

# Kombinált interferon-ribavirin kezelés és a hepatocellularis carcinoma előfordulása

LENGYEL GABRIELLA DR. ■ FEHÉR JÁNOS DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatocellularis carcinoma (HCC) a halálhoz vezető rosszindulatú daganatos betegségek között a hatodik leggyakoribb megbetegedés a világon. Az esetek döntő részében (80–90%) májcirrhosis talaján alakul ki. A cirrhosis fő oka a krónikus B- és C-vírus-fertőzés, valamint a tartós alkoholfogyasztás. A kóroki tényezők kezelése, megszüntetése csökkenti a HCC kockázatát. A szerzők összefoglalják azokat az irodalmi adatokat, amelyek a modern antivirális kezelés hatását vizsgálják a HCC előfordulására. Megállapítható, hogy az antivirális kezelés (interferon és nukleozidanalóg készítmény) akkor is csökkenti a HCC előfordulási gyakoriságát és a HCC kuratív kezelés utáni kiújulását, amikor az antivirális terápia nem eredményezi a vírus eliminációját. Elősegítheti a HCC kockázatának csökkenését a redox status egyensúlyának biztosítása is.

**Kulcsszavak:** hepatocellularis carcinoma, májcirrhosis, alkohol, hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus, antivirális kezelés

## Combined interferon, ribavirin treatment and the occurrence of hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cause of cancer-related death worldwide. Primary hepatocellular carcinoma can be found most frequently (80–90%) in patients with liver cirrhosis. The most frequent causes of liver cirrhosis are chronic hepatitis B and C virus infections and chronic alcohol consumption. The treatment and elimination of the etiological factors decreases the risk of HCC. The authors summarize the literary data, where effect of modern antiviral treatment has been examined according to the occurrence of HCC. It can be stated, that the antiviral therapy (interferon and nucleoside analogues) is able to decrease the risk of HCC or the recurrence of the tumor after curative treatment of HCC, in case of non responder state, as well. Drugs used for the insurance of equilibrium in redox state can also help in the decrease of HCC risk.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, alcohol, hepatitis B virus, hepatitis C virus, antiviral treatment

(Beérkezett: 2010. május 18.; elfogadva: 2010. május 27.)

### Rövidítések

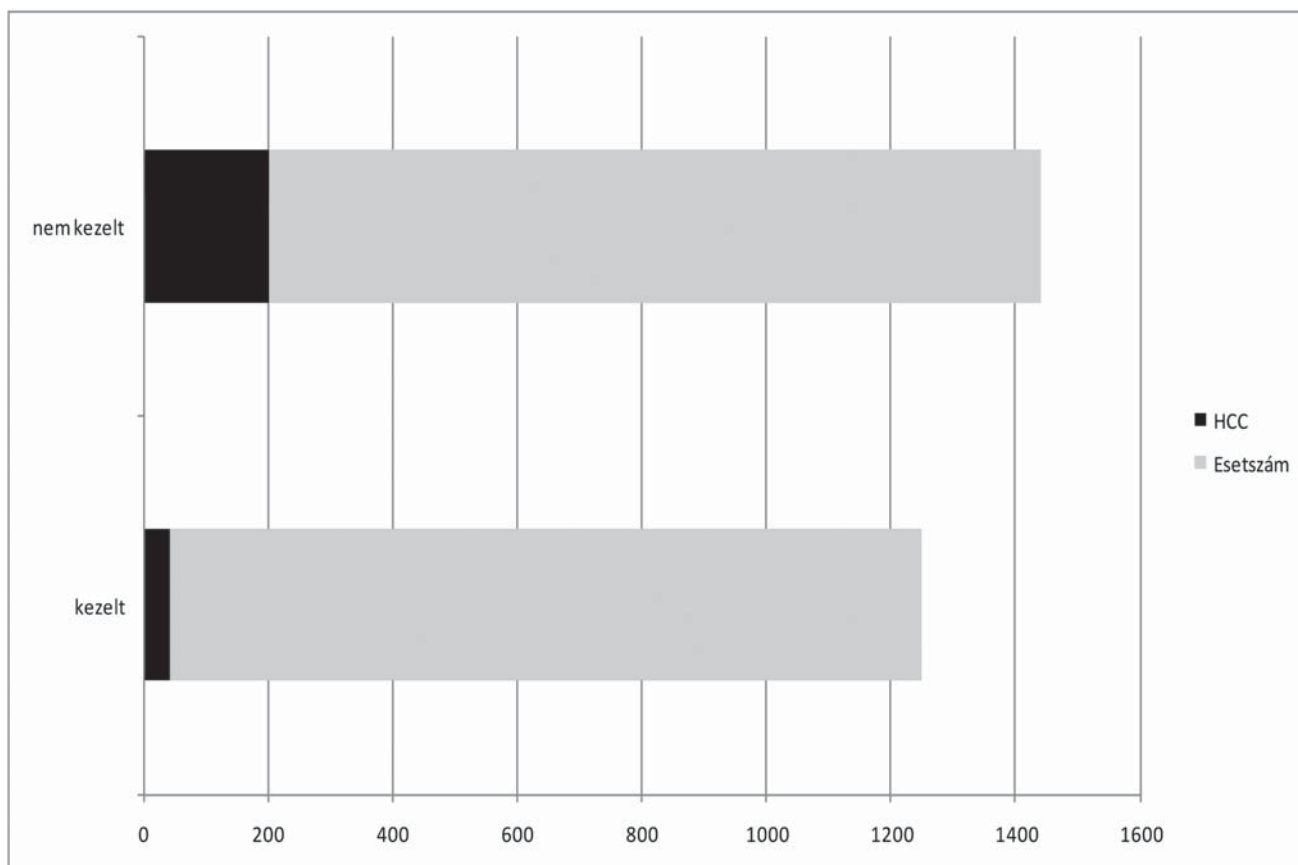
ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; NR = nem reagáló; SVR = tartós vírusválaszt mutató

A hepatocellularis carcinoma (HCC) jelentős terhet jelent az egészségügynek, mert világviszonylatban a hatodik leggyakrabban előforduló rákos megbetegedés, és harmadik helyen áll a rosszindulatú daganatok okozta halálzási statisztikában [1, 2, 3]. Az esetek döntő részében májcirrhosis talaján alakul ki. A HCC Ázsia keleti részén és Közép-Afrikában a leggyakoribb, ugyanezen helyeken a legnagyobb a hepatitis B-vírus- (HBV-) és a hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzöttség is [2, 4, 5]. Külö-

nösen nagyszámú a HCC okozta halálozás Kína, Japán, Délkelet-Ázsia és Dél-Európa területén [2, 5].

A HCC epidemiológiáját számos tényező befolyásolja. Ezek egy része genetikailag meghatározott, más része pedig a környezeti tényezők hatására következik be [5]. A hepatitis B- és C-vírus oki szerepe a patogenezisben bizonyított. Alkoholos eredetű májcirrhosisos betegeknel a hepatocellularis carcinoma előfordulási gyakorisága az irodalmi hivatkozásokban különböző, 3–15% körül van [6, 7]. Egészséges májban kialakuló HCC ritkaságnak számít [8]. Jelentős különbségek találhatók az etnikai csoportok között, továbbá a betegség kialakulásában szerepet játszó kóroki tényezők előfordulása ugyancsak hatással van a HCC megjelenésére.

Már a múlt század végén megfigyelték, hogy krónikus HBV-, illetve HCV-fertőzéskor lényeges különbség



1. ábra | A hepatocellularis carcinoma megelőzése antivirális kezeléssel HBV és HCV okozta májcirrhosisban (*Baffis és mtsai* után módosítva)

található a HCC előfordulásában az interferonnal kezelt és nem kezelt betegek között. *Baffis és mtsai* [9] összegyűjtötték és analizálták az addigi irodalomban közölt eseteket, a betegeket hagyományos interferonnal kezelték, az esetek egy részében csak monoterápiát kaptak. Eredményeiket általunk módosított ábrán (1. ábra) szemléltetjük. Látható, hogy az antivirális kezelésben részesülteknél lényegesen kisebb arányban alakult ki HCC, összehasonlítva a nem kezelt esetekkel.

## Célkitűzés

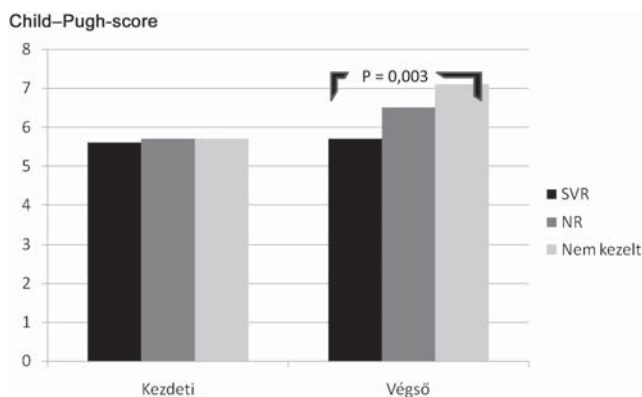
Tekintettel arra, hogy HBV- és HCV-fertőzés esetén a krónikus hepatitisből a májcirrhosis kialakulásáig 15–30 év is eltelhet, valamint az utóbbi évtizedben lényegesen hatásosabb interferon- (peginterferon-) kezelés és nukleozidanalóg kombináció került forgalomba, érdeemesnek láttuk áttekinteni és analizálni a legfrissebb szakirodalmat a HCC kialakulásáról, az antivirális kezelést kapók és abban nem részesültek adatainak összehasonlítását. A nemzetközi PubMed hálózat adatbázisában e témával (HBV, HCV, HCC) foglalkozó klinikai tanulmányokat és összefoglaló referátumokat dolgoztuk fel (2010. február 1.). A HBV-fertőzés korszerű antivirális kezelésével 135 tanulmány (közülük 57 összefoglaló referátum), a HCV-fertőzött betegek kombinált interferon (hagyományos és pegilált) és ribavirin kezelésével

1692 közlemény (261 összefoglaló referátum) foglalkozott. Munkánkhoz csökkenteni kellett a részletesen feldolgozandó tanulmányok számát, 25 tudományos munka adatait dolgoztuk fel, amelyekben 5000 beteg fent leírt szempont szerinti analizisét végezték el. A tanulmányok közül 14 közleményben az elemzés kiterjedt a tartós vírusválasz (SVR), a nem reagálók (NR) és a HCC összefüggésének vizsgálatára. Három tanulmány a fenntartó interferonkezelés és HCC-kialakulás kérdéskörét vizsgálta. Egy tanulmányban a laphámsejtes carcinoma antigén (squamous cell carcinoma antigén: SCCA) expresszióját is figyelték az ellenőrzés során.

## Eredmények

### Hepatitis C-vírus-fertőzés

*Jeong és mtsai* [10, 11] részletesen vizsgálták radikális HCC-eltávolítást követően a 24 hetes interferon-, valamint az alacsony dóziszú fenntartó interferonkezelés hatását a HCC kiújulására. Negyvenkettő HCV-fertőzött beteg esetén találtak primer HCC-t, akiket kuratív (reszekció és/vagy intervenciós radiológiai) kezelésben részesítettek, majd a műtétet követően 24 héten át alkalmaztak interferonkezelést. A kontrollcsoport 42 HCV-fertőzött egyénből állt, akiknél ugyancsak megtörtént a HCC kuratív kezelése [10]. Bár az elsődleges

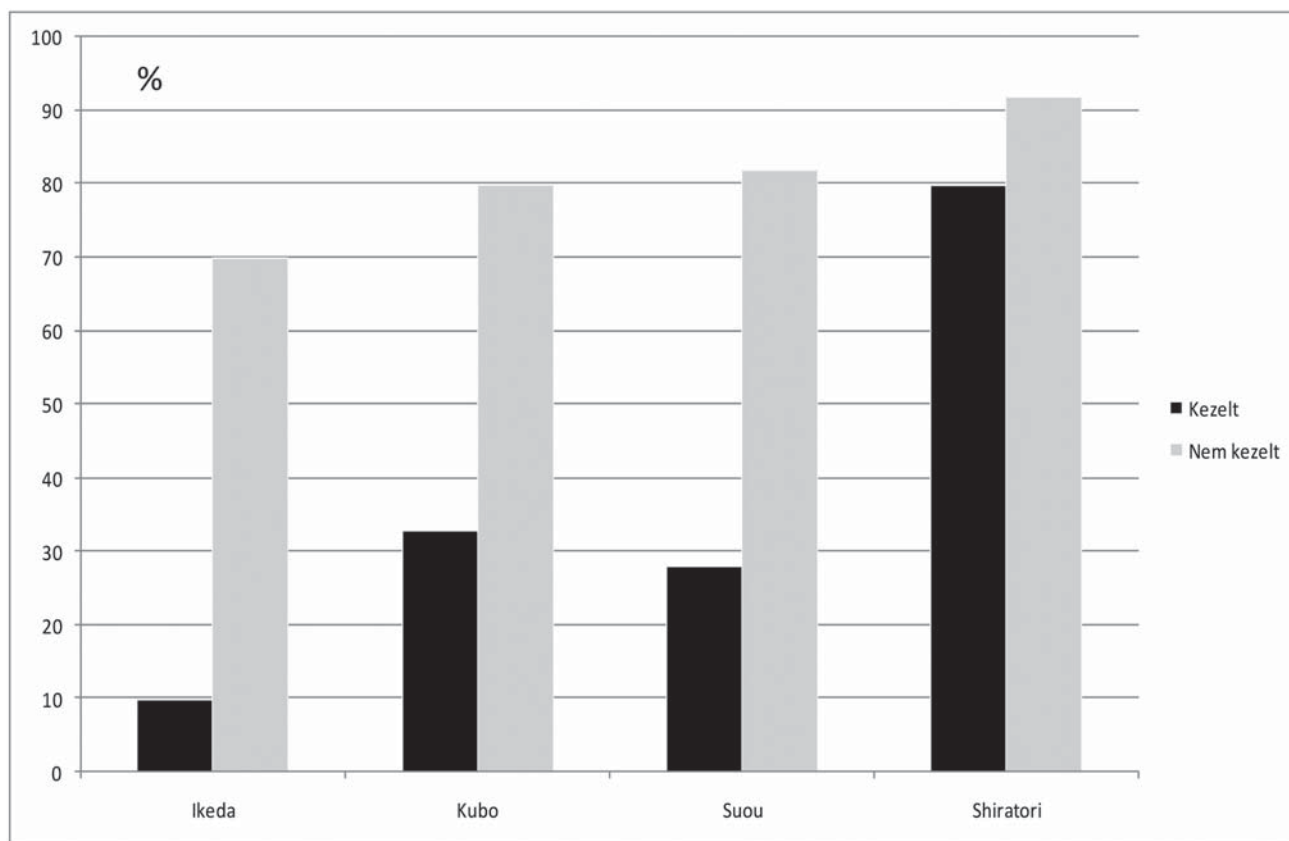


2. ábra | Az interferonterápia hatása a HCC kuratív kezelését követően a Child-Pugh-score alapján (Jeong és mtsai után módosítva)

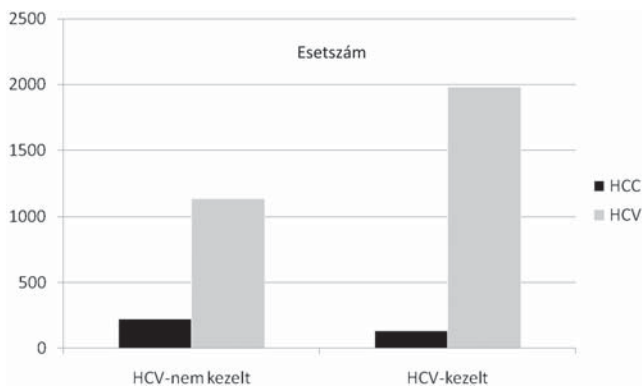
daganatképződést illetően nem volt jelentős különbség az interferonnal kezelt és nem kezelt betegek között, a HCC másodlagos kiújulását megfigyelve különbséget találtak (2. ábra). Az interferonra nem reagálóknál (NR) kisebb mérvű (nem szignifikáns), a tartós választ adóknál (SVR) statisztikailag szignifikáns különbséget észleltek a másodlagos HCC-kiújulásban. A szerzők aláhúzzák véleményükben, hogy HCV-pozitív cirrhosisban kialakuló HCC kuratív kezelése után javasolt az interferonkezelés. SVR esetén jelentősen kevesebb a daganatrecidíva, de NR-esetekben is csökken a kiújulás kockázata.

A fenti munkacsoport tagjai másik közleményükben [11] azt tanulmányozták, hogy milyen hatással van a kis dózisu interferonkezelés a HCC-recidívára, kuratív kezelést követően. Jóllehet, sem az elsődleges HCC-recidíva, sem a másodlagos recidíva tekintetében nem volt lényeges különbség a kis dózisu interferonnal kezelt, illetve nem kezelt csoportok között, azonban jelentős eltérést találtak a cirrhosis Child-Pugh-score vonatkozásában. Vizsgálataik megerősítették, hogy a kezelt csoportban a májban levő cirrhoticus folyamat progressziója lassult, a Child-Pugh-score változatlan maradt, míg a nem kezeltéknél a score jelentősen nőtt.

Ishikawa [12] tanulmányában összefoglalja saját klinikai vizsgálatának eredményeit, valamint kritikusan elemzi az irodalomban található japán közleményeket, amelyek az interferonterápia szerepével foglalkoznak a HCC-preveniót illetően. Saját klinikai megfigyeléseit 165 HCV-pozitív beteg adatainak feldolgozásával ismerteti. Lényegesnek tartja, hogy mindazon külső tényezők csökkentése szükséges, amelyek szerepet játszhathatnak a hepatocarcinogenesisben. Továbbá megállapítja, hogy az interferon (különösen a hatásosabb peginterferon) -kezelés csökkenti a HCC kockázatát, tartós alkalmazása a HCC-ablatív kezelést követően csökkenti a recidíva lehetőségét. Külön előnye munkájának, hogy összegyűjti az eddigi, evvel a témával foglalkozó japán közleményeket, és azok elemzésével is foglalkozik. Egy korábbi közleményben [13] azt figyelték meg, hogy a



3. ábra | A fenntartó interferonkezelés hatása a HCC-kiújulásra Japánban (Ishikawa után módosítva)



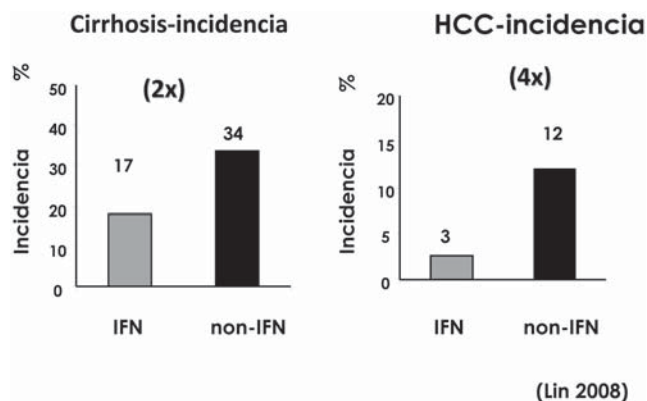
4. ábra | Az interferonkezelés hatása a HCC kialakulására HCV okozta májcirrhosisban (Lodato és mtsai anyaga alapján)

HCC eltávolítása után csak az interferonnal kezelt betegekben csökkent az AST- és az ALT-érték, a nem kezelt betegekben a hepatocytaszétesésre utaló enzimek kórosak maradtak. Ennek alapján feltételezik, hogy a szöveti aktivitás elősegíti a hepatocarcinogenezist [14]. A 3. ábrán szemléltetjük a legfontosabb japán adatokat [13, 15, 16, 17]. Látható, hogy három esetben szignifikánsan csökkent a HCC-recidíva, és csak egy esetben nem volt ez a csökkenés szignifikáns. Shiratori és mtsai [17] tanulmányában is kevesebb volt a HCC-kiújulás azokban az esetekben, amikor a betegek a második vagy harmadik terápiás programban részesültek. A szerzők megfigyeléseik alapján meggyőződéssel állítják, hogy a HCC kuratív kezelése után, HCV-pozitív egyéneknél az interferon jelentős tényező a HCC-kiújulás megelőzésében. Kis dózisu interferonkezelés csökkenti a HCC-kiújulás veszélyét [18].

Lodato és mtsai [19] igen jelentős számú szerzőtől gyűjtötték össze a HCV-pozitív betegek adatait. Retrospektív módon vizsgálták, milyen hatással volt az interferonkezelés a HCC megjelenésére, összehasonlítva azon egyénnel, akik ilyen terápiát nem kaptak. A 4. ábra szemlélteti, hogy az interferonkezelés egyértelműen csökkentette a HCC kialakulásának előfordulását. Ez még akkor is megfigyelhető volt, amikor a betegek az interferonkezelésre nem reagáltak (NR). Megállapítják, hogy a HCV-pozitív egyéneknél, krónikus hepatitis esetén, az interferonterápiának helye van mind a primer, mind a szekunder HCC-prevencióban.

### Hepatitis B-vírus-fertőzés

A HCC kockázata HBV-fertőzés esetén igen nagy, 50–100-szoros a nem fertőzött egyénekhez hasonlítva. Az aktív immunizálás jelentős mértékben csökkenti a HBV-fertőzés gyakoriságát, ezáltal a HCC kialakulását is. Az irodalmi adatok alátámasztják, hogy amennyiben a fertőzés fennáll, az antivirális kezelés – hasonlóan a HCV-fertőzéshez – mérsékli a HCC kialakulásának kockázatát [9, 19, 20] (5. ábra). A HCC mortalitását jelen-



5. ábra | Az interferonkezelés hatása krónikus B-hepatitisben a cirrhosis és a HCC kialakulására (Lin és mtsai, 2008)

tős mértékben növeli a HBV jelenléte. Minél nagyobb a vírusszám, annál nagyobb a halandóság [21].

### Egyéb lehetőségek a prevencióra

A primer HCC kialakulásában az alkoholfogyasztás, a rendszeres dohányzás, a diabetes mellitus – különösképpen a nem inzulindependens diabetes –, az obesitas és a nem alkoholos steatohepatitis ugyancsak fontos patogenetikai tényező. Mindezek másfél-háromszoros arányban növelik a HCC kockázatát. E folyamatban jelentős szerepe van az inzulinrezisztencia növekedésének és az ezzel együttjáró molekuláris biológiai változásoknak. Amennyiben ezek a folyamatok HBV- vagy HCV-fertőzéssel társulnak, a krónikus hepatitis progressziója még gyorsabb, a HCC kialakulásának kockázata nagyobb. A megelőzésben fontos ezen kockázati tényezők csökkentése is.

A hepatocarcinogenesis prevenciójában szerepe lehet a kiváltó okok megszüntetése és a sikeres antivirális kezelés mellett az oxidatív/redox status egyensúly biztosításának is. Számos ezt megerősítő adat található az irodalomban azokban a tanulmányokban, amelyekben a reszverastrol [22], a kvercetin [23], a silymarinnal [24] és az urzodeoxikólsavval [25] végeztek vizsgálatokat.

### Következtetések

A hepatocellularis carcinoma a halálhoz vezető rosszindulatú daganatos betegségek között a hatodik leggyakoribb megbetegedés világszerte. Az esetek döntő részében (80–90%) májcirrhosis talaján alakul ki. Kifejlődésében egyaránt szerepet játszanak a genetikai tényezők és a környezeti hatások. A kóroki tényezők kezelése, illetve megszüntetése csökkenti a HCC kockázatát. Az irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy az antivirális terápia (interferon- és nukleozidanalóg készítmény) akkor is csökkenti a HCC kockázatát vagy a HCC kuratív eltávolítása utáni kiújulást, amikor az antivirális kezelés nem

eredményezi a vírus eliminációját. Elősegítheti a HCC kockázatának csökkenését a redox status egyensúlyának biztosítására adott szerek alkalmazása is.

## Irodalom

- [1] *Evans, T., Stein, C.* (eds.): The World Health Report 2003. World Health Organisation, Geneva, 2003.
- [2] *Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. és mtsai:* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005, 55, 74–108.
- [3] *El-Serag, H. B., Rudolph, K. L.:* Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007, 132, 2557–2576.
- [4] *Fehér J., Lengyel G.* (szerk.): *Hepatológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.
- [5] *Schütte, K., Bornschein, J., Malferttheiner, P.:* Hepatocellular carcinoma – epidemiological trends and risk factors. *Dig. Dis.*, 2009, 27, 80–92.
- [6] *Hassan, M. M., Hwang, L. Y., Hatten, C. J.:* Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergis of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36, 1206–1213.
- [7] *Hagymási K., Tulassay Zs.:* Az elsődleges májrak epidemiológiája, kóroka és kialakulásának molekuláris háttere. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 541–548.
- [8] *Al-Nozha, O. M., Ashgar, H. A., Kahn, M. és mtsai:* Hepatocellular carcinoma in the absence of liver cirrhosis in a treated hepatitis C virus patient. *Ann. Saudi Med. J.*, 2009, 29, 235–236.
- [9] *Baffis, V., Shrier, I., Sherker, A. H. és mtsai:* Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 696–701.
- [10] *Jeong, S., Aikata, H., Katamura, Y. és mtsai:* Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 5188–5195.
- [11] *Jeong, S., Aikata, H., Katamura, Y. és mtsai:* Effects of a 24-week course of interferon- $\alpha$  therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 5343–5350.
- [12] *Ishikawa, T.:* Secondary prevention of recurrence by interferon therapy after ablation therapy for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 6140–6144.
- [13] *Iheda, K., Arase, Y., Saitoh, S. és mtsai:* Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor – A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*, 2000, 32, 228–232.
- [14] *Tarao, K., Takemiya, S., Tamai, S. és mtsai:* Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer*, 1997, 79, 688–694.
- [15] *Kubo, S., Nishiguchi, S., Hirohashi, K. és mtsai:* Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134, 963–967.
- [16] *Suou, T., Mitsuda, A., Koda, M. és mtsai:* Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatol. Res.*, 2001, 20, 301–311.
- [17] *Shiratori, Y., Shiina, S., Teratani, T. és mtsai:* Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 138, 299–306.
- [18] *Sakaguchi, Y., Kudo, M., Fukunaga, T. és mtsai:* Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology*, 2005, 48, 64–70.
- [19] *Lodato, F., Mazzella, G., Festi, D. és mtsai:* Hepatocellular carcinoma prevention: A worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7239–7249.
- [20] *Lin, C. L., Kao, J. H.:* Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J. Biomed. Sci.*, 2008, 15, 137–145.
- [21] *Chen, G., Lin, W., Shen, F. és mtsai:* Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, 1797–1803.
- [22] *Bishayee, A., Dhir, N.:* Resveratrol-mediated chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis: inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Chem-Biol. Interact.*, 2009, 179, 131–144.
- [23] *Seufi, A. M., Ibrahim, S. S., Elmaghraby, T. K. és mtsai:* Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2009, 28, 80–88.
- [24] *Feber, J., Lengyel, G.:* Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: Past and Future. *Clin. Exp. Med. J.*, 2009, 3, 403–413.
- [25] *Tarao, K., Fujiyama, S., Ohkawa, S. és mtsai:* Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, 14, 164–169.

(Lengyel Gabriella dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: lengyel@bel2.sote.hu)