



ჰეპატოცელულური კარცინომის ეპიდემიოლოგია

ლევან გოგიჩაიშვილი¹

¹ მედიცინის ფაკულტეტი, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ჰეპატოცელულური კარცინომა (ჰცც) დღეს მსოფლიოში ერთ-ერთი გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა. ჰცც თითქმის ყოველთვის ფულმინანტურ ხასიათს ატარებს და აქვს განსაკუთრებით მძიმე პროგნოზი. მას აქვს დაბალი რეზექტაბელურობა და ქირურგიული ჩარევის შემდეგ მაღალი რეციდივის მაჩვენებელი, ასევე პრაქტიკულად არ ექვემდებარება ანტიტუმორულ და რადიოთერაპიას. ჰცც-ს არ გააჩნია ერთიანი გეოგრაფიული გადანაწილება: უფრო მაღალი ინციდენტობით ხასიათდება აღმოსავლეთ და სამხრეთ აზიის ქვეყნები, ასევე სუბ-საჰარული აფრიკის შავკანიან მოსახლეობაში. აღნიშნულ რეგიონებსა და პოპულაციებში ადგილი აქვს სიმსივნის მნიშვნელოვან გადანაცვლებას ახალგაზრდა ასაკის ადამიანებში. ჰცც ყველა სახის პოპულაციაში ჭარბობს მამრობითი სქესის ადამიანებში. ყველაზე მაღალ რისკფაქტორს წარმოადგენს ქრონიკული C და B ჰეპატიტის ვირუსებით ინფიცირება, ასევე საკვებში ჰეპატოკარცინოგენის აფლატოქსინის არსებობა, რომელსაც გამოყოფენ უმდაბლესი სოკოები. საქართველოში ჰცც-ს ძირითად გამომწვევია ქრონიკული C ვირუსული ჰეპატიტი. ჩამოთვლილი რისკფაქტორები, ქრონიკული ზემოქმედების შედაგად იწვევენ ღვიძლის პარენქიმული ნაწილის პერმანენტულ დაზიანებას ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, რომელსაც თან ერთვის ორგანოს ფიბროზული და ციროზული გადაგვარება, ხოლო ჰცც პრაქტიკულად ღვიძლის ციროზთან ერთად წარმოადგენს ღვიძლის ტერმინალურ დაავადებას. C ვირუსული ჰეპატიტის შემთხვევაში ინფიცირება ხდება გვიან ასაკში და შესაბამისად ჰცც-ც ვითარდება

გაცილებით გვინ ვიდრე ქრონიკული B ვირუსული ჰეპატიტებისა და ალიმენტარული გზის შემთხვევაში. ასევე აღსანიშნავია, რომ ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევებით, მაღალშემოსავლიან ქვეყნებში ჰცვ-ს განვითარების რისკფაქტორს წარმოადგენს სიმსუქნე და სხვა მეტაბოლური პრობლემები, ალკოჰოლით ინდუცირებული ციროზის ფონზე ალკოჰოლური ჰეპატი და თანდაყოლილი ჰემოქრომატოზის დროს რკინის ჭარბი დეპონირება.

საკვანძო სიტყვები: ჰეპატოცელულური კარცინომა, ეპიდემიოლოგია, რისკფაქტორები.

ციტირება: ლევან გოგიჩაიშვილი. ჰეპატოცელულური კარცინომის ეპიდემიოლოგია. ჯანდაცვის პოლიტიკა, ეკონომიკა და სოციოლოგია, 2020; 6.

Perception of road traffic safety among road users and their behavior

Levan Gogichaishvili

Faculty of Medicine, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer and the second leading cause of cancer mortality worldwide. Incidence rates of liver cancer vary widely between geographic regions and are highest in Eastern Asia and sub-Saharan Africa. In the United States, the incidence of HCC has increased since the 1980s. HCC detection at an early stage through surveillance and curative therapy has considerably improved the 5-year survival. Therefore, medical societies advocate systematic screening and surveillance of target populations at particularly high risk for developing HCC to facilitate early-stage detection. Risk factors for HCC include cirrhosis, chronic infection with hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), excess alcohol consumption, non-alcoholic fatty liver disease, family history of HCC, obesity, type 2 diabetes mellitus, and smoking. Medical societies utilize risk estimates to define target patient populations in which imaging surveillance is recommended (risk above threshold) or in which the benefits of surveillance are uncertain (risk unknown or below threshold). All medical societies currently recommend screening and surveillance in patients with cirrhosis and subsets of patients with chronic HBV; some societies also include patients with stage 3 fibrosis due to HCV as well as additional groups. Thus, target population definitions vary between regions, reflecting cultural, demographic, economic, healthcare priority, and biological differences.

Key words: Epidemiology; Hepatocellular carcinoma; Incidence; Prevalence; Review article; Risk factors.

Quote: Levan Gogichaishvili. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Health policy, economics and sociology, 2020; 4.

ჰეპატოცელულური კარცინომის დემოგრაფია

ჰეპატოცელულური კარცინომა გეოგრაფიული რეგიონების მიხედვით იყოფა მაღალი, საშუალო, და დაბალი ინციდენტობის არეებად. მაღალი ინციდენტობის არეებშია ჩინეთი, სამხრეთი აზია, იაპონია და სუბსაჰარული აფრიკა. ინციდენტობის სიხშირე 20/100000 მოსახლეზე.

საქართველოს დაავადებათა კონტროლის 2014 წლის მონაცემებით ც ვირუსით ინფიცირება გამოუვლინდა 2647 ადამიანს. სტატისტიკის დეპარტამენტის მიერ მოწოდებული ცნობა (170 შემთხვევა 2014-2018 წელზე) არ შეესაბამება რეალურ ციფრებს, ვინაიდან ცალკეული ამბულატორიული ცენტრების და კლინიკების მიერ ამბულატორულად გამოვლენილი და არამორფოლოგიურად დადასტურებული შემთხვევათა რაოდენობა მნიშვნელოვნად ჭარბობს ოფიციალურ მონაცემებს. ქრონიკული ც ვირუსით ინფიცირებულებში ჰცც-ს განვითარების რისკი თუ წარმოადგენს 4%-ს [1], საქართველო მიეკუთვნება საშუალო არეებს, სადაც ინციდენტობა წარმოადგენს 5-20/100000 მოსახლეზე და რომელშიც შედის სამხრეთ და აღმოსავლეთ ევროპა, ჩრდილოეთი ევროპა და სკანდინავია და აშშ. უმრავლეს არეებში ჰცც ჭარბობს მამაკაცებში, რომელთა ასაკიც 60 წელზე მეტია. ჩვენი ცალკეული ცენტრის მონაცემებით (ამჟამად მიმდინარეობს კვლევა სადაც გამოყენებულია 34 ათასი პაციენტის მონაცემები საქართველოში) პრევალირებს 52-65 წლის მამაკაცებში. ასევე ასაკი მნიშვნელოვნად დაბალია სუბსაჰარულ აფრიკაში. მიზეზი მამაკაცებში ჰცც-ს სიჭარბისა ამ დროისთვის უცნობია, თუმცა, რეგიონული ვარიაციები ინციდენტობისა ნათლად გამოთვლილია არეებში მომატებული რისკფაქტორების გავრცელების მიხედვით.

რისკფაქტორები

B ჰეპატიტის ვირუსი: კვლევები ადასტურებენ HBV-ს ინფექციის კავშირს ჰცვ-სთან. ერთი კვლევის მიხედვით, რომელიც ჩატარდა 22707 HBV ინფიცირებულეებში 5 წლის განმავლობაში, ჰცვ-ის ინციდენტობის წლიური სიხშირე 100 ჯერ ჭარბობდა საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში [2]. შესაბამისად, დადგინდა რომ HBV ინფექცია წარმოადგენს ეტიოლოგიურ ფაქტორს ჰცვ-ს განვითარებაში, რაზედაც დაფუძნდა მასობრივი პრევენციული სტრატეგია.

HBV- ინფექციის გავრცელების მექანიზმები დღეისათვის კარგადაა შესწავლილი [3, 4]. HBV გადაეცემა დედიდან შვილს, მშობიარობის მომენტში. კვლევების გათვალისწინებით დაიწყო HBV-ს საწინააღმდეგო ვაქცინაცია, რომელიც ინიცირდა ტაივანში 1984 წელს. ვაქცინა წარმოადგენს ძალიან უსაფრთხო და მაღალეფექტურ საშუალებას. თუმცა, ვაქცინაცია არ მოიცავს მოსახლეობის 100%-ს, მათ შორის იმ ქვეყნებში სადაც ის ხელმისაწვდომია. კვლევებმა აჩვენა, რომ ვაქცინაციის შედეგად, HBV ინფიცირებულთა რაოდენობა შემცირდა 10 დან 2 % მდე. შესაბამისად ჰცვ-ს რაოდენობა მნიშვნელოვნად შემცირდა უკანასკნელი 30 წლის განმავლობაში.

დასავლეთ ევროპის HBV ინფიცირებულთა რაოდენობა იზრდება ნარკოტიკების ინტრავენურ მომხმარებლებში და სქესობრივი გზით ტრანსმისიის ხარჯზე. ასევე, HBV ინფექციის მაღალაქტიური კერებიდან დასავლეთ ევროპის ქვეყნებში იმიგრირებული ადამიანები ძალიან განწყობილნი არიან ჰცვ-ს განვითარებისადმი. სავარაუდოდ იმუნიზაცია არ არის მაღალეფექტური HBV მატარებლებში, თუმცა მიმდინარე კვლევების მიხედვით ანტივირუსული მკურნალობის ფონზე ჰცვ-ს ინციდენტობა მნიშვნელოვნად შემცირდა. დღეისათვის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს HCV ინფექციის კონტროლი და მკურნალობის ღირებულება, თუმცა, მომავალ 10 წელიწადში მოსალოდნელია ჰცვ-თი ავადობის მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი შეცვლა ანტივირუსული მკურნალობის და HBV ვაქცინაციასთან ერთად. ყველა სახის თერაპიული ღონისძიების წვლილი ძალიან მცირეა მასობრივ იმუნიზაციასთან შედარებით ჰცვ-ს განვითარების პრევენციაში, როცა ამ გზით შესაძლებელია მასზე კონტროლი ან მისი ელიმინაცია.

ჰეპატიტი C ვირუსი და ჰცვ-ს ეპიდემიოლოგიის ცვლილება დასავლეთის ქვეყნებში: პირველად კლასიფიცირებული როგორც არც A და არც B ჰეპატიტი, HCV პირველად იდენტიფიცირდა 1989 წელს. თუმცა, ისეთი დეტალური კვლევა, როგორც ნაჩვენებია HBV ინფექციის შემთხვევაში ზემოთ, არასოდეს ჩატარებულა. ქეის-კონტროლ კვლევამ დასავლეთის ქვეყნებში აჩვენა რომ ჰცვ მკაცრად დასოცირებული HCV ინფექციასთან.

როგორც წესი, დასავლეთში მისი გავრცელება განპირობებულია ინტრავენური გზით ან ჰემოტრანსფუზიით. მეორე მსოფლიო ომის ბოლოდან, იაპონიაში დაფიქსირდა 35000 ახალი შემთხვევა წელიწადში, 50 წლის განმავლობაში, რომელიც განპირობებული იყო ინფიცირებული სისხლის პრეპარატების ტრანსფუზიით. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში გაჩნდა HCV-ს საწინააღმდეგო მკურნალობა, რომელიც იძლევა საბოლოო განკურნებას რამდენიმე თვიანი მკურნალობის შემდეგ. ვიროლოგიური რემისიის მიღწევის შემდეგ ჰცვ -თი ავადობა მნიშვნელოვნად შემცირდა შესაბამისად ვირუსით ინდუცირებული ეტიოლოგიური ფაქტორისა. [5]

ალკოჰოლი: ალკოჰოლური ციროზი ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ითვლებოდა ჰცვ-ს განვითარების ერთ ერთ მნიშვნელოვან რისკფაქტორად, თუმცა, დღეისათვის ეს შეხედულება შეიცვალა. როგორც ჩანს, ალკოჰოლური ციროზით პაციენტებში არ ხდებოდა სხვა თანხმლები დაავადებების იდენტიფიცირება, რომელთან ერთადაც ალკოჰოლური ციროზი უბრალოდ სტიმულაციის როლს ასრულებდა სხვა თანხმლები დაავადებების არსებობისას. თუმცა, ჰცვ-ს პირდაპირი განვითარების რისკი ალკოჰოლური ციროზის დროს ძალიან დაბალია.

აფლატოქსინი: აფლატოქსინ B1 (AFB1) წარმოადგენს პოტენციურ კარცინოგენს რომელიც გამოიყოფა ობის სოკო *Aspergillus flavus*-იდან, რომელიც თავის მხრივ იზრდება ნესტიან პირობებში შენახულ ხორბალსა და გასუფთავებულ თხილეულში. აღნიშნული ძირითად მიზეზს წარმოადგენს სუბსაჰარულ აფრიკაში და სამხრეთ აღმოსავლეთი აზიის სანაპიროებზე ჰცვ-ს განვითარებისა. [6]. AFB1 ის ექპოზიცია ასოცირებულია დნმ-ის სპეციფიურ მუტაციასთან p53 გენში [7]. მისი სინერგიულობა HBV-სთან ძლიერ ზრდის ჰცვ-ს განვითარების რისკებს.

სუბსაჰარული აფრიკის მოსახლეობის 10-20% იმყოფება ჰცვ-ს განვითარების რისკის ქვეშ. მსოფლიოს იმ ნაწილში სადაც გავრცელებულია AFB1 ქრონიკული HBV ინფექცია მაღალპრევალირებს. ყველაზე მცირე რისი გაკეთებაც შესაძლებელია არის, HBV ინფექციის ელიმინაცია და AFB1-ს ერადიკაცია საკვებიდან. აფრიკის ნაწილში უკვე დანერგილია ამ უკანასკნელის საწინააღმდეგო ღონისძიებები. [8]

ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების სხვა ფორმები: ჰცვ აღიარებულია, როგორც ღვიძლის ნებისმიერი ქრონიკული დაავადებისა და ციროზის გართულება, მათ შორის პირველადი ბილიარული ციროზის, ვილსონის დაავადების და ალფა-1 ანტიტრიფსინის დეფიციტთან. ჰცვ წარმოადგენს სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს ჰემოქრომატოზის დროს, თუმცა შესაძლებელია მისი პრევენცია ვენასექციური თერაპიით თუ ციროზი არ არის დაწყებული. ამგვარად, გამართლებულია იმ ოჯახების დიდი სიფრთხილით დაკვირვება და შესწავლა, რომელთაც აქვთ ჰემოქრომატოზის ისტორია. შესაბამისად შესაძლებელი ხდება ციროზის დაწყებამდე პრევენციული მკურნალობა.

სიმსუქნე/მეტაბოლური სინდრომი და NAFLD: ჰცვ-ს არსებობის 10-30% შემთხვევებში ეტიოლოგიურ ფაქტორის იდენტიფიცირება ვერ ხერხდება. მსგავს შემთხვევებში ადრე ამბობდნენ სიტყვა „კრიპტოგენურს“. ბოლო 20 წლის განმავლობაში ძალიან გაიზარდა სიმსუქნისა და დიაბეტის ინციდენტობა. [9, 10]. ამ შემთხვევაში არსებული მდგომარეობა ფასდება როგორც არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ღვიძლი (NAFLD). ამ ტიპის პოპულაციაში გამოიყოფა ქვეჯგუფი, როდესაც ანთებითი პასუხი გაცხიმოვნებაზე იწვევს ღვიძლის სერიოზულ დაზიანებას რომელსაც ეწოდება არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი NASH. თუმცა ჰცვ შეიძლება განვითარდეს NAFLD-ის დროსაც ღვიძლის რომელიმე ქრონიკული დაავადების და/ან ციროზის გარეშე [11]. თამბაქოს გამოყენებაც ასევე განიხილება ხელშემწყობ ფაქტორად.

პრევენცია: ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა მოახდინა იმ რელევანტური რისკების იდენტიფიცირება ჰცვ-ს განვითარებაში, რომელიც შეიძლება გამოყენებული იქნას პრევენციის სტრატეგიის სამიზნედ. არსებობს კიდევ სხვა, გამორჩეული ეპიდემიოლოგიური მიდგომა რომელსაც შეუძლია გავლენა იქონიოს შემდგომი

პრევენციული ზომების მისაღებად, ეს დაკავშირებულია დიდი მონაცემთა ბაზების დამუშავებასთან და არა პირდაპირ ჰცვ-ს რისკფაქტორების შესწავლასთან. აღნიშნული მიდგომა საფუძვლად უდევს სიტყვას წამლების „ახალგამოყენება (repurposing)“. ასეთმა დიდმა მონაცემთა ბაზებმა აჩვენა, რომ ზოგიერთი პრეპარატი რომელიც საერთოდ არ გამოიყენება სიმსივნეების საწინააღმდეგო როგორც პრევენციულად ასევე მათ სამკურნალოდ ავლენენ ისეთ თვისებებს რომელიც აქამდე უცნობი იყო. მაგალითად, ასპირინის და სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების გამოყენება ამცირებს გასტროინტესტინური ტრაქტის სიმსივნეებით ავადობას, მათ შორის ჰცვ-ს განვითარებას. ასევე მტკიცებულება იმისა რომ სტატინებს გააჩნიათ ასეთივე ეფექტი, ძალიან მნიშვნელოვანია. გარდა ამისა ანტიდიაბეტური პრეპარატი, მეტფორმინი, შემოთავაზებული იყო პრევენციისთვის, თუმცა ბოლო კვლევებმა ეს შემოთავაზება ეჭვქვეშ დააყენა.

ჰეპატოცელულური კარცინომის ეპიდემიოლოგიის სახის ცვლილება: ყოველივე ზემოთაღწერილის გათვალისწინებით, უნდა ჩავთვალოთ რომ ჰცვ წარმოადგენს დაავადებას რომლის პრევენციაც შესაძლებელია და ბოლო 10-მა წელიწადმა პრევენციისა აჩვენა მისი უმნიშვნელოვანესი ზემოქმედება ჰცვ-ს განვითარების შემცირებისა სწორი პროფილაქტიკით.

ქრონიკული HBV ინფექციის შემცირებით აცრის საშუალებით გამოვლინდა ჰცვ-ს მნიშვნელოვანი კლება ჩინეთსა და შორეულ აღმოსავლეთში. დასავლეთში HCV ინფექციის განვითარება ინფიცირებული სისხლის ტრანსფუზიის შედეგად მეორე მსოფლიო ომის შემდეგ და ინტრავენური ნარკომანიისას შესაძლებელია იქნას ერადირებული პირდაპირი ანტივირუსული პრეპარატების გამოყენებით. მიუხედავად ამ დამაიმედებელი ტენდენციისა საჭიროა სიფხიზლე რადგან ჰცვ რჩება კიბოთი სიკვდილიანობის მზარდ მიზეზად მაშინ, როცა სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეებით სიკვდილიანობა წლიდან წლამდე 1-2% ით კლებულობს. (სურ 1.4) მიზეზი ნათელია, ყველა ძირითადი ეტიოლოგიური ფაქტორი დამოკიდებულია დასავლური საზოგადოების მჭიდრო კავშირზე ალკოჰოლთან, თამბაქოსთან, საკვებთან.

გამოყენებული ლიტერატურა

- ¹ Page Axley, Zunirah Ahmed, Sujana Ravi, Ashwani K. Singal. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6(1): 79–84. [[PMC](#)]
- ² Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129–33. [[Crossref](#)]
- ³ McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl): S45–55.
- ⁴ Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212–9.
- ⁵ El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64(1):130–7. [<https://doi.org/10.1002/hep.28535>. Epub 2016 Apr 19]
- ⁶ Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):818–24. PubMed: 20172840
- ⁷ Hsia CC, Kleiner DE Jr, Axiotis CA, Di Bisceglie A, Nomura AM, Stemmermann GN, Tabor E. Mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma: roles of hepatitis B virus and aflatoxin contamination in the diet. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1638–41.
- ⁸ Chen JG, Egner PA, Ng D, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(10):1038–45.
- ⁹ Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–38.
- ¹⁰ Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820–32. 47.
- ¹¹ Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int*. 2016;36:317–24.