

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Μπορεί η αντι-ϊική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β να προλάβει την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου;

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο 5ος συχνότερος καρκίνος, αντιπροσωπεύει >90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος και αποτελεί σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Η χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) είναι η κύρια αιτία κίρρωσης και ΗΚΚ, με ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ στους κίρρωτικούς ασθενείς 2–5%. Οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες του ΗΚΚ σε ασθενείς με ΧΗΒ είναι η μεγάλη ηλικία, η κίρρωση και το υψηλό επίπεδο του HBV DNA. Με βάση αυτούς τους παράγοντες έχουν αναπτυχθεί διάφορα βαθμολογικά συστήματα πρόβλεψης ανάπτυξης του ΗΚΚ. Οι αντι-ϊικές θεραπείες με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (nucleo(t)side analogues, NUCs) οδηγούν στην υποχώρηση της ίνωσης, στην πρόληψη της ρήξης της αντιρρόπησης και της κίρρωσης. Η χορήγηση της θεραπείας με NUCs για την πρόληψη του ΗΚΚ έχει μελετηθεί αρκετά. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η μακροχρόνια αντι-ϊική θεραπεία με εντεκαβίρη και τενοφοβίρη, που έχουν ισχυρή αντι-ϊική δράση και μηδαμινό κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής, είναι αποτελεσματική στην καταστολή του HBV DNA και συμβάλλει στη μείωση, αλλά όχι όμως στην εξάλειψη του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Συμπερασματικά, τα NUCs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακίνδυνα και μερικώς αποτελεσματικά για την πρόληψη του ΗΚΚ. Όμως, συνιστάται να συνεχίζεται η επιτήρηση για ανάπτυξη ΗΚΚ, με υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6 μήνες, στους κίρρωτικούς ασθενείς που ανταποκρίνονται ιολογικά, βιοχημικά, κλινικά και ιστολογικά στη θεραπεία.

### 1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί το συχνότερο πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος. Πρόκειται για τον 5ο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες (749.000 νέα περιστατικά ανά έτος) και τον 7ο στις γυναίκες και την τρίτη αιτία θνητότητας από καρκίνο.<sup>1–6</sup> Η επίπτωση του ΗΚΚ έχει υπολογιστεί σε 250.000–1.200.000 ασθενείς ανά έτος (1–4/100.000 στις δυτικές χώρες και 50–150/100.000 στην Αφρική και την Ασία), η οποία ισοδυναμεί και με τη θνητότητα από τη νεοπλασματική νόσο λόγω της κακής πρόγνωσης (πενταετής επιβίωση <12%).<sup>7</sup> Η συχνότητα του ΗΚΚ αυξάνει διεθνώς, κυρίως λόγω της επιδημίας της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) στις δεκαετίες του 1960 και του 1970.<sup>8</sup> Το 90% των ασθενών με ΗΚΚ παρουσιάζουν ιστολογικά κίρρωση του ήπατος.<sup>9,10</sup>

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του ΗΚΚ είναι η κίρρωση του ήπατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας,

η χρόνια λοίμωξη από τους ιούς ηπατίτιδας Β, C και δέλτα (HBV, HCV, HDV), η έκθεση σε καρκινογόνα με κυριότερο εκπρόσωπο την αφλατοξίνη Β<sub>1</sub>, το ανδρικό φύλο, το οινόπνευμα, το κάπνισμα, το αυξημένο σωματικό βάρος και η γενετική προδιάθεση.<sup>11</sup> Ο HBV ανιχνεύεται στο 60–80% των περιπτώσεων ΗΚΚ (στο 70–90% των περιπτώσεων σε έδαφος κίρρωσης) και είναι το μεγαλύτερο καρκινογόνο μετά από το κάπνισμα. Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με χρόνια HBV-λοίμωξη (με θετικό HBsAg) για ανάπτυξη ΗΚΚ είναι 200 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του υπόλοιπου πληθυσμού,<sup>12</sup> ενώ όταν συνυπάρχει κίρρωση ήπατος ο κίνδυνος γίνεται 800 φορές μεγαλύτερος. Ο ΗΚΚ συνήθως αναπτύσσεται τουλάχιστον μετά από 25–30 έτη χρόνιας HBV-λοίμωξης.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις αιτιολογικής συσχέτισης της χρόνιας HBV-λοίμωξης με την παθογένεια του ΗΚΚ – επιδημιολογικά δεδομένα, πρόληψη με τον εμβολιασμό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(5):566–575  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(5):566–575

Λ. Βασιλιεβα,  
Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Αθήνα

Can antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B prevent the development of hepatocellular carcinoma?

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα  
Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β  
Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα

Υποβλήθηκε 7.3.2015  
Εγκρίθηκε 13.3.2015

έναντι του ιού, ανάπτυξη ΗΚΚ σε ζώα-μοντέλα (σε τρωκτικό woodchuck και σκιουράκια, αλλά όχι στις πάπιες του Πεκίνου σε όλες τις περιπτώσεις χρόνιας λοίμωξης με ή χωρίς κίρρωση) και σε κυτταροκαλλιέργειες.<sup>13</sup>

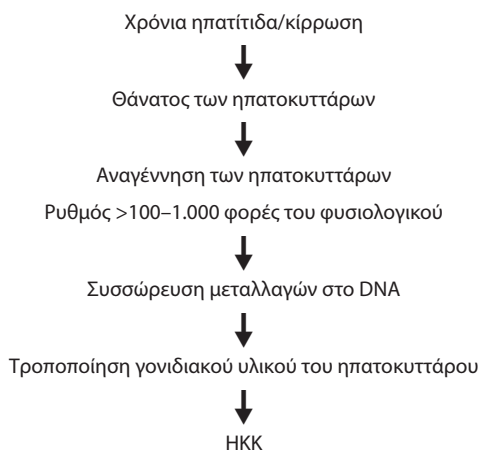
Η γεωγραφική κατανομή των ασθενών με ΗΚΚ συσχετίζεται με τον επιπολασμό της χρόνιας HBV-λοίμωξης στην ίδια περιοχή. Ο ΗΚΚ είναι πολύ συχνός στην Κίνα, στην Κορέα και στη νοτιότερα της Σαχάρας περιοχή της Αφρικής (χώρες με επιπολασμό του HBsAg 10–15%) ενώ είναι σχετικά πιο σπάνιος στη δυτική και τη βόρεια Ευρώπη, καθώς και τη βόρεια Αμερική (επιπολασμός HBsAg <1%). Η συχνότητα είναι ενδιάμεση στις χώρες της νότιας Ευρώπης (Ισπανία, Ιταλία, Ελλάδα), στη Μέση Ανατολή και την ανατολική Ευρώπη (επιπολασμός HBsAg 2–5%). Έτσι, στις αναπτυσσόμενες χώρες διαπιστώθηκαν ορολογικοί δείκτες HBV-λοίμωξης στο 89% των ασθενών με ΗΚΚ, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες το ποσοστό είναι σημαντικά μικρότερο (32%).<sup>3</sup> Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του HBsAg στον ΗΚΚ βρέθηκε 62%.<sup>3</sup>

**2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

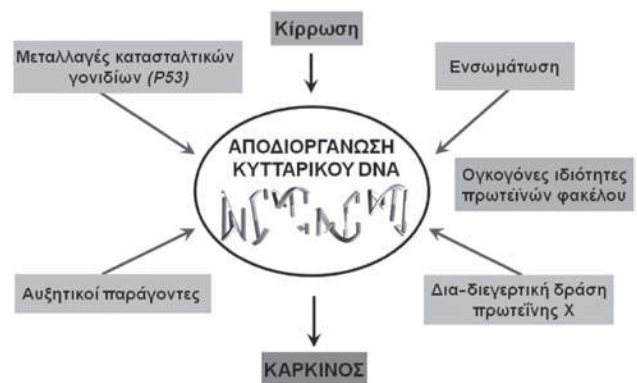
Η παθογένεια του ΗΚΚ στη χρόνια HBV-λοίμωξη είναι πολυπαραγοντική.<sup>14</sup> Η καρκινογένεση αποτελεί πολυφασική διαδικασία που προάγεται μέσω της χρόνιας φλεγμονής, της συνεχούς νέκρωσης και της αναγέννησης των ηπατοκυττάρων και της έκκρισης κυτταροκινών (πίν. 1). Το τελικό γεγονός είναι χρωμοσωμιακές μεταβολές, με ενεργοποίηση κυτταρικών ογκογονιδίων, απενεργοποίηση κατασταλτικών ογκογονιδίων, αποδιοργάνωση του δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(ν)ικού οξέος (deoxyribonucleic acid, DNA) των

ηπατοκυττάρων και ενεργοποίηση της τελομεράσης και των αυξητικών παραγόντων (πίν. 1, εικ. 1). Η τροποποίηση του γεννητικού υλικού του ξενιστή με την ενσωμάτωση του ιού και η δράση των πρωτεϊνών του φαίνεται να είναι καταλυτικοί παράγοντες στη νεοπλασματική εκτροπή. Έτσι, η έκφραση των πρωτεϊνών του ιού μπορεί να έχει άμεση επίδραση στην κυτταρική λειτουργία και να ευνοεί την κακοήθη εκτροπή αναστέλλοντας την απόπτωση. Επίσης, ο ιός προκαλεί ενίσχυση της καρκινογόνου δράσης εξωγενών καρκινογόνων, όπως η αιθυλική αλκοόλη και οι αφλατοξίνες. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ηπατοκαρκινογένεση στον HBV οφείλεται στην αποδιοργάνωση του κυτταρικού DNA λόγω της διαδιεγερτικής δράσης της πρωτεΐνης X, των ογκογόνων ιδιοτήτων των πρωτεϊνών του φακέλου, της ενσωμάτωσης του ιού στο ηπατοκυτταρικό γονιδίωμα, των τροποποιητικών αυξητικών παραγόντων και της τροποποίησης των κατασταλτικών ογκογονιδίων. Κανένα από τα γνωστά ογκογονίδια δεν φαίνεται να ενοχοποιείται. Η ενσωμάτωση του HBV στο χρωμοσωμιακό υλικό του ξενιστή στο 85% των περιπτώσεων ΗΚΚ θεωρήθηκε αρχικά ως η απαρχή της νεοπλασματικής εκτροπής. Η ενσωμάτωση στο χρωμοσωμιακό υλικό του ξενιστή μπορεί να οδηγήσει σε χρωμοσωμιακές ελλείψεις, μεταλλαγές και μεταθέσεις, με συνοδό αναστολή ή ενίσχυση της έκφρασης ρυθμιστικών κυτταρικών γονιδίων, που περιλαμβάνουν επικρατούντα και υπολειπόμενα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του ηπατοκυττάρου ή τη διαφοροποίησή του (ογκογένεση με είσοδο). Έχει προταθεί ότι η ενσωμάτωση του HBV προκαλεί ενεργοποίηση γονιδίων, όπως του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος ή της κυκλίνης A. Οι κυκλίνες είναι γονίδια σημαντικά για τον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης, ενώ η τροποποιημένη έκφρασή τους μετά από την ενσωμάτωση του ιικού DNA μπορεί να οδηγήσει σε κακοήθη εκτροπή. Επίσης, το γονίδιο της τελομεράσης, το οποίο κωδικογραφεί μια

**Πίνακας 1.** Παθογένεια της ηπατοκαρκινογένεσης.



DNA: Δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(ν)ικό οξύ (deoxyribonucleic acid), ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος



Κανένα από τα γνωστά ογκογονίδια

**Εικόνα 1.** Παθογένεια της καρκινογένεσης από τον HBV.

πρωτεΐνη που αποκόπτει τα άκρα των χρωμοσωμάτων και προοδευτικά οδηγεί το κύτταρο στην απόπτωση, φαίνεται να είναι συχνά ο στόχος της ενσωμάτωσης, με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης του. Δεν έχει διαπιστωθεί μέσω μεταλλαγής ενεργοποίηση των γνωστών ογκογονιδίων, αφού η συχνότητα σημειακής μεταλλαγής στα *c-Ha-ras*, *c-Ki-ras*, *N-ras* είναι πολύ χαμηλή. Επίσης, η ενσωμάτωση σε άλλα γνωστά ογκογονίδια (όπως *c-myc* και *N-my 2c*) που διαπιστώθηκε στα τρωκτικά woodchuck δεν επιβεβαιώθηκε στον άνθρωπο. Η απλή ενσωμάτωση στο γονιδίωμα των κυττάρων δεν επαρκεί για την επιστημονική τεκμηρίωση της ογκογένεσης, αφού έχει διαπιστωθεί σε ποικίλες και τυχαίες χρωμοσωμιακές θέσεις. Επίσης, η ενσωμάτωση του HBV στο γενετικό υλικό των ηπατοκυττάρων δεν είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό του ιού, αλλά για τη διαιώνισή του και επιτελείται νωρίς στη φυσική πορεία της χρόνιας HBV-λοίμωξης. Η ενσωμάτωση αποτελεί δυναμική εξεργασία με νέες ενσωματώσεις στα ίδια ή σε διαφορετικά σημεία από τις προηγούμενες. Στην περίξ του ΗΚΚ περιοχή του ήπατος, η θέση της ενσωμάτωσης συχνά διαφέρει. Επί πλέον, σε πολυεστιακά καρκινώματα, η ενσωμάτωση τελείται σε διαφορετικά σημεία του γενετικού υλικού στα διάφορα νεοπλασματικά οζίδια, ενώ στο 15% των περιπτώσεων ΗΚΚ δεν διαπιστώνεται HBV ενσωμάτωση (εικ. 1).<sup>3</sup>

Απώλεια χρωμοσωμιακού (γεννητικού) υλικού (10q, 18p, 22q, 1p, 4q, 11p, 13q, 16q), που είναι ίσως χρήσιμη για την προφύλαξη από ΗΚΚ, έχει περιγραφεί ότι συμβαίνει συχνά, ενδεχομένως ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του ιού. Οι μεγάλες αυτές χρωμοσωμιακές αλλαγές που παρατηρούνται στα νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα δεν παρατηρούνται στα υγιή κύτταρα. Όμως, μπορεί να μην έχουν παθογενετική σημασία και να είναι δευτεροπαθείς μέσα στο πλαίσιο της νεοπλασματικής εκτροπής.<sup>3</sup>

Τα τελευταία χρόνια ενισχύεται η άποψη ότι η απώλεια ή η μεταλλαγή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των νεοπλασμάτων.<sup>3</sup> Σε προχωρημένου σταδίου ΗΚΚ μπορεί να διαπιστώνονται ελλείψεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος. Συζητείται ευρύτατα η μεταλλαγή ή η τροποποιημένη έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *P53* σε ασθενείς με ΗΚΚ, απόρροια της ενσωμάτωσης του ιού. Το γονίδιο *P53* βρίσκεται στη θέση p 13.1 στο βραχύ άκρο του χρωμοσώματος 17, παρουσιάζει πέντε πλαίσια ανάγνωσης και έχει διατηρηθεί κατά την πάροδο των αιώνων. Το φυσιολογικό γονίδιο κωδικογραφεί για πρωτεΐνη 53 kD, 375 αμινοξέων, με βραχεία ημιπερίοδο ζωής (15–20 min), που παρουσιάζει χαμηλή συγκέντρωση στα φυσιολογικά κύτταρα. Το *P53*, με την πρωτεΐνη που κωδικογραφεί, ελέγχει στον πυρήνα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στη φάση G1 και ελέγχει την έναρξη της σύνθεσης DNA.

Επίσης, διεγείρει τη μεταγραφή του DNA σε αγγελιοφόρο RNA και ανταγωνίζεται τα ογκογονίδια και την έναρξη της απόπτωσης. Αρχικά, είχε περιγραφεί μεταλλαγή του *P53* σε ασθενείς με σύνδρομο Li-Fraumentí, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα καρκίνου. Οι μεταλλαγές στο *P53* σε 30 τουλάχιστον διαφορετικά κωδικόνια συσχετίζονται με την ανάπτυξη διαφόρων όγκων. Οι μεταλλαγές στο *P53* ανιχνεύονται με ανοσοϊστοχημεία ή και με καθορισμό της αλληλουχίας των βάσεων.<sup>3</sup>

Μελέτες του γονιδίου *P53* σε επίπεδο DNA, RNA και πρωτεΐνης κατέδειξε ανώμαλη δομή και έκφρασή του σε κυτταρικές σειρές ΗΚΚ. Σε ΗΚΚ παρατηρήθηκε απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 17, που περιλαμβάνει το *P53*. Εξ άλλου, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης που κωδικογραφείται από το μεταλλαγμένο γονίδιο έχει βρεθεί αυξημένη στα νεοπλασματικά κύτταρα και η ημιπερίοδος ζωής της παρατεταμένη (αρκετές ώρες). Τροποποιημένη έκφραση του *P53* διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ΗΚΚ από την Κίνα και τη νότια Αφρική, όπου η έκθεση στον HBV και στην αφλατοξίνη Β<sub>1</sub> θεωρούνται παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Η μεταλλαγή αυτή δεν σημειώθηκε σε ΗΚΚ από άλλες γεωγραφικές περιοχές. Η περιοχή εκτός νεοπλάσματος παρουσίαζε πάντοτε έκφραση του φυσικού *P53* γονιδίου. Παρόμοιες μεταλλαγές στο ίδιο κωδικόνιο αλλά σε πολύ χαμηλότερη συχνότητα έχουν περιγραφεί στον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Η έκθεση στην αφλατοξίνη είναι από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες στην ανάπτυξη του ΗΚΚ σε ορισμένες περιοχές της γης. Έτσι, θα μπορούσε κάποια πρωτεΐνη του ιού να δρα σε κύτταρα με έκφραση της πρωτεΐνης που κωδικογραφείται από το μεταλλαγμένο *P53* μετά από την επίδραση της αφλατοξίνης Β<sub>1</sub> και να προσδίδει σε αυτά ένα σημαντικό πλεονέκτημα ανάπτυξης έναντι των κυττάρων με έκφραση της φυσικής πρωτεΐνης p53.<sup>3</sup>

Καμιά από τις 7 κύριες πρωτεΐνες του HBV δεν προκαλεί άμεση ογκογένεση, αλλά φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες του φακέλου S<sub>2</sub> και X ασκούν δια-διεγερτική (από "μακριά-trans") δράση στη γενετική έκφραση του ξενιστή και ίσως να αυξάνουν το ρυθμό μετάφρασης των ογκογονιδίων ή τη μεταγραφή γονιδίων (transactivational transcription activity) που κωδικογραφούν αυξητικούς παράγοντες. Σε κυτταροκαλλιέργειες, διαπιστώθηκε δια-διεγερτική δράση της πρωτεΐνης X, τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων και κακοήθης εκτροπή. Είναι δυνατόν μεταλλαγές ή ελλείψεις σε συγκεκριμένη θέση της πρωτεΐνης X να προδιαθέτουν σε ΗΚΚ. Μια νέα πρωτεΐνη (hepatitis B spliced protein) φαίνεται να ενέχεται επίσης στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην απόπτωση.<sup>3</sup>

Εξ άλλου, ο ΗΚΚ αναπτύσσεται και σε ασθενείς με χρόνια HBV-λοίμωξη χωρίς ενεργό ιστολογική εικόνα, όπως

και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Είναι πιθανόν ο HBV να ασκεί και άμεση ογκογόνο δράση και να μην προαπαιτείται πάντοτε ο παράγοντας της χρόνιας φλεγμονής και της συνεχούς αναγέννησης των ηπατοκυττάρων. Οι πρωτεΐνες του περιβλήματος του HBV μπορεί να συσσωρεύονται σε τοξικά επίπεδα, τα οποία να προκαλούν ογκογένεση. Σε διαγονιδιακά ποντίκια με έκφραση πρωτεΐνης επιφάνειας, η συσσώρευση της προκαλεί έντονη φλεγμονή και αναγέννηση που ακολουθείται από ανάπτυξη ΗΚΚ. Η διαταραχή της έκφρασης των πρωτεϊνών του περιβλήματος μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του ιικού γονιδιώματος στο γενετικό υλικό του ξενιστή. Εξ άλλου, η προ-S<sub>2</sub> διαδιεγείρει *in vitro* τον υποκινητή του ογκογονιδίου *N-myc*.<sup>3</sup>

### 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

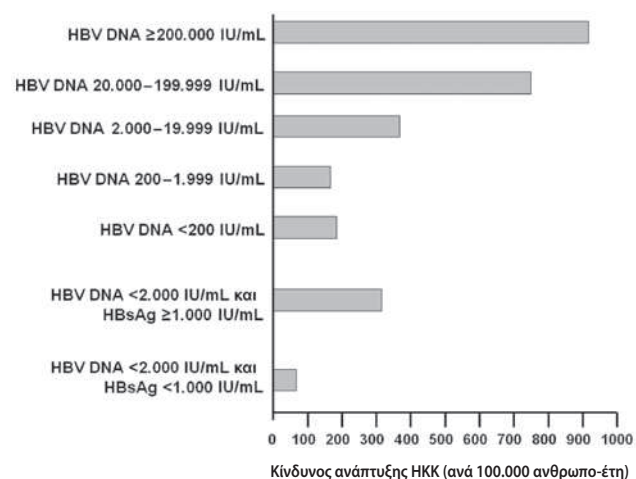
Κίνδυνος εκδήλωσης ΗΚΚ υπάρχει, άλλοτε άλλος, σε κάθε στάδιο της φυσικής ιστορίας της χρόνιας ΗΒV-λοίμωξης. Ο ετήσιος κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ (επίπτωση) στη χρόνια ΗΒV-λοίμωξη είναι για τους ανενεργούς φορείς 0,02–0,2%, για τους χρόνιους ηπατιτιδικούς 2,2–3,7% και για τους κίρρωτικούς ασθενείς 2,2–3,7%.<sup>15</sup> Η πενταετής αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ για τους ασθενείς στη Δύση (οριζόντια μετάδοση) και στην ανατολική Ασία (κάθετη μετάδοση) είναι για τους ασυμπτωματικούς φορείς 0,1% και 1%, για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) χωρίς κίρρωση 1% και 3% και για τους κίρρωτικούς 10% και 17%, αντίστοιχα. Οι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΗΚΚ διακρίνονται (α) στις σχετιζόμενες με τον ξενιστή (ηλικία >40 ετών, άρρεν φύλο, παρουσία κίρρωσης, οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ, φυλή [Ασιάτες, Αφρικανοί]), (β) στις σχετιζόμενες με τον ιό [HBV DNA >20.000 IU/mL, HBeAg (+), αυξημένο ποσοτικά HBsAg >1.000 IU/L, μεταλλαγμένα στελέχη HBV ή ύπαρξη μεταλλαγών στην pre-S περιοχή και στην περιοχή του βασικού πυρηνικού προωθητή (basic core promoter, BCP) και της pre-S, γονότυπος HBV (ο C>B), συν-λοίμωξη με HCV, HDV, HIV)] και (γ) στις σχετιζόμενες με άλλους παράγοντες (κατάχρηση οινοπνεύματος, αφλατοξίνες, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία) (εικ. 2).<sup>16,17</sup> Η ορομετατροπή HBeAg σε αντι-HBe είναι πολύ σημαντική, αφού μειώνει τον ιικό πολλαπλασιασμό. Επί πλέον, ο κίνδυνος μειώνεται σημαντικά μετά την κάθαρση του HBsAg, αλλά δεν μηδενίζεται.<sup>18,19</sup> Ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός (<0,2%) σε άτομα με HBV DNA <2.000 IU/mL, HBsAg <1.000 IU/mL (εικ. 3).<sup>20,21</sup> Η ακαμψία («σκληρότητα») του ήπατος, που εκφράζει το βαθμό ίνωσης αυτού, όπως εκτιμάται με την ελαστογραφία, συσχετίζεται με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΗΚΚ.<sup>22–24</sup> Το οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ είναι πολύ σημαντικό.<sup>25</sup> Έχουν περιγραφεί πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων που συσχετίζονται με την εκδήλωση ΗΚΚ

και οι οποίοι στο μέλλον μπορεί να ενταχθούν σε ομάδες πρόβλεψης του κινδύνου εκδήλωσης ΗΚΚ.<sup>16,26–28</sup>

Οι παραπάνω παράγοντες αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη προγνωστικών συστημάτων εκδήλωσης του ΗΚΚ (CU-HCC score – ηλικία, λευκωματίνη, χολερυθρίνη, επίπεδα HBV-DNA στον ορό, κίρρωση, CAG-HCC score – ηλικία, φύλο, core-promoter mutations, επίπεδα HBV-DNA στον ορό, κίρρωση, REACH-B score – ηλικία, φύλο, επίπεδα ALT, επίπεδα HBV-DNA στον ορό, HBeAg)<sup>29,30</sup> (πίν. 2).

| ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ   | ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία &gt;40 ετών</li> <li>• Άρρεν φύλο</li> <li>• Παρουσία κίρρωσης</li> <li>• Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ</li> <li>• Φυλή (Ασιάτες, Αφρικανοί)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV DNA &gt;20.000 IU/mL</li> <li>• HBeAg (+)</li> <li>• Υψηλό HBsAg</li> <li>• Μεταλλαγμένα στελέχη HBV (core promoter, pre-S)</li> <li>• Γονότυπος HBV (C&gt;B)</li> <li>• Συλλοίμωξη με HCV, HDV, HIV</li> </ul> |
|   | <b>Άλλοι παράγοντες</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κατάχρηση αλκοόλ</li> <li>• Αφλατοξίνες</li> <li>• Κάπνισμα</li> <li>• Σακχαρώδης διαβήτης</li> <li>• Παχυσαρκία</li> </ul>   |

**Εικόνα 2.** Παράγοντες αυξημένου κινδύνου ΗΚΚ (από Fattovich et al και Lok et al, τροποποιημένο).<sup>15,70</sup> ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, HBV: Ιός της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus), DNA: Δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ (deoxyribonucleic acid), HBsAg: Αυστραλιανό αντιγόνο ή επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (surface antigen of the hepatitis B virus), HCV: Ιός της ηπατίτιδας C (hepatitis C virus), HDV: Ιός της ηπατίτιδας δέλτα (hepatitis D virus), HIV: Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus).



**Εικόνα 3.** Κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε σχέση με τα επίπεδα του HBV DNA και του HBsAg (από Tseng et al,<sup>20</sup> τροποποιημένο). ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, HBV: Ιός της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus), DNA: Δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ (deoxyribonucleic acid), HBsAg: Αυστραλιανό αντιγόνο ή επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (surface antigen of the hepatitis B virus).

**Πίνακας 2.** Πρόβλεψη της ανάπτυξης ΗΚΚ (από Wong et al, τροποποιημένο).<sup>51</sup>

| CU-HCC score | CAG-HCC score                                 | REACH-B score |
|--------------|---|---------------|
| Ηλικία       | Ηλικία  | Ηλικία        |
| Λευκωματίνη  | Φύλο  | Φύλο          |
| Χολερυθρίνη  | Μεταλλαγές πυρηνικού προωθητή (core-promoter) | ALT           |
| HBV-DNA      | HBV-DNA                                       | HBV-DNA       |
| Κίρρωση      | Κίρρωση                                       | HBeAg         |

ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, HBV: Ιός της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus), DNA: Δε(ο)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ (deoxyribonucleic acid), ALT: Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (alanine transaminase)

#### 4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Η πρόληψη του ΗΚΚ βασίζεται στην πρόληψη μετάδοσης του ιού (ορολογικός-ιολογικός έλεγχος των αιμοδοτών, μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων, τροποποίηση του τρόπου ζωής, βελόνες μίας χρήσης), στην προφύλαξη μέσω του εμβολιασμού, που θεωρείται η καλύτερη πρόληψη (πρωτογενής πρόληψη), και στην αντι-ϊική θεραπεία (δευτερογενής πρόληψη).

Η αποτελεσματικότερη και πλέον ασφαλής προφύλαξη για το ΗΚΚ είναι ο εμβολιασμός για την πρόληψη της HBV-λοίμωξης. Στην Ταϊβάν, περιοχή με υψηλή ενδημικότητα HBV, ο συνολικός εμβολιασμός των νεογνών 1984–1986 μείωσε τη φορεία του HBV από 10–15% στο 1%. Παράλληλα, ο ΗΚΚ μειώθηκε κατά 60% στα εμβολιασμένα παιδιά. Στην πρόληψη του ΗΚΚ βοηθούν επίσης ο ορολογικός έλεγχος των αιμοδοτών, η μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων, η τροποποίηση του τρόπου ζωής, η χρήση βελόνων μίας χρήσης και η αντι-ϊική θεραπεία για την πρόληψη ανάπτυξης κίρρωσης.<sup>3,31</sup>

Η χορήγηση της σύγχρονης αντι-ϊικής αγωγής σε χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος τροποποιεί τη φυσική πορεία τους. Οι άμεσοι στόχοι της θεραπείας της χρόνιας HBV ηπατίτιδας είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων του ασθενούς και της φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος. Οι εν λόγω στόχοι επιτυγχάνονται με την καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, που υποδηλώνεται από χαμηλά επίπεδα (<10<sup>5</sup> γονιδιώματα/mL) HBV DNA ιαιμίας στον ορό, αρνητικό HBeAg (συνήθως θετικό αντι-HBe) και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες. Οι απώτεροι στόχοι της θεραπείας της χρόνιας HBV ηπατίτιδας είναι η πρόληψη της ανάπτυξης της κίρρωσης του ήπατος ή και του ΗΚΚ, η βελτίωση της επιβίωσης και η εκρίζωση του ιού, όπως υποδηλώνεται από αρνητικό HBsAg, θετικό αντι-HBs και από μη ανίχνευση του HBV DNA στον ορό και στο ήπαρ με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης. Όμως, ο HBV δεν μπορεί να εκριζωθεί λόγω της παραμονής υπολειμματικού ενσωμα-

τωμένου ιού στο ήπαρ και ως cccDNA, διατηρώντας τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ ακόμη και μετά την κάθαρση του HBsAg. Έτσι, η ίνωση μπορεί να αναστραφεί, οι επιπλοκές της κίρρωσης να προληφθούν ή να ελεγχθούν, αλλά ο ΗΚΚ δεν μπορεί να προληφθεί πάντοτε.

Στα τρωκτικά woodchuck, που αποτελούν ζώο μοντέλο της χρόνιας HBV-λοίμωξης, έχει παρατηρηθεί πρόληψη της ανάπτυξης ΗΚΚ με την έγκαιρη χορήγηση αντι-ϊικής αγωγής.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV είναι η ιντερφερόνη-α (IFN-α), τα νουκλεοσιδικά ανάλογα λαμβουδίνη, τελμπουδίνη, εντεκαβίρη και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα αδεφοβίρη και τενοφοβίρη. Η θεραπεία με IFN-α<sup>32–35</sup> και με λαμβουδίνη<sup>36,37</sup> μειώνει, χωρίς να εξαφανίζει, τον κίνδυνο εκδήλωσης ΗΚΚ.<sup>38</sup> Δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για τα νεότερα και πιο δραστικά νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα, που χρησιμοποιούνται τα τελευταία μόνο χρόνια. Η χορήγηση των φαρμάκων ίσως θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα, πριν από την ενσωμάτωση του HBV στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Η πρόληψη της ανάπτυξης ΗΚΚ με την IFN-α είναι αμφιλεγόμενη.<sup>33–35</sup> Σε μετα-ανάλυση 12 μελετών, με 2.742 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε IFN-α, βρέθηκε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε σχέση με τους μη θεραπευόμενους ασθενείς ήταν 4,6% έναντι 9%.<sup>39</sup> Υπο-ανάλυση 6 μελετών, σε ασθενείς με αρχόμενη HBV κίρρωση, έδειξε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ μετά από θεραπεία με IFN είναι 11,6% συγκριτικά με 21,5% σε μη θεραπευόμενους μάρτυρες. Αντίθετα, σε μη κίρρωτικούς ασθενείς (3 μελέτες), η πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ ήταν πολύ χαμηλή και στις δύο ομάδες (0,9% στους θεραπευθέντες και 1,1% στους μη θεραπευθέντες). Συνολικά, η χορήγηση IFN μείωνε κατά 34% τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και το όφελος ήταν πολύ μεγαλύτερο στους κίρρωτικούς ασθενείς.

Στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν 5 μελέτες θεραπείας με λαμβουδίνη (lamivudine, LAM), όπου αναδείχθηκε τετραπλάσια περίπου μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στους θεραπευόμενους σε

σχέση με την ομάδα ελέγχου (2,5% έναντι 11,7%). Η διαφορά ήταν πολύ μεγαλύτερη στους κίρρωτικούς ασθενείς (3,9% έναντι 22,4%) αλλά και στους μη κίρρωτικούς (1,8% έναντι 8%), ενώ το καλό αποτέλεσμα διατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με ανάπτυξη αντοχής (3,9% έναντι 6,4% στους μη θεραπευθέντες) όσο και σε αυτούς που δεν είχαν αναπτύξει αντοχή (2,6% έναντι 6,4%). Επί πλέον, το όφελος ως προς την ανάπτυξη ΗΚΚ ήταν πολύ σημαντικό τόσο στους ΗBeAg(+) ασθενείς (7,9% έναντι 1,7% στους μη θεραπευθέντες) όσο και στους ΗBeAg(-) (10,5% έναντι 3% στους μη θεραπευθέντες ασθενείς). Όμως, για τους ΗBeAg(-) το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Επίσης, πρόσφατη κορεατική μελέτη έδειξε ότι η ορομετατροπή ΗBeAg σε αντι-ΗBe μειώνει στατιστικώς σημαντικά την ανάπτυξη του ΗΚΚ στους ασθενείς υπό θεραπεία με LAM.<sup>40</sup> Συνολικά, με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ κατά 78%.<sup>41</sup> Υπήρχε όμως σημαντική στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών.<sup>42</sup> Ωστόσο, ο υπολειπόμενος κίνδυνος ανάπτυξης του ΗΚΚ παραμένει άγνωστος ακόμη και σε HBV ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε αντι-ική θεραπεία και γι' αυτό οι διεθνείς επιστημονικές ηπατολογικές εταιρείες συστήνουν επιτήρηση με υπερηχογράφημα για ΗΚΚ στους εν λόγω ασθενείς.<sup>42,43</sup> Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ παρέμενε υψηλός στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αντι-ική αγωγή τουλάχιστον για ένα έτος, ειδικά στους άρρηνες μεγαλύτερης ηλικίας και στους ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση, ακόμη και σε ασθενείς όπου επιτυγχάνεται μόνιμη ιολογική ανταπόκριση.<sup>44</sup> Αν και τα νεότερα φάρμακα δείχνουν να πλεονεκτούν της LAM στη θεραπεία της ΧΗΒ, οι μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σ' ό,τι αφορά στην πρόληψη του ΗΚΚ. Έτσι, σε αναδρομική μελέτη με 5.374 ασθενείς η θεραπεία με εντεκαβίρη (entecavir, ETV) συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης συγκριτικά με τη θεραπεία με LAM. Ωστόσο, και τα δύο αυτά φάρμακα είχαν την ίδια επίπτωση ανάπτυξης του ΗΚΚ.<sup>45</sup> Σε άλλη μεγάλη πολυεθνική μελέτη, ο κίνδυνος για ΗΚΚ παρέμενε αυξημένος τουλάχιστον για τα πρώτα 5 έτη σε κίρρωτικούς ΗBeAg(-) ασθενείς με ΧΗΒ που έλαβαν ETV, ιδίως σε αυτούς που ήταν μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>46</sup> Σε πρόσφατη ανασκόπηση,<sup>47</sup> οι ασθενείς με ΧΗΒ που έλαβαν θεραπεία με ETV ή τενοφοβίρη (tenofovir, TDF) η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ κυμαινόταν από 0,01–1,4% σε μη κίρρωτικούς ασθενείς και από 0,9–5,4% σε ασθενείς με κίρρωση. Πρόσφατη, μεγάλη, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 1.666 ενήλικες Καυκάσιους ασθενείς με ΧΗΒ υπό θεραπεία με ETV ή TDF για 39 μήνες, έδειξε ότι η αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης της ΗΚΚ ήταν 1,3%, 3,4% και 8,7% στο τέλος του 1ου έτους, του

3ου έτους, και του 5ου έτους, αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι, εκτός από τους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες του ΗΚΚ (ηλικία, άρρεν φύλο, προχωρημένη ηπατική νόσος), και τα μειωμένα αιμοπετάλια (υποδηλώνοντας την παρουσία κίρρωσης με συνοδό πυλαία υπέρταση και υπερσπληνισμό) αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα υψηλότερου κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στους Καυκάσιους ασθενείς, ενώ η εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ που εφαρμόζεται στους Ασιάτες ασθενείς έχει πτωχή προβλεπτικότητα σε Καυκάσιους ασθενείς με ΧΗΒ, για τους οποίους απαιτείται διαφορετική βαθμολογία υπολογισμού του κινδύνου.<sup>48</sup> Έτσι, για τους Καυκάσιους ασθενείς προτάθηκε το τροποποιημένο PAGE-B risk score<sup>49</sup> για τον υπολογισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ (πίν. 3).

Σχετική μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ΗΚΚ στην κίρρωση, αλλά όχι στη ΧΕΒ, βρέθηκε και σε μελέτες μακροχρόνιας (>4 ετών) χορήγησης ETV στην Ιαπωνία,<sup>50</sup> στο Hong Kong,<sup>51</sup> στην Ταϊβάν,<sup>52,53</sup> στην Κορέα,<sup>54</sup> αλλά όχι στην Ευρώπη (Ιταλία,<sup>55</sup> Ελλάδα<sup>56</sup>). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και σε μελέτες χορήγησης TDF.<sup>48,57–60</sup>

Επίσης, έχουν διεξαχθεί μεγάλες μελέτες που συγκρίνουν και τα 5 νουκλεοσιδικά (NUCs) ανάλογα. Η μεγάλη εξαετής κινεζική μελέτη με LAM, telbivudine (LDT), αδεφοβίρη (adefovir dipiroxil, ADV), ETV και LAM+ADV έδειξε ότι η κίρρωση στην αρχή της θεραπείας με NUCs αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ.<sup>61</sup>

**Πίνακας 3.** Τροποποιημένο PAGE-B risk score για πρόβλεψη της ανάπτυξης ΗΚΚ στους Καυκάσιους ασθενείς (από Paratheodoridis et al, τροποποιημένο).<sup>49</sup>

| Παράγοντας                        | Βαθμοί |
|-----------------------------------|--------|
| <i>Ηλικία (έτη)</i>               |        |
| <30                               | -4     |
| 30–39                             | -2     |
| 40–49                             | 0      |
| 50–59                             | 2      |
| 60–60                             | 4      |
| ≥70                               | 6      |
| <i>Φύλο</i>                       |        |
| Άρρεν                             | 5      |
| Θήλυ                              | 0      |
| <i>Αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup></i> |        |
| >150.000                          | 0      |
| 100.000–150.000                   | 4      |
| <100.000                          | 5      |

ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Σε канаδική μελέτη<sup>62</sup> διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στη ΧΗΒ με τη θεραπεία με 5 διαφορετικά NUCs (LAM, ADV, ETV, LTD, TDF).

Η ανάπτυξη ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς οφείλεται συχνά στην παρατεταμένη επιβίωση που επιτυγχάνεται με τη σύγχρονη αντι-ϊική αγωγή.<sup>63</sup> Παλαιότερα, οι ασθενείς κατέληγαν από επιπλοκές της κίρρωσης πριν να εκδηλωθεί κλινικά ο ΗΚΚ. Επίσης, η καρκινογένεση αρχίζει σε πρώιμα στάδια της νόσου (προνεοπλασματική φάση διάρκειας 10–30 ετών, δυσπλαστική φάση διάρκειας 3–5 ετών και νεοπλασματική φάση διάρκειας περίπου 5 ετών) παρουσιάζοντας μακρά υποκλινική πορεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι με τη θεραπεία με NUCs κανένας από τους ασθενείς που αρνητικοποίησαν το HBsAg δεν ανέπτυξε ΗΚΚ. Έτσι, ο απώτερος στόχος της θεραπείας για την ουσιαστική μείωση του κινδύνου του ΗΚΚ είναι η αρνητικοποίηση του HBsAg.<sup>64</sup>

## 5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ

Η θεραπεία με NUCs όχι μόνο μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης του ΗΚΚ, αλλά έχει και θετική επίδραση στη μετά την ηπατεκτομή μακροπρόθεσμη επιβίωση σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για HBV-σχετιζόμενο ΗΚΚ. Η δευτερογενής πρόληψη (μετά την αρχική εκδήλωση του ΗΚΚ και την επιτυχή αντιμετώπισή του) είναι αποτελεσματικότερη σε προκίρρωτικό στάδιο. Σε μελέτη με μέσο χρόνο παρακολούθησης 52,4 μήνες, η ομάδα που ελάμβανε αντι-ϊική

αγωγή είχε καλύτερη πενταετή επιβίωση (66,7% έναντι 56,0%,  $p=0,001$ ), αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πενταετή επιβίωση ελεύθερης νόσου (44,7% έναντι 38,1%,  $p=0,166$ ). Έτσι, η χρήση της αντι-ϊικής θεραπείας συνδέθηκε με την καλύτερη λειτουργία του εναπομένοντος ήπατος.<sup>65</sup> Επίσης, η μετάλλαξη του HBV που προσφέρει ανοχή στη LAM μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΗΚΚ μετά από την εκτομή του όγκου. Συνεπώς, στους ασθενείς πρέπει να συνιστώνται φάρμακα με υψηλό γενετικό φραγμό, όπως η ETV και η TDF.<sup>66</sup> Ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ υπό θεραπεία με σοραφενίμπη, η υψηλή αρχική τιμή του ιικού φορτίου ήταν δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση. Έτσι, η επιβίωση βελτιωνόταν σημαντικά με τη συγχορήγηση αντι-ϊικής θεραπείας.<sup>67,68</sup>

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η αντι-ϊική θεραπεία μειώνει αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Η μακροχρόνια αντι-ϊική θεραπεία επιβραδύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου, βελτιώνει την ιστολογική εικόνα και τα κλινικά αποτελέσματα, αυξάνει την επιβίωση, μειώνει την ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος και βελτιώνει την ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με ηπατική νόσο.<sup>69</sup> Στους κίρρωτικούς ασθενείς συνιστάται επιτήρηση για την εκδήλωση ΗΚΚ με υπερήχους ανά 6 μήνες (είναι ο μέσος χρόνος διπλασιασμού του μεγέθους του ΗΚΚ), με στόχο την έγκαιρη διάγνωση σε στάδιο που να επιδέχεται αποτελεσματική αντιμετώπιση.<sup>70</sup>

## ABSTRACT

### Can antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B prevent the development of hepatocellular carcinoma?

L. VASILIEVA, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(5):566–575

Liver cancer is the fifth most common cancer worldwide. Hepatocellular carcinoma (HCC) represents >90% of primary liver cancers and is a major global health problem today. Chronic hepatitis B (CHB) is the leading cause of cirrhosis of the liver and of HCC, which has an annual incidence in patients with cirrhosis ranging from 2 to 5%. Older age, cirrhosis, and a high level of HBV DNA are the most important predictors of HCC in patients with CHB. Based on these parameters, a number of prediction scoring systems have been developed and validated in the community and clinical settings. Antiviral treatments such as nucleo(t)side analogues (NUCs) that may result in the regression of fibrosis and prevent clinical decompensation and variceal bleeding, often fail in the short term to prevent HCC. NUCs have been studied extensively in attempts at HCC prevention. A comprehensive review of the literature has shown that long term antiviral therapy with entecavir and tenofovir, which have potent antiviral activity and a low risk of drug resistance, is effective in suppressing HBV DNA and reducing but not eliminating the risk of HCC. In

conclusion, NUCs can be safely and effectively used for the prevention of HCC. To attenuate HCC related outcomes, HBV replication must be permanently suppressed and HCC surveillance by 6-monthly abdominal ultrasound should be maintained even in patients with cirrhosis responding virologically, biochemically, clinically and histologically.

**Key words:** Chronic hepatitis B therapy, Hepatocellular carcinoma, Nucleos(t)ide analogues

## Βιβλιογραφία

1. YANG JD, ROBERTS LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am* 2010, 24:899–919
2. KEW MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris)* 2010, 58:273–277
3. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012, 56:908–943
4. BRUIX J, LLOVET JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009, 373:614–616
5. EL-SERAG HB, MARRERO JA, RUDOLPH L, REDDY KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008, 134:1752–1763
6. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. *Κλινική Ηπατολογία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:307–333
7. BRUIX J, SHERMAN M; PRACTICE GUIDELINES COMMITTEE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208–1236
8. ALJABIRI MR, LODATO F, BURROUGHS AK. Surveillance and diagnosis for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007, 13(Suppl 2):S2–S12
9. FATTOVICH G, STROFFOLINI T, ZAGNI I, DONATO F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S35–S50
10. EL-SERAG HB, RUDOLPH KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007, 132:2557–2576
11. TAN A, YEH SH, LIU CJ, CHEUNG C, CHEN PJ. Viral hepatocarcinogenesis: From infection to cancer. *Liver Int* 2008, 28:175–188
12. BEASLEY RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988, 61:1942–1956
13. DI BISCEGLIE AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009, 49(Suppl 5):S56–S60
14. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου που σχετίζεται με HBV και HCV λοίμωξη. *Ιατρική* 2005, 88:484–493
15. FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008, 48:335–352
16. CHEN CJ, YANG HI, SU J, JEN CL, YOU SL, LU SN ET AL. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006, 295:65–73
17. CHEN CF, LEE WC, YANG HI, CHANG HC, JEN CL, ILOEJE UH ET AL. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011, 141:1240–1248
18. SIMONETTI J, BULKOW L, McMAHON BJ, HOMAN C, SNOWBALL M, NEGUS S ET AL. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010, 51:1531–1537
19. YUEN MF, WONG DK, FUNG J, IP P, BUT D, HUNG I ET AL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: Replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008, 135:1192–1199
20. TSENG TC, LIU CJ, YANG HC, SU TH, WANG CC, CHEN CL ET AL. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012, 142:1140–1149.e3
21. TSENG TC, LIU CJ, CHEN CL, YANG HC, SU TH, WANG CC ET AL. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers. *J Infect Dis* 2013, 208:584–593
22. JUNG KS, KIM SU, AHN SH, PARK YN, KIM DO Y, PARK JY ET AL. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011, 53:885–894
23. KIM SU, LEE JH, KIM DO Y, AHN SH, JUNG KS, CHOI EH ET AL. Prediction of liver-related events using Fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012, 7:e36676
24. WONG GL, CHAN HL, WONG CK, LEUNG C, CHAN CY, HO PP ET AL. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014, 60:339–345
25. LOOMBA R, LIU J, YANG HI, LEE MH, LU SN, WANG LY ET AL. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11:1636–1645.e1–3
26. NAHON P, ZUCMAN-ROSSI J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2012, 57:663–674
27. BRUIX J, SHERMAN M; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011, 53:1020–1022
28. OHATA K, HAMASAKI K, TORIYAMA K, ISHIKAWA H, NAKAO K, EGUCHI K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:670–675



29. YANG HI, YUEN MF, CHAN HL, HAN KH, CHEN PJ, KIM DY ET AL. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): Development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011, 12:568–574
30. LEE MH, YANG HI, LIU J, BATRLA-UTERMANN R, JEN CL, ILOEJE UH ET AL. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013, 58:546–554
31. CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC, KONG MS ET AL. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997, 336:1855–1859
32. FATTOVICH G, GIUSTINA G, REALDI G, CORROCHER R, SCHALM SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997, 26:1338–1342
33. MIYAKE Y, KOBASHI H, YAMAMOTO K. Meta-analysis: The effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2009, 44:470–475
34. SUNG JJ, TSOI KK, WONG VW, LI KC, CHAN HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Alliment Pharmacol Ther* 2008, 28:1067–1077
35. YANG YF, ZHAO W, ZHONG YD, XIA HM, SHEN L, ZHANG N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009, 16:265–271
36. LIAW YF, SUNG JJ, CHOW WC, FARRELL G, LEE CZ, YUEN H ET AL. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004, 351:1521–1531
37. ROBOTIN MC, KANSIL M, HOWARD K, GEORGE J, TIPPER S, DORE GJ ET AL. Antiviral therapy for hepatitis B-related liver cancer prevention is more cost-effective than cancer screening. *J Hepatol* 2009, 50:990–998
38. SHERMAN M. Prevention of hepatocellular carcinoma: The holy grail of hepatitis B treatment. *J Hepatol* 2009, 50:854–856
39. SINGAL AK, SALAMEH H, KUO YF, FONTANA RJ. Meta-analysis: The impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alliment Pharmacol Ther* 2013, 38:98–106
40. AN J, KIM HJ, LIM YS, SUH DJ. Is HBeAg seroconversion a valid surrogate marker for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine or entecavir? *Hepatology* 2014, 60(Suppl 1):998A
41. PAPATHEODORIDIS GV, LAMPERTICO P, MANOLAKOPOULOS S, LOK A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol* 2010, 53:348–356
42. COLOMBO M, IAVARONE M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014, 28:771–781
43. TRIOLO M, DELLA CORTE C, COLOMBO M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014, 34(Suppl 1):139–145
44. PAPATHEODORIDIS GV, MANOLAKOPOULOS S, TOULOUMI G, VOURLI G, RAPTOPOULOU-GIGI M, VAFIADIS-ZOUMBOULI I ET AL. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: Results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011, 60:1109–1116
45. LIM YS, HAN S, HEO NY, SHIM JH, LEE HC, SUH DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014, 147:152–161
46. PAPATHEODORIDIS GV, MANOLAKOPOULOS S, TOULOUMI G, NIKOLOPOULOU G, RAPTOPOULOU-GIGI M, GOGOS C ET AL. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet. Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015, 22:120–127
47. PAPATHEODORIDIS GV, CHAN HL, HANSEN BE, JANSSEN HL, LAMPERTICO P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015, 62:956–967
48. PAPATHEODORIDIS GV, DALEKOS GN, YURDAYDIN C, BUTI M, GOULIS J, ARENDS P ET AL. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015, 62:363–370
49. PAPATHEODORIDIS GV, DALEKOS GN, SYPSA V, YURDAYDIN C, BUTI M, GOULIS I ET AL. Timing of hepatocellular carcinoma (HCC) development and predictability of a modified PAGE-B risk score in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients treated with entecavir (ETV) or tenofovir (TDF). *Hepatology* 2014, 60(Suppl 1):316A
50. HOSAKA T, SUZUKI F, KOBAYASHI M, SEKO Y, KAWAMURA Y, SEZAKI H ET AL. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013, 58:98–107
51. WONG GL, CHAN HL, CHAN HY, TSE PC, TSE YK, MAK CW ET AL. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology* 2013, 144:933–944
52. CHEN YC, JENG WJ, CHIEN RN, LIAW YF. Hepatocellular carcinoma development in HBe-negative hepatitis B cirrhotic patients with entecavir treatment. *J Hepatol* 2013, 58(Suppl 1):S214A
53. SUT, HU T, CHEN C, HUANG Y, CHUANG W, LIN C ET AL. Reduction of hepatocellular carcinoma in hepatitis B-related cirrhosis patients with long-term entecavir therapy – a follow-up report of C-TEAM study. Late Breaking Abstract B30, Liver Meeting AASLD, 2014
54. KWON OS, YEON JE, KIM JH, KWON SY, SUH SJ, KIM YS ET AL. The effect of HBV DNA level on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-associated liver cirrhosis during entecavir treatment: A multicenter study. *Hepatology* 2014, 60(Suppl 1):836A
55. LAMPERTICO P, SOFFREDINI R, VIGANO M, MINOLA E, COLOGNI G, RIZZI M ET AL. 5-year entecavir treatment in NUC-naive, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhosis. *J Hepatol* 2013, 58(Suppl 1):755A
56. PAPATHEODORIDIS G, MANOLAKOPOULOS S, TOULOUMI G, NIKOLOPOULOU G, RAPTOPOULOU-GIGI M, GOGOS C ET AL. Hepatocellular

- carcinoma (HCC) risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHBe-) with or without cirrhosis treated with entecavir: Results of the nationwide HepNet. Greece cohort study. *J Hepatol* 2013, 58(Suppl 1):S312
57. LIU J, YANG HI, LEE MH, JEN CL, LU SN, WANG LY ET AL. Seroclearance of HBV DNA predicts significantly reduced risk of hepatocellular carcinoma among those with high viral loads: A time-dependent analysis of serially measured biomarkers. *J Hepatol* 2013, 58(Suppl 1):S17–S18
58. KIM WR, BERGT, LOOMBA R, AGUILAR SCHALL R, DINH P, YEE LJ ET AL. Long-term tenofovir disoproxil fumarate (TDF) therapy and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013, 58(Suppl 1):S19
59. VAN BOEMMEL F, DE MAN RA, RUTTER K, DETERCLING K, SARRAZIN C, WEICHV ET AL. A European multicentre analysis of long term tenofovir (TDF) monotherapy for chronic hepatitis B in real life setting: Efficacy, safety and HCC incidence. *Hepatology* 2013, 58(Suppl 1):658A
60. LAMPERTICO P, SOFFREDINI R, YURDAYDIN C, IDILMAN R, PAPTHERODORIS GV, MARGARITI E ET AL. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naive field practice European patients suppress HBV replication in most patients with a favourable renal safety profile but do not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2013, 58(Suppl 1):653A
61. WU Y, LI X, HUANG M, LIN G, CHEN S, SHI H ET AL. Occurrence of hepatocellular carcinoma is comparable in chronic HBV infections treated with different nucleos(t)ide analogues: A 6-year retro- and prospective real world cohort study. *Hepatology* 2014, 60(Suppl 1):882A–883A
62. COFFIN CS, REZAEVAVAL M, PANG JX, ALCANTARA L, KLEIN P, BURAK KW ET AL. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, 40:1262–1269
63. LOK AS. Does antiviral therapy for hepatitis B and C prevent hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2011, 26:221–227
64. ORITO E, HASEBE C, KUROSAKI M, OSAKI Y, JOKO K, WATANABE H ET AL. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis B virus patients during nucleoside/nucleotide analog therapy. *Hepatol Res* 2014, doi:10.1111/hep.12427
65. CHONG CC, WONG GL, WONG VW, IP PC, CHEUNG YS, WONG J ET AL. Antiviral therapy improves post-hepatectomy survival in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A prospective-retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 41:199–208
66. ZHOU HY, LUO Y, CHEN WD, GONG GZ. HBV mutation may play a role in HCC recurrence: A systematic review and meta-regression analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, doi:10.1111/jgh.12917
67. YANG Y, WEN F, LI J, ZHANG P, YAN W, HAO P ET AL. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. *Liver Int* 2015, doi:10.1111/liv.12805
68. LIM S, HAN J, KIM GM, HAN KH, CHOI HJ. Hepatitis B viral load predicts survival in HCC patients treated with sorafenib. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, doi:10.1111/jgh.12898
69. RIDRUEJO E. Does hepatitis B virus therapy reduce the risk of hepatocellular carcinoma? *Expert Opin Drug Saf* 2015, 14:439–451
70. LOK AS, McMAHON BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009, 50:661–662

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

---