βιβλιογραφική έρευνα στο Medline, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά βάσει του συστήματος MeSH. Οι λέξεις ευρετηριασμού ήταν “hepatocellular carcinoma”, “risk factors”, “causes”, “prevalence”, “incidence”, “liver transplantation” μόνες ή σε συνδυασμό. Επί πλέον, αναζητήθηκαν οι βιβλιογραφικές παραπομπές των άρθρων και έγινε διασταύρωση των στοιχείων. Τέλος, ζητήθηκε η γνώμη ειδικών συναδέλφων για συμπληρωματικές βιβλιογραφικές πηγές.

Στη βιβλιογραφία επικρατεί σύγχυση σχετικά με τις έννοιες της αιτίας και του προδιαθεσικού παράγοντα ή του παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ.<sup>9</sup> Παράγοντας κινδύνου ή προσδιοριστής είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων από το οποίο συναρτάται η συχνότητα ενός συμβάντος.\* Ο παράγοντας κινδύνου δεν σχετίζεται κατ’ ανάγκη αιτιακά με τη συχνότητα του νοσήματος.<sup>10</sup>

Ο βαθμός στον οποίο το μέτρο κινδύνου συσχετίζεται με τον ΗΚΚ εξαρτάται από το ίδιο το αίτιο, τη διάρκεια έκθεσης σε αυτό και τη φλεγμονώδη δραστηριότητα στο ήπαρ. Ποσοστό 10–15% των πασχόντων από ΗΚΚ δεν εμφανίζουν γνωστό παράγοντα κινδύνου.<sup>9</sup>

\* Η ακαταλληλότητα του όρου «παράγοντας κινδύνου» (risk factor) προέκυψε από τη λέξη παράγοντας (factor), που σημαίνει αιτία, ενώ ο παράγοντας κινδύνου δεν σχετίζεται αιτιακά κατ’ ανάγκη με τη συχνότητα του νοσήματος. Η έκθεση (exposure) είναι το γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη συχνότητα εκδήλωσης του νοσήματος (π.χ. ΗΚΚ). Το χαρακτηριστικό στο οποίο αναφέρεται ο παράγοντας κινδύνου μπορεί να είναι ποιοτικό, ποσοτικό ή να χωρίζεται σε ομάδες βάσει συστημάτων βαθμονόμησης (όπως π.χ. σε συστήματα ιστολογικής βαθμονόμησης και βαρύτητας). Με βάση το μοντέλο της επαρκούς αιτίας και της βιολογικής ταυτόχρονης επίδρασης, οι αιτίες είναι δυνατόν να είναι επαρκείς, συνιστώσες ή αναγκαίες. Η συνδυασμένη δράση δύο συνιστωσών αιτιών δεν απαιτεί την ταυτόχρονη δράση τους.<sup>10,11</sup>

## 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

### 2.1. Γενετική προδιάθεση

Μεταβολές στο γενετικό υλικό ενδεχομένως δραμαματίζουν ρόλο στην παθογένεια του ΗΚΚ. Ποσοστό έως 22% των ασθενών με ΗΚΚ έχουν και άλλη νεοπλασία. Σοβαρά μεταβολικά νοσήματα που είναι δυνατόν να οδηγούν σε κίρρωση αυξάνουν τον κίνδυνο ΗΚΚ: Τυροσιναιμία τύπου Ι, γλυκογονίαση τύπου Ι, ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης, γαλακτοζαιμία, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, σύνδρομο αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας, υπερκιτρολιναιμία, νευρινωμάτωση και ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση. Επίσης, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κινδυνεύουν περισσότερο. Η νόσος Wilson σπάνια συσχετίζεται με ανάπτυξη ΗΚΚ, επειδή ο χαλκός φαίνεται να έχει ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη ΗΚΚ.<sup>3,8</sup> Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η εκσεσημασμένη έκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα στα ηπατοκύτταρα έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη ΗΚΚ σε πειραμοτόζωα.<sup>8,9,12–14</sup>

### 2.2. Ιογενείς ηπατίτιδες

**2.2.1. Ηπατίτιδα Β.** Η σχέση μεταξύ έκθεσης σε λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και ΗΚΚ έχει τεκμηριωθεί σε πληθυσμιακές ομάδες στην Ασία, την Αφρική, τη Β. Αμερική και την Ευρώπη.<sup>15–18</sup> Στις μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ κυμαινόταν από 6,9–223 στους φορείς αυστραλιανού αντιγόνου (HBsAg). Ωστόσο, η επίπτωση του ΗΚΚ διέφερε στους συγκεκριμένους πληθυσμούς και φαίνεται ότι σε μη Ασιάτες ασυμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι μικρότερος.<sup>19,20</sup>

Μεταξύ των πασχόντων από χρόνια HBV-λοίμωξη υπάρχουν υποομάδες που κινδυνεύουν περισσότερο. Η επίπτωση του ΗΚΚ σχετίζεται γραμμικά με τα επίπεδα HBV DNA ορού των ασθενών. Η αθροιστική επίπτωση του ΗΚΚ, από 1,3% σε ασθενείς με HBV DNA ορού <300 copies/mL (1 IU/mL=5,6 copies/mL), ανήλθε σε 14,9% σε ασθενείς με HBV DNA ορού >10<sup>6</sup> copies/mL σε διάστημα 10 ετών.<sup>21</sup> Επί πλέον, οι HBeAg θετικοί ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη κινδυνεύουν περισσότερο. Σε μελέτη πληθυσμών από τη νοτιοανατολική Ασία, ο σχετικός κίνδυνος για ΗΚΚ ήταν 6 φορές μεγαλύτερος σε HBeAg θετικούς ασθενείς.<sup>22,23</sup> Η παρουσία πυρηνικών ή προπυρηνικών μεταλλάξεων, η μεγάλη ηλικία (>60 έτη) και επίπεδα ιικού DNA ορού >10<sup>5</sup> copies/mL αποτελούν ισχυρούς και ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, η συλλοίμωξη με τον

ιό της ηπατίτιδας C (HCV), η κατάχρηση οινόπνευματος, τα αυξημένα επίπεδα ALT ορού και η παρουσία κίρρωσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου.<sup>24–26</sup> Σχετικά με την επιλοίμωξη με τον ιό HDV σημειώνεται ότι αν και δεν αυξάνει την επίπτωση του ΗΚΚ, εν τούτοις οδηγεί ταχύτερα σε κίρρωση και ανάπτυξη ΗΚΚ.<sup>7</sup> Τέλος, η αντι-ιική αγωγή –με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα ή ιντερφερόνη– ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ,<sup>27</sup> καθώς και ο εμβολιασμός ενάντια στον ιό HBV.<sup>7</sup>

Ο μηχανισμός ογκογένεσης σχετίζεται με την ενσωμάτωση του ιικού DNA σε αυτό του ξενιστή, διαδικασία που επιταχύνεται από την κατάχρηση οινόπνευματος. Σε ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη, η ανάπτυξη ΗΚΚ είναι δυνατόν να επέλθει χωρίς σημαντική φλεγμονώδη δραστηριότητα, ίνωση ή παρουσία κίρρωσης στο ηπατικό παρέγχυμα. Η ενσωμάτωση του ιικού DNA σε αυτό του ξενιστή επάγει ογκογονίδια και προκαλεί χρωμοσωμική αστάθεια. Αυτή έχει παρατηρηθεί και σε ορολογικά αρνητικούς ασθενείς (που ωστόσο είναι βιολογικά-μοριακά θετικοί). Σε πειραματικά μοντέλα διαγονιδιακών επίμυων, η έκθεση στον HBV συσχετίστηκε με μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53*, το οποίο επηρεάζεται και από το αντιγόνο HBxAg.<sup>12,33,34</sup> Στο γονιδίωμα του HBV υπάρχει το γονίδιο *x*, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης HBx. Το εν λόγω γονίδιο προκαλεί αύξηση της αναπαραγωγικής ικανότητας του ιού. Μεταλλάξεις του γονιδίου αναστέλλουν την αναπαραγωγή του ιικού DNA. Η πρωτεΐνη *x* έχει ογκογόνο δράση και φαίνεται να επηρεάζει με πολλούς και διαφορετικούς μηχανισμούς τη μεταγραφή, την αποδόμηση πρωτεϊνών, τα ενδοκυττάρια σήματα, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και την καρκινογένεση. Οι προαγωγείς των γονιδίων που επηρεάζει η HBx πρωτεΐνη έχουν θέσεις σύνδεσης με συγκεκριμένους μεταγραφικούς παράγοντες (όπως AP-1, AP-2, CREB, NF-κB, c/EBP και NFAT). Επί πλέον, η HBx πρωτεΐνη επηρεάζει –πιθανόν μέσω ροής Ca<sup>++</sup> στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων– τα ενδοκυττάρια σήματα και ενεργοποιεί τις οδούς RAS/RAF και την κίνηση ΡΥΚ2. Η HBx πρωτεΐνη συνδέεται και αδρανοποιεί το γονίδιο *p53* και επομένως τα προϊόντα μεταγραφής αυτού και τη μεσολαβούμενη από αυτό απόπτωση.<sup>30</sup> Τέλος, ορισμένες ιικές πρωτεΐνες ενεργοποιούν το NF-κB, που με τη σειρά του θεωρείται ότι συμμετέχει στην καρκινογένεση.<sup>7</sup>

**2.2.2. Ηπατίτιδα C.** Η έκθεση στην HCV-λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά 27 φορές. Ο επιπολασμός της HCV-λοίμωξης μεταξύ των πασχόντων από ΗΚΚ ποικίλλει σε μελέτες από διαφορετικούς πληθυσμούς και κυμαίνεται από 5–71%.<sup>7</sup> Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΗΚΚ μετά από HCV-λοίμωξη αυξάνει κατά 21,5% μετά από 5 έτη, 53,2% μετά από 10 και 75,2% μετά από 15 έτη. Στις ΗΠΑ, η HCV-λοίμωξη

ευθύνεται για το 1/3 των περιπτώσεων ΗΚΚ.<sup>31</sup> Σε ασθενείς με κίρρωση λόγω HCV-λοίμωξης, ο ρυθμός ανάπτυξης ΗΚΚ είναι 2–8% κάθε έτος. Σε ορισμένους πληθυσμούς, η ικανότητα καρκινογένεσης του ιού ηπατίτιδας C είναι 2,7 φορές μεγαλύτερη από αυτή του HBV.<sup>7</sup> Εν τούτοις, διαφέρει ο μοριακός μηχανισμός καρκινογένεσης.

Ο ιός HCV δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ηπατικού κυττάρου και σε αντίθεση με τη χρόνια HBV-λοίμωξη η ογκογένεση έπεται σχεδόν πάντα της κίρρωσης ή της προχωρημένης ίνωσης.<sup>9</sup> Σύμφωνα με μια θεωρία, η αναλογική συσχέτιση μεταξύ της διαδικασίας ογκογένεσης και του βαθμού της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο ήπαρ οφείλεται περισσότερο στις μεταβολές συγκέντρωσης κυτταροκινών στο μικροπεριβάλλον του ηπατικού κυττάρου και όχι τόσο στην επαγωγή συγκεκριμένων ογκογονιδίων. Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή διαδραματίζει επίσης ρόλο,<sup>32</sup> καθώς έχουν εντοπιστεί δείκτες οξειδωτικού stress και παράγοντες φλεγμονής –όπως λεμφοκύτταρα CD68, αυξημένη εναπόθεση σιδήρου και πρωτεϊνικά παράγωγα– σε ασθενείς με ΗΚΚ και HCV-λοίμωξη.<sup>33</sup>

Μεταξύ των ασθενών με HCV-λοίμωξη υπάρχουν ομάδες που κινδυνεύουν περισσότερο. Οι ασθενείς με γονότυπο *1b*,\* συλλοίμωξη από τον ιό HBV, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο και όσοι καταναλώνουν συστηματικά οινόπνευμα ανήκουν στην εν λόγω κατηγορία.<sup>34–38</sup> Επιπρόσθετα, κινδυνεύουν περισσότερο οι ηλικιωμένοι, οι καπνιστές, οι μαύροι, οι ασθενείς με κίρρωση, κίρρους οισοφάγου, χαμηλά αιμοπετάλια και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού.<sup>39,40</sup>

### 2.3. Κίρρωση

Σε ποσοστό έως 80% των περιπτώσεων ΗΚΚ προηγείται κίρρωση και για το λόγο αυτόν η κίρρωση θεωρείται (ανεξάρτητα από την αιτία της) προκαρκινογόνος παράγοντας. Η αιτιολογία της κίρρωσης ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή. Στην Ευρώπη και τη Β. Αμερική οφείλεται συνήθως στην κατάχρηση οινόπνευματος. Σε πληθυσμούς από την Ασία και την Αφρική, ο ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί σε απουσία κίρρωσης λόγω της πρώιμης επαφής σε βρεφική ή παιδική ηλικία με τον HBV. Η παρουσία κίρρωσης επιταχύνει το ρυθμό σύνθεσης του DNA εντός των ηπατικών κυττάρων και αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Το κίρρωτικό ήπαρ είναι περισσότερο επιρρεπές στη δράση και άλλων καρκινογόνων παραγόντων. Ο αυξημένος ρυθμός μιτωτικών διαιρέσεων επάγει ογκογονίδια και καταστέλλει ογκοκατασταλτικά γονίδια.<sup>41</sup>

Η αντιρροπούμενη HCV-κίρρωση συνοδεύεται από ετή-

\* Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>7,34</sup>

σια επίπτωση ΗΚΚ 3–4% [σε αντίθεση με τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, που παρουσιάζουν αντίστοιχο ποσοστό 1%. Μεταξύ δε των τελευταίων κινδυνεύουν περισσότερο όσοι έχουν επίπεδα α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP) >20 μg/L].<sup>17</sup> Μεταξύ των ασθενών με κίρρωση, περισσότερο κινδυνεύουν οι πάσχοντες από HBV- ή HCV-λοίμωξη και κληρονομική αιμοχρωμάτωση. Μεταξύ των τελευταίων, περισσότερο κινδυνεύουν όσοι είναι ηλικίας >55 ετών και όσοι πάσχουν από χρόνια HBV-λοίμωξη.<sup>42</sup> Τέλος, μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση κινδυνεύουν περισσότερο όσοι ανήκουν στα ιστολογικά στάδια III και IV –που αντιστοιχούν σε προκίρρωτική και κίρρωτική διαμόρφωση του ηπατικού παρεγχύματος– και οι άρρενες ασθενείς (5 φορές περισσότερο απ' ό,τι οι γυναίκες).<sup>43</sup>

#### 2.4. Κατανάλωση οινοπνεύματος και καπνού

Η κατανάλωση οινοπνεύματος θεωρείται ως συγκαρκινογόνος παράγοντας. Για να δράσει η αιθανόλη ως επαγωγέας καρκινογένεσης απαιτείται η δράση συμπληρωματικών παραγόντων, όπως η κατανάλωση καπνού ή η έκθεση σε αφλατοξίνη. Η σχέση της αιθανόλης με την καρκινογένεση ενδέχεται να είναι άμεση (τοξική δράση) ή έμμεση (ανάπτυξη κίρρωσης). Η διάρκεια της έκθεσης και η δόση της αιθανόλης που απαιτούνται δεν είναι απόλυτα καθορισμένες, ωστόσο έκθεση σε >80 g/ημέρα για τουλάχιστον 10 έτη αυξάνει κατά 5 φορές τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση είναι 1% κάθε έτος. Η αποχή από το οινόπνευμα δεν φαίνεται να ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΗΚΚ,<sup>44</sup> ενώ στην πραγματικότητα τον αυξάνει φαινομενικά, επειδή όσοι εξακολουθούν να καταναλώνουν οινόπνευμα δεν επιζούν αρκετά ώστε να αναπτυχθεί ΗΚΚ. Σημειώνεται ότι σε νεκροτομικό υλικό αλκοολικών, ΗΚΚ εντοπίστηκε σε ποσοστό έως 50%.<sup>45</sup>

Η κατανάλωση καπνού αποτελεί ενδεχομένως παράγοντα κινδύνου σε ορισμένους πληθυσμούς. Ορισμένες μελέτες έχουν αποκαλύψει συσχέτιση, ενώ άλλες δεν είχαν επαρκή ισχύ ώστε να καταδείξουν τη συγκεκριμένη σχέση.<sup>46–49</sup>

#### 2.5. Παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Συχνά η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα συνυπάρχουν και ιδίως σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ότι προκαλούν ΗΚΚ μέσω της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και της συνακόλουθης κίρρωσης. Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά 1,8–3,5%.<sup>50–52</sup>

#### 2.6. Περιβαλλοντικοί-διατροφικοί παράγοντες και τοξίνες

Για τουλάχιστον τρεις παράγοντες έχει τεκμηριωθεί η ασθενής αιτιολογική σχέση τους\* με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Οι ουσίες αυτές είναι η αφλατοξίνη, η κατανάλωση μολυσμένου ύδατος από λιμνάζοντα νερά και η μάσηση καρυδιού επικαλυμμένου με φύλλο betel (συνήθεια που έχουν ορισμένοι κάτοικοι στην Ινδία και τη νοτιοανατολική Ασία). Η αφλατοξίνη παράγεται από είδη μυκήτων που μολύνουν φιστίκια, δημητριακά και καρπούς σόγιας πλημμελώς συντηρημένα. Η αφλατοξίνη προκαλεί μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.<sup>7</sup> Πληθυσμοί στη νοτιοανατολική Ασία που καταναλώνουν μολυσμένα προϊόντα έχουν υψηλή επίπτωση ΗΚΚ και αυτή δεν εξηγείται μόνο από την υψηλή ενδημικότητα της χρόνιας HBV-λοίμωξης (ο κίνδυνος είναι 5–6 φορές μεγαλύτερος).<sup>55,56</sup> Στα στάσιμα νερά παράγονται τοξίνες από φυκομύκητες (όπως η μικροκυστίνη) και αυτές πιστεύεται ότι συνεπικουρούν στην ανάπτυξη ΗΚΚ, τουλάχιστον σε πληθυσμούς από την Κίνα.<sup>57</sup> Η συνήθεια της μάσησης κόκκινων πικρών καρυδιών επικαλυμμένων με ειδικά φύλλα αυξάνει τον κίνδυνο κίρρωσης και ΗΚΚ (αλλά και του οισοφαγικού καρκίνου και του επιθηλιοειδούς της κεφαλής).<sup>58</sup> Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης του ΗΚΚ με την έλλειψη Β<sub>6</sub> και χολίνης, καθώς και με την περίσσεια εθειονίνης.<sup>7</sup>

#### 2.7. Έκθεση σε φαρμακευτικές ουσίες

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ ανάπτυξης ΗΚΚ και ορισμένων φαρμάκων είναι τεκμηριωμένη. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα αναβολικά και τα ανδρογόνα σκευάσματα, τα οιστρογόνα και τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η μεθοτρεξάτη και η μεθυλντόπα, καθώς και η κυπροτερόνη.<sup>59</sup>

#### 2.8. Έκθεση σε χημικές ουσίες και ιονίζουσα ακτινοβολία

Η έκθεση στις ακόλουθες ουσίες μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη ΗΚΚ στον άνθρωπο: (α) Ανόργανες στοιχειακές ενώσεις: Αρσενικό, κάδμιο, χρώμιο, μόλυβδος, μαγγάνιο, νικέλιο και άσβεστος. (β) Άλλες χημικές ενώσεις: Αρωματικές αμίνες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, ενώσεις που έχουν ως βάση το άζωτο και νιτρικά συστατικά, καθώς και το βινυλχλωρίδιο. Οι αναφορές στην πιθανή καρκινογόνο δράση των συγκεκριμένων ουσιών στηρίζονται σε αναφορές ολιγάριθμων σχετικά περιπτώσεων, συνήθως επαγγελματι-

\* Η εν λόγω σχέση μπορεί να θεωρηθεί ως συνεργικός παράγοντας στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Ωστόσο, το θέμα της αιτιότητας και των κατηγοριών της στα χρόνια νοσήματα και γενικά στις επιστήμες υγείας συζητείται εκτενώς σε ειδικά άρθρα.<sup>33,54</sup>



κής έκθεσης.<sup>60</sup> Ένας σημαντικός αριθμός χημικών ενώσεων έχει δοκιμαστεί σε πειραματόζωα και έχει καταδειχθεί η καρκινογόνος δράση τους (πίν. 1).<sup>7</sup>

Η έκθεση σε ακτινοβολία X και στην ουσία Thorotrast (που περιέχει διοξείδιο του θορίου) μπορεί να προκαλέσει ΗΚΚ.<sup>61</sup> Δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες για τη σχέση μεταξύ μη ιονίζουσας ακτινοβολίας και ΗΚΚ. Ωστόσο, η μη ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να επιφέρει βλάβες στο κυτταρικό DNA μέσω θερμικών και μη φαινομένων, αν και η σχέση της με την καρκινογένεση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>62</sup>

## 2.9. Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Συνολικά, ο κίνδυνος κακοήθους νεοπλασίας μετά από μεταμόσχευση αυξάνεται 3–5 φορές. Οι ασθενείς που έχουν λάβει ηπατικό μόσχευμα αποτελούν μια ειδική ομάδα σχετικά με την ανάπτυξη νεοπλασιών γενικότερα και ΗΚΚ ειδικότερα.<sup>63</sup> Η υποτροπή του ΗΚΚ ή η *de novo* εμφάνισή του συνδέεται με πτωχή πρόγνωση. Για το λόγο αυτόν αναπτύχθηκαν αυστηρά κριτήρια επιλογής των υποψήφιων ληπτών. Τα πλέον χρησιμοποιούμενα είναι τα κριτήρια του Μιλάνου.<sup>64</sup> Σε αυτά, σημασία έχει το μέγεθος και ο αριθμός των βλαβών (μονήρης όγκος 5 cm ή 2–3 όγκοι, όλοι έως 3 cm). Όσο αυξάνει το μέγεθος του όγκου ενισχύεται ο κίνδυνος υποτροπής (ο λόγος σχετικής πιθανοφάνειας, γνωστός ως odds ratio, αυξάνεται από 4,1

**Πίνακας 1.** Χημικές ενώσεις με τεκμηριωμένη ή πιθανή καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα.

Αζωτούχες ενώσεις	Υδρογονάνθρακες
2,2 αζωναφθαλίνη	2-αμινοφθοριένιο
2,2 διαμινο-1,1-ναφθίλη	4-αμινοστιλβένιο
m-μεθυλο-p-διμεθυλαμινοαζωβενζένιο	2-ανθραμίνη
o-αμινοαζωτολουένιο	1,2-βενζανθρακένιο
p-αμινοαζωβενζένιο	1,2,5,6-διβενζανθρακένιο
p-διμεθυλαμινοαζωβενζένιο	3,4,5,6-διβενζκαρβαζόλη
p-μονομεθυλαμινοβενζένιο	Ακετυλαμινοφθοριένιο
	Ανθρακούχο τετραχλωρίδιο
	Αιθυλοουρεθάνη
	Μεθυλοχολανθρένιο
	Θειοακεταμίδιο

\* Τα κριτήρια αυτά έχουν ενσωματωθεί στο τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης στις ΗΠΑ UNOS (united network for organ sharing). Ως T1 θεωρείται η μονήρης βλάβη <2 cm και ως T2 είτε η μονήρης βλάβη 2–5 cm είτε 2–3 βλάβες, οι οποίες είναι <3 cm. Με βάση το σύστημα ποσοτικής αξιολόγησης MELD (model for end-stage liver disease), μόνο οι ασθενείς με T2 απεικονιστικά κριτήρια βρίσκονται σε προτεραιότητα στη λίστα μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ.<sup>65</sup>

για όγκους >3 cm σε 2,3 για όγκους >5 cm και σε 5,2 για όγκους >8 cm). Αριθμός βλαβών >10 συνεπάγεται λόγο σχετικής πιθανοφάνειας (OR) 3,9.<sup>65</sup>

Εκτός από το μέγεθος και τον αριθμό των βλαβών, τα τελευταία έτη έχουν καθοριστεί επί πλέον παράγοντες κινδύνου υποτροπής του ΗΚΚ. Οι υποτροπές σχετίζονται με μικρομεταστάσεις, διαφυγόντα καρκινικά κύτταρα κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς, διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, ανοσοκαταστολή και αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση.<sup>66</sup> Η παρουσία βλαβών στους δύο λοβούς αυξάνει τον OR υποτροπής σε 2,6. Η παρουσία AFP >1.000 ng/mL αυξάνει τον OR υποτροπής σε 6,2. Η πτωχή διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων αυξάνει τον OR υποτροπής σε 1,8–2,8. Η διήθηση της πυλαίας φλέβας αυξάνει τον OR υποτροπής σε 5,8–6,0, ενώ μεγάλων αγγειακών στελεχών σε 2,1–4,9. Η δυσγαμμακαρβοξυ-προθρομβίνη (DCP) σε επίπεδα >300 mAU/mL αυξάνει τον OR υποτροπής σε 18, ενώ σε επίπεδα >400 mAU/mL αυξάνει τον OR υποτροπής σε 5,5. Η DCP αποτελεί δείκτη διήθησης της πυλαίας φλέβας. Η λοίμωξη από τον ιό HCV αυξάνει τον OR υποτροπής σε 2,6. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία για τη συρρίκνωση του αρχικού ΗΚΚ (π.χ. χημειοεμβολισμό), η ύπαρξη βιώσιμου όγκου\*\* >10% σχετίζεται με OR υποτροπής του ΗΚΚ 3,2.<sup>67–72</sup>

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανοσοκαταστολή μετά από τη μεταμόσχευση με αναστολείς της ραπαμυσίνης των θηλαστικών (mTORi) συνδέεται με ελαττωμένο κίνδυνο υποτροπής ή *de novo* ΗΚΚ –αλλά και άλλων νεοπλασμάτων, όπως το σάρκωμα Καροσί και λεμφοδιηθητικών νόσων– μετά από ορθότοπη μεταμόσχευση ήπατος.<sup>73</sup>

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ένας αρνητικός παράγοντας κινδύνου, η καφεΐνη. Σε πρόσφατες ανασκοπήσεις έχει δείχθει ότι από την κατανάλωση καφέ ωφελούνται τόσο οι πάσχοντες από ηπατικά νοσήματα όσο και οι μη πάσχοντες. Η κατανάλωση 2 ή περισσότερων καφέδων την ημέρα παρέχει αντιοξειδωτικούς παράγοντες που πιστεύεται ότι δρουν ανασταλτικά και ελαττώνουν τον κίνδυνο ΗΚΚ κατά 49–67%, τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού.<sup>74–76</sup>

Η καφεΐνη αυξάνει τα επίπεδα του κυκλικού AMP (cAMP)

\*\* Ο λόγος του βιώσιμου όγκου του ΗΚΚ μετά από θεραπεία για τη συρρίκνωση του (π.χ. χημειοεμβολισμός) υπολογίζεται από τη διαίρεση του αθροίσματος των όγκων του ΗΚΚ που διαφεύγουν της πρόσληψης σκιαγραφικής ουσίας προς το αθροίσμα των όγκων του ΗΚΚ που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό και του αθροίσματος των όγκων που κατακρατούν την ελαιώδη ουσία που χρησιμοποιείται σε χημειοεμβολισμό (TACE) ή των όγκων των νεκρωτικών τμημάτων (που δεν εμπλουτίζονται) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καυτηριασμό των εστιών ΗΚΚ με ραδιοσυχνοτήτες (RFA) ή διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI).<sup>65</sup>

των ηπατικών κυττάρων και ελαττώνει τα επίπεδα των παραγόντων Smad2 και Smad3. Με το μηχανισμό αυτό μειώνεται η έκφραση του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα συνδετικού ιστού CTGF/CCN2, ο οποίος διαδραματίζει ρόλο στην εναπόθεση ινών συνδετικού ιστού στο ηπατικό παρέγχυμα και την καρκινογένεση.<sup>76</sup>

### 3. ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η πρωτογενής πρόληψη της νόσου σχετίζεται με την αποφυγή έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου. Τα προγράμματα εμβολιασμού ενάντια στον ιό HBV σε πολλά κράτη πιστεύεται ότι θα αποδώσουν, εν τούτοις στοιχεία για το ακριβές μέγεθος της συγκεκριμένης παρέμβασης στα μέτρα συχνότητας της νόσου θα είναι διαθέσιμα σε αρκετά έτη. Η παρασκευή εμβολίου για τον ιό HCV δεν διαφαίνεται στο άμεσο τουλάχιστον μέλλον και η προστασία από την καρκινογόνο δράση της αφλατοξίνης με χημειοπροστατευτικούς παράγοντες και μέτρα υγιεινής των τροφίμων παρουσιάζει πολλές πρακτικές δυσκολίες.<sup>8</sup>

Από τη στιγμή που υπάρχει έκθεση σε παράγοντα κινδύνου και μέχρι να εμφανιστούν οι βλάβες, τα μέτρα που λαμβάνονται αποτελούν τη δευτερογενή πρόληψη. Η μεγάλη πλειοψηφία των πασχόντων από χρόνια ηπατίτιδα Β παραμένει σε κίνδυνο, παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στη θεραπευτική και στην έγκαιρη διάγνωση του κακοήθους μετασχηματισμού των αναγεννητικών όζων του ήπατος με τη βοήθεια της υπερηχοτομογραφίας (με ή χωρίς την παρακολούθηση της AFP), συνήθως κάθε 6 μήνες, αλλά και δυναμικών μεθόδων απεικόνισης (τριφασική αξονική τομογραφία ήπατος ή μαγνητική τομογραφία). Στοιχεία από την Ταϊwan, όπου έχουν εφαρμοστεί από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 μαζικά προγράμματα εμβολιασμού ενάντια στον ιό HBV σε νεογνά, δείχνουν μείωση στη συχνότητα της νόσου.<sup>77</sup> Η αντι-ϊική θεραπεία της χρόνιας

λοίμωξης από τους ιούς HBV και HCV πιστεύεται ότι θα ελαττώσει την επίπτωση του ΗΚΚ. Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με χρήση λαμβουδίνης έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη και μακρά περίοδο παρακολούθησης εμφάνισε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>78</sup> Η επιτήρηση για την ανάπτυξη του ΗΚΚ συστήνεται στις ακόλουθες ομάδες υψηλού κινδύνου: (α) Ασθενείς με κίρρωση (αλκοολικής, λόγω αιμοχρωμάτωσης, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ανεπάρκειας α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης, χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας, στεατοηπατίτιδας και πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση της επιτήρησης για καθεμιά αιτία στην ελάττωση των μέτρων συχνότητας της νόσου) και (β) ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη που ανήκουν στις ακόλουθες ομάδες: Αφρικανικής καταγωγής και ηλικίας >20 ετών, ασιατικής καταγωγής άνδρες >40 ετών ή γυναίκες >50 ετών, κίρρωτικοί, με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ και ασθενείς με υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού και συνεχιζόμενη ηπατική βλάβη.<sup>79</sup>

Τέλος, από τη στιγμή που θα εμφανιστεί η νόσος, τα μέτρα θεραπείας και πρόληψης της υποτροπής μετά από αυτή (π.χ. χειρουργική εκτομή, μεταμόσχευση, συνέχιση αντι-ϊικής θεραπείας) συνιστούν την τριτογενή πρόληψη της νόσου.

### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στον άνθρωπο. Οι πληροφορίες για την αιτιακή σχέση μεταξύ των παραγόντων και της ανάπτυξης ΗΚΚ προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από μελέτες σε κλειστές ομάδες πληθυσμών στο χρόνο (κοόρτες). Πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν για λόγους ηθικής και δεοντολογίας.<sup>80</sup> Εν τούτοις, οι προοπτικές ή οι αναδρομικές μελέτες κοορτών είναι τα

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον άνθρωπο.

Παράγοντας κινδύνου	
Ιογενής ηπατίτιδα	HBV, HCV
Παθήσεις του ήπατος	Χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
Μυκοτοξίνες και φυτοτοξίνες	Αφλατοξίνη, μικροκυστίνη, κυκασίνη, οχρατοξίνη, λουτεοσκυρίνη, σαφρόλη, μαλτροζύμη
Παθήσεις του μεταβολισμού	Ανεπάρκεια α <sub>1</sub> -αντιθρυψίνης, γαλακτοζαιμία, γλυκογονίαση τύπου Ι, αιμοχρωμάτωση, νευρινωμάτωση, πορφυρία, τυροσαιμία
Χημικές ενώσεις	Αλκυλιωτικές ενώσεις, αρωματικές αμίνες, αζωτούχες ενώσεις, νιτρώδεις ενώσεις, βινυλχλωρίδιο
Ανόργανες ουσίες	Αρσενικό, άσβεστος, κάδμιο, χρώμιο, μόλυβδος, μαγγάνιο, νικέλιο
Φαρμακευτικές ουσίες	Ανδρογόνα, αναβολικά, αντισυλληπτικά, μεθοτρεξάτη, μεθυλντόπα, κυπροτερόνη
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Θόριο, ακτινοβολία Χ

Τροποποιημένο από Kuntz E & Kuntz HD<sup>7</sup>

μοναδικά διαθέσιμα στοιχεία και τα πορίσματά τους πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη. Οι τεκμηριωμένοι ή οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου πρέπει να αναζητούνται με σχολαστικότητα κατά την προσέγγιση πασχόντων από ΗΚΚ.

Η μελλοντική έρευνα κατευθύνεται στην αποσαφήνιση

παθογενετικών μηχανισμών, όπως των πρωτεϊνών θερμικού shock (heat-shock proteins)<sup>81</sup> και της σημασίας της πρωτεΐνης HBx,<sup>82</sup> καθώς και της επίδρασης των προγραμμάτων εμβολιασμών και αντι-ϊικής αγωγής στην ελάττωση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΗΚΚ.

## ABSTRACT

### Risk factors for hepatocellular carcinoma

G. NALMPANTIDIS, H. TALOUMTZIS, A. ILIAS

*Gastroenterology Clinic, "G. Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):336–344*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third cancer-related cause of death worldwide and the first in people with liver cirrhosis. The incidence varies between countries and is estimated at 5–15 new cases per 100,000 population per year in the Mediterranean countries. Genetic predisposition plays a key role. Overexpression of epidermal growth factor (EGFR) is related with HCC in animal models. Certain metabolic diseases increase the risk for HCC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection may lead to HCC with or without cirrhosis, and HBV vaccination or therapy with interferon or nucleot(c)ides may reduce the risk for HCC. Hepatitis C virus (HCV) infection carries a 27-fold increase in risk for HCC. Patients with HBV coinfection or other chronic liver diseases are at higher risk. Cirrhosis is in itself an independent risk factor, and 4 in 5 patients with HCC have pre-existing cirrhosis. Alcohol abuse is a co-factor for liver carcinogenesis, operating by direct and indirect mechanisms; consumption of >80 g alcohol per day for more than 10 years increases the HCC risk 5-fold. The impact of cigarette consumption is still ambiguous. Obesity, diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis may lead to cirrhosis and HCC. Certain toxins increase the risk for HCC: Aflatoxins, microcystins and red betel chewing related toxins are the best known. There is evidence that B<sub>6</sub> and choline depletion and high plasma levels of ethionin participate in HCC development, and certain organic or inorganic substances have been related with HCC. Anabolic steroids are known to contribute to liver carcinogenesis. Radiation may also contribute to the HCC molecular mechanism, although the role of non-ionizing radiation remains to be clarified. Patients who have received liver transplantation are at higher risk for HCC. Finally, there is evidence that caffeine may protect against HCC development. Recent research has focused on the role of heat-shock proteins and HBx protein in molecular pathogenesis and risk of HCC and in the impact of vaccination programs and antiviral therapy on the reduction of HCC frequency.

**Key words:** Alcohol, Cirrhosis, Transplantation, Viral hepatitis

## Βιβλιογραφία

1. LLOVET JM. *Molecular changes occurring in pathogenesis of HCC*. In: Dicato M, Van Cutsem E (eds) 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer. European Society for Medical Oncology, Barcelona, 2010:95
2. International agency for research on cancer. GLOBOCAN 2002. Available at: <http://www-dep.iarc.fr>. (accessed 23.4.2007)
3. EUROPEAN COMMISSION HEALTH MONITORING PROGRAMME. EU-CAN 1998. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm> (assessed 26.4.2007)
4. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007, 57:43–66
5. BOSCH FX, RIBES J, CLÉRIES R, DÍAZ M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005, 9:191–211
6. FERLAY J, PARKIN DM, STELIAROVA-FOUCHER E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010, 46:765–781
7. KUNTZE, KUNTZ HD. Malignant liver tumours. In: *Hepatology: Principles and practice*. 2nd ed. Springer, Berlin, 2006:774–776
8. BISCEGLIE AM, BEFELER AS. Tumors and cysts of the liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds) *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010:1569–1592
9. SCHÜTTE K, BORNSCHEIN J, MALFERTHEINER P. Hepatocellular carcinoma – Epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009, 27:80–92
10. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μεταεπιδημιολογία*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2001:28–33
11. ROTHMAN KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976, 104:587–592
12. ÖZTURK M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 1999, 19:235–242

13. WILKINSON ML, PORTMANN B, WILLIAMS R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: Possible protective effect of copper. *Gut* 1983, 24:767–771
14. TANABE KK, LEMOINE A, FINKELSTEIN DM, KAWASAKI H, FUJII T, CHUNG RT ET AL. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008, 299:53–60
15. BEASLEY RP, HWANG LY, LIN CC, CHIEN CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981, ii:1129–1133
16. COLOMBO M, DE FRANCHIS R, DEL NINNO E, SANGIOVANNI A, DE FAZIO C, TOMMASINI M ET AL. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991, 325:675–680
17. TSUKUMA H, HIYAMA T, TANAKA S, NAKAO M, YABUUCHI T, KITAMURA T ET AL. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993, 328:1797–1801
18. PRATES MD, TORRES FO. A cancer survey in Lourenço Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst* 1965, 35:729–757
19. LIANG TJ, JEFFERS LJ, REDDY KR, DE MEDINA M, PARKER IT, CHEINQUER H ET AL. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 1993, 18:1326–1333
20. LU SN, LIN TM, CHEN CJ, CHEN JS, LIAW YF, CHANG WY ET AL. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1988, 62:2051–2055
21. CHEN CJ, YANG HI, SU J, JEN CL, YOU SL, LU SN ET AL. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006, 295:65–73
22. YANG HI, LU SN, LIAW YF, YOU SL, SUN CA, WANG LY ET AL. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002, 347:168–174
23. TSAI JF, JENG JE, HO MS, CHANG WY, HSIEH MY, LIN ZY ET AL. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1996, 73:1498–1502
24. CHEN CJ, YANG HI, ILOEJE U. Models to predict hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection: The REVEAL HBV study. *Hepatology* 2005, 42(Suppl 1):714A
25. CHEN CJ, YANG HI, ILOEJE UH. Time-dependent relative risk of hepatocellular carcinoma for markers of chronic hepatitis B. The REVEAL HBV study. *Hepatology* 2005, 42(Suppl 1):1329A
26. TONG MJ, BLATT LM, CHENG JT. Viral factors which predicted liver-related deaths and development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005, 42(Suppl 1):1328A
27. SUNG JJ, TSOI KK, WONG VW, LI KC, CHAN HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28:1067–1077
28. BRESSAC B, KEW M, WANDS J, OZTURK M. Selective G to T mutations of *p53* gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991, 350:429–431
29. GHEBRANIOUS N, SELL S. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and *p53* expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1998, 27:383–391
30. WANG XW, HUSSAIN SP, HUO TI, WU CG, FORGUES M, HOFSETH LJ ET AL. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002, 181-182:43–47
31. EL-SERAG HB. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S27–S34
32. SURUKI RY, MUELLER N, HAYASHI K, HARN D, DeGRUTTOLA V, RAKER CA ET AL. Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: A nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:2521–2525
33. MAKI A, KONO H, GUPTA M, ASAKAWA M, SUZUKI T, MATSUDA M ET AL. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:1182–1190
34. STANCOVIC-DJORDJEVIC D, DJORDJEVIC N, TASIC G, DINIC M, KARANIKOLIC A, PESIC M. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2007, 8:42–47
35. BRUNO S, CROSIGNANI A, MAISONNEUVE P, ROSSI S, SILINI E, MONDELLI MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007, 46:1350–1356
36. HASSAN MM, HWANG LY, HATTEN CJ, SWAIM M, LI D, ABBRUZZESE JL ET AL. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002, 36:1206–1213
37. IKEDA K, MARUSAWA H, OSAKI Y, NAKAMURA T, KITAJIMA N, YAMASHITA Y ET AL. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Ann Intern Med* 2007, 146:649–656
38. OHKI T, TATEISHI R, SATO T, MASUZAKI R, IMAMURA J, GOTO T ET AL. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6:459–464
39. LOK AS, SEEFF LB, MORGAN TR, Di BISCEGLIE AM, STERLING RK, CURTO TM ET AL. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009, 136:138–148
40. ZAMAN SN, JOHNSON PJ, WILLIAMS R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990, 65:1607–1610
41. BENVENÙ L, NOVENTA F, BERNARDINELLO E, PONTISSO P, GATTA A, ALBERTI A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut* 2001, 48:110–115
42. FARGION S, FRACANZANI AL, PIPERNO A, BRAGA M, D'ALBA R, RONCHI G ET AL. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994, 20:1426–1431
43. JONES DE, METCALF JV, COLLIER JD, BASSENDINE MF, JAMES OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997, 26:1138–1142
44. STICKEL F, SCHUPPAN D, HAHN EG, SEITZ HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2002, 51:132–139
45. STUART KE, STADLER ZK. Hepatic carcinoma, primary. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/282814-print> (accessed 14.9.2009)
46. YU MC, TONG MJ, GOVINDARAJAN S, HENDERSON BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83:1820–1826
47. KUPER H, TZONO A, KAKLAMANI E, HSIEH CC, LAGIOU P, ADAMI HO ET AL. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000, 85:498–502



48. MAYANS MV, CALVET X, BRUIX J, BRUGUERA M, COSTA J, ESTÈVE J ET AL. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990, 46:378–381
49. TANAKA K, HIROHATA T, TAKESHITA S, HIROHATA I, KOGA S, SUGIMACHI K ET AL. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: A case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992, 51:509–514
50. BUGIANESI E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007, 11:191–207
51. CALLE EE, TERAS LR, THUN MJ. Obesity and mortality. *N Engl J Med* 2005, 353:2197–2199
52. DAVILA JA, MORGAN RO, SHAIB Y, McGLYNN KA, EL-SERAG HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population-based case control study. *Gut* 2005, 54:533–539
53. ΖΑΧΟΣ Ι, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Οι θεωρίες της «τουλάχιστον INUS συνθήκης» και της αιτιακής πίτας στις επιστήμες υγείας. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:463–471
54. ΛΑΓΙΟΥ Π, ΛΑΓΙΟΥ Α, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β, ΑΔΑΜΙ ΗΘ, ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. Επιδημιολογική διερεύνηση της αιτιολογίας χρόνιων νοσημάτων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:36–49
55. CHEN CJ, WANG LY, LU SN, WU MH, YOU SL, ZHANG YJ ET AL. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996, 24:38–42
56. QIAN GS, ROSS RK, YU MC, YUAN JM, GAO YT, HENDERSON BE ET AL. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3:3–10
57. UENO Y, NAGATA S, TSUTSUMI T, HASEGAWA A, WATANABE MF, PARK HD ET AL. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis* 1996, 17:1317–1321
58. TSAI JF, JENG JE, CHUANG LY, HO MS, KO YC, LIN ZY ET AL. Habitual betel quid chewing and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83:176–187
59. FIEL MI, MIN A, GERBER MA, FAIRE B, SCHWARTZ M, THUNG SN. Hepatocellular carcinoma in long-term oral contraceptive use. *Liver* 1996, 16:372–376
60. SAURIN JC, TANIÈRE P, MION F, JACOB P, PARTENSKY C, PALIARD P ET AL. Primary hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride: A report of two cases. *Cancer* 1997, 79:1671–1677
61. LEE FI, THARAKAN J, VASUDEV KS, ISAACS PE. Malignant hepatic tumours associated with previous exposure to Thorotrast: Four cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8:1121–1124
62. KUNDI M. The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. *Environ Health Perspect* 2009, 117:316–324
63. BUELL JF, GROSSTG, WOODLE WS. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005, 80(Suppl 2):S254–S264
64. MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, ANDREOLA R, PULVIRENTI A, BOZZETTI F ET AL. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996, 334:693–699
65. TAKETOMI A, SOEJIMA Y, YOSHIZUMI T, UCHIYAMA H, YAMASHITA Y, MAEHARA Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008, 15:124–130
66. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Μεταμόσχευση ήπατος σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:7–22
67. TODO S, FURUKAWA H; JAPANESE STUDY GROUP ON ORGAN TRANSPLANTATION. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: Experience in Japan. *Ann Surg* 2004, 240:451–459
68. BENCKERT C, JONAS S, THELEN A, SPINELLI A, SCHUMACHER G, HEISE M ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prognostic parameters. *Transplant Proc* 2005, 37:1693–1694
69. KIM YS, LIM HK, RHIM H, LEE WJ, JOH JW, PARK CK. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Patterns and prognostic factors based on clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 189:352–358
70. HEMMING AW, CATTRAL MS, REED AL, VAN DER WERF WJ, GREIG PD, HOWARD RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001, 233:652–659
71. BOZORGZADEH A, ORLOFF M, ABT P, TSOUFAS G, YOUNAN D, KASHYAP R ET AL. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transpl* 2007, 13:807–813
72. SOEJIMA Y, TAKETOMI A, YOSHIMUZI T, UCHIYAMA H, AISHIMA S, TERASHI T ET AL. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2007, 83:893–899
73. MONACO AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009, 87:157–163
74. LARSSON SC, WOLK A. Coffee consumption and risk of liver cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2007, 132:1740–1745
75. BRAVI F, BOSETTI C, TAVANI A, BAGNARDI V, GALLUS S, NEGRI E ET AL. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology* 2007, 46:430–435
76. GRESSNER OA. Less Smad2 is good for you! A scientific update on coffee's liver benefits. *Hepatology* 2009, 50:970–978
77. CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC, KONG MS ET AL. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997, 336:1855–1859
78. LIAW YF, SUNG JJ, CHOW WC, FARRELL G, LEE CZ, YUEN H ET AL. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004, 351:1521–1531
79. BRUIX J, SHERMAN M; PRACTICE GUIDELINES COMMITTEE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208–1236
80. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/e> (accessed 4.10.2009)
81. LU WJ, LEE NP, FATIMA S, LUK JM. Heat shock proteins in cancer: Signaling pathways, tumor markers and molecular targets in liver malignancy. *Protein Pept Lett* 2009, 16:508–516
82. SUN S, YI X, POON RT, YEUNG C, DAY PJ, LUK JM. A protein-based set of reference markers for liver tissues and hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2009, 9:309

Corresponding author:

G. Nalmpantidis, 24 Fanariou street, GR-551 33 Kalamaria, Greece  
e-mail: geonalba@yahoo.gr