

A KLÍMAVÁLTOZÁS ÉS A MIGRÁCIÓ HATÁSA AZ ONKOLÓGIAI GYAKORLATRA HCC-BEN*

Dank Magdolna

egyetemi docens,
Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika
dank@radi.sote.hu

Összefoglalás

A primer hepatocellularis karcinóma az ötödik leggyakoribb szolid tumor a világon. Gyakorisága a harmadik világ országaiban a legmagasabb, de a világszerte növekvő migrációval párhuzamosan incidenciája a fejlett országokban is növekedést mutat. A májrák kialakulásának hátterében Ázsiában és Afrikában döntően a krónikus HBV-infekció áll, míg a nyugati világban a HCV-etiológia jellemző. A májrák incidenciáját a klímaváltozás tovább növeli, mivel a forró, száraz éghajlat elősegíti a gabonafélék aflatoxin-fertőzöttségének fokozódását. Az aflatoxinok a legerősebb hatású, természetben előforduló hepatokarcinogének, ezért az aflatoxin-expozíció minimalizálása a jövőben igen fontos élelmiszerbiztonsági feladat. A májrákos betegek zöme előrehaladott stádiumban kerül kezelésre, így a beavatkozási lehetőségek korlátozottak. Döntő a fokozott kockázatú populációk rendszeres ellenőrzése, a *tumor surveillance*. A már kialakult májrák gyógyszeres kezelésének alapja a sorafenib-terápia, amelynek kedvező hatása az európai és ázsiai populáción egyaránt igazolt. Figyelembe kell

vennünk azonban, hogy a HBV talaján kialakult, előrehaladott májrák általában rosszabb prognózisú lehet.

A primer májrák mindmáig igen kedvezőtlen prognózisú betegség. A betegek zöme előrehaladott stádiumban, rossz májfunkcióval kerül kórisémzésre, és ekkor a kezelési lehetőségek már korlátozottak. A nagy kockázatú betegek aktív követése és szűrése elengedhetetlen a korai diagnózis érdekében.

A primer hepatocellularis karcinóma (HCC) az ötödik leggyakoribb szolid tumor a világon, és a daganat okozta halálozás sorában a harmadik helyen áll. Évente több mint félmillió új esetet diagnosztizálnak, és az életkorillesztett incidenciája 5,5–14,9/100 000 lakos. Vannak országok, például Kína és egyes afrikai államok, ahol ez a betegség vezet a daganatos halálozáshoz. A nagy kockázatú országokban a betegség előfordulása a huszadik életévtől kezdődik, míg a kis kockázatúakban ritka ötvenéves kor előtt. Európában a cirrózisban szenvedők között a leggyakoribb daganatos halálok a HCC. Az incidenciája növekedése figyelhető meg Ausztráliában, Franciaországban, Kanadában és az Egyesült Államokban (Bosch et al., 2003).

A HCC kialakulásában szerepet játszó rizikótényezőket az 1. táblázat foglalja össze. A krónikus hepatitisz B-infekció Kelet-Ázsi-

ában (kivéve Japánt) és Afrika Szahara alatti területein jellemző. Európában, Japánban és az Egyesült Államokban a krónikus hepatitisz C-fertőzés a gyakoribb. Donald Maxwell Parkin és munkatársai megállapították, hogy a világ összes HCC-jának 52%-áért a hepatitisz-B, 25%-áért a hepatitisz C-fertőzés a felelős (Parkin et al., 1999).

A hepatitisz-C által kiváltott HCC-ben lezajló folyamatokat nem ismerjük pontosan. A hepatitisz-B-fertőzés esetében a HBV DNS-geomja integrálódik a megfertőzött sejt genomjába, és így szerepet kap a rák ki-

alakulásában. 2007 novemberében a *Times Online* olvasói egy megdöbbentő szalagcímmel találkozhattak: *A népvándorlás új hullámai tehetősek felelőssé a hepatitisz-B-fertőzések számának megkétszereződéséért*. A szerkesztő figyelmeztetett: új népegészségügyi probléma megoldására kell felkészülni. Egy angliai regiszter adatai szerint a fertőzöttek száma az elmúlt öt évben a kétszeresére növekedett. A megfertőzötteknek jelentős része Afrikából, Ázsiából, Oroszországból és az új EU-tagállamokból vándorolt be. Angliában nincs általános hepatitisz B elleni vakcináció, így a jövő kormányának az oltásokkal kapcsolatban komoly egészségpolitikai kihívást fog jelenteni a megfelelő stratégia kialakítása. A hepatitisz-B-transzmisszió sokban hasonlít a HIV-éhez, de átvitele tízszer könnyebben megy.

Primer prevenció a fejlődő országokban
(Wild – Hall, 2000)

A fejlődő országokban kialakult HCC 70%-ában a hepatitisz B-fertőzöttség áll a háttérben. Az ún. *carriage* egy időfüggő tényező, ami annak köszönhető, hogy a hepatitisz-B felszíni antigénje legalább hat hónapig jelen van a vérkeringésben. A májsejtekben zajló vírusreplikáció termeli az antigént. Ironikus az is mondhatjuk, ezt a folyamatot kell kihasználni a vakcináció széleskörű elterjedéséhez, hiszen a hordozók inaktívált plazmája igen hatékony az infekció elleni prevencióban. Azonban már most élesen szét kell választani a különböző incidenciájú országok vakcinációs problémáit. Míg az alacsony incidenciájú országokban a targetet az akut hepatitisz B jelenti, mely fertőzés jelentős mértékben szexuális úton terjed a fiatalokban és felnőttekben egyaránt, addig a magas HCC-incidenciájú országokban maga a vírus „carriage” a target. Utóbbi esetben fontos tudni, milyen

Fertőzések:

- krónikus hepatitis C-infekció
- krónikus hepatitis B-infekció
- krónikus hepatitis delta-infekció

Metabolikus megbetegedések:

- hereditaer haemochromatosis
- alfa-1-antitripszin-deficiencia
- porphyria cutanea tarda
- hereditaer thyrosinaemia

Toxinok:

- alkohol
- aflatoxin B₁
- dohányzás (*nem domináns rizikófaktor*)

Hormonok:

- anabolikus szteroidok
- ösztrogének
- orális fogamzásgátlás

Megelőző májbetegség:

- bármely okból kialakult cirrhosis

Egyéb:

- NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*)
- NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*)
- egyes populációkban az elhízás és a diabetes mellitus

1. táblázat • A májrák kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők

* Jelen cikk egy változata tavaly már megjelent az *Orvosi Hetilapban*.

életkorban indul el a folyamat, hiszen ez megjelenhet már a születéskor is, amikor fertőzött anya szül. Ilyenkor a hepatitisz B-antigén átjut a placentán, és *in utero* létrehozza az immunológiai toleranciát a vírussal szemben a magzatban. A „carriage” szempontjából veszélyeztetett a gyermekek első öt éve is, az éretlen immunrendszer következtében. A tizedik év körül a hordozók aránya 5% alá esik. Annak meghatározásához, hogy milyen vakcinációra van szükség, pontosan definiálni kell a kapcsolatot a fertőzéskor betöltött életkor és a „carriage” között. A születés után 48 órán belül hiperimmunoglobulinnal együtt beadott vakcina a *carriage*-et 90%-kal képes csökkenteni a súlyosan fertőzőképes hordozó anya esetében. Az önmagában adott vakcinával ez már csak 70%-os sikerrel kecsegtet, ám a hiperimmunoglobulin nagyon drága.

A hepatitisz C esetében elsősorban a fertőzött, kábítószer-bejuttatáshoz használt tű jelent gondot. A drogfogyasztókban a betegség prevalenciája akár 80% is lehet. Perinatális infekcióval ritkán kell számolni, kivéve, ha az anya egyszerre fertőzött HIV-vel és hepatitisz C-vel. Sajnos, a hatékony vakcina kifejlesztése egyelőre a jövő feladata, a WHO azonban célul tűzte ki, hogy globális programot szervez a HIV-, hepatitisz B- és hepatitisz C-infekciók kivédésére.

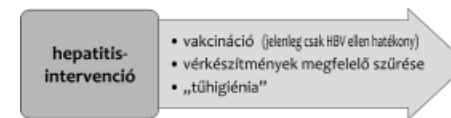
Klímaváltozás és élelmiszertoxinok (Miragila, M. et al., 2009)

Az Egyesült Nemzetek (UN) Nemzetközi Panel a Klímaváltozás Miatt ülése 2007-ben aláhúzta annak szükségességét, hogy széleskörű összefogás jöjjön létre a gyors klímaváltozás következményeinek menedzselésére. A globális felmelegedés kihatással lesz a mezőgazdaság teljesítőképességére, új infekciók jelenhetnek meg. Számolni kell az aszály kö-

vetkezményeivel is. Az atmoszféra CO₂-tartalma növekedni fog. Európában, a déli államokban (Portugália, Spanyolország, Ciprus, Bulgária, Románia egyes területei) csökkenhet a művelésre alkalmas területek nagysága, elsivatagosodás indulhat meg. A nyugati területeken (Benelux államok, Franciaország, Németország, Anglia, Írország) melegebbek és szárazak lesznek a nyarak, ugyanakkor hidegebbek a telek. A középső területeken (Lengyelország, Magyarország, Szlovákia, Csehország, Ausztria) 3–4 °C-kal lesz magasabb az éves hőmérséklet, télen több, nyáron egyre kevesebb csapadékra lehet számítani. Gyakran lesz árvíz, ami talajeróziókat fog okozni, kártevők és fertőzések migrációjával kell számolni. Néhány területen a gabona tenyészideje jelentősen megnövekedhet. Északon (Norvégia, Finnország, balti államok) a hőmérséklet emelkedése miatt új növénykultúrák kiválasztására lesz szükség, a fagymentes periódus jelentősen csökkenni fog. Megváltozhat az egyes növények arzén-, kadmium- és higanytartalma, károsan hatva az emberi szervezetre, ugyanakkor az esszenciális elemek csökkenése várható (vas, cink, szelén).

Aflatoxinok okozta fertőzés

Az ételek gombával való kontaminációjában a mycotoxinok játszanak kiemelt szerepet. Szomorú adat, hogy a világ élelmiszerkészletének 25%-a mycotoxinokkal fertőzött (CAST, 1989), a toxinokról pedig ismert, hogy számos akut és krónikus betegség kiváltói lehetnek. A mycotoxinok egyik potens csoportját alkotják az aflatoxinok /aflatoxin-B1 vagy AFB1, -G1, -B2, és -G2), melyek az *Aspergillus flavus*, valamint az *A. parasiticus* metabolitjai. A penészgombák által termelt karcinogén mycotoxin megtalálható egyes gabonaféléken, így a kukoricán, búzán, rizsen, olajos magvakon,



1. ábra

és különösen a forró és párás éghajlaton gyakori. Sajnos a magyar gabona egy része is kontaminált aflatoxinnal. A European Food Safety Authority 2009-ben pályázati felhívást tett közzé, melynek célja, hogy előre jelezhető legyen a klímaváltozás hatása a gabonafélék aflatoxin-B1 tartalmára. A pályázati felhívás olyan tanulmány elkészítésére vonatkozik, amely aflatoxin-B1-gyel kapcsolatos adatokat gyűjt, és elemz prediktív modellek felállítására érdekében a jövőben lehetséges szennyezett gabonatermékek meghatározására.

Az aflatoxinok a legerőteljesebb természetes hepatocarcinogének, melyek tumort képesek indukálni egerekben, patkányokban, hörcsögökben, halakban, madarakban (Hall – Wild, 1994). Egyes elképzelések szerint szinergizmus áll fenn a hepatitisz B-vírus és az aflatoxinok között a human karcinogenezisben. Az aflatoxinok immunszuppresszív hatásúak, és csökkentik a vakcinák hatékonyságát (Denning, 1987).

A jövőben talán eredményesen lehet használni a magas aflatoxin expozíciójú régiókban

a p53 tumorszuppresszor gén mutációjának kimutatását. A legfontosabb mégis az aflatoxin-expozíció elkerülésének biztosítása, illetve az aflatoxin-prevenció alkalmazása. Utóbbinak része az élelmiszerek biztonságosságának rendszeres ellenőrzése, a kontaminált élelmiszerek kiiktatása az étrendből. Felmerülhet a másodlagos prevenció részeként bizonyos „védő”-ételek, vagy akár gyógyszerek alkalmazása is. A HCC primer prevenciójának lehetséges módjait az 1. ábra mutatja be.

Aflatoxin-intervenció

A mezőgazdaság biztonságossága egy új tényező a HCC prevenciójában. Ahogy a 2. ábrából kitűnik, az aflatoxin-prevenció két nagy csoportra bontható. Az elsőbe a betakarítás előtti teendők tartoznak. A fertőzést elősegítheti a szárazság, aszály, magas hőmérséklet. A földmogyoró esetében a szárazság a betakarítás előtt négy-hat héttel elősegítheti az *A. flavus*-fertőzöttség kialakulását, mivel a magvak olajtartalma lecsökken (Keenan – Savage, 1944).

Törekedni kell a természetes védettséggel rendelkező gabona kiválasztására, de a fertőzésre rezisztens növények kifejlesztése is logikus megoldás. A betakarítást követő feladatok közé tartozik a megfelelő hőmérséklet és páratartalom biztosítása, de az aflatoxin eltávo-



2. ábra

lítására alkalmazható termális inaktiváció, sugárkezelés stb is.

Az egyén szintjén elérhető tudatos életmód-kialakítás egyik szempontja kell hogy legyen a megfelelő, jó minőségű, ellenőrzött élelmiszer fogyasztása. (Nem ellenőrzött piaci termékek vásárlását, éttermek, kifőzdék alapanyagainak beszerzését szigorúan kell kontrollálni stb.) A főzés során csökken az aflatoxin mennyisége, nem megfelelő konyhatechnika használatával más karcinogének szintje viszont megemelkedhet.

A kemoprevencióban a schistosomiasis gyógyszere, az oltipraz kaphat szerepet. Ennek vizsgálata egyelőre még II. fázisú vizsgálatban van, Kínában (Jacobson, L. et al., 1997).

Ésszerű opciónak tűnik még az aflatoxin abszorpciójának megakadályozása természetes anyagokkal, például klorofilinnel.

Globalizáció és a vér biztonságossága

A globalizáció a technika fejlődésével és gyors terjedésével, a szolgáltatások körének folyamatos bővülésével jár. E tényszerű felsorolás azonban nem teljes, hiszen a globalizáció a határok eltörlését jelenti, a migrációval és utazással pedig a fertőzések és megbetegedések is útra kelnek. Éppen a vér a modern közvetítő, sajnos, néha kiszámíthatatlan következményeket hordva szét a világban. El kell fogadni azt a definíciót, mely szerint: a vér nemzeti, a plazma globális jellegű. Gondoljunk csak a plazmatermékeket előállító nemzetközi vállalatokra, és a hazai igényeket figyelembe vevő nonprofit vállalkozások néha eltérő érdekeire. A vér átjutása a határokon két módon történik: mint termék, akár piaci megjelenést is mutatva, és mint az utazóban keringő vér. Számos patogén igen hosszú inkubációs ideje teszi „veszélyessé” az „utazó vért”. Egyes országok hemofilias populáció-

jába így jutott be a HIV, például Japánba az Egyesült Államokból. A HIV, a malária és a SARS mind szoros kapcsolatban van az utazások során megtapasztalt más szexuális szokásokkal, diétával, földművelési hagyományokkal. A vérvizsgálatok HIV- és HBV-szűrése sokáig sokkal nagyobb százalékban történt, mint a HCV-szűrés, ami kihatással volt a HCC kialakulására egyes populációkban, ahol nagyobb arányú volt az import vérvizsgálatok felhasználása (Farrugia, 2009).

Diagnózis és tumor surveillance

A májdaganat fizikális tüneteire jellemző a gyakran igen kemény tapintatú máj, amelynek felszíne egyenetlen. Jellemző kép lehet a hirtelen kialakuló hepatikus dekompenzáció ismert cirrózisban. Progresszív májkárosodás akkor jön létre, ha a tumor már jelentős mértékben involvált a májat. A májkapugyűjtőér (*vena portae*)-infiltráció során a májkeringés csökken. Igen ritka katasztrofális következménye lehet a betegségnek a májruptúra, ami kialakulhat spontán, de akár kis trauma hatására is. Hiperglikémia, hiperkalcémia, policitémia, feminizációs szindróma is kísérheti a betegséget, de ezek nem jellemző tünetek. Tipikus a jobb bordaív alatti fájdalom és a jelentős fogyás (Bruix, 2006).

A tumor surveillance (Bruix, et al., 2005; Blum, 2005) időszakosan elvégzett tesztek sorozata, amelynek révén a betegség specifikus halálozás csökkenthető. A HCC esetében a surveillance több mint egyszerű szűrés. Olyan programnak, illetve megtervezett folyamatnak kell végbemennie, amely standardizált, és minőségkontrollja biztosított. Ehhez pontosan tudni kell, hogy a HCC kockázata mikor ér el olyan mértéket, hogy szűrővizsgálatok kerüljenek bevezetésre, azokat milyen gyakran ismételjék, és hogyan értékeljék az abnor-

mális elváltozásokat. A 2. táblázat foglalja össze, hogy kiknél érdemes surveillance-ot alkalmazni.

A cirrotikus májban a HCC-surveillance a hathavonta végzett ultrahangvizsgálatot jelenti. Az alfa-foetoprotein (AFP)-meghatározás nem része a surveillance-nak, emelkedett lehet más tumorokban is, például cholangio (epéút) -karcinómában, ugyanakkor jól alkalmazható a betegség késői fázisában.

Reagálás a gyógyszeres terápiára

Az előrehaladott májsejtes rák kezelésében jelenleg a sorafenib az egyetlen törzskönyvezett szisztémás szer, amely szignifikánsan képes volt meghosszabbítani a májrakos be-

tegek életét placebóval szemben. A sorafenib (Nexavar) *per os* alkalmazható multikináz inhibitor, amely antiproliferatív és antiangiogén hatással rendelkezik. Gátolja az onkogenezisben fontos szerepet játszó Raf-kinázok két altípusát, emellett VEGF- és PDGF-receptor inhibitor, valamint egyéb molekuláris támadáspontjait (FLT-3, c-KIT) is leírták.

A gyógyszer kedvező hatását döntően európai betegpopuláción, nagy beteglétszámú (n=602) III. fázisú multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták (SHARP = Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) (Simpson – Keting, 2008). Hasonló jellegű, III. fázisú klinikai vizsgálat ázsiai májrakos betegek

Hepatitis B-vírus hordozása:

- 40 év feletti ázsiai férfiak
- 50 feletti ázsiai nők
- 20 év feletti afrikai betegek
- minden beteg, akinél cirrhosis már kialakult
- olyan beteg, akinél a familiáris onkológiai anamnézisben HCC szerepel
- azok a nem említett hordozók, akiknél a HCC rizikója széles sávban mozog attól függően, hogy a májbetegség milyen súlyosságú, és a májban gyulladásozó folyamat zajlik/zajlott-e
- olyan beteg, akinél magas a HBV DNS-koncentráció, és éppen gyulladásozó folyamat zajlik

Nem hepatitis okozta cirrhosis:

- hepatitis C
- alkoholos cirrhosis
- haemochromatosis
- primer biliáris cirrhosis

Egyéb:*

- alfa-I-antitripszin-deficiencia
- nem-alkoholos steatohepatitis
- autoimmun hepatitis

* Ennél a csoportnál a HCC kialakulásának rizikója magas, de a surveillance végzésének hatásossága nem igazolt. (HCC: hepatocellularis carcinoma; HBV: hepatitis B-vírus)

esetében is történt (Asia–Pacific study, $n = 226$ beteg, akik 2:1 arányban kaptak sorafenibet, illetve placebót) (Cheng et al., 2009). Figyelemre méltó, hogy az ázsiai és európai betegek, bár kedvezően, mégis eltérő módon reagáltak a sorafenibre. A medián túlélés abszolút értékben hosszabb volt a SHARP-vizsgálatban mindkét csoport (sorafenib és placebo) esetében is, mint az ázsiai betegekénél (10,7 hónap *vs.* 6,5 hónap a sorafenib karon, illetve 7,9 hónap *vs.* 4,2 hónap a placebo karon). A halálozás kockázatának relatív csökkenése (HR) azonban összehasonlítható volt az európai és ázsiai betegek esetében (0,68 az ázsiai vizsgálatban, illetve 0,69 a SHARP-vizsgálatban). Az ázsiai betegcsoport kiindulási státusa eleve kedvezőtlenebb volt, mint az európai populációé. Több volt az extrahepatikus terjedésű, többszörös áttétet adó tumor, különösen sok volt a tüdőáttét, ennek megfelelően a betegek ECOG státusa is rosszabb volt.

Ismert, hogy a HBV- és HCV-infekció elterjedtsége más azokban a régiókban, ahonnan a két nagy vizsgálat betegeit toborozták. Az ázsiai betegek 73%-ánál HBV-fertőzés állt a májrák kialakulásának háttérében, míg ennek előfordulása a SHARP vizsgálat betegeinél csak 12%-os volt. Az európai betegekénél a HCV-infekció dominált (30%-ban fordult elő, szemben az ázsiai vizsgálat 12%-ával). Előzetes beszámolók szerint a HBV-infekció talaján kialakuló májrák általában rosszabb prognózisúnak tekinthető, és rövidebb túléléssel jár, mint a HCV-hez társuló daganat. Hogy a vírusetiológia típusa befolyásolhatja-e a sorafenibre adott terápiás választ, vagy egyéb tényezők – pl. genetikai/környezeti faktorok – állnak-e a háttérben, még eldöntendő kérdés, amelyet további vizsgálatoknak kell tisztázniuk. A jövő onkológiai gyakorlatában – tekintetbe véve a bevándorlókból álló beteg-

populáció várhatóan magasabb arányát – figyelembe kell majd vennünk ezeket a tényezőket, amelyek előre jelezhetik a terápia várható eredményességét.

Összefoglalás

A klímaváltozás természeti jelenségek és humán jellemzők rapid változását okozza. A társadalmakra és az egyénre gyakorolt hatás összekapcsolódásának számos pontja már jelenleg is jól körvonalazódik, más kapcsolódási pontok azonban még egyelőre rejtve maradnak. Magyarország vonatkozásában a felmelegedés okozta változások a talaj átalakulásával, a növényekkel/növényeken terjedő fertőzések és betegségek migrációjával járnak. Az egyén táplálkozásában egyre nagyobb szerepet kap a más országokból érkezett élelmiszerek fogyasztása, és sokszor éppen az egészséges életmódra való törekvés vizslékvágányra, amikor a nem kellően ellenőrzött gabonatermékek vagy szójakészítmények, olajos magvak kerülnek rendszeres fogyasztásra. Az utazások során számos fertőzéssel találkozhatunk, de az is megfertőződhet, aki sosem hagyja el az országot, hiszen a migrációval a betegségek is bekerülnek. Az egészségügyi ellátórendszernek fel kell készülnie a prevenció tekintetében a betelepült lakosság – kínai, afrikai – betegségeinek megelőzésére, ill. szűrésére. Ennek érdekében az orvosegyetemek oktatási rendszerében is hangsúlyt kell fektetni a megfelelő ismeretek átadására.

Az élelmiszerbiztonságosság kérdése, a környezetvédelem betartása és betartatása, a vakcináció biztosítása (akár az életkori kohortok megváltoztatásával) lehet csak záloga annak, hogy a klímaváltozás ne járjon fatális következményekkel.

Kulcsszavak: májrák, klímaváltozás, migráció

IRODALOM

- Blum, Hubert E. (2005): Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 19, 1, 129–145.
- Bosch, Xavier F. et al.: (2004): Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends *Gastroenterology*. 127, 5, S5–S16.
- Bruix, Jordi (2006): New Aspects of Diagnosis and Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Oncogene*. 25, 3848–3865.
- Bruix, Jordi et al. (2005): Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 42, 5, 1208–1236.
- CAST (1989): *Mycotoxins: Economic and Health Risks. Task Force Report*. Council for Agricultural Science and Technology (CAST). AMESIA 50010
- Cheng, Ann-Lii et al.: Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients in the Asia-Pacific Region with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *The Lancet Oncology*. 10, 1, 25–34.
- Dank Magdolna (2009): Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiájában. *Lege Artis Medicinae*. 19, 1, 15–21.
- Denning, David W. (1987): Aflatoxin and Human Disease. *Adverse Drug Reaction & Acute Poisoning Reviews*. 6, 175–209
- Farrugia, Albert (2009): Globalisation and blood safety. *Blood Reviews*. 23, 123–128.
- Lau, Wan Yee – Leung, T. W. et al. (1999): Adjuvant Intra-arterial Iodine-131-labelled Lipiodol for Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomised Trial. *The Lancet*. 353, 9155, 797–801.
- Hall, Andrew J. – Wild, Christopher P. (1994): Epidemiology of Aflatoxin Related Disease. In: Eaton, David A. – Groopman, John D. (eds.): *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary and Agricultural Significance*, Academic Press, 233–258.
- Jacobson, L. – Zhang, B. C. – Zhu Y. R. et al. (1997): Oltipraz Intervention Trial in Qidong, People's Republic of China: Study Design and Clinical Outcomes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 6, 4, 257–265.
- Keenan, J. I. – Savage, G. P. (1994): Mycotoxins in Groundnuts, with Special Reference of Aflatoxin. In: Smartt, J. (ed.): *The Groundnut Crop: A Scientific Basis for Improvement*. Chapman and Hall, London
- Llovet, Joseph M et al. (2003): Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*. 362, 1907–1917.
- Miraglia, Marina – Marvin, H. J. – Kleter, G. A. – Batilani, P. et al. (2009): Climate Change and Food Safety: An Emerging Issue with Special Focus on Europe. *Food and Chemical Toxicology*. 47, 5, 1009–1021.
- Parkin, Donald Maxwell – Pisani, P. – Muñoz, N. – Ferlay, I. (1999): The Global Health Burden of Infection Associated Cancers. *Cancer Surveys*. 33, 5–33
- Simpson, Dene – Keating, Gillian M. (2008): Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*. 68, 251–258.
- Wild, Christopher P. – Hall, Andrew J. (2000): Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma on Developing Countries. *Mutation Research*. 462, 381–393.

