

ZAKAŻENIE HBV A RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Prof. Jacek Juszczak

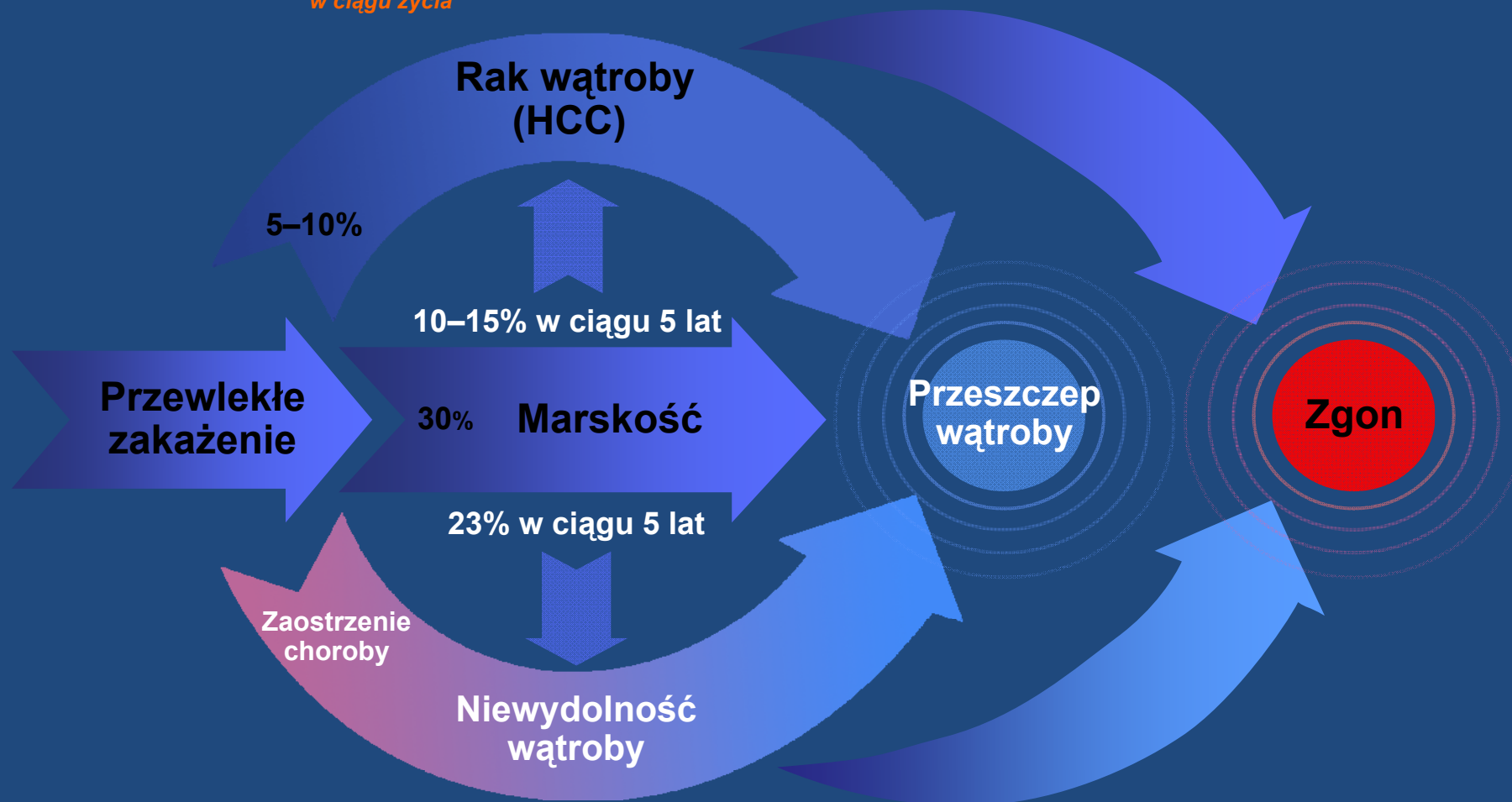
Przewodniczący Polskiej Grupy Ekspertów HBV

Historia naturalna zakażenia HBV

Historia naturalna przewlekłego zapalenia wątroby typu B jest zróżnicowana:
od nieaktywnego nosicielstwa HBsAg
po postępującą chorobę z potencjalnym
rozwojem marskości i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma, HCC*)

Naturalna progresja zakażenia HBV

25–40% ryzyko zgonu
z powodu HCC
lub niewydolności wątroby
w ciągu życia



HCC: podstawowe dane epidemiologiczne

- Rocznie na świecie rozpoznaje się > 500 000 przypadków
- Jest piątym najczęstszym nowotworem u mężczyzn, a siódmym u kobiet
- 85% pochodzi z krajów rozwijających się z endemicznymi zakażeniami HBV [Azja Poł.-Wsch. i Afryka Subsaharyjska]
- Najczęściej chorują osoby ok. 70-letnie, rzadko przed 40 r. życia
- Mężczyźni chorują 2 – 4 razy częściej niż kobiety

World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
GLOBOCON 2008 [<http://globocon.iarc.fr>].

HCC: czynniki ryzyka

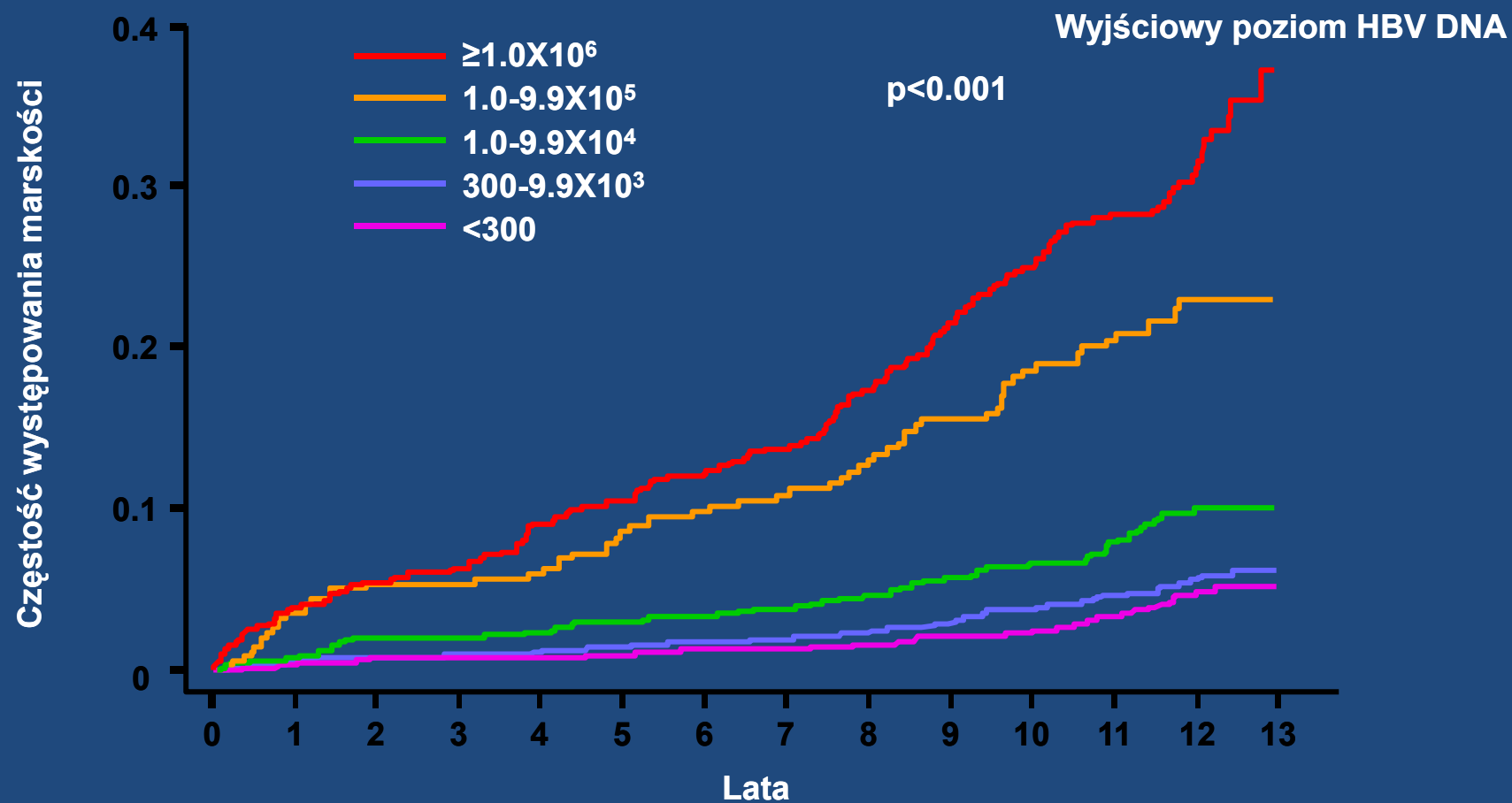
- Zakażenie HBV i HCV
- Alkoholowa choroba wątroby
- Prawdopodobnie : niealkoholowe stłuszczenie wątroby
- Rzadziej: inne przyczyny marskości wątroby
- Duża zależność od czynników regionalnych, rasowych i etnicznych
- Marskość, zwłaszcza niewyrównana, jest podłożem 80-90% HCC [ryzyko 5% - 30% / 5 lat]

El-Serag HB & Rudolph KL: Gastroenterology 2007;132:2557-76

Fattovich G et al.: Gastroenterology 2004; Suppl 1: S35-80

Wartość HBV DNA a marskość wątroby

6

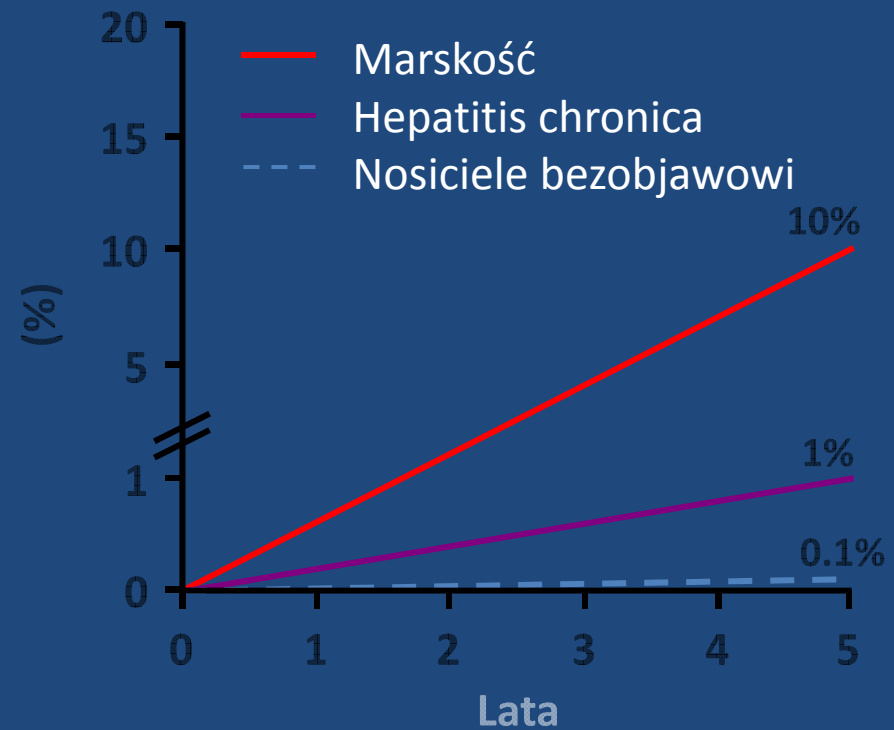


Chen CJ ea. JAMA,2006;295, No.1

6

Marskość wątroby a HCC [średnio po 15-20 latach]

Kumulatywna częstość HCC
w Europie i w USA



HBV a HCC

- HCC jest etiologicznie powiązany z zakażeniem HBV w 50%, w tym w większości przypadków u dzieci
- Zakażenie HBV może powodować HCC również bez marskości [w ok. 20%-30%]

Chen CI ea: Hepatology 2009;49:Suppl:S72-S84

Yang HI ea: J Natl Cancer Inst 2008;100:1134-43

HBV a HCC

- Ryzyko HCC u osób HBsAg jest szczególnie wysokie u:
 - osób starszych [dłużej zakażonych]
 - obciążonych rodzinie
 - ekspozowanych na aflatoksynę [mykotoksyna]
 - palaczy tytoniu
 - nadużywających alkoholu
 - współzakażonych HCV lub HDV
 - zakażonych genotypem D
 - z wysoką replikacją HBV

Chen CI ea: Hepatology 2009;49:Suppl:S72-S84

Yang HI ea: J Natl Cancer Inst 2008;100:1134-43

HCC u niezakażonych HBV lub HCV

- Ryzyko rozwoju HCC u zakażonych HCV jest 15%-20% > aniżeli u niezakażonych
- 30%-40% osób z HCC nie jest zakażonych ww. wirusami
- Wielu z tych pacjentów jest otyłych i/lub mają inne przejawy zaburzeń metabolicznych, np. cukrzycę typu 2
- Liczne badania: ryzyko HCC 1.5 – 2.0 razy wyższe u otyłych

DonatoF ea: Am J Epidemiol 2002;155:323-31; Calle FE ea: N Engl J Med 2003;348:1625-38;
Neuschwander-Tetri BA ea: Hepatology 2003;37:1202-19 [Erratum Hepatology 2003;38:536];

HCC u niezakażonych HBV lub HCV

- Ryzyko HCC jest 2 razy > w cukrzycy typu 2
- Czynniki ryzyka HCC to także: niealkoholowe stłuszczenie wątroby[obecne u 90% u otyłych i do 70% - z cukrzycą typu 2
- Zmniejszenie ryzyka HCC: picie kawy

Calle FE ea: N Engl J Med 2003;348:1625-38;

Neuschwander-Tetri BA ea: Hepatology 2003;37:1202-19 [Erratum Hepatology 2003;38:536];

Larsson SC & Wolk A:Gastroenterology 2007;132:1740-5

Patogeneza HCC

- Jest determinowana przez czynniki wirusowe i zależne od gospodarza
- Gospodarz: polimorfizm genów cytokin i genów regulacyjnych
- Wirus: wieloletni wpływ replikacji HBV na strukturę hepatocytów:
 - akumulacja nienaprawialnych błędów transkrypcji
 - interferencja genu HBx z ekspresją 39 genów komórkowych
 - w tym z elementami transkrypcyjnymi
 - oraz z układem przepływu sygnałów komórkowych

Chan HL, Sung JJ: Semin Liver Dis 2006;26:153-161

Lee AT ea: J Biol Chem 2005;280:33255-35

Zhang X ea: Hepatitis B viral replication, Nova Biomedical Books, New York, 2008

Zapobieganie HCC

- Od lat 80. ub. w. dostępna jest bezpieczna i efektywna szczepionka anty-HBV
- Powinna być stosowana u wszystkich noworodków i u nieodpornych osób z wysokim ryzykiem zakażenia
- Wprowadzenie powszechnych szczepień doprowadziło do wysokiego stopnia zmniejszenia częstości zakażeń HBV i rozwoju HCC:
 - Tajwan: program masowych szczepień noworodków wprowadzony 20 lat temu (+ HBIg [anty-HBs] dla dzieci z matek HBsAg-dodatnich) = zmniejszenie częstości HCC w populacji osób 6-14 letnich w przedziale 65% - 75%

Wg Zanetti AR ea: Vaccine 2008;26;6266-73

Przypomnienie historyczne (anty-HBV)

- Pierwsze szczepienia w Polsce: 1 poł. lat 80. XX w.
- Rok 1996: obowiązkowe szczepienia wszystkich noworodków
- Rok 2000: początek szczepień 14-latków
- Do roku 2011 zaszczepiono prawie 100% osób do 25 roku życia

Metodyka szczepień i konsekwencje

- Szczepień nie poprzedzono [w większości przypadków] badaniami stanu serologicznego
- Wśród zaszczepionych są osoby już uprzednio zakażone
- Dowód: obecność u niektórych szczepionych HBsAg i/lub anty-HBc
- Kobiety obecnie rodzące, uprzednio zaszczepione, mogły być wcześniej zakażone HBV; ryzyko dla noworodka
- Od r. 2011 zalecono rutynową kontrolę HBsAg u wszystkich ciężarnych

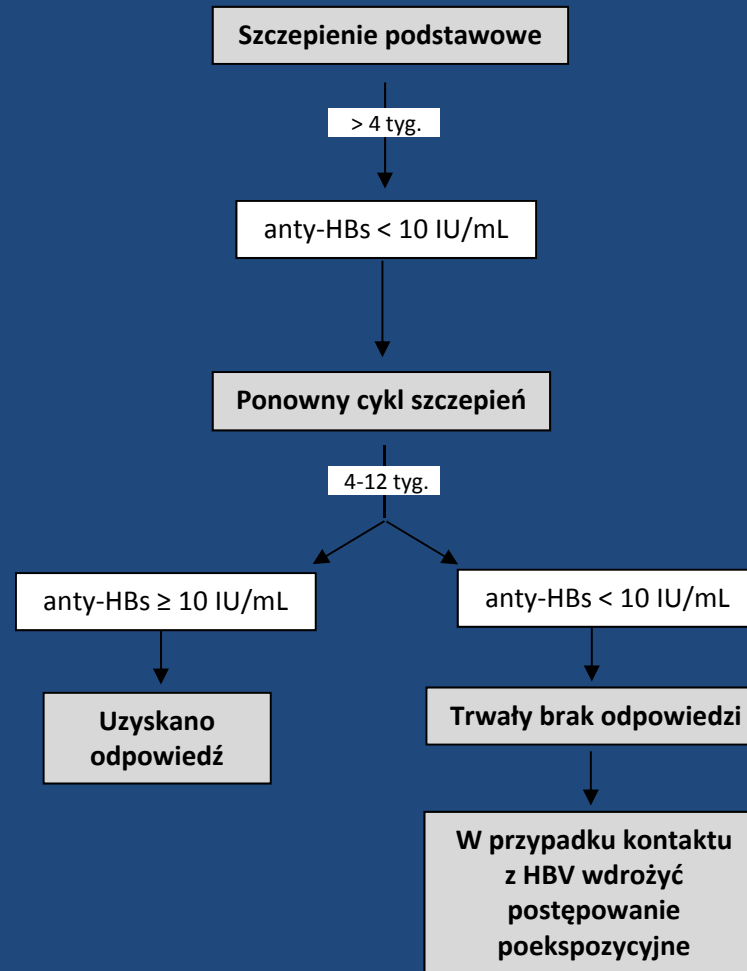
Kwalifikacja do szczepień anty-HBV

- Wszyscy dotychczas nieszczepieni
- Zaszczepienie osoby zakażonej jest nieszkodliwe
- Ciąża nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia
- Przewlekłe zakaźne i niezakaźne choroby wątroby nie są przeciwwskazaniem do szczepienia (nie pogarsza choroby podstawowej i nie daje ryzyka autoimmunizacji)

Postępowanie w szczególnych sytuacjach

- Należy zaszczepić zwłaszcza:
 - Zawodowo narażonych
 - Osoby z otoczenia nosicieli i chorych
 - Przewlekle chorych
 - Będących w stanie immunosupresji, w tym z powodu HIV [podwójne dawki]
 - Przygotowywanych do krążenia pozaustrojowego
 - Promiskuitów
 - Uzależnionych od dożylnych preparatów narkotycznych
 - Więźniów

Schemat postępowania po szczepieniu podstawowym anti-HBV w przypadku stwierdzenia niskiego stężenia przeciwciał anti HBs (< 10 IU/ml).



Przeciwwirusowe leczenie zakażeń HBV a HCC

- Umiarkowanie silne argumenty o wpływie ww. leczenia [analogi nukleoz(t)ydowe lub interferon-alfa] na zmniejszenie występowania HCC u zakażonych HBV
- Można głęboko zmniejszyć replikację HBV, lecz nie jest to jednoznaczne z całkowitym brakiem ryzyka HCC
- Zakażenia utajone: znaczenie cccDNA HBV, nieusuwalnego z hepatocytów mimo leczenia
- 5-letnie stosowanie lamiwudyny w przewlekłym zakażeniu HBV [w tym marskość wątroby] = zmniejszenie ryzyka HCC do 3,9% *versus* 7,4% [*placebo*]; podobne dane dla IFN-alfa

Sung JJ ea: Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1067-77

Singal AG ea: Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:280-8

Singal AG ea: Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:192-9

Wczesne rozpoznawanie HCC

- Wg zaleceń różnych towarzystw naukowych, w tym AASLD, podstawowe znaczenie ma oznaczanie stężenia AFP połączone z USG – co 6 miesięcy u każdego pacjenta HBsAg-dodatniego
- Randomizowane, kontrolowane badanie u 19 tys. Chińczyków: zmniejszenie o 37% śmiertelności z powodu HCC
- Samo oznaczanie AFP jest niewystarczające: czułość 25% - 65%; za krytyczną przyjmuje się wartość > 20 ng/ml

Bruix J ea: Hepatology 2005;42:1208-36

Zhang BH ea: J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-22

El-Serag HB: N Engl J Med. 2011;365:1118-1127

Wczesne rozpoznawanie HCC

- W wykrywaniu wczesnych zmian typu HCC, USG ma czułość ok. 65% a swoistość powyżej 90%
- Oznaczanie AFP z innymi markerami [np. des-gamma-karboksyprotrombina i zmodyfikowany test AFP] nie wykazało przewagi nad metodami konwencjonalnymi
- W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej należy wykonać trójfazowe badanie kontrastowe CT, rezonans z kontrastem lub USG z kontrastem

Sherman M: Clin Liver Dis 2007;11:817-37; Singal A ea: Aliment Pharmacol Ther 2009;30:37-47

Sherman M: J Hepatol 2010;52:614-5; El-Serag HB: N Engl J Med. 2011;365:1118-1127

Polska Grupa Ekspertów HBV, w J. Juszczak: „Hepatitis B”, Poznań, 2010

Podsumowanie

- Przewlekłe zakażenie HBV stanowi ryzyko rozwoju HCC
- Istnieje ono także u osób z małą ekspresją infekcji (nosiciele bezobjawowi)
- Podstawowe znaczenie w zapobieganiu zakażeniu HBV mają szczepienia, w tym powszechne – noworodków
- Leczenie przeciwwirusowe wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC
- U nosicieli HBV konieczne jest wykonywanie co pół roku badań kontrolnych w kierunku wykrywania wczesnych zmian HCC (USG + AFP)