

Hepatitis C-vírus-fertőzés és hepatocarcinogenesis

Berta Evelin oh. ■ Egresi Anna dr. ■ Bacsárdi Anna oh.
Gáspár Zsófia oh. ■ Lengyel Gabriella dr. ■ Hagymási Krisztina dr.

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

A hepatitis C-vírus (HCV) megközelítőleg 4 millió új fertőzést okoz évente, és 399 000 beteg hal meg a fertőzés következtében kialakuló szövődmények, cirrhosis és hepatocellularis carcinoma (HCC) miatt. Idült HCV-fertőzésben a mikrokörnyezeti változások, a fertőzés kiváltotta idült gyulladás, az oxidatív stressz és az endoplazmás reticulum stressz genetikai, epigenetikai változásokon keresztül évtizedek alatt vezethetnek primer májrák kialakulásához. A HCV direkt hepatocarcinogen tulajdonsága ismert. Négy HCV-fehérje (core, NS3, NS4B, NS5A) transzformációs tulajdonsága bizonyított. A hatékony antivirális kezelés, a tartós vírusválasz elérése a HCV okozta máj-, valamint a nem májeredetű halálozást csökkenti. Az interferon alapú antivirális kezelés a HCC előfordulását csökkenti. A direkt ható antivirális szerek (DAA) előnye a nagyobb arányú tartós vírusválasz, a kevesebb mellékhatás, valamint a rövidebb terápiás időtartam. Az elmúlt néhány évben közlemények jelentek meg, amelyek a DAA-kezelések nem várt hatásairól számoltak be. A szerzők ismertetik a DAA-kezelésekben a HCC előfordulását vizsgáló tanulmányok eredményeit. A kérdés pontos eldöntésére további prospektív, multicentrikus vizsgálatok, hosszabb követési időszakok, a kontrollcsoportok pontos kiválasztása szükséges. A vírusellenes kezelés befejezése után is kiemelkedő jelentőségű a HCC-surveillance, amelyet a rendszeres (3–6–12 havonta végzett) hasi UH-vizsgálat jelent, még a sikeresen kezelt betegek-nél is.

Orv Hetil. 2019; 160(22): 846–853.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus-fertőzés, hepatocellularis carcinoma, interferon alapú antivirális kezelés, direkt ható antivirális kezelés

Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis

Hepatitis C virus infection causes approximately 4 million new infections worldwide, and 399 000 deaths due to its complications, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Microenvironmental changes, chronic inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress caused by HCV infection, *via* genetic and epigenetic changes can result in primary liver cancer during decades. The direct oncogenic property of HCV is wellknown. The transforming effect of four HCV proteins (core, NS3, NS4B, NS5A) has been proven. Effective antiviral therapy, sustained viral response decreases the HCV-related general and liver-related mortality. Interferon-based therapy reduces the risk of HCC development. Shorter therapy with direct acting antiviral agents (DAA) has higher efficacy, fewer side-effects. Publications have reported the unexpected effects of DAA. The authors review the articles focusing on the occurrence of HCC in connection with DAA therapies. There is a need for prospective, multicentric studies with longer follow-up to examine the risk of HCC formation. After antiviral therapy, HCC surveillance is of high importance which means abdominal ultrasound every 3–6–12 months in sustained viral response patients as well.

Keywords: hepatitis C virus infection, hepatocellular carcinoma, interferon-based antiviral therapy, direct acting antiviral agents

Berta E, Egresi A, Bacsárdi A, Gáspár Zs, Lengyel G, Hagymási K. [Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis]. Orv Hetil. 2019; 160(22): 846–853.

(Beérkezett: 2019. január 10.; elfogadva: 2019. február 2.)

Rövidítések

APC = adenomatosus polyposis coli; ARID2 = (AT-rich interactive domain-containing protein 2) AT-gazdag interaktív domént tartalmazó protein-2; ATM = ataxia teleangiectasia mutans; AURIC = (Austrian ribavirin/interferon-free cohort) Osztrák ribavirin/interferon-mentes kohorsz; CDKN2A = (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) ciklinfüggő kinázgátló-2A; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CTNBN1 = (catenin beta 1) katenin- β 1-kódoló gén; DAA = (direct-acting antiviral agent) direkt ható antivirális szer; DNS = deoxiribonukleinsav; dsRNS = (double-stranded RNS) kétszálú RNS; EMT = epithelialis-mesenchymalis differenciáció; ER = endoplazmás reticulum; EZH2 = (enhancer of zeste homolog 2) zeste homolog serkentő 2; GSTP1 = glutation-S-transzferáz P; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HIF1 α = (hypoxia-inducible factor 1 alpha) hypoxia indukálta faktor-1-alfa; HLA = humán leukocytantigén; HR = (hazard ratio) kockázati arány; HSCs = (hepatic stellate cells) hepaticus csillagsejtek; IFN = interferon; IL = interleukin; IRF3 = (interferon regulatory factor 3) interferonszabályozó faktor-3; kDa = kilodalton; MAPK = (mitogen activated protein kinase) mitogén aktiválta protein-kináz; mRNS = (messenger RNS) hírvívó RNS; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; MYC = myelocytomatosus oncogene; NK-sejt = (natural killer) természetes ölősejt; PEG-IFN = pegilált interferon; PKR = dsRNS-proteinkináz; RASSF1A = (Ras association domain family 1 isoform A) Ras-asszociált domén család 1 izoform 3; RIG1 = (retinoic acid inducible gene 1) retinsav indukálható gén 1; RNS = ribonukleinsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-termékek; RUNX3 = (runt-related transcription factor 3) runt-kapcsolt transzkripció faktor 3; SMAD = similar to „mothers against decapentaplegic”; SOCS = (suppressor of cytokin signalling) citokinszignál-szuppresszor; SVR = (sustained virological response) tartós vírusmentességi arány; TATA = TCACTATATATAG; TERT = teloméráz reverz transzkriptáz; TGF β = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TLR3 = (Toll-like receptor 3) Toll-szerű receptor-3; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; TSC1 = (tuberous sclerosis 1) sclerosis tuberosa-1; UH = ultrahang; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein; Wnt = wingless/integrated

A hepatitis C-vírus megközelítőleg 4 millió új fertőzést okoz évente, és 399 000 beteg hal meg a fertőzés következtében kialakuló szövödmények, cirrhosis és hepatocellularis carcinoma (HCC) miatt [1].

A vírus elsősorban a májsejtekben szaporodik, de lényegében a szervezet összes sejtjéből kimutatták. A vírusfehérjék gátolják a gazdasejt apoptózisát, lehetővé téve a fertőzés perzisztálását [1–3]. A fertőzések mintegy 80%-a idültté válik, ami 20%-ban vezet cirrhosishoz, amelynek talaján 1–7%-ban hepatocellularis carcinoma alakul ki [2, 3].

A HCC az ötödik leggyakoribb daganat férfiakban és nőkben, az összes daganatos megbetegedés 7%-a. Az

esetek többsége hepatitis B- (55%) vagy HCV-fertőzéssel (25–30%) hozható összefüggésbe. Nyugat-Európában és Észak-Amerikában a HCV a leggyakoribb kockázati tényező [4, 5].

A hepatocellularis carcinoma kialakulásának patomechanizmusa HCV-ben

A májsejtek rosszindulatú átalakulásának, majd progressziójának pontos mechanizmusa nem ismert, de valószínűleg a májsejtkárosodás, az idült gyulladás, az oxidatív stressz, az endoplazmás reticulum stressz vesz részt benne, majd a mikrokörnyezeti történések genetikai, epigenetikai változások révén évtizedek alatt májsejtrák kialakulásához vezetnek.

A HCC 70–90%-ban cirrhosis talaján alakul ki, bár a HCV közvetlen hatása a hepatocarcinogenesisre is bizonyított; idült HCV-hepatitisben cirrhosis nélkül is kialakulhat HCC. HCV-cirrhosis talaján a HCC incidenciája magasabb, mint más etiológiájú cirrhosisban. Az 1b genotípus jelenti a HCC kialakulásának legnagyobb kockázatát [4]. A HCV onkogenitása különbözik a HBV-étől, mivel nem épül be a májsejtgenomba, de fehérjei az idült gyulladás, közvetlen mutagenitásuk, az immunrendszer befolyásolásával segítik elő a HCC kialakulását. A HCV direkt onkogén hatását a mikrokörnyezeti változások befolyásolják [5, 6].

Mikrokörnyezeti tényezők HCV-fertőzésben

Gyulladás és oxidatív stressz

A HCV indukálta immunmediált gyulladás közvetlen módon segíti elő a hepatocarcinogenesisist. A Kupffersejtek, a májsejtek és a gyulladásos sejtek citokineket, adipokineket, növekedési faktorokat, reaktívoxigén-termékeket (ROS) termelnek, amelyek aktiválják a csillagsejteket (hepatic stellate cells = HSCs). A csillagsejtek epithelialis-mesenchymalis differenciáción (EMT) mennek keresztül, s úgynevezett myofibroblastszerű sejtekké alakulnak a fibrogén citokinek (például TGF β) hatására, s a kötőszöveti elemek termelésén, fibrosison keresztül megteremtik a HCC kialakulásához szükséges környezetet. A ROS-nek direkt hatásuk is van a fibrosusra, a kollagén-1 expressziójának növelésén keresztül. Az inzulinrezisztencia, valamint számos jelátviteli útvonal (SMAD, foszfátidil-inozitol-3-kináz, proteinkináz, mitogén aktiválta proteinkináz [MAPK], a c-Jun N-terminális kinázok) szabályozzák a fibrogenesis folyamatát, ezáltal kedvezve a primer májrák kialakulásának HCV-fertőzésben [6, 7].

Inzulinrezisztencia és steatosis

A HCV a lipidszintézis serkentésével, valamint a zsírsav-szekréció és -lebontás gátlásával segíti a májelzsírosodást. A HCV fehérjei közvetlenül befolyásolják a lipidszintézist és a VLDL szekrécióját, gátolják a zsírsav-oxidációt, és serkentik a zsírsav-felzabradulást az adipocytákból. A vírusfehérjék az inzulin jelátviteli út vonalát befolyásolják az inzulinreceptor szubsztrát-1 és -2 proteosomalis degradációjával, a citokinszignál-szuppresszor fehérje (SOCS), a PL3K/Akt/mTOR útvonalon keresztül. Az idült HCV-fertőzés a steatosis és az inzulinrezisztencia révén kedvez a HCC kialakulásának. A szabad zsírsavak felhalmozódása ER-stresszt, mitokondriális diszfunkciót, valamint ROS-termelődést indít el [6].

Immunfolyamatok

A HCV mind a veleszületett, mind a szerzett immunitást befolyásolja. A HCV gátolja a CD4+ T-sejtek átalakulását Th2-, Th17- és Treg-sejttekké. Ez megzavarja a cytotoxicus CD8+ T-sejtek és az NK-sejtek funkcióját, így erősítve a gyulladáshoz vezető és elősegítve egy daganatos átalakulásnak kedvező, proonkogenikus környezet létrejöttét. A szabad gyökös folyamatok, a cytotoxicus citokinek és a lipidperoxidáció a daganatos átalakult sejtek immunrendszerfelismerése előli elszökését segítik. A TNF α , IL1, -23, -6, limfotoxin-alfa, -béta szintje megemelkedik. A limfotoxin-alfa, -béta aktiválja az NF- κ B jelutat, ami további kemokin- és citokintermeléshez vezet, szintén a hepatocarcinogenezist támogatva [6, 8].

Genetikai faktorok

Számos gén összefüggést mutat a HCV indukálta HCC-vel. Elsőként a tumorszuppresszor p53-as gént hozták összefüggésbe a hepatocarcinogenezissel. A legtöbb HCC-s betegben emelkedett β -katenin-szintet figyeltek meg: ebben szerepet játszik a CTNNB1 onkogén mutációja, amely a β -katenint kódolja. A β -katenin a Wnt-jelút részeként egy degradációs komplexben bomlik; ez az onkogén mutáció meggátolja a lebomlását, így a β -katenin a cytoplasmában felszaporodva és a sejtmagba transzlokálódva a sejttúlélést, valamint -proliferációt erősíti a folyamatokban szerepet játszó fehérjék génexpressziójának befolyásolásával [6].

A telomerák hosszának csökkenése szerepet játszik a sejttöregedés folyamatában. A telomeráz reverz transzkriptáz (TERT) génjében aktiváló mutációt figyeltek meg HCV-HCC-s betegekben. Ez a mutáció az egyik legkorábbi neoplasztikus jel HCC-ben. A megnövekedett telomerázaktivitást mutató transzformálódott májsejtek így halhatatlanságra tettek szert [6].

A gazdaszervezet genetikai eltérései, például a patatin-szerű foszfolipáz domént tartalmazó fehérje-2, citoki-

nek, citokinreceptor-gének (TNF α , IL10, IL23R, VEGF) polimorfizmusai is kapcsolatban vannak a HCC kialakulásával [6].

Epigenetikai változások

Bizonyos tumorszuppresszor gének gazdagon metiláltak HCV-fertőzött HCC-s betegekben: CDKN2A, GSTP1, RUNX3, APC, SOCS1, RASSF1A. Az epigenetikai változásokat HCC-ben a mikro-RNS-ek és a hosszú, nem kódoló DNS-szakaszokban történő változások okozhatják. A mikro-RNS-ek kis, nem kódoló RNS-ek, amelyek a génexpressziót szabályozzák, az mRNS-ek transzkripcióját és translációját is módosíthatják. Mind a sejt differenciációt, -proliferációt, mind az apoptózist befolyásolni tudják. A HCV talaján kialakult HCC-ben szenvedő betegekben különböző módokon tudnak változást kiváltani a mikro-RNS-ek: a β -katenin-útvonalon, az interferonválaszhoz kapcsolt géneken és a tirozin-kináz-receptor-aktivációhoz kapcsolt jelátviteli útvonalon keresztül. Ez utóbbiban a mikro-RNS-517 felülregulálása felelős az onkogenikus hatásért [6, 9].

Egy teljes genom-felmérés során még további génmutációkat figyeltek meg. A tumorsejtek egyik szubpopulációjában nonszensz szubsztitúciót írtak le a TSC1- (tuberous sclerosis 1) génben, amely a gén inaktivációjához vezet, s ez az mTOR onkogén útvonal aktiválását okozza [9].

A kromatinremodellingben szerepet játszó ARID2-nek (AT-rich interactive domain 2) az inaktíváló mutációját is kimutatták, amely tumorszuppresszorként tudja a génszabályozást befolyásolni [9].

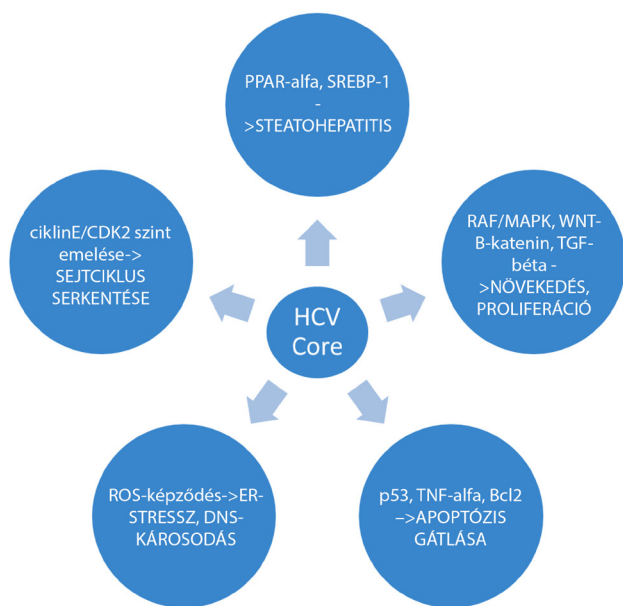
A tumorszuppresszor mikro-RNS-ek expresszióját befolyásoló EZH2 kifejeződése is kóros HCC-ben [6].

A mikro-RNS (miR)-26 kóros működését figyelték meg MYC indukálta májrák modellben. A miR-26 a ciklin E2/D2 expressziójának befolyásolásával a sejtciklust G1-fázisban leállítja. A HCC-s betegek májszövetében a miR-26 csökkent szintjét mutatták ki, szemben a nem daganatos kontrollcsoport májszövetében és egyéb szöveteiben mért emelkedett miR-26-szintekkel [7].

A HCV indukálta miR-155-túlexpresszió a Wnt-jelút aktiválásán keresztül vezet a májsejtek proliferációjához, valamint a májsejtapoptózis gátlásához, így járulva hozzá a tumorgenesishez [7].

Érújdonképződés

A HCV fehérjei közvetlenül serkentik az érújdonképződést. A 'core' (mag)fehérje a HIF1 α -t aktiválja, amely pedig a VEGF-t és a ciklooxigenáz-2-t szabályozza. A VEGF egy endothelinspecifikus növekedési faktor HCC-ben, így szérumszintje a tumor prognosztikai faktorként használatos. Az angiopoetin-2 szintje is felül szabályozott HCV-fertőzésben [6].



1. ábra

A HCV core protein hatásai, különös tekintettel a sejtfolymatokra

DNS = deoxiribonukleinsav; HCV = hepatitis C-vírus; MAPK = mitogén aktivált proteinkináz; PPAR = peroxiszómaproliférátor-aktivált receptor; ROS = reaktívoxigén-termékek; SREBP = szterolszabályozó elemet kötő fehérje; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornekrózis-faktor

Vírusfehérjék

Az egy pozitív szálú, burokkal rendelkező HCV-RNS genomja egy 327 kDa méretű poliproteint kódol, a 10 szerkezeti és nem szerkezeti fehérje a gazdasejt számos jelátviteli útját, a transzkripciót, a transzformációt, az apoptózist, a vesicularis transzportot, valamint a transzlációt befolyásolja. Négy HCV-fehérje (core, NS3, NS4B, NS5A) transzformációs tulajdonságát szövettenyészeteken kimutatták [4, 6].

HCV core fehérje

A HCV-RNS transzlációját és replikációját szabályozza. A gazdasejt különböző sejtfolymatait, például a lipid-metabolizmust is, befolyásolja [6].

1. táblázat | A HCV egyéb szerkezeti és nem szerkezeti fehérjeinek hatásai

A HCV szerkezeti fehérjéi	Közvetlen hatások	Végző hatás
E1/E2	A dsRNS-proteinkináz gátlása	A sejt növekedést, -túlélést serkenti
NS2	A ciklin D/CDK4, ciklin E aktiválása	A sejt ciklus serkentése
NS3	Az IRF3 mediálta IFN1-indukció gátlása	A hibás sejtek elkerülnek az immunfelügyeletet → az apoptózis gátlása
NS5A	Transzkripció faktorok p53, Bcl2, PI3K, Wnt/β-katenin, mTOR, TNF-alfa modulálása	Az apoptózis gátlása, a sejtproliferáció serkentése
NS5B	E2F-reszponzív gének aktivációja	A sejt ciklus serkentése

CDK4 = ciklinfüggő kináz-4; dsRNS = kétszálú ribonukleinsav; HCV = hepatitis C-vírus; IFN = interferon; IRF = interferonszabályozó faktor; mTOR = a rapamicin célpontja emlősökben; TNF = tumornekrózisfaktor-receptor

Számos jelátviteli utat befolyásol, a p53 és a retinoblastoma tumorszuppresszor fehérjékhez kötődése a sejt ciklus ellenőrzésének folyamatát károsítja. A ciklinfüggő kinázgátlót modulálja. A RAF/MAPK, Wnt/β-katenin, TGFβ útvonalakon keresztül befolyásolja a növekedést, sejtproliferációt [4, 6].

A fokozott ROS-termelés, a következményes ER-stressz, valamint DNS-károsodás a hepatocarcinogenezist felgyorsíthatja (1. ábra).

A HCV egyéb szerkezeti és nem szerkezeti fehérjéi

A HCV-nek a szerkezeti proteinjei, az E1/E2 az interferonnal interferálnak a dsRNS-proteinkináz (PKR) gátlásával, serkentve a sejt növekedést és -túlélést. Az E2-fehérje a T- és az NK-sejtek aktiválását gátolja [4, 6].

Az NS2-fehérje a sejt ciklusba avatkozik bele, a ciklin D/CDK4-et, valamint a ciklin E-t aktiválja. A p53-útvonalat is befolyásolja [6].

A HCV NS3-fehérjéjének transzformációs potenciálja van az emlőssejtekre, bár a HCC kialakulásában betöltött szerepe eddig kevésbé ismert. A hibás sejtek immunfelügyelet alóli elkerülését segíti az IRF3 mediálta interferon-1 indukciójának gátlásán keresztül [6], valamint a p53 tumorszuppresszor fehérjével, a proteinkináz A-val, az ATM, 'checkpoint' (ellenőrző pont) kinázzal, a TLR3 és a RIG1 jelátviteli útvonalakban részt vevő adaptor molekulákkal is interakcióba lép [4, 6].

Az NS5A-fehérje a HCV-genom replikációjához szükséges, valamint a többi vírusfehérjéhez hasonlóan a gazdasejt jelátviteli útvonalaiba is közbeavatkozik. Aberráns mitózisokat és kromoszómainstabilitást okozhat a PKR-p38 jelátviteli úttal kapcsolatba lépve. A tumorszuppresszor CDKN1A-t alulregulálja, amely így a SMAD-fehérje magbéli áthelyezését megakadályozza, ezzel a TGFβ-jelút gátlódik. A p53- és a TATA-box-kötő fehérjét gátolja. A szerin-treonin-kinázt, az Akt/fehérje kináz B-t, valamint az Akt-dependens túlélési útvonalakat aktiválja. A β-katenin-függő transzkripciót stimulálja. Összességében ez a fehérje is a sejtproliferációt serkentő és az apoptózist gátló hatásokat fejt ki [4, 6].

Az NS5B-fehérje a retinoblastoma tumorszuppresszor fehérje cytoplasmába helyeződése és lebontása révén a sejtciklus előrehaladását serkenti az E2F-reszponzív gének aktiválódásával [6] (1. táblázat).

A HCV kezelése és a hepatocarcinogenesis

A hatékony antivirális kezelés, a tartós vírusválasz elérése a HCV okozta általános, a máj-, valamint a nem májeredetű halálozást is csökkenti.

Nahon és mtsai 1323, Franciaország 35 klinikai centrumából származó HCV-cirrhotikus Child–Pugh A stádiumú beteget követtek. A betegek interferon alapú, illetve direkt antivirális kezelésben részesültek, 6 havonta ultrahangvizsgálaton estek át. Az 58,2 hónapos követés alatt a betegek 50,5%-ában érték el tartós vírusválaszt a kezelés során, amely a HCC (hazard ratio [HR] vs. SVR nélküli betegek 0,29; 95% konfidenciaintervallum [CI], 0,19–0,43; $p < 0,001$) és a májelégtelenség (HR, 0,26; 95% CI, 0,17–0,39; $p < 0,001$) kockázatát is csökkentette. A SVR-t elért betegekben a szív-ér rendszeri történések és a bakteriális fertőzések kockázata is mérséklődött [10].

IFN-alapú kezelés

A HCV-t 1989-ben azonosították mint a krónikus májgyulladás egyik okozóját. Hazánkban 1992-ben kezdték alkalmazni az interferon- α -monoterápiát. Az interferon fő hatása a CD8+ T-sejtek aktivációjának fokozása és indirekt módon a vírus szaporodását szabályozó fehérjék gátlása. A terápia időtartamának 12 hónapra növelésével és a ribavirin hozzáadásával 30–40%-ra nőtt a naiv betegek gyógyulási aránya. A 2003-tól alkalmazott pegilált interferon + ribavirin (RBV) kombináció a tartós vírusválaszt már 40–45%-ra növelte [11, 12].

Az interferon lehetséges antionkogén tulajdonsága többek között az RNS-függő PKR direkt hatásával, a c-myc-expresszió és a májsejt-proliferáció gátlásával, valamint a sejtapoptózis stimulációjával magyarázható [4]. Számos közvetlen tulajdonsága daganatmegelőző hatású: immunstimuláció, a HLA I. osztályú MC-expresszió gátlása [4].

Az interferon alapú tanulmányok többsége nem alkalmas az anti-HCC-hatás elemzésére, mivel az antivirális hatás becslésére voltak tervezve. Az eredmények további torzítását okozza, hogy a vizsgálatokba bevont betegek kevésbé súlyos, jobb compliance-t adó betegségben szenvedtek, amely a HCC kisebb kockázatával járt. A vizsgálati eredmények nem hasonlíthatók össze, hiszen nem voltak homogén betegcsoportok az egyéb HCC-kockázati tényezőket tekintve (alkoholfogyasztás, túlsúly, diabetes mellitus). A tartós vírusválaszt elért, cirrhosis nélküli betegek HCC-kockázata kisebb (bár a randomizáció hiánya miatt ez nem bizonyítékalapú) [4].

883 kompenzált cirrhotikus beteg retrospektív vizsgálatában a SVR-t elért betegeknél csökkent a májeredetű

halálozás és a HCC-incidencia is (rate ratio 7,59, illetve 3,12) [13].

Az IFN-RBV alapú kezelések a HCC kialakulásának kockázatát csökkentik [14].

Metaanalízisek szerint az interferon alapú antivirális kezelés tartós vírusválasz esetén a HCC-incidenciát 70%-kal csökkenti, a fibrosis stádiumától függetlenül. Cirrhotikus betegek HCC-incidenciája is csökken SVR után, de releváns kockázat megmarad (<1,5%), főleg cirrhosis esetén, ezért a cirrhosis miatt SVR-t elért HCV-s betegek surveillance-e továbbra is fontos [15].

Direkt ható antivirális kezelés

2011-től új kezelési stratégia került látóterbe a direkt ható antivirális szerek (direct-acting antivirals, DAAs) megjelenésével. Ezek a korábbi szereknél lényegesen hatékonyabbak, a tartós vírusmentességi arány (SVR) IFN-nel és RBV-vel együtt adva már eléri a 66–75%-ot naiv betegeknél. 2013 és 2015 között további direkt ható antivirális szerek jelentek meg, amelyek interferonmentes kombinálásával 90% feletti gyógyulás érhető el. A direkt hatású antivirális szerek előnye a nagyobb arányú tartós vírusválasz, a kevesebb mellékhatás, a rövidebb terápiás időtartam, valamint a betegek életminőségének javulása. Megjelenésükkel kezelhetővé váltak azok a betegek, akik számára az IFN-kezelés ellenjavallt volt, így az interferonintoleránsok, a cytopeniás betegek, a súlyos májcirrhosisban szenvedők, a HIV-társinfekcióval bírók, illetve akiknél az IFN-alapú terápia eredménytelenek voltak [16].

A direkt ható antivirális szerek a víruszaporodást, a HCV életciklusában részt vevő virális fehérjéket célozzák meg. Három fő támadási ponton hatnak. Az NS3/4 proteáz gátló a HCV fehérjerendszerének posztranszlációs szabályozását gátolja az NS-poliprotein feldarabolásának gátlásával (szimeprevir, boceprevir, telaprevir, paritaprevir). Az NS5A-polimeráz-gátló a vírus replikációját gátolja (ledipasvir, elbasvir, daklatasvir). Az NS5B-gátlók vírusreplikációt, összeszerelődést gátló nukleozidanalógok (szofoszbuvir) és nem nukleozidanalógok (dasabuvir) [17].

Alkalmazásuk hazánkban nemzeti konszenzusajánlás szerint történik a genotípus, a kompenzált/dekompenzált cirrhosis figyelembevételével [18].

DAA és HCC

Az elmúlt néhány évben olyan közlemények jelentek meg, amelyek a DAA-kezelések nem várt hatásairól számoltak be. Májcirrhosisos betegekben DAA-terápia után *de novo* HCC alakult ki. Korábban kuratív HCC-kezelésen átesett betegeknél gyakoribb volt a HCC rekurrenciája [15].

Egy 2018-ban megjelent elemzésben DAA-kezelés után 11 tanulmányban a *de novo* HCV-előfordulás 0–7,4% volt, maximum 18 hónap követési idő alatt.

A 18, HCC-rekurrenciát vizsgáló tanulmányban a HCC-rekurrencia 0–54,4% volt (maximum követési idő: 32 hónap) [19].

Kozbial és munkacsoportja az AURIC- (Austrian ribavirin/interferon-free cohort) tanulmányban az előrehaladott májbetegségben szenvedők interferonmentes DAA-kezelése után vizsgálták a HCC gyakoriságát. 198 beteget követtek 48 hétig a DAA-terápia után: 16 esetben volt kimutatható HCC olyanokban, akiknek korábban nem volt HCC-jük, és 3 olyan betegben, akik HCC-ből gyógyultak. Az összesen 19 HCC-s betegből 4-nek volt Child–Pugh B és 1-nek C súlyosságú betegsége. Ezen adatok alapján 8,1% a HCC gyakorisági aránya DAA-kezelés után, ha azonban azt a 3 beteget, akiknek már előzőleg is volt HCC-jük, nem számolnánk bele, akkor 6,6% lenne ez az arány (5,2% a tartós vírusválaszt elérőkben). A HCC-arány magasabb azokhoz a betegekhez képest, akik ribavirin + interferon kettős kezelést kaptak, náluk 1% volt a HCC gyakorisága évente [20].

Cardoso és munkacsoportja 240, interferonmentes antivirális kezeléssel átesett beteget követtek. Az 54 cirrhotikus, korábban HCC-mentes beteg 24 hétig részesült szofosbuvir + ledipasvir kezelésben; a 12 hónapos utánkövetés során 7,4%-ukban diagnosztizáltak HCC-t [21].

Conty és mtsai 344, cirrhotikus beteget követtek az antivirális terápia után. A 24 hétig követett betegek összesen 7,6%-ában, a korábban már HCC-ből gyógyult betegek 28,81%-ában észlelték HCC kialakulását. A Child–Pugh B stádium, a súlyos fibrosis, az alacsony vérelemzékesszám és a HCC-re pozitív anamnézis kockázatot jelentett a HCC kialakulására. A Child–Pugh stádium, valamint a korábbi HCC független kockázati tényezőnek bizonyult [22].

Reig és mtsai 56, korábban HCC-ből gyógyult, DAA-kezelésben részesült beteget követtek 5,7 hónapig. A betegek 27,6%-ában észlelték a HCC radiológiai kiújulását [23].

Wörns és mtsai áttekintésében a *de novo* HCC incidenciája cirrhotikus betegekben a DAA-terápia utáni első 6 hónapban 3,2–3,5%, a 12 hónapos követés során pedig 5,4–7,2% volt, amely értékek meghaladják a korábban interferon alapú kezelésben részesült betegek éves HCC-incidenciáját. Gyakoribb volt a HCC-kiújulás, ha a HCC kezelése és az antivirális terápia megkezdése között nem telt el minimum 12 hónap [15].

Petta és mtsai 443, HCV-cirrhotikus beteget követtek, akik HCC miatt (barcelonai stádiumbeosztás A/0) kuratív reszekción vagy ablatión estek át, és komplett radiológiai választ mutattak. Aktív HCV-fertőzés 328 betegnél volt igazolható, 58 beteg IFN-mentes, 57 beteg IFN-alapú kezeléssel ért el SVR-t. Az antivirális kezeléssel elért SVR a rekurrenciát csökkentette, attól függetlenül, hogy IFN-alapú vagy IFN-mentes kezeléssel érték el [24].

31, HCV-cirrhotikus talaján kialakult HCC miatt korábban sebészeti beavatkozáson vagy lokoregionális kezelé-

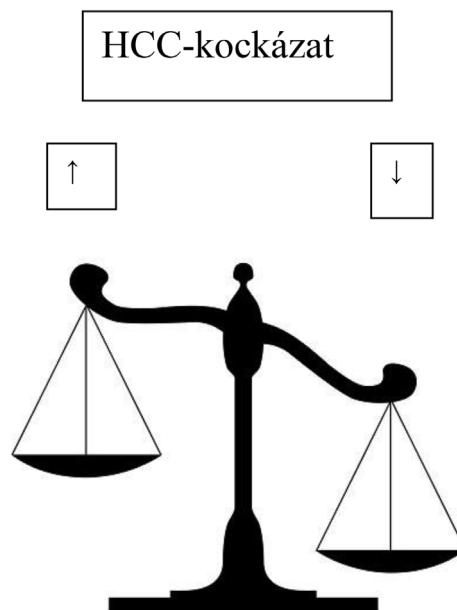
sen átesett, 8 hónapon át követett betegnél a direkt antivirális kezelés nem befolyásolta a HCC rekurrenciáját [25].

Francia kohorszokban a korábban HCC miatt kuratív kezeléssel átesett HCV-hepatitisekben, HCV-cirrhotikusban szenvedő, illetve májtranszplantáción átesett betegeknek a HCC-rekurrencia aránya nem különbözött jelentősen a DAA-kezelésben részesült, illetve nem részesült betegekben [26].

Korábban HCV-alapú HCC miatt rádiófrekvenciás ablatión átesett, direkt antivirális kezelésben részesülő 147 beteg és interferon alapú kezelésben részesülő 156 beteg esetén a HCC-rekurrencia nem különbözött 1, illetve 2 év után (39%, 60% vs. 39%, 61%). A HCC kezelése és az antivirális kezelése közötti rövidebb időtartam a HCC-rekurrencia független tényezőjének bizonyult [27].

A 12 hetes DAA-kezelésben részesülő 406, dekompenzált HCV-cirrhotikus betegnél a májrák-incidencia nem különbözött a 261 nem kezelt betegétől (retrospektív megfigyelés) [28] (2. ábra).

Kozbial et al., 2016	Petta et al., 2017
Reig et al., 2016	Zavaglia et al., 2017
Conty et al., 2016	ARNs, 2016
Cardoso et al., 2016	Nishibatake, 2019
Wörns et al., 2017	Cheung et al., 2016



2. ábra

A DAA-kezelések és a HCC előfordulásának kapcsolatát vizsgáló tanulmányok

DAA = direkt ható antivirális szer; HCC = hepatocellularis carcinoma

Az eredmények megítélését torzító tényezők

A tanulmányok retrospektívek, és viszonylag kis számú betegcsoportokkal dolgoztak, nagyrészt kontrollálatlanul, a követési idők különbözőek voltak, ugyanúgy, mint a HCC-surveillance-re alkalmazott módszerek is [15].

A korábbi, interferonalapú kezeléshez hasonlítva kapott magasabb incidenciaértékeket számos tényező torzíthatja. A jelenlegi, modern képalkotó eszközök a HCC korábbi felismerését teszik lehetővé. A HCC-kezelésen kuratív céllal átesett betegeknél korábban elkezdhető az antivirális terápia. A jelenlegi kezelésben részt vevő idősebb, előrehaladott májfibroszisú betegek a hepatocarcinogenesis nagyobb kockázatával bírnak [15].

Magyarázatok a nem várt hatásra

Számos magyarázat született a DAA-terápiák nem várt hatására. Az interferonalapú kezelések védőhatásúak a daganat kialakulásával szemben. Immunmoduláns és direkt antiproliferatív tulajdonságú az interferon azáltal, hogy a sejtciklus összes fázisát meghosszabbítja. DAA-kezelést követően ezek az interferongének alulregulálttá válnak, így a sejtciklus felgyorsul, az ellenőrző pontok nem működnek megfelelően, és korlátlan proliferáció indul meg, ami tumornövekedéshez vezethet [29–31].

A DAA-k direkt onkogén hatása nem valószínű [20], a PEG-IFN-kezeléshez képest észlelt esetleges nagyobb gyakoriság az immunrendszer szerepére tereli a figyelmet.

A HCV okozta idült gyulladás az immunsejtek aktivációjával az új daganatos sejtek növekedését befolyásolja. A DAA-kezelés eltörli az immunrendszernek a HCV okozta krónikus gyulladás által kiváltott védőhatását, így teret engedve a májregenerációnak és a carcinogenesisnek. HCV-fertőzés során nagyszámú vírusspecifikus T-sejt és NK-sejt van jelen a májban. A DAA-kezelés során ezek a sejtek eltűnnek a szervezetből, így csökkentve az immunrendszer védekezőképességét. Az NK-sejtek is protektívek a tumor növekedésének szempontjából, indirekt módon interferon-gamma termelésén keresztül gátolják a tumorigenésist. A TRAIL-R2 expressziója az intrahepaticus NK-sejteken is csökken DAA-kezelés hatására, létrehozva ezáltal egy, a HCC kialakulásának kedvező antiapoptotikus környezetet [20, 29–31].

Az epigenetikai szabályozásban részt vevő mikro-RNS-122 koncentrációjának csökkenését figyelték meg interferonmentes terápiában. Ennek a mikro-RNS-nek a virális replikáció szuppressziójában van központi szerepe, tehát a hepatocarcinogenesis befolyásolja. A DAA-terápiában ez az antionkogenikus hatás csökken [20].

Négy héttel a DAA-kezelés kezdete után a szérumban a vasculáris endothelialis növekedési faktor megnövekedett szintje mérhető [29–31].

Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a magyarázatok még bizonyításra várnak. A kérdés eldöntésére további pro-

spektív multicentrikus vizsgálatok, hosszabb követési időszakok, a kontrollcsoportok pontos kiválasztása szükséges a kockázatnövekedés eldöntéséhez [19].

Jövő

A HCV-ellenes sikeres kezelés csökkenti a májcirrhosis és szövődményei kialakulásának kockázatát.

A HCV kezelésében olyan szer kifejlesztésére törekedtek, amely pángenotípusos, orálisan alkalmazható, egyszerű adagolást biztosít, a betegek által jól tolerálható rövidebb kezelési időtartam mellett. A rezisztens HCV-törzsek kialakulásának kivédése és a gyógyszerekkel való kölcsönhatások elkerülése a jövő megoldásra váró problémája. A ribavirin társszerként való alkalmazásának mellőzése is kedvező lenne a mellékhatások csökkentésének szempontjából [17].

Hatékony antivirális kezeléssel a hepatocellularis carcinoma kialakulásának kockázata csökkenthető. Az eddigi tanulmányok nem bizonyították a HCC gyakoribb kialakulását a DAA-kezelések után. További vizsgálatok szükségesek a pontos megítélésre, tekintettel arra, hogy az előrehaladott, súlyosabb, cirrhotikus beteganyag is kezelésre kerül, s bennük a HCC kialakulásának valószínűsége nagyobb, míg az IFN-terápiával csak az enyhébb fibrosisban szenvedő betegek voltak kezelve.

A vírusellenes kezelés befejezése után, még tartós vírusmentesség esetén is kiemelkedő jelentőségű a HCC-surveillance, a fibrosis stádiumától függően 3–6–12 havonta végzett hasi UH-vizsgálat.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. K.: A téma felvetése, irodalomkutatás, a közlemény megírása. B. E.: Irodalomkutatás, a közlemény megírása. B. A., G. Zs.: A közlemény áttekintése. E. A.: A közlemény áttekintése, szakmai ellenőrzés. L. G.: A közlemény áttekintése, szakmai konzultáció biztosítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Hagymási K, Lengyel G. Epidemiology of hepatitis C virus and possibilities of transmission. [A hepatitis C-vírus epidemiológiája, a fertőzés átvitelének lehetőségei.] *Lege Artis Med.* 2014; 24: 253–257. [Hungarian]
- [2] Pál T. Textbook of medical microbiology. [Az orvosi mikrobiológia tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012. [Hungarian]
- [3] Theise ND. The liver, gallbladder and biliary tract. In: Kumar V, Abbas RM, Aster JC. (eds.) *Robbins: Basic pathology.* 8th edn. [A máj, az epehólyag és az epeútrendszer. In: Kumar V, Abbas RM, Aster JC. (szerk.) *Robbins: A patológia alapjai.* 8. kiadás.]

- Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009; pp. 703–750. [Hungarian]
- [4] Aghemo A, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: from bench to bedside. *Semin Immunopathol.* 2013; 35: 111–120.
- [5] Szalay F. Primary liver cancer and hepatitis C infection. In: Tulassay Zs. (ed.) *Cancer of the liver. [Az elsődleges májrák és a hepatitis C-vírus-fertőzés. In: Tulassay Zs. (szerk.) A máj daganatai.]* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2013; pp. 45–49. [Hungarian]
- [6] Irshad M, Gupta P, Irshad K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World J Hepatol.* 2017; 9: 1305–1314.
- [7] Jeong SW, Jang JY, Chung RT. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol.* 2012; 18: 347–356.
- [8] Pár A, Pár G. Immune response and oxidative stress in hepatitis C virus infection. [Immunválasz és oxidatív stressz hepatitis C-vírus-infekcióban.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1898–1903. [Hungarian]
- [9] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63: 844–855.
- [10] Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152: 142–156. e2.
- [11] Gervain J, Nemesánszky E, Csepregi A. New modalities in the treatment of chronic viral hepatitis C: pegylated interferons. [A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok.] *Lege Artis Med.* 2003; 13: 521–526. [Hungarian]
- [12] Zádori G. Molecular biological examination of HCV recurrence after liver transplantation, with regard to clinical aspects. [Hepatitis C vírus kiújulás molekulárbiológiai vonatkozásai májátültetés után, egyes klinikai tényezők kontextusában.] *Semmelweis Egyetem, Patológiai Doktori Iskola, Budapest, 2012; pp. 13–15, 19–21, 24, 40.* [Hungarian]
- [13] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon- α is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579–587.
- [14] Liu CJ, Chu YT, Shau WY, et al. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon α and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut* 2014; 63: 506–514.
- [15] Wörns MA, Galle PR, Zeuzem S, et al. Drug treatment for chronic hepatitis C infection and cancer risk. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114: 597–602.
- [16] Ellwanger JH, Kaminski VL, Valverde-Villegas JM, et al. Immunogenetic studies of the hepatitis C virus infection in an era of pan-genotype antiviral therapies – effective treatment is coming. *Infect Genet Evol.* 2018; 66: 376–391.
- [17] Carter W, Connelly S, Struble K. Reinventing HCV treatment: past and future perspectives. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57: 287–296.
- [18] Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J. et al. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017. [A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzus-
- ajánlás. Érvényes: 2017. szeptember 22-től.] *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 1): 3–23. [Hungarian]
- [19] Guarino M, Sessa A, Cossiga V, et al. Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: A few lights and many shadows. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 2582–2595.
- [20] Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol.* 2016; 65: 856–858.
- [21] Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65: 1070–1071.
- [22] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016; 65: 727–733.
- [23] Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016; 65: 719–726.
- [24] Petta S, Cabibbo G, Barbara M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 160–168.
- [25] Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol.* 2017; 66: 236–237.
- [26] ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016; 65: 734–740.
- [27] Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, et al. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol.* 2019; 70: 78–86.
- [28] Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65: 741–747.
- [29] Grandhe S, Frenette CT. Occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13: 421–425.
- [30] Werner JM, Adenugba A, Protzer U. Immune reconstitution after HCV clearance with direct antiviral agents: potential consequences for patients with HCC? *Transplantation* 2017; 101: 904–909.
- [31] Debes JD, de Knegt RJ, Boonstra A. The path to cancer and back: immune modulation during hepatitis C virus infection, progression to fibrosis and cancer, and unexpected roles of new antivirals. *Transplantation* 2017; 101: 910–915.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)