



Α.Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ



Πτυχιακή εργασία: Η επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση του
ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Εισηγήτρια: Κολόβη Ευαγγελία

Επιβλέπων καθηγητής: Φραγκιαδάκης Γεώργιος

Σητεία 2012



**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION
OF CRETE ,
SITIA DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS**



Diploma Thesis: The effect of diet on the appearance of hepatocellular carcinoma

Edited by: Kolovi Evaggelia

Supervisor: Fragkiadakis Georgios

Ευχαριστιες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Φραγκιαδάκη για την πολύτιμη βοήθεια του τόσο για την καθοδήγηση και εύρεση πληροφοριών του προκείμενου θέματος όσο και για τη δημιουργία και την τελική εικόνα της πτυχιακής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : Ήπαρ

1.1 Ανατομία του ήπατος.....	10
1.2 Φυσιολογία του ήπατος.....	13
1.3 Μεταβολισμός και λειτουργίες του ήπατος.....	15
1.3.1 Παραγωγή ενέργειας.....	16
1.3.2 Πρωτεϊνοσύνθεση.....	20
1.3.3 Σύνθεση χολής.....	20
1.3.4 Πήξη.....	21
1.3.5 Αποτοξίνωση.....	22
1.3.6 Μεταφορά και αποθήκευση ενώσεων.....	23
1.3.7 Λειτουργίες κάθαρσης και προστατευτικές λειτουργίες.....	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

2.1 Ορισμός – κλινική εικόνα.....	25
2.2 Επιδημιολογία.....	30
2.3 Διάγνωση.....	32
2.3.1 Βιοχημικός έλεγχος – καρκινικοί δείκτες.....	37
2.3.2 Απεικονιστικές εξετάσεις.....	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Προδιαθεσικοί παράγοντες – νοσήματα που σχετίζονται με το ηπατοκυτταρικό καρκινώμα

3.1	Ιοί ηπατίτιδων Α,Β.....	45
3.2	Κίρρωση.....	49
3.3	Παχυσαρκία.....	52
3.4	Αφλατοξίνες.....	53
3.5	Αλκοολική ηπατοπάθεια.....	56
3.6	Χημικοί και ορμονολογικοί λόγοι.....	57
3.7	Μεταβολικά νοσήματα.....	60
3.8	Αιμοχρωμάτωση.....	61
3.9	Τυροσιναιμία.....	62
3.10	Πορφυρία.....	63
3.11	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση.....	64

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Θεραπεία – αντιμετώπιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

4.1	Χειρουργική αντιμετώπιση.....	66
4.2	Μή χειρουργική αντιμετώπιση.....	69
4.3	Χημειοθεραπεία-ορμονοθεραπεία.....	70
4.4	Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	71

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Διατροφική πρόγνωση και αντιμετώπιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

5.1	Αρνητικοί παράγοντες διατροφής.....	73
5.1.1	Αλκοόλ.....	78

5.1.2 Παχυσαρκία.....	80
5.1.3 Μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.....	82
5.1.4 Αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους.....	83
5.2 Αυξημένη ή μειωμένη πρόσληψη ιχνοστοιχείων και βιταμινών.....	84
5.2.1 Μειωμένη πρόσληψη σεληνιού.....	87
5.2.2 Μειωμένη πρόσληψη α-καροτενίου.....	88
5.2.3 Αυξημένη κατανάλωση σιδήρου.....	90
5.3 Διατροφικές συστάσεις για άτομα που πάσχουν απο καρκίνο.....	91
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	99
ΑΡΘΟΓΡΑΦΙΑ.....	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	107

Περίληψη

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι μία κακοήθης νόσος που αντιπροσωπεύει το 80-85% των επιθηλιακής προέλευσης πρωτοπαθών όγκων του ήπατος. Αποτελεί την πέμπτη σε συχνότητα μορφή νεοπλασίας στον κόσμο και την τρίτη πιο κοινή αιτία θνησιμότητας από καρκίνο παγκοσμίως. Εμφανίζεται σε ηλικία περίπου 60-65 για τους άνδρες και 65-70 για τις γυναίκες και αποτελεί το 6,2% και το 2,6% των κακοήθων όγκων στους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Το 80% των περιπτώσεων συμβαίνουν στην Αφρική και Ανατολική Ασία, στην Ευρώπη, την Κίνα. Ορισμένοι από τους παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι ηπατίτιδες Β και C, η έκθεση σε αφλατοξίνη Β1, η παχυσαρκία, ο αλκοολισμός και η κίρρωση. Η κλινική εικόνα της πάθησης περιλαμβάνει αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους, ηπατοσπληνική διόγκωση, αλγος δεξιού υποχονδρίου, ίκτερο, ασκίτη και αιμοπεριτόναιο. Η διάγνωση τίθεται με ορολογικές μεθόδους (μέτρηση AFP), με απεικονιστικές μεθόδους (υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία), ιστολογικά (βιοψία ήπατος) και μέσω καρκινικών δεικτών όπως η AFP (δείκτης α1 εμβρυικής σφαιρίνης). Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση, μεταμόσχευση ήπατος, χημειο-εμβολιασμό και θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες.

Γενικά η διατροφή έχει παρατηρηθεί ότι δρά άμεσα στην εμφάνιση του ΗΚΚ καθώς παράγοντες όπως η αφλατοξίνη Β1, το αλκοόλ, η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση ζωικού και κορεσμένου λίπους, η δυτικού τύπου δίαιτες, τα νιτρικά άλατα, φυτοχημικά αλλά και η υπέρμετρη κατανάλωση αντιοξειδωτικών φαίνεται να ευνοούν την ανάπτυξη του ΗΚΚ. Αντίθετα, η αύξηση φυτικών ινών, φρούτων, λαχανικών, μικροθρεπτικών στοιχείων, κατανάλωση σεληνίου, χολίνης, α-καροτενίου, φλαβονοειδών, πολυφαινόλων και προβιοτικών φαίνεται να δρούν ενάντια στην ανάπτυξη του ΗΚΚ.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a malignant disease which represents 80-85% of epithelial origin primary liver tumors. It is the fifth most common form of malignancy in the world and the third most common cause of cancer mortality worldwide. Occurs around the age of 60-65 for men and 65-70 for women and constitutes 6.2% and 2.6% of malignant tumors in men and women respectively. 80% of cases occur in Africa and East Asia, Europe, China. Some of the risk factors are hepatitis B and C, exposure to aflatoxin B1, obesity, alcoholism and cirrhosis. The clinical picture of the disease include weakness, fatigue, anorexia, weight loss, liver and spleen swelling, right hypochondria pain, jaundice, ascites and haemoperitoneum. Diagnosis is by serological methods (measurement AFP), with imaging techniques (ultrasound, CT and MRI), histological (liver biopsy) and by tumor markers such as AFP (a1 indicator of fetal globin). Treatment includes surgical excision, liver transplant, chemo-vaccination and thermal cautery ablation.

In general, the diet has been shown to act directly on the appearance of HCC factors such as aflatoxin B1, alcohol, obesity, increased consumption of animal and saturated fat, Western-type diets, nitrates, phytochemicals and antioxidants excessive consumption seems conducive to the development of HCC. Instead, the increase of fiber, fruit, vegetables, micronutrients, consumption selenium choline, a-carotene, flavonoids, polyphenols and probiotic appears to act against the development of HCC.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι η διατροφή έχει παίξει έναν πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στην εμφάνιση πολλών ασθενειών, επηρεάζοντας ή προλαμβάνοντας τις, με την κατανάλωση ορισμένων τροφών.

Ο καρκίνος του ήπατος φαίνεται να έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια και η παρούσα πτυχιακή εργασία, σκοπό έχει την ενημέρωση τόσο με τους παράγοντες που οδηγούν σε αυτή την ασθένεια αλλά ιδιαίτερα στην επίδραση της διατροφής, η οποία θα πρέπει να προσεχθεί ώστε να προληφθεί η εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο του ανθρώπινου σώματος (Μουτσόπουλος 1991, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Ellis 2011) και ο κύριος τύπος μεταβολισμού πρακτικά όλων των συστατικών που εισέρχονται στον οργανισμό (Ράπτης 2008). Το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό έλεγχο του σώματος (Campbell 2006, Liu and Crawford 2004). Οι λειτουργίες του φυσιολογικού ήπατος είναι η παραγωγή ενέργειας, η πρωτεϊνοσύνθεση, οι λειτουργίες σχηματισμού υδατοδιαλυτών ενώσεων μεταφοράς και αποθήκευσης, προστατευτικές λειτουργίες και λειτουργίες κάθαρσης, η παραγωγή και έκκριση χολής, η αποτοξίνωση, η πήξη, η αποθήκευση βιταμινών και μετάλλων, η παραγωγή ουρίας, η έκκριση ενζύμων και μη πεπτικών ουσιών (ενδοκρινής λειτουργία) και η ουδετεροποίηση του HCL που προωθείται από το στόμαχο στο λεπτό έντερο (Campbell 2006, Ellis 2011).

Τα πρωτοπαθή καρκινώματα που προέρχονται από τα ηπατικά κύτταρα καλούνται ηπατοκυτταρικά καρκινώματα (ηπατώματα) (Μουτσόπουλος 1991, Thomas 2002). Πρόκειται για όγκο μαλακής σύστασης, λευκωπού και καφετί χρώματος με εστίες νέκρωσης και αιμορραγίας. Μορφολογικά μπορεί να διακριθεί σε 3 τύπους: α) επεκτατικό, β) διηθητικό, γ) πολυεστιακό (Ράπτης 1998).

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο πιο κοινός όγκος που προέρχεται από το ήπαρ και έχει μεγάλη ετερογένεια από την άποψη της αιτιολογίας και των σχετικών ενώσεων, καθώς και τη βιολογική και κλινική συμπεριφορά (Thomas 2002) του όγκου και της υποκείμενης νόσου του ήπατος (Brian 2004). Αποτελεί το συνηθέστερο πρωτοπαθές νεόπλασμα του ήπατος αποτελώντας το 80-90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος (Chen and Zhang 2011) Τα συμπτώματα και σημεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ποικίλλουν (Ράπτης 1998) και συνήθως εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο (όψιμη διάγνωση) (Γκρίλλας 2009). Εξαρτάται από το μέγεθος του ογκου και την βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου (Dimitropoulou et al 2011). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν πρόσφατη ή παλαιά μαρτυρία χρόνιας ηπατοπάθειας ή αναφέρουν κατάχρηση αλκοόλ ή μεταγγίσεις (Dimitropoulou et al 2011).

Τα τελευταία χρόνια, η γεωγραφική κατανομή του ΗΚΚ σε παγκόσμιο επίπεδο είναι εντυπωσιακά άνιση. Χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας (Ταϊβάν, την Κορέα, την Ταϊλάνδη, το Χονγκ Κονγκ Σιγκαπούρη, Κίνα, νότια Μαλαισία) και στην τροπική Αφρική παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα (Lau 2008). Ο λειτουργικός έλεγχος του ήπατος συνήθως δύσκολα θέτει τη διάγνωση και δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση (Ράπτης 1998). Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος συνήθως αργεί γιατί είναι ασυμπτωματικός λόγω των εφεδρειών που έχει το ήπαρ (Ράπτης 1998). Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνωμα παραμένει ένας βασικός στόχος για τη βελτίωση της κακής πρόγνωσης αυτής της μορφής καρκίνου του ήπατος (Lau and Lai 2008). Η έγκαιρη διάγνωση αφήνει ανοικτή τη δυνατότητα μιας χειρουργικής θεραπείας, μέσω εκτομής ή μεταμόσχευσης. Τα μέσα θεραπείας για το ΗΚΚ είναι η χειρουργική εξαίρεση (Gkrilias 2009), η μεταμόσχευση ήπατος (Gkrilias 2009), ο χημειο-εμβολιασμός (Ράπτης 1998) και ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (Ράπτης 1998).

Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος φαίνεται να είναι κυρίαρχος και πρέπει να μελετηθεί διεξοδικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ΗΚΚ οφείλεται στους ιούς ηπατίτιδας Β και C, καθώς και στην παχυσαρκία, τον αλκοολισμό και την κίρρωση του ήπατος.

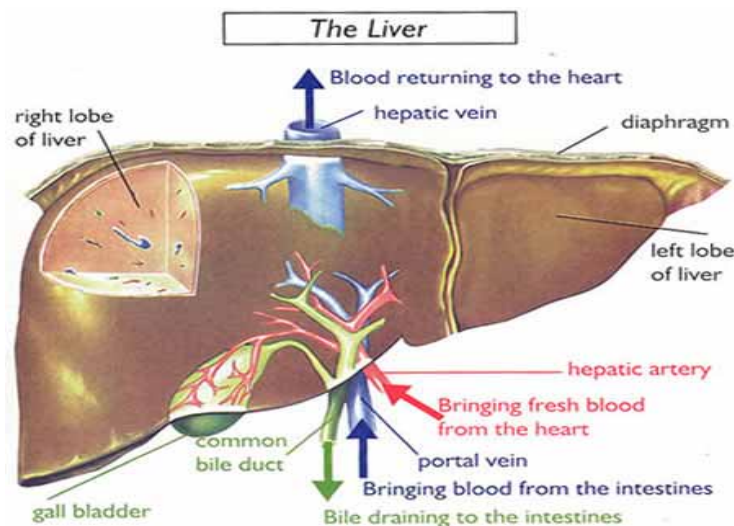
Η έκθεση σε αφλατοξίνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΗΚΚ αφού αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου (Camargo et al 2011, Alpsy and Yalva 2011) Ανευρίσκεται σε τροφές όπως τα φυστίκια, τα δημητριακά, η σίκαλη, το καλαμπόκι κ.α. τα οποία δεν αποθηκεύονται σε σωστές θερμοκρασίες και τελικά μολύνονται από τις αφλατοξίνες. Ταυτόχρονα, η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, η παχυσαρκία, η υπερμετρική κατανάλωση αλκοόλ, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων και πολυακόρεστων λιπών, (Alpsy and Yalva 2011) τα νιτρικά άλατα και οι διοξίνες που υπάρχουν σε συντηρητικά τροφίμων φαίνεται να ευνοούν την ανάπτυξη του ΗΚΚ (Camargo et al 2011, Ναλμπαντίδης et al 2011). Αντίθετα, τροφές που περιέχουν, σελήνιο, χολίνη, μαγνήσιο, πολυφαινόλες (πράσινο τσάι, καφές, κόκκινο κρασί), οι ισοφλαβόνες, τα προβιοτικά, η βιταμίνη Κ, οι φυτικές ίνες, τα φρούτα, τα λαχανικά αλλά και τροφές όπως το γάλα, το γιαούρτι, το άσπρο κρέας και τα αυγά φαίνεται να ασκούν μία προστατευτική δράση έναντι του ΗΚΚ (Camargo et al 2011, Montella et al 2011 Ναλμπαντίδης et al 2011).

Κεφάλαιο 1^ο : Ήπαρ

1.1 Ανατομία ήπατος

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο του ανθρώπινου σώματος (Μουτσόπουλος 1991, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Ellis 2011) και ο κύριος τόπος μεταβολισμού πρακτικά όλων των συστατικών που εισέρχονται στον οργανισμό (Ράπτης 2008) μέσω της επεξεργασίας της σπλαχνικής κυκλοφορίας για την ελεγχόμενη κατανομή στους ιστούς και μέσω της εξωηπατικής ή συστηματικής κυκλοφορίας (Liu and Crawford 2004) (Εικόνα 1). Έχει βάρος 1200-1800 γρ (Ζαμπέλας 2007, Ράπτης 2008, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000) και είναι από τα σημαντικότερα όργανα μεταβολισμού στο σώμα (Geown 2008, Campbell 2006). Εντοπίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς (Μουτσόπουλος 2000, Campbell 2006), κατω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος και κάτω από το θωρακικό κλωβό (Μουτσόπουλος 2000). Παρεμβάλλεται μεταξύ της επιφάνειας του γαστρεντερικού σωλήνα (Ράπτης 2008). Έχει σφηνοειδές σχήμα (Liu and Crawford 2004, Campbell 2006) καταλαμβάνοντας το δεξιό υποχόνδριο (Ζαμπέλας 2007, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006), το μεγαλύτερο μέρος του επιγαστρίου και επεκτείνεται στο αριστερό υποχόνδριο (Liu and Crawford 2004, Campbell 2006). Η άνω επιφάνεια του αφορά εξ ολοκλήρου τη διαφραγματική επιφάνεια και συνεπώς το διάφραγμα και την κάτω επιφάνεια που στρέφεται προς τα υπόλοιπα όργανα της κοιλιάς και η οποία εφάπτεται του κοιλιακού οισοφάγου, του στομάχου, άνω του δωδεκαδακτύλου και των νεφρών (Ellis 2011).

Εικόνα 1: Το ήπαρ



Αποτελείται από 2 λοβούς, τον αριστερό λοβό και τον δεξιό λοβό, καθώς και το παρέγχυμα (ηπατοκύτταρα και κύτταρα δικτυοενδοθηλιακού συστήματος) (Ζαμπέλας

2007, Campbell 2006). Κάθε λοβός έχει διαφορετική αγγείωση, όμως εξωτερικά καλύπτονται και οι 2 από την ίδια κάψα (Μουτσόπουλος 1991) ονομαζόμενη Glisson η οποία αποτελείται από το σπλαχνικό περιτόναιο και ένα υποκείμενο ρηχά δικτυο συνδετικού ιστού (Liu and Crawford 2004). Κάθε λοβός δέχεται αρτηριακό αίμα από την ηπατική αρτηρία και πυλαίο φλεβικό αίμα που το μεταφέρει συλλέγοντας το από τα τριχοειδή του πεπτικού σωλήνα, (Ζαμπέλας 2007, Hansen and Koerppen 2004) και το οποίο είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά (Geown 2008).

Το παρέγχυμα του ήπατος αποτελείται από δοκίδες ηπατοκυττάρων, οι οποίες στηρίζονται στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα (Μουτσόπουλος 2000). Οι δοκίδες διαχωρίζονται μεταξύ τους μέσω των κολποειδών στα οποία γίνεται η ανάμειξη του αίματος ηπατικής αρτηρίας και πυλαίας φλέβας προς την κεντρική φλέβα (Μουτσόπουλος 2000).

Το ήπαρ εκτός από τα ηπατοκύτταρα που είναι πολυγωνικά (Μουτσόπουλος 1991), και αποτελούν το 80% του πληθυσμού των κυττάρων του (Liu and Crawford 2004) περιέχει και τα ενδοθηλιακά κύτταρα που αφορίζουν το τοίχωμα των κολποειδών, τα μακροφάγα κύτταρα του Kupffer, τα λιποκύτταρα (Μουτσόπουλος 2000, Μουτσόπουλος 1991), τα κύτταρα 'pit' και τα επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τα χολλαγγεία (Μουτσόπουλος 1991).

Τα κύτταρα του Kupffer έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες και συμμετέχουν στον καταβολισμό των ερυθροκυττάρων (Μουτσόπουλος 1991), αποτελούν μακροφάγα κύτταρα των ιστών που συνδέονται με το ενδοθήλιο στα αιμοφόρα αγγεία και έρχονται σε επαφή με σχεδόν όλο το αίμα που προέρχεται από το γαστρεντερικό, γεγονός που μπορεί να περιέχει ενδοτοξίνες-βακτήρια (Campbell 2006) και αποτελούν το 1/3 των δικτυοηπατοκυττάρων (Μουτσόπουλος 2000). Βρίσκονται στο κολποειδές διάστημα (Μουτσόπουλος 2000), όπου μεταξύ των κολποειδών παρεμβάλλεται μόνο μία σειρά ηπατοκυττάρων ώστε να γίνεται ανταλλαγή ουσιών με το πλάσμα. Πολυάριθμα μακροφάγα εδράζονται στον αυλό των κολποειδών με αποστολή τη φαγοκυττάρωση μικροβίων, τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων και την παραγωγή ουσιών όπως προσταγλαδίνες, αυξητικοί παράγοντες και πεπτιδάσες (Ράπτης 2008).

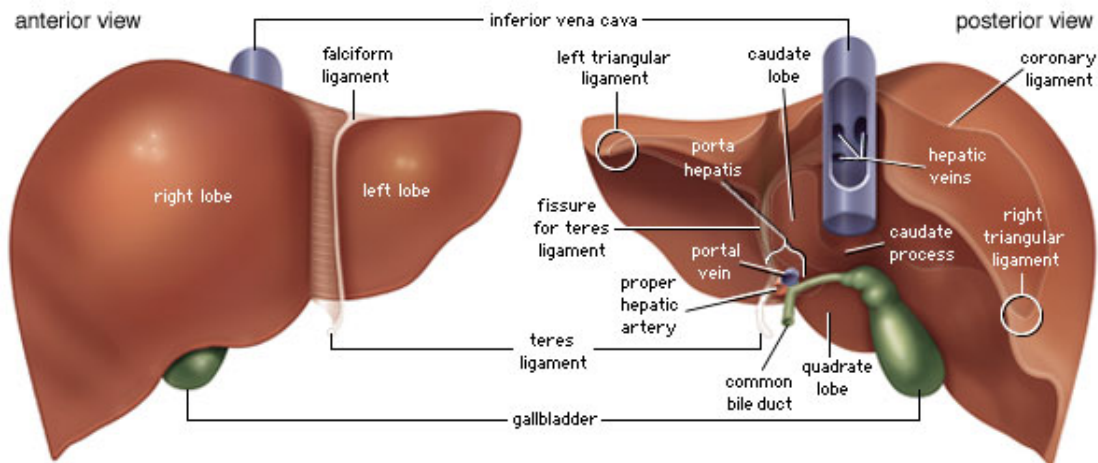
Τα λιποκύτταρα συμμετέχουν στην ηπατική μεταφορά (Μουτσόπουλος 1991) και αποθήκευση λίπους (Μουτσόπουλος 2000) συμμετέχοντας στο μεταβολισμό της βιταμίνης A (Μουτσόπουλος 2000) και την αποθήκευσή της, καθώς και στην ινδογονογένεση (Μουτσόπουλος 1991) και εντοπίζονται στο χώρο μεταξύ των ηπατοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων (Μουτσόπουλος 2000) και ο οποίος χώρος είναι τεράστιος ανά μεταξύ τους (Campbell 2006).

Τα ηπατοκύτταρα οργανώνονται στα λοβία (Liu and Crawford 2004). Η ανατομική και λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λοβίο. (Ράπτης 2008)

Κάθε λόβιο είναι εξαγωνικό (Liu and Crawford 2004), οι γωνίες των οποίων αφορίζονται από τις πυλαίες τριάδες (κλειστοί χώροι που περιέχουν ένα πυλαίο φλεβίδιο, ένα ηπατικό αρτηρίδιο και ένα χοληφόρο τριχοειδές) (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000), τα παρακείμενα ηπατοκύτταρα αποτελούν τις οριακές δοκίδες, η διάσπαση των οποίων αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό δείκτη για ορισμένα ηπατικά νοσήματα (Μουτσόπουλος 2000).

Μία άλλη ομάδα στενών σωληνίσκων (χοληφόρων) εκβάλλουν προς τους χοληφόρους πόρους όπου μέσω αυτής της οδού το ήπαρ εκκρίνει χολή (Geown 2008). Συγκεκριμένα οι χοληφόροι πόροι συμπορεύονται με την ηπατική αρτηρία και πυλαία φλέβα και η χολή συγκεντρώνεται στη χοληδόχο κύστη, αποθηκεύεται και συμπυκνώνεται (Hansen and Koerppen 2004). Η ανατομική δομή του ήπατος είναι κατάλληλη για τις λειτουργίες του (Liu and Crawford 2004).

Εικόνα 2: Ανατομική δομή και αιμάτωση ήπατος



© 2003 Encyclopædia Britannica, Inc.

Σημαντική ιδιαιτερότητα του ήπατος είναι ότι αιματώνεται από 2 συστήματα: την ηπατική αρτηρία (25%) (Hansen and Koerppen 2004, Liu and Crawford 2004, Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000) που παρέχει αρτηριακό αίμα και η οποία είναι σημαντική για την παροχή οξυγόνου στο ήπαρ και για την αιμάτωση του συστήματος των χοληφόρων, (Μουτσόπουλος 2000) και την πυλαία φλέβα (75%) που περιέχει πυλαίο φλεβικό αίμα και το οποίο προέρχεται από τον πεπτικό σωλήνα (Hansen and Koerppen 2004, Liu and Crawford 2004, Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000) και το σπλήνα, οδηγώντας το στο ήπαρ για περαιτέρω επεξεργασία (Ράπτης 2008) δίνοντας μια ιδιαίτερη θέση στον έλεγχο του μεταβολισμού (Campbell 2006) (Εικόνα 2).

Η πυλαία φλέβα σχηματίζει μία κοίτη τριχοειδών όπου κάθε ηπατοκύτταρο δέχεται άμεσα το αίμα της πυλαίας (Μουτσόπουλος 2000). Η συνολική ροή του αίματος σε κατάσταση ηρεμίας είναι περίπου 1500ml/min (δηλαδή 25-30% της

καρδιακής παροχής). (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000). Το αίμα μετακινείται από την πυλαία φλέβα και τους κλάδους των ηπατικών αρτηριδίων μέσα από τα ηπατικά κολποειδή προς την κεντρική φλέβα και από εκεί ρέει μέσα στις ηπατικές φλέβες (Hansen and Koerppen 2004, Liu and Crawford 2004). Οι φλέβες του ήπατος συγκεντρώνουν τελικά το αίμα σε ένα φλεβικό συστημά διεξαγωγής της ηπατικής λειτουργίας, το οποίο εκβάλλει τελικά σε τρεις κύριους κλάδους (δεξιά, κεντρική, αριστερά ηπατική φλέβα) (Ellis 2011, Liu and Crawford 2004). Η παροχέτευση του αίματος γίνεται μέσω των ηπατικών φλεβών προς την κάτω κοίλη φλέβα (Ράπτης 2008, Ellis 2011, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006). Η αριστερά και κεντρική ηπατική φλέβα συχνά ενώνονται, σχηματίζοντας ένα κοινό κορμό πριν την είσοδο στην κάτω κοίλη φλέβα (Liu and Crawford 2004).

Οι ηπατικές φλέβες μεταφέρουν τις παγκρεατικές ορμόνες, την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000), τη σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο στο ήπαρ (Μουτσόπουλος 2000). Οι συγκεντρώσεις αυτών των ορμονών είναι πολύ υψηλότερες στο ήπαρ σε σχέση με την συστηματική κυκλοφορία και έτσι τα ηπατικά κύτταρα εκτίθενται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από τους υπόλοιπους ιστούς του σώματος (Campbell 2006).

1.2 Φυσιολογία ήπατος

Το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό έλεγχο του σώματος (Campbell 2006, Liu and Crawford 2004). Οι λειτουργίες του φυσιολογικού ήπατος είναι:

1. Παραγωγή ενέργειας:

- ❖ Μεταβολισμός υδατανθράκων (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Stevens and Low 1998), λειτουργίες παραγωγής γλυκόζης, λειτουργίες αποθήκευσης γλυκόζης με την μορφή γλυκογόνου (Μουτσόπουλος 1991, Campbell 2006), μεταβολισμός λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Stevens and Low 1998), ελεύθερη χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια, τριγλυκερίδια (Μουτσόπουλος 1991).
- ❖ Μεταβολισμός πρωτεϊνών (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 1991): αμινοξέα, πρωτεΐνες ορού, λευκωματίνη, παράγοντες πήξης όπως ινωδογόνο προθρομβίνη και παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII και XIII (Μουτσόπουλος 1991), τρανσφερρίνη (β-σφαιρίνη), σερουλοπλασμίνη (α2-σφαιρίνη), Α-1-αντιθρυψίνη (α1-σφαιρίνη), Φερίτίνη (β-σφαιρίνη), Απτοσφαιρίνη (α2-σφαιρίνη), Λιποπρωτεΐνες

(α1-σφαιρίνη και β-σφαιρίνη), Αιμοπηκτίνη (β-σφαιρίνη) (Μουτσόπουλος 1991)

- ❖ Μεταβολισμός φαρμάκων και ορμονών (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Stevens and Low 1998): εξωγενών ουσιών όπως τοξίνες ή φάρμακα, ενδογενών ουσιών όπως ορμόνες, καταβολισμός ινσουλίνης, γλυκαγόνης, αυξητικής ορμόνης, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, προγεστερόνη, παραθορμόνη, εντερικές ορμόνες, καταβολισμός ορμονών θυρεοειδούς, αντιδιουρητικής ορμόνης, ωχρονοτρόπου ορμόνης, τεστοστερόνης, αλδοστερόνης, ωκυτοκίνη, θυρεοτρόπος ορμόνη, ορμόνη που εκλύει TSH(TRH) (Μουτσόπουλος 1991).
2. Πρωτεινοσύνθεση: Σύνθεση και έκκριση των πρωτεϊνών του πλάσματος όπως λευκωματίνη, παράγοντες πήξης, (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Stevens and Low 1998) απολιποπρωτεΐνες, αγγειοτενσινογόνο και ανάλογος με ινσουλίνη-αυξητικός παράγοντας I (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006), οι συνδεδεμένες με το σίδηρο και το χαλκό πρωτεΐνες και ορισμένες πρωτεΐνες οξείας φάσης (Stevens and Low 1998), καθώς και ένας σημαντικός επεξεργαστής των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών όπως λιποπρωτεϊνών (Liu and Crawford 2004, Campbell 2006)
 3. Λειτουργίες σχηματισμού υδατοδιαλυτών ενώσεων, μεταφοράς και αποθήκευσης: Σύνθεση και έκκριση VLDL και προ-HDL λιποπρωτεϊνών, σύνθεση και έκκριση διαφόρων πρωτεϊνών φορέων (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000), πρόσληψη και αποθήκευση βιταμινών A,D,B₁₂, και φυλλικού οξέως (Stevens and Low 1998, Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000), αποθήκευση γλυκογόνου, σίδηρος, χαλκός (Stevens and Low 1998).
 4. Προστατευτικές λειτουργίες και λειτουργίες κάθαρσης: Λειτουργίες φαγοκυττάρωσης και ενδοκυττάρωσης των κυττάρων του Kupffer (Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000), λειτουργία ενδοκυττάρωσης των ηπατοκυττάρων, μεταβολισμός αμμωνίας- κάθαρση αμμωνίας μέσω του κύκλου της ουρίας, κάθαρση φαρμάκων διά των μικροσωμιακών οξειδασών και των συστημάτων σύζευξης, ηπατοκυτταρική σύνθεση και απομάκρυνση γλουταθειόνης, κάθαρση πυλαίας κυκλοφορίας από νεκρά κύτταρα και πρωτεΐνες, ορμόνες, φάρμακα και ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης, κάθαρση πυλαίας κυκλοφορίας από βακτήρια και αντιγόνα (Μουτσόπουλος 2000).
 5. Παραγωγή και έκκριση χολής (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004, Campbell 2006, Stevens and Low 1998) που περιέχει χοληστερόλη, χολερυθρίνη, χαλκό (Liu and Crawford 2004).

6. Μεταβολισμός και απέκκριση φαρμάκων-Αποτοξίνωση (Liu and Crawford 2004, Stevens and Low 1998, Campbell 2006). Στο ήπαρ αποτοξινώνονται πολλοί μεταβολίτες, ιδίως νιτρώδη στοιχεία, ορμόνες και φάρμακα (Stevens and Low 1998).
7. Πήξη (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004)
8. Ενεργοποίηση βιταμίνης D (Geown 2008).
9. Κρίσιμο στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού μέσω των μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (Liu and Crawford 2004).
10. Σημαντικός παραγωγός θερμότητας του σώματος (Liu and Crawford 2004).
11. Αδρανοποίηση ή αποβολή διαφόρων εξωγενών (στεροειδείς ορμόνες, αμμωνία) ή ενδογενών ουσιών (κυττόχρωμα P-450, αναχθείσα γλουταθειόνη) (Ράπτης 2008)
12. Αποθήκευση βιταμινών και μετάλλων (Geown 2008).
13. Παραγωγή ουρίας (Ζαμπέλας 2007)
14. Εξωκρινείς εκκρίσεις: Χολικά άλατα, όξινα ανθρακικά ιόντα, οργανικά απόβλητα, ιχνοστοιχεία.
15. Έκκριση ενζύμων και όξινων ανθρακικών ιόντων.
16. Έκκριση μή πεπτικών ουσιών (ενδοκρινής λειτουργία)
17. Πέψη νουκλεϊνικών οξέων.
18. Ουδετεροποίηση του HCL που προωθείται από το στόμαχο στο λεπτό έντερο. (Vander et al 2001).

1.3.Μεταβολισμός και λειτουργίες ήπατος

Η σύνθεση, ο μεταβολισμός και η επεξεργασία των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών γίνονται κυρίως στο ήπαρ. Ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού σε ενέργεια ή σε δομικά μόρια, τα παραπάνω προϊόντα προσλαμβάνονται από ή αντίθετα αποδίδονται στην κυκλοφορία του αίματος (Μουτσόπουλος 2000). Οι βιοχημικές αντιδράσεις στο ήπαρ μπορούν να ταξινομηθούν σε ζεύγη αντίθετων ενεργειών δηλαδή στη σύνθεση αλλά και ταυτοχρονα στην διάσπαση του γλυκογόνου, των αμινοξέων ή των λιπαρών οξέων και τα οποία καθορίζονται ως προς το ποιά θα επικρατήσει, βάσει ορμονών (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, γλυκοκορτικοειδη) (Geown 2008).

1.3.1 Παραγωγή ενέργειας

➤ Μεταβολισμός υδατανθράκων

Το ήπαρ πρωτοστατεί στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων (Μουτσόπουλος 1991, Geown 2008, Ράπτης 2008) και ιδιαίτερα στη διατήρηση των σταθερών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, η οποία ελέγχεται από τα επίπεδα ορμονών όπως της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, (Ράπτης 2008, Campbell 2006) και κάτω από συνθήκες στρές (π.χ. τραύμα, σηψαιμία) (Campbell 2006) της αυξητικής ορμόνης και των κατεχολάμινων (Ράπτης 2008, Campbell 2006).

Θεωρείται το βασικότερο όργανο που προλαμβάνει την πτώση του σακχάρου στο αίμα στις περιόδους αστίας. Παραλαμβάνει περίπου το 50% της γλυκόζης από την κυκλοφορία, που απορροφάται από το έντερο και την μετατρέπει σε γλυκογόνο κατά 5% και σε τριγλυκερίδια κατά 35%. Αποτελεί ένα σημαντικό σημείο σύνθεσης και διάσπασης του γλυκογόνου (Μουτσόπουλος 1991, Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000). Συγκεκριμένα μετά από γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες απορροφάται (Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000) και αποθηκεύεται μεγάλη ποσότητα γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογονογένεση) (Μουτσόπουλος 1991, Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000, Stevens and Low 1998) αλλά έπειτα γίνεται και η μετάτροπή του γλυκογόνου (Μουτσόπουλος 1991, Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000) το οποίο ισοδυναμεί με την ενέργεια που θα χρειαστεί τις επόμενες 12 ώρες και μετατρέπεται σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση) (Μουτσόπουλος 1991, Geown 2008, Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000), με κύριο ρόλο στις διαδικασίες αυτές, του ενζύμου γλυκοκινάσης που υπάρχει στο ήπαρ και καταλύει τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης στη θέση 6 ανοίγοντας το δρόμο για αυτές τις διαδικασίες (Ράπτης 2008).

Στο ήπαρ ακόμη πραγματοποιείται η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές ουσίες (Μουτσόπουλος 1991) όπως αμινοξέα, γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ και άλλα οξέα (γλυκονογένεση) (Ράπτης 2008, Ζαμπέλας 2007), η οποία διεγείρεται από την έλλειψη της ινσουλίνης και τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης (Stevens and Low 1998) και η παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων μέσω της γλυκόλυσης και μέσω του κύκλου των τρικαρβοξυλικών οξέων (Μουτσόπουλος 2000). Σε αυτό ακόμη πραγματοποιείται και ο μεταβολισμός των υπολοίπων εξοζών και κυρίως της φρουκτόζης καθώς επίσης των δισακχαριτών και της γαλακτόζης (Μουτσόπουλος 1991).

Οι παραπάνω διαδικασίες φαίνεται να εξαρτώνται από ορμόνες. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη διεγείρεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του γεύματος προάγοντας έτσι τη σύνθεση του γλυκογόνου ενώ η γλυκαγόνη διεγείρεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος τείνουν να ελαττωθούν και έτσι προάγει την διάσπαση του γλυκογόνου (Geown 2008). Η σχέση μεταξύ της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης είναι σημαντική για την πείνα (Stevens

and Low 1998). Επομένως η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα διατηρείται σταθερή, παρά τις απότομες και ευρείες μεταβολές στο ρυθμό πρόσληψης (π.χ. κατά την πέψη και την απορρόφηση από το έντερο) και στο ρυθμό κατανάλωσης αυτής (π.χ. κατανάλωση γλυκόζης από τους ιστούς) (Μουτσόπουλος 2000).

Σε άτομα όμως με παθήσεις του ήπατος παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη (Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 1991) ή μειωμένος καταβολισμός ή και αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και έτσι υπεργλυκαμία συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης σε περιόδους νηστείας ή μετά το γεύμα (Μουτσόπουλος 1991).

➤ **Μεταβολισμός αμινοξέων και πρωτεϊνών**

Οι πρωτεΐνες υδρολύονται σε αμινοξέα, διπεπτίδια και απορροφούνται. Έτσι το ήπαρ αποκτά το ήμισυ των ενεργειακών απαιτήσεων από την οξείδωση των πρωτεϊνών (Ζαμπέλας 2007). Ο κύριος όγκος των μεταβολικών διεργασιών που αφορούν τα αμινοξέα επιτελείται στο ήπαρ (Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 1991). Αποτελεί την κύρια θέση οξειδωτικής απαμίνωσης και τρανσαμίνωσης των αμινοξέων (Lain Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000, Geown 2008), όπου χάρη σε αυτές τις αντιδράσεις μετακινούνται αμινοομάδες από το ένα μόριο στο άλλο και επιτυγχάνεται η παραγωγή συστατικών απαραίτητων και δομικών για το μεταβολισμό των υδατανθράκων και της σύνθεσης αμινοξέων (Μουτσόπουλος 2000, Ράπτης 2008).

Στη διάρκεια του μεταβολισμού των αμινοξέων παράγεται αμμωνία που είναι τοξική για τα κύτταρα του οργανισμού και τη μετατρέπει σε ουρία, η οποία δεν είναι τοξική (Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000), μέσω του κύκλου της ουρίας (Μουτσόπουλος 2000, Μουτσόπουλος 1991) που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό απομάκρυνσης της περίσσειας αζώτου που προέρχονται από αμινοξέα που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή ενέργειας και την νεογλυκογένεση (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 2000). Το ήπαρ αποτελεί μείζονα θέση μεταβολισμού πρωτεϊνών, με την αναπαραγωγή της ουρίας (Stevens and Low 1998). Μόνο σε βαριές περιπτώσεις ηπατικής βλάβης μειώνεται η σύνθεση της ουρίας με αποτέλεσμα την αύξηση της αμμωνίας (Μουτσόπουλος 1991). Μερικά από τα σημεία και τα συμπτώματα χρόνιων ηπατικών νοσημάτων οφείλονται στην ανεπάρκεια σύνθεσης των ζωτικών αυτών πρωτεϊνών ορού (Stevens and Low 1998).

Μετά το γεύμα το ήπαρ προσλαμβάνει περίπου 50% έως 65% των αμινοξέων από την πυλαία κυκλοφορία (Ζαμπέλας 2007). Όταν η διαθεσιμότητα τους υπερβεί τις ανάγκες, η περίσσεια διασπάται. Αντίθετα, τα διακλαδισμένης αλυσίδας αμινοξέα περνούν στο μυικό και λιπώδη όπου μεταβολίζονται. Η περίσσεια αυτών χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των μη απαραίτητων αμινοξέων που χρειάζονται

στην αυξημένη πρωτεϊνσύνθεση μετά από γεύμα που περιέχει πρωτεΐνες (Ζαμπέλας 2007).

Κατά το στάδιο της νηστείας ή της έντονης άσκησης ο κύκλος γλυκόζης-αλανίνης αποτελεί τρόπο απομάκρυνσης του αζώτου που προέρχεται από τον καταβολισμό των αμινοξέων στους μύες σε περιόδους αυξημένης πρωτεόλυσης και μεταφέρεται στο ήπαρ όπου μετατρέπεται σε γλυκόζη μέσω της νεογλυκογένεσης. Η γλυκόζη με τη σειρά της επιστρέφει στους μύες για παραγωγή ενέργειας (Ζαμπέλας 2007).

Το ήπαρ είναι η κύρια θέση γλυκονεογένεσης, δηλαδή την παραγωγή γλυκόζης από αμινοξέα, (Ζαμπέλας 2007, Geown 2008) γαλακτικό οξύ και λιποπρωτεϊνών (Ζαμπέλας 2007). Η διαδικασία αυτή ελέγχεται από ορμόνες και ενεργοποιείται από την γλυκαγόνη, όταν τα επίπεδα γλυκόζης τείνουν να ελαττωθούν (Geown 2008).

➤ **Μεταβολισμός λιπών**

Τα λιπίδια μετά την απορρόφησή τους δεν εισέρχονται στο συκώτι, ωστόσο το ήπαρ αποκτά μεγάλο μέρος αναγκών ενέργειας από το λίπος. Συγκεκριμένα, τα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη απορροφώνται, επανεστεροποιούνται και μεταφέρονται ως χυλομικρά (Campbell 2006). Το ήπαρ παραλαμβάνει από την κυκλοφορία και αποδομεί τα υπολείμματα των χυλομικρών και μέρος των ενδιάμεσων λιποπρωτεϊνών (IDL) (Ράπτης 2008). Τα κυριότερα λιπίδια που κυκλοφορούν στο πλάσμα είναι η ελεύθερη χοληστερόλη, οι εστέρες χοληστερόλης, τα φωσφολιπίδια και τα τριγλυκερίδια (Μουτσόπουλος 1991).

Το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με τρεις τρόπους, με οξείδωση των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετονοσωμάτων ή CO₂ (Μουτσόπουλος 1991, Μουτσόπουλος 2000), με παραγωγή λιπαρών οξέων από περίσσεια μη λιποειδικών πρόδρομων όπως γλυκόζης ή αμινοξέων και με παραγωγή τριγλυκεριδίων και φωσφολιπιδίων (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 1991).

Τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι εστεροποιημένα με γλυκερίνη σε μορφή τριγλυκεριδίων, αποθηκεύονται στα ηπατοκύτταρα για τις μελλοντικές ενεργειακές ανάγκες του ήπατος. Το ήπαρ αποτελεί μια σημαντική θέση σύνθεσης λιποπρωτεϊνών (Geown 2008), συγκεκριμένα, της VLDL και της HDL, ενώ παράλληλα παραλαμβάνει άλλες λιποπρωτεΐνες (Ράπτης 2008) (έκκριση HDL και επαναπρόσληψη LDL) από το πλάσμα, ως μηχανισμούς απομάκρυνσης από την κυκλοφορία της περίσσειας χοληστερόλης (Μουτσόπουλος 2000)

Στο ήπαρ, γίνεται η σύνθεση δύο ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, της λεκιθινο-χοληστερολ-ακυλ-τρανσφεράσης (LCAT), υπεύθυνη για την εστεροποίηση της χοληστερόλης στο πλάσμα και της ηπατικής λιπάσης που διασπά τα τριγλυκερίδια στην επιφάνεια των ηπατικών κολποειδών (Ράπτης 2008). Επίσης η χοληστερόλη συντίθεται (Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000) κατά 80% από ακετυλοσυνένζυμο Α μέσω μιας μεταβολικής οδού που συνδέει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων με τον μεταβολισμό των λιπών (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 2000). Η χοληστερόλη χρησιμεύει σε πολλούς μεταβολικούς δρόμους συμπεριλαμβανόμενης και της παραγωγής χολικών οξέων στο ίδιο το ήπαρ (Geown 2008). Συντίθεται κατεξοχήν από τα ηπατοκύτταρα διότι χρειάζεται για την έκκριση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (Μουτσόπουλος 1991, Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000).

Τα τριγλυκερίδια αλλά και η χοληστερόλη που συντίθενται στο ήπαρ παραλαμβάνονται από την VLDL και εκκρίνονται προς το πλάσμα. Το ήπαρ συμβάλλει σημαντικά στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από το πλάσμα αφού τα ηπατοκύτταρα είναι από τα πλουσιότερα σε υποδοχείς της LDL (Ράπτης 2008). Ακόμη σε αυτό γίνεται η επεξεργασία των διαιτητικών ινών προς λιποπρωτεΐνες, οι οποίες εισέρχονται στο αίμα για τον περιφερικό μεταβολισμό (Stevens and Low 1998).

Κατα τη διάρκεια του γεύματος, η γλυκόζη του ήπατος μετατρέπεται σε λιπαρά οξέα, τα οποία μεταφέρονται στον λιπώδη ιστό του σώματος όπου γίνονται εστέρες με γλυκερόλη και εναποθηκεύονται ως τριγλυκερίδια (Stevens and Low 1998).

Κατα τη διάρκεια της νηστείας απελευθερώνονται από τις αποθήκες λίπους, λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται στο ήπαρ παρέχοντας ATP απαραίτητο για τη γλυκονεογένεση, ενώ η γλυκερόλη δρά ως υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση (Stevens and Low 1998)

Επίσης, το ήπαρ συνθέτει ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) όταν υπάρχει αυξημένη προσφορά υδατανθράκων, αλλά παραλαμβάνει και ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία έχουν απελευθερωθεί από την διάσπαση τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού από την επίδραση ορισμένων ορμονών όπως η αδρεναλίνη και τα γλυκοκορτικοειδή (Ράπτης 2008).

1.3.2. Πρωτεινόςύνθεση

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο σημείο σύνθεσης των πρωτεϊνών του πλάσματος όπως αλβουμίνη (λευκωματίνη) (Μουτσόπουλος 1991, Stevens and Low 1998, Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000), η οποία συμβάλλει σημαντικά στην κωλλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος, ο ρυθμός συνθέσεως της μειώνεται επί νηστείας και αυξάνεται όταν υπάρχει παθολογική απώλεια λευκώματος (Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000) καθώς και στη σύνθεση ή μεταφορά ποικίλων ουσιών, (Ράπτης 2008, Μουτσόπουλος 2000) οργανικών ανιόντων και κατιόντων, ορμονών, τρυπτοφάνης, χολερυθρίνης (Μουτσόπουλος 1991), ιχνοστοιχείων, φαρμάκων, λιπαρών οξέων (Ράπτης 2008), απολιποπρωτεϊνών, αγγειοτενσινογόνου, ανάλογου με ινσουλίνη-αυξητικού παράγοντα και παραγόντων πήξης (Μουτσόπουλος 2000) όπως ινωδογόνο, προθρομβίνη (Ζαμπέλας 2007) και παραγόντων V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII (η σύνθεση ορισμένων από αυτά προυποθέτουν τη φυσιολογική απορρόφηση της λιποδιαλυτής βιταμίνης K), οι συνδεδεμένες με τον σίδηρο και το χαλκό πρωτεΐνες και πρωτεΐνες οξείας φάσης (Stevens and Low 1998). Άλλες πρωτεΐνες που συντίθεται στο ήπαρ είναι η τρανσφερίνη (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 1991), η σερουλοπλασμίνη, η α-1-αντιθρυψίνη (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 1991), οι σφαιρίνες α και β, η κυανοπλασμίνη (Ζαμπέλας 2007), η φερριτίνη, η απτοσφαιρίνη, (Μουτσόπουλος 1991), οι λιποπρωτεΐνες (Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 1991), και η αιμοπηκτίνη (Μουτσόπουλος 1991).

Το ήπαρ μέσω των παραπάνω πρωτεϊνών παίζει σημαντικό ρόλο όχι τόσο στη κωλλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος αλλά και στη ρύθμιση της πήκτικότητας του αίματος, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στη σωματική ανάπτυξη και στον μεταβολισμό (Μουτσόπουλος 2000).

Σε βλάβες του ήπατος υπάρχει αύξηση ορισμένων πρωτεϊνών στο πλάσμα όπως ινωδογόνου, απτοσφαιρινών, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, α-1-αντιθρυψίνης και άλλων α και β σφαιρινών (Μουτσόπουλος 1991).

1.3.3 Σύνθεση χολής

Τα ηπατοκύτταρα παράγουν χολή (Ζαμπέλας 2007, Campbell 2006, Μουτσόπουλος 2000) μέσα στα χοληφόρα τριχοειδή και το ήπαρ εκκρίνει περίπου 500ml/ημερα, που κυκλοφορεί 3 φορές (Campbell 2006, Hansen and Koerppen 2004, Μουτσόπουλος 2000). Συλλέγεται στο σύστημα των χοληφόρων και τελικά εκκρίνεται στο δωδεκαδάκτυλο μέσω του χοληδόχου πόρου (Μουτσόπουλος 2000). Η χολή ρέει από τα χοληφόρα τριχοειδή στα ενδολόβια σωληνάκια και μετά εισέρχονται μέσα στους χοληφόρους πόρους που συμπορεύουν με την πυλαία φλέβα και τους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας (Hansen and Koerppen 2004). Ο κύριος

ρόλος της χολής είναι η μετατροπή μη διαλυτών ουσιών σε υδατοδιαλυτές ενώσεις μέσω της γαλακτοποίησης (Μουτσόπουλος 2000). Τα ενδοκυττάρια γεγονότα σε συνδυασμό με εξωκυττάρια και διακυττάρια διαδικασίες αποτελούν κρίκους μιας αλυσίδας που καταλήγει στην παραγωγή του διαλύματος χολής (Ζαμπέλας 2007).

Η χολή περιέχει χολικά άλατα που είναι σημαντικά για τη διευκόλυνση της πέψης, της απορρόφησης και της γαλακτοποίησης των λιπών στο δωδεκαδάκτυλο (Geown 2008, Μουτσόπουλος 2000), καθώς και για τη μετατροπή των υδατοδιαλυτών ενώσεων με σκοπό την πρόσληψή τους από τα εντεροκύτταρα (Μουτσόπουλος 2000), χρωστικές που προέρχονται από την διάσπαση της αιμοσφαιρίνης και προϊόντα του μεταβολισμού της αιμοσφαιρίνης, της χοληστερόλης και της αλκαλικής φωσφατάσης καθώς και άλλες στεροειδείς ορμόνες όπως και μια σειρά από φάρμακα (Geown 2008). Αφού φθάσουν στην τελική μοίρα του ειλεού, τόσο τα συζευγμένα όσο και τα μη συζευγμένα επαναρροφώνται από τα εντεροκύτταρα και μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας επανέρχονται στο ήπαρ (Μουτσόπουλος 2000).

Στο ήπαρ αποθηκεύονται το γλυκογόνο, ο σίδηρος, ο χαλκός και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, οι οποίες μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά σε περίπτωση νόσου (Stevens and Low 1998).

1.3.4. Πήξη

Το ήπαρ παράγει πολλούς από τους παράγοντες πήξης του πλάσματος συμπεριλαμβανόμενου της προθρομβίνης (II) και του ινωδογόνου (I) (Vander et al. 2001, Μουτσόπουλος 1991) καθώς και παράγοντες V, VI, VIII, IX, X, XI, XII, XIII. Η σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX, X (Μουτσόπουλος 1991) και των χολικών αλάτων (Vander et al. 2001) είναι απαραίτητα για την γαστρεντερική απορρόφηση της βιταμίνης K (Μουτσόπουλος 1991, Vander et al. 2001) η οποία με τη σειρά της χρειάζεται για την παραγωγή των αντιπηκτικών παραγόντων (Vander et al. 2001). Σε καταστάσεις που υπάρχει μεγάλη ηπατοκυτταρική καταστροφή τα επίπεδα στο πλάσμα των παραγόντων II, V, VII, IX και X είναι μειωμένα, ενώ είναι πολύ σπάνιο να βρεθούν χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (I) εκτός αν συνυπάρχει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Μουτσόπουλος 1991). Ανεπαρκής παραγωγή των παραγόντων πήξης προκαλεί διαταραχές στο μηχανισμό τόσο της ενδογενούς όσο και της εξωγενούς οδού πήξης. Η διαταραχή αυτή διαπιστώνεται εργαστηριακά με παράταση χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής. Όταν αυτή οφείλεται σε διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης K τότε η χορήγηση παρεντερικά βιταμίνης K διορθώνει την κατάσταση (Μουτσόπουλος 1991).

1.3.5. Αποτοξίνωση

Πολλές ουσίες που παράγονται στον οργανισμό υφίστανται στο ήπαρ χημικές μετατροπές που συχνά συνεπάγονται την αδρανοποίηση τους (Geown 2008, Ράπτης 2008), συμπεριλαμβανόμενων των στεροειδών ορμονών (κορτικοειδή, οιστρογόνα, προγεστερόνη) (Geown 2008), οι οποίες συνδεόνται με γλυκουρονική ρίζα, μετατρέπονται σε υδατοδιαλυτά παράγωγα που εύκολα αποβάλλονται από τους νεφρούς (Ράπτης 2008), των παραπροϊόντων του μεταβολισμού των πρωτεϊνών καθώς και μια ποικιλία ξένων μορίων. Επίσης, σε αυτό αποτοξινώνονται πολλοί μεταβολίτες, ιδίως νιτρικά στοιχεία, ορμόνες και φάρμακα (Stevens and Low 1998). Αποτελεί ένα χρήσιμο προστατευτικό μέτρο, αφού τοξικές ουσίες που απορροφούνται από το έντερο πρέπει να περάσουν από το ήπαρ πριν φτάσουν στο υπόλοιπο σώμα (Geown 2008). Σπουδαία είναι η συμβολή του ήπατος στην αδρανοποίηση και αποβολή της αμμωνίας η οποία σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι ιδιαίτερα τοξική σε αντίθεση με την παραγόμενη ουρία η οποία δεν είναι τοξική και αποβάλλεται εύκολα από τους νεφρούς (Ράπτης 2008).

Πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος του ήπατος και στο μεταβολισμό εξωγενών ουσιών, συγκεκριμένα του κύττωχρωματος P-450 και της αναχθείσας γλουταθειόνης. Ιδιαίτερη σημασία έχει το P-450 για το μεταβολισμό και την απέκκριση πολλών φαρμάκων. Ουσίες που διεγείρουν το P-450 είναι βαρβιτουρικά, ηρεμιστικά, αντισταμινικά, αναλγητικά, εντομοκτόνα, πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες κ.α. (Ράπτης 2008).

Η γλουταθειόνη βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις μέσα στα ηπατικά κύτταρα κυρίως με την αναχθείσα μορφή του (GSH) και ο βιολογικός της ρόλος έγκειται στην αδρανοποίηση οξειδωτικών ουσιών όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου ή ελευθέρων ριζών (Ράπτης 2008). Η γλουταθειόνη χρησιμεύει ως υπόστρωμα πολλών συζευκτικών αντιδράσεων φάσης II της αποτοξίκωσης των φαρμάκων (Μουτσόπουλος 2000).

Τα περισσότερα από τα ένζυμα που συμμετέχουν στην αποτοξίνωση και στην απέκκριση των φαρμάκων και άλλων ουσιών βρίσκονται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων. Αυτές οι μεταβολικοί οδοί συμμετέχουν όχι μόνο στο μεταβολισμό των φαρμάκων, αλλά και στο μεταβολισμό ενδογενών ουσιών (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004) (π.χ. χολερυθρίνης και χοληστερόλης) που είναι δύσκολο να αποβληθούν με άλλο τρόπο από τα κύτταρα (Μουτσόπουλος 1991, Μουτσόπουλος 2000). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αποτοξικωτική λειτουργία του ήπατος αφορά στη μετατροπή λιπόφιλων ουσιών σε περισσότερο υδρόφιλες ενώσεις. (Μουτσόπουλος 2000). Οι παραπάνω διαδικασίες είναι γνωστές ως βιομετατροπές, επιτρέπουν δε σε ορισμένες ουσίες να αποβάλλονται

απευθείας με τα ούρα ή να αποβάλλονται μέσω της χολής με τα κόπρανα (Μουτσόπουλος 2000, Liu and Crawford 2004)

Το ήπαρ συμμετέχει έμμεσα και σε άλλες λειτουργίες όπως είναι η διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος και των ηλεκτρολυτών (Μουτσόπουλος 2000, Μουτσόπουλος 1991)

1.3.6.Μεταφορά και αποθήκευση ενώσεων

Το ήπαρ αποτελεί μια σπουδαία αποθήκη για έναν αριθμό ουσιών συμπεριλαμβανόμενων του σιδήρου, του χαλκού (Stevens and Low 1998, Ζαμπέλας 2007), καθώς και πρόσληψη, μεταφορά, αποθήκευση και ενεργοποίηση βιταμινών (Stevens and Low 1998, Ζαμπέλας 2007, Μουτσόπουλος 2000,), (κυρίως των λιποδιαλυτών A, D, E, K και της βιταμίνης B₁₂) (Μουτσόπουλος 2000, Ζαμπέλας 2007) και ιχνοστοιχείων (ψευδάργυρος, χαλκός σίδηρος, μάγνησιο) (Ζαμπέλας 2007), οι οποίες μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά σε περίπτωση νόσου (Stevens and Low 1998). Για παράδειγμα, το ποσό της βιταμίνης B₁₂ που εναποθηκεύεται στο ήπαρ επαρκεί περίπου για ένα χρόνο σε περίπτωση που δεν προσληφθεί καθόλου βιταμίνη με την τροφή (Geown 2008).

Στο ήπαρ γίνεται η εξουδετέρωση φαρμάκων και τοξικών ουσιών μέσω αντιδράσεων βιομετατροπής φάσης I και II και στη συνέχεια απέκκριση στη χολή. Η μετατροπή διά της χολής, των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών της τροφής σε υδατοδιαλυτές ενώσεις, με σκοπό την πρόσληψη τους από τα εντεροκύτταρα (Μουτσόπουλος 2000).

Ταυτόχρονα, στο ήπαρ επιτελείται η σύνθεση και έκκριση διαφόρων πρωτεϊνών-φορέων όπως η τρανσφερρίνη, η σφαιρίνη-φορέας των στεροειδών ορμονών, η σφαιρίνη φορέας των θυρεοειδικών ορμονών, η σερουλοπλασμίνη και η μεταλλοθειονίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις το ήπαρ μπορεί μέσω των πρωτεϊνών-φορέων, να συσσωρεύει και να αποθηκεύει υψηλή συγκέντρωση συγκεκριμένων ουσιών σε μη τοξική μορφή (Μουτσόπουλος 2000). Παράδειγμα αποτελεί ο σίδηρος που είναι βασικό θρεπτικό στοιχείο. Ο ελεύθερος σίδηρος είναι τοξικός για τα κύτταρα τόσο άμεσα όσο και έμμεσα. Το ήπαρ παράγει πρωτεΐνες απαραίτητες για την σύνδεση και για το μεταβολισμό του σιδήρου. Έτσι το ήπαρ συνθέτει και εκκρίνει στο αίμα την τρανσφερρίνη, μια πρωτεΐνη-φορέα του σιδήρου. Στη συνέχεια γίνεται η 'απελευθέρωση' της τρανσφερρίνης από τον σίδηρο (λόγω μείωσης του pH) και συνδέεται στο κυτταρόπλασμα του ηπατοκυττάρου με τη φερριτίνη, μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου (Μουτσόπουλος 2000).

Ακόμη, στο ήπαρ πραγματοποιείται η σύνθεση και η έκκριση των VLDL και προ-HDL λιποπρωτεϊνών και η απομάκρυνση από την κυκλοφορία των υπολειμμάτων HDL, LDL και των χυλομικρών (Μουτσόπουλος 2000).

1.3.7.Λειτουργίες κάθαρσης και προστατευτικές λειτουργίες

Πολλές από τις λειτουργίες του ήπατος μπορούν να θεωρηθούν προστατευτικές, όπως είναι η αποτοξίκωση των φαρμάκων και η αποβολή της περίσσειας χοληστερόλης στη χολή μετά την μετατροπή της σε υδατοδιαλυτή μορφή (Vander et al. 2001, Μουτσόπουλος 2000). Το ήπαρ συμμετέχει στην απομάκρυνση των βακτηρίων και των αντιγόνων που περνούν το φραγμό του εντέρου και εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία (Μουτσόπουλος 2000). Συμβάλλει στην κάθαρση του αίματος από τα ενδογενώς παραγόμενα κυτταρικά συγκρίμματα στην επιφάνεια των κυττάρων Kupffer όπου υπάρχουν εξειδικευμένοι υποδοχείς που συνδέουν τις γλυκοπρωτεΐνες, τα μόρια που είναι καλυμμένα με ανοσοσφαιρίνες ή το συμπλήρωμα όπου με τον τρόπο αυτό αναγνωρίζονται οι αλλοιωμένες πρωτεΐνες του πλάσματος, οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης, τα ανοσοσυμπλέγματα, τα γερασμένα ερυθροκύτταρα, κ.λ.π. (Vander et al. 2001). Σε αυτό πραγματοποιείται η κάθαρση της αμμωνίας μέσω του κύκλου της ουρίας. Η κάθαρση φαρμάκων διά των μικροσωματικών οξειδασών και των συστημάτων σύζευξης (Μουτσόπουλος 2000). Η σύνθεση και απομάκρυνση γλουταθειόνης. Η κάθαρση της πυλαίας κυκλοφορίας από νεκρά κύτταρα και πρωτεΐνες, ορμόνες, φάρμακα και ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης και η κάθαρση της πυλαίας κυκλοφορίας από βακτήρια και αντιγόνα (Vander et al. 2001, Μουτσόπουλος 2000). Τα κύτταρα του συστήματος μονοπύρηνων φαγοκυττάρων, τόσο στο ήπαρ (κύτταρα του Kupffer) όσο και σε ολόκληρο το σώμα, φαγοκυτταρώνουν τα εκφυλισμένα ερυθροκύτταρα (Hansen and Koerppen 2004, Vander et al. 2001). Η χολερυθρίνη είναι προϊόν της αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης και απεκκρίνεται από το ήπαρ στη χολή (Hansen and Koerppen 2004).

Κεφάλαιο 2^ο : Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

2.1. Ορισμός- Κλινική εικόνα

Τα πρωτοπαθή καρκινώματα που προέρχονται από τα ηπατικά κύτταρα καλούνται ηπατοκυτταρικά καρκινώματα (ηπατώματα) (Μουτσόπουλος 1991, Thomas 2002). Πρόκειται για όγκο μαλακής σύστασης, λευκωπού και καφετί χρώματος με εστίες νέκρωσης και αιμορραγίας. Μορφολογικά μπορεί να διακριθεί σε 3 τύπους: α) επεκτατικό, β) διηθητικό, γ) πολυεστιακό (Ράπτης 1998).

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο πιο κοινός όγκος που προέρχεται από το ήπαρ και έχει μεγάλη ετερογένεια από την άποψη της αιτιολογίας και των σχετικών ενώσεων, καθώς και τη βιολογική και κλινική συμπεριφορά (Thomas 2002) του όγκου και της υποκείμενης νόσου του ήπατος (Brian 2004). Αν και τα περισσότερα είδη υποκατηγοριών του καρκίνου με βάση το σύστημα σταδιοποίησης ή την έκταση της νόσου δεν είναι μια ενιαία ασθένεια σε οποιοδήποτε τρέχων σύστημα σταδιοποίησης. Επιπλέον, είναι ετερογενή όσον αφορά τη σοβαρότητα της υποκείμενης κίρρωσης. Οι κύριες δυσκολίες σχετικά με την αξιολόγηση των απαντήσεων του όγκου, την εκχώρηση της σοβαρότητας της νόσου και τη μέτρηση από τα αποτελέσματα της θεραπείας σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σχετίζονται με το γεγονός ότι το 80% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο έχουν 2 νοσήματα, δηλαδή του καρκίνου και της κίρρωσης, καθένα από τα οποία ανεξάρτητα, μπορεί να προκαλέσει το θάνατο (Brian 2004).

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αποτελεί το συνηθέστερο πρωτοπαθές νεόπλασμα του ήπατος (Ράπτης 1998, Chuang et al 2009, Talwalkar and Gores 2004, Chena and Zhang 2011, Thomas 2002, Lau and Lai 2008, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Hashem and Lenhard 2007, Costanza and Selim 2004, Brian 2005, Lau 2007) αποτελώντας το 80-90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος (Hashem and Lenhard 2007, Dimitropoulou et al 2011, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, Kem et al 2000, Bruix et al 2004, Chen and Zhang 2011, Thomas 2002, Lau and Lai 2008, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Thomas 2005, Hashem and Lenhard 2007, Costanza and Selim 2004, Okuda 2000, Boyer et al 2012, Lau 2007, Brian 2005, Williams et al 2011). Είναι μία εξαιρετικά κακοήθης νόσος (Jen et al 1997, Montella et al 2011, Talwalkar and Gores 2004, Chen and Zhang 2011, Thomas 2002, Katherine and Thomas 2005, Lau and Lai 2008, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Hashem and Lenhard 2007, Minocha 2004, Okuda 2000, El-Serag 2001, Cormier et al 2006, Parikh and Hyman 2007, Brian 2005, Lau 2008, Lau 2007) με μία εξαιρετικά κακή πρόγνωση (Jen et al 1997, Κήτης 2003, Talwalkar and Gores 2004, Thomas 2002, Lau and Lai 2008, Natl 2008, Katherine and Thomas 2005, Thomas and Zhu 2005,

Hashem and Lenhard 2007, Lau 2007) Ανευρίσκεται στα 2/3 των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του οργάνου (Ράπτης 1998, , Montella et al 2011, Kem et al 2000, Κήτης 2003, Thomas 2002, Lau and Lai 2008, Natl 2008, Katherine and Thomas 2005 , Hashem and Lenhard 2007, Costanza et al 2004, Lau 2007, Brian 2005) και είναι ένας από τους συμπαγείς όγκους, με ταχέως αυξανόμενη συχνότητα (Boyer et al 2012). Είναι πιθανό να οφείλεται σε δύο άμεσες επιπτώσεις της υποκείμενης προσβολής του ήπατος και έμμεσα σε φλεγμονή και αναγέννηση των ηπατοκυττάρων (Thomas and Zhu 2005).

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ο 5^{ος} σε συχνότητα καρκίνος παγκοσμίως (Ράπτης 1998, Καυκάς 2007, Killop et al 2006, Dimitropoulou et al 2011, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, Montella et al 2011, Bruix et al 2004, Chuan et al 2009, Talwalkar and Gores 2004, Chen and Zhang 2011, Katherine and Thomas 2005, Lau and Lai 2008, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Bruix et al 2004, Hashem and Lenhard 2007, Costanza et al 2004, Okuda 2000, Boyer et al 2012, Cormier et al 2006, Parikh and Hyman 2007, Lau 2007, Brian 2005, Williams et al 2011) και η τρίτη πιο συνηθισμένη αιτία καρκίνου που σχετίζεται με το θάνατο (ευθύνεται για περίπου 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως στον κόσμο(> 500.000 θάνατοι / έτος) (Jen et al 1997, Gkrillas 2009, Kem et al 2000, Montella et al 2011, Chen and Zhang 2011, Thomas 2002, Lau and Lai 2008, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Bruix et al 2004, Katherine and Thomas 2005, Hashem and Lenhard 2007, Okuda 2000, Boyer et al 2012, Cormier et al 2006, Hyman 2007, Lau 2007, Brian 2005, Lau 2008, Williams et al 2011). Μπορεί να είναι υπεύθυνος για τα 2/3 των θανάτων από καρκίνο (Lau 2007).

Ο όγκος ανευρίσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, όταν ο ασθενής εξετάζεται για πρώτη φορά (Lau 2007). Ο συγκεκριμένος καρκίνος μπορεί να είναι συντομότερος των 11 εβδομάδων και απο τη στιγμή της διάγνωσης περίπου 6 εβδομάδων λόγω της συχνά ταχείας ανάπτυξης του και της απουσίας των συμπτωμάτων κατά τα πρώτα στάδια της νόσου (Lau 2007).

Αντιπροσωπεύει περίπου το 5-6% όλων των καρκίνων (Boyer et al 2012, Brian 2005, Lau 2007) Μόνο το 5% των ασθενών παρουσιάζει πενταετή συνολική επιβίωση (Καυκάς 2007, Lau and Lai 2008, Minocha 2004, Cormier et al 2006, Lau 2007).

Ηλικία

Η ηλικία κυμαίνεται ανάμεσα στα διάφορα μέρη του κόσμου και η εμφάνιση της ποικίλλει στο χρόνο, τον τόπο και ανά άτομο (Jen et al 1997). Αναπτύσσεται συνήθως μεταξύ 35 και 65 ετών όταν οι άνθρωποι είναι πιο παραγωγικοί και έχουν περισσότερες οικογενειακές ευθυνες (Lau and Lai 2008). Η μέση ηλικία της

παρουσίασης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες είναι περίπου τα 60 χρόνια. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τους ασθενείς στην Ασία και την Αφρική, όπου είναι μεταξύ 20 και 50 ετών (Parikh and Hyman 2007). Υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες διαφορές μεταξύ των φύλων στην επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος με επικράτηση στους άνδρες, (Brian 2004) που η συχνότητα εμφάνισης είναι πάνω από δύο φορές από ότι μεταξύ των γυναικών (Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Parikh and Hyman 2007) και ποικίλλουν σε αναλογία 3:1 σε 9:1 (Brian 2004). Συγκεκριμένα, αποτελεί τον 5^ο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και τον 9^ο στις γυναίκες (Gkrillas 2009, Chuan et al 2009, Thomas 2002, Srivatanakul et al 2004, Natl 2008, Thomas and Zhu 2005, Costanza and Selim 2004, Cormier et al 2006, Lau 2007, Williams et al 2011). Η πλειονότητα (60-90%) των περιπτώσεων του ΗΚΚ εμφανίζεται σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και υποκείμενη δυσλειτουργία (Dimitropoulou et al 2011, Montella et al 2011). Υπολογίζεται ότι 60% έως 80% των ΗΚΚ τίθεται στον καθορισμό της κίρρωσης (Thomas and Zhu 2005).

Στάδια ΗΚΚ

Δεν υπάρχει ένα ευρέως αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης του ΗΚΚ. Οι ασθενείς σε πρώιμο στάδιο είναι εκείνοι οι οποίοι παρουσιάζουν μια ασυμπτωματική εικόνα ηπατοκυτταρικού καρκίνου με μέγιστη διάμετρο 5 cm ή έως τρία οζίδια λιγότερο από 3 cm. Οι ασθενείς που υπερβαίνουν αυτά τα όρια, αλλά που είναι ελεύθεροι από τον καρκίνο που σχετίζεται με τα συμπτώματα και την αγγειακή εισβολή ή τη διάδοση εξωηπατικής νόσου ταιριάζουν στο ενδιάμεσο στάδιο (Forner et al 2006). Οι ασθενείς με ήπιο καρκίνο που σχετίζονται με τα συμπτώματα και / ή αγγειακή διήθηση ή εξωηπατική εξάπλωση περιλαμβάνονται σε προχωρημένο στάδιο. Τέλος, οι ασθενείς με σοβαρή μορφή καρκίνου που σχετίζονται με τα συμπτώματα ή μεγάλο φορτίο όγκου ανήκουν στο τελικό στάδιο (Forner et al 2006).

Συμπτώματα ΗΚΚ

Οι ασθενείς με πρώιμους όγκους σπάνια παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο (Natl 2008, Costanza and Selim 2004). Τα συμπτώματα και σημεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ποικίλλουν (Ράπτης 1998) και συνήθως εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο (όψιμη διάγνωση) (Gkrillas 2009). Εξαρτάται από το μέγεθος του ογκού και την βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου (Dimitropoulou et al 2011). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν πρόσφατη ή παλαιά μαρτυρία χρόνιας ηπατοπάθειας ή αναφέρουν κατάχρηση αλκοόλ ή μεταγγίσεις. Οι κλινικές εκδηλώσεις του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος επικαλύπτονται από εκείνες της κίρρωσης και απουσιάζουν συνήθως στα αρχικά στάδια. Συνήθως, πρωτοεμφανιζόμενη ηπατομεγαλία, επιδεινούμενος ασκίτης,

επιδεινούμενη εγκεφαλοπάθεια, κίρσοραγία και αποφρακτικός ίκτερος σε κίρρωτικό ασθενή πρέπει να θέτουν υποψία ΗΚΚ (Καυκάς 2007, Κήτης 2003).

Οι ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα κλινικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου του πόνου στο ανώτερο δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιάς, απώλεια βάρους, (Ράπτης 1998, Κήτης 2003, Parikh and Hyman 2007, Befeler and Bisceglie 2002, Gkrillas 2009, Κήτης 2003, Cormier et al 2006, Minocha 2004), μώλωπες ή αιμορραγία, διευρυμένη κοιλιά, κίτρινο δέρμα ή μάτια (ίκτερος) ή / και επιδείνωση των ηπατικών ενζύμων -σε ασθενή που είναι γνωστό ότι έχει κίρρωση- (Ράπτης 1998, Κήτης 2003), καταβολή, (Parikh and Hyman 2007, Befeler and Bisceglie 2002) αδυναμία, (Κήτης 2003, Minocha 2004) ασκίτη, (Gkrillas 2009, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004) ανορεξία, (Κήτης 2003, Ράπτης 1998, Gkrillas 2009, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004) απώλεια βάρους, (Ράπτης 1998, Gkrillas 2009, Κήτης 2003, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004), πυρετό (Κήτης 2003), ηπατοσπληνική διόγκωση ή (Ράπτης 1998, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004) και ψηλάφητη μάζα στο δεξιό υποχόνδριο ή επιγάστριο (Ράπτης 1998, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004) και αποφρακτικός (Ράπτης 1998) ίκτερος (Ράπτης 1998, Gkrillas 2009, Costanza and Selim 2004, Minocha 2004), αν και όχι συνήθως σύμπτωμα αλλά αν υπάρχει η πρόγνωση είναι ακόμη χειρότερη (Gkrillas 2009).

Σε έναν ασθενή με γνωστή κίρρωση του ήπατος η εμφάνιση ασκίτη, μεγάλης και γρήγορης απώλειας βάρους καθώς και κοιλιακού άλγους εγείρουν την υπόνοια ανάπτυξης καρκινώματος (Parikh and Hyman 2007, Befeler and Bisceglie 2002). Εκτός από τα σημάδια της κίρρωσης (π.χ., ίκτερος, παλαμιαίο ερύθημα, γυναιομαστία) και πυλαία υπέρταση (π.χ. ασκίτης, κίρσοι), δυσλειτουργία μπορεί να ανιχνευθεί σε 10% -20% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Parikh and Hyman 2007, Befeler and Bisceglie 2002).

Ακόμη, ηπατομεγαλία και πιθανή σπληνομεγαλία δευτερεύουσα σε πυλαία υπέρταση (Κήτης 2003) και ασκίτης παρατηρείται στους μισούς περίπου ασθενείς και δηλώνει απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας λόγω ρήξης αντιρρόπησης της κίρρωσης, ικτέρου, (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011, Κήτης 2003) αιμορραγίας από το γαστρεντερικό ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια (σε μεγάλο ποσοστό), αιμοπεροτόναιο, περιφερική καταπληξία (σπάνια), καταβολή, πυρετό, άλγος δεξιού υποχονδρίου (1/3 περιπτώσεων), (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011, Minocha 2004) υπογλυκαιμία, δερματολογικές εκδηλώσεις, σπάνιες νευρολογικές εκδηλώσεις (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011,) και θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (Ράπτης 1998). Η τήξη του όγκου μπορεί να προκαλέσει αιμοπεριτόναιο, η κλινική εικόνα του οποίου είναι αυτή της οξείας κοιλιάς και η πρόγνωση απελπιστική (Καυκάς 2007, Dimitropoulou et al 2011).

Αλλα μη ειδικά ευρήματα περιλαμβάνουν απώλεια μυϊκής μάζας, πυρετό, διεσταλμένες κοιλιακές φλέβες και άλλα συμπτώματα της κίρρωσης (Κήτης 2003). Η φυσική ιστορία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υποκείμενης κίρρωσης και τα χαρακτηριστικά του όγκου (το μέγεθος, την πολυκεντρικότητα, την παρουσία ή απουσία των αγγειακών εισβολών και εξωηπατικές μεταστάσεις), την κατάσταση απόδοσης του ασθενούς, συνυπάρχουσες συνθήκες και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων (Talwalkar and Gores 2004).

Πολλά διαφορετικά συστήματα έχουν χρησιμοποιείται για να οργανώσουν τα κλινικά χαρακτηριστικά του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος αλλά σε γενικές γραμμές, αγγειακή εισβολή, κακή ιστολογική διαφοροποίηση και μεγάλοι όγκοι προοιωνίζουν μια κακή πρόγνωση (Costanza and Selim et al 2004).

Κλινική εικόνα ασθενούς με ηπατικές μεταστάσεις

Η κλινική εικόνα του ασθενούς με ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να οφείλεται στη πρωτοπαθή εστία ή στις μεταστάσεις (Καυκάς 2007, Dimitropoulou et al 2011). Η αναιμία είναι παρούσα σε περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων, αν και σπάνια ερυθροκύτωση μπορεί να εμφανιστεί, λόγω της εξωεμφρικής σύνθεσης ερυθροποιητίνης (Parikh and Hyman 2007, Befeler and Bisceglie 2002). Οι ηπατικές μεταστάσεις όχι σπάνια, προκαλούν τα πρώτα συμπτώματα όπως, κοιλιακή διάταση, άλγος δεξιού υποχονδρίου, καταβολή, ενώ ηπατοσπληνική διόγκωση και ίκτερος αποτελούν συνήθη ευρήματα από την εξέταση (Ράπτης 1998).

Συστηματικές ή παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

Δεν αποκλείονται βέβαια συστηματικές εκδηλώσεις (Ράπτης 1998, Σιαλεύρης) γνωστές και ως παράνεοπλασματικές (Καυκάς 2007, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009) οι οποίες αποτελούνται από ίκτερο, πυρετό, καταβολή, απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας σε ένα γνωστό ηπατοπαθή (Ράπτης 1998, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009), υπογλυκαιμία, (Καυκάς 2007, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, Κήτης 2003, Parikh and Hyman 2007, El-Serag et al 2008) λόγω έκτοπης παραγωγής της ινσουλίνης του αυξητικού παράγοντα (Κήτης 2003), πολυερυθραιμία (Καυκάς 2007, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, El-Serag et al 2008), υπερασβεστιαμία (Καυκάς 2007, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, Κήτης 2003, Parikh and Hyman 2007), υποφωσφαταιμία (Καυκάς 2007, Ναλμπαντίδης et al 2011, Gkrillas 2009, El-Serag et al 2008) ερυθροκυτταρώση (Gkrillas 2009, Parikh and Hyman 2007, Κήτης 2003, El-Serag et al 2008), υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (Gkrillas 2009), υπερχοληστερολαιμία (Parikh and Hyman 2007, Κήτης 2003, El-Serag et al 2008) και πρόωρη σεξουαλική ανάπτυξη και έκκριση γοναδοτροπίνης (Κήτης 2003). Φυσικά

ευρήματα ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο γενικά αντανακλούν τη σοβαρότητα χρόνιων ασθενειών του ήπατος και κίρρωση (Parikh and Hyman 2007).

2.2 Επιδημιολογία

Η συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) διανέμεται ευρέως σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (Matsui et al 2002). Επιδημιολογικά παρατηρούνται, διαφορές μεταξύ γεωγραφικών περιοχών, φυλετικών και εθνοτικών ομάδων, φύλου και περιβαλλοντικών δυναμικών παραγόντων (Hashem and Lenhard 2007, Cormier et al 2006), που οφείλεται στην μεγάλη ετερογένεια της διείσδυσης των παραγόντων κινδύνου του πληθυσμού (Bruix et al 2004). Η σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ήπατος μεταξύ των διαφόρων χωρών μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στην εθνικότητα και στα φυσικά ή κοινωνικο-πολιτιστικά περιβάλλοντα (Jen et al 1997). Ταυτόχρονα, η διαφορά της συχνότητας ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή οφείλεται προφανώς στην ποσότητα των μυκοτοξινών στις τροφές και στην υψηλή συχνότητα χρόνιων φορέων ηπατίτιδας Β (Hashem and Lenhard 2007). Συνήθως γεωγραφικά οι περιοχές κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ως έχοντες χαμηλής συχνότητας εμφάνισης (λιγότερο από 3 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού), ενδιάμεσης συχνότητας (μεταξύ 3 και 30 περιπτώσεις ανά 100.000), ή υψηλής συχνότητας (πάνω από 30 περιπτώσεις ανά 100000) (Cormier et al 2006). Ταυτόχρονα, κάθε παράγοντας που οδηγεί σε χρόνια ηπατική βλάβη, ή κίρρωση, τελικά αποτελεί ένα ογκογόνο παράγοντα (Bruix et al 2004, Chuang et al 2009). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνο και είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία κίρρωσης του ήπατος σε περισσότερο από το 90% των ηπατοκυτταρικών καρκίνων στο δυτικό κόσμο και αναπτύσσονται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (Mazzanti et al 2008).

Ηλικία-Φύλο

Έρευνες έχουν δείξει ότι η ηλικία της λοίμωξης, το ανδρικό φύλο και η ενεργός βλάβη του ήπατος που σχετίζεται με την έξαρση της είναι τα κύρια χαρακτηριστικά που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Bruix et al 2004). Κατά τα τελευταία χρόνια, καθώς τα ποσοστά εμφάνισης αυξάνονται, η ηλικιακή κατανομή ασθενών του ηπατοκυτταρικού καρκίνου έχει μετατοπιστεί προς την κατεύθυνση σχετικά νεαρών ηλικιών (Boyer et al 2012), με τις μεγαλύτερες αναλογικά αυξήσεις στις ηλικίες μεταξύ 45 και 60 (Boyer et al 2012, Καυκάς 2007).

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), εκτιμά ότι η τυποποιημένη ηλικία παγκοσμίως ως ποσοστό επίπτωσης του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος στους άνδρες είναι 17.4/100 000 στις υποανάπτυκτες χώρες και 8.7/100 000 στις ανεπτυγμένες χώρες (Thomas and Zhu 2005, Katherine and Thomas 2005). Συνολικά περισσότερες από 600.000 περιπτώσεις ΗΚΚ σημειώνονται κάθε χρόνο παγκοσμίως (Katherine and Thomas 2005). Η προσαρμοσμένη για την ηλικία σε όλο τον κόσμο ετήσια συχνότητα είναι μεταξύ 5,5 και 14,9 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού, με αποτέλεσμα περίπου 600.000 έως 1.000.000 θανάτους ετησίως (Mazzanti et al 2008).

Η αύξηση του ΗΚΚ που ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του 1980, με τις μεγαλύτερες αναλογικά αυξήσεις κατά το 1990 (Boyer et al 2012). Το 1990, περίπου 437.000 νέες περιπτώσεις είχαν διαγνωσθεί παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας το 5,4% όλων των νέων καρκίνων (Srivatanakul et al 2005).

Στις αρχές της δεκαετίας του 2000 τα υψηλότερα ποσοστά ΗΚΚ στους άνδρες ήταν στη Γαλλία, στην Ιταλία και την Ελβετία (Chuang et al 2009). Τα χαμηλότερα ποσοστά ήταν στη Νορβηγία, την Ιρλανδία και τη Σουηδία. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, τα ποσοστά γυναικείας θνησιμότητας ΗΚΚ ήταν υψηλότερα στην Ιταλία (1.9/100, 000), την Ελβετία και την Ισπανία, και τα χαμηλότερα στην Ελλάδα, την Ιρλανδία και τη Σουηδία. (Chuang et al 2009).

Ο εκτιμώμενος παγκοσμίως αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος, το 2002 ήταν 600.000, εκ των οποίων 82% προερχόταν από τις αναπτυσσόμενες χώρες (Chuang et al 2009, Srivatanakul et al 2005). Η μεγαλύτερη συγκέντρωση των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον κόσμο είναι στην Ασία, ακολουθούμενη από την Αφρική, την Ευρώπη και τη Βόρεια και Νότια Αμερική (Thomas and Zhu 2005, Boyer et al 2012, Chuang et al 2009, Mazzanti et al 2008). Οι περισσότερες περιπτώσεις ΗΚΚ (80%) (Hashem and Lenhard 2007, Mazzanti et al 2008, Ράπτης 1998, Kem et al 2000, Katherine and Thomas 2005, Κήτης 2003) εμφανίζονται υποσαχάρια (Αφρική ή στην Ανατολική Ασία) (Hashem and Lenhard 2007, Ράπτης 1998, Kem et al 2000, Κήτης 2003, Talwalkar and Gores 2004, Chuang et al 2009, Mazzanti et al 2008).

Τα τελευταία χρόνια, η γεωγραφική κατανομή του ΗΚΚ σε παγκόσμιο επίπεδο είναι εντυπωσιακά άνιση. Χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας (Ταϊβάν, την Κορέα, την Ταϊλάνδη, το Χονγκ Κονγκ Σιγκαπούρη, Κίνα, νότια Μαλαισία) και στην τροπική Αφρική (Lau 2008, Srivatanakul et al 2005, Katherine and Thomas 2005, Hashem and Lenhard 2007) παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή των 10-20 ανά 100.000 πληθυσμού. (Ράπτης 1998, Ναλμπαντίδης et al 2011). Πολύ υψηλά ποσοστά αναφέρονται επίσης από το μητρώο του Κον Καέν βορειοανατολική

Ταϊλάνδη (άνδρες: 88.0/100 000? θηλυκό: 35.4/100 000) (Katherine and Thomas 2005, Hashem and Lenhard 2007) καθώς και τη Σενεγάλη (άνδρες 28.47/100000, γυναίκες, 12,2 / 100000), τη Γκάμπια (αρσενικό 39.67/100000, Γυναίκες 14,6 / 100000) και τη Νότια Κορέα (άνδρες 48.8/100000, Γυναίκες 11.6/100000) (Boyer et al 2012, Hashem and Lenhard 2007). Τις τελευταίες 2 δεκαετίες παρατηρείται μια αύξηση της επίπτωσης και στην Ιαπωνία σε ποσοστό 15-20% (Katherine and Thomas 2005, Kem et al 2000) καθώς επίσης και την Ιταλία και Ελλάδα (Kem et al 2000). Στην Ελλάδα η χρόνια HBV λοίμωξη ευθύνεται για >60% των ασθενών με ΗΚΚ, αν και παρατηρείται αύξηση των HCV λοιμώξεων οφειλόμενων σε ΗΚΚ (Καυκάς 2007). Ανήκει στις χώρες με ενδιάμεση επίπτωση και αντιστοιχεί περίπου σε 10-15 νέες περιπτώσεις ανδρών/ 100000 γενικού πληθυσμού ετησίως, ενώ στις γυναίκες 2-9 νέες περιπτώσεις /100000 γενικού πληθυσμού ετησίως (Κήτης 2003). Στην Κίνα σήμερα, ο καρκίνος του ήπατος είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου απο καρκίνο και αντιπροσωπεύει περισσότερο το 50% των περιπτώσεων στον κόσμο (Boyer et al 2012, Hashem and Lenhard 2007, Chuang et al 2009, Srivatanakul et al 2005).

Αντίθετα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική το ΗΚΚ αποτελεί σπάνια νεοπλασία με ενδιάμεσα ποσοστά μόλις 3 περιπτώσεις/ 100000 πληθυσμού ετησίως. (Ράπτης 1998, Ναλμπαντίδης et al 2011). Τυπικά τα χαμηλά ποσοστά εμφάνισης είναι εκείνα του Καναδά (άνδρες 3.2/100000, γυναίκες 1.1/100000), της Κολομβίας (άνδρες 2.2/100000, Γυναίκες 2.0/100000), του Ηνωμένου Βασιλείου (άνδρες 2.2/100000, Γυναίκες 1.1/100000), και της Αυστραλίας (άνδρες 3.6/100000, Γυναίκες 1.0/100000). (Hashem and Lenhard 2007, Lau 2007). Το Ιράν είναι επίσης μια περιοχή χαμηλής συχνότητας, με τιμές 0,55 και 0,28 ανά 100 για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα (Chen and Zhang 2011).

2.3 Διάγνωση

Ο λειτουργικός έλεγχος του ήπατος συνήθως δύσκολα θέτει τη διάγνωση και δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση (Ράπτης 1998). Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος συνήθως αργεί γιατί είναι ασυμπτωματικός λόγω των εφεδρειών που έχει το ήπαρ (Ράπτης 1998).

Στη διάγνωση και θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μεταβολές κατά το τελευταία δεκαετία. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, ο ΗΚΚ ήταν μια σχετικά σπάνια κακοήθεια και συνήθιζε να διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο σε ένα συμπτωματικό ασθενή (El-Serag et al 2008).

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Parikh and Hyman 2007, Bruix and Sherman 2004)

- Ιστοπαθολογικά κριτήρια
- Μη αιματηρά διαγνωστικά κριτήρια:

Ακτινολογικά κριτήρια

2 απεικονιστικές εξετάσεις

-βλάβη >2 εκ. Με αύξηση της αγγείωσης

Συνδυασμένα κριτήρια (μια απεικόνιση και AFP)

-βλάβη >2 εκ. Με αυξημένη αγγείωση

-AFP>400ng/dl

Προσπάθειες για την έγκαιρη διάγνωση και εκτομή των μικρών όγκων σε προσυμπτωματική ανίχνευση πληθυσμού ή σε προγράμματα παρακολούθησης που έγιναν κατά τις τρεις τελευταίες δεκαετίες δεν έδειξαν να έχουν βελτιωθεί σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ΗΚΚ (Lau 2007).

Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνωμα παραμένει ένας βασικός στόχος για τη βελτίωση της κακής πρόγνωσης αυτής της μορφής καρκίνου του ήπατος (Lau and Lai 2008, Befeler and Bisceglie 2002, Costanza and Selim 2004). Η έγκαιρη διάγνωση αφήνει ανοικτή τη δυνατότητα μιας χειρουργικής θεραπείας, μέσω εκτομής ή μεταμόσχευσης. Δυστυχώς όμως, οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται με ΗΚΚ μετά με αποτέλεσμα τα συμπτώματα του να έχουν αναπτυχθεί και ο όγκος να έχει προχωρήσει και να είναι ανίατος (Costanza and Selim 2004).

Πρώιμη διάγνωση

Η πρώιμη διάγνωση περιλαμβάνει τη μέτρηση της α-1 εμβρυικής σφαιρίνης (AFP), η οποία συντίθεται στα εμβρυικά κύτταρα του παγκρέατος και χρησιμοποιείται ως καρκινικός δείκτης (Φυσιολογικές τιμές στον ορό της εμβρυικής σφαιρίνης: 10-20ng/ml ενώ στη ύπαρξη ΗΚΚ οι τιμές της AFP είναι >200ng/ml) (Καυκάς 2007). Η ευαισθησία και ειδικότητα αυτού του δείκτη για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ποικίλλουν ανάλογα με το κατώτατο όριο που χρησιμοποιείται. Η ολική α-φετοπρωτεΐνη έχει μια ευαισθησία του 60% και ειδικότητα 90% στις τιμές αποκοπής μεταξύ 10 και 20 ng / mL. Μια αύξηση του

ποσοστού της α-φετοπρωτεΐνης-L3 πάνω απο την ολική α-φετοπρωτεΐνη (10%) είναι ειδική για τις μικρές βλάβες ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Πρωτεΐνη που προκαλείται απο τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K- II είναι επίσης πιο συγκεκριμένη από το σύνολο α-φετοπρωτεΐνης στην ανίχνευση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Parikh and Hyman 2007).

Πίνακας 2 : Διαγνωστικά κριτήρια ΗΚΚ

<i>Η διάγνωση τίθεται όταν ανιχνεύεται μάζα >1cm σε 2 διαφορετικές απεικονίσεις και ισχύει τουλάχιστον ένα απο τα ακόλουθα:</i>
1. (Ορολογικές μεθοδοι) AFP>400ng/ml (Καυκάς 2007, Dimitropoulou et al 2011, Gkrillas 2009)
2. Μάζα με έντονη αρτηριακή πρόσληψη (Καυκάς 2007)
3. (Ιστολογική) επιβεβαίωση μετά απο βιοψία (Καυκάς 2007, Dimitropoulou et al 2011, Ράπτης 1998)
4. (Απεικονιστικές) Αξονική τομογραφία, βιοψία διά βελόνης (Dimitropoulou et al 2011)
5. Αξονική τομογραφία 3 φάσεων (Dimitropoulou et al 2011, Gkrillas 2009, Ράπτης 1998)
6. Αξονική αγγειογραφία (Dimitropoulou et al 2011)
7. Δυναμική μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο (Dimitropoulou et al 2011)
8. Υπερηχογράφημα με έγχυση σκιαγραφικών μέσων με μικροφουσαλίδες (Dimitropoulou et al 2011, Gkrillas 2009, Κήτης 2003 , Ράπτης 1998)
9. Συμβατικό υπερηχογράφημα (Κήτης 2003)
10. Έγχρωμο και φασματικό Doppler υπερηχογράφημα (Κήτης 2003)

Το υπερηχογράφημα που χρησιμοποιείται επίσης στην πρόιμη διάγνωση του ΗΚΚ και ανιχνεύει όγκους >2 cm (Καυκάς 2007). Η εφαρμογή των λεπτομερειών απεικόνισης για τον έλεγχο περιορίζεται απο το κόστος, τη διαθεσιμότητα της απεικόνισης, και το κατώτατο όριο για την ανίχνευση όγκων (Cormier et al 2006).

Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται πιο συχνά για τη διάγνωση του ΗΚΚ και την αξιολογήση της έκτασης του όγκου (Lau and Lai 2008). Ωστόσο, η απεικόνιση του ήπατος και οι βιοχημικοί δείκτες για καρκινικούς δείκτες των ΗΚΚ δεν είναι πάντα αξιόπιστοι και η απουσία της βιοψίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να ευθύνεται για την εξαιρετική επιβίωση (Brian 2004). Η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και το υπερηχογράφημα έχουν εφαρμοστεί στον προσυμπτωματικό έλεγχο (Cormier et al 2006).

Υπερηχογράφημα

Υπερηχοτομογράφημα του ήπατος είναι η προτιμώμενη εξέταση επιλογής επειδή έχει μια ευαισθησία 84% και ειδικότητα άνω 90% (Parikh and Hyman 2007). Έχει βρεθεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος για βλάβες λιγότερο από 3 cm αλλά και λιγότερο δαπανηρή απο ότι η αξονική ή μαγνητική τομογραφία (Costanza and Selim 2004). Επίσης διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον ΗΚΚ γιατί είναι σε θέση να ανιχνεύει πολύ μικρές αλλοιώσεις στο συκώτι (Befeler and Bisceglie 2002) και έχει μελετηθεί εκτενώς για τον έλεγχο και την επιτήρηση του πληθυσμού (Costanza and Selim 2004) (Εικόνα 3). Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος της περιοχής του δεξιού υποχονδρίου αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εξετάσεις που διαθέτουμε για τη διάγνωση των όγκων του ήπατος (Ράπτης 1998).

Εικόνα 3: Υπερηχογράφημα με όγκο του ήπατος



Ο υπέρηχος είναι λιγότερο δαπανηρός και πιο ευρέως διαθέσιμος σε σύγκριση με τις άλλες δύο μεθόδους σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (Forner et al 2006, Cormier et al 2006). Όταν μια δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου είναι φυσιολογική ή υπάρχει κλινική υποψία ότι ένας ασθενής μπορεί να έχει ΗΚΚ η απεικόνιση είναι πολύ σημαντική για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του παρόντος όγκου (El-Serag et al 2008). Η χρήση του στη διάγνωση έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό απο την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία, αλλά παραμένει χρήσιμη σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως η αξιολόγηση των αγγειακών εισβολών ΗΚΚ (Befeler and Bisceglie 2002).

Αγγειογραφία

Η αγγειογραφία οριοθετεί σαφώς ένα μικρό οζίδιο εντός δυσπλαστικών όζων και είναι χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση του αιμαγγειώματος (Okuda 2000) αλλά έχει πέσει σε δυσμένεια (El-Serag et al 2008).

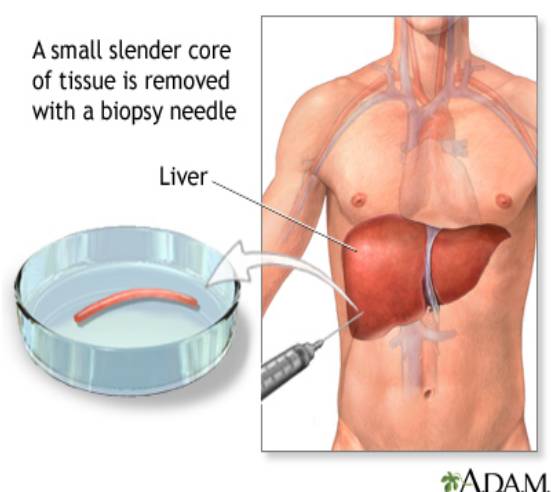
Καρκινικοί δείκτες

Η α-εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP) είναι ο πιο σημαντικός δείκτης για τη διάγνωση του ΗΚΚ. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό ΗΚΚ δεν παράγουν (AFP) ή αυξάνουν τα επίπεδα ορού της μόνο ελάχιστα, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση δύσκολη με αυτό το δείκτη μόνο. Η δυ-καρβοξυ προθρομβίνη DCP είναι πιο συγκεκριμένη από ότι η AFP και τα επίπεδα στον ορό της AFP και του DCP δεν έχουν καμία σχέση, (AFP) (Okuda 2000). Μελέτες έχουν δείξει ότι η AFP, αν εντοπιστεί, αντανακλά απλώς ένα προχωρημένο στάδιο. Η (AFP) είναι ένας δείκτης όγκου που είναι αυξημένη σε ποσοστό 60% -70% των ασθενείς με ΗΚΚ. Κανονικά, τα επίπεδα της AFP είναι κάτω 10 ng / ml, αλλά οριακή αύξηση είναι κοινή σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με αυξημένη (AFP) πρέπει να ελέγχονται για ΗΚΚ με απεικόνιση, ειδικά αν έχει υπάρξει μια αυξητική τάση από το επίπεδο αναφοράς. Η ιδιαιτερότητα της AFP είναι πολύ υψηλή, όταν τα επίπεδα είναι πάνω από 400 ng / ml σε ασθενείς χωρίς όγκο όρχεων (Lau and Lai 2008).

Ωστόσο, συνδυάζοντας AFP και υπερηχογράφημα βελτιώνονται τα ποσοστά ανίχνευσης (Ryder 2003, Ράπτης 1998). Οι ασθενείς με αρνητικό υπερηχογράφημα και ένα υπερυψωμένο αλλά όχι διαγνωστικό επίπεδο της AFP φαίνεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και πιο συχνές υπερηχογραφικές εξετάσεις σε αυτή την ομάδα, πιθανότατα τρεις μηνιαίες, μπορεί να έχουν υψηλότερη υποχώρηση (Ryder 2003).

Βιοψία

Εικόνα 3: Βιοψία ήπατος



Η επιβεβαίωση των ευρημάτων με βιοψία και ιστολογική μελέτη ολοκληρώνουν τη διαγνωστική διαδικασία. Η λήψη βιοψίας πρέπει να γίνεται υπό υπερηχογραφικό έλεγχο ή στον αξονικό τομογράφο, ενώ μπορεί να συνδυασθεί και με αναρρόφηση υλικού για κυτταρολογική εξέταση. Ωστόσο η λήψη ιστοτεμαχισμένου είναι πολλές φορές δύσκολη και επομένως μη διαγνωστική, ιδίως όταν ο όγκος έχει μικρή διάμετρο (<2εκ.), ή όταν εντοπίζεται στα οπίσθια, υποδιαφραγματικά τμήματα του ήπατος.

Άλλο μειονέκτημα της βιοψίας είναι το σχετικά υψηλό ποσοστό σοβαρών επιπλοκών (3%) σε περιπτώσεις με ευμεγέθη βλάβη, καθώς επίσης και ο κίνδυνος διασποράς του νεοπλάσματος από τη βελόνα κατά τη διάρκεια της απόσυρσης της (Ράπτης 1998). Σε κάποιες περιπτώσεις όπου η διαγνωστική αμφιβολία εξακολουθεί να υφίσταται, η βιοψία μπορεί να ενδείκνυται (Brian 2004).

2.3.1 Βιοχημικός έλεγχος – καρκινικοί δείκτες

Εξαρτάται από τη βαρύτητα και τα χαρακτηριστικά του όγκου (Dimitropoulou et al 2011).

Οι συνήθεις εργαστηριακές δοκιμές για την αξιολόγηση της λειτουργίας του ήπατος (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος, λευκωματίνη, χρόνος προθρομβίνης, η χολερυθρίνη, και η αλκαλική φωσφατάση), δείκτες για ασθένειες (αντισώματα για ηπατίτιδα Β, αντισώματα για ηπατίτιδα C, αιμοχρωμάτωση, σερουλοπλασμίνη, και α1-αντιθρυψίνη), και η τιμή ορού α-φετοπρωτεΐνης μπορεί να μετρηθούν κατά την αξιολόγηση για ΗΚΚ (Costanza and Selim 2004).

Πίνακας 3: Καρκινικοί δείκτες στον ΗΚΚ (Dimitropoulou et al 2011)

Ορός:

- Α-εμβρυική σφαιρίνη (AFP)
- Μετασηματίζων αυξητικός παράγοντας α (TGF-α)
και επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)
- Δις-γ-καρβοξυ-προθρομβίνη (DCP) ή προθρομβίνη επαγόμενη από απουσία της βιταμίνης Κ ή ανταγωνιστής -11 (PIVKA-11)
- τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητής πλασμινογόνου (UPA)
- Αλαμινάση πορφοχολινογόνου (PBGB)
- Προσδετική ικανότητα της ακόρεστης βιταμίνης Β12 (UVBBC)
- Φερριτίνη
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
- Αντιθρομβίνη III
- L- φουκοζιδάση
- Ερυθροποιητίνη
- Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο

Οόρα:
-Μετασηματίζων αυξητικός παράγοντας β ₁ (TGF β ₁)

Έχει παρατηρηθεί ακόμα ότι οι ασθενείς με ΗΚΚ παρουσιάζουν αύξηση της φερριτίνης του ορού και της πρωτεΐνης που συνδέεται με τη Β12 του ορού. Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις (Ράπτης 1998).

Αύξηση χολοστατικών ενζύμων (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011 et al 2011) με ή χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης, (Dimitropoulou et al 2011, Boyer et al 2012) αναιμία (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011 et al 2011) στο 15% των περιπτώσεων, (Dimitropoulou et al 2011) λευκοκυττάρωση, (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011) θρομβοκυττάρωση ή ερυθροκυττάρωση (σε παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις), (Dimitropoulou et al 2011) μικρή άνοδος των τρανσαμινασών (Ράπτης 1998) αύξηση της α1 εμβρυικής σφαιρίνης (στο 2/3 των περιπτώσεων), διαγνωσμένη στα >400ng/ml (Dimitropoulou et al 2011 et al 2011). Δεν αποκλείεται όμως και να ελλείπουν, ειδικά όταν ο όγκος είναι μικρών διαστάσεων και δεν υπάρχει κίρρωση (Ράπτης 1998). Υπερασβεστιαμία, ερυθροκυττάρωση και υπογλυκαιμία (στο 30% των ασθενών) αποτελούν τις σημαντικότερες εκδηλώσεις του ΗΚΚ που οφείλονται σε έκκριση ορμονικών παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα (Ράπτης 1998, Costanza et al 2004). Έχει παρατηρηθεί ακόμα ότι οι ασθενείς με ΗΚΚ παρουσιάζουν αύξηση της φερριτίνης του ορού και της πρωτεΐνης που συνδέεται με τη Β12 του ορού. Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο είναι ιδιαίτερα αυξημένο σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις (Ράπτης 1998).

AFP (α-φετοπρωτεΐνη)

Το εμβρυικό ήπαρ παράγει μια α1-σφαιρίνη, την α-φετοπρωτεΐνη (α-FP) μια κανονική πρωτεΐνη ορού που συντίθεται από εμβρυϊκά κύτταρα του ήπατος και το λεκιθικό σάκο (Ryder 2003, Engstrom 2002) είναι η πιο ευρέως μελετημένη δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου που χρησιμοποιείται ως καρκινικός δείκτης για ΗΚΚ (Li et al 2001) η οποία επανεμφανίζεται στο μητρικό ορό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Ryder 2003, Li et al 2001, Costanza and Selim 2004) αλλά μπορεί να αναπαραχθεί από νεοπλασματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ΗΚΚ (Costanza et al 2004). Τα επίπεδα στον ορό πέφτουν σταδιακά μετά τη γέννηση και σε υγιείς ενήλικες είναι κάτω από 10 ng / ml. (Engstrom 2002) και φτάνει στα πιο υψηλά επίπεδα τη 12^η εβδομάδα της κύησης (Ryder 2003, Li et al 2001). Μελέτες για ΗΚΚ κυμαίνονταν από 39%-64%, 76%-91% και 9%-32%, αντίστοιχα (Ryder 2003).

Αν και η (AFP) μπορεί να παραχθεί από άλλους όγκους, συμπεριλαμβανομένων του αδιαφοροποίητου και τερατοκαρκινώματος εμβρύου καρκίνωμα, μια ανερχόμενη τιμή AFP σε ασθενή με κίρρωση είναι εξαιρετικά ύποπτες για ΗΚΚ (Li et al 2001, Costanza and Selim 2004).

Η θετική προγνωστική αξία αυξάνεται σημαντικά όταν η AFP είναι μεγαλύτερη από 400 ng / mL, αλλά αυτό είναι εις βάρος μιας φτωχής ευαισθησίας (Ryder 2003, Li et al 2001). Οι μετρήσεις στον ορό της α-εμβρυϊκής σφαιρίνης (AFP) μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση και τη διαχείριση του ΗΚΚ (Befeler and Bisceglie 2002). Η α-FP βρίσκεται αυξημένη στον ορό του αίματος στο 40-70% ασθενών με ΗΚΚ, (Ράπτης 1998, Μουτσόπουλος 1991, Befeler and Bisceglie 2002, Costanza and Selim 2004, Engstrom 2002) η οποία μπορεί να ανιχνευθεί ανοσοχημικά σε ιστολογικές τιμές (Ράπτης 1998, Μουτσόπουλος 1991) και τα επίπεδα της (AFP) να είναι αυξημένα πάνω από 20 ng / mL (Befeler and Bisceglie 2002, Costanza and Selim 2004). Η (AFP) με την πάροδο του χρόνου, ακόμη και αν το επίπεδο δεν φθάσει τα 400 ng / ml, είναι σχεδόν διαγνωστική του ΗΚΚ (Ryder 2003). Ωστόσο, αυξήσεις της AFP από 10 - 500 ng / mL και έστω και περιστασιακά έως 1000 ng / mL μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με υψηλό βαθμό δραστηριότητα φλεγμονής, όπως οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, όπως και στην αλκοολική ηπατίτιδα, οι οποίοι δεν έχουν ΗΚΚ (Befeler and Bisceglie 2002, Costanza and Selim 2004). Οι τιμές αυτές υποχωρούν μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου ή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (Ράπτης 1998).

Το φυσιολογικό εύρος για την (AFP) είναι 10-20 ng / ml και ένα επίπεδο > 400 ng / ml θεωρούνται συνήθως ως διάγνωση (Ryder 2003).

Στα 2/3 των ΗΚΚ λιγότερο από 4 cm, ωστόσο έχουν επίπεδα (AFP) κάτω από 200 ng/ml και μέχρι 20% των ΗΚΚ δεν παράγουν AFP (Ryder 2003). Η ευρεία διακύμανση των ποσοστών αύξησης της α-FP στις διάφορες μελέτες αποδίδεται στις μεθόδους προσδιορισμού της, στο διαφορετικό χρόνο διάγνωσης και στους διαφορετικούς γεωγραφικά πληθυσμούς των ασθενών (Lau and Lai 2008). Σε έρευνα που διεξήχθη σε πρόγραμμα εξαμηνιαίου προσυμπτωματικού ελέγχου με ορό α-φετοπρωτεΐνης (AFP) οδήγησε σε πιο έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ (Lau and Lai 2008). Διαγνωστική αξία έχουν όχι μόνο οι υψηλές τιμές, αλλά και η ταχεία ανόδου των τιμών της (Ράπτης 1998).

Τύπος ουροκινάσης ενεργοποιητής πλασμινογόνου (UPA)

Ο UPA είναι μια σερινοπρωτεΐνάση με ρόλο στην πρόπλαση των ιστών η οποία μετράται ραδιοανοσοτοπικά. Η συνολική ευαισθησία ανευρέθηκε 85% και η ειδικότητα 29.5%. Έχει βρεθεί αυξημένη σε πάσχοντες από ΗΚΚ. Αυξημένα επίπεδα

ανευρίσκονται και σε ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα. Αν και δεν προσφέρει τίποτα περισσότερο από την AFP στη διάγνωση του ΗΚΚ, ο συνδυασμός των δύο δεικτών αυξάνει την ευαισθησία (Furie and Tong 1984, Okuda 2000).

Δις-γ-καρβοξυ-προθρομβίνη (DCP) ή προθρομβίνη επαγόμενη από απουσία της βιταμίνης Κ ή ανταγωνιστής-11 (PIVKA-11)

Ο PIVKA-11 παράγεται από το ήπαρ παρουσία ουσιών όπως η βαρφαρίνη ή σε ασθενείς με τροφική ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ. Αυξημένες τιμές DCP έχουν βρεθεί στο 67% των ασθενών με ΗΚΚ, (Furie and Tong 1984, Okuda 2000) ενώ μικρού μεγέθους όγκοι φαίνεται πως σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα DCP. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με χαμηλές ή φυσιολογικές τιμές AFP εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα PIVKA-11 σε ποσοστό 32.8% (Francis 1991).

Φερριτίνη

Η φερριτίνη είναι μια οξείας φάσης πρωτεΐνη του αίματος που ανευρίσκεται σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και ιδιαίτερος καλοήθων ηπατικών. Τα επίπεδα της είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΗΚΚ. Δύναται λοιπόν, βάσει των παραπάνω, να κατέχει κάποιον ρόλο ως καρκινικός δείκτης τόσο στη διάγνωση του ΗΚΚ, όσο και στην παρακολούθηση ασθενών μετά από θεραπεία, και κυρίως αυτών με φυσιολογικές τιμές AFP και ΗΚΚ (Furie and Tong 1984).

Μετασηματίζων αυξητικός παράγοντας β1 (TGF-β1)

Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο που εμπλέκεται στον ρυθμό της ανάπτυξης και τη διαφοροποίηση των φυσιολογικών από τα κακοήθη κύτταρα. Σε διάφορες μορφές καρκίνου υπερεκφράζεται, ενώ στον ΗΚΚ η ποσότητα του mRNA που κωδικοποιεί για τον TGF-β1 είναι αυξημένη και μειώνεται μετά από θεραπεία. Η διαγνωστική του αξία συνδυαζόμενη με αυτή της AFP φάνηκε να είναι ανώτερη από ότι κάθε δείκτη ξεχωριστά (Furie and Tong 1984).

Τελομεράση

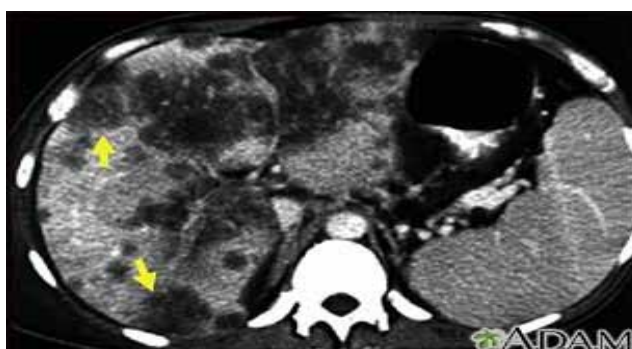
Τέλος, ένας ακόμη δείκτης, η τελομεράση, διαφάνηκε πως δύναται να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο όσον αφορά στην πρόγνωση ασθενών με ΗΚΚ. Πρόκειται για έναν ιστικό δείκτη ο οποίος προσδιορίζει τη δυναμική κακοήθειας του όγκου και κατά συνέπεια δύναται να χρησιμεύσει για την παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικούς χειρισμούς (Shimada 2000).

2.3.2 Απεικονιστικές εξετάσεις

Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία συνδυάζει υψηλή ευαισθησία για εστιακές αλλοιώσεις και υψηλή εξειδίκευση όσον αφορά τη φύση των βλάβων. Ενισχυμένη αξονική τομογραφία έχει ευαισθησία 68% και ειδικότητα 81% (Befeler and Bisceglie 2002). Αναδεικνύει την περιοχή του όγκου σαν υπόπυκνη αλλοίωση (εικόνα 4) Πρέπει να συνδυάζεται με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού και να παραγγέλλονται λεπτές τομές για την ακριβέστερη μελέτη του ηπατικού παρεγχύματος (Ράπτης 1998).

Εικόνα 4: Αξονική τομογραφία με ΗΚΚ



Αξονική (CT) πυλαιογραφία

Ακόμη, η αξονική (CT) πυλαιογραφία ενισχύει τη διάγνωση της πύλαϊας φλέβας και ο εντοπισμός οζιδίων ενδοηπατικός (Engstrom 2002). Η αξονική αρτηριογραφία ακολουθούμενη από αξονική πυλαιογραφία αρτηριακή είναι σήμερα η πιο αξιόπιστη διαδικασία για την οριστική διάγνωση του ΗΚΚ (Okuda 2000).

Μαγνητικός τομογράφος

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος (Engstrom 2002). Η εξέταση με μαγνητικό συντονισμό βοηθά στις περιπτώσεις που η αξονική δίδει αμφίβολα ή αρνητικά αποτελέσματα. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όταν συνυπάρχουν αλλοιώσεις λιπώδους εκφύλισης. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει πληροφορίες με αναίμακτο τρόπο κυρίως για την βατότητα των μεγάλων αγγειακών κλαδών (Ράπτης 1998). Η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας τριφασικά σάρωσης και η βελτίωση της μαγνητικής τομογραφίας στον εξοπλισμό και τα πρωτόκολλα έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για αυτές τις τεχνικές στη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Befeler and Bisceglie 2002).

Ακτινογραφία θώρακα-κοιλιάς

Η ακτινογραφία θώρακα –κοιλιάς μπορεί να αναδείξουν δευτεροπαθούς εντοπίσεις στους πνεύμονες ή ασβεστώσεις στο ήπαρ (Ράπτης 1998).

Αγγειογραφία

Η αγγειογραφία χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει ασθενείς που είναι πιθανοί υποψήφιοι για χημειοεμβολισμό ή για μερική ηπατεκτομή (Engstrom 2002). Η αγγειογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ΗΚΚ επειδή είναι συνήθως πολύ αγγειακή και ήταν μέρος της αξιολόγησης πριν από την εκτομή (Befeler and Bisceglie 2002). Βέβαια, η θέση της αγγειογραφείας διαμέσου της ηπατικής αρτηρίας στη διάγνωση έχει περιορισθεί λόγω της βελτίωσης της αξονικής τομογραφίας (Ράπτης 1998). Η ελικοειδής αξονική τομογραφία απεικόνισης και η αξονική (CT) αγγειογραφία παρέχει τώρα αντικειμενική αξιολόγηση οριοθέτηση των ΗΚΚ, αποκλείοντας συμβατικά τη ηπατική αγγειογραφία (Okuda 2000).

Αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία

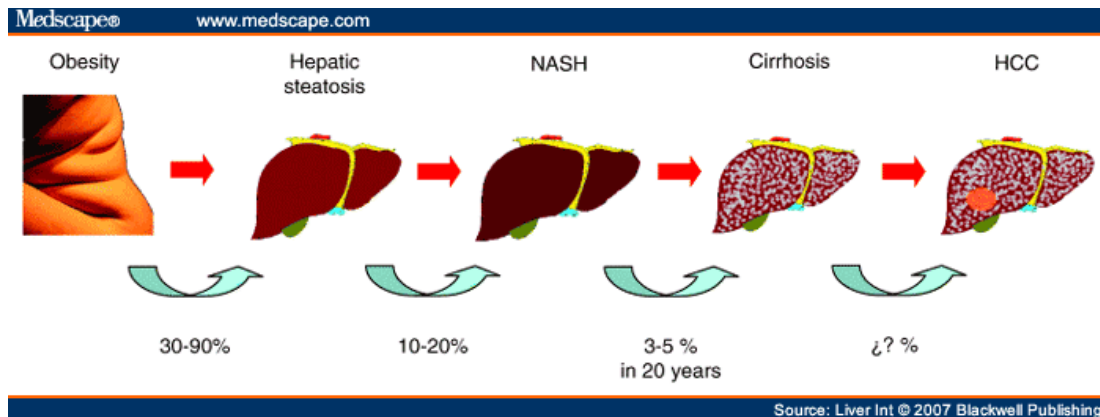
Η πιο πρόσφατη πράξη έχει επικεντρωθεί στη χρήση της σπειροειδής αξονικής τομογραφίας (CT) και μαγνητικής τομογραφίας απεικόνιση με σκιαγραφικό πολυφασικό (Befeler and Bisceglie 2002).

Ο συνδυασμός ενός ή περισσότερων νεότερων απεικονιστικών μεθόδων και ιδίως της αξονικής τομογραφίας και του υπερηχοτομογραφήματος αναδεικνύουν σε μεγάλο ποσοστό (>90%) την ύπαρξη των αλλοιώσεων, αλλά ακόμη και σε αυτή την περίπτωση είναι πολλές φορές δύσκολη η διαπίστωση της φύσης της βλάβης (Ράπτης 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : Προδιαθεσικοί παράγοντες – νοσήματα που σχετίζονται με το ηπατοκυτταρικό καρκινώμα

Επιδημιολογικές και ιστολογικές μελέτες έχουν σαφώς αναδείξει τις ιογενείς λοιμώξεις, τα μεταβολικά νοσήματα, την κίρρωση, χημικούς και ορμονικούς λόγους ως σοβαρούς προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ (Ράπτης 1998).

Εικόνα 5: Στάδια για την εμφάνιση του ΗΚΚ



Συνήθεις παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι ιοί της ηπατίτιδας (χρόνιες μολύνσεις HBV, HCV), (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman, Chuang et al 2009) η έκθεση αφλατοξίνης B1 (προϊόντα όπως φασόλια, σόγια, σιτάρι, κριθάρι, ρεβύθια, καλαμπόκι, λευκοκάστανο ρύζι που έχουν μολυνθεί με μυκοτοξίνες), (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Chuang et al 2009) το κάπνισμα, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Chuang et al 2009) το αλκοόλ, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011), η χαμηλή κατανάλωση λαχανικών, (Fattovich et al 2004) η έκθεση χλωριούχου βινυλίου και σιδήρου, (Fattovich et al 2004, Yu et al 1991), τα αντισυλληπτικά (εξωγενείς και ενδογενείς ορμόνες) (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004) η αιμοχρωμάτωση, (Chen and Zhangb 2011, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004) η πορφυρία, (Chen and Zhangb 2011, Srivatanakull et al 2004,) η ανεπάρκεια A1 αντιθρυψίνης, (Chen and Zhangb 2011, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004) ο ΣΔ τύπου II, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011) η γενετική προδιάθεση, (Chen and Zhangb 2011) η κίρρωση ήπατος, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman, Chuang et al 2009) η στεατοηπατίτιδα, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004) η Νόσος Wilson, (Chen and Zhangb 2011) η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, (Chen and

Zhangb 2011) οι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη κίρρωσης, (Chen and Zhangb 2011, Fattovich et al 2004, Yu et al 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman,, Chuang et al 2009) η εθνικότητα, (Fattovich et al 2004) τα επίπεδα σιδήρου, (Fattovich et al 2004) η παχυσαρκία, (Fattovich et al 2004, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011) το σελήνιο, (Fattovich et al 2004) το πράσινο τσάι, (Fattovich et al 2004) τα αναβολικά στεροειδή, (Fattovich et al 2004, Camargo et al 2011) τα επίπεδα ανδρογόνων,

Εικόνα 9: Προδιαθετικοί παράγοντες ΗΚΚ

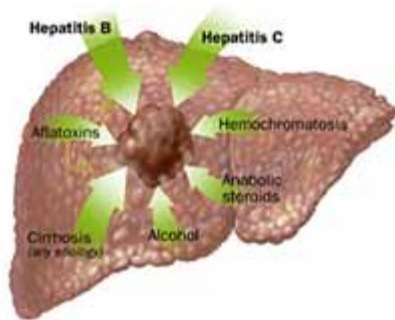


Figura 1.- Causas de carcinoma hepatocelular

(Fattovich et al 2004, Chuang et al 2009) η σχιστοστωμίαση, (Fattovich et al 2004) η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, (Srivatanakull et al 2004) η γεωγραφική θέση, (Srivatanakull et al 2004,) η αυτοάνοση ηπατίτιδα, (Srivatanakull et al 2004) η μη αλκοολική λιπώδης νόσος, (Srivatanakull et al 2004,)

το αγγειοσάρκωμα ήπατος, (Yu et al 1991) το τουλουόλιο, (Yu et al 1991) το ξυλόλιο, (Yu et al 1991) οι πρωτείνες NSSA και NS3, (Srivatanakull et al 2004) η προχωρημένη ηλικία, (Srivatanakull et al 2004,) τα εντομοκτόνα, (Srivatanakull et al 2004,) ο υποθυρεοειδισμός, (Srivatanakull et al 2004,) το οξειδωτικό στρες, (Srivatanakull et al 2004,) και η υπεροξειδωση των λιπιδίων (έχει ως αποτέλεσμα τη γήρανση όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των ώριμων ηπατοκυττάρων και ενεργοποιούνται πρόδρομα κύτταρα του ήπατος με στόχο την εξέλιξη της καρκινογένεσης) (Srivatanakull et al 2004,) η υπερτριγλυκεριδαιμία, (Srivatanakull et al 2004) η πρωτεΐνη X του HBV (Srivatanakull et al 2004,) , τα μεταβολικά νοσήματα, (Camargo et al 2011) η ιονίζουσα ακτινοβολία, (Chen and Zhangb 2011, Camargo et al 2011) η μεταμόσχευση, (Camargo et al 2011) η οικογενής τυροσυναιμία και τα μπλέ, πράσινα φύκια σε λίμνες μολυσμένων νερών (Camargo et al 2011).

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον άνθρωπο (Ναλμπαντίδης 2011).

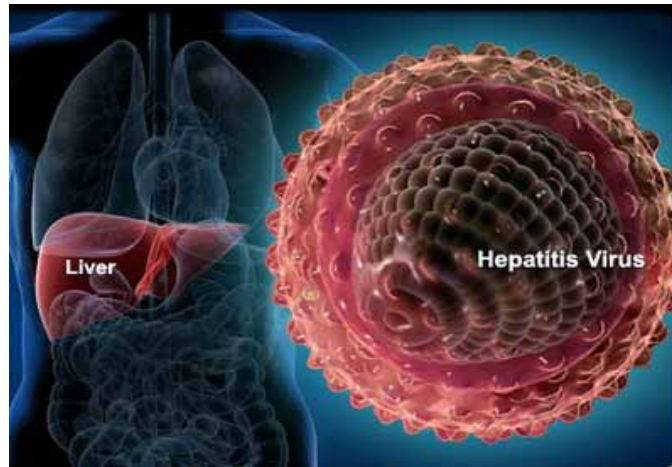
Παράγοντας κινδύνου	
Ιογενής ηπατίτιδα	HBV, HCV
Παθήσεις του	Χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

ήπατος	
Μυκοτοξίνες και φυτοτοξίνες	Αφλατοξίνη,μικροκυστίνη,κυκασίνη,οχρατοξίνη, λουτεοσκυρίνη, σαφρόλη, μαλτροζύμη
Παθήσεις του μεταβολισμού	Ανεπάρκεια α1-αντιθρυπίνης,γαλακτοζαιμία, γλυκογονίαση τύπου I, αιμοχρωμάτωση, νευρινωμάτωση, πορφυρία, τυροσιναιμία
Χημικές ενώσεις	Αλκυλιωτικές ενώσεις, αρωματικές αμίνες, αζωτούχες ενώσεις, νιτρώδεις ενώσεις, βινυλοχλωρίδιο
Ανόργανες ουσίες	Αρσενικό, άσβεστος, κάδμιο, χρώμιο, μόλυβδος, μαγγάνιο, νικέλιο
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Θόριο, ακτινοβολία X
Φαρμακευτικές ουσίες	Ανδρογόνα, αναβολικά, αντισυλληπτικά, μεθοτρεξάτη, μεθυλντόπα, κυπροτερόνη

3.1 Ιοί ηπατίτιδων B, C

Η λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και ηπατίτιδας C (HCV) είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τον ΗΚΚ στις αναπτυγμένες χώρες (Kensler et al 2004, Dimitropoulou et al 2011, Srivatanakull et al 2004, Sanyal et al 2010). Η λοίμωξη από τους ιούς HBV και HCV τόσο σε συνεργία όσο και από μόνες τους ξεχωριστά φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη του ΗΚΚ (Srivatanakull et al 2004). Ευθύνονται για το 75% των περιπτώσεων του καρκίνου του ήπατος (Dimitropoulou et al 2011) και για το 90% περίπου των νέων περιπτώσεων ΗΚΚ στην Ευρώπη (Kensler et al 2004). Από αυτά, οι λοιμώξεις από τον HBV αντιπροσωπεύουν το 75-80% των περιπτώσεων που σχετίζεται με ΗΚΚ ενώ το 10-20% να ευθύνονται για την λοίμωξη από τον ιό HCV (Srivatanakull et al 2004, Sanyal et al 2010). Ο χρόνος από την αρχική μόλυνση με ιούς της ηπατίτιδας B ή C για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι δύο έως οκτώ δεκαετίες (Srivatanakull et al 2004). Κατά τη διάρκεια αυτού του μακράν διαστήματος, πολλές αλλαγές μπορεί να συμβούν στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας φλεγμονής, ίνωσης, κίρρωσης, αυξημένων ποσοστών θανάτου ηπατοκυττάρων και αναγέννησης (Srivatanakull et al 2004). Ωστόσο, μελέτες δείχνουν 2πλάσια-8πλάσια αύξηση στην ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε άνδρες (Camargo et al 2011). Οι λόγοι για τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του ήπατος στους άνδρες μπορεί να σχετίζονται με το φύλο, τις διαφορές στην έκθεση και στους παράγοντες κινδύνου (Camargo et al 2011).

Εικόνα 10: Ιός ηπατίτιδας



Ηπατίτιδα Β

Η σχέση ιοφορίας από τον ιο της ηπατίτιδας Β και ανάπτυξης ΗΚΚ είναι ιδιαίτερα στενή (Ράπτης 1998). Η πρώτη μελέτη που έδειξε άμεση σχέση μεταξύ λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος δημοσιεύτηκε το 1981 από τον Beasley (Κήτης 2003). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν 1.200 ανά 100.000 πληθυσμού σε ασθενείς που είχαν υποστεί λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β σε σχέση με 5 ανά 100.000 πληθυσμο σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β (Κήτης 2003).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η HBV λοίμωξη είναι η πιο συχνή υποκείμενη αιτία του ΗΚΚ, με κατ'εκτίμηση 300 εκατομμύρια άτομα με χρόνια λοίμωξη σε όλο τον κόσμο (Κήτης 2003). Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει ότι οι χρόνιοι φορείς της ηπατίτιδας Β έχουν 5πλάσιο-15πλάσιο αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Camargo et al 2011, Μουτσόπουλος 1991). Η HBV λοίμωξη προκαλεί οξείες και χρόνιες ηπατικές παθήσεις, και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη του καρκίνου του ήπατος κατά 100 φορές σε χρόνιους φορείς (Μουτσόπουλος and Stephen 2000, Ράπτης 1998, Montesano et al 1997) απο ότι στα άτομα με HBsAg(-) και ο κίνδυνος ανέρχεται σε 500 περιπτώσεις κίρρωτικού ήπατος (Μουτσόπουλος and Stephen 2000, Ράπτης 1998). Περίπου 340.000 περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος (54,4% των περιπτώσεων παγκοσμίως) οφείλονται στον ιό της ηπατίτιδας, με την πλειοψηφία αυτών στην Αφρική, Ασία, και τη δυτική περιοχή του Ειρηνικού (Montesano et al 1997). Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι

30 φορές πιο αυξημένος σε σχέση με τους μη προσβεβλημένους ασθενείς. Η ετήσια επίπτωση ΗΚΚ είναι 0,5% σε χρόνιους ανενεργούς φορείς, 1% σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και 1,5–6% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και κίρρωση (Dimitropoulou et al 2011). Η μεγάλη πλειοψηφία, μεταξύ 70% και 90%, των λοιμώξεων HBV που σχετίζονται με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) αναπτύσσεται σε ασθενείς με κίρρωση (Camargo et al 2011, Koteish and Thuluvath 2002) και ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται με τον αλκοολισμό, τη σοβαρότητα της νόσου του ήπατος, την ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό και τον υικό γενετικό πολυμορφισμό (Koteish and Thuluvath 2002).

Σε ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη, η ανάπτυξη ΗΚΚ είναι δυνατόν να επέλθει χωρίς σημαντική φλεγμονώδη δραστηριότητα, ίνωση ή παρουσία κίρρωσης στο ηπατικό παρέγχυμα (Dimitropoulou et al 2011). Η λοίμωξη από HBV προκαλεί τραυματισμό των ηπατοκυττάρων και χρόνια νεκρωτική φλεγμονή, με επακόλουθο πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων, ίνωση και κίρρωση (Dimitropoulou et al 2011). Η συνεχής αναγέννηση σε κίρρωση οδηγεί σε αυξημένο ηπατοκυτταρικό κύκλο εργασιών και συσσώρευση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα του ξενιστή που θα μπορούσε να οδηγήσει σε γενετικές αλλοιώσεις, χρωμοσωμικές αναδιατάξεις, ενεργοποίηση των ογκογονιδίων, και αδρανοποίηση του όγκου κατασταλτικών γονιδίων (Sanyal et al 2010, Montesano et al 1997).

Ωστόσο, λοίμωξη HBV μπορεί επίσης να προκαλέσει ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) σε απουσία κίρρωσης (Montesano et al 1997). Στη μία θεωρία η χρόνια φλεγμονή είναι εκείνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου, ενώ ο ιός δεν έχει καμία άμεση επίδραση, ενώ στη δεύτερη θεωρία η ύπαρξη του ιού είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και η δράση του έγκειται στην αλλαγή της έκφρασης γονιδίων που παίζουν ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Κήτης 2003). Η ενσωμάτωση του ιού στο DNA του ηπατοκυττάρου του ξενιστή ίσως να αποτελεί την αρχή της καρκινογένεσης προκαλώντας αλλαγές στο γενετικό υλικό και επιγενετικά φαινόμενα (Ράπτης 1998). 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. Τέλος, ορισμένες ιικές πρωτεΐνες ενεργοποιούν το NF-κΒ, που με τη σειρά του θεωρείται ότι συμμετέχει στην καρκινογένεση (Ναλμπαντίδης 2011). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν μία πιο άμεση δράση του ιού μέσω της πυρηνικής της πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει τόσο σε ογκογόνο μετάλλαξη των ινοβλαστών όσο και αντι-αποπτωτική δράση (Dimitropoulou et al 2011).

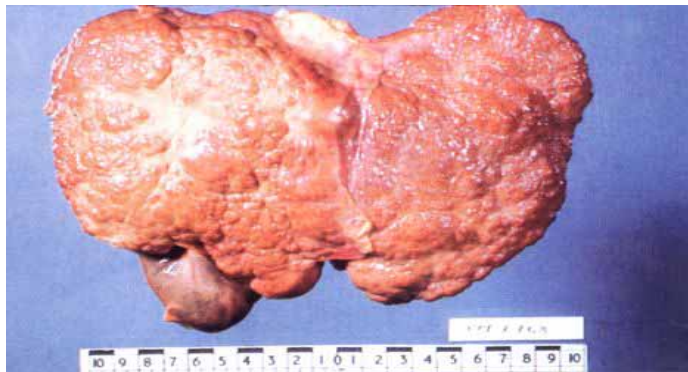
Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) ασθενείς με λοίμωξη HBV είναι το ανδρικό φύλο, η προχωρημένη

ηλικία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, υικοί παράγοντες όπως ο γονότυπος (B>C), η εθνικότητα (κυρίως Ασιάτες και Αφρικανοί) και το κληρονομικό ιστορικό (Dimitropoulou et al 2011).

Ηπατίτιδα C

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αποτελεί επίσης σημαντικό αίτιο ανάπτυξης ΗΚΚ (Dimitropoulou et al 2011, Camargo et al 2011). Ο ιός της ηπατίτιδας C ανακαλύφθηκε και κλωνοποιήθηκε το 1989 (Κήτης 2003, Srivatanakull et al 2004, Engstrom 2002). Είναι ένας ιός που ως γενετικό υλικό περιέχει RNA και το γονιδιωμα του αποτελείται από 9.400 νουκλεοτίδια. Η συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C και της ανάπτυξης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι αδιαμφισβήτητη (Κήτης 2003). 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 (Ναλμπαντίδης 2011).

Εικόνα 11: Ήπαρ προσβεβλημένο από τον ιό της ηπατίτιδας C



Η έκθεση στην λοίμωξη από ιό ΗCV αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά 27 φορές. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΗΚΚ μετά από λοίμωξη από ιό ΗCV αυξάνεται κατά 21,5% μετά από 5 έτη, 53,2% μετά από 10 έτη και 75,2% μετά από 15 έτη (Ναλμπαντίδης 2011). Παγκοσμίως, περίπου 170 εκατομμύρια άνθρωποι είναι ή έχουν μολυνθεί με ΗCV (Thomas 2002). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το 30-70% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο εμφανίζουν λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C. Οι ίδιες μελέτες έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι 70 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με λοίμωξη ΗCV σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Κήτης 2003). Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) είναι 17-πλάσια υψηλότερος σε ασθενείς

μολυσμένους με HCV, αν και ο κίνδυνος αυτός ποικίλει ανάλογα με τον βαθμό της ίνωσης του ήπατος κατά τη στιγμή της λοίμωξης από το ιό HCV. Περίπου 195.000 περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου (31,1% των περιπτώσεων σε παγκόσμιο επίπεδο) (Sanyal et al 2010). Συνολικά, 80% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος οφείλονται σε χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις είτε με ιό ηπατίτιδας Β ή ιό ηπατίτιδας C (Lau and Lai 2008 , Engstrom 2002).

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό (HCV) προκαλεί νεκρωτική φλεγμονώδη διήθηση στο ήπαρ με προοδευτική εμφάνιση κίρρωσης και τελικά καρκινωμάτωση εξαλλαγή (Ράπτης 1998).

Ο χρόνος που μεσολαβεί από τη λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C μέχρι την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι 20-30 έτη (Κήτης 2003).

Η μόλυνση από τον ιό HCV προκαλεί χρόνια φλεγμονή, κυτταρικό θάνατο, πολλαπλασιασμό και κίρρωση του ήπατος (Montesano et al 1997 , Sanyal et al 2010). Σε 80% -90% των περιπτώσεων του ΗΚΚ αναπτύσσεται κίρρωση του ήπατος και αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα που προδιαθέτει για ΗΚΚ (Lau and Lai 2008). Σε ασθενείς με κίρρωση λόγω ύπαρξης λοίμωξης από τον ιό HCV, ο ρυθμός ανάπτυξης ΗΚΚ είναι 2–8% κάθε έτος (Ναλμπαντίδης 2011).

Επιβαρυντικοί παράγοντες ηπατοκαρκινογένεσης σε ασθενείς με λοίμωξη από ιό HCV αποτελούν το ανδρικό φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, η συνλοίμωξη με ιό HBV ή ιό HIV, η παρουσία ίνωσης ή κίρρωσης, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης (Dimitropoulou et al 2011). Η παρουσία πυρηνικών ή προπυρηνικών μεταλλάξεων, η μεγάλη ηλικία (>60 έτη) και τα επίπεδα ιικού DNA ορού >105 copies/mL αποτελούν ισχυρούς και ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, η συνλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), η κατάχρηση οινοπνεύματος, τα αυξημένα επίπεδα ALT ορού και η παρουσία κίρρωσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου. 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 (Ναλμπαντίδης 2011). Επιπρόσθετα, κινδυνεύουν περισσότερο οι ηλικιωμένοι, οι καπνιστές, οι μαύροι, οι ασθενείς με κίρρωση, κισσούς οισοφάγου, χαμηλά αιμοπετάλια και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού (Ναλμπαντίδης 2011).

3.2 Κίρρωση

Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί ίσως το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου (Ράπτης 1998, Bruix and Sherman 2011, Kubo et al 1998, Koteish and Thuluvath 2002, Srivatanakull et al 2004). Σε ποσοστό έως 80% των περιπτώσεων ΗΚΚ

προηγείται κίρρωση και για το λόγο αυτόν η κίρρωση θεωρείται (ανεξάρτητα από την αιτία της) προκαρκινογόνος παράγοντας (Ναλμπαντίδης 2011).

Εικόνα 12: Ήπαρ υγιές(πάνω) και ήπαρ με κίρρωση(κάτω)

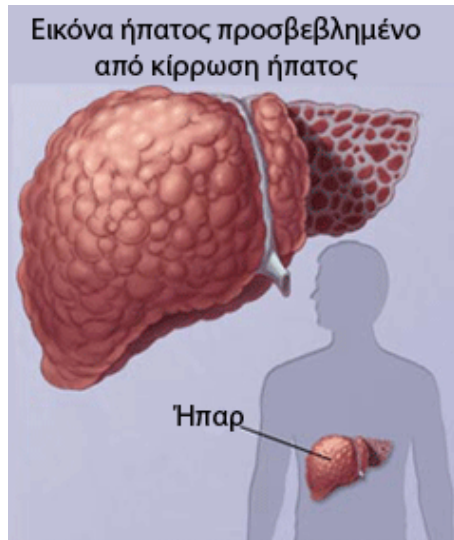


Κίρρωση από οποιαδήποτε αιτία προδιαθέτει για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) και ως εκ τούτου μπορεί να θεωρηθεί προκαρκινική κατάσταση. Πράγματι, η πλειονότητα των ασθενών σε όλο τον κόσμο με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) έχουν υποκείμενη κίρρωση (Fattovich et al 2004).

Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι το 35-40% των ασθενών με κίρρωση έχουν και ΗΚΚ, ενώ το 99% των ασθενών με ΗΚΚ έχουν και συνοδό κίρρωση (Ράπτης 1998). Η υποκείμενη αιτιολογία της κίρρωσης και η φύση της χρόνιας ηπατικής βλάβης επηρεάζει κατά πολύ το επίπεδο του κινδύνου για μετέπειτα ανάπτυξη ΗΚΚ (Bruix and Sherman 2011).

Η αιτιολογία της κίρρωσης ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή. Στην Ευρώπη και τη Β. Αμερική οφείλεται συνήθως στην κατάχρηση οινοπνεύματος. 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 (Ναλμπαντίδης 2011). Σε περιοχές με χαμηλό ποσοστό ΗΚΚ, ο αυξανόμενος αριθμός των ατόμων που ζουν με κίρρωση είναι η πιθανή εξήγηση για την αύξηση της επίπτωσης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ένα συνδυασμό παραγόντων που περιλαμβάνουν την αυξανόμενη συχνότητα από κίρρωση που προκαλείται από τον ιό HCV και σε μικρότερο βαθμό, από λοίμωξη του ιού HBV, καθώς και μια γενική βελτίωση στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών με κίρρωση (Camargo et al 2011). Επί παγκόσμιας βάσης, διαχρονικές μελέτες δείχνουν ότι η κίρρωση συνδέεται με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή της ηπατίτιδας B (HBV), οι λοιμώξεις αποτελούν το μεγαλύτερο γνωστό παράγοντα κινδύνου για ΗΚΚ (Fattovich et al 2004). Το κίρρωτικό ήπαρ είναι περισσότερο επιρρεπές στη δράση και άλλων καρκινογόνων παραγόντων (Ναλμπαντίδης 2011). Η κίρρωση είναι μακράν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ιό HCV λοίμωξη (Boyer et al 2012).

Εικόνα 13: Ήπαρ με κίρρωση



Η κίρρωση αναπτύσσεται μετά από μακρές περιόδους της χρόνιας ηπατικής νόσου και χαρακτηρίζεται από μείωση των ηπατοκυττάρων διάδοσης, δείχνοντας μια εξάντληση της αναγεννητικής ικανότητας του ήπατος. Αυτό συνδέεται με αύξηση του ινώδους ιστού και καταστροφή των κυττάρων του ήπατος, που παρέχει το έδαφος για την ανάπτυξη των καρκινικών όζων (Montesato et al 1997, Sanyal et al 2010).

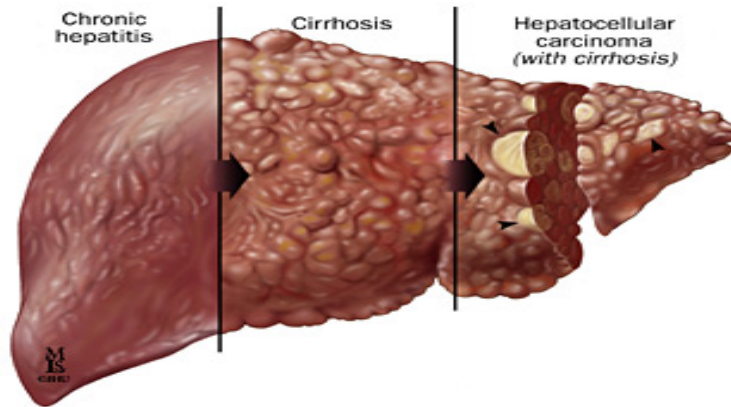
Μέχρι σήμερα, πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση και μια σειρά από μηχανισμούς που έχουν εντοπιστεί για την επιτάχυνση της δημιουργίας του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων την δυσλειτουργία των τελομερών και μετατροπών στο μικροπεριβάλλον και μακροπεριβάλλον που διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Tanaka et al 2011). Η αυξημένη κυτταρική αναγέννηση κατά την κίρρωση πρέπει να αποτελεί το βασικότερο παράγοντα για την ογκογένεση σε συνδυασμό με ορμονικές ίσως διαταραχές και αυξημένη έκφραση των ογκογονιδίων (Ράπτης 1998). Η παρουσία κίρρωσης επιταχύνει το ρυθμό σύνθεσης του DNA εντός των ηπατικών κυττάρων και αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής (Ναλμπαντίδης 2011).

Η κίρρωση του ήπατος και οι χρόνιες επαναλαμβανόμενες ηπατικές βλάβες, όπως εκδηλώνονται σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, συνδέονται με την πλειοψηφία (80%) των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και αντιπροσωπεύουν βασικό παράγοντα προδιάθεσης για την ανάπτυξη του ΗΚΚ (Bruix and Sherman 2011).

Κύριες αιτίες της κίρρωσης σε ασθενείς με ΗΚΚ περιλαμβάνουν η ηπατίτιδα Β, η ηπατίτιδα C, η αλκοολική ηπατική νόσος και ενδεχομένως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Serag and Lenhard 2007, Nkontchoul et al 2010, Srivatanakull t al 2004, Tanaka et al 2011, Sanyal et al 2010). Λιγότερο συχνές αιτίες είναι κληρονομική αιμοχρωμάτωση, η ανεπάρκεια της α -1 αντιθρυψίνης, αυτοάνοση ηπατίτιδα και η πορφυρία (Camargo et al 2011). Άλλες λιγότερο συχνές αιτίες κίρρωσης του ήπατος που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΗΚΚ

περιλαμβάνουν τα γενετικά μεταβολικά νοσήματα, ορισμένες λοιμώξεις και φλεβικές αγγειακές ανωμαλίες (Tanaka et al 2011, Sanyal et al 2010).

Εικόνα 14: Στάδια κίρρωσης και εμφάνισης ΗΚΚ



Ταυτόχρονα, η σχέση της αιθανόλης με την καρκινογένεση ενδέχεται να είναι άμεση (τοξική δράση) ή έμμεση (ανάπτυξη κίρρωσης) (Εικόνα 11). Η κατανάλωση οινοπνεύματος θεωρείται ως συγκαρκινογόνος παράγοντας μαζί με την κίρρωση για την ανάπτυξη του ΗΚΚ (Kubo et al 1998, Ναλμπαντίδης 2011, Nkontchou et al 2010, Srivatanakull et al 2004). Σημειώνεται ότι σε νεκροτομικό υλικό αλκοολικών, ΗΚΚ εντοπίστηκε σε ποσοστό έως 50% (Ναλμπαντίδης 2011) και οι ερευνητές κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι ο ετήσιος κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με κίρρωση είναι περίπου 3% (Srivatanakull et al 2004).

3.3 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συνδέεται με τις συνθήκες που πιστεύεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, κυρίως του σακχαρώδη διαβήτη και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Camargo et al 2011). Αναγνωρίζεται πλέον ευρέως ως ένας σημαντικός κίνδυνος για την ανάπτυξη πολλών τύπων καρκίνου (Chuang et al 2009). Ενδείξεις ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του ήπατος προήλθε από μια προοπτική μελέτη ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες (Boyer et al 2012). Έχει επίσης προταθεί ότι η παχυσαρκία μπορεί να ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό της κρυπτογενούς κίρρωσης που σχετίζεται με ΗΚΚ (Camargo et al 2011).



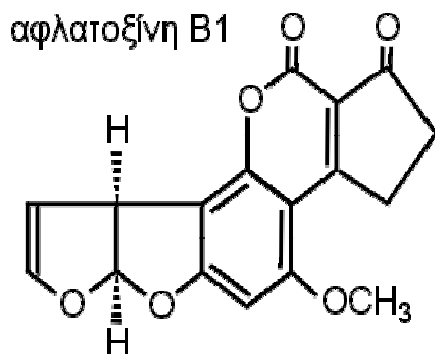
Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες της παχυσαρκίας έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα ο σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος μεταξύ των παχύσαρκων ανδρών και γυναικών (Camargo et al 2011).

Μη περιβαλλοντικοί ενδογενείς παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν αρνητικά τον ανδρικό κίνδυνο περιλαμβάνουν τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (Camargo et al 2011). Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, ειδικά την κοιλιακή παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν σημαντικά στην ηπατική στεάτωση (Camargo et al 2011). Η ανάπτυξη των αυξημένων επιπέδων στεάτωσης έχει συσχετισθεί με περισσότερες σοβαρής φλεγμονής δραστηριότητες και ίνωση (Sanyal et al 2010).

Σε μια μεγάλη μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες τα ποσοστά θνησιμότητας καρκίνου του ήπατος ήταν 5 φορές μεγαλύτερη μεταξύ των ανδρών με τη μεγαλύτερο δείκτη μάζα σώματος αναφοράς (εύρος 35-40) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος. Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος του καρκίνου του ήπατος δεν ήταν τόσο αυξημένος σε γυναίκες. Σε άλλη μελέτη με δυο πληθυσμιακές ομάδες από τη Σουηδία και τη Δανία διαπιστώθηκε η υπέρβαση του κινδύνου ΗΚΚ (αυξημένος σχετικός κίνδυνος, 2 έως 3 φορές) σε παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες σε σύγκριση με εκείνους με ένα φυσιολογικό δείκτη μάζα σώματος (Sanyal et al 2010).

Ο διαβήτης, μια κατάσταση που συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, έχει προταθεί επίσης ως παράγοντας κινδύνου ΗΚΚ (Chuang et al 2009).

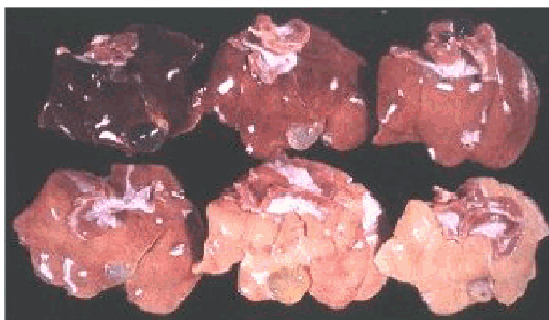
3.4 Αφλατοξίνες



Οι αφλατοξίνες παράγονται από το μύκητα *Aspergillus flavus* - ο οποίος παράγει μια ισχυρή τοξίνη που προκαλεί την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και είναι συχνό μολυσματικό στοιχείο καρυδιών και σπόρων στις τροπικές χώρες (Μουτσόπουλος 1991,

Ναλμπαντίδης 2011, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman 2011, Kensler et al 2004, Wogan 1992, Kern et al 2002, Engstrom 2002, Constanza and Selim 2004, Killop et al 2006, Alpsoy and Yalvac 2011, Boyer et al 2012, Serag and Lenhard 2007, Scivatanakull et al 2004, Montesano et al 1997, Tanaka et al 2011, Thomas 2002) και άλλες παρόμοιες βλενοτοξίνες που μπορεί να μολύνουν τα φυστίκια ή τα δημητριακά, ιδιαίτερα όταν αποθηκεύονται σε υγρά και θερμά μέρη, με αποτέλεσμα η κατανάλωση τέτοιων τροφών σε περιοχές κυρίως της Αφρικής να έχει συνδεθεί με την αυξημένη συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) (Ράπτης 1998, Srivatanakull et al 2004, Wogan 1992, Kern et al 2002, Engstrom 2002, Constanza and Selim 2004, Killop et al 2006, Alpsoy and Yalvac 2011, Boyer et al 2012, Serag and Lenhard 2007, Montesano et al 1997, Tanaka et al 2011, Thomas 2002). Οι αφλατοξίνες, οι οποίες είναι καλά γνωστό ότι είναι μεταλλαξιογόνες, καρκινογόνες, ηπατοτοξικές και ανοσοκατασταλτικές, εξασκούν ανασταλτικές επιδράσεις στις βιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης του DNA. Κατανάλωση τροφίμων ή ζωοτροφών εξαιρετικά μολυσμένων με αφλατοξίνες αναφέρθηκε να προκαλεί πολλά σοβαρά προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων της ηπατοτοξικότητας, τερατογένεσης, ανοσοτοξικότητας και των καρκίνων (Alpsoy and Yalvac 2011). Είναι καρκινογόνες σε αρκετά ζωικά είδη, αλλά η καρκινογενετικότητα τους διαφέρει ανάλογα με τα είδη (Yu et al 1991, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman 2011).

Εικόνα 17: Ήπαρ προσβεβλημένο με αφλατοξίνη



Ήπατα ποντικών στα οποία χορηγήθηκε αφλατοξίνη B1 σε αυξανόμενες ποσότητες. Το επάνω αριστερό ήπαρ είναι φυσιολογικό (δεν χορηγήθηκε AFB1), ενώ τα κάτω δεξιά είναι του ποντικού στο οποίο χορηγήθηκαν οι μεγαλύτερες ποσότητες AFB1.

Οι μυκοτοξίνες (Μουτσόπουλος 1991, Ράπτης 1998) που είναι μεταβολίτες των σαπροφυτικών μυκήτων, είναι γνωστά ηπατικά καρκινογόνα και πιθανώς δρουν συνεργικά με την κίρρωση και τη λοίμωξη από ιό HBV στην αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ήπατος (Ράπτης 1998, Μουτσόπουλος 1991, Srivatanakull et al 2004, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman 2011,

Nkontchoul et al 2010, Kern et al 2002, Engstrom 2002, Constanza and Selim 2004, Killop et al 2006, Alpsoy and Yalvac 2011, Boyer et al 2012, Serag and Lenhard 2007, Montesano et al 1997, Tanaka et al 2011, Thomas 2002). Σε μία μελέτη, η παραδοσιακή κινέζικη χορτοφαγική διατροφή συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Καυκάς 2007, Chen and Zhangb 2011, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman 2011). Αυτό προκύπτει από την υψηλή κατανάλωση της σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση, τα φασόλια και τα προϊόντα

τους, τα οποία μπορεί να έχουν μολυνθεί με μυκοτοξίνες (Chen and Zhangb 2011, Srivatanakull et al 2004 , Camargo et al 2011).



Οι περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν στην υποσαχάρια Αφρική, τη Νοτιοανατολική Ασία και την Κίνα, όπου οι πληθυσμοί πλήττονται τόσο από υψηλό επιπολασμό ηπατίτιδας Β και σε μεγάλο βαθμό απο ανεξέλεγκτη έκθεση σε αφλατοξίνες στα τρόφιμα (Boyer et al 2012). Η αφλατοξίνη προκαλεί μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Πληθυσμοί στη νοτιο-ανατολική Ασία που καταναλώνουν μολυσμένα προϊόντα έχουν υψηλή επίπτωση ΗΚΚ και αυτή δεν εξηγείται μόνο από την υψηλή ενδημικότητα της χρόνιας λοίμωξης απο ιό HBV (ο κίνδυνος είναι 5–6 φορές μεγαλύτερος) (Ναλμπαντίδης 2011).

Οι μετρήσεις της αφλατοξίνης-λευκωματίνης παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ατομική έκθεση των προηγούμενων 2-3 μηνών, με βάση το χρόνο ημιζωής της λευκωματίνης (Montesano et al 1997).

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ωστόσο, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή σχέση μεταξύ βιολογικών δεικτών έκθεσης της αφλατοξίνης στον ορό ή στα ούρα και τον κίνδυνο (Kubo et al 1998) για μετέπειτα καρκίνο του ήπατος (Ναλμπαντίδης 2011). Εκτός από την έκφραση των ενζύμων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση/αποτοξίνωση της αφλατοξίνης AFB₁, διατροφικοί παράγοντες έχουν επίσης προταθεί να είναι σημαντικοί ως ρυθμιστές του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) σε σχέση με την έκθεση σε αφλατοξίνη AFB₁. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι οι βιταμίνες Α και C μπορεί να εμποδίζουν το σχηματισμό AFB₁-DNA στα ηπατοκύτταρα (Yu et al 1991). Η απέκκριση μεταβολιτών της αφλατοξίνης συνδέθηκε με μία 4-πλάσια αύξηση κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), ενώ η λοίμωξη απο ιό HBV βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο κατά 7 φορές. Ωστόσο, τα άτομα που απεκκρίνουν μεταβολίτες της αφλατοξίνης AFB₁ και οι φορείς λοιμώδους ηπατίτιδας Β φαίνεται να έχουν μια δραματική 60-πλάσια αύξηση κινδύνου ΗΚΚ (Camargo et al 2011).

Στην περιοχή όπου η λοίμωξη απο τον ιό HBV είναι διαδεδομένη, η έκθεση από την AFB₁ είναι συνήθως ένα πρόβλημα (Kubo et al 1998). Στις περισσότερες περιοχές όπου η έκθεση της αφλατοξίνης AFB₁ είναι ένα πρόβλημα, η χρόνια

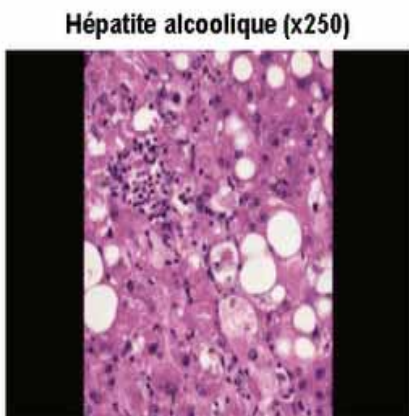
λοίμωξη από ιό HBV είναι επίσης εξαιρετικά διαδεδομένη (Camargo et al 2011, Srivatanakull et al 2004). Η τρέχουσα άποψη είναι ότι η έκθεση σε αφλατοξίνες μπορεί να αλληλεπιδρούν με χρόνια λοίμωξη από ιό HBV ώστε να παράγουν τον ηπατοκυτταρικό καρκινώματος (ΗΚΚ) (Yu et al 1991, Camargo et al 2011, Bruix and Sherman 2011).

Τέλος, μια μετάλλαξη του p53 έχει παρατηρηθεί στο 30% έως 60% των όγκων σε ΗΚΚ, με προσβολή από αφλατοξίνη. Βρέθηκε ένας 60-φορές αυξημένος κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε άτομα με απεκκρινόμενους μεταβολίτες της αφλατοξίνες (AFB), που ήταν φορείς από ιό HBV (Boyer et al 2012).

3.5 Αλκοολική ηπατοπάθεια

Η αλκοολική ηπατοπάθεια έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), που πιθανώς οφείλεται στην ανάπτυξη κίρρωσης, στη μείωση της άμυνας του οργανισμού ή στη συνδυασμένη δράση του αλκοόλ και της χρόνιας λοίμωξης με τον HBV ή τον ιό HCV που απαντώνται στους αλκοολικούς (Ράπτης 1998). Αλκοολική ηπατοπάθεια, που οφείλεται σε παρατεταμένη και μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αναστρέψιμων (στεάτωση) και μη αναστρέψιμων (ηπατίτιδα, ίνωση, κίρρωση) διαταραχών. Αναστρέψιμες βλάβες αναπτύσσονται σε αρκετά από τα άτομα που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλης, αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό (περίπου 20%) αναπτύσσει αλκοολική ηπατίτιδα και τελικώς κίρρωση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι, εκτός από το αλκοόλ και άλλοι παράγοντες (γενετικοί, περιβαλλοντικοί κ.λπ.) συμμετέχουν στην πρόκληση της ηπατικής βλάβης (Παπαθεοδωρίδης 2000).

Εικόνα 19: Ήπαρ με αλκοολική ηπατοπάθεια



Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της αλκοολικής ηπατοπάθειας δεν έχουν διευκρινιστεί μέχρι σήμερα. Η αιθυλική αλκοόλη δρα βλαπτικά στα ηπατικά κύτταρα με διάφορους τρόπους (τοξική δράση επί των μιτοχονδρίων, κυτταρικών μεμβρανών και κυτταρικού σκελετού, επί του μεταβολισμού λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών κ.λπ.).

Σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, ιδιαίτερα παρουσία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, παρατηρείται επαγωγή του μικροσωμιακού συστήματος, με συνέπεια την αύξηση του οξειδωτικού stress των ηπατοκυττάρων και τη διέγερση των κυττάρων Kupffer. Η αύξηση του οξειδωτικού stress αποδίδεται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών (O₂, λιπαρών οξέων κ.λπ.) και τη μείωση των αντιοξειδωτικών μορίων του ηπατοκυττάρου. Τα κύτταρα Kupffer μέσω παραγωγής κυτταροκινών προκαλούν 20 μη αναστρέψιμες νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις και (με τη βοήθεια των λιποκυττάρων) οδηγούν τελικά σε ινώση και κίρρωση με κίνδυνο την εμφάνιση του καρκίνου του ήπατος (Παπαθεοδωρίδης 2000).

3.6 Χημικοί και ορμονολογικοί λόγοι

Χημικές ενώσεις

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 επαγγελματικής έκθεσης (Ναλμπαντίδης 2011).

Ένας σημαντικός αριθμός χημικών ενώσεων έχει δοκιμαστεί σε πειραματόζωα και έχει καταδειχθεί η καρκινογόνος δράση τους. Η έκθεση σε ακτινοβολία X και στην ουσία Thorotrast (που περιέχει διοξείδιο του θορίου) μπορεί να προκαλέσει ΗΚΚ. 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 (Ναλμπαντίδης 2011).

Η επαγγελματική έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο (VC) είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για αγγειοσάρκωμα του ήπατος. Η συσχέτιση μεταξύ του ανόργανου αρσενικού και αγγειοσάρκωμα του ήπατος είναι καλά συσχετισμένη (Glynn and Thomas 2005).

Η παρατεταμένη έκθεση σε οργανικούς διαλύτες όπως το τολουένιο και ξυλόλιο μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του ήπατος (Srivatanakull et al 2004). Μια ένωση έχει καθιερωθεί μεταξύ της έκθεσης σε βινυλοχλωρίδιο των εργαζομένων στο εργοστάσιο και αγγειοσάρκωμα του ήπατος, αλλά όχι με άλλους ιστολογικούς όγκους του ήπατος (Chen and Zhang 2011).

Αυξημένα επίπεδα ορού της φερριτίνης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθένειες του ήπατος συμπεριλαμβανομένων ασθενών που πάσχουν από αιμοχρωμάτωση, μια γενετική ασθένεια της υπερφόρτωσης σιδήρου, βρέθηκαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ που συνδέεται με υπερφόρτωση σιδήρου και μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικά μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β και χρόνια ηπατίτιδα C (Chen and Zhangb 2011).

Όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της neu ογκοπρωτεΐνης σε δείγματα ορών συλλεγμένα πριν από την διάγνωση του ΗΚΚ, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ΗΚΚ. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα της ογκοπρωτεΐνη ορού neu συσχετίστηκαν σημαντικά με μεταφορέα HBsAg μεταξύ των υγιών ατόμων και με το κάπνισμα τσιγάρων μεταξύ των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Chen and Zhangb 2011).

Ορμονικοί παράγοντες και φαρμακα

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ ανάπτυξης ΗΚΚ και ορισμένων φαρμάκων είναι τεκμηριωμένη. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα αναβολικά και τα ανδρογόνα σκευάσματα, τα οιστρογόνα και από του στόματος τα αντισυλληπτικά, η μεθοτρεξάτη και η μεθυλντόπα, καθώς και η κυπροτερόνη (Ναλμπαντίδης 2011). Τα στοιχεία από αναφορές περιστατικών δείχνουν ότι τα αναβολικά στεροειδή μπορεί να προκαλέσουν ΗΚΚ. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν υποστηρίξει ένα ρόλο των ανδρογόνων στην ηπατοκαρκινογένεση, αλλά το αν τα ανδρογόνα είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για τον άνθρωπο δεν είναι σαφής (Srivatanakull et al 2004). Τα οιστρογόνα πιστεύεται ότι προκαλούν νεοπλασία του ήπατος με αύξηση των ποσοστών διασποράς, με αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών της αυθόρμητης μετάλλαξης (Chuang et al 2009).

Η λεπτίνη έχει αναφερθεί σε πειραματικά μοντέλα, να έχει προαγγειογονικές, φιλο-ινωδογόνικές, προ-φλεγμονώδεις και προ-μιτωτικές συνέπειες που θα μπορούσαν να ευνοήσουν την καρκινογένεση. Η έλλειψη της δράσης της λεπτίνης μειώνει την αγγειογένεση και το σχηματισμό των προνεοπλασματικών εστιών στην πειραματική στεατοηπατίτιδα (Nkontchoul et al 2010).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης, συνδέεται με μια αυξημένη συσσώρευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (Nkontchoul et al 2010). Ο μεταβολισμός του ήπατος των ελεύθερων λιπαρών οξέων σχετίζεται με την ενεργοποίηση ορισμένων κινασών, που είναι γνωστό ότι προωθούν την καρκινογένεση (Nkontchoul et al 2010).

Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών έχει τεκμηριωθεί καλά πως αποτελεί ένα χαμηλό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού

καρκινώματος (Καύκας 2007, Serag and Lenhard 2007, Sanyal et al 2010, Engstrom 2002). Χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών έχει τεκμηριωθεί καλά, πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το καλοήγη αδένωμα ήπατος (Chen and Zhangd 2011).



Μια σχέση μεταξύ των αντισυλληπτικών από του στόματος (OC) και του καλοήγη αδένωματος ήπατος έχει καθιερωθεί (Srivatanakull et al 2004). Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο της ανάπτυξης καλοηθών όγκων του ήπατος, όπως η κυτταρική δυσλειτουργία αδενώματος και εστιακή οζώδη υπερπλασία σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά χάπια (Ocs).

Ωστόσο, η χρήση σε συνδυασμό οιστρογόνων-προγεστερόνης από του στόματος αντισυλληπτικών (OC) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ηπατικών αδενωμάτων και συνδέεται με τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Chuang et al 2009).

Η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης η οποία πρόκειται για μία αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου θρυψίνη και μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Συγκεκριμένα οδηγεί σε έλλειψη ενός αναστολέα της ελαστάσης των ουδετεροφίλων και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ πρωτεασών και αντιπρωτεασών. Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν πνευμονικό εμφύσημα και ηπατική νόσο με πιθανό επακόλουθο τη δημιουργία ΗΚΚ. Εντούτοις, μόνο το 15% αυτών των ασθενών θα εμφανίσει ηπατική νόσο, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι είναι αναγκαία η συνύπαρξη και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (Dimitropoulou et al 2011).

Το p53 αντιογκογονίδιο είναι το γονίδιο που έχει βρεθεί μεταλλαγμένο στους περισσότερους ανθρώπινους όγκους, συμπεριλαμβανομένων και των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων. Το γονίδιο αυτό έχει βρεθεί ότι έχει άμεση σχέση με τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ένα χαρακτηριστικό των μεταλλάξεων που εμφανίζονται στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα είναι ότι έχουν την τάση να εμφανίζονται σε συγκεκριμένα κωδικία. Αυτό το χαρακτηριστικό ίσως οφείλεται στην επίδραση εξωγενών τοξινών όπως η αφλατοξίνη. Η τοξίνη αυτή έχει

βρεθεί σε τροφές σε περιοχές με υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων του αντιογκογονιδίου p53 σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει επίσης τη μεταλλαξιγόνο δράση της αφλατοξίνης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μετάλλαξη του p53 γονιδίου στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζεται μόνο στο ένα χρωμόσωμα (Κήτης 2003).

3.7 Μεταβολικά νοσήματα

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα έχει συσχετιστεί με διάφορες μεταβολικές διαταραχές όπως η αιμοχρωμάτωση, η οικογενής τυροσιναιμία, η νόσος του Wilson, η ανεπάρκεια α-1 αντιθριψίνης, η τύπου I αποθήκευσης γλυκογόνου (νόσος του Von Gierke), το σύνδρομο Budd-Chiari, η παρουσία αδενωμάτων στο ήπαρ (Gkriilas 2009, Bruix and Sherman 2011), η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και μια σειρά από άλλες κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη της κίρρωσης (Bruix and Sherman 2011).

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με διάφορες μορφές ασθενειών του ήπατος μπορεί να έχουν προδιάθεση για διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Το αν ο διαβήτης είναι ένα αποτέλεσμα της κίρρωσης, η οποία με τη σειρά της προδιαθέτει τον ΗΚΚ ή ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΗΚΚ, εξακολουθεί να βρίσκεται υπό συζήτηση (Chuang et al 2009, Nkontchoul et al 2010, Glynn and Thomas 2005). Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, φαίνεται ότι η αύξηση της έκκρισης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF), ενέχεται στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης. Συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με ανάπτυξη ΗΚΚ, δεν έχει σαφώς αναγνωρισθεί (Boix et al 2004, Chen and Zhangb 2011, Dimitropoulou et al 2011). Περισσότερες από 20 μελέτες του σακχαρώδη διαβήτη και ΗΚΚ αναφέρθηκαν μεταξύ 1970 και 2004 και πάνω από τα τρία τέταρτα ανέφεραν θετικές επιδράσεις. Πολλές από τις μελέτες των διαβητικών παρατήρησαν μια σχέση μεταξύ διαβήτη και κίρρωσης. Μελέτες κοινωνικών ομάδων, που έχει βρεθεί αυξημένος κίνδυνος ΗΚΚ μεταξύ των διαβητικών και των ατόμων με υπερινσουλιναιμία, δείχνουν, ωστόσο, ότι ο διαβήτης συνήθως προηγείται της ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ. Ο διαβήτης έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για δύο χρόνιες ηπατικής νόσου παθήσεις και με ΗΚΚ μέσω της ανάπτυξης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος (Camargo et al 2011).

Το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ είναι μία συνηθισμένη ηπατική πάθηση που σχετίζεται με ποικίλες καταστάσεις όπως παχυσαρκία, υποθυροειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, φαρμακευτικούς παράγοντες, παρεντερική διατροφή και μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και σύμφωνα με νεότερες μελέτες και σε ΗΚΚ (Dimitropoulou et al 2011).

Το οξειδωτικό στρες και η υπεροξειδωση των λιπιδίων φαίνεται ότι σχετίζεται με την πιθανότητα ηπατικής βλάβης ίνωσης και κίρρωσης. Εντούτοις, συσχέτιση με την ηπατοκαρκινογένεση φαίνεται ότι υπάρχει με τη πιο σοβαρή μορφή του λιπώδους ήπατος, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, φαίνεται μία αντίστροφη σχέση της ύπαρξης υπερτριγλυκεριδαιμίας και ΗΚΚ ειδικότερα σε ασθενείς με λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (Dimitropoulou et al 2011).

Υποστηρίζεται ότι η πρωτεΐνη X του ιού HBV, αναστέλλει την έκκριση της απολιποπρωτεΐνης Β που αποτελεί βασικό συστατικό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL σωματιδίων. Ο ρόλος της πρωτεΐνης X, παραμένει αδιευκρίνιστος, φαίνεται όμως ότι αλληλεπιδρά με κυτταρικές πρωτεΐνες στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα και ενέχεται στη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών. Οι μεταλλαγές στη X, έχουν συσχετισθεί με χρόνια ηπατίτιδα και ειδικότερα με την ανάπτυξη ΗΚΚ (Dimitropoulou et al 2011).

Σχιστοσωμίαση, που προκαλείται από μόλυνση του αίματος με τρηματώδεις σκώληκες και παράσιτα είναι ενδημική στην τροπικές περιοχές της Αφρικής, τη Νότια Αμερική, την Ασία και την Καραϊβική. Τρία είδη σχιστοσωμίασης είναι *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi* που κατά προτίμηση μολύνουν το ήπαρ, όμως, μόνο η *S. japonicum* έχει ταξινομηθεί από το Διεθνή Οργανισμό Υγείας του Ήπατος (IARC) ως πιθανώς καρκινογόνος σε ανθρώπους (Glynn and Thomas 2005).

3.8 Αιμοχρωμάτωση

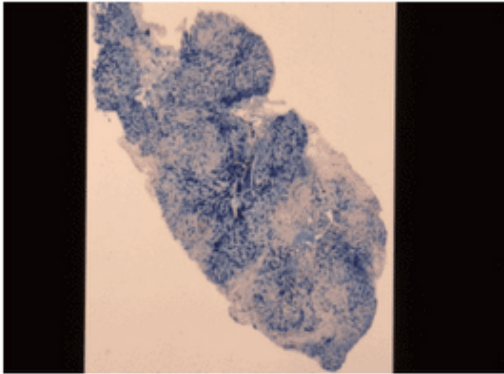
Είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή (Srivatanakull et al 2004, Sanyal et al 2010) και οικογενή πάθηση (Καυκάς 2007, Constanza and Selim 2004) που χαρακτηρίζεται από υπερβολική διαιτητική απορρόφηση του σιδήρου και επακόλουθη εναπόθεση στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, του παγκρέατος, της καρδιάς, των αρθρώσεων και της υπόφυσης (Srivatanakull et al 2004, Sanyal et al 2010, Constanza and Selim 2004, Thomas 2002).

Στο ήπαρ, ο σίδηρος συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα, προκαλεί εκφυλισμό των κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (Constanza and Selim 2004). Η υπερφόρτωση σιδήρου έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο ΗΚΚ (Engstrom 2002). Ο κίνδυνος ηπατοκαρκινογένεσης σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση είναι 20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με αυτό του γενικού πληθυσμού (Dimitropoulou et al 2011). Η απόδειξη ότι η αύξηση των αποθηκών σιδήρου του σώματος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος προέρχεται από διάφορες πηγές. Τα άτομα με κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από την ηπατική φόρτωση σιδήρου (π.χ.

αιμοχρωμάτωση, tarda δερματική πορφύρα) και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ (Glynn and Thomas 2005).

Εικόνα 21: Ήπαρ με αιμοχρωμάτωση

Hémochromatose génétique (x32)



Η αιμοχρωμάτωση, μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β και C (Καύκας 2007). Ο κίνδυνος αυξάνεται με την παρουσία μιας ποικιλίας από συμπαραγοντες συμπεριλαμβανομένων του αρσενικού φύλου, την ηλικία άνω των 50 ετών, το αλκοόλ και το κάπνισμα (Srivatanakull et al 2004, Sanyal et al 2010).

Επιπλέον, μελέτες σε άτομα υψηλού κινδύνου λόγω της έκθεσης στους ιούς HBV, HCV και το αλκοόλ έχουν δείξει ότι ο σίδηρος μπορεί να είναι ένας συν-παράγοντας κινδύνου (Glynn and Thomas 2005).

Η αιμοχρωμάτωση παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται με ΗΚΚ σε μια ομάδα ασθενών σε τελικό στάδιο από άλλες ασθένειες του ήπατος (Chuang et al 2009, Fattovich et al 2004). Οι ασθενείς με γενετική αιμοχρωμάτωση στο στάδιο 3 (κίρρωση) μεταφέρουν ένα 20-25% του κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ. Σε αντίθεση, άλλες γενετικές ασθένειες όπως η Νόσος Wilson που μπορεί εξίσου να οδηγήσουν σε κίρρωση αλλά δεν παρουσιάζουν ανάλογη συχνότητα ΗΚΚ. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι ειδικά υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις σιδήρου είναι ογκογόνες. Πράγματι, αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα σιδήρου φαίνεται να παράγουν υψηλότερες συγκεντρώσεις των ελευθέρων οξειδωτικών ριζών που έχουν ως αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες (Kern et al 2002).

3.9 Τυροσιναιμία

Πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή οφείλεται σε ανεπάρκεια των fumarylacetoacetase, το οποίο είναι το τελευταίο ένζυμο στο βιοχημικό μονοπάτι με υποβάθμιση του αμινοξέος τυροσίνη (Srivatanakull et al 2004).

Εικόνα 22: Ήπαρ με τυροσυναμία



Η συσσώρευση των ανάντη προϊόντων οδηγεί σε σοβαρή ασθένεια του ήπατος και ΗΚΚ στην παιδική ηλικία (Srivatanakull et al 2004, Glynn and Thomas 2005). Ο ΗΚΚ εμφανίζεται στο 37% των ασθενών που επιβιώνουν έως 2 ετών και μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (Srivatanakull et al 2004).

3.10 Πορφυρία

Η ηπατική πορφυρία αποτελεί μία ομάδα νοσημάτων που σχετίζεται με διαταραχή στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης. Σε ηπατικές βιοψίες αυτών των ασθενών περιγράφονται μορφολογικές αλλοιώσεις των ηπατοκυττάρων καθώς και διαταραχές στην ηπατική βιοχημεία, ενώ ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ φαίνεται σαφώς μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν του γενικού πληθυσμού (Δημητροπούλου et al 2011). Είναι το αποτέλεσμα της έλλειψης του ενζύμου στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης. Υπάρχουν 2 τύποι πορφυρίας, η πορφυρία cutanea tarda (PCT) και η οξεία διαλείπουσα πορφυρία (AIP) οι οποίες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ. Οι πιο συχνές μορφές πορφυρίας όπως η PCT, έχει συνδεθεί επίσης με λοίμωξη από ιό HCV και ετεροζυγωτίας για μία από τις δύο μεγάλες μεταλλάξεις στην αιμοχρωμάτωση (HFE) (Srivatanakull et al 2004). Ηπατική βλάβη οφείλεται σε τοξική επίδραση των πρωτοπορφυρίνων στη λειτουργία του ήπατος και της δομής, ιδιαίτερα όταν υπάρχει προοδευτική συσσώρευση πρωτοπορφυρίνης στο ήπαρ λόγω της μειωμένης απέκκρισης της πρωτοπορφυρίνης στη χολή (Dimitropoulou et al 2011).

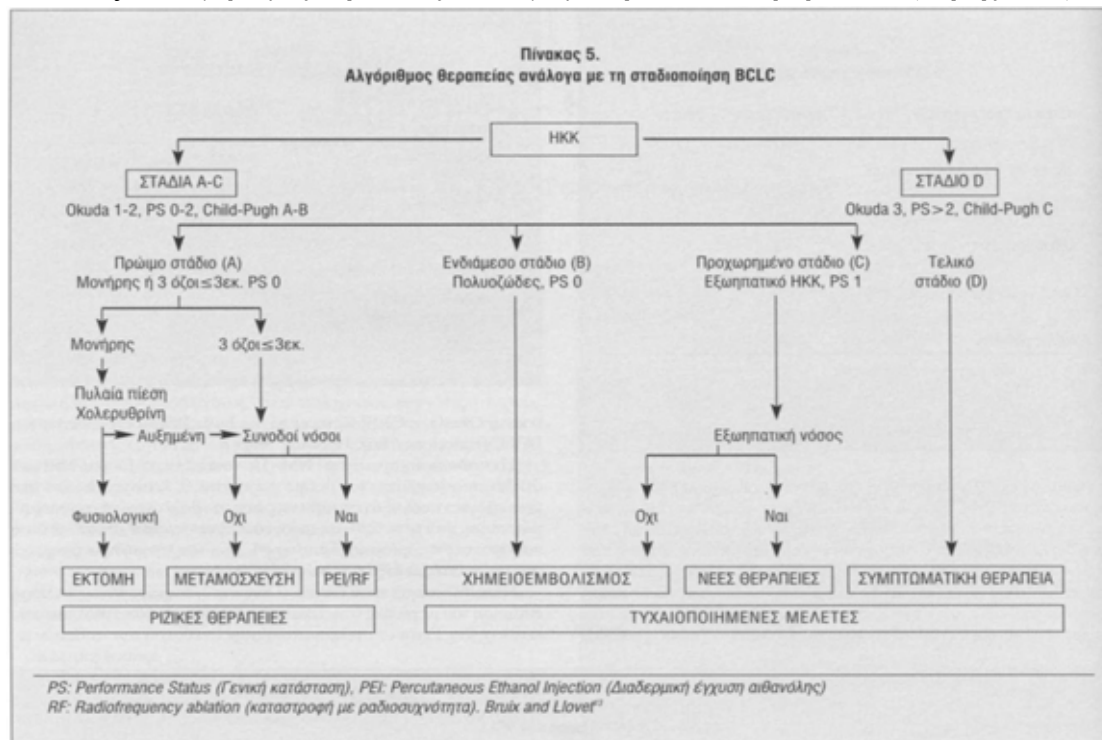
3.11 Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

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 άνδρες ασθενείς (5 φορές περισσότερο απο ότι οι γυναίκες) (Ναλμπαντίδης 2011). Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (PBC) θεωρείται ότι είναι μια αυτοάνοση διαταραχή. Γενετική προδιάθεση, οι μολύνσεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Περίπου 50% των ασθενών που ανιχνεύονται στο ασυμπτωματική φάση. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι μία κοκκιωματώδης καταστροφή των χοληφόρων πόρων με προοδευτική ίνωση και κίρρωση (Caballeria et al 2001). Υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Caballeria et al 2001). Όπως με σχεδόν οποιαδήποτε μορφή της κίρρωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Lindor et al 2009). Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη έχει δείξει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη της ηπατοχολικών κακοηθειών σε πρωτοπαθή χολική κίρρωση (PBC). Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι η πιο κοινή κακοήθεια σε πρωτοπαθής χολική κίρρωση (PBC), ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς ασθενείς. Όταν συγκρίθηκε με το ποσοστό του ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, ο σχετικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος με του ΗΚΚ. Η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η πυλαία υπέρταση και/ή κίρρωση δείχνουν μεγαλύτερη πιθανότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Συνεπώς, η παρακολούθηση για τον ΗΚΚ, για παράδειγμα, με υπέρηχο σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, μπορεί να είναι επωφελής σε αυτούς τους ασθενείς (Caballeria et al 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Θεραπεία – αντιμετώπιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Οι τρόποι αντιμετώπισης θα μπορούσαν να διακριθούν σε ριζικούς, όταν ο όγκος διαγιγνώσκεται σε πρώιμα στάδια και είναι δυνατή η πλήρης αφαίρεση ή καταστροφή του και σε παρηγορητικούς (Ράπτης 1998). Η ριζική θεραπεία περιλαμβάνει εκτομή του όγκου, ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (OLT) (Constanza and Selim 2004, Ryder 2003) σε ασθενείς με μικρό όγκο ΗΚΚ (<5 cm) (Ryder 2003), αφαιρετική και τεχνικές όπως η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA), τα οποία προσφέρουν την ελπίδα να επιτευχθεί μια μακροπρόθεσμη απάντηση και ως εκ τούτου τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης (Constanza and Selim 2004, Ryder 2003). Παρηγορητική θεραπεία είναι αυτή που έχει ως στόχο να παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ και περιλαμβάνει τον χημειοεμβολισμό (TACE), τον ενδοαρτηριακό ακτινοεμβολισμό και συστηματική χημειοθεραπεία (Constanza and Selim 2004).

Πίνακας 5: Αλγόριθμος θεραπείας ανάλογα με τη σταδιοποίηση BCLC (Κήτης 2003)



Σημαντικός αριθμός ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΗΚΚ εμφανίζουν τοπικά προχωρημένα ή μεταστατική νόσο που καθιστά αδύνατη τη χειρουργική εξαίρεση ή την εφαρμογή τοπικών-περιοχικών θεραπευτικών χειρισμών

(Dimitropoulou et al 2011). Εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα, το μέγεθος του όγκου, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, τη σοβαρότητα τυχόν συνυπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας και τη γενική κατάσταση του ασθενούς (Dimitropoulou et al 2011). Τα μέσα θεραπείας για το ΗΚΚ είναι η χειρουργική εξαίρεση (Gkrillas 2009, Bruix et al 2004, Ράπτης 1998), η μεταμόσχευση ήπατος (Gkrillas 2009, Bruix et al 2004, Ράπτης 1998), ο χημειο-εμβολιασμός (Ράπτης 1998), ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (Ράπτης 1998), η έγχυση αιθανόλης μέσω υπερήχων, η χορήγηση σοραφενίμπης. Αποτελούν έγκαιρη διάγνωση σε πρώιμο στάδιο του ΗΚΚ (Ράπτης 1998).

Επιπλέον, στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνυπάρχει κίρρωση κι επηρεασμένη ηπατική ανεπάρκεια που επιπλέκει περαιτέρω τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας αλλά και την ένταξή τους σε μελέτες με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες (Dimitropoulou et al 2011).

4.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αφαίρεση του ΗΚΚ φαίνεται να συνιστά την κατ'εξοχήν θεραπευτική του αντιμετώπιση. Η πρόοδος στη χειρουργική του ήπατος έχει αυξήσει τη δυνατότητα εξαιρεσιμότητας των όγκων μειώνοντας ταυτόχρονα το ποσοστό της εγχειρητικής θνητότητας (Ράπτης 1998).

Οι προϋποθέσεις της χειρουργικής εξαίρεσης είναι το μικρό μέγεθος όγκου (ένας όγκος διαμέτρου 5 cm ή μέχρι 3 όγκοι με μέγιστη διάμετρο μέχρι 3 cm), η απουσία διήθησης μεγάλων αγγείων ή χοληδόχου πόρου, η απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και η γενική κατάσταση του ασθενούς που να επιτρέπει μια μείζονα χειρουργική επέμβαση (Dimitropoulou et al 2011). Το μέγεθος του ΗΚΚ είναι η βασικότερη παράμετρος για τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας (Κήτης 2003).

Χειρουργική εξαίρεση ΗΚΚ μπορεί να γίνει με ηπατεκτομή ή ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος, ανάλογα με το βαθμό της συνυπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας (Κήτης 2003). Η καθιερωμένη θεραπεία του ΗΚΚ, ως και για όλες τις κακοήθεις παθήσεις του ήπατος, είναι η ηπατεκτομή ή η μεταμόσχευση. Σαφώς, προτιμώνται οι ανατομικές εκτομές έναντι των μη ανατομικών διότι σχετίζονται με καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα, μικρότερη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα (Gkrillas 2009). Επί του παρόντος, λαμβάνονται τα καλύτερα αποτελέσματα με χειρουργική θεραπεία στα στάδια I και II της UICC ταξινόμησης, όπου ο κύριος παράγοντας για τη χειρουργική εκτομή εκπροσωπείται από τις περιορισμένες διαστάσεις του όγκου. Σε αυτά τα στάδια, η γενεσιουργός θνησιμότητα ποικίλλει από 5 έως 10% και η 5-ετής επιβίωση είναι μεγαλύτερη από 70%. Χειρουργική επέμβαση για ΗΚΚ σε κίρρωση του ήπατος είναι περιορισμένη κυρίως

από την έλλειψη λειτουργικών ηπατικών αποθεμάτων και από την περιορισμένη ικανότητα της αναγέννησης ήπατος (Valle et al 2000).

Μεταμόσχευση ήπατος

Από το 1983, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας έχει εγκρίνει τη μεταμόσχευση ήπατος για επιλεγμένους ασθενείς με ΗΚΚ (Constanza and Selim 2004). Είναι η θεραπεία επιλογής τόσο σε ασθενείς με εμφάνιση του ΗΚΚ νωρίς σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Bruix et al 2004) όσο και για τους ασθενείς με μικρό όγκο ΗΚΚ (Ryder 2003, Constanza and Selim 2004) και προχωρημένη κίρρωση (Constanza and Selim 2004). Αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για άτομα με ΗΚΚ που πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική εξαίρεση και έχουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child C) ή για ασθενείς στους οποίους η ηπατεκτομή παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες (Dimitropoulou et al 2011). Ωστόσο, η μεταμόσχευση ήπατος όχι μόνο αφαιρεί τον όγκο αλλά παράλληλα αντιμετωπίζει και την υποκείμενη ηπατική νόσο (Dimitropoulou et al 2011). Η μεταμόσχευση αντενδείκνυται αν υπάρχει εξωηπατική εξάπλωση του όγκου, εάν ένας ενιαίος όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 cm, ή εάν υπάρχουν περισσότεροι από τρεις όγκοι και ένας από αυτούς είναι μεγαλύτερος από 3 εκατοστά σε διάμετρο (Constanza and Selim 2004).

Ηπατική εκτομή

Με βάση τελευταίες αναφορές στη βιβλιογραφία, ως ικανοποιητικό όριο εκτομής του όγκου είναι τα 0,5 εκ., σε αντίθεση με το 1 εκ. (Gkrillas 2009). Σε γενικές γραμμές έχουμε να αντιμετωπίσουμε δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών με ΗΚΚ (Ryder 2003, Κήτης 2003) (α) τους ασθενείς με κίρρωτικό ήπαρ που είναι και οι περισσότεροι (>80%) (Ryder 2003, Κήτης 2003) και με καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh A) (Κήτης 2003) και (β) τους ασθενείς με μη κίρρωτικό ήπαρ που αποτελούν ένα μικρό ποσοστό (<20%). Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας έχουν υψηλότερη εγχειρητική θνητότητα, μικρότερη αναγεννητική ικανότητα του ήπατος και υψηλότερη συχνότητα ενδοηπατικής υποτροπής του όγκου (Κήτης 2003). Ασθενείς σταδίου Child Α ή Β μπορούν να ανταπεξέλθουν σε εκτομές μέχρι και 50% ή 25% του ηπατικού παρεγχύματος αντίστοιχα (Dimitropoulou et al 2011). Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα σε εκτομή ήπατος είναι το ποσοστό υποτροπής (50%), συνήθως σε άλλη θέση από την παλαιότερη βλάβη (Κήτης 2003), η οποία μπορεί να είναι έως 70% πάνω από 5 χρόνια, ως αποτέλεσμα είτε μεταστάσεων ενδοηπατικός ή την ανάπτυξη των de novo όγκων (Valle et al 2000, Constanza and Selim 2004). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην παρουσία πολλών δυσπλαστικών και δυνητικά νεοπλασματικών βλαβών σε κίρρωτικό ήπαρ (Κήτης 2003) (πίνακας 5).

Πίνακας 6: Μέθοδοι θεραπείας ΗΚΚ (Κήτης 2011)

Πίνακας 2. Μέθοδοι θεραπείας ΗΚΚ	
Απομάκρυνση του όγκου	
Εκτομή	
Μεταμόσχευση	
Καταστροφή του όγκου	
Χημειοθεραπεία (συστηματική ή περιοχική)	
Εμβολισμός +/- περιοχική χημειοθεραπεία	
Εγχυση αλκοόλης	
Περιοχική εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων	
Χημειοθεραπεία	
Ορμονοθεραπεία	

Οι συνηθέστερες επιπλοκές μετά από εκτομή περιλαμβάνουν διαρροές χολής, αιμορραγία και ηπατική ανεπάρκεια (Constanza and Selim 2004).

Βασικές αντενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν η πολυεστιακή εντόπιση των βλαβών και στους δύο λοβούς του ήπατος, ο ασκίτης και η διήθηση των πέριξ αγγειακών κλάδων και ιστών. Η κίρρωση μπορεί να μην αποτελεί αντένδειξη, αυξάνει ωστόσο την εγχειρητική θνητότητα (Ράπτης 1998). Περισσότεροι από το 80% των ασθενών με ΗΚΚ έχουν υποκείμενη κίρρωση και μόνο το 10–15% αυτών, έχουν χειρουργικά εξαιρέσιμο όγκο (Dimitropoulou et al 2011). Το ποσοστό τριετούς επιβίωσης ξεπερνά το 50%, ενώ η εγχειρητική θνητότητα κυμαίνεται από 3-5%. Συνιστάται σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία. Πρόβλημα συνιστά το υψηλό ποσοστό υποτροπών που ανέρχεται στο 50%, στην 3ετια. Η διήθηση των μικρών αγγείων, ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος και οι δορυφόρες εστίες σχετίζονται με την υποτροπή (Ράπτης 1998).

Η επιβίωση μετά τη χειρουργική εξαίρεση εξαρτάται από τα όρια της εκτομής, την παρουσία ή όχι κίρρωσης, την πιθανή αγγειακή διήθηση, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, την παρουσία διήθησης της κάψας, τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την εμπειρία και ικανότητα του χειρουργού (Dimitropoulou et al 2011).

Έτσι, η συνολική 5ετής επιβίωση στις περισσότερες μελέτες κυμαίνεται από 15–50%, ενώ η χειρουργική εξαίρεση μονήρους όγκου σε υγιή όρια επιτυγχάνει 5ετή επιβίωση >75% (Dimitropoulou et al 2011).

4.2 Μη χειρουργική αντιμετώπιση

Μη χειρουργική θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η χειρουργική θεραπεία δεν είναι δυνατή (Ryder 2003). Η θεραπεία του μη εξαιρέσιμου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι δυσχερέστατη (Κήτης 2003). Η μη χειρουργική αντιμετώπιση του ΗΚΚ περιλαμβάνει καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων με διαδερμική έγχυση αιθανόλης ή καυτηρίαση με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων, την κρυοθεραπεία, την ενδοϊστική φωτοπηξία με laser, τον καυτηριασμό με μικροκύματα και τον αρτηριακό χημειοεμβολισμό (Ράπτης 1998, Dimitropoulou et al 2011).

Οι πλέον συχνές τεχνικές με φυσικά μέσα είναι η έγχυση αιθανόλης και οι ραδιοσυχνότητες (Parikh and Hyman 2007, Bruix et al 2004). Και τα δύο γίνονται υπό απεικονιστική καθοδήγηση και η μέγιστη δράση τους επιτυγχάνεται σε όζους < 3cm, και αντιπροσωπεύουν το 80% των περιπτώσεων (Bruix et al 2004).

Η διαδερμική έγχυση αιθανόλης είναι η πιο συχνά εφαρμοσμένη τεχνική, με απόκριση ποσοστού από 70% έως 100% (Parikh and Hyman 2007), επεμβατική μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών ηπατικών νεοπλασιών, που ήρθε να βελτιώσει την ήδη εφαρμοζόμενη θεραπεία με έγχυση αλκοόλης (Κήτης 2003).

Ο καυτηριασμός με μικροκύματα, βασίζεται στην παραγωγή υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικού κύματος και μεταφορά του μέσω ηλεκτροδίων. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται τα υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών και η έλλειψη μακροχρόνιων αποτελεσμάτων (Dimitropoulou et al 2011). Στα περισσότερα κέντρα η μέθοδος εφαρμόζεται σε ασθενείς με τέσσερις ή λιγότερες πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς ηπατικές εστίες με μέγεθος μικρότερο των 5εκ. Ιδανικές για καυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες, θεωρούνται εστίες μικρότερες από 3εκ. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η διήθηση του ήπατος σε ποσοστό που υπερβαίνει το 50% του παρεγχύματος του ή όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός μεταστάσεων (περισσότερες από 4-5) και όταν αυτές έχουν μεγάλες διαστάσεις (άνω των 4-5εκ.) (Κήτης 2003).

Η κρυοθεραπεία βασίζεται στην καταστροφή του όγκου μέσω διαδικασίας ψύξης-απόψυξης που επιτυγχάνεται με ειδικό ηλεκτρόδιο υγρού αζώτου που μεταφέρεται στον όγκο μέσω μεταλλικών στυλεών (Dimitropoulou et al 2011).

Η καυτηρίαση είναι μια σχετικά νέα τεχνική, με ραδιοσυχνότητες (RFA), που χρησιμοποιεί έναν ανιχνευτή θερμότητας για να καταστρέψει τα κύτταρα του όγκου. Ο καθετήρας μπορεί να εισαχθεί μέσα στο δέρμα, λαπαροσκοπικά, ή μέσω μιας ανοικτής λειτουργίας (Constanza and Selim 2004).

Ακόμη, η ανοσοθεραπεία και η ακτινοβολία με I^{131} έχουν δώσει ελπίδες για μείωση των υποτροπών (Ράπτης 1998).

4.3 Χημειοθεραπεία-ορμονοθεραπεία

Η αντιμετώπιση ασθενών με νεόπλασμα που διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια παραμένει σημαντικό πρόβλημα (Ράπτης 1998). Η συστηματική χημειοθεραπεία δεν φαίνεται να βοηθά θεαματικά την επιβίωση (Ράπτης 1998, Κήτης 2003) και πρέπει να προσφέρεται στο πλαίσιο του, δοκιμές νέων παραγόντων (στοιχεία βαθμού I, σύσταση βαθμού A) (Ryder 2003), ενώ έχει πολλές παρενέργειες. Καλύτερα αποτελέσματα με λιγότερες παρενέργειες φαίνεται να έχει η διαμέσου της ηπατικής αρτηρίας έγχυση χημειοθεραπευτικού (Ράπτης 1998).

Ο χημειοεμβολισμός έδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης σε σχέση με συντηρητική θεραπεία (πιθανότητες επιβίωσης στα 1 και 2 ετών: 75% και 50% για τον εμβολισμό, 82% και 63% για χημειοεμβολισμό, και 63% και 27% για τον έλεγχο) (Fornier et al 2006, Ράπτης 1998). Ενδο-αρτηριακή χημειοθεραπεία χωρίς απόφραξη της ροής της ηπατικής αρτηρίας μπορεί να έχει περιθωριακή δραστηριότητα, αλλά μια θετική επίπτωση στην επιβίωση δεν έχει αποδειχθεί ποτέ (Fornier et al 2006).

Ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός είναι ουσιαστικά μια μέθοδος τοπικής χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων (Ryder 2003, Κήτης 2003, Dimitropoulou et al 2011). Κριτήρια επιλογής της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελούν, ο περιορισμός του όγκου στο ήπαρ, ο χαρακτηρισμός του όγκου ως ανεγχείρητου, η βατότητα της πυλαίας φλέβας και το μέγεθος του νεοπλάσματος < 50% του ηπατικού παρεγχύματος (Κήτης 2003, Dimitropoulou et al 2011). Χρησιμοποιείται είτε σε ευμεγέθεις όγκους ως παραγορητική θεραπεία, είτε προεγχειρητικά για βελτίωση της εξαιρεσιμότητας, είτε προ της μεταμόσχευσης για επιβράδυνση της αύξησης του μεγέθους του όγκου κατά την αναμονή του μοσχεύματος (Dimitropoulou et al 2011). Επιπλοκές της μεθόδου αποτελούν το μεθεμβολικό σύνδρομο (πυρετός, πόνος, ναυτία, έμετος), η χολοκυστίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η δημιουργία γαστρικών ελκών ή διαβρώσεων, η αποστηματοποίηση του όγκου, η ανάπτυξη καλοήθων στενώσεων των χοληφόρων και η επιδείνωση της ηπατικής ανεπάρκειας (Dimitropoulou et al 2011). Πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση και προχωρημένη ηπατική νόσο (Child-Pugh κατηγορία C) και / ή σχετιζόμενα με το ήπαρ συμπτώματα, διαταραχή πήξης και νεφρική βλάβη (Fornier et al 2006).

Η ορμονική θεραπεία με ταμοξιφαίνη δεν έχει δείξει να επωφελεί σε ελεγχόμενες δοκιμές (αποδείξεις βαθμού I, σύσταση βαθμού A) και δεν συνιστάται (Ryder 2003). Ταυτόχρονα, η σωματοστατίνη είναι μια ορμόνη με

ποικίλες κατά το πλείστον ανασταλτικές δράσεις σε διάφορα όργανα, που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ποικίλων συμπαγών όγκων. Η παρουσία μικρού αριθμού ηπατικών καρκινωμάτων σε νοσούς του ήπατος επιβεβαιώθηκε στο 40% περίπου των ΗΚΚ σε νεότερη έρευνα από άλλους ερευνητές (Κήτης 2003).

4.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Δυστυχώς, η συστηματική θεραπεία με διάφορες κατηγορίες των παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των ορμονών και (Boyers and Manns 2012) των κυτταροτοξικών παραγόντων, δεν έχει παράσχει οφέλη (Forner et al 2006, Boyers and Manns 2012). Αρκετοί παράγοντες έχουν ερευνηθεί ως συστηματική θεραπεία για προχωρημένο ΗΚΚ. Αυτοί οι παράγοντες δεν έχουν δείξει ουσιαστικά καμία επίδραση εναντίον του ΗΚΚ και περιλαμβάνουν τις: ταμοξιφαίνη, δοξορουβικίνη, συνδυασμό σισπλατίνης / ιντερφερόνης -α, σεοκαλσιτόλης (Boyers and Manns 2012). Η δοξορουβικίνη υπήρξε η πλέον χρησιμοποιούμενη συστηματική κυτταροτοξική θεραπεία σε προχωρημένο ΗΚΚ (Boyers and Manns 2012). Είχε χορηγηθεί ευρέως αλλά η απουσία αποτελεσματικότητας την εξαίρεσαι από τη συμβατική πρακτική. Ο συνδυασμός των διαφορετικών παράγοντων δεν προσθέτουν κανένα όφελος στην επιβίωση (Forner et al 2006, Boyers and Manns 2012).

Έτσι, η συστηματική χημειοθεραπεία θα πρέπει να αποθαρρύνεται σταθερά σε κίρρωτικούς ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ. Νέα κυτταροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να αξιολογούνται από τις φάσεις II και III δοκιμές σε επιλεγμένους ασθενείς και δεδομένου ότι δεν υπάρχει πρότυπο, η φροντίδα της σύγκρισης θα πρέπει να είναι το εικονικό φάρμακο ή η καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα (Forner et al 2006).

Ανοσοθεραπεία με υψηλές δόσεις ιντερφερόνης έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με ανεγχείρητο ΗΚΚ. Επιπλέον, οι δόσεις ιντερφερόνης χρησιμοποιούμενες συνδέθηκαν με ένα υψηλό ποσοστό των πλευρικών επιδράσεων. Κατά συνέπεια, η περαιτέρω αξιολόγηση του δυναμικού αυτού απαιτεί θεραπευτική επιλογή (Hassain and Gores 2003). Η Ιντερφερόνη-α χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας. Αντιαγγειογένεση και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες έχουν προταθεί (αν και η αντιπολλαπλασιαστική αποτέλεσμα δεν έχει αποδειχθεί σε κύτταρα ΗΚΚ). Συνεπώς, η ιντερφερόνη-α, μόνη ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φάρμακα, έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από προχωρημένο ΗΚΚ (Forner et al 2006). Άλλες μορφές ανοσοθεραπείας, με λεμφοκίνη ή ενδοογκική χορήγηση της ιντερλευκίνης 2, έχουν αναφερθεί ότι έχουν κάποια αντικαρκινική δραστηριότητα σε απομονωμένες μελέτες. Εντούτοις, αυτές οι θεραπείες είναι δύσκολο να εφαρμοστούν και συνδέονται με σημαντική τοξικότητα και δεν έχουν υιοθετηθεί ευρέως ως θεραπευτικές επιλογές (Hassain and Gores 2003).

Ιώδιο 131

Ιώδιο 131 (¹³¹I)-lipiodol ήταν η πρώτη προσέγγιση εσωτερικής ακτινοβολίας. Έχει δοκιμαστεί σε διάφορες μελέτες, με ένα αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου σε 40-52% των περιπτώσεων (Forner et al 2006).

Σωματοστατίνη

Η σωματοστατίνη έχει ένα γνωστό αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα σε νευροενδοκρινικούς όγκους και οι υποδοχείς της σωματοστατίνης έχουν ταυτοποιηθεί σε κύτταρα ΗΚΚ (Forner et al 2006).

Οκτρεοτίδη

Η οκτρεοτίδη, ένα μακράς δράσης ανάλογο σωματοστατίνης, έχει αξιολογηθεί σε προχωρημένο ΗΚΚ, με αντικρουόμενα αποτελέσματα (Forner et al 2006).

Νέες θεραπείες στόχου που κατευθύνονται έναντι μορίων και εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου αναφέρθηκαν πρόσφατα ως ασφαλής και αποτελεσματικοί σε πολλές όγκους. Από του στόματος αναστολείς κινασών, ιδιαίτερα, έχουν πρόσφατα δοκιμαστεί σε ασθενείς με μη-χειρουργικού ΗΚΚ παρέχοντας απόδειξη της μέτριας αποτελεσματικότητας και αντιμετώπισης τοξικότητας. Μια πρόσφατη έκθεση από μια πολυκεντρική διεθνής φάση III RCT έδειξε μια αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ σε Child-Pugh κατηγορία A αντιμετωπίζεται με Sorafenib (ένας αναστολέας του πολλαπλασιασμού και την αγγειογένεσης) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Άλλα μόρια-στόχοι έχουν προταθεί για την αγωγή του ΗΚΚ ή είναι πραγματικά υπό κλινική έρευνα (Mazzanti et al 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Διατροφική πρόγνωση και αντιμετώπιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

5.1 Αρνητικοί παράγοντες διατροφής

Ανάλογα με τον τρόπο ζωής, οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος αποτελούν το κάπνισμα (Irigaray et al 2007, Marrero et al 2003) το οποίο ευθύνεται για μία 3-πλάσια αύξηση σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Marrero et al 2003), η κατανάλωση αλκοόλ (Irigaray et al 2007, Tanaka 1997, Marrero et al 2003, Talamini et al 2006, Key et al 2004), η ανισορροπία στη διατροφή, η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης (Tanaka 1997, Irigaray et al 2007), τα οποία μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΗΚΚ σε χώρες υψηλού εισοδήματος (Irigaray et al 2007). Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι η καταναλώση τροφίμων και ποτών σε πολύ υψηλή θερμοκρασία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο (Key et al 2002).

Ζωικά λίπη και κορεσμένο λίπος



Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι στις ανεπτυγμένες χώρες, η ανισορροπία πρόσληψης τροφίμων πλούσιων σε θερμίδες, ζωικό λίπος και χαμηλή σε φυτικές ίνες (Tanaka 1997, Montella et al 2011, Chen et al 1997, Irigaray et al 2007), πλούσια σε κόκκινο κρέας (Montella et al 2011, Chen et al 1997, Irigaray et al 2007)

και φτωχή σε φρούτα και λαχανικά (Chen et al 1997, Irigaray et al 2007, Montella et al 2011) είναι ένας παράγοντας που ενισχύει την εμφάνιση ορισμένων μορφών καρκίνου (Irigaray et al 2007, Montella et al 2011). Συγκεκριμένα, μία κοινή ερμηνεία είναι ότι η αυξημένη πρόσληψη ζωικού λίπους (Tanaka 1997, Irigaray et al 2007, Chen et al 1997, Montella et al 2011), πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορεί να δημιουργήσει τις ελεύθερες ρίζες μεταλλαξιογόνων με την αύξηση του οξειδωτικού στρες (Irigaray et al 2007, Mclean and Dutton 1995).

Φάνηκε επίσης ότι η προσθήκη επαρκούς πολυακόρεστων λιπών σε μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη ενισχύουν την ανάπτυξη του όγκου (Tanaka 1997). Τα πολυακόρεστα φυτικά έλαια θα μπορούσαν να προωθήσουν την ογκογένεση πιο αποτελεσματικά από τα κορεσμένα λιπαρά, λόγω της απαίτησης για ω6 απαραίτητα λιπαρά οξέα και έτσι μια δίαιτα υψηλού επιπέδου σε πολυακόρεστα λιπαρά είναι απαραίτητη για τη μέγιστη επίδραση (Tanaka 1997).

Θρεπτικά συστατικά και κατανάλωση πρωτεΐνης

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνών, λιπών, υδατανθράκων, φυτικών ίνων και του κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) (Polesela et al 2007). Η πρωτεϊνική ανεπάρκεια συγκεκριμένα, έχει θεωρηθεί ότι θέτει σε κίνδυνο το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα (McLean and Dutton 1995). Απο την άλλη, μια δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και εκτεθειμένη σε αφλατοξίνη αναπτύσσει περισσότερους όγκους του ήπατος σε σύγκριση με δίαιτες χαμηλές σε πρωτεΐνη (Tanaka 1997).

Υπερβολική πρόσληψη θερμίδων και υδατανθράκων

Οι θερμίδες είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διαίρεση και την ενίσχυση της διασποράς των κυττάρων ενισχύοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Έτσι, στοιχεία από επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες κατέληξαν ότι η υπερβολική θερμιδική πρόσληψη μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ορισμένων τύπων καρκίνου. Έτσι, παρόλο που είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς τον σαφή ρόλο των υδατανθράκων στην ανάπτυξη του καρκίνου, η υπερβολική πρόσληψη υδατανθράκων συμβάλλει στο θερμιδικό πλεόνασμα, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ανθρώπινη ογκογένεση (Tanaka 1997). Τέλος, μία διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες, αλλά φτωχή σε πρωτεΐνες και λίπος φάνηκε να ενισχύει το σχηματισμό της AFB1 (Alpsoy and Yalva 2011).

«Δυτικές» Δίαιτες

Η δυτικοποίηση περιλαμβάνει πολλές αλλαγές στη διατροφή και τον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κατανάλωσης του κρέατος, των γαλακτοκομικών προϊόντων, της ζάχαρης και άλλων επεξεργασμένων υδατανθράκων και τη μειωμένη πρόσληψη σχετικά ανεπεξέργαστων τροφίμων βασικών αμυλούχων, ενώ η μικροθρεπτική ανεπάρκεια (π.χ. έλλειψη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων) είναι πολύ πιο συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες (Key et al 2004). Έτσι, η αναζήτηση για τις διατροφικές αιτίες των Δυτικών τυπικών καρκίνων έχει επικεντρωθεί κυρίως στην υπερβολική κατανάλωση μακροθρεπτικών συστατικών, ενώ η έρευνα για τη διατροφική αίτια των τυπικών μορφών καρκίνου των αναπτυσσόμενων χωρών έχει επικεντρώθει στην ανεπαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών (Key et al 2004). Αξιοσημείωτο είναι ότι καθορισμένες δίαιτες που είναι ελλειπείς σε μεθυλομάδες φέρουν μια υψηλή συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Μια μέθυλο-ανεπαρκής δίαιτα μπορεί να προκαλέσει ηπατικές βλάβες που μοιάζουν με τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) (Montella et al 2011).

Χολίνη

Η μακροχρόνια χορήγηση διαιτών με έλλειψη χολίνης φάνηκε να προκαλεί καρκίνο του ήπατος και παρόλο που οι δίαιτες με χολίνη φάνηκε να μολύνονται από αφλατοξίνες, η στέρση της χολίνης φαίνεται να παίζει ένα ουσιαστικό ρόλο στον σχηματισμό όγκων (Poigier 2002). Η συνολική πρόσληψη διατροφικού λίπους ελέγχει τον αυλό της ροής των χολικών οξέων, όπου με τη σειρά του αποτελεί ένα βασικό παράγοντα υπεύθυνο για την προώθηση και ανάπτυξη της πτυχής του καρκίνου (Tanaka 1997). Εκτεταμένες μελέτες έδειξαν ότι η λιποτροπική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του ήπατος. Η σίτιση των διαιτών έλλειψης χολίνης και μεθειονίνης προκάλεσε ενίσχυση της χημικής- πρόκλησης καρκίνου. Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η ανεπάρκεια της λιποτροπίνης έχει καμία σημασία σε σχέση με τον καρκίνο του ήπατος (Tanaka 1997).

Αφλατοξίνες

Οι αφλατοξίνες είναι μια ομάδα στενά συνδεδεμένων μυκοτοξινών που διανέμονται ευρέως στη φύση (Mclean and Dutton 1995, Key et al 2004, Montella et al 2011) και ονομάζονται *Aspergillus* (Alpsoy and Yalva 2011). Είναι βιολογικά ενεργοί δευτερογενής μεταβολίτες (Mclean and Dutton 1995, Alpsoy and Yalva 2011) που ως επί το πλείστον παράγονται από ορισμένα είδη *Aspergillus* συμπεριλαμβανομένων των *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus nominus* και *Aspergillus flavus* (Alpsoy and Yalva 2011). Το σημαντικότερο της ομάδας είναι η αφλατοξίνη B1 (AFB1- *Aspergillus flavus*), (Mclean and Dutton 1995, Camargo et al 2011, Chuang et al 2009, Key et al 2004, Montella et al 2011), η οποία έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας τοξικότητας, ανοσοκατασταλτικότητας (Alpsoy and Yalva 2011), τερατογένεσης (Mclean and Dutton 1995), ηπατοτοξικότητας (Alpsoy and Yalva 2011), καρκινογένεσης και μεταλλαξιγένεσης (Mclean and Dutton 1995), όπως των μεταλλάξεων στο p53 ογκοκατασταλτικό γονίδιο (Mclean and Dutton 1995). Αυτή η μετάλλαξη έχει αναφερθεί στο 50% των όγκων ΗΚΚ στη Νότια Αφρική, όπου η αφλατοξίνη B1 είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου του ΗΚΚ (Montella et al 2011). Ακόμη, εξασκούν ανασταλτικές επιδράσεις στις βιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης του DNA και RNA, την επιδιόρθωση του DNA και την πρωτεϊνική σύνθεση (Alpsoy and Yalva 2011). Οι ενώσεις αυτές είναι πολύ σταθερές σε υψηλές θερμοκρασίες, με ελάχιστη ή καμία καταστροφή που συμβαίνουν υπό κανονικές συνθήκες μαγειρέματος ή κατά τη διάρκεια της παστερίωσης (Mclean and Dutton 1995). Οι περισσότεροι αναστολείς συμπεριλαμβανομένων των φαινυλοπροπανοειδών, των τερπενοειδών, των αλκαλοειδών και των βιταμινών αρχικά προέρχονται από τα φυτά. Μπορούν να λειτουργήσουν ως μη ενζυματικοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες προστατεύοντας τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες

που προκαλείται τοξικότητα (Alpsoy and Yalva 2011). Η απέκκριση μεταβολιτών της αφλατοξίνης συνδέθηκε με μία 4-πλάσια αύξηση του κινδύνου για ΗΚΚ, ενώ η συν-λοίμωξη από HBV φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο κατά 7 φορές. Ωστόσο, στα άτομα που απεκκρίνονται μεταβολίτες της AFB1 και στους φορείς λοιμώδους ηπατίτιδας Β υπήρξε μια δραματική 60πλάσια αύξηση κινδύνου για ΗΚΚ (Camargo et al 2011).

Η μόλυνση προέρχεται κυρίως από ακατάλληλη αποθήκευση των τροφίμων σε ζεστές ή υγρές συνθήκες (Camargo et al 2011) και αναπτύσσονται εύκολα σε τρόφιμα όπως το καλαμπόκι (Camargo et al 2011), τη σίκαλη (Mclean and Dutton 1995), τα δημητριακά, τα λαχανικά, τα φιστίκια (Camargo et al 2011, Chuang et al 2009, Stevens and Low 1998), τους σπόρους, τους ελαιούχους σπόρους που έχουν υποστεί ζύμωση, τα ποτά που παρασκευάζονται από γάλα, φρούτα και χυμούς μπορεί να έχουν μολυνθεί με αφλατοξίνες (Alpsoy and Yalva 2011). Επίσης, παραδοσιακή κινέζικη χορτοφαγική διατροφή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, το οποίο προκύπτει από την υψηλή κατανάλωση σόγιας που έχουν υποστεί ζύμωση, τα φασόλια και τα προϊόντα τους, τα οποία μπορεί να έχουν μολυνθεί με μυκοτοξίνες (Chen et al 1997).



Νιτρικά άλατα

Τα νιτρικά άλατα, τα φυτοφάρμακα και οι διοξίνες μπορούν να μολύνουν το πόσιμο νερό και τα τρόφιμα (Tanaka 1997). Νιτρικά άλατα και νιτρώδη άλατα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση πολλών τροφίμων δεν είναι καρκινογόνα από μόνα τους, αλλά μπορεί να αλληλεπιδράσουν με άλλα θρεπτικά συστατικά για να παράγουν N-νιτρωδο-ενώσεις που μπορούν να είναι μεταβολικά ενεργές για να παράγουν καρκινογόνες και μεταλλαξιογόνες ουσίες σε ορισμένα είδη και ιστούς (Irigaray et al 2007). Ο σχηματισμός των N-νιτρωδο-ενώσεων μπορεί να ενισχυθούν με μία ποικιλία ιόντων που υπάρχουν στα τρόφιμα, ιδίως θειοκυανικού και ιωδίου, αλλά θα μπορούσαν να προληφθούν με θρεπτικά συστατικά, όπως οι βιταμίνες Α και C (Tanaka 1997). Η μακροχρόνια έκθεση σε πρόσθετα τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών και τεχνητών νιτρωδών αζωχρωμάτων,

μπορεί να εμπλέκεται επίσης σε χημικά που προκαλούν την καρκινογένεση, λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων τους (Irigaray et al 2007).

Πράσινο τσάι

Το πράσινο τσάι είναι μια σημαντική πηγή πρόσληψης καφεΐνης μετά τον καφέ. Μια μελέτη που συνέδεσε την αντιοξειδωτική δράση του καφέ και του τσαγιού έδειξαν ότι ένα φλιτζάνι καφέ έχει μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση από ότι το πράσινο τσάι (Inoue et al 2005). Το πράσινο τσάι περιέχει μεγάλες ποσότητες από αντιοξειδωτικές κατεχίνες (Inoue et al 2005). Οι πολυφαινόλες στο πράσινο τσάι έχουν μελετηθεί εκτενώς για τις ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία. Οι δραστηριότητες αντιοξειδωτικών κατεχίνων του τσαγιού γίνονται *in vitro*. Ωστόσο, οι εν λόγω δραστηριότητες *in vivo* μόνον παρατηρούνται υπό περίπτωση, σε συνθήκες οξειδωτικού στρες.



Όμως, όντας οξειδοαναγωγής, οι δραστικές πολυφαινόλες και κατεχίνες τσαγιού μπορεί να οξειδωθούν και να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες (ROS), οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο. Η τοξικότητα είναι πιθανόν παρόμοια με την αναφερθείσα ηπατική τοξικότητα σε άτομα που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες των εκχυλισμάτων τσαγιού (Ως συμπληρώματα διατροφής για το σκοπό της μείωσης του βάρους) (Yang et al 2011).

5.1.1 Αλκοόλ



Το αλκοόλ μπορεί να μειώσει την ανοσολογική επιτήρηση, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη του καρκίνου και τη μεταστατική δυνητικότητα (Boffeta 2006). Συστατικά των αλκοολούχων ποτών, πλην της αιθανόλης, συμπεριλαμβανομένων των προσμίξεων και των ρύπων, θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος (Boffeta 2006). Η χρήση αλκοόλ μικρότερη των 80 g / ημέρα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη σημαντικό για ΗΚΚ (Morgan et al 2004). Η χρόνια χρήση αλκοόλ μεγαλύτερη από 50-80 g / ημέρα (Chen et al 1997, Camargo et al 2011, Chuang et al 2009, Morgan et al 2004, Tanaka 1997) για περισσότερα από 10 χρόνια (Morgan et al 2004), αυξάνει τον κίνδυνο για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Chen et al 1997, Camargo et al 2011, Chuang et al 2009, Morgan et al 2004, Wang 2003, Alpsy and Yolva 2011) περίπου 5 φορές (Morgan et al 2004). Ο πιο πιθανός μηχανισμός που σχετίζεται με το αλκοόλ για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι μέσω της ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος (Chuang et al 2009). Έρευνα έδειξε ότι η κατανάλωση αλκοόλ ήταν ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την κίρρωση του ήπατος, με μια αύξηση 27 φορές του κινδύνου για 100 g ποτού ημερησίως (Boffeta 2006). Υπάρχουν επίσης στοιχεία για μια συνεργιστική επίδραση της βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ με τους ιούς HCV ή HBV και το κάπνισμα που προωθεί ενεργά την κίρρωση και συνεπώς τον κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος (Tanaka 1997, Morgan et al 2004, Camargo et al 2011, Boffeta 2006).

Μεταξύ των συγκαρκινογόνων επιδράσεων του αλκοόλ είναι η εξάντληση της αποτοξίνωσης μόριων όπως η γλουταθειόνη και η επαγωγή του ηπατικού ενζύμου κυτοχρώματος P450 2E1 (CYP2E1), που οδηγεί στην ενεργοποίηση των προκαρκινογόνων ουσιών σε καρκινογόνους παράγοντες (Irigaray et al 2007, Gut 2003). Επιπλέον, επειδή το ένζυμο CYP2E1 επάγεται στο ήπαρ μπορεί να οδηγήσει στο μεταβολισμό της αιθανόλης σε ακεταλδεΐδη και τελικά στην παραγωγή ορισμένων μεταλλαξιόγόνων ελεύθερων ριζών, που έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο στην έναρξη του καρκίνου και ιδιαίτερα να

συμβάλλουν στην έναρξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μέσω μεταλλάξεων (Irigaray et al 2007, Gut 2003). Στο ήπαρ, προκαλείται οξειδωτικό στρες από το αλκοόλ μέσω της επαγωγής του CYP2E1, τη διέγερση των παρεγχυματικών κυττάρων σε απόκριση προς κυτοκίνες και την ενεργοποίηση των Kupffer κυττάρων (Boffeta 2006). Η επαγωγή του CYP2E1 συνδέεται επίσης με μεταβολή της κατανομής των καρκινογόνων ουσιών, σε αλλαγές στον κύκλο των κυττάρων, σε διατροφικές ελλείψεις (π.χ., της βιταμίνης Α, του φυλλικού οξέος, της πυριδοξάλης, του φωσφορικού, του ψευδαργύρου και του σεληνίου) και στην αλλοίωση της ανοσολογικής απόκρισης του συστήματος που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς (π.χ., ηπατίτιδα Β και C ιούς) λοιμώξεις (Gut 2003).

Είναι σημαντικό, η χρόνια πρόσληψη αλκοόλ να μπορεί να προκαλέσει έναν αριθμό βιοχημικών και μοριακών μεταβολών που συμβάλλουν σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων και τη γενωμική αστάθεια, παρέχοντας έτσι να περιβάλλουν για την προώθηση της καρκινογένεσης. Ένας από τους πρωταρχικούς υποψηφίους για μια τέτοια αλλαγή είναι η απομείωση ρητινοειδούς θρεπτικής κατάστασης (Wang 2003).

Επιδημιολογικές μελέτες και πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο υποσιτισμός σε αλκοολικούς ασθενείς συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου (Tanaka 1997).

Βαριά χρήση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές ελλείψεις με μειωμένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε ιχνοστοιχεία από μειωμένη εντερική απορρόφηση, καθώς και από τις αλλαγές των μεταβολικών οδών. Η πιο σημαντική επίδραση φαίνεται να είναι στο μεταβολισμό του φυλλικού, η οποία αλλάζει τη μεθυλίωση του DNA και έτσι ο έλεγχος των γονιδίων με ένα δυνητικό ρόλο συντελεί στην καρκινογένεση. Επίσης, το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει την πρόσληψη, την απορρόφηση και το μεταβολισμό της βιταμίνης Β12 και βιταμίνης Β6 (Boffeta 2006, Voigt 2005) που προκύπτουν σε περαιτέρω αλλαγές των μονοπατιών μεθυλίωσης του DNA (Morgan et al 2004, Boffeta 2006, Voigt 2005). Οι μηχανισμοί με τους οποίους το αλκοόλ προκαλεί ΗΚΚ είναι ελλιπώς κατανοητοί, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια χρωμοσωμάτων, οξειδωτικό στρες, μειωμένα επίπεδα ρετινοϊκού οξέος στο ήπαρ και γενετική προδιάθεση (Morgan et al 2004). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α έχει επίσης προταθεί ως ένας καρκινογενής μηχανισμός διαμεσολαβούμενης αλκοόλης (Boffeta 2006, Voigt 2005). Βαριά χρήστες αλκοόλης έχουν μία χαμηλή συγκέντρωση ορού βιταμίνης Α και καροτίνης (Boffeta 2006).

Εάν οι συνιστώσες των αλκοολούχων ποτών ήταν σημαντικοί παράγοντες για καρκινογένεση, ο κίνδυνος θα μπορούσε να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του ποτού (Boffeta 2006). Ο προσδιορισμός του οξειδωτικού στρες ο οποίος μεσολαβεί σε

πολλές επιβλαβείς επιδράσεις της αιθανόλης στο ήπαρ έχει αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τη χρήση των διαιτητικών αντιοξειδωτικών ως θεραπευτικούς παράγοντες. Σε αυτό περιλαμβάνονται η ομάδα S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνη και φυτική προέλευσης φλαβονοειδή (Gut 2003).

Η πιο πρόσφατη έκδοση του ευρωπαϊκού κώδικα κατά του καρκίνου του ήπατος, συνιστά καθημερινή κατανάλωση εντός 2 ποτών (δηλαδή 200-300 g αλκοόλ) για τους άνδρες και 1 ποτό για τις γυναίκες (Boffeta 2006).

5.1.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας με την εκρηκτική αύξηση παγκοσμίως (Morisco et al 2008, Key et al 2004, Dossus et al 2008, Calduel et al 2004, Igaray et al 2007). Επί του παρόντος, περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου όλων των τύπων, συμπεριλαμβανομένου και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HKC) (Morisco et al 2008, Key et al 2004, Dossus et al 2008, Calduel et al 2004, Igaray et al 2007).

Μεταξύ των σχετιζόμενων με τη διατροφή παραγόντων, μετά το κάπνισμα, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία πειστικά αυξάνουν τον κίνδυνο του καρκίνου (Key et al 2004, Dossus et al 2008, Calduel et al 2004). Με την ολοένα αυξανόμενη παγκόσμια επικράτηση της καθιστικής ζωής, του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας, καθίσταται ολοένα και πιο σημαντικό να κατανοήσουμε τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου με την ανάπτυξη του καρκίνου, ούτως ώστε να επιτραπούν οι βελτιωμένες και πιο στοχευμένες στρατηγικές τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία (Dossus et al 2008). Σε ορισμένους ασθενείς με υπερβολικό λίπος στο ήπαρ, τα ηπατοκύτταρα έχουν τραυματιστεί και αυτό θέτει ανοικτά έναν καταρράκτη νεκροφλεγμονωδών αλλαγών που περιλαμβάνουν τη συσσώρευση των μικτών φλεγμονωδών κυττάρων και ηπατοκυττάρων. Ένα υποσύνολο αυτών των ασθενών αναπτύσσει προοδευτική ίνωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση (Morisco et al 2008).

Σε μια προοπτική μελέτη άνω των 900.000 άτομων που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες υπό παρακολούθηση για 16-έτη, τα ποσοστά θνησιμότητας καρκίνου του ήπατος ήταν 5 φορές μεγαλύτερα μεταξύ των ανδρών με το μεγαλύτερο δείκτη μάζα σώματος αναφοράς (εύρος, 35-40) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (Camargo et al 2011, Chuang et al 2009, Marrero et al 2005). Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος του καρκίνου του ήπατος δεν ήταν τόσο αυξημένος σε γυναίκες (Camargo et al 2011). Ενώ, σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη από τα Ηνωμένα κράτη, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από HKC σε παχύσαρκους ασθενείς με δείκτη μάζα σώματος (BMI)= 35 kg/m² ήταν 4,52 και 1,68 φορές υψηλότερος μεταξύ των ανδρών και γυναικών αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις ομάδες

αναφοράς (Morisco et al 2008). Η αύξηση του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) αποδείχθηκε ότι κυμαίνεται κατά 17% για τα υπέρβαρα άτομα και 90% για τα παχύσαρκα άτομα, σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικό βάρος (Montella et al 2011).

Εκτιμάται ότι το 90% των ατόμων με παχυσαρκία (BMI = 30 kg/m²) έχουν κάποια μορφή λιπώδους ήπατος, που κυμαίνεται από απλή στεάτωση μέχρι και πιο σοβαρές μορφές της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH), συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης (Calduel et al 2004, Morisco et al 2008, Toffanin et al 2010). Σε δύο άλλες πληθυσμιακές ομάδες μελέτων από τη Σουηδία και τη Δανία διαπιστώθηκε υπέρβαση του κινδύνου ΗΚΚ (αυξημένος σχετικός κίνδυνος 2 έως 3 φορές) σε παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες σε σύγκριση με εκείνους με ένα κανονικό δείκτη μάζας σώματος (Camargo et al 2011).

Επιπρόσθετα ο κίνδυνος για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδέεται στενά με την κοιλιακή παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα οποία είναι γνωστό ότι συμβάλλουν σημαντικά στην ηπατική στεάτωση (Camargo et al 2011, Montella et al 2011). Σε παχύσαρκους ασθενείς, οι συναφείς ορμόνες λιπαρής έκκρισης ιστού (αδιποκίνες, κυτοκίνες, ελεύθερα λιπαρά οξέα και άλλα ήμιση λιπιδίου) ενισχύονται και οδηγούν σε μια μεταβολική κατάσταση αλλοίωσης με αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), η οποία οδηγεί σε αντιδραστική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια, τα οποία διεγείρουν τη διαδικασία συσσώρευσης λιπιδίων και βλάπτουν τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων (Toffanin et al 2010). Πιο πρόσφατα αποτελέσματα μελετών έδειξαν χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης και αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων προ-φλεγμονώδων κυτοκινών ως παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του όγκου (Dossus et al 2008). Από την άλλη η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα να παραδοθούν στο ήπαρ από την αποθήκευση του λιπώδους ιστού οφειλόμενη στην ανεμπόδιστη λιπόλυση. Ο ρόλος του ελαττωματικού μεταβολισμού του λιπιδίου και της οξειδωσης των λιπαρών οξέων τόσο αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος (AFLD) όσο και μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος (NAFLD) υποστηρίχθηκε σε έρευνα ότι και στις δύο ασθένειες, η υπερβολική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα προκαλεί ηπατική βλάβη μετέπειτα (Morisco et al 2008). Η συσσώρευση των λιπιδίων στην παχυσαρκία επάγει μία χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη απόκριση, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την IL-6 και η έκφραση του TNF από το λιπώδη ιστό και τα Kupffer κύτταρα που προκύπτουν από τον ηπατοκυτταρικό θάνατο. Σε έρευνα υποστηρίχθηκε ότι τα δύο αυτά μόρια είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη και την επαγωγή της στεατοηπατίτιδας, του πολλαπλασιασμού των κυττάρων που οδηγεί σε ανάπτυξη ΗΚΚ (Toffanin et al 2010). Ο διαβήτης, μια κατάσταση που επίσης, συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου και για τις δύο χρόνιες παθήσεις του ήπατος αλλά

και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) (Chuang et al 2009, Montella et al 2011, Irigaray et al 2007, Calduel et al 2004).

5.1.3 Μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών

Μια ημερήσια πρόσληψη πράσινο-κίτρινων λαχανικών έχει συσχετισθεί με μια οριακά σημαντική κατά 8% μείωση της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο σε σχέση με εκείνους που καταναλώνουν λαχανικά μία φορά την εβδομάδα ή λιγότερο με μία μείωση κατά 12% στη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος (Sauvaget et al 2003). Ωστόσο, η πράσινο-κίτρινη κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε με σημαντική, κατά 25%, μείωση του καρκίνου του ήπατος, με μία σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης.

Σε γενικές γραμμές, είναι πιθανόν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις τα οφέλη για την υγεία που συνδέονται με τα φρούτα, τα λαχανικά και τα παράγωγα τρόφιμα τους δεν οφείλονται σε μία μόνο ένωση αλλά σε ένα μείγμα από αυτά (Morisco et al 2008). Σε μια μελέτη για τους άντρες στην Ταϊβάν, η χαμηλότερη κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και το αποτέλεσμα αυτό ήταν περιορισμένο σε ιό της ηπατίτιδας Β και σε καπνιστές τσιγάρων (Camargo et al 2011). Οι άνθρωποι δεν μπορούν να παράγουν τη δική τους βιταμίνη C, αλλά εξαρτώνται από φρούτα και λαχανικά τα οποία είναι πλούσια σε βιταμίνη C, όπως εσπεριδοειδή, ντομάτα, φράουλα, πιπεριά, λάχανο και τα φυλλώδη λαχανικά (Alpsoy and Yolva 2011).



Πολλοί άλλοι διατροφικοί παράγοντες (π.χ. σελήνιο, βιταμίνη E, θείο, χαλκός και ψευδάργυρος) είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού (McClean and Dutton 1995, Key et al 2004). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η πρόσληψη των πολλών διατροφικών αντιοξειδωτικών (π.χ., συνένζυμο Q), βιταμίνη C και E, σελήνιο και φυτοχημικά (π.χ., ελλαγικό οξύ, η κουρκουμίνη, λυκοπένιο, επιγαλλοκατεχίνη, και ρεσβερατρόλης) που υπάρχουν σε φρούτα, λαχανικά, καθώς και βότανα μπορούν να προλαμβάνουν την ηπατοκαρκινογένεση (Montella et al 2011). Τα καροτένια είναι τα κύρια συστατικά που απαντούν στη

φύση σε φρούτα και λαχανικά και αυτό μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την προστατευτική επίδραση έναντι του καρκίνου (Tanaka 1997).



Δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν μείωση του κινδύνου με υψηλότερη κατανάλωση φρούτων, αλλά επιπλέον μελέτες ανέφεραν ότι ο πληθυσμός που αναλογεί κινδύνου για τον κίνδυνο ΗΚΚ ήταν 40% για τις χαμηλές καταναλώσεις λαχανικών και φρούτων (Talamini et al 2006).

Λαχανικά και φρούτα περιέχουν αρκετές ενώσεις, όπως τα φλαβονοειδή, τα οποία έχουν διάφορες βιολογικές δραστηριότητες που περιλαμβάνουν αντιμεταλλαξιογόνο, και αντιοξειδωτική δράση, καθώς και συμμετοχή στη κυτταρική σηματοδότηση, αγγειογένεση και ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Talamini et al 2006). Σε μια μελέτη παρέμβασης, εντούτοις, υποστηρίχθηκε ότι δεν είναι όλα τα θρεπτικά συστατικά προστατευτικά έναντι του ΗΚΚ (Kurahashi et al 2009).

Τα αποτελέσματα σίγουρα είναι σύμφωνα με μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά ή σε τρόφιμα που περιέχουν αντιοξειδωτικές βιταμίνες (C, E, καροτένιο, φολικό οξύ) και τα οποία συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου για καρκίνο (Poppel et al 1997).

5.1.4 Αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους



Διαιτητικά λιπαρά μπορούν να συμβάλλουν στον καρκίνο που σχετίζεται με φλεγμονή, μέσω ανώμαλου μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέως. Η δυτικού τύπου διατροφή μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο ογκογένεσης (Greene et al 2011). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες για τον έλεγχο του υποτιθέμενου ρόλου του ζωικού λίπους στη γένεση του καρκίνου είναι αμφιλεγόμενη (Irigaray et al 2007).

Τα λιπαρά στη διατροφή μπορεί να σχετίζονται με συγκαρκινογόνα αποτελέσματα μέσω της επαγωγής του συστήματος του κυττοχρώματος P450.

Επιπλέον, με βάση επιδημιολογικών και βιολογικών δεδομένων, ο ρόλος των διατροφικών λιπών στην καρκινογένεση δεν είναι σαφής (Irigaray et al 2007).

Οι δίαιτες που είναι υψηλές σε κορεσμένα λίπη, καθώς και γενετικές παραλλαγές σε γονίδια-κλειδιά στο μεταβολισμό των λιπιδίων επιδεινώνουν αυτή τη διαδικασία. Για παράδειγμα, το διαιτητικό λίπος αυξάνει τις προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις, επιδεινώνοντας την ηπατική βλάβη (Hill-Baskin et al 2009).

Η μακροχρόνια έκθεση σε κεκορεσμένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διαίτα προκαλεί τον καρκίνο του ήπατος. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) συνδεδεμένος με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) πιστεύεται ότι προκύπτει από μια σειρά βημάτων που αρχίζουν με τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, είτε από διαιτητικά λιπίδια είτε από τη λιπόλυση, τότε υπεροξειδωση αυτών των λιπιδίων πυροδοτεί τη φλεγμονή (ηπατίτιδα) και τελικά αυτή η συνεχής διαδικασία επάγει την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) (Hill-Baskin et al 2009).

5.2 Αυξημένη ή μειωμένη πρόσληψη ιχνοστοιχείων και βιταμινών

Διαιτητικά αντιοξειδωτικά, ειδικά το σελήνιο (Se) και το ρετινοϊκό οξύ, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τους όγκους του ήπατος (Camargo et al 2011). Στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών, εξωγενών αντιοξειδωτικών (π.χ. βιταμίνη E, τα καροτενοειδή και γλουταθειόνης) έχει αποδειχθεί μικρό όφελος για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (Gut 2003). Μια ευνοϊκή επίδραση φαίνεται επίσης, με την υψηλή πρόσληψη γάλακτος, γιαουρτιού, άσπρου κρέατος, αυγών και φρούτων (Camargo et al 2011). Μια άλλη μελέτη ανέφερε περίπου 50% μείωση του κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) σε άτομα με υψηλή κατανάλωση ισοφλαβονών πλούσια σε σούπα miso και τυρί tofu (Camargo et al 2011). Μια διαιτητική ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών είναι μια πιθανή συνεχή απειλή για την υγεία και έλλειμμα ή ανισορροπία που μπορεί να συμβάλλουν στην ευπάθεια σε πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Tanaka 1997). Αντίθετα, μια μικρότερη έρευνα μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, δεν υποστήριξε τη σύνδεση των συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών με τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) (Camargo et al 2011).

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της διαθεσιμότητας των ζωτικών λειτουργιών του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το ασβέστιο παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ομοιόσταση και στην προώθηση του καρκίνου (Tanaka 1997).

Βιταμίνη Ε (Ν-τοκοφερόλη)

Μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη Ε μπορεί να εμπλέκεται στη μίτωση και αντιγραφή του DNA και μπορεί να ενισχύσει τις πιθανές ανασταλτικές επιδράσεις του σεληνίου για την προώθηση ή πολλαπλασιαστική φάση της καρκινογένεσης (Tanaka 1997). Η βιταμίνη Ε είναι το πιο αξιοσημείωτο υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό που έχει δύο κύριες ομάδες: τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες και οι δύο εκ των οποίων έχουν τέσσερις τύπους α-, β-, γ-, και δ-τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες. Παρά το γεγονός ότι όλες αυτές οι μορφές της βιταμίνης Ε έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες σε κάποιο βαθμό, το σώμα χρησιμοποιεί κυρίως την α-τοκοφερόλη (Alpsoy and Yalva 2011). Φυτικά έλαια (Ηλίανθος, σόγια, καλαμπόκι και λάδι), προϊόντα ολικής αλέσεως, ξηροί καρποί, σπόροι είναι πλούσιες πηγές της βιταμίνης Ε. Αντίθετα, οι τροφές παράγωγα ζωικών περιέχουν χαμηλή ποσότητα βιταμίνης Ε. Η θεραπευτική επίδραση της βιταμίνης Ε για ασθένειες οι οποίες σχετίζονται στενά με το οξειδωτικό στρες δεν έχουν φανεί μέχρι στιγμής, αλλά υπάρχουν πολλά μελέτες που αποδεικνύουν ότι η βιταμίνη Ε προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες, με την πρόληψη υπεροξειδωσης λιπιδίων (Alpsoy and Yalva 2011). Παρά το γεγονός αυτό, είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση εάν η βιταμίνη Ε είναι ένας τεράστιος ρυθμιστής διαφόρων βιοχημικών δραστηριοτήτων ή αν ο ρόλος τους περιορίζεται μόνο σε πρόληψη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων μακράς αλύσου PUFAs, τα οποία είναι λειτουργικές μονάδες των κυτταρικών μεμβρανών. Τα PUFAs είναι σημαντικά για την ακεραιότητα της μεμβράνης και λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια των κυττάρων σε απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Alpsoy and Yalva 2011).

Βιταμίνη C



Η βιταμίνη C, ένα βασικό ιχνοστοιχείο, έχει προταθεί ως προστατευτικό κατά του καρκίνου για πάνω από 50 χρόνια. Η βιταμίνη C έχει εμπλακεί στην πρόληψη του καρκίνου του ανθρώπου σε μεγάλο βαθμό πάνω στη βάση πολλών επιδημιολογικών μελέτων που δείχνουν ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε αυτή τη βιταμίνη (τα

νωπά φρούτα και τα ωμά λαχανικά) σχετίζεται με μείωση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου (Tanaka 1997).

Από την άλλη, η κατανάλωση βιταμίνης C φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Αν και η βιταμίνη C έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ενεργεί για την τόνωση της απορρόφησης του σιδήρου από τις τροφές και η υπερφόρτωση σιδήρου θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) (Kurakashi et al 2009). Διαιτητικά η βιταμίνη C συνδέεται θετικά με τη φερριτίνη. Έτσι, μία υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C μπορεί να είναι επιβλαβής για τα ηπατικά κυττάρα, ειδικά μεταξύ των καπνιστών (Kurakashi et al 2009).

Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ επίσης, παίζει ένα κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό ενός άνθρακα στο ήπαρ. Χρόνιες παθήσεις του ήπατος όπως, οι ιογενείς ηπατίτιδες, η αλκοολική ηπατική διαταραχή και η κίρρωση του ήπατος μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την κατάσταση του φυλλικού οξέος (Kuo et al 2008). Άφθονες πηγές φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, η μαγιά και το συκώτι. Το φυλλικό οξύ εμπλέκεται στο μεταβολισμό των ομάδων μεθυλίου, τα οποία πιστεύεται ότι συνδέονται με τον καρκίνο μέσω των αποτελεσμάτων της μεθυλίωσης του DNA στην έκφραση των γονιδίων (Tanaka 1997).

Βιταμίνη B₂ (ριβοφλαβίνη)

Η βιταμίνη B₂, (ριβοφλαβίνη) είναι απαραίτητη για ένα συμπαράγοντα αριθμού των ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων που εμπλέκονται στη αποτοξίνωση ορισμένων καρκινογόνων ουσιών, όπως το καρκινογόνο αζώχρωμα. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₂, δεν θεωρείται γενικά ότι είναι η σημαντικότερη που συμβάλλει στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η βιταμίνη B₂, λαμβάνεται από διάφορες διαιτητικές πηγές, με σημαντικά ποσά στα εντόσθια (συκώτι, νεφρά, καρδιά, κλπ.), τους σπόρους (σόγια, ψωμί ολικής αλέσεως, καλαμποκάλευρο), τα αυγά, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ορισμένα φρούτα και τα όσπρια. Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να ποικίλλει σημαντικά. Τροφές περιέχουν διάφορες αναλογίες της βιταμίνης σε τρεις μορφές πυριδοξίνη, πυριδοξαμίνη και πυριδοξάλη. Μόνο η βιταμίνη B₂ αποθηκεύεται στο σώμα για μεγάλο χρονικό διάστημα (3-6 χρόνια) (Tanaka 1997).

Χαλκός

Ο χαλκός είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό που έχει ενοχοποιηθεί ως ένας θετικός παράγοντας στην ευαισθησία στον καρκίνο. Μερικές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την έκθεση σε χαλκό έχουν δείξει άμεση σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου, αλλά λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την

διαιτητική πρόσληψη και την ανάπτυξη του καρκίνου (Tanaka 1997). Πρόσφατα έχουν αναφέρει ότι και η έλλειψη χαλκού ενίσχυει τη μετατροπή της AFB σε ενεργούς μεταβολίτες της, με αποτέλεσμα το μεγαλύτερο σχηματισμό συμπλόκου AFB-DNA αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος (McClean and Dutton 1995).

Μολυσμένο πόσιμο νερό

Το μολυσμένο πόσιμο νερό έχει προταθεί επίσης ως μία πιθανή αιτία ορισμένων καρκίνων του ανθρώπου (Tanaka 1997).

Ρετινόλη

Τα χαμηλά επίπεδα ρετινόλης ορού συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, όσο χαμηλότερο είναι το επίπεδο του ορού ρετινόλης τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Chen et al 1997).

5.2.1 Μειωμένη πρόσληψη σεληνίου

Το σελήνιο (Se) είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο με γνωστές αντικαρκινικές ιδιότητες στον άνθρωπο. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ θρεπτικής κατάστασης σεληνίου και κινδύνου καρκίνου του ήπατος (Lori et al 2005). Σε μελέτη, βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα ορού σεληνίου ήταν πρόβλεψη της αύξησης του κινδύνου για ΗΚΚ (Camargo et al 2011). Διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να δράσει το Se φαίνεται να επηρεάζουν την προστασία κατά του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της άμυνας ενάντια του οξειδωτικού στρες, την αλλοίωση του καρκινογόνου μεταβολισμού, τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την επαγωγή της απόπτωσης, την αναστολή της αγγειογένεσης και τη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού (Lori et al 2005). Παρατηρήθηκε ότι άτομα με τα υψηλότερα επίπεδα σεληνίου διέτρεχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Η τεράστια διακύμανση της περιεκτικότητας των τροφίμων σε Se, αντανακλά διαφορετικές γεωγραφικές διαφορές στη σύνθεση του εδάφους (Lori et al 2005).

Αρκετές επεμβατικές δοκιμές που διεξήχθησαν στην Qidong έχουν προτείνει ότι τα συμπληρώματα σεληνίου είναι αποτελεσματικά στη μείωση των ποσοστών πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (Lori et al 2005). Μια πρόσφατη μελέτη παρέμβασης σε ανθρώπους έδειξαν ότι συμπλήρωμα διατροφής του σεληνίου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των πρωτογενών κυττάρων καρκίνου του ήπατος. Μόνο το 1/5 των μελέτων δεν έδειξαν επίδραση του σεληνίου

στην καρκινογένεση. Έτσι, το σελήνιο έχει βρεθεί σε θέση να αναστέλλει και / ή να καθυστερεί την ογκογένεση σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων (Tanaka 1997).

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το Se αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της λειτουργικά ενεργής σελινοπρωτεΐνης, συμπεριλαμβανομένης της γλουταθειόνης και των υπεροξειδάσων (GPX), που είναι γνωστό ότι προστατεύουν τα κύτταρα από γενετικές βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες (Lori et al 2005). Δεδομένου ότι οι πότες είναι περισσότερο πιθανό να έχουν περιορισμένη λειτουργία του ήπατος και πιθανώς χειρότερη διατροφή, η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αναιρεί οποιαδήποτε θετική επίδραση του Se για την ηπατοκαρκινογένεση (Lori et al 2005). Ομοίως, μια ένθετη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των ανδρών με χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β στην Ταϊβάν έδειξε μια αντίστροφη, αλλά μη γραμμική σχέση Se μεταξύ του πλάσματος και του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HKK), ιδιαίτερα μεταξύ των καπνιστών και των ατόμων με χαμηλό πλάσμα ρετινόλης ή καροτενοειδών (Lori et al 2005). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν μια σύνδεση μεταξύ Se και χρόνιας λοίμωξης HBV, ωστόσο, είναι ασαφές εάν το Se επηρεάζει την ευαισθησία σε λοίμωξη ή εάν η λοίμωξη τροποποιεί το ρόλο του Se και πόσο είτε σχετίζεται με την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HKK) (Lori et al 2005). Παρόμοια με ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HKK), ασθενείς με άλλες ιογενείς ασθένειες του ήπατος έχουν σχετικά χαμηλότερα επίπεδα Se όταν συγκριθούν με υγιείς άτομα (Lori et al 2005).

Όπως αναφέρεται σε πρόσφατη αναθεώρηση των προοπτικών μελετών σχετικά με την κατάσταση Se και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η επιρροή της κατάστασης Se στον κίνδυνο του καρκίνου είναι πιο έντονο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Αντιστρόφως, τα δεδομένα μας δείχνουν μία μείωση κινδύνου θνησιμότητας HKK που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Se η οποία μπορεί να είναι μεγαλύτερη για τις γυναίκες. Επιπλέον, αυτή η διαφορά μπορεί να συνδέεται με την έντονη αντίθεση στη χρήση τσιγάρου και αλκοόλ ανάμεσα στα δύο φύλα (Lori et al 2005).

5.2.2 Μειωμένη προσληψη α-καροτενίου



Η βιταμίνη Α έχει τρεις δραστικές μορφές την ρετινόλη, ρετινάλη και ρετινοϊκό οξύ (ρετινοειδών), (Alpsoy and Yolva 2011, Davila et al 2005) οι οποίες είναι απαραίτητες για διάφορες βιολογικές εκδηλώσεις όπως την όραση, την αναπαραγωγή,

την ανάπτυξη και τη συντήρηση των επιθηλιακών ιστών. Ορισμένα καροτενοειδή όπως το β-καροτένιο παράγονται από τα φυτά και θεωρούνται ως πρόδρομοι της βιταμίνης A (Alpsoy and Yolva 2011).

Τροφές ζωικής προέλευσης όπως το συκώτι, το νεφρό, η κρέμα, το βούτυρο και ο κρόκος αυγού είναι πλούσια σε βιταμίνης A. Εντούτοις, φυτικές τροφές χρησιμεύουν ως η πηγή καροτενοειδών και όχι βιταμίνης A (Alpsoy and Yolva 2011). Το καροτένιο είναι το πιο γνωστό καροτενοειδές που βρίσκεται σε πιο πορτοκαλί λαχανικά και φρούτα και πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αν και δεν είναι το κυρίαρχο καροτενοειδών στα περισσότερα λαχανικά (Kristi et al 1991). Γλυκοπατάτες, καρότα, και το κόκκινο φοινικέλαιο είναι ιδιαίτερα πλούσια σε ~ 3-καροτένιο. Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όπως το σπανάκι, το λάχανο, το μπρόκολο, Λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο και είναι μετρίως υψηλή σε ~ 3-καροτένιο, αλλά τα κυρίαρχα καροτενοειδή σε αυτά τα λαχανικά είναι τα καροτενοειδή οξυγονωμένο (ξανθοφύλλες) (Tanaka 1997, Kristi et al 1991). Τα καροτενοειδή καταστρέφονται σε κάποιο βαθμό από το μαγείρεμα των λαχανικών και οι οξυγονωμένα καροτινοειδή καταστρέφονται σε μεγαλύτερο βαθμό από Β-καροτένιο (Kristi et al 1991).

Τα ρετινοειδή είναι γνωστό ότι έχουν ένα ρόλο κατά των όγκων και είναι σε θέση να εμποδίσουν το σχηματισμό και την ενεργοποίηση των καρκινογόνων ουσιών, προκαλούν αποτοξινωτικά ένζυμα κατά των δηλητηριωδών επιδράσεων των ελεύθερων ριζών και καταστολή του όγκου της προώθησης και της εξέλιξης του. Γιαυτό το λόγο, μελέτες έχουν αποδείξει ότι άτομα με χαμηλότερα επίπεδα ορού ρετινόλης έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (Clemente et al 2002). Αντικαρκινικές ιδιότητες των καροτενοειδών μπορεί να σχετίζονται με μέρος των μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων (Alpsoy and Yolva 2011). Σε επιδημιολογικές μελέτες, οι εκτιμήσεις της πρόσληψης σε βιταμίνη A βασίστηκαν κατά κύριο λόγο στη συχνότητα της κατάποσης των πράσινων και κίτρινων λαχανικών, τα οποία είναι είναι γνωστό ότι είναι μια πλούσια πηγή της βιταμίνης αυτής και όχι πραγματική εκτίμηση των καροτενίων (Tanaka 1997).

Τα καροτενοειδή, που είναι το βασικό πρόδρομο ή ρετινόλη της βιταμίνης A έχουν επίσης θεωρηθεί ως προστατευτικά για την ανάπτυξη του καρκίνου. Ένα προστατευτικό ρόλο της p-καροτίνης υποστηρίχθηκε από τα πρώτα επιδημιολογικά στοιχεία που συνδέουν την υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου. Τα καροτένια είναι τα κύρια συστατικά που απαντούν στη φύση σε φρούτα και λαχανικά και αυτό μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την προστατευτική επίδραση (Tanaka 1997). Για παράδειγμα, το λυκοπένιο και το β-καροτένιο έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την οξειδωτική βλάβη του DNA και ενισχύουν την ανοσοποιητική άμυνα διεγείροντας την αύξηση των λεμφοκυττάρων

στο αίμα (Alpsoy and Yolva 2011). Η απώλεια των ρετινοειδών, που συμβάλλουν στην ρυθμίση και τη διατήρηση των ηπατοκυττάρων σε διαφοροποιημένη κατάσταση, θα μπορούσε να προκαλέσει το σχηματισμό των μεταλλαγμένων ηπατοκυττάρων που θα μπορούσαν να είναι τα προγονικά κύτταρα του ΗΚΚ (Clemente et al 2002). Χαμηλές συγκεντρώσεις ρετινόλης στον ορό θα μπορούσε να είναι συνέπεια από μειωμένες ποσότητες στο ήπαρ, όπως συμβαίνει σε αλκοολούχες ή ιικές ασθένειες του ήπατος, αν και είναι γνωστό ότι πολλοί άλλοι παράγοντες μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της ρετινόλης, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης και του ενέργειακου υποσιτισμού (Clemente et al 2002).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα εικοσανοειδή μπορεί να επιταχύνουν την ανάπτυξη του καρκίνου και ότι ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή του υπερεκφράζονται σε κακοήθεις ιστούς σε σύγκριση με το κανονικό (Gleissman et al 2010). Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για το ωμέγα-6 αραχιδονικό οξύ (AA) και του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2), που και τα δύο βρίσκονται σε αφθονία στους περισσότερους ιστούς του καρκίνου (Gleissman et al 2010, Hardman 2002). Ωστόσο, όχι μόνο η ποσότητα του αραχιδονικού οξέος (AA) στο υψηλότερο καρκινικό ιστό, αλλά και η συγκέντρωση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) είναι συνήθως χαμηλότερες σε σχέση με το αντίστοιχο κανονικό ιστό. Η επιτάχυνση της ανάπτυξης του καρκίνου θα μπορούσε ως εκ τούτου να είναι αποτέλεσμα και των δύο αυξημένων ωμέγα-6 επιπέδων και μειωμένων σε ωμέγα-3 επιπέδων (Gleissman et al 2010).

5.2.3 Αυξημένη κατανάλωση σιδήρου

Υπερβολική πρόσληψη σιδήρου έχει συσχετισθεί με την πρόκληση καρκίνου του ήπατος, όταν χορηγείται μαζί με ένα καρκινογόνο του ήπατος (Tanaka 1997, Polesela et al 2007). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση του σιδήρου φαίνεται να συνδέεται με μία 3πλάσια αύξηση στον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Montella et al 2011). Πειραματικά, έλλειψη σιδήρου σχετίζεται με λιπώδες ήπαρ και με μια μειωμένη καθυστέρηση στην εμφάνιση ηπατικών όγκων. Έτσι, ο σίδηρος θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένας τροποποιητής της καρκινογένεσης υπό ορισμένες συνθήκες (Tanaka 1997). Ως εκ τούτου, η υπερφόρτωση σιδήρου είναι υπεύθυνη για την υπερπαραγωγή των ελευθέρων ριζών (ROS), η οποία οδηγεί σε βλάβη ιστού (μέσω υπεροξειδωσης λιπιδίων) και τροποποίηση των πρωτεϊνών και του DNA (Polesela et al 2007).

Μια αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό είναι μια πιθανή αιτία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση (ΗΗ) ή άλλες διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου. Ο σίδηρος παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται

με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) σε μια ομάδα ασθενών σε τελικό στάδιο από άλλες ασθένειες του ήπατος (Petersen 2005). Σε άτομα με κληρονομική νόσος αποθήκευσης σιδήρου (αιμοχρωμάτωση) υποστηρίζεται η πρόταση ότι ο σίδηρος μπορεί να λειτουργήσει ως συν-καρκινογόνο στο ήπαρ για υψηλή συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας μελέτης δείχνουν μια αυξημένη συχνότητα μετάλλαξης του κυττοχρώματος p53 στο μη οιδηματώδη ήπαρ που προέρχεται από ασθενείς με νόσο του Wilson, ένα σύνδρομο που σχετίζεται με τη συσσώρευση του χαλκού και ασθενείς με αιμοχρωμάτωση (Petersen 2005). Πράγματι, ο ουσιαστικός ρόλος του σιδήρου στο κυτταρικό κύκλο εξέλιξης και πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων έχει αξιολογηθεί (Petersen 2005). Το αποτέλεσμα της υπερφόρτωσης σιδήρου φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την εξέλιξη της κίρρωσης και μπορεί να αλληλεπιδρά με το αλκοόλ και λοιμώξεις από HBV / HCV (Petersen 2005).

Ο σίδηρος μπορεί έμμεσα να συμβάλλει στην τοξικότητα του ήπατος με τη μείωση της αντιοξειδωτικής προστασίας και καταστέλλοντας την άμυνα του ξενιστή, προκαλώντας έτσι ινογένεση του ήπατος και κίρρωση. Η παρουσία άλλων ηπατοτοξινών, όπως η αλκοόλη ή ιούς, μπορεί να οδηγήσει σε μια επιτάχυνση της ηπατικής νόσου (Polesela et al 2007). Τέλος, ο σίδηρος θα μπορούσε να προωθήσει τον απεριόριστο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Πάντως, είναι ακόμα ασαφές εάν η υπερφόρτωση σιδήρου συσχετίζεται ανεξάρτητα με τον κίνδυνο καρκίνου ή εάν ενεργεί έμμεσα με επαγωγή χρόνιων ηπατικών νόσων, όπως η ίνωση και η κίρρωση, οι οποίες είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν την ανάπτυξη του ΗΚΚ (Polesela et al 2007).

Επιπλέον, η εκτιμώμενη σύνδεση μεταξύ ΗΚΚ και πρόσληψης σιδήρου θα μπορούσε να εξηγηθεί εν μέρει από το πόσιμο κρασί. Πράγματι, στην ιταλική διατροφή, το κρασί είναι η κύρια πηγή σιδήρου και η κατανάλωση αλκοόλ εμπλέκεται άμεσα στην αιτιολογία του ΗΚΚ. Εναλλακτικά, ο σίδηρος μπορεί να αποτελεί ένα από τα δυσμενή στοιχεία του κρασιού για την καρκινογένεση στο ήπαρ (Polesela et al 2007).

5.2.4 Διατροφικές συστάσεις για άτομα που πάσχουν από καρκίνο

Καφές

Ο καφές περιέχει μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών, συμπεριλαμβανομένων του χλωρογενικού οξέος και αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι έχει άμεση ανασταλτική επίδραση ή έλλειψη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης στον ήπαρ (Inoue et al 2005). Η κατανάλωση καφέ έχει μελετηθεί εκτενώς και φαίνεται να έχει μια ευνοϊκή επίδραση στην πρόληψη των ασθενειών του ήπατος,

συμπεριλαμβανομένων του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) (Montella et al 2011). Ο καφές έχει ευνοϊκή επίδραση μειώνοντας τα επίπεδα του ορού της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (GGT) με ταυτόχρονη μείωση της εμφάνισης της κίρρωσης (Kuo et al 2008, Montella et al 2011) και με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) (Montella et al 2011). Δεν είναι ακόμα σαφές αν το ύποπτο προστατευτικό αποτέλεσμα του καφέ είναι λόγω της καφεΐνης ή από τη φαρμακολογικά δραστική ουσία που περιέχεται στον καφέ ή σε άλλες ουσίες (Corrao et al 2001).

Μια προστατευτική επίδραση του καφέ στα ηπατικά κύτταρα που προκαλείται από το αλκοόλ έχει προταθεί από αρκετές μελέτες αν και δεν έχει προσδιοριστεί εάν ο καφές από μόνος του μπορεί να αναστέλλει τις βλαβερές συνέπειες του αλκοόλ στα κύτταρα του ήπατος ή εάν παρόμοια αποτελέσματα είναι επίσης παρόντες για άλλους γνωστούς καθοριστικούς παράγοντες της κίρρωσης του ήπατος (LC) (π.χ. χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και C των ιών HBV και HCV αντίστοιχα) (Corrao et al 2001). Επιπλέον, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του μειωμένου κινδύνου κίρρωσης του ήπατος (LC) έχει παρατηρηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι ορισμένες διατροφικές συνήθειες ενδέχεται να σχετίζονται με την έναρξη της κίρρωσης του ήπατος (LC) και είναι πιθανό ότι υπάρχουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών παραγόντων του τρόπου ζωής (συγκεκριμένες τροφές, τον καφέ, το αλκοόλ, το κάπνισμα, κλπ.) (Corrao et al 2001). Ακόμη, ο καφές έχει συσχετισθεί με μια παρατηρούμενη αντίστροφη σχέση μεταξύ πρόσληψης ζάχαρης και κινδύνου ΗΚΚ (Polesela et al 2007) αλλά και με μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και κινδύνου διαβήτη τύπου 2. Τουλάχιστον 9 επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία και τη Νότια Ευρώπη αναφέρθηκαν στη σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της ανάπτυξης ΗΚΚ και η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με ένα μειωμένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε τουλάχιστον 5 μελέτες (20% μείωση με 1-2 φλιτζάνια και 25% -75% μείωση του κινδύνου με 2-4 φλιτζάνια καφέ / ημέρα σε σύγκριση με κανένα) (Camargo et al 2011). Συνολικά, τα στοιχεία που προτείνονται είναι μια μέτρια μείωση του κινδύνου ΗΚΚ πίνοντας καφέ (Camargo et al 2011). Η κατανάλωση 2 ή περισσότερων καφέδων την ημέρα παρέχει αντιοξειδωτικούς παράγοντες που πιστεύεται ότι δρουν ανασταλτικά και ελαττώνουν τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος κατά 49-67%, τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού (Ναλμπαντίδης et al 2011).

Πολυφαινόλες

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση τροφίμων και ποτών πλούσιων σε πολυφαινόλες (π.χ. κατεχίνες, φλαβόνες, και αντοκυανίνες) ήταν συνδεδεμένες με μικρότερη συχνότητα καρκίνου. Πειραματική έρευνα έχει καταδείξει ότι πολλοί φυσικοί παράγοντες και φυτικά εκχυλίσματα έχουν αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση (Wang et al 2006). Η αντιοξειδωτική δράση και αντικαρκινική των εκχυλισμάτων από φαρμακευτικά φυτά και βότανα συνδέονται με συστατικά των φαινολικών ενώσεων. Οι κύριοι τύποι φαινολικών ενώσεων που περιλαμβάνονται είναι τα φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, τανίνες, κουμαρίνες, λιγνάνες, κινόνες, στυλβενίες, και κουρκουμνοειδή (Wang et al 2006). Επίσης, το Litchi (*Litchi chinensis*, Sapindaceae) είναι ένα δέντρο που προέρχεται από την Κίνα και καλλιεργείται για το γλυκό καρπό του παγκοσμίως σε θερμά κλίματα. Το Litchi στο περικάρπιο των φρούτων (LFP) περιέχει σημαντικές ποσότητες των πολυφαινολικών ενώσεων. Ως εκ τούτου, με βάση τα κύρια συστατικά της LFP εκχύλισης και των αντιοξειδωτικών τους ιδιοτήτων, υποθέτουμε ότι το LFP εκχύλισμα θα μπορούσε να έχει αντικαρκινικές δραστηριότητες εναντίον ορισμένων καρκινικών κυτταρικών σειρών *in vitro* και μοντέλα ζώων *in vivo* (Wang et al 2006). Ταυτόχρονα, οι συνδυασμοί των πολυφαινολών που υπάρχουν φυσιολογικά στα φρούτα και τα λαχανικά έχουν προταθεί να είναι οι βέλτιστοι για την πρόληψη του καρκίνου (Wang et al 2006).

Διαιτητική πρόσληψη

Η δυνατότητα ότι η διατροφή θα μπορούσε έμμεσα να επηρεάσει την ανάπτυξη του καρκίνου προέκυψε στη δεκαετία του 1930, όταν η έλλειψη ριβοφλαβίνης ενισχύθηκε με την εμφάνιση καρκίνου του ήπατος (Tanaka 1997). Από τότε πρωτάθηκε ο σημαντικός ρόλος των μακροθρεπτικών συστατικών, όπως τα λιπαρά, τις πρωτεΐνες, τους υδατάνθρακες και την πρόσληψη θερμίδων στη γένεση πολλών πειραματικών καρκινογενέσεων: υπερβολικές θερμίδες και λίπη ενισχύουν την καρκινογένεση, ενώ η υποθρεψία αναστέλλεται. Πιστεύεται ότι η γενική υποθρεψία πιθανώς αναστέλλει την καρκινογένεση σε ανθρώπους, σύμφωνα με έρευνες (Tanaka 1997). Σε канаδική μελέτη φάνηκε ότι ο κίνδυνος καρκίνου συνδέθηκε με την πρόσληψη κορεσμένου λίπους και στα δύο φύλα και όχι η θερμιδική πρόσληψη αυτή καθαυτή. Παρόλο που η σχέση μεταξύ θερμιδικής πρόσληψης, πρόσληψης διαιτητικού λίπους και το σωματικό βάρος είναι πολύπλοκη και απαιτεί περαιτέρω έρευνα, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και το σωματικό βάρος μπορεί να μειώσουν την επίπτωση της πολλών μορφών καρκίνου στον άνθρωπο (Tanaka 1997).

Πολυακόρεστα λιπαρά



Η αναστολή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων από ορισμένες κυτοκίνες εξαρτάται σχετικά με την παρουσία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA). Τα λιπιδικά υπεροξειδία έχουν αποδειχθεί ότι είναι σημαντικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τα ω6 λιπαρά οξέα-επαγόμενης κυτταροτοξικότητας.

Έχει ερευνηθεί στο παρελθόν ο ρόλος των ουσιωδών λιπαρών οξέων (EFAs) στη εισβολή των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα EFAs, συμπεριλαμβανομένης γ-λινολενικού οξέος (GLA), παράγουν μια αξιοσημείωτη παρεμπόδιση της κινητικότητας / διεισδυτικότητας και μεταστατικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων (Jiang et al 1998). Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) και τα αντιοξειδωτικά με δεδομένο ότι η διατροφή είναι ο κύριος παράγοντας που είναι σε θέση να ρυθμίζει την ανθρώπινη αντιοξειδωτική κατάσταση, η διατροφική παρέμβαση με βάση δίαιτες εξισορροπημένες στο είδος των λιπών και στις αντιοξειδωτικές ενώσεις θα πρέπει να θεωρείται μια σημαντική προσέγγιση να διατηρηθεί ένα ήπαρ υγιές. Για τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD), έχουν μια ανεπάρκεια των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και μια αύξηση του λόγου των ω6 / ω3 λιπαρών οξέων, που πιθανώς να σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθορίζουν την προώθηση της φλεγμονής και τη μετατροπή σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) (Morisco et al 2008). Δεν έχουμε οριστικές μελέτες που να καταδεικνύουν ότι τα ω3 λιπαρά οξέα θα μειώσουν την αύξηση της μετάστασης καρκίνου ή θα μειώσουν το ποσοστό υποτροπής του καρκίνου. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος των διαθέσιμων στοιχείων δείχνουν ότι η αύξηση της ποσότητας ω3 λιπαρών οξέων στη δίαιτα, θα ήταν επωφελής για την επιβίωση του καρκίνου (Hardman 2002). Στην πραγματικότητα, τα ω3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσσου, που προέρχονται από α-λινολενικό οξύ βρίσκονται κυρίως στο ιχθυέλαιο, εμπλέκονται στη βιοσύνθεση εικοσανοειδών ασκώντας αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα. Σε εθισμό συνδέονται με υψηλότερη ηπατική πρόσληψη των κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων, μια μείωση των ηπατοκυττάρων μικροσωματικής χ-οξείδωση και μία μειωμένη σύνθεση των λιπαρών οξέων-πρωτεϊνών μεταφοράς (VLDL) (Morisco et al 2008).



Επιπροσθέτως, τα $\omega 3$ λιπαρά οξέα μπορεί να επιτρέπουν στους ασθενείς να ανεχθούν καλύτερα επιβλαβείς θεραπείες, όπως η εκτομή του ήπατος, μεταμόσχευση ήπατος και ηπατοτοξικές χημειοθεραπείες (Morisco et al 2008). Η αντιογκογένεσιακές επιδράσεις των $\omega-3$ πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) μπορεί εν μέρει να προκαλούνται από τις αντι-φλεγμονώδεις επιδράσεις τους (Greenea et al 2011). Ως εκ τούτου, οι υψηλές δόσεις των $\omega 3$ PUFAs που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια των σταδίων προώθησης και της εξέλιξης ανάπτυξης του όγκου μπορεί πράγματι να αναστέλλουν την καρκινογένεση, ενώ μακρόχρονης έκθεσης σε σχετικά χαμηλές δόσεις μακράς αλυσίδας $\omega 3$ PUFAs μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματικά κατά την ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο (Larsson et al 2004). Αρκετοί μοριακοί μηχανισμοί επιτρέπουν τα $\omega 3$ λιπαρά οξέα να τροποποιούν τη διαδικασία καρκινογένεσης. Αυτές περιλαμβάνουν την καταστολή του αραχιδονικού οξέος που προέρχεται από τη βιοσύνθεση των εικοσανοειδών, την αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (Larsson et al 2004).

Δεδομένου ότι η διατροφή είναι ο κύριος παράγοντας που είναι σε θέση να ρυθμίζουν την ανθρώπινη αντιοξειδωτική κατάσταση, η διατροφική παρέμβαση με βάση δίαιτες εξισορροπημένες στο είδος των λιπών και στις αντιοξειδωτικές ενώσεις θα πρέπει να θεωρείται μια σημαντική προσέγγιση διατήρησης ενός υγιές ήπατος και για την πρόληψη τελικών εκδηλώσεων στις περιπτώσεις μίας ήδη εξασθενημένης ηπατικής λειτουργίας (Morisco et al 2008).

Φρούτα και λαχανικά

Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των φρούτων και του κινδύνου ΗΚΚ βρέθηκε σε μελέτη. Δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν μείωση του κινδύνου με υψηλότερη κατανάλωση φρούτων, αλλά επιπλέον μελέτες ανέφεραν ότι ο πληθυσμός που αναλογεί κινδύνου για τον κίνδυνο ΗΚΚ ήταν 40% για τις χαμηλές καταναλώσεις λαχανικών και φρούτων (Talamini et al 2006). Λαχανικά και φρούτα περιέχουν μια πλούσια πηγή αντιοξειδωτικών, όπως η ρετινόλη και τα καροτενοειδή και βιταμίνη C που πιστεύεται ότι ασκεί προστατευτική δράση κατά του καρκίνου

(Kurahashi et al 2009) αλλά και αρκετές ενώσεις, όπως τα φλαβονοειδή, τα οποία έχει διάφορες βιολογικές δραστηριότητες που περιλαμβάνουν αντιμεταλλαξιγόνο, αντιπολλαπλασιαστικές και αντιοξειδωτική δράση, καθώς και συμμετοχή στη κυτταρική σηματοδότηση, ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και αγγειογένεση (Talamini et al 2006). Συνεπώς, τα φλαβονοειδή μπορεί να έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην εξήγηση των ευνοϊκών επιδράσεων των λαχανικών και φρούτων κατά του καρκίνου. Ωστόσο, ο πιθανός ρόλος των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των λαχανικών και των φρούτων έναντι του κινδύνου ΗΚΚ παραμένει θεωρητική (Talamini et al 2006).

Διάφορα διαιτητικά προϊόντα

Η ευεργετική επίδραση διαιτητικών προϊόντων (Montella et al 2011, Talamini et al 2006), το γιαούρτι, το γάλα (Montella et al 2011), λευκών κρέατων, αυγών και φρούτων φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου (δηλαδή, HBV και HCV-λοιμώξεις), όσον αφορά τη σπουδαιότητα ενδείξεων για μια τροποποίηση της διατροφής για τα άτομα με υψηλό κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) (Montella et al 2011, Talamini et al 2006). Ωστόσο, μια μελέτη πρότεινε έναν μειωμένο κίνδυνο ΗΚΚ με υψηλή έναντι χαμηλής πρόσληψης του χοιρινού κρέατος (Talamini et al 2006) αλλά και μια αντίστροφη συσχέτιση του κινδύνου ΗΚΚ και της κατανάλωσης αυγών (Talamini et al 2006). Πολλές άλλες φυσικές πολυφαινολικές ενώσεις ερευνώνται για τη θεραπεία της νόσου του ήπατος και ΗΚΚ. Από αυτά, το καλύτερο που περιγράφεται είναι εκείνο που προέρχεται από εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού (Gut 2003).

Καροτενοειδή

Αυτές οι ενώσεις, υπεύθυνες για το χρώμα των φρούτων και των λαχανικών που κυμαίνονται από κίτρινο-πορτοκαλί σε κόκκινο, είναι πιο βιοδιαθέσιμα από μαγειρεμένες ντομάτες, από τα ωμά φρούτα και όταν η κατανάλωση τους συνδέεται με τα λίπη. Επιπλέον, ο ρόλος των προστιθέμενων λιπών διαδραματίζουν επίσης έναν ρόλο και φάνηκε ότι η κατανάλωση προϊόντων τομάτας με ελαιόλαδο, αλλά όχι με ηλιέλαιο βελτιώνει το πλάσμα με αντιοξειδωτική δράση. Αυτό το εύρημα είναι πιθανό να οφείλεται στην συνεργιστική δράση των καροτενοειδών και πολυφαινολών, εκ των οποίων το ελαιόλαδο είναι ιδιαίτερα πλούσιο (Morisco et al 2008).

Βιταμίνες

Η πρόσληψη των διάφορων διατροφικών αντιοξειδωτικών (π.χ. συνενζύμου Q, βιταμίνης C, E, και σεληνίου και φυτοχημικά (π.χ. ellagic οξύ, κουρκουμίνη, λυκοπένιο, ρεσβετρόλη), τα οποία είναι παρόντες σε φρούτα, λαχανικά, βότανα και

φαρμακευτικά φυτά αποτελούν πρόληψη (Montella et al 2011). Η βιταμίνη E έχει χαρακτηριστεί ως αναστολέας καρκίνου που ασκεί την επίδρασή της με παρεμπόδιση του σχηματισμού καρκινογόνων από ενώσεις του προδρόμου (Kristi et al 1991), μπορεί να μειώσει τη μεταλλαξιογένεση της αφλατοξίνης και αδριαμυκίνης στο ήπαρ. Η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης φάνηκε να μειώνει την επαγόμενη γονοτοξικότητα της AFB1 τροποποιώντας τα ηπατικά μικροσωμάτια του κυτοχρώματος P-450 (Alpsoy and Yolva 2011).

Προβιοτικά

Τα προβιοτικά lactobacillus και propionibacterium δεσμεύουν τις αφλατοξίνες των τροφών και αποτελούν αντικείμενο έρευνας για τις βιομηχανίες τροφίμων (Ναλμπαντίδης et al 2011, Morisco et al 2008). Τα προβιοτικά μπορεί να θεωρηθούν πραγματικά λειτουργικά τρόφιμα που επωφελούνται σε λειτουργίες του συστήματος του εντέρου και ως εκ τούτου, για την υγεία του ήπατος. Έτσι προβιοτικά, μέσω του εντέρου, είναι σε θέση να ρυθμίζουν ορισμένες πτυχές της χρόνιας ηπατικής βλάβης, ιδιαίτερα υπό την παρουσία αιθανόλης και / ή να συμβάλλουν στην εμφάνιση των επιπλοκών της κίρρωσης του ήπατος, όπως την εγκεφαλοπάθεια (Morisco et al 2008).

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι το δεύτερο πιο άφθονο κατιόν σε κύτταρα θηλαστικών και παίζει σημαντικό ρόλο σε περισσότερα από 300 διαφορετικά ενζυμικά συστήματα (Tanaka 1997). Ορισμένα δεδομένα συνδέουν τις συγκεντρώσεις μαγνησίου στο νερό, τα τρόφιμα και τον αέρα με τη θνησιμότητα του καρκίνου. Επιδημιολογικές έρευνες έχουν επίσης συνδέσει το μαγνήσιο με χαμηλή θνησιμότητα καρκίνου ατόμων που ζουν σε μεγάλα υψόμετρα. Αρκετές πρόσφατες αξιολογήσεις έχουν ασχοληθεί με μία αντικαρκινική δράση του μαγνησίου (Tanaka 1997).

Βιταμίνη K

Η βιταμίνη K είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που εμπλέκεται στην πήξη του αίματος και του μεταβολισμού των οστών. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την ανάπτυξη του καρκίνου και επάγει την απόπτωση και τη διαφοροποίηση σε διάφορα καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HKC) (Mizutta and Ozaki 2008).

Ριβοφλαβίνη

Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ριβοφλαβίνη μπορεί να προστατεύσει ενάντια της οξειδωτικής βλάβης και μπορεί να τροποποιήσει την καρκινογόνο- σύνδεση DNA (Poppel et al 1997).

Ρετινόλη

Μελέτη έδειξε ότι μεταξύ κίρρωτικών ασθενών, χαμηλότερα επίπεδα ρετινόλης διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και μας οδηγεί στην υποθεση ότι η συμπλήρωση με φυσικά ή συνθετικά ρετινοειδή μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση ανεπάρκειας των ρετινοειδών, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης του ΗΚΚ (Clemente et al 2002).

Κόκκινο κρασί

Το κόκκινο κρασί του οποίου τα οφέλη για την υγεία έχουν συνδεθεί εδώ και πολλά χρόνια με την παρουσία της ρεσβερατρόλης. Η επίδραση του υποστρώματος έχει στην πραγματικότητα, ένα κεντρικό ρόλο στον καθορισμό της βιοδιαθεσιμότητας και συνεπώς βιοδραστικότητας των διαιτητικών ενώσεων όπως σαφώς προκύπτει από την περίπτωση των καροτενοειδών (Morisco et al 2008).

Γενικές συστάσεις

Είναι δύσκολο να υπάρξουν διατροφικές συστάσεις, επειδή είναι άγνωστο εάν η καταναλώση υψηλότερων ποσοτήτων συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Μια πλούσια διατροφή σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδεχομένως σε β-καροτένιο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του ΗΚΚ και η υψηλή διαιτητικά GL σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεξάρτητα από κίρρωση ή διαβήτη (Montella et al 2011).

Όπως συνιστάται από το Αμερικανικό Ινστιτούτο για την Έρευνα για τον Καρκίνο και από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (Hardman 2002), η διατροφή μας πρέπει να περιλαμβάνει λιγότερο κρέας και περισσότερα φρούτα, λαχανικά (Hardman 2002, Ναλμπαντίδης et al 2011, Key et al 2004), δημητριακά ολικής αλέσεως για τη μείωση της συνολικής κατανάλωσης λίπους και αυξάνοντας το σελήνιο και το πράσινο τσάι (Hardman 2002, Ναλμπαντίδης et al 2011). Μια τέτοια αλλαγή θα αυξήσει επίσης τα ευεργετικά αντιοξειδωτικά και φυτοχημικά που περιέχονται μέσα στα φρούτα και τα λαχανικά (Hardman 2002). Επίσης, αποφεύγοντας το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, περιορίζοντας την κατανάλωση αλκοόλ, αυξάνοντας τη σωματική δραστηριότητα, περιορίζοντας την κατανάλωση των κινεζικών φαγητών, των παστών ψαριών και ελαχιστοποιώντας την διατροφική έκθεση σε αφλατοξίνες σε πληθυσμούς όπου οι διατροφικοί αυτοί παραγόντες είναι σημαντικοί (Ναλμπαντίδης et al 2011, Key et al 2004), περιορίζοντας την πρόσληψη των κονσερβών και του κόκκινου κρέατος, του άλατος και των πολύ ζεστών ροφημάτων και τροφίμων μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου (Key et al 2004).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι το ΗΚΚ πρόκειται για μία ασθένεια με ποικίλλα συμπτώματα και με άσχημη εξέλιξη, αφού όταν διαγνώσκεται είναι πλέον σε προχωρημένο στάδιο και το ήπαρ είναι μη αναστρεψίμο.

Η πρόληψη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προληφθεί η αρχική ηπατική βλάβη στο ήπαρ πριν εξαπλωθεί και αρχίσει η καρκινογένεση. Ταυτόχρονα, δυστυχώς ο αλκοολισμός ολοένα και αυξάνεται στις μέρες μας γεγονός που δυσχερώνει την κατάσταση και την πρόγνωση της πάθησης αφού είναι από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες για την αρχική βλάβη του ήπατος.

Πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την διατροφή με την εμφάνιση του ΗΚΚ και έχουν καταλήξει σε άλλοτε σε υποθέσεις και άλλοτε σε αποδείξεις ότι η διατροφή πράγματι μπορεί να ωφελήσει.

Η προσοχή στις τροφές που μπορεί να έχουν μολυνθεί με αφλατοξίνες, η διακοπή του αλκοό, η μείωση των συνολικών θερμίδων με ταυτόχρονη μείωση του σωματικού βάρους αντιμετωπίζοντας την παχυσαρκία, τροφές που περιέχουν α-καροτένιο, ισοφλαβόνες, φλαβονοειδή, σελήνιο όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, τα προβιοτικά καθώς και το πράσινο τσάι και ο καφές φαίνεται να δρούν συνεργικά με την πρόληψη του ΗΚΚ. Παρ'όλα αυτά η έρευνα συνεχίζεται για κάποιες τροφές των οποίων τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα.

Ταυτόχρονα, η συνεχής ενημέρωση, η πρόληψη, η τακτική παρακολούθηση σε άτομα που ήδη έχουν μία ηπατική βλάβη και η σωστή διατροφή ευελπιστούμε να ωφελήσει στην βελτίωση της μετέπειτα πορείας και εξέλιξης της πάθησης στο μέλλον.

ΑΡΘΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alpsy L., Yalvac M., Key Roles of Vitamins A, C, and E in, Aflatoxin B1-Induced Oxidative Stress, *Vitamins and Hormones*, 86:287-300, 2011
2. Befeler A., Bisceglie A., Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment, *Gastroenterology*, 122:1609-1619, 2002
3. Boffetta P., Mia Hashibe. Alcohol and cancer, *Oncology*, 7:149-156, 2006
4. Boyer T., Manns M., Hepatocellular Carcinoma, Section X-tumors of the liver and Gallstones, *Zakim and Boyer's Hepatology*, 1005-103, 2012
5. Bruix J., Boix L., Sala M. and Lovet J., Focus on hepatocellular carcinoma –Bruix, *Cancer cell*, 5:215-219, 2004
6. Bruix J., Sherman M., Llovet J., Beaugrand M., Lencioni R., Burroughs A., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodes J., Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference, *Journal of Hepatology*, 35:421–430, 2004
7. Caballería L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodés J., Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis, *Am J Gastroenterol*, 96:1160-1163, 2001
8. Caldwell S., Crespo D., Kang H. and Al-Osaimi A. Obesity and Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology* 127(5):97-103, 2004
9. Camargo R., Alves P., Alves D., Guz B., Matos C., Viana M., Hartiz M., Terrabuio D., Kondo M., Campel O., Polletti P., Advanced hepatocellular carcinoma. Review of targeted molecular drugs, 10(1):21-27, 2011
10. Campbell L., Liver: functional anatomy and blood supply, *Anesthesia and intensive care medicine*, 49-51, 2006
11. Campbell L., Liver: metabolic functions, *Anesthesia and intensive care medicine*, 51-54, 2006
12. Carr B., Hepatocellular Carcinoma: Current Management and Future Trends, *American Gastroenterology Association*, 127:218–224, 2004

13. Chen C.-J., Yu M.-W., Liaw Y.-W., Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma, *Journal of gastroenterology*, 12:294-308, 1997
14. Chen G., Zhang W., Liver cancer epidemic in China: Past, present and future, *Seminars in Cancer Biology* 21:59–69, 2011
15. Chuang C., Vecchia L., Boffetta P., Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection, *Cancer Letters* 286:9–14, 2009
16. Clementea C., Elbab S., Buongiorno G., Berlocoa P., Guerrac V., Di Leo A., A Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis, *Cancer Letters*, 178:123–129, 2002
17. Cormier J., Thomas T., Chari R., Pinson W. , Management of Hepatocellular Carcinoma , *The Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10(5):761-780 , 2006
18. Corrao G., Zambon A., Bagnardi V., D’amicis A., Klatsky A. and Collaborative Sidecir group, Coffee, Caffeine, and the Risk of Liver Cirrhosis, *AEP*,11(7): 458–465, 2001
19. Costanza C., Selim K., Hepatocellular Carcinoma (HCC), *Encyclopedia of Gastroenterology*, 340-346, 2004
20. Davila J, Morgan R, Shaib Y, McGlynn K, El-Serag H, Diabetes and hepatocellular carcinoma: associations, biologic plausibility, and clinical implications,*GUT*, 54:533–539, 2005
21. Dimitropoulou D., Kiriakopoulou O., Gogos C. Hepatocellular carcinoma: Risk Factors, Diagnostic Strategies, Therapeutic Approaches, *Achaiki iatriki* 30(1):35-44 ,2011
22. Dossus L., Kaaks R., Metabolic factors and cancer risk, *Best practice and research*, 22(4): 551–571, 2008
23. Ellis H., Anatomy of the liver, *Surgery*, 589-592, 2011
24. El-Serag H., Epidemiology of hepatocellular carcinoma,*Clinics of liver disease*, 5(1):87-97, 2001

25. El-Serag H., Marrero J., Rudolph L., Reddy R., Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology*, 134:1752–1763, 2008
26. El-Serag H., Rudolph L., Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis, *Gastroenterology*, 132(7):2557-2576, 2007
27. Engstrom P., Hepatocellular Carcinoma, *Encyclopedia of Cancer*, 2(2):363-371, 2002
28. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., and Donato F., Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors, *Gastroenterology*, 127:35–50, 2004
29. Forner A., Hessheimer A., Real I., Bruix J., Treatment of hepatocellular carcinoma, *Oncology/Hematology*, 60: 89–98, 2006
30. Francis R., Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis., *Delninno, Engl J Med*, 325:675-680, 1991
31. Gkrillas D., *Hellenic Journal of Medicine*, 21(4): 150-183, 2009
32. Gleissman H., Johnsen J., Kogner P., Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil?, *Experimental cell research*, 316:1365 – 1373, 2010
33. Glynn K., Thomas W, Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma, *London- Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19: 3–23, 2005.
34. Greene E., Huang S., Serhand C., Panigrahy D., Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids, Prostaglandins and other lipid mediators, 1-10, 2011
35. Hardman W., Omega-3 Fatty Acids to Augment Cancer Therapy, *American Society for Nutritional Science*, 132:3508-3512, 2002
36. Hill-Baskin A., Markiewski M., Buchner D., Shao H., DeSantis D, Hsiao G., Subramaniam S., Berger N., Croniger C., Lambris J. and Nadeau J., Diet-induced hepatocellular carcinoma in genetically predisposed mice, *Human Molecular Genetics*, 18(16), 2975–2988, 2009

37. Inoue M., Yoshimi I., Sobue T., Tsugane S., Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Japan, *Journal of the National Cancer Institute*, 97(4):293-300, 2005
38. Irigaray P., Newby J.A., Clapp R., Hardell L., Howard V., Montagnier L., Epstein S., Dossier B.D. : Cancer : Influence of environment Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 61:640-658, 2007
39. Jiang W.G., Hiscox S., Bryce R.P., Horrobin D.F. and Mansell R.E., The effects of n6 polyunsaturated fatty acids on the expression of nm-23 in human cancer cells, *British Journal of Cancer*, 77(5), 731-738, 1998
40. Kasahara A., Hayashi N., Fusamoto H., Clinical evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin as a marker of hepatocellular carcinoma in patients with tumors of various sizes, *Digest Dis Sci*, 38:2170-2176, 1993
41. Kem M., Breuhahn K., Schirmacher P., Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma, *Cancer research*, 2000
42. Kensler T., Egner P., Wang J., Zhu Y., Zhang B., Lu P., Chen J., Qian G., Kuang S., Jackson P., Gange S., Jacobson L., Muñoz A., Groopman J., Chemoprevention of Hepatocellular Carcinoma in Aflatoxin Endemic Areas, *Gastroenterology*, 127:310–318, 2004
43. Key T., Allen N., Spencer E., Travis R., The effect of diet on risk of cancer, *The Lancet*, 360: 861–68, 2002
44. Key T., Schatzkin A., Willett W., Allen N., Spencer E. and Travis R., Diet, nutrition and the prevention of cancer, *Public Health Nutrition*: 7(1A):187–200, 2004
45. Killop I., Moran D., Xiaoling J., Koniaris L., Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma, *Journal of surgical research* ,136:125-135, 2006
46. Koteish A., Thuluvath P., Screening for Hepatocellular Carcinoma, *J Vasc Interv Radiol*, 13:185–19, 2002

47. Kristi A., Steinmetz, Potter J., Vegetables, fruits and cancer II, Mechanisms, Cancer causes and control, 2:427-442 ,1991
48. Kubo S., Tamori A., Nishiguchi S., Kinoshita H., Hirohashi K., Kuroki T., Omura T., Otani S., Effect of alcohol abuse on polyamine metabolism in hepatocellular carcinoma and noncancerous hepatic tissue, Surgery, 123:205-11, 1998
49. Kuo C.S., Lin C.Y., Wu1 M.Y., Lu C.L. and Huang R.F., Relationship between folate status and tumour progression in patients with hepatocellular carcinoma, British Journal of Nutrition, 100:596–602, 2008
50. Kurahashi N., Inoue1 M., Iwasaki M., Tanaka Y., Mizokami M. and Tsugane S., Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan , British Journal of Cancer, 100:181 – 184, 2009
51. Larsson S., Kumlin M., Ingelman-Sundberg M. and Dietary A.W., Long-chain n_3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms1–3, Am J Clin Nutr, 79:935–945, 2004
52. Lau W., Lai E. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances, , Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 7(3), 237-257, 2008
53. Li D., Mallory T., Satomura S., AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma, Clinica Chimica Acta, 313:15–19, 2001,
54. Lindor K., Gershwin E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N., Heathcote J., Primary Biliary Cirrhosis, , Hepatology, 50(1): 291-307, 2009
55. Liu C., Crawford J., Liver Anatomy, Encyclopedia of Gastroenterology, 510-516, 2004
56. Lori C., Sakoda L., Graubard B., Evans A., London T., Lin W.Y., Shen F.M. and McGlynn K., Toenail selenium and risk of hepatocellular carcinoma mortality in Haimen City, China Int. J. Cancer, 115:618–624, 2005
57. Marrero J., Fontana R., Fu S., Conjeevaram H., Su G., Lok A., Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma , Journal of Hepatology 42:218–224, 2005

58. Matsui Y., Uhara J., Satoi S., Kaibori M., Yamada H., Kitade H., Imamura A., Takai S., Kawaguchi Y., Hon Kwon A., Kamiyama Y., Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study, *Journal of Hepatology*, 37(1): 78-86, 2002
59. Mazzanti R., Gramantieri L., Bolondi L., Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects., *Molecular Aspects of Medicine*, 29:130–143, 2008
60. Mclean M. and Dutton M., Cellular interactions and metabolism of aflatoxin: an update *Pharmac Ther*, 65:163-192, 1995
61. Mitra V., Metcalf J., Metabolic functions of the Liver, *Anesthesia and intensive care medicine*, 54-55, 2012
62. Mizuta T. and Ozaki I., Hepatocellular Carcinoma and Vitamin K, *Vitamins and Hormones*, 78:435-422, 2008
63. Montella M., Crispo A., Giudice A., HCC, diet, and metabolic factors, *Hepat Mon*, 11(3):159-162, 2011
64. Montesano R., Hainaut P. Hepatocellular Carcinoma: From Gene to, Public Health,, C. P. Wild, *Journal of the National Cancer Institute*, 89(24):1844-1851, 1997
65. Morgan T., Mandayam S. and Jamal M., Alcohol and Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology*, 127(5):87-96, 2004
66. Morisco F., Vitaglione P., Amoruso D., Russo B., Fogliano V., Caporaso N., Foods and liver health, *Molecular Aspects of Medicine*, 29: 144–150, 2008
67. Natl J., Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma, *Cancer Inst*, 100: 698 – 711, 2008
68. Nkontchou G., Bastard J., Ziol M., Aout M., Cosson E., Ganne N., Grando V., Roulot D., Capeau J., Trinchet J., Vicaut E., Beaugrand M., Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis, *Journal of Hepatology*, 53:827–833, 2010

69. Okuda K., Hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology*, 32(1):225-231, 2000
70. Parikh S., Hyman D., Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist, *The American Journal of Medicine*, 120:194-202, 2007
71. Petersen D., Alcohol, iron-associated oxidative stress, and cancer, *Alcohol* 35:243–249, 2005
72. Poirier L., The Effects of Diet, Genetics and Chemicals on Toxicity and Aberrant DNA Methylation: an Introduction, *American Society for Nutritional Science*, 2336-2339, 2002
73. Polesel J., Talamini R., Montella M., Maso L., Crovatto M., Parpinel M., Izzoe M., Tommasi L., Serraino D., La Vecchia C., Franceschi S., Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy, *European journal of cancer*, 43: 2381 – 2387, 2007
74. Poppel G., Den H., Vitamins and cancer, *Cancer Letters*, 114:195-202, 1997
75. Ryder S., Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults, *Gut Jour*, 52(3):1–8, 2003
76. Sanyal J., Yoon K., Lencioni R, The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment, *The Oncologist*, 15(4):14–22, 2010
77. Sauvaget, Nagano J., Hayashi M., Spencer E., Shimizu Y. and Allen N., Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/ Nagasaki Life Span Study C, *British Journal of Cancer*, 88:689 – 694, 2003
78. Shimada M, Hasegawa H, Gion T., Am J, The role of telomerase activity in hepatocellular carcinoma, *Gastroenterol*, 95:748-752, 2000
79. Srivatanakul P., Sriplung H. , Deerasamee S. Epidemiology of Liver Cancer: An Overview, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 5:118-125, 2004
80. Talamini R., Polesel J., Montella M., Dal Maso L., Crispo A., Tommasi L., Izzo F., Crovatto M., La Vecchia C. and Franceschi S., Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy, *Int. J. Cancer*, 119:2916–2921, 2006

81. Talwalkar J., Gores G., Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma, American Gastroenterology Association, 127:126–132, 2004
82. Tanaka M., Katayama F., Kato H., Tanaka Hideo, Wang J., Qiao Y. L., Inoue M., Hepatitis B and C Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma in China: A Review of Epidemiology and Control Measures, J Epidemiol,21(6):401-416, 2011
83. Tanaka T., Effect of diet on human carcinogenesis, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 25:73-95, 1997
84. Tang Z.Y., Hepatocellular Carcinoma-Cause, Treatment and Metastasis, , World J Gastroenterol,7(4):445-454, 2001
85. Thomas M., Zhu A., Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress,Journal of clinical Oncology, 23(13):2892-2899 , 2005
86. Thomas W., Liver Cancer: Etiology and Prevention, Encyclopedia of cancer, 2(3): 39-44 2002
87. Toffanin S., Friedman S. and Llovet J., Obesity, Inflammatory Signaling, and Hepatocellular Carcinoma—An Enlarging Link, Cancer Cell, 17:115-117, 2010
88. Valle D., Boriel D., Hannoun L., Botta G.C., Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis, Digestive and liver disease,32:346-56, 2000
89. Voigt M., Alcohol in Hepatocellular Cancer, Clin Liver Dis, 9:151– 169, 2005
90. Wang X., Wei Y., Yuan S., Liu G., Lu Y., Zhang J., Wang W., Potential anticancer activity of litchi fruit pericarp extract against hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo, Cancer Letters 239:144–150, 2006
91. Wang X.D., Retinoids and Alcohol-Related Carcinogenesis, American Society of Nutrition Science,133:287-290, 2003
92. Wogan G., Aflatoxins as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Humans, Cancer Res, 52:2114-2118,1992

93. Yang C., Wang H., Li G., Yang Z., Guan F., Jin H., Cancer prevention by tea: Evidence from laboratory studies, *Pharmacological Research*, 64: 113– 122, 2011
94. Yu W., Lien J., Chiu Y., Santella R., Liaw Y., Cher C., Effect of aflatoxin metabolism and DNA adduct formation on hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers in Taiwan Ming, *Journul of Hepatology*, 27: 320-330, 1991
95. Hassoun Z., Gores G., Treatment of Hepatocellular Carcinoma, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 1:10–18, 2003

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carr B., Hepatocellular Cancer: Diagnosis and Treatment, Humana Press, 2005
2. Geon J. G., Συνοπτική Φυσιολογία του Ανθρώπου, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2008
3. Gropper S., Smith J., Groff J., Διατροφή και Μεταβολισμός 1, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2007
4. Gropper S., Smith J., Groff J., Διατροφή και Μεταβολισμός 1, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2007
5. Hansen J., Koerppen B., Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών III Φυσιολογία του Ανθρώπου, 2004
6. Καύκας Η., Παρακολούθηση ασθενών υψηλού κινδύνου και πρόωρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου με στόχο την καλύτερη θεραπεία, info gastroenterology, σελ. 10, Ιούλιος, Αύγουστος, Σεπτέμβριος 2007
7. Lau W.Y., Hepatocellular carcinoma, 2007
8. Lau W.Y., Management of hepatocellular carcinoma
9. Minocha A., Handbook of digestive diseases, Slack Incorporated, 2004
10. Stevens A., Low J., Παθολογική Ανατομική, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 1998
11. Vander A., Sherman J., Φυσιολογία του Ανθρώπου-Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού, 8^η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις, Π.Χ. Πασχαλίδης 2001
12. Williams R., Taylor S., Primary liver cancer, Robinson 2011
13. Γρίλλιας Δ., Ελληνική ιατρική επιθεώρηση- δεκεμβριος, τόμος 21, τεύχος 4 Οκτώβριος- Δεκέμβριος, 2009
14. Ζαμπέλας Α., Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας II, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2007
15. Κήτης Γ., Ογκολογία πεπτικού (επίσημη έκδοση της ελληνικής εταιρείας ογκολογίας πεπτικού), δεκέμβριος-συμπληρωματικό τεύχος- πρωτοπαθής καρκίνος ήπατος-πρακτικά 3^{ου} πανελλήνιου συνεδρίου ογκολογίας πεπτικού , 2003
16. Μουτσόπουλος Χ., Stephen P., Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2000

17. Μουτσόπουλος Χ., Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας, Δ. Σ. Εμμανουήλ, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1991
18. Ναλμπαντίδης Γ., Ταλουμτζής Χ., Ηλίας Α., Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής ,28(3):336-344, 2011
19. Ράπτης Σ., Εσωτερική Παθολογία Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε., 1998