



סרטן הכבד

אף מטופל לא יישאר מאחור

גילוי דעת הקורא להגברת השוויון ביישום השיטות המומלצות למניעה,
לאבחון ולטיפול בסרטן הכבד, בכל מדינות אירופה



תוכן

3	תקציר מנהלים
4	מטרת גילוי הדעת
4	על אודות DiCE ו-ELPA
5	סרטן הכבד: מהו, ומדוע הוא מצריך מאיתנו תשומת לב דחופה?
5	מהו סרטן הכבד?
5	מה גורם לסרטן הכבד
6	מהו היקף סרטן הכבד באירופה?
7	סרטן הכבד: שיקולים ייחודיים
8	קריאה לפעולה
9	סיכום ההמלצות
11	נקודות השקה עם תוכניות ועם הנחיות אחרות של האיחוד האירופי
12	המלצות
12	1. מיטוב הידע
14	2. מיטוב המניעה
16	3. מיטוב האבחון
19	4. מיטוב הטיפול
21	5. מיטוב המעורבות וההעצמה של המטופלים
23	מסקנות
24	מקורות

תקציר מנהלים

אנו נמצאים בצומת דרכים במאבק בסרטן הכבד באירופה. למרבה הצער, זהו קרב שאנחנו מפסידים בו כרגע. מדי שנה, יותר מ-87,000 אזרחים אירופאים מאובחנים כחולים בסרטן הכבד, וכ-78,000 מתים מהמחלה.

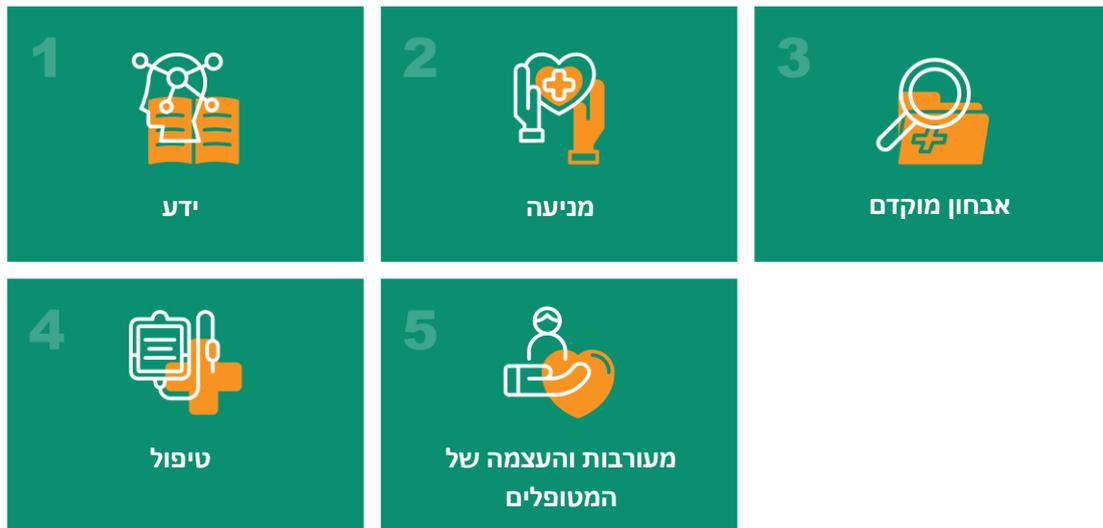
עלייה בשיעור הנדבקים בהפטיטיס B ו-C, עלייה בצריכת האלכוהול ועלייה במספר האנשים הסובלים מהשמנת יתר - כל אלה תורמים ל"סערה מושלמת" של גורמים המובילים לגידול בשיעורי סרטן הכבד באירופה. אבחון סרטן הכבד עלול להיות מאתגר עקב היעדר תסמינים מוקדמים, וקשה לטפל במחלה בשל מורכבותה ומשום שחולים רבים סובלים גם ממחלה נוספת - שחמת הכבד.

למרות זאת יש תקווה. אפשר להימנע מרבים מגורמי הסיכון הקשורים לסרטן הכבד או לשנותם. אנו לומדים הרבה יותר על איך ומתי לבצע בדיקה לאיתור סרטן הכבד או על הסיכונים הקשורים אליו, ואם סרטן הכבד מאובחן מוקדם באמצעות בדיקות סקר, אזי הפרוגנוזה לחולים משתפרת משמעותית. כמו כן, הטיפולים במחלה ממשיכים להשתפר.

שיעורי ההישרדות במדינות שבהן מיושמות השיטות המומלצות גבוהים משמעותית. עם זאת, יש פערים גדולים בין מדינות האיחוד האירופי בכל הקשור ליישום השיטות המומלצות, ובעקבות זאת גם בשיעורי ההישרדות. הפערים החברתיים-כלכליים והאזוריים בין המדינות השונות בנוגע לטיפול בסרטן הכבד מעוררים דאגה. נוסף על כך, זמינות הנתונים ברחבי אירופה מוגבלת, ובמקרים רבים מפוצלת בין המדינות, מצב שמחזק את הצורך באיסוף ובזמינות של מידע איכותי, באמצעות רישומי סרטן.

אנו ב-DiCE וב-ELPA קוראים לכל בעלי העניין ברחבי אירופה לשלב זרועות, כדי להבטיח יישום של השיטות המומלצות בכל שלב של המסלול הטיפולי, בכל אחת מהמדינות, וכך להעניק לכל מטופל את ההזדמנות הטובה ביותר לתוצאת טיפול חיובית.

אנו מציעים מערך המלצות הנחלק לחמישה תחומים מרכזיים שיש למטב:



אנו מכירים בכך שלא כל מדינה או אזור יוכלו לאמץ כל המלצה באופן מיידי, אך טוב תעשה כל מדינה אם תעריך באילו המלצות באפשרותה לטפל או אילו יתרמו את התרומה הגדולה ביותר ברמה הלאומית או האזורית. ביחד, נוכל להבטיח שכולם יקבלו גישה לטיפול המיטבי המומלץ, ושאיף מטופל לא יישאר מאחור.

מטרת גילוי הדעת

מסמך זה נועד לסייע לקובעי מדיניות הבריאות בכל אירופה להגדיר סדרי עדיפויות מרכזיים לצרכים שאינם מקבלים מענה באזורם, במטרה ליישם את השיטות המומלצות לטיפול בחולי סרטן הכבד, על סמך רפואה מבוססת ראיות.

על קוראי המסמך הנוכחי להיות מודעים לכך שכל ההמלצות הכלולות בו נועדו לספק מידע והדרכה. יש להתאים כל המלצה לתקנות המקומיות ו/או ליכולות, לתשתיות ולאסטרטגיות של עלות-תועלת.

מסמך זה פותח על סמך מחקר מקיף שהתבסס על נתונים עדכניים ועל התייעצות עם מומחים, וכן על המומחיות של DiCE ושל ELPA.

על אודות DiCE ו-ELPA

DiCE Digestive Cancers Europe ו-**European Liver Patients Association (ELPA)** הם שני ארגוני גג אירופאים לתמיכה במטופלים, אשר איחדו כוחות במטרה לשפר את תוצאות הטיפול ואת איכות החיים של החולים בסרטן הכבד באירופה.

ל-DiCE ול-ELPA יש מטרות דומות ומשלימות, הכוללות: שיפור האבחון המוקדם, קידום שיטות מומלצות בבריאות הציבור ובטיפול, שיפור איכות החיים והצלת חייהם של החולים בסרטן הכבד.

בעבודתם המשותפת, שני הארגונים מתמקדים במדיניות הבריאות ברמה האירופית, ומעודדים את כלל החברים בקבוצות המקומיות של ארגונים אלה, שמספרן הכולל מגיע ליותר מ-60, לפעול לפיתוח מערך תמיכה במטופלי סרטן הכבד ובמטופלים, שילווח אותם לכל אורך הדרך.

ELPA

האיגוד האירופאי של חולי הכבד (European Liver Patients' Association) הוקם על ידי מטופלים, הוא מנהל על ידי מטופלים ומייצג מטופלים. כיום מונה ELPA 31 חברים מ-25 מדינות שונות. יש לו 8 קבוצות עבודה, שמטרתן לעודד מטופלים מומחים לרכוש ידע בתחום הספציפי של מחלות הכבד. בנוגע לסרטן הכבד, ההצעה של ELPA לצמצום ולמיגור המחלות הפטיטיס B ו-C, כדי להוריד את שכיחות סרטן הכבד, נכללה בתוכנית האירופאית למאבק בסרטן.

DICE

ארגון DICE (Digestive Cancers Europe) הוא ארגון גג אירופאי שחברות בו 32 מדינות, המייצג חולים שאובחנו בסרטן של מערכת העיכול - סרטן המעי הגס, הקיבה, הכבד, הוושט, הלבב וסרטנים נדירים של מערכת העיכול. המשימה שלנו היא לתרום לאבחון מוקדם ולהפחתת התמותה מסוגי סרטן של מערכת העיכול, ולהגדיל את ההישרדות הכוללת ואת איכות החיים של החולים.

מידע נוסף על [DICE](#) ועל [ELPA](#) זמין באתרי האינטרנט של הארגונים.

סרטן הכבד: מהו, ומדוע הוא מצריך מאיתנו תשומת לב דחופה?



סרטן כבד ראשוני הוא סרטן שהתחיל בכבד. הכבד הוא איבר חיוני בגוף, יש לו תפקידים חשובים רבים, ביניהם סיננתה של חלבוני פלזמה כמו אלבומין וגורמי קרישה, וכן ספיגת רעלים וחומרים מזיקים אחרים מהדם, ופירוקם לצורות בטוחות יותר.

יש כמה סוגים של סרטן כבד ראשוני. שני הסוגים העיקריים הם:

- קרצינומה כבדית (HCC). זוהי הצורה הנפוצה ביותר של סרטן הכבד בקרב מבוגרים. כ־85% עד 90% מכלל מקרי סרטן הכבד הם HCC (Vogel et al., 2019).
- כולנגיוקרצינומה בכבד (ידוע גם בשם סרטן דרכי המרה). כ־15% ממקרי סרטן הכבד הראשוני הם כולנגיוקרצינומות בכבד (Bañales et al., 2020). סרטן זה מתחיל בתאים המצפים את דרכי המרה הקטנות (צינורות המובילים את המרה לכיס המרה) בתוך הכבד.

יש גם כמה צורות נדירות נוספות של סרטן הכבד.

חשוב לציין שיש כמה הבדלים משמעותיים למדי בין HCC לכולנגיוקרצינומה, מבחינת אפיון המחלה, מניעתה, אבחון שלה, טיפול ופרוגנוזה. אומנם בכל סוגי סרטן הכבד יש אתגרים משמעותיים וצרכים שאינם מסופקים, אך לצורך גילוי הדעת הנוכחי נתמקד ב־HCC, כדי להבטיח בהירות וכדי לחתור להתקדמות מול הצורה הנפוצה ביותר של סרטן הכבד.



HCC מופיע בדרך כלל אצל אנשים הסובלים ממחלת כבד כרונית, כגון שחמת הכבד, הנגרמת על ידי הפטיטיס B, הפטיטיס C, צריכה מרובה של אלכוהול או הצטברות שומן בכבד. גורמי סיכון נוספים לסרטן הכבד כוללים גיל, עישון והשמנת יתר.

העובדה שלחולים יש שתי מחלות כבד שונות הופכת את הטיפול בהם למורכב במיוחד, המחייב גישה רב־תחומית.

מהי מחלת כבד? סיבות, התפתחות המחלה למחלת כבד כרונית ולשחמת הכבד

יש גורמים רבים ושונים למחלות כבד אשר עלולים להיות קשורים לסרטן הכבד. חלק מהנפוצים ביותר הם:

- מחלת כבד הקשורה לאלכוהול:** נגרמת משתייה קבועה ומרובה של אלכוהול. 
- מחלת כבד שומני ללא אלכוהול:** לרוב נקשרת לעודף משקל, שעלול לגרום להצטברות שומן בכבד ולדלקת בכבד. 
- הפטיטיס:** זיהום בכבד הנגרם מנגיף. 
- שחמת:** מחלת כבד מתקדמת, שבה רקמת כבד בריאה מוחלפת ברקמה צלקתית, והכבד ניזוק לצמיתות. 

מהו היקף סרטן הכבד באירופה?



הנטל של מחלות כבד באירופה הוא הגדול בעולם, וכיוון שהוא צפוי להוסיף ולגדול במדינות רבות (Pimpin et al., 2018), גם נטל סרטן הכבד באירופה צפוי לגדול.

סרטן הכבד הוא סוג הסרטן התשיעי בשכיחותו באירופה. 87,630 מקרים חדשים אובחנו בשנת 2020, ומספר המקרים צפוי לעלות (ECIS, 2020).

אבל הנתון המדאיג ביותר הוא גורלם הצפוי של בני האדם שאובחנו כחולים בסרטן הכבד. סרטן הכבד הוא גורם המוות הקשור לסרטן השביעי בשכיחותו, והוא אחראי ל-78,400 מקרי מוות בשנה באירופה (ECIS, 2020).

שיעורי ההישרדות מסרטן הכבד נמוכים יחסית. לדוגמה, נתוני 2013-2017 מאנגליה מראים כי 40.0% מהגברים ו-34.6% מהנשים חולי סרטן הכבד שורדים במשך שנה אחת לפחות, אך שיעור זה יורד ל-13.7% ול-10.7% ששורדים במשך חמש שנים ומעלה (UK Office for National Statistics, 2019).

עבור אלה שחיים עם המחלה, איכות החיים נפגעת. אומנם פורסמו רק מעט מחקרים על כך, אך נמצא שלסרטן הכבד יש השפעה משמעותית ובעלת חשיבות קלינית על איכות החיים (Li et al., 2019).

למרבה הצער הבעיה רק מחמירה, במקביל לעליית שכיחות סרטן הכבד באירופה. לעומת מגמות ירידה במקרים החדשים שדווחו בחלק ממדינות אסיה (כמו סין ויפן, שבהן מספר המקרים נחשב תמיד גבוה בגלל מספר גבוה של מקרי הפטיטיס B [HBV] והפטיטיס C [HCV], בהתאמה), ברבות ממדינות אירופה נצפית עלייה בולטת ומדאיגה במקרי סרטן הכבד. היא מיוחסת לצריכת אלכוהול גבוהה, להשמנת יתר, לשיעור גבוה של הידבקות ב-HCV ולהיעדר תוכניות מניעה. נוסף על כך, הגירה גבוהה ממדינות שבהן שכיחות גבוהה של HBV משנה את פרופיל נטל המחלה באירופה (Sharma et al., 2015).

באופן מדאיג, בכל אחד מאזורי ארגון הבריאות העולמי (WHO) באירופה נרשם השיעור הגבוה ביותר של צריכת אלכוהול לנפש, ושל אובדן שנות חיים מותאמות נכות (DALY) הקשור לאלכוהול. במהלך ארבעת העשורים האחרונים, השמנת היתר עלתה בצורה ניכרת, וכתוצאה מכך גוברת שכיחותה של מחלת כבד שומני לא אלכוהולי (NAFLD) באירופה (Pimpin et al., 2018). כל אלה דוחפים מעלה את שכיחות סרטן הכבד.

במונחים של עלויות כספיות, סרטן הכבד עולה כ-4 מיליארד אירו בכל שנה באירופה, מתוכם 1.2 מיליארד אירו מתייחסים לעלויות ישירות (Hofmarcher and Lindgren, 2020).



סרטן הכבד: שיקולים ייחודיים

בבואנו לתכנן גישות לטיפול בסרטן הכבד, יש כמה שיקולים ייחודיים שכדאי לזכור:

החולים בסרטן מסוג HCC בדרך כלל סובלים ממחלת כבד נוספת ומתחלואה נלווית, ופירוש הדבר שטיפול רב-תחומי הוא חיוני:

בדרך כלל, סרטן מסוג HCC מתפתח בחולים הסובלים ממחלת כבד (כמו שחמת) הפוגעת בתפקוד הכבד, דבר שהופך את הטיפול בחולים אלה למורכב במיוחד. רבים מהחולים ב-HCC סובלים מירידה בתפקוד הכבד, ולעיתים אי-ספיקת כבד היא הגורם לתמותה, ללא התקדמות הסרטן (Sinn et al., 2019). יש לקחת בחשבון תחלואה נלווית, כגון: מצבים רפואיים כרוניים אחרים, סיבוכים קרדיווסקולריים, מחלות אוטואימוניות וכו'. לפיכך, גישה רב-תחומית לטיפול ב-HCC היא הפרקטיקה הטובה ביותר, שצריכה להיות הטיפול המקובל.

אפשר למנוע מקרים רבים של HCC, אך האבחון המוקדם מאתגר:

היות שחלק מגורמי הסיכון לסרטן הכבד קשורים לאורח חיים, אפשר למנוע מקרים רבים של סרטן הכבד. ההערכה בבריטניה היא כי אפשר למנוע 49% ממקרי סרטן הכבד, בהשוואה ל-38% מכלל מקרי הסרטן (Cancer Research UK, 2015). עם זאת, האבחון המוקדם הוא משימה מאתגרת. הקושי בזיהוי סרטן הכבד בשלב מוקדם נובע פעמים רבות מהיעדר סימנים ותסמינים עד לשלבים מאוחרים יותר של המחלה, וכיוון שאין באירופה תוכניות לאומיות לבדיקות סקר. ב-75% מהמקרים הגידול כבר נמצא בשלב מתקדם בזמן האבחון. נתון זה מלמד שיש להתמקד יותר במניעה כאמצעי לשיפור התוצאות בסרטן הכבד.

יש אתגרי טיפול ייחודיים:

אבחון מוקדם הוא חיוני, משום שאז אפשרויות הטיפול טובות יותר. נוסף על אתגרים המלווים טיפול במחלה מתקדמת, לטיפול בסרטן הכבד יש כמה אתגרים ספציפיים. השתלות מאפשרות הזדמנות לריפוי, אך הן נדירות לנוכח המחסור בתרומת איברים, וההליך הרפואי אינו פשוט. נוסף על כך, הכימותרפיה הרגילה, שהיא טיפול בסיסי ברוב סוגי הסרטן, אינה יעילה בסרטן הכבד.

לסרטן הכבד יש אתגרים הקשורים לסטיגמה חברתית:

בניגוד לרוב סוגי הסרטן, סרטן הכבד (ומחלות כבד באופן כללי) סובל מקונוטציות חברתיות שליליות. כמו במקרה של סרטן הריאות, רבים מניחים שזו "אשמתו" של החולה עצמו. תפיסה כזו עלולה להקשות הן על החולים והן על היכולת להשיג עדיפות לטיפול בסרטן הכבד בקרב קובעי המדיניות.

התוצאות משתנות במידה ניכרת בין מדינות אירופה:

האפידמיולוגיה הנוכחית וההיסטורית של מחלות כבד משתנה בין המדינות באירופה. למשל, פינלנד ובריטניה היו עדות לעלייה דרמטית בתמותה ממחלות כבד במהלך 40 השנים האחרונות, בשעה שמדינות כמו צרפת

ואיטליה חוו מגמה הפוכה, ובהן התמותה ממחלות כבד החלה לרדת בשנות ה-70, וממשיכה לרדת מאז, בעיקר בזכות מדיניות יעילה ואמצעים שנקטו ברמת האוכלוסייה (Pimpin et al., 2018).

קריאה לפעולה

סרטן הכבד מציב צורך משמעותי שעדיין לא נענה באירופה, ולרוב זוכה להתעלמות. יש פערים גדולים בין מדינות אירופה בכל הנוגע למניעה, לאבחון, לטיפול, לידע על סרטן הכבד ולמעורבות המטופלים. אי-השוויון ניכר בנגישות לתוכניות מניעה, בשיעורים של גילוי מוקדם, באבחון, בטיפול, בהישרדות ובאמצעים לשיפור איכות החיים של חולי הסרטן ושל שורדי הסרטן.

הפערים החברתיים-כלכליים והאזוריים בין המדינות השונות בנוגע לטיפול בסרטן הכבד מעוררים דאגה. נוסף על כך, זמינות הנתונים ברחבי אירופה מוגבלת, ובמקרים רבים מפוצלת בין המדינות, מצב שמחזק את הצורך באיסוף ובזמינות של מידע איכותי, באמצעות רישומי סרטן.

אנו ב־DiCE וב־ELPA קוראים לכל בעלי העניין ברחבי אירופה לשלב זרועות, כדי להבטיח יישום של השיטות המומלצות בכל שלב של המסלול הטיפולי, בכל אחת מהמדינות, וכך להעניק לכל מטופל את ההזדמנות הטובה ביותר לתוצאת טיפול חיובית.

אנו מציעים מערך המלצות הנחלק לחמישה תחומים מרכזיים שיש למטב:



1. ידע
2. מניעה
3. אבחון מוקדם
4. טיפול
5. מעורבות והעצמה של המטופלים

אנו מכירים בכך שלא כל מדינה או אזור יוכלו לאמץ כל המלצה באופן מיידי, אך טוב תעשה כל מדינה אם תעריך באילו המלצות באפשרותה לטפל או אילו יתרמו את התרומה הגדולה ביותר ברמה הלאומית או האזורית.

ביחד, נוכל להבטיח שכולם יקבלו גישה לטיפול המיטבי המומלץ, ושאף מטופל לא יישאר מאחור.

סיכום ההמלצות

ההמלצה	התחום	המטרה
<p>לממן ולאפשר מחקר נוסף בתחומי מפתח (כגון: סמיים ביולוגיים, ביופסיה נוזלית וחסיון להפטיטיס C) שיגרמו להבדל משמעותי בתוצאות הטיפול.</p>	מחקר על מחלות כבד	 <p>מיטוב הידע</p>
<p>לעודד איסוף וניתוח טובים יותר של נתוני עתק (big data) על סרטן הכבד, תוך שימוש ברישומי סרטן.</p>	שיתוף נתונים	 <p>מיטוב המניעה</p>
<p>להיצמד לתוכנית הפעולה של ארגון הבריאות העולמי עבור מגזר הבריאות, כדי לתת מענה לדלקת כבד נגיפית באזורי אירופה, וכך להבטיח לכולם גישה הוגנת לשירותי המניעה, הבדיקות והטיפול המומלצים, ובכלל זה:</p> <ul style="list-style-type: none"> - יישום חיסון HBV המוני (של כל היילודים וקבוצות הסיכון) - שליטה בהידבקות ב-HCV (כולל העלאת המודעות לקשר בין המחלה ובין יחסי מין לא מוגנים ושיתוף מחטים) / שיפור בדיקות הסקר לאוכלוסיות בסיכון והצעת טיפול עבורן - הבטחת נגישות שווה לטיפולים עבור חולי HBV ו-HCV 	דלקת כבד נגיפית	 <p>מיטוב המניעה</p>
<p>ליישם את תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן, BECA (EU Beating Cancer Plan), שנועדה לצמצם את ההשלכות המזיקות של צריכת אלכוהול כרונית, של עישון ושל השמנת יתר, ולקדם אורח חיים בריא מגיל צעיר.</p>	גורמי סיכון הקשורים לסגנון חיים - אלכוהול, עישון והשמנת יתר	
<p>לשפר את יישום התוכניות לביצוע בדיקות סקר לזיהוי אוכלוסיות בסיכון, בהתאם להנחיות EASL ו/או להנחיות ESMO. מטופלים בסיכון גבוה לפתח סרטן מסוג HCC יוכנסו לתוכניות מעקב וסקר. כל מי שבסיכון גבוה ייבדק בבדיקת אולטרסאונד בטני מדי 6 חודשים.</p> <p>לעקוב אחר התוצאות של יוזמת LiverScreen כדי ללמוד אם בדיקת אלסטוגרפיה (transient elastography) לקבוצות שנמצאות בסיכון גבוה ביחס לאוכלוסייה הכללית היא בדיקת סקר תקפה לגילוי של פיברוזיס מתקדם בכבד.</p>	בדיקות סקר רפואיות	 <p>מיטוב האבחון המוקדם</p>

<p>להבטיח הזדמנות שווה לטיפול בעזרת צוות רב־תחומי (MDT), הכולל: המטולוגים, פתולוגים, רדיולוגים התערבותיים, אונקולוגים, מנתחי כבד והשתלות, צוות סיעוד ורופאים כלליים. לבחון פוטנציאל לייעוץ מקוון, כדרך לסגור פערים בצוות הרב־תחומי.</p>	<p>צוותים רב־תחומיים</p>	 <p>מיטוב הטיפול</p>
<p>לוודא שהנחיות הטיפול EASL ו/או ESMO מיושמות במלואן במידת האפשר, להבטיח שהטיפול לא יתעכב במהלך ההערכה, כאשר הגידול עלול להתקדם במהירות. להעריך את התוצאות ואת ההמלצות מפלטפורמת BECA / EU, כדי לשפר את הנגישות לתרופות סרטן, וללמוד אילו אלמנטים אפשר ליישם בסרטן הכבד, כדי לשפר נגישות בשלב מוקדם.</p>	<p>טיפול</p>	
<p>להאחיד מינוח בנושא סרטן הכבד ברחבי אירופה. לוודא שחולי סרטן הכבד, וכן המטפלים בהם ובני משפחותיהם, יכירו את הארגונים הרלוונטיים הפועלים במדינתם, מיד עם קבלת האבחון. אם אין ארגונים במדינתם, יש להפנות אותם ל־ DiCE/ELPA. להעלות את המודעות לסיכון מוגבר לחלות בסרטן הכבד בקרב בני המשפחה, ולעודד את שיתוף רופאי המשפחה במידע.</p>	<p>אוריינות הבריאות והתמיכה במטופלים</p>	 <p>מיטוב המעורבות וההעצמה של המטופלים</p>
<p>לוודא שהמחקר בנושא סרטן הכבד ישלב את נקודת המבט של המטופלים, למשל: מטרות המשקפות את התוצאות המשמעותיות ביותר עבור המטופלים. לוודא שקיימת גישה מערכתית לאיסוף החוויות והצרכים של המטופלים בעולם האמיתי, לכל אורך הדרך הטיפולית.</p>	<p>מעורבות המטופלים במחקר</p>	

נקודות השקה עם תוכניות ועם הנחיות אחרות של האיחוד האירופי

אנו שמחים שיש בעלי עניין וארגונים רבים נוספים הפועלים בתחום זה, ואין צורך "להמציא את הגלגל מחדש" או לסתור הנחיה קיימת.

לאור זאת, פיתחנו את גילוי הדעת הנוכחי על סמך הנחיות עדכניות מובילות קיימות, כגון אלה של תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן (EBCP), וההנחיות הקליניות העדכניות של האיגוד האירופאי לחקר הכבד (EASL). כך, במקומות שבהם הדוחות שלנו חופפים, ההמלצות שלנו מפנות את הקוראים לדוח הרלוונטי.

להלן הדוחות המרכזיים שאנו מפנים אליהם בגילוי הדעת הנוכחי:

- **EU Beating Cancer Plan** - תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן, שמגדירה גישה חדשה של האיחוד האירופי למניעה, לאבחון ולטיפול בסרטן. התוכנית מקיפה את כל מסלול ההתמודדות עם המחלה, ממניעתה ועד לאיכות החיים של חולי סרטן ושל שורדי סרטן, תוך התמקדות בפעולות שבהן האיחוד האירופי יכול להוסיף את הערך הרב ביותר. לכן, לתוכנית זו יש נקודות השקה מרובות עם גילוי הדעת הנוכחי, כולל הקריאה לקדם את מניעת הסרטן, להדגיש את התפקיד של השמנת יתר, של עישון ושל צריכת אלכוהול כגורמים לסרטן, ולפעול לתגבור האבחון והטיפול. במיוחד עבור סרטן הכבד, תוכנית המאבק בסרטן של האיחוד האירופי מחויבת לעזור להבטיח נגישות לחיסון נגד הפטיטיס B ולטיפולים למניעת סרטן הכבד הקשורים לנגיף הפטיטיס C.
- **ההנחיות הקליניות העדכניות של EASL וההנחיות הקליניות העדכניות של ESMO**. שתי התוכניות מספקות המלצות בנוגע לאבחון, לטיפול ולמרכיבים אחרים של השיטות הקליניות. הנחיות EASL והנחיות ESMO מגדירות באופן מקיף מאוד את השימוש באסטרטגיות מעקב, אבחון וטיפול המומלצות למטופלי HCC, ואנו מפנים להנחיות אלה בכל הנושאים של שיטות קליניות מומלצות.
- **תוכנית הפעולה של ארגון הבריאות העולמי עבור מגזר הבריאות, כדי לתת מענה לדלקת כבד נגיפית באזורי אירופה**, הייתה תוכנית הפעולה הראשונה מסוגה שהתייחסה לכל חמשת נגיפי הפטיטיס, תוך התמקדות מיוחדת ב־HBV וב־HCV. המטרה הכוללת היא למגר את האיום שמציבה דלקת הכבד הנגיפית על בריאות הציבור באזור אירופה עד שנת 2030.

המלצות

1. מיטוב הידע

מחקר

בהשוואה לסוגי סרטן אחרים, סרטן הכבד נוטה "להישכח", וסובל ממחסור בהשקעה במחקר (British Liver Trust, 2017). מקרי המוות מסרטן הכבד ממשיכים לעלות, ובאופן כללי לא ראינו שיפור בטיפולים, כפי שראינו בסוגי סרטן אחרים. האישור לטיפול מבוסס אימונתרפיה שנתנה לאחרונה הסוכנות האירופית לתרופות מספק תקווה לחולי סרטן הכבד, ומחזק את הצורך במחקר נוסף, כדי למצוא אפשרויות טיפול מתקדמות, בדומה לאלו הזמינות עבור סוגי סרטן אחרים.

בניגוד לסוגי סרטן אחרים שמקורם במספר קטן ומזוהה היטב של מוטציות גנטיות, לסרטן הכבד יש מנגנונים מורכבים, שיכולים להשתנות בין שלבי מחלה שונים ובין חולים, ולכן קיים קושי עד כה בהתמקדות ביעד לטיפול.

להלן כמה מהתחומים הייחודיים שבהם דרוש מחקר עתידי:

- **סמנים ביולוגיים:** באופן כללי יש צורך בסמנים ביולוגיים אמינים יותר לסרטן מסוג HCC, כיוון שלא הלאה הזמינים כיום אין רגישות וספציפיות. לדוגמה, למדד הזהב הנוכחי של הסמן הביולוגי, סרום אלפא-פטופורטאין, יש רגישות של כ-70% בלבד (Cartlidge et al., 2017). טיפולים מבוססי סמנים ביולוגיים מולקולריים הם כבר מציאות ברבים מסוגי הסרטן, אך בסרטן הכבד הם עדיין רחוקים מהמציאות. מחקר בסמנים ביולוגיים הוא צו השעה.
- **ביופסיה נוזלית:** ביופסיית כבד מסורתית נותרה מדד הזהב לאבחון מחלות כבד, כולל סרטן הכבד, אך יש לה כמה מגבלות - היא פרוצדורה פולשנית שעלולה להיות כואבת מאוד, והעלות שלה יקרה למערכת הבריאות. נוסף על כך, קיים סיכון קטן שביופסיה לגידול תגרום להתפשטות הגידול בהמשך, בעקבות מה שמכונה "זריעה של מסלול מחט" (Shyamala et al., 2014). ביופסיה נוזלית מתגלה כחלופה מצוינת - היא נוחה יותר, נגישה בקלות ובצורה חוזרת, בטוחה, זולה, ומספקת ייצוג מולקולרי ותאי מפורט יותר למחלה של המטופל הספציפי (Barrera-Saldaña et al., 2020). נדרש מחקר נוסף כדי להבין את מלוא הפוטנציאל של ביופסיה נוזלית בסביבת העולם האמיתי, כמקור לסמנים ביולוגיים לצורך אבחון, פרוגנוזה וניבוי של תגובה טיפולית לסרטן הכבד.
- **חיסון נגד הפטיטיס C:** הפטיטיס B ו-C הם גורמי סיכון מרכזיים לסרטן הכבד. קיים חיסון יעיל להפטיטיס B, אולם אין כרגע חיסון להפטיטיס C. ההערכה היא שכ-71 מיליון בני אדם נדבקו בנגיף HCV, אשר על פי ההערכות הוא הגורם לכאחד מכל חמישה מכלל מקרי המוות מסרטן הכבד. המסע למיגור נגיף HCV רק החל, ופיתוח תוכניות ומחקר תפעולי נמצא רק בראשיתו (Ward et al., 2020).

יש צורך דחוף במחקר נוסף כדי לשפר את מניעת המחלה ואת הנגישות של החולים לטיפולים, וכך בסופו של דבר לשפר את תוצאות הטיפולים.



המלצות:

- לממן ולקדם מחקר נוסף בתחומים מרכזיים (כגון: סמנים ביולוגיים, ביופסיה נזלתית וחסיון להפטיטיס C) שיכולים לתרום משמעותית לתוצאות הטיפוליים.

נתונים

הערכת נטל המחלה והתגובה המתאימה תלויה מאוד באיכות ובכמות הנתונים הזמינים. השונות הגיאוגרפית המרובה בין מדינות אירופה בזמינות של נתוני רישום סרטן איכותיים מובילה לאי־זדואות סביב הערכת נטל המחלה.

בעיות נפוצות באיכות הנתונים להערכת נטל סרטן הכבד הן: 1. סיווג שגוי של גרורות בכבד כסרטן כבד ראשוני; 2. תת־דיווח של סרטן הכבד בתעודות פטירה - ככל הנראה בשל יכולת אבחון נמוכה יחסית של סרטן הכבד, בהשוואה לסוגי סרטן אחרים (Lin, 2020); 3. הערכת חסר של סרטן הכבד עקב חוסר יכולת אבחון (Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, 2015).

באופן כללי, חסרים עדיין נתונים טובים להשוואה בכל אירופה. הגדלת הזמינות של מאגרי מידע ורישום לאומיים בנושא הבריאות, שיאפשרו השוואה, היא חיונית לשיפור הזדמנויות מחקר, הערכת מדיניות וקביעת עדיפות עתידית. יש חשיבות עליונה לפעולה הדדית בין מערכות של רשומות רפואיות בתוך אירופה, לטובת ניסויים קליניים בין־לאומיים והשוואות בין־לאומיות בין רישומים קליניים.

שיפור איכות נתוני סרטן הכבד יסייע לזהות ולהשוות מגמות בשכיחות, בתמותה ובהישרדות של HCC ברחבי אירופה, לזהות ולהשוות את הגורמים לעליית השכיחות של HCC, ולזהות פערים בשכיחות, בהישרדות ובטיפול בין מדינות אירופה.



המלצות:

- לעודד איסוף וניתוח טובים יותר של נתוני סרטן הכבד בכל אירופה, וניצול יעיל של רישומי סרטן.

2. מיטוב המניעה

מניעה יעילה יותר מכל ריפוי. במידה רבה, אפשר למנוע את הגורמים העיקריים לסרטן הכבד (Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, 2017). מניעה היא גם אסטרטגיה חסכונית וארוכת טווח לשליטה בסרטן.

אפשר למנוע מקרים רבים של סרטן הכבד דרך טיפול בגורמי הסיכון הידועים למחלה.

דלקת כבד נגיפית

זיהומים מנגיפי HBV ו-HCV הם גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות סרטן מסוג HCC (Llovet et al., 2021). באירופה, נגיפי HBV ו-HCV נפוצים מאוד. ההערכה היא כי 13.3 מיליון בני אדם באירופה (1.8% מהמבוגרים) חיים עם הפטיטיס B כרוני, וכ-15 מיליון (2.0% מהמבוגרים) חיים עם הפטיטיס C. פירוש הדבר שבערך 1 מכל 50 איש חי עם אחת מהמחלות (WHO, 2021).

המספרים גדלים, וצפויים לגדול עוד יותר. את השכיחות הגוברת של סרטן הכבד באירופה אפשר לייחס חלקית ל-HBV כרוני, במיוחד במדינות שאיחרו ביישום החיסון המונע נגד HBV, ובמדינות עם מספר משמעותי של מהגרים מאזורים שבהם יש אנדמיות של HBV, כמו אסיה וצפון אפריקה. נוסף על כך, עד סוף שנות ה-80 לא נבדקו ביסודיות עירוויי דם לאיתור נגיף HCV. כיום באות לידי ביטוי תוצאות מגפות ה-HCV שהשתוללו בשנות ה-70 וה-80, ואנשים שנבדקו אז מפתחים כעת שחמת כבד, ומצאים בסיכון גבוה יותר לחלות ב-HCC הקשור למחלה זו.

רבים מהזיהומים הללו עלולים לא להראות תסמינים במשך זמן רב, לפעמים עשרות שנים, ולאט לאט לפגוע בכבד. בעולם, לפחות 60% ממקרי סרטן הכבד נובעים מבדיקות מאוחרות ומטיפול מאוחר בהפטיטיס נגיפי מסוג B ו-C (WHO, 2018).

קיימות אסטרטגיות יעילות נגד מחלות כבד נגיפיות. חיסון HBV הפחית באופן דרמטי את שיעורי ההידבקות בקרב ילדים באירופה (WHO – HBV, 2017). בשנים האחרונות, התקדמות מהירה בפיתוח טיפולים להפטיטיס נגיפי כרוני אפשרה לרפא HCV כרוני ביותר מ-90% מהחולים, ולשלוט ביעילות ב-HBV כרוני באמצעות דיכוי שכפול ויראלי. טיפולים מרפאים לזיהומי HCV מפחיתים את הסיכון ל-HCC בכ-70% (Kanwal et al., 2017).

עם זאת, נותרו עדיין פערים ביישום. בעוד שמרבית מדינות האיחוד האירופי יישמו בהצלחה תוכניות אוניברסליות למתן חיסוני HBV לילדים, במדינות רבות מספר מתחסי HBV עדיין נמוך בקרב אוכלוסיות בסיכון גבוה, כגון: אסירים, גברים המקיימים יחסי מין עם גברים ועובדי מין (WHO, 2017). נוסף על כך, הגירה של מספר רב של אנשים ממדינות שבהן שכיחות גבוהה של HBV משנה את פרופילי נטל המחלה באירופה (Sharma et al., 2015).

המכשולים המרכזיים שנותרו ברוב המדינות החברות הם טיפול זול ב-HCV לטווח הארוך, וכן נגישות לטיפול (WHO, 2017).

בשנת 2016, אימצו המדינות החברות את [תוכנית הפעולה של ארגון הבריאות העולמי עבור מגזר הבריאות, כדי לתת מענה לדלקת כבד נגיפית באזורי אירופה](#). הן גם התחייבו למטרה העולמית של מיגור דלקת כבד נגיפית כאיום על בריאות הציבור עד שנת 2030.

חיוני לעמוד בתוכנית, לא רק כדי לשלוט בהתפשטותה של דלקת כבד נגיפית ולהפחית אותה, אלא גם כדי להפחית את הסיכון לסרטן הכבד שבעקבותיה.



המלצות:

- להיצמד לתוכנית הפעולה של ארגון הבריאות העולמי עבור מגזר הבריאות, כדי לתת מענה לדלקת כבד נגיפית באזורי אירופה, המבטיחה גישה הוגנת לשירותים המומלצים של מניעה, של בדיקות ושל טיפול לכולם, כולל:
 - חיסון המוני ל-HBV (עבור כל היילודים וקבוצות בסיכון גבוה)
 - שליטה בהידבקות ב-HCV (כולל העלאת המודעות לקשר בין המחלה ובין מין לא מוגן ושיתוף מחטים) / שיפור בדיקות הסקר לאוכלוסיות בסיכון והצעת טיפול עבורן
 - הבטחת נגישות שווה לטיפולים לחולי HBV ו-HCV

גורמי סיכון הקשורים לאורח חיים: אלכוהול, עישון והשמנת יתר

נוסף על דלקת כבד נגיפית, יש עוד כמה גורמי סיכון מרכזיים לסרטן הכבד שאפשר לשנותם, כולל צריכת אלכוהול, עישון והשמנת יתר.

אלכוהול בפרט צפוי להיות הגורם המוביל לסרטן הכבד באירופה. כמות האלכוהול שצורכים בני האדם במדינות האיחוד האירופי גבוהה יותר משאר העולם (WHO, 2019), והשכיחות של סוגים רבים של סרטני עיכול הקשורים לאלכוהול, כולל סרטן הכבד, נמצאת בעלייה.

כבר עתה מוערך כי שתייה מופרזת של אלכוהול אחראית ל-40% עד 50% מכלל מקרי סרטן הכבד באירופה, ומטה-אנליזה עדכנית הראתה שהסיכון לסרטן הכבד עולה ב-16%, כאשר צורכים 3 מנות שתייה אלכוהולית ביום או יותר, עד 22% כאשר צורכים 6 מנות שתייה ביום או יותר (Healio, 2017).

במקביל, הסיכון ל-HCC גבוה ב-66% בקרב מעשנים בהשוואה ללא מעשנים (Abdel-Rhman et al., 2017). השימוש בטבק הוא סוגיה מרכזית בבריאות הציבור בכל העולם, אך במיוחד באירופה, שם דווחו הרמות הגבוהות ביותר של שכיחות השימוש בטבק (יותר מ-29%) (WHO – Tobacco, 2019).

לבסוף, בעיות של משקל והשמנת יתר גדלות בקצב מהיר ברוב המדינות החברות באיחוד האירופי, וההערכה היא כי 51.6% מאוכלוסיית האיחוד האירופי (18 ומעלה) סובלים מעודף משקל (Smith, 2014). בהשוואה לבעלי מדד מסת גוף (BMI) תקין, עודף משקל קשור לסיכון מוגבר ב-21% לסרטן הכבד (Campbell et al., 2016).

עם זאת, המודעות לקשר הקיים בין גורמי סיכון נשלטים אלה ובין סרטן הכבד נמוכה. למשל, על פי סקר יורבורמטר, אחד מכל עשרה מאזרחי האיחוד האירופי לא מודע לקשר, ואחד מכל חמישה אפילו לא מאמין שיש קשר בין סרטן ובין שתיית אלכוהול (Eurocare, 2020).

תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן מפרטת כמה אמצעים העומדים לפני המדינות החברות, שיאפשרו לסייע בהפחתת השכיחות הגבוהה של מקרי מוות מסרטן הקשורים לאלכוהול, לטבק ולהשמנת יתר.

בנושא האלכוהול, הדוח קורא ליישם מגוון המלצות המדיניות, כולל הפחתת הזמינות ויכולת הרכישה של אלכוהול, הגבלות על פרסום ועל קידום מכירות שלו, והעלאת המודעות בנוגע לקשר בין צריכת אלכוהול ובין סיכון לסרטן.

בנושא הטבק, הדוח קורא להחמיר את הרגולציה על המוצרים, לשנות את שיעורי המיסוי המינימליים של האיחוד האירופי על מוצרי טבק, לטפל בפרסומות לטבק, בקידום מכירות ובחסימות ברשתות החברתיות

ובשירותים המקוונים, ולתמוך במדינות החברות המבקשות ליישם את אמנת המסגרת של ארגון הבריאות העולמי בנושא הפיקוח על טבק.

בנושא השמנת יתר, הדוח מתמקד בעיקר במניעת השמנת יתר בילדים, כולל עדכון של התוכנית הבית ספרית של האיחוד האירופי לפירות, ירקות וחלב, כדי להפוך מוצרים בריאים לזמינים יותר עבור ילדים. תוכנית המאבק בסרטן תשיק גם את הקמפיין "HealthyLifestyle4All" בשנת 2021, המערבת מגזרים מרכזיים המקדמים ספורט, פעילות גופנית ותזונה בריאה.



המלצות:

- ליישם את תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן כדי להפחית את ההשלכות המזיקות של צריכת אלכוהול כרונית, של עישון ושל השמנת יתר, ולקדם אורח חיים בריא מגיל צעיר.

3. מיטוב האבחון

גילוי מוקדם של סרטן הכבד אצל אנשים שנמצאים בסיכון (למשל: כבד במצב מתקדם של פיברוזיס / שחמת), על ידי הצעת תוכניות לבדיקות סקר, ייתן את הסיכוי הטוב ביותר לנצח את הסרטן ולהציל חיים, תוך הפחתת עלויות. האתגר נובע מהיעדר תסמינים מוקדמים.

אישור האבחון באמצעות אולטרסאונד בטן או שיטות רדיולוגיות לא פולשניות אחרות

דירוג שלב ה-HCC חשוב לקביעת הצלחת הטיפול, ולתכנון הטיפול האופטימלי. אחת מהשיטות המרכזיות לדירוג שלבי HCC היא באמצעות מערכת הדירוג Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (ראו להלן).

מערכת BCLC לדירוג שלב הסרטן (מהנחיות EASL)

BCLC staging system (from EASL guidelines)

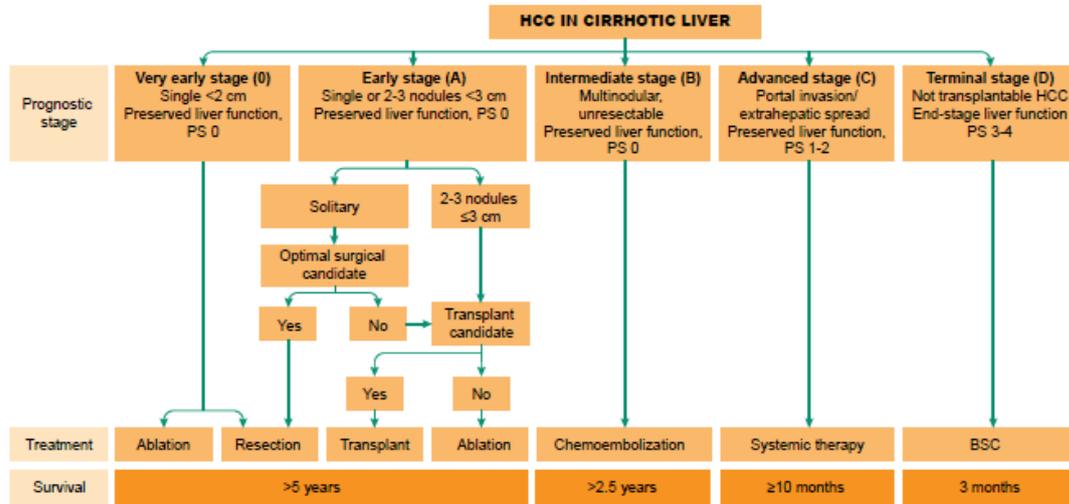


Fig. 1. Modified BCLC staging system and treatment strategy. BSC, best supportive care; PS, performance status*.

HCC בחולים הסובלים מכבד שחמתי							שלב פרוגנוסטי
שלב מוקדם מאוד (0)	שלב מתקדם (ג)	שלב ביניים (ב)	שלב מוקדם (א)	שלב מוקדם (א)	שלב מוקדם (א)	שלב מוקדם (א)	שלב פרוגנוסטי
נודולה יחידה > 2 ס"מ תפקוד כבדי שמור, PS 0	פלישה פורטלית / התפשטות חוץ- כבדית תפקוד כבדי שמור, PS 1-2	רב-מוקדי, אין אפשרות של כריתה תפקוד כבדי שמור, PS 0	נודולה יחידה או 2-3 נודולות > 3 ס"מ תפקוד כבדי שמור, PS 0	נודולה יחידה > 3 ס"מ תפקוד כבדי שמור, PS 0	נודולה יחידה > 2 ס"מ תפקוד כבדי שמור, PS 0	נודולה יחידה > 2 ס"מ תפקוד כבדי שמור, PS 0	שלב פרוגנוסטי
			3-2 נודולות > 3 ס"מ	נודולה יחידה			
				מועמד אופטימלי לניתוח			
			מועמד להשתלה	כן	לא		
			כן	לא			
טיפול	כימואמבוליזציה	אבלציה	השתלה	כריתה	אבלציה	טיפול	טיפול
הישרדות	< 2.5 שנים	< 5 שנים	< 5 שנים	< 5 שנים	< 5 שנים	הישרדות	הישרדות
3 חודשים	10 ≤ חודשים					3 חודשים	3 חודשים

איור 1. מערכת BCLC מתוקנת לדירוג ולאסטרטגיית טיפול. BSC, הטיפול התומך הטוב ביותר; PS, מצב תפקודי.*

יותר מ-60% מחולי סרטן הכבד מאובחנים במחלה בשלב מתקדם, וכתוצאה מכך זמן ההישרדות שלהם קצר. עבור HCC בשלב C, זמן ההישרדות החציוני הוא בין 4 ל-11 חודשים. עבור HCC בשלב D, זמן ההישרדות החציוני הוא פחות מארבעה חודשים (EASL Clinical Practice Guidelines, 2018).

לעומת זאת, לחולים שאובחנו במחלה בשלב מוקדם יש פרוגנוזה טובה יחסית. עבור HCC בשלב 0, עם טיפול, 70% עד 90% מהחולים ישרדו במשך 5 שנים או יותר. עבור שלב A, עם טיפול, 50% עד 70% מהחולים ישרדו במשך 5 שנים או יותר (EASL Clinical Practice Guidelines, 2018).

עם זאת, התסמינים של סרטן הכבד אינם ייחודיים, במיוחד בשלבים המוקדמים. לכן יש צורך לערוך סדרה של בדיקות כדי לבסס את האבחון, ולהעריך את מצב הכבד / הגידול האפשרי.

השאלה לפיכך היא: את מי בודקים ואיך?

בדיקות סקר ארציות לעומת בדיקות סקר ממוקדות

מעט מאוד מדינות בעולם הציגו תוכנית ארצית לבדיקת סקר לסרטן הכבד. יש כמה יוצאות דופן, כמו יפן, סיין ודרום קוריאה. במדינות אלו נטל המחלה גבוה במיוחד, בעיקר בשל שכיחות גבוהה של הפטיטיס B ו-C. לדוגמה, התוכנית הלאומית לבדיקת סקר לסרטן הכבד בדרום קוריאה מיועדת לקבוצות הנמצאות בסיכון גבוה לחלות בהפטיטיס B, בהפטיטיס C או במחלות כבד אחרות, ועושה שימוש בבדיקת אולטרסאונד לכבד ובבדיקת סרום אלפא־פטופרוטאין. תוכניות סקר במדינות אלו הוכחו כבעלות השפעה משמעותית על הורדת שכיחות סרטן הכבד (Oh, 2020).

ברוב מדינות אירופה אין בדיקות סקר לאוכלוסייה הכללית (אין הכרה בצורך בכך), אלא רק לאוכלוסיות הנמצאות בסיכון. הנחיות EASL קובעות כי מטופלים הנמצאים בסיכון גבוה לפתח HCC צריכים להיבדק לתוכניות סקר. הנחיות EASL ו-ESMO קובעות כי את בדיקות הסקר בכל האוכלוסיות הנמצאות בסיכון גבוה יבצע צוות מנוסה, ועליהן לכלול אולטרסאונד בטן כל שישה חודשים.

הנחיות EASL מזהות את הקבוצות הבאות כנמצאות בסיכון גבוה:

- חולי שחמת, דירוג Child-Pugh שלב A ו-B
- חולי שחמת, דירוג Child-Pugh שלב C - מועמדים אפשריים להשתלת כבד
- חולי HBV ללא שחמת - סיכון בינוני או גבוה ל-HCC
- חולי פיברוזיס שלב F3 ללא שחמת - בהתבסס על הערכת סיכון אינדיבידואלית

הנחיות ESMO קובעות כי בדיקות סקר נדרשות בכל החולים הסובלים משחמת, ללא קשר לאטיולוגיה שלה, כל עוד תפקודי הכבד והמחלות הנלוות מאפשרים טיפולים מרפאים או פליאטיביים (Vogel et al., 2018).

הנחיות ESMO מדגישות גם שחולי HCV ופיברוזיס מתקדם נשארים בסיכון מוגבר ל-HCC גם לאחר השגת תגובה וירולוגית מתמשכת בעקבות טיפול אנטי־ויראלי, ולכן צריכים להישאר בתוכנית מעקב.

אנו מסתמכים על הנחיות מובילות אלה, הקובעות כי יש לשפר את היישום של תוכניות בדיקות סקר לזיהוי אוכלוסיות הנמצאות בסיכון, ולשלב חולים שנמצאים בסיכון גבוה לפתח HCC בתוכניות מעקב / סקר.

שיטות סקר

נכון להיום, הדמיה היא הבחירה הראשונה לאבחון סרטן הכבד. אולטרסאונד היא שיטה מרכזית ובת קיימא למעקב אחר HCC, שכן היא מציעה אמצעי זיהוי לא פולשני ולא יקר בזמן אמת. הוכח שלמטופלים הסובלים מסרטן הכבד שעברו אולטרסאונד שלוש פעמים או יותר במהלך השנתיים שקדמו לאבחון היה סיכוי גבוה יותר להישרדות של 5 שנים (Chiang et al., 2017).

הנחיות EASL ו-ESMO קובעות כי את בדיקות הסקר בכל האוכלוסיות הנמצאות בסיכון גבוה יבצע צוות מנוסה, ועליהן לכלול אולטרסאונד בטן כל שישה חודשים.

שימוש באלסטוגרפיה בבדיקות סקר לקבוצות סיכון גדולות

פיברוזיס מתרחש כאשר הכבד נפגע באופן חזרתי ורציף. פיברוזיס בכבד עלול להיות פרוגרסיבי, ופיברוזיס מתקדם בכבד הוא גורם סיכון להתפתחות HCC. עד 90% מהמקרים מתרחשים על רקע של שחמת כבד (O'Rourke, 2018).

אלסטוגרפיה (Transient elastography) היא טכניקה לא פולשנית המשתמשת הן באולטרסאונד והן בגלים אלסטיים בתדר נמוך כדי לכמת את היקף הפיברוזיס בכבד. לפי אחד המחקרים, נוקשות כבד של יותר מ-24 kPa הייתה גורם סיכון בלתי תלוי להתפתחות סרטן כבד חדש בחולי HCV (Ebrahim et al., 2020).

ייתכן שיש ערך לבדיקת חולים נוספים שנמצאים בסיכון פיברוזיס בכבד - למשל חולי הפטיטיס C או חולים הסובלים ממחלת כבד שומני - כדי לזהות את אלו שנמצאים בסיכון גבוה לסרטן הכבד.

יוזמת LiverScreen (פרויקט במימון אירופי ובהשתתפות ELPA) שמה לה למטרה להקים תוכנית בדיקות סקר ממוקדת, קלה ליישום וחסכונית לאיתור פיברוזיס בכבד בקבוצות מהאוכלוסייה הכללית הנמצאות בסיכון גבוה, באמצעות בדיקת אלסטוגרפיה.

התוצאות מיוזמת LiverScreen יעזרו לנו להבין את התרומה של גישה זו, ואם כדאי לאמץ אותה כפרקטיקה כללית בכל מדינות אירופה.



המלצות:

- לשפר את יישום תוכניות בדיקות הסקר לזיהוי אוכלוסיות שנמצאות בסיכון, בהתאם להנחיות EASL ו/או ESMO. מומלץ לכלול בתוכניות המעקב / הסקר מטופלים הנמצאים בסיכון גבוה לפתח HCC. כל מי שנכלל בסיכון גבוה צריך להיבדק בבדיקות אולטרסאונד בטן מדי 6 חודשים.
- לעקוב אחר התוצאות של יוזמת LiverScreen כדי ללמוד אם בדיקת אלסטוגרפיה (transient elastography) לקבוצות שנמצאות בסיכון גבוה ביחס לאוכלוסייה הכללית היא בדיקת סקר תקפה לגילוי של פיברוזיס מתקדם בכבד.

4. מיטוב הטיפול

טיפול רב־תחומי

צוותים רב־תחומיים זוכים להכרה נרחבת כשיטה מומלצת לטיפול בסרטן, והם רלוונטיים במיוחד לטיפול ב־HCC. כיוון שרוב מקרי ה־HCC מתפתחים על רקע מחלת כבד כרונית, הסיכון למוות קשור הן לגידולים והן לגורמים שאינם קשורים לגידולים (Naugler et al., 2019). אין אסטרטגיית טיפול יחידה שמתאימה לכל החולים ב־HCC, ולכן יש צורך בגישה רב־תחומית שתתאים את תוכנית הטיפול לנטל הגידול, להיקף הגרורות, לחומרת אי־ספיקת הכבד, למצבים רפואיים נלווים, למצב התפקודי, לתסמינים הקשורים לסרטן ולהעדפות המטופל (Wang et al., 2017).

גישה רב־תחומית הוכחה כקשורה לשיפור ההישרדות של חולי סרטן הכבד (Sinn et al., 2019). נוסף על כך, יש לקחת בחשבון שהגידול עלול להתקדם, והמטופלים יזדקקו לטיפול עוקב (sequential therapy).

הגישה הטובה ביותר לייעול הטיפול ב־HCC היא צוות ליבה רב־תחומי לגידולים בכבד, שיהיה מורכב מהמטולוגים, פתולוגים, רדיולוגים התערבותיים, אונקולוגים, מנתחי כבד והשתלות, צוות סיעוד ורופאים כלליים (Siddique et al., 2017). הנחיות ה־EASL קובעות כי הדיון על כל חולה סרטן כבד צריך להיעשות בצוותים רב־תחומיים, כדי להקיף את אפשרויות הטיפול השונות ולהתאימן באופן מלא (EASL Clinical Practice Guidelines, 2018).

עם זאת, זהו אתגר הדורש שינויים ארגוניים ותרבותיים, וחייב להיות מובל על ידי מנהלי בריאות מוכשרים, שידעו לשפר את עבודת הצוות בתוך הארגונים שלהם (Specchia et al., 2020). ההערכה היא שגישת הצוות הרבת-תחומי אינה מיושמת כיום באופן אחיד בכלל מדינות אירופה.



המלצות:

- להבטיח הזדמנות שווה לטיפול במחלה בעזרת צוות רב-תחומי שיכלול המטולוגים, פתולוגים, רדיולוגים התערבותיים, אונקולוגים, מנתחי כבד והשתלות, צוות סיעוד ורופאים כלליים.
- לחקור את הפוטנציאל שיש לייעוץ מקוון במילוי פערים בעבודת צוותים רב-תחומיים.

טיפול

טיפול נכון שניתן בזמן הנכון יכול לשפר את ההחלמה, את ההישרדות ואת איכות החיים של חולי סרטן הכבד. הטיפול הטוב ביותר בסרטן הכבד הוא רב-תחומי, והאפשרויות לטיפול רב-מודאלי נבחרות בדרך כלל על בסיס אינדיבידואלי, בהתאם ליחסי הגומלין המורכבים שבין השלב שבו מצוי הגידול ובין היקף מחלת הכבד שבבסיסו, וכן לפי הבריאות הכללית של המטופל.

המודאלים העיקריים לטיפול בסרטן כוללים ניתוח; גישות מקומיות, כגון: כימואמבוליזציה טרנסקטריאלית (TACE) וטיפול קרינה פנימית סלקטיבית (SIRT); טיפולים לא סיסטמיים, כגון: טיפולי הקרנות; וטיפולים סיסטמיים באמצעות חומרים פרמצבטיים למחלה מתקדמת יותר.

ישום גישת 'מהלך החיים' (life course) עבור חולי סרטן הכבד, פירושו גישה נוחה לטיפולים לכל אורך רצף הטיפולים, במיוחד כיוון שרוב החולים בסרטן הכבד יזדקקו לטיפולים עוקבים.

אולם הפערים החברתיים-כלכליים והאזוריים בין מדינות אירופה בנוגע לטיפול בסרטן הכבד מעוררים דאגה. הפערים בין מדינות אירופה משמעותיים, הן מבחינת שיעור הזמינות הכולל של תרופות והן מבחינת הזמן עד שהן זמינות (Newton et al., 2021). המצב הוחמר בשל מגפת הקורונה, שהייתה לה השפעה שלילית משמעותית על חולי סרטן ועל יכולת הגישה שלהם לטיפול (Vintura, 2021).

לא מפתיע לגלות ששיעורי ההישרדות של חולי HCC עם יכולת גישה קלה לטיפול גבוהים יותר, מצב שככל הנראה משקף שיפור מתקדם ביעילות שירותי הבריאות המוצעים לחולים אלו (Mazucco et al., 2021).

האתגרים של השתלת כבד עקב מחסור בתרומת איברים הם ברורים, אך כל שאר אפשרויות הטיפול שנכללות בהנחיות הטיפול ב-EASL צריכות להיות זמינות לכל החולים.

תוכנית האיחוד האירופי למאבק בסרטן מציעה פלטפורמה אירופאית לשיפור הגישה לטיפול סרטן, כמו גם תמיכה בכוח העבודה העוסק בסרטן בעזרת תוכנית הכשרה בין-תחומית.

התוכנית כוללת תכנון ובדיקה של מודלים לשיתוף פעולה הדוק יותר בין בעלי עניין, ומינוף, איגוד ושיתוף של נתונים קיימים באמצעות כלים דיגיטליים חדשים.



המלצות:

- לוודא שהנחיות הטיפול של EASL / ESMO מיושמות במלואן במידת האפשר, ולדאוג לכך שהטיפול לא יתעכב במהלך ההערכה, בזמן שהגידול עלול להתקדם במהירות.
- להעריך את התוצאות ואת ההמלצות של התוכנית למאבק בסרטן של האיחוד האירופי / פלטפורמת האיחוד האירופי, לשפר את הגישה לתרופות לסרטן, וללמוד אילו אלמנטים אפשר ליישם בסרטן הכבד כדי לשפר גישה כבר בשלב מוקדם.



5. מיטוב המעורבות וההעצמה של המטופלים

אוריינות בריאות ותמיכה

מצב חברתי-כלכלי קשור לתוצאות הטיפול בסרטן הכבד. חסך אזורי והשכלה נמוכה קשורים לסיכון גבוה עד פי 2 (בדרך כלל בסביבות 1.5) לסרטן הכבד (Mihor et al., 2020).

אוריינות בריאות היא אסטרטגיית העצמה קריטית להגברת השליטה של אנשים על בריאותם, על יכולתם לחפש מידע ועל יכולתם לקבל אחריות.

אוריינות בריאות הוכחה כנמצאת ביחס ישר לתוצאות הטיפול. למשל, בחולים שעברו השתלת כבד, נמצא כי אוריינות בריאות מוגבלת קשורה ליותר אשפוזים ולתוצאות טיפול פחות טובות (Serper et al., 2015).

כמו כן, צוין כי עבור אנשים הסובלים מהפטיטיס B, מהפטיטיס C ומשחמת הכבד, מפגשי לימוד פשוטים אך רשמיים שיפרו משמעותית את הידע שלהם על מחלות הכבד שלהם (Surjadi et al., 2011; Mohamed et al., 2012; Volk et al., 2013).

המורכבות של HCC יכולה להוביל לחוסר עקביות בתיאור המחלה ובפירושה. נכון לעכשיו, השימוש בטרמינולוגיה משתנה בין מדינות אירופה עלול להוביל לבלבול המטופלים.

אחד הגורמים הקובעים את אוריינות הבריאות הוא היכולת להשיג מידע בריאותי בסיסי ולעבדו - נוחות הקריאה היא מדד מרכזי לתקשורת עם מטופלים (Gulati et al., 2018).

זה המקום שבו לארגוני חולים יש תפקיד חשוב. ארגוני חולים המתמקדים במחלות כבד ובסרטן הכבד יכולים לספק שפע של מידע ותמיכה לחולים. מידע כזה נכתב על ידי צוות מיוחד המשתמש בשפה קלה להבנה, וכל החומרים נבדקים על ידי מומחי רפואה ומטופלים.

נוסף על כך, ארגוני חולים יכולים להפגיש בין חולי סרטן הכבד, וכך לאפשר את אחת הדרכים הטובות ביותר להעברת מידע ותמיכה - קשר ישיר בין המטופלים.

תחום אחרון שכדאי לשקול הוא הסיכון המוגבר לפתח סרטן כבד בקרב אנשים עם היסטוריה משפחתית של סרטן הכבד. מחקר אחד הראה שבקרב אנשים עם היסטוריה משפחתית חיובית של סרטן הכבד, הסיכון לחלות בעצמם ב-HCC גדל פי 2 עד 3 (Turati et al., 2012). חיוני שבני משפחה של חולים בסרטן הכבד יידעו את רופאי המשפחה שלהם בהיסטוריה המשפחתית שלהם.



המלצות:

- להשתמש במינוח אחיד בנושא סרטן הכבד בכל אירופה.
- לוודא שחולי סרטן הכבד, כמו גם המטופלים בהם ובני משפחתם, יכירו את ארגוני החולים הפועלים במדינה שלהם, מייד עם קבלת האבחון. אם אין ארגונים כאלה במדינה שלהם, יש להפנות אותם אל DiCE/ELPA.
- להעלות את המודעות לסיכון מוגבר לסרטן הכבד בקרב בני משפחה, ולעודד אותם לשתף במידע זה את רופאי המשפחה.

מעורבות המטופלים במחקר

למעורבות פעילה של המטופלים בחקר הסרטן יש השפעה חיובית, הן על המטופלים והן על קהילת המחקר, ותחום חקר סרטן הכבד אינו יוצא דופן.

גישה שיתופית בין החוקרים למטופלים מאפשרת לזהות ולהבין את הצרכים, את הפערים ואת סדרי העדיפויות במסלול הטיפולי שעוברים חולי סרטן הכבד. התוצאה היא דחיפה של המחקר הבסיסי בסרטן הכבד לעבר תגליות של מחקר תרגומי, והפקת תרופות וטיפולים יעילים יותר לחולים.

שיתוף שיטות רפואיות טובות ישפר את החוויה של חולי סרטן הכבד. השימוש בחוויות שהמטופלים מדווחים עליהן מניסיונם, לצד צורות אחרות של משוב מטופלים, יאפשר תובנות חשובות בנוגע לזיהוי השירותים הטובים ביותר עבור המטופלים, ומיקוד מאמצי שיפור השירות.

מעורבות רבה יותר של המטופלים במחקר תחשוף אתגרים וחסמים שכלל המטופלים חווים.



המלצות:

- לוודא שחקר סרטן הכבד משלב את נקודת המבט של המטופל, כגון: מטרות המשקפות את תוצאות הטיפול המשמעותיות ביותר עבור המטופלים.
- לוודא את קיומה של גישה מערכתית לאיסוף חוויות וצרכים של מטופלים בעולם האמיתי, לכל אורך המסלול הטיפולי.

מסקנות

בגילוי הדעת הנוכחי הצענו מערך של המלצות מדיניות להתמודדות עם סרטן הכבד, הנחלק לחמישה תחומים מרכזיים. המטרה היא מיטוב הידע, המניעה, האבחון המוקדם והטיפול, וכן המעורבות וההעצמה של המטופלים.

אנו מאמינים שהתמקדות בתחומים אלה, שאין להם עדיין מענה מספק, תוביל לשיפורים משמעותיים בתוצאות הטיפול בחולי סרטן הכבד.

אנו ב-DiCE וב-ELPA קוראים לכל בעלי העניין ברחבי אירופה לשלב זרועות, כדי להבטיח יישום של השיטות המומלצות בכל שלב של המסלול הטיפולי, בכל אחת מהמדינות, וכך להעניק לכל מטופל את ההזדמנות הטובה ביותר לתוצאת טיפול חיובית.

ביחד, נוכל להבטיח שכולם יקבלו גישה לטיפול המיטבי המומלץ, ושאיף מטופל לא יישאר מאחור.

עריכה מדעית והתאמה לישראל: פרופ' זיו בן ארי, מנהלת המרכז למחלות כבד, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

מסמך המקור אשר תורגם במימון של רוש פרמצבטיקה ישראל

מסמך זה התאפשר הודות לתמיכה הכספית של Astra Zeneca, Ispen, BMS, Gilead, Roche ו-Novartis. למממנים לא היה תפקיד בתוכן או בעיצוב מסמך זה.

©Digestive Cancers Europe, 2021

©European Liver Patients' Association, 2021

מותר לשכפל, לאזכר ולתרגם מסמך זה ותכניו ללא תשלום, ובתנאי שיצוין המקור.

למידע נוסף

DiCE: www.digestivecancers.eu +32 491 760 04 54

ELPA: www.elpa.eu +32 478 155 224

- Abdel-Rahman O, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017;10:245–254.
- Bañales JM, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557–588.
- Barrera-Saldaña HA, Fernández-Garza LE, Barrera-Barrera SA. Liquid biopsy in chronic liver disease. *Ann. Hepatol*. 2020;20:100197.
- British Liver Trust. People with six deadliest cancers have ‘outrageous’ 14 per cent chance on average of living for five years. 2017. Available from: <https://britishlivertrust.org.uk/less-survivable-cancers/>
- Campbell PT, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, Diabetes, and Risk of Liver Cancer for U.S. Adults. *Cancer Res*. 2016;76:6076–6083.
- Cancer Research UK, 2015. Liver cancer risk. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/liver-cancer/risk-factors>
- Cartledge CR, et al. The utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma: review of urine-based 1H-NMR studies – what the clinician needs to know. *Int J Gen Med*. 2017;10:431–442.
- Chiang JK, Chih-Wen L, Kao YH. Effect of ultrasonography surveillance in patients with liver cancer: a population-based longitudinal study. *BMJ Open*. 2017;7:e015936.
- Ebrahim AE, et al. Role of Fibroscan for early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C cirrhotic patients. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51:134.
- ECIS - European Cancer Information System. Incidence and mortality cancer estimates in 2020 in Europe for all cancer sites. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma
- European Association for the Study of the Liver. *Clinical Practice Guidelines*. 2018;69:182–236.
- Eurocare 2020. World Cancer Day 2020 - Let's talk about alcohol. Available from: <https://eurocare.org/cares.php?sp=alcohol-and-health&ssp=world-cancer-day-2020-let-039-s-talk-about-alcohol>
- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3:1683–1691.
- Gulati R, Nawaz M, Pysopoulos NT. Health literacy and liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;11:48–51.
- Healio. Alcohol intake highest in Europe, increasing digestive cancer risks. 2017. Available from : <https://www.healio.com/news/hepatology/20170703/alcohol-intake-highest-in-europe-increasing-digestive-cancer-risks>
- Hofmarcher T, Lindgren P. The cost of cancer of the digestive system in Europe. *IHE report*. 2020;6. IHE: The Swedish Institute for Health Economics, Lund, Sweden.
- Kanwal F, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153:996–1005.e1.

- Li L, et al. The association of liver function and quality of life of patients with liver cancer. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:66.
- Lin L, Yan L, Liu Y, Qu C, Ni J, Li H. The Burden and Trends of Primary Liver Cancer Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2017 at the Global, Regional, National, Age, and Sex Level Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Liver Cancer.* 2020;9:563–582.
- Llovet JM, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(6).
- Mazzucco W, et al. Does access to care play a role in liver cancer survival? The ten-year (2006–2015) experience from a population-based cancer registry in Southern Italy. *BMC Cancer.* 2021;21:307.
- Mihor A, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: a comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiol Oncol.* 2020;54:1–13.
- Mohamed R, et al. Knowledge, attitudes and practices among people with chronic hepatitis B attending a hepatology clinic in Malaysia: a cross sectional study. *BMC Public Health* 2012;12:601.
- Naugler WE, et al. Building the multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:827–835.
- Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. April 2021. Available from: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
- Oh CM. Bridging the Gap between Evidence and Real-World Practice for Liver Cancer Screening in South Korea. *Gut Liver.* 2020;14:5–6.
- O'Rourke JM, et al. Carcinogenesis on the background of liver fibrosis: Implications for the management of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24:4436–4447.
- Pimpin L, et al. EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69:718–735.
- Serper M, et al. Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2015;21:22–28.
- Sharma S, et al. Immigration and viral hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:515–522.
- Shyamala K, Girish HC, Murgod S. Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4:5–11.
- Siddique O, et al. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:95–100.
- Sinn DH, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS ONE.* 2019;14:e0210730.
- Smith 2014. Europeans Are Getting Fatter, Just Like Americans. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2014/05/09/311116522/europeans-are-getting-fatter-just-like-americans>
- Specchia, ML, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:73.
- Surjadi M, et al. Formal patient education improves patient knowledge of hepatitis C in vulnerable populations. *Dig Dis Sci.* 2011;56:213–219.
- Turati F, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2012;55:1416–25. UK Office for National Statistics. Cancer survival by stage at diagnosis for England, 2019.

- Vintura, 2021. Every day counts – The impact of COVID-19 on patient access to cancer care in Europe. Available from: https://digestivecancers.eu/wp-content/uploads/2021/05/EFPIA_report_Every-day-counts-COVID19-Addendum_digital-V10.pdf
- Vogel A, et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:871–873.
- Vogel A, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Gastrointestinal Cancers.* 2018;29:IV238–IV255.
- Volk ML, Fisher N, Fontana RJ. Patient knowledge about disease self-management in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:302–305.
- Wang C, et al. Clinical application of multidisciplinary teams in tumor therapy. *Chin J Cancer Res.* 2017;29:168–170.
- Ward JW, Hinman AR, Alter HJ. Time for the Elimination of Hepatitis C Virus as a Global Health Threat. *The Liver: Biology and Pathobiology*, Sixth Edition, 2020; Chapter 70. Wiley Online Library.
- WHO 2021 Data and statistics <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics>
- WHO 2019 <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/in-europe,-people-continue-to-consume-more-alcohol-than-in-any-other-place-in-the-world>
- WHO Tobacco 2019 <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2019/european-tobacco-use-trends-report-2019-2019>
- WHO 2018 <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/news/news/2018/7/universal-access-to-testing-and-treatment-is-key-to-eliminate-viral-hepatitis>
- WHO 2017 https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/348222/Fact-sheet-SDG-viral-hepatitis-FINAL-en.pdf
- WHO HBV 2017 <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/news/news/2017/04/hepatitis-b-vaccination-has-dramatically-reduced-infection-rates-among-children-in-europe,-but-more-is-needed->