

Nem alkoholos zsírmáj és hepatocellularis carcinoma – 2016

Pár Alajos dr. ■ Pár Gabriella dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Az utolsó évtizedben a fejlett országokban a nem alkoholos zsírmáj lett a leggyakrabban diagnosztizált krónikus májbetegség. Ugyanakkor e körképnek, de különösen súlyosabb formájának, a nem alkoholos steatohepatitisnek a szerepe bizonyított a hepatocellularis carcinoma gyakoriságának drámai megnövekedésében. A fő kockázati tényezők a genetikai prediszpozíció mellett az obesitas és a diabetes, valamint a kórfolyamatban gyakran fibrosishoz vezető alacsony fokú krónikus gyulladás. A patogenezisben a szabad zsírsavak és citokinek, a lipotoxicitás, az inzulinrezisztencia, a mikro-RNS-diszreguláció és a bél-baktériumflóra megváltozása kulcsfontosságú. A nem alkoholos zsírmáj kezelése – obesitasban a testsúlycsökkentés és fizikai aktivitás, diabetesben a metformin, dyslipidaemiában a statinok és új lehetőségként az obetifikólsav – e betegség következményeként kialakuló hepatocellularis carcinoma megelőzését is szolgálhatja. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(25), 987–994.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, nem alkoholos steatohepatitis, hepatocellularis carcinoma, genetika, citokinek, inzulinrezisztencia, mikro-RNS, bél-baktériumflóra, diagnózis, szűrés, terápia, obetifikólsav, daganatprevenció

Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma – 2016

In the past decade non-alcoholic liver disease became the most frequently diagnosed liver disease in developed countries. At the same time, the dramatic rise in the incidence of hepatocellular carcinoma is attributed to this common metabolic disorder, and mainly to its severe form, non-alcoholic steatohepatitis. The risk factors of these associated diseases are genetic predisposition, obesity and diabetes as well as chronic low grade necro-inflammation, which often leads to liver fibrosis. Free fatty acids, cytokines, lipotoxicity, insulin resistance, microRNS dysregulation and alteration in intestinal microbiota play a pivotal role in the pathogenesis. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease – weight reduction and physical exercise in obesity, metformin in diabetes, statins in dyslipidemia and, as a new option, obeticholic acid – may diminish the risk of the hepatocellular carcinoma related to this metabolic disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, genetics, cytokines, insulin resistance, microRNA, intestinal microbiota, diagnosis, surveillance, treatment, obeticholic acid, cancer prevention

Pár, A., Pár, G. [Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma – 2016]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(25), 987–994.

(Beérkezett: 2016. február 17.; elfogadva: 2016. április 10.)

Rövidítések

ALP (GPT) = alanin-aminotranszferáz; AMPK = adenzinmonofoszfát-aktivált proteinkináz; BMI = testtömegindex; CDA = chenodezoxikólsav; DNS = dezoxiribonukleinsav; FFA = szabad zsírsav; FGF = fibroblastnövekedési faktor; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HR = hazard ratio; HSC = hepaticus csillag(stellatum) sejt; IL = interleukin; IR = inzulinrezisztencia; IRS-1 = inzulinreceptor-szubsztrát-1; KS = Kupffer-sejt; LSP = li-

popoliszacharida; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; miR = mikro-RNS; MMP = metalloproteináz; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NFκB = nukleáris faktor κB; PDGF = thrombocytaeredetű növekedési faktor; PNPLA-3 = patatin-like phospholipase-domain containing-3; RNS = ribonukleinsav; RR = relatív kockázat; STAT-3 = signal transducer and activators of transcription-3; TGF-β = transzformáló növekedési faktor-β; TLR = toll-like receptor; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; VLDL = very low density lipoprotein

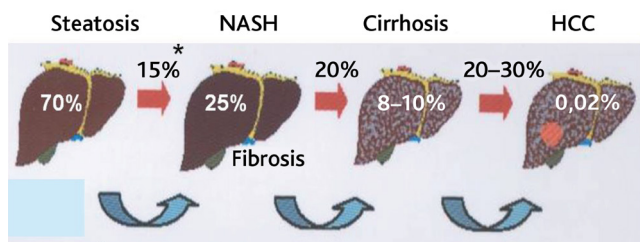
Az új direkt ható antivirális szereknek köszönhetően a hepatitis C-vírus-fertőzés eliminációjának a lehetősége a figyelmet a leggyakoribb krónikus májbetegség, a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) felé fordította. Ez érthető is, mivel a fejlett országokban az elhízás és diabetes gyakoriságával együtt a NAFLD-prevalencia már a népesség 30–40%-át érintheti, míg globálisan a kórkép előfordulása 20%-ra becsülhető, ami 1,46 milliárd NAFLD-beteget jelent [1–4].

A NAFLD betegségspektrum, hisztopatológiailag a tiszta steatosistól a nem alkoholos steatohepatitisen (NASH) és cirrhosison át a hepatocellularis carcinomáig (HCC) (1. ábra). Amíg a steatosis (a NAFLD-esetek 70%-a), bár nem teljesen benignus állapot, általában nem súlyosodik, a NASH (steatosis + lobularis necroinflammatio + hepatocytaballooning) a NAFLD agresszív formája (25%), amelyben (főleg fibrosis jelenléte esetén) különösen nagy a cirrhosisba, illetve a HCC-be való progresszió kockázata [1–3].

A HCC ma a harmadik leggyakoribb daganatos halál-ok [5]. Rossz prognózisára utal, hogy incidenciája és mortalitása közel megegyezik: 2008-ban: 748 300 HCC-regisztrált eset 695 900 mortalitással [5], 2012-ben 782 500 előfordulás 745 500 halálzással társult [6]. Ugyanakkor a HCC etiológiájában egyre nagyobb szerepet játszik a NAFLD és a NASH: bár a NAFLD-eredetű HCC ritka, a világszerte nagy populációt érintő anyagcsere-betegség növekvő gyakoriságával párhuzamosan számolni kell a májrak globális prevalenciájának jelentős emelkedésével [3]. Mindez indokolja témaválasztásunkat.

NAFLD- és HCC-epidemiológia

Charlton [7], valamint Baffy és mtsai [3] már évekkel ezelőtt rámutattak, hogy az obesitas, a NAFLD és a HCC drámai növekedése miatt valószínűsíthető, hogy 2020-ban a NASH okozta „cryptogen cirrhosis” és a HCC lesz a májtranszplantáció fő indikációja. Azóta ezt a feltételezést számos újabb közlés is megerősítette azzal együtt, hogy ma a NASH-eredetű HCC a fejlett országokban az egyik leggyakoribb daganat [8–12]. Az Amerikai Egyesült Államokban 1975-től 2011-ig 2,6/100 000-ről 8,6/100 000-re nőtt a HCC prevalenciája [13], amit főleg a NAFLD-prevalencia emelkedésével magyaráznak.



1. ábra | A NAFLD: betegségspektrum a steatosistól a HCC-ig

Sanyal és mtsai [14] 10 év alatt NASH-cirrhosisban 10/149 (6,71%), HCV-cirrhosisban 25/147 (17,0%) esetben regisztráltak HCC-t. Mások [15] biopsziával igazolt NAFLD-betegek átlag 26 éves követése kapcsán a HCC kockázatát (hazard ratio – HR) 6,55-nak találták. Diabetes nélkül jobb volt a prognózis, míg a NASH-t kísérő fibrosis esetén már az F2 stádium is fokozott HCC-kockázatot jelentett. Wong és mtsai [11] az Amerikai Egyesült Államokban HCC miatt végzett májtranszplantációk alakulását elemezték: 2002–2012 között 61 868 transzplantációból 10 061 esetben történt HCC miatt a műtét. Az összes transzplantált között 1995-ben 2,1%-ot, 2002-ben 9,9%-ot, 2012-ben már 23,3%-ot képviselt a HCC, vagyis a májrak miatti átültetések aránya 10-szeresére nőtt. Amíg a HCV okozta HCC miatti transzplantációk száma 11 év alatt kétszeresére, a NASH-eredetűeké közel négyszeresére nőtt. Bár a vizsgált periódus alatt a HCC vezető etiológiája 43–49%-ban a HCV maradt, a NASH okozta HCC aránya 8,3%-ról 13,5%-ra emelkedett, és ez utóbbi lett a transzplantáció 2. vezető indikációja. Az Amerikai Egyesült Államokban rövidesen a NASH miatt történik a legtöbb májátültetés [12]. Németországban 2010-ben a HCC etiológiája 24%-ban NASH, 23%-ban HCV, 19%-ban HBV és 12,7%-ban az alkohol volt [16]. Japánban a HCV okozta HCC incidenciájának csökkenését, a NASH-eredetű HCC gyakoriságnövekedését észlelték [8].

Az a tény, hogy NASH-cirrhosisban a HCC évi incidenciája meghaladja az 1,5%-ot, indokoltá teszi az ilyen betegek reguláris szűrését HCC irányába [17].

Ha globálisan 20%-ra becsülhető a NAFLD gyakorisága és az összes NAFLD-esetből legalább 0,02% a HCC-prevalencia [18], ez világszerte 290 000 HCC-beteget, a 782 500 HCC-eset [6] 37%-át jelenti.

A NAFLD és a HCC kockázati tényezői

Genetika és epigenetika

A NAFLD úgynevezett *komplex betegség*: környezeti és genetikai tényezők kölcsönhatása determinálja a fenotípust.

NAFLD-ben a *szabad zsírsavak és lipidek* okozta lipotoxicitás és oxidatív stressz, a *citokinek*, az alacsony fokú krónikus *necroinflammatio* következménye DNS-laesiók, pontmutációk, alléleletiók, DNS-repair károsodása, kromoszómatörések, telomerázreaktiváció: mind kulcs-tényező a HCC kialakulása szempontjából. A progenitor sejtek monoklonális proliferációja NASH-ban még a cirrhosis kifejlődése előtt HCC-hez vezethet. Az epigenetikus utak aktiválása, aberráns DNS-metiláció, kromatinacetiláció és a kóros jelátvitel is jelentős, az epigenetikai és genetikai faktorok szerepe kombinálódik [3, 19, 20].

A génpolimorfizmusok hajlamosító vagy protektív hatásúak lehetnek. A NAFLD-ben a *teljesgenom-társulási vizsgálatok* többek közt az inzulinrezisztenciát (IR),

a zsírsav-metabolizmust, az oxidatív stresszt, immunregulációt és a fibrosist befolyásoló gének, továbbá a mikroszomális trigliceridtranszfer protein, a leptinreceptor, az adiponectin, a tumornekrózis-faktor- α (TNF- α), transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) és az angiotenzin-II-génvariánsok patogenetikai szerepét is felvetették [19–21].

A NAFLD genetikáját illetően a trigliceridek lebontásában jelentős *triacylglycerol-lipáz*t, a *patatinszerű foszfolipáz*t (adiponutrint) kódoló *PNPLA3* gén polimorfizmusa került különösen előtérbe. A 22. kromoszómán lokalizált gén rs738409 *I148M* GG genotípusa növeli a NASH-ra való fogékonyságot, csökkent adiponectin-szinttel, súlyosabb steatosissal és fibrosissal jár, hajlamosít gyors progresszióra és HCC-re [9, 22]. *Liu és mtsai* *PNPLA3* GG variáns esetén NAFLD-ben a HCC kockázatát (RR) 12,19-nak találták [23].

Az *obesitással* szoros kapcsolatot mutat a 16. kromoszómán lokalizált *fat-mass and obesity-associated (FTO)* gén, amelynek túlzott kifejeződését igazolták NAFLD-ben. Roux-en Y bypass műtéten átesett betegekben – 36 hónappal az operáció után – a gén rs9939604 magas kockázatú A allélje esetén fokozott súlygyarapodást észleltek a normális TT genotípust hordozókhoz képest [24].

További NAFLD-t (és HCC-t) érintő génmutációk: az *apolipoprotein-B* gén (Apo-B) „loss-of function” variánsa csökkent VLDL-szekrécióhoz és steatosishoz vezet [9, 25], míg a *telomerázreduktáz* gén (TERT) mutánsai a sejttöregedésben jelentősek [9, 26]. Két praemalignus biomarker, a *keratin* multigén család tagja (KRT23) és az *aldolázreduktáz* (AKR1B10) gén upregulációja a steatosisból való korai NASH- és HCC-progresszióban játszik szerepet [27].

Speliotes és mtsai [28] a genetikai adatok elemzéséből arra következtettek, hogy a NAFLD 27%-ban „örökletes betegség”.

Obesitas

A túlzott kalóriabevitel és az elhízás alapvető patogenetikai tényező nemcsak a NAFLD, hanem a HCC kialakulásában is [19]. *Larsson és mtsai* metaanalízise szerint a HCC relatív kockázata (RR) 1,17 túlsúlyos egyéneknél, és 1,89 az elhízottaknál [29]. Mások >35 kg/m² BMI feletti férfiaknál 4,5-szer, nőknél 1,68-szor magasabbnak találták a HCC-mortalitást, mint a normális (BMI 18,5–24,9 kg/m²) testsúlyúaknál [30].

Diabetes

El-Serag és mtsai szerint a diabetes 10 év alatt kétszeresre növeli meg a HCC kockázatát [31], míg japán szerzők azt közölték, hogy NAFLD-betegeknél diabetes esetén ez a kockázat több mint háromszoros [32].

Fibrosis

Biopsziával igazolt NAFLD-betegekben a kontrollpopulációhoz képest megnőtt mortalitást (HR: 1,29) és cardiovascularis betegségkockázatot (HR: 1,55) regisztráltak. F3/4 stádiumú NASH-fibrosisban a mortalitás kockázata (HR) 3,3, a HCC-kockázat 6,55 volt, függetlenül a NAFLD-aktivitás score- (NAS) értékétől. A betegség-specifikus mortalitás legerősebb prediktorának a fibrosis bizonyult [15]. Az előrehaladott fibrosisra/cirrhosisra utaló thrombocytopenia ($<150\ 000$ G/l) is magas HCC-kockázatot (HR: 7,14) képvisel NASH-betegekben [32]. Egyébként amíg NASH-cirrhosisban évente 2,6%-ban, HCV-cirrhosisban 4,0%-ban alakul ki májrák [33]. Ugyanakkor ismert, hogy a NAFLD-betegekben jelentkező HCC az esetek felében *cirrhosis nélküli* májban észlelhető [34, 35].

Életkor és nem

A NASH különösen középkorú férfiaknál és idős nőknél gyakori, 60 év felett a HCC kockázata (HR) 4,27. Nőknél a menopausa után gyorsul fel a fibrosis, feltehetően az ösztrogén védőhatásának csökkenése miatt, a HCC mégis férfiaknál gyakoribb (62% vs. 38%) [8, 35].

Alkohol és dohányzás

NASH-cirrhosisban az alkohol növeli a HCC kockázatát (HR: 3,6) [8, 33], amint a dohányzás is (HR: 1,85) [36].

NASH-eredetű HCC patogenezise

A NAFLD az obesitással, inzulinrezisztenciával (IR), diabéteszel, dyslipidaemiával járó *metabolikus szindróma* májmanifesztációja. A már említett genetikai predispozíció, a túlzott kalóriabevitel és az obesitas, a fizikai inaktivitás, az intrauterin hatások, az endokrin tényezők és a bélflóra megváltozása együtt okoznak olyan funkciózavart, amely steatosishoz, necroinflammatiohoz, fibrosishoz, cirrhosishoz, végső soron HCC-hez vezethet [37].

NAFLD-ben az anyagcserezavar fő tényezői a szabad zsírsavak, a citokinek, az IR és a hyperinsulinaemia, a jelátviteli utak változásai, a mikro-RNS-ek, valamint a bélflóra módosulása. Mindezek meghatározó tényezői a NASH talaján kialakuló HCC-nek.

Alacsony fokú szisztémás gyulladás

A túlzott kalóriabevitelre visceralis zsírszövetben az *adipocyták hypertrophizálnak*, belőlük szabad zsírsavak (FFA) szabadulnak fel és jutnak a májba, továbbá proinflammatorikus *citokinek* (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-18, IL-17) és *adipokinek* (leptin, adiponectin)

szecernálódnak. Az FFA-k fokozzák a proinflammatorikus citokinek képzését. A citokinek forrásai az adipocytákon kívül még az *endothelsejtek*, *macrophagok*, *CD8 T- és IL-17-et termelő sejtek*. A zsírszövetből kijutó citokinek a portarendszereken keresztül elérik a májat, ahol tovább stimulálják a *növekedési faktorok* (VEGF, PDGF, FGF, MMP2) képzésére a Kupffer-sejteket, az endothelsejteket és a hepatocytákat [3, 8–10].

A *leptin* fehér zsírszövet sejtjei által termelt proinflammatorikus adipokin az energiafelvételt szabályozza. A TNF- α , az IL-1 β , az IL-6 és az LPS is fokozza a leptin termelését, NAFLD-ben és obesitasban magas a vérszintje. A *rezisztin* növeli az inzulinrezisztenciát (IR), hasonlóképp, mint a *chemerin*, magas szérumszintjük jellemző NAFLD-ben [3, 8–10].

Az *adiponectin* antiinflammatorikus citokin, stimulálja az adenosin-monofoszfát (AMP) aktiválta proteinkináz (AMPK), csökkenti a zsírsav-oxidációt és a glikoneogenezist, hatására javul az IR, véd a karcinogenezis ellen. NAFLD-ben *alacsony az adiponectinszint*, relatív hiányában fokozódik a gyulladás és oxidatív stressz, csökken a tumorsuppresszív hatás, nő a HCC-kockázat [3, 8–10].

Az adipocyták, macrophagok és hepatocyták *intracelluláris jelátviteli útjai* is fontos szerepet játszanak NAFLD-ben a gyulladás és a szisztémás anyagcserezavar létrejöttében. Az NF κ B proteindimerek komplexe, a nyugvó sejtek citoplazmájában inaktív, kötődve van gátló proteinjéhez, az IKB-hoz. Gyulladások stimulárisa az IKKB-kináz-komplex foszforilálja a gátló IKB-t, ami az NF κ B aktiválódásához vezet: a dimer NF κ B a citoplazmából a magba transzlokálódik, kötődik bizonyos DNS-szekvenciákhoz, szabályozza a célgének átíródását. NAFLD-ben a túlzott kalóriabevitelre aktiválódik az NF κ B, a következmény proinflammatorikus citokinek képzése. Ugyanakkor az AMPK proteinkináz-komplex gátlása következik be, ami az *autofágia károsodását* okozza: csökken a májsejtekben a kóros proteinek degradálódása és újrahasonosítása, csökken a lipidszemcsék eltávolítása a hepatocytákból [38]. A *lipidek* ugyanakkor kitűnő *energiaforrást* biztosítanak a proliferáló prekursor sejteknek, ami szintén kedvez a tumorigenezisnek [9].

Lipotoxicitás

A fokozott lipolízis vagy a *de novo* lipogenezis, a csökkent zsírsav-oxidáció, illetve a csökkent very low density lipoprotein (VLDL-) export következtében a májsejtekben *szabadzsírsav- (FFA-) és lipidfelhalmozódás* következik be. Steatosisban az IR okozta hyperinsulinaemia stimulálja a *de novo* lipogenezist, az alacsony adiponectinszint ezt nem képes blokkolni. A *lipotoxicitás* mitochondriumdiszfunkciót, oxidatív stresszt, ER-stresszt, szupprimált inzulinszignált, lipidperoxidációt, a DNS oxidatív károsodását okozza. A sejtlésíóval kapcsolatos molekulák (damage-associated molecular pattern –

DAMP) (például DNS!), az ezeket felismerő toll-like receptorokon (TLR) keresztül természetes (innate) immunválaszt („steril gyulladást”) váltanak ki [39].

Cirrhosis

A NASH talaján kifejlődő cirrhosis *optimális környezet a tumorképződésre*: a necroinflammatio, regeneráció, a fibrosis, a genetikai és epigenetikai eltérések, a progenitor sejtek proliferációja többlépcsős folyamat cirrhosisban a displasiától a carcinomáig [35, 37, 38].

Inzulinrezisztencia (IR) és hyperinsulinaemia

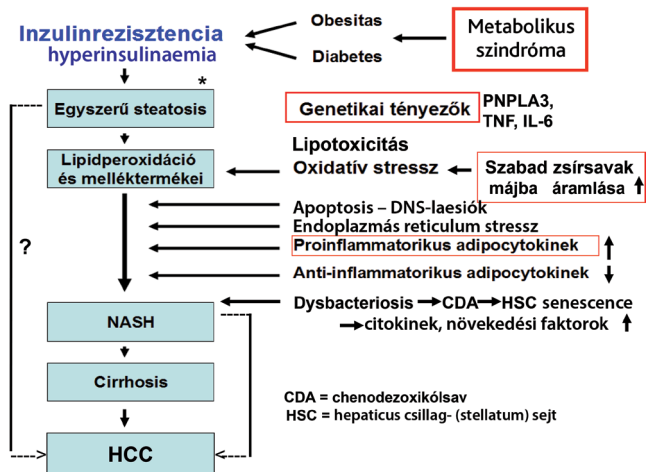
Az adipocytákból és macrophagokból származó TNF- α az inzulinreceptor downregulációját és *inzulinrezisztenciát (IR) okoz*. Az IL-6 is gátolja az inzulin-jelátviteli folyamatokat, akárcsak az IL-1 β . Az IR hyperinsulinaemiahoz, az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) fokozott hozzáférhetőségéhez, a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) és a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) képzés stimulálásához, az onkogén utak aktiválásához vezet [9, 38–40].

Mikro-RNS- (miR-) diszreguláció

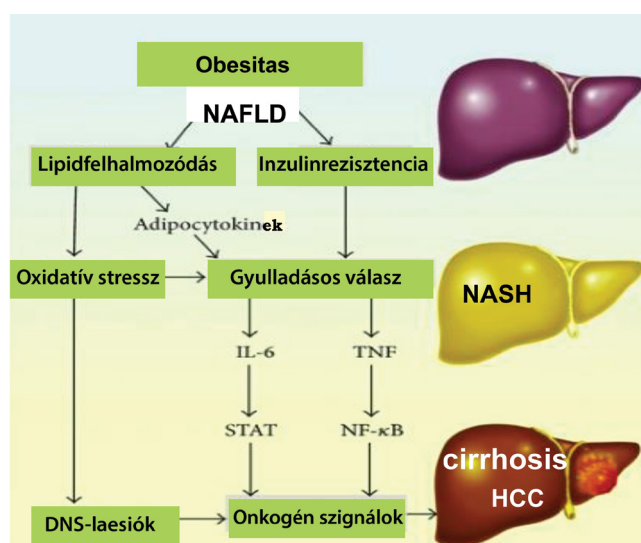
A rövid, nem kódoló RNS-molekulák a génextpresszió negatív szabályozásában vesznek részt. Onkogén és szuppresszor géneket befolyásolnak poszttranszkripció szinten. A miR-122, mint máj-specifikus biomarker, szerepel a máj koleszterin- és trigliceridmetabolizmusában, gátolja a zsírsav-oxidációt. Más mikro-RNS-ek, például a miR-34a, a miR-370, a miR-99b és a miR-197 különböző célpontokon (FXR, PPAR- γ , p53) keresztül regulálják a lipidanyagcserét, a fibrosist vagy a tumorigenezist [41, 42]. *Gyöngyösi és mtsai* elsőként igazolták, hogy a HCC-ben magas szinten expresszálódó *miR-224* rossz prognózist jelent, de ugyanez az oncomir a *sorafenib*re érzékenyíti a tumorsejteket, így a multikináz-inhibitor terápia az ilyen HCC-betegekben hosszabb túléléssel jár [43]. A jellemző miRNS-szignatúrák segíthetnek a májdaganatok differenciálásában [41, 42].

Dysbacteriosis

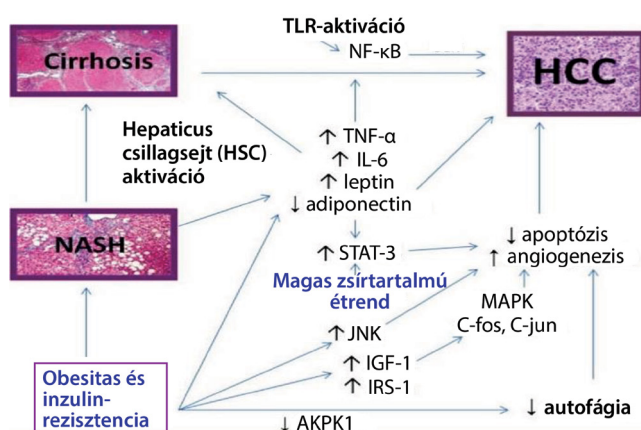
NAFLD-ben – főleg nagy kalóriatartalmú táplálék bevitelére – megváltozik a bélflóra összetétele: csökken a Bacteroidetes, nő a *Clostridium coccoides*, illetve Enterobacteriaceae aránya, dominálnak az alkoholt és epesavat (*deoxikólsavat* – DCA) termelő flórák. A DCA a hepatitis csillagsejtek (HSC) *senescentiáját* okozza: a HSC proinflammatorikus citokineket és növekedési faktorokat képző *szekretoros fenotípusa* alakul ki. Ez a HSC-populáció nem indukál fibrosist, de a szekréciós termékei gyulladásos és proliferatív választ okoznak, így szerepük lehet a nem cirrhotikus májban kifejlődő HCC-ben. Ezenkívül



2. ábra | A NAFLD patogenetikai tényezői



3. ábra | A carcinogenesis fő mechanizmusai NAFLD-ben [19]



4. ábra | A HCC-hez vezető utak NASH-ban

AMPK = adenzin-monofoszfát-aktivált proteinkináz; JNK = c-JUN amino-acid terminal kinase; IGF-1 = insulin growth factor-1; IL = interleukin; IRS-1 = insulin receptor substrate-1; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; NFκB = nuclear factor κB; STAT-3 = signal transducer and activator of transcription-3; TLR = toll-like receptor; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α

az enterális *baktériumok transzlokációja* következtében az endotoxinok (LSP) a TLR-4-en keresztül a macrophagokban aktiválják a TNF-α- és IL-6-képzést, tovább növelve a carcinogenesis kockázatát NAFLD-betegekben [10, 44].

A 2. ábra a NAFLD patogenetikai tényezőit foglalja össze, a 3. ábra a carcinogenesis mechanizmusait, a 4. ábra a NASH-ból a HCC-hez vezető utakat szemlélteti.

Klinikai vonatkozások

Diagnózis és szűrés (surveillance)

A NASH-eredetű HCC diagnózisát és szűrését nehezíti, hogy az ilyen tumorok az esetek felében *nem cirrhotikus* májban jelentkeznek [24, 36, 45]. Ezek általában szoliter, nagy daganatok, jól differenciáltak, és korai felismerésük esetén hatékonyan kezelhetők lennének. Ha azonban már előrehaladott stádiumban történik a diagnózis, a méretük alapján a milánói kritériumok szerint nem alkalmasak transzplantációra [46]. Probléma, hogy a NASH-HCC-re nincs elfogadott *szűrési stratégia*, mint például HCV-cirrhosis esetén, ritkában fedezik fel szűréssel a daganatot, mint víruseredetű májbetegségekben. Nem megfelelően tudatosult, hogy *bármilyen* eredetű cirrhosisban a 6 hónaponkénti ultrahangvizsgálat javasolt a HCC korai felfedezésére [2].

Younossi és mtsai az US Medicare adatbázisát használva populációvizsgálat keretében elemezték a NASH-sal kapcsolatos májrák jellemvonásait: 2004–2009 között 4929 regisztrált HCC-beteg leleteit dolgozták fel. Az esetek 54%-ában HCV, 16,4%-ában alkohol, 14,1%-ában NAFLD és 9,5%-ában HBV volt a HCC eredete. A NASH-HCC-s betegek idősebbek voltak, mint a HBV/HCV okozta májrákos betegek (73 vs. 66 év), a diagnózistól átlag 5 hónappal volt rövidebb a túlélésük, nagyobb volt az 1 éves mortalitás (61 vs. 50%), a cardiovascularis komorbiditás miatt kevésbé kaphattak agresszív onkoterápiát és kisebb volt az esélyük a transzplantációra. Évente 9%-kal nőtt a NASH-HCC és 13%-kal a HCV-HCC incidenciája [47].

NAFLD-ben a kockázati tényezők (obesitas, diabetes, időskor, férfi nem) figyelembevétele segíthet a HCC irányában a *stratifikált szűrési stratégia* kialakításában, a már említett legfontosabb HCC-prediktor pedig az *F3/F4 fibrosis*. Ennek megállapítására a nem invazív eljárások, a *biológiai markerek*, mint GOT/thrombocyta hányados (APRI-score), FIB-4, NASH fibrosis score stb.) és a *májtömöttség* mérésén alapuló elasztográfiák (Fibroscan, shear wave- és MR-elasztográfia) használhatók. F3/F4 fibrosisban a HCC-szűrés indokolt [48, 49]. A NASH szövettani bizonyítására májbiopszia szükséges, de ez nem része a szűrési stratégiának.

A *HCC-diagnosztikát* illetően sem az *alfa-foetoprotein* (AFP), sem a *des-gamma-karboxi-protrombin* nem alkal-

mas biomarker, a HCC-esetek felében normális lehet az értékük. Az extrém magas AFP rossz prognózist jelez [3, 4, 8]. A *citokeratin 18 fragment* az apoptózis mutatója, míg a magas *ferritin* a vasraktározással kapcsolatos HCC-kockázatot tükrözheti NASH-betegekben [49].

Újabban több *szöveti tumormarker* szerepe vetődött fel a HCC-diagnosztikában. A *glypican-3* (GPC-3) (onkofetális protein), a *HSP-7* (antiapoptotikus hatású hő-sokkprotein) és a *glutaminszintetáz* (GS) expressziója 60–80%-ban észlelhető HCC-ben, de csak 10–50%-ban dysplasiában. Közülük kettő együtt 78%-os érzékenységgel és 100%-os specificitással utalhat <2 cm-es tumorra. A *GPC-3*, a *survivin* és a *LYVE-1* gén expressziójának együttes vizsgálata 94%-os pontossággal képes differenciálni a dysplasiás csomó és a korai HCC között [50, 51].

NAFLD-terápia és HCC-prevenció

NAFLD-ben nincs specifikus terápia, a kezelés alapja a betegség kockázati tényezőinek a módosítása a kórfolyamat minél korábbi szakaszában. A progressziót megelőző a cél:

1. csökkenteni a test zsírtömegét, a visceralis adiposítást, korrigálni az IR-t és a hyperinsulinaemiát;
2. gátolni a májkárosodást, az oxidatív stresszt, lipidperoxidációt, monitorozni a cardiovascularis komplikációkat.

A két stratégia kombinálása lehet eredményes, mindez egyben a NASH-eredetű *HCC megelőzését* is jelentheti [52, 53].

Életmód-változtatás

Súlycsökkentés

Obesitással társult NAFLD-ben a testsúly 5–7%-os redukciója 3 hónapon belül mérsékelheti a steatosist, a gyulladásos paraméterek és szérumcitokinszintek (TNF- α , IL-6) is csökkenhetnek, míg a >9% testsúlyredukció a NASH hisztológiai javulását is eredményezi. A BMI 30%-os csökkentése 5 év alatt az esetek 65%-ában fibrosis regresszióhoz vezetett [52].

Fizikai aktivitás

A 150 perc/hét közepes, 75 perc/hét intenzív testmozgás, a diétában a kalóriabevitel redukálása (–600 kcal/nap) mellett, a fruktóztartalmú üdítőitalok és napi >20 g alkohol fogyasztásának tilalma, valamint az omega-3 hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) fogyasztása javasolt [52, 53]. A testsúlycsökkenéshez vezető *életmód-változtatásban* különösen fontos a beteg adherenciája, a visszaesés megakadályozása, ebben kulcsszerepet kaphat a kognitív *viselkedésterápia* [54]. *Saran és mtsai* szerint az életmódváltozás, különös

tekintettel a fizikai aktivitásra, jelentős tényező lehet a NAFLD és az obesitas okozta HCC megelőzésében [55].

Sebészeti beavatkozás

Sebészeti beavatkozás (bariatric surgery) (például jejunolealis bypass, Roux-Y anastomosis) válogatott esetekben, kórosan elhízottakban jön szóba (BMI >40 kg/m², vagy BMI >35 kg/m² + cardiovascularis szövődmények), konzervatív eljárások dokumentált eredménytelensége, jó motiváltság esetén [56].

Gyógyszeres kezelés

A *metformin* első vonalú szer a 2-es típusú diabetesben, így kulcsfontosságú NAFLD-ben is. Stimulálja az adenzin-monofoszfát-kinázt (AMPK), gátolja a glükózkiáramlást a májból, fokozza a glükózfelvételt az izomba, csökkenti a steatosist, a HCC-sejtek apoptózisához, a sejtproliferáció gátlásához vezet. Diabetesben a metformin mérsékelte a HCC-kockázatot (OR: 0,33), az inzulinhoz képest 70%-kal csökkentette a HCC-incidenciát [52, 57, 58].

A *statinok* dyslipidaemiával járó NAFLD-ben alapvetők, bár felvetődött, hogy indirekt úton fokozzák az IR-t. Mindenesetre a cél, hogy az összkoleszterinszint <4 mmol/l legyen, ezáltal csökken a mortalitás, coronariaesemények és a stroke-incidencia. A statinok diabetesben gátolták a sejtnövekedés és gyulladás mediátorainak képzését, fokozták a programozott sejthalált, csökkentették a HCC-incidenciát (OD: 0,6–0,74) [52, 59].

Az *inzulinérzékenyítő pioglitazon* és az *antioxidáns E-vitamin* összehasonlító vizsgálatát *Sanyal és mtsai* [60] nem diabeteses NASH-betegekben kétéves kezelési periódusban végezték el. Napi 30 mg pioglitazont, illetve 800 IU E-vitamint adtak. Az E-vitamin a placebohoz képest nagyobb arányban (43% vs. 19%) vezetett a steatosist és gyulladás csökkentéséhez, mint a pioglitazon (34% vs. 19%), a pioglitazonnak kedvezőbb hatása volt a lipidszintre és az IR-re, de testsúlynövekedést okozott.

A NASH patogenezisében szerepet játszó bakteriális endotoxinok és megváltozott bélflóra alapján a *probiotikumok* terápiás alkalmazása is szóba jön [44].

A *Farnesoid X nukleáris receptor (FXR)* agonista *obetikólsav* (6-etil-chenodeoxikólsav) új lehetőség NAFLD-ben a HCC kemopreveniójára. Az FXR a májban – mint epesavakat érzékelő nukleáris hormonreceptor – fontos a lipid- és glükózanyagcserével, gyulladással, fibrosissal és onkogenezissel kapcsolatos gének expressziójának szabályozásában. HCC-ben az FXR downregulációját közölték, FXR-deficiens egerekben daganatképződést írtak le [61]. Az obetikólsav az FXR szintetikus ligandja, NASH-betegek 72 hetes kezelése kapcsán a placeboval szemben csökkentette a gyulladást és a fibrosist, bár mellékhatásai is voltak, mint a pruritus, az IR fokozódása és a lipidprofil romlása [62].

A NASH-cirrhosis és a HCC terápiája

A *NASH-cirrhosis* gyógymódja a májtranszplantáció. Ennek kimenetelét jelentősen befolyásolhatja az alapbetegséggel kapcsolatos komorbiditás, például a recipiensek kedvezőtlen cardiovascularis státusza [47, 52]. A *HCC kezelése* multidiszciplináris feladat: igényli hepatológusok, onkológusok, invazív radiológusok, patológusok, molekuláris biológusok, sebészek együttműködését. A terápia stádiumfüggő, a kuratív eljárásoktól (reszekció, transzplantáció, percutan ablatio) a transarterialis chemo- és radioembolisatióig át a multikináz inhibitor *sorafenib* alkalmazásáig. Mindennek a NASH-eredetű HCC egyre nagyobb globális prevalenciája ad hangsúlyt [63, 64].

Következtetések

A NAFLD a leggyakoribb májbetegség, a metabolikus szindróma májmanifesztációja, szabad zsírsavak, citokinek és a megváltozott bélflóra által kiváltott krónikus alacsony fokú gyulladás. Következmenye a cirrhosis, és a HCC is több százszoros populációt érint világszerte. A NAFLD és a NASH patomechanizmusának ismerete, fő kockázati tényezőinek megelőzése és kezelése előrelépést hozhat a NAFLD-eredetű HCC prevenciójában.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítéséhez mindkét szerző egyenlő arányban járult hozzá. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Vernon, G., Baranova, Z., Younossi, Z. M.: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 34(3), 274–285.
- [2] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., et al.: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55(6), 2005–2023.
- [3] Baffy, G., Brunt, E. M., Caldwell, S. H.: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J. Hepatol.*, 2012, 56(6), 1384–1394.
- [4] Weib, J., Rau, M., Geier, A.: Non-alcoholic fatty liver disease. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2014, 111(26), 447–452.
- [5] Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61(2), 69–90.
- [6] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136(5), E359–E386.
- [7] Charlton, M.: Cirrhosis and liver failure in nonalcoholic fatty liver disease: Molehill or mountain? *Hepatology*, 2008, 47(5), 1431–1433.
- [8] Oda, K., Uto, H., Mawatari, S., et al.: Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin. J. Gastroenterol.*, 2015, 8(1), 1–9.
- [9] Dongiovanni, P., Romeo, S., Valenti, L.: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: role of environmental and genetic factors. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(36), 12945–12955.
- [10] Michelotti, G. A., Machado, M. V., Diehl, A. M.: NAFLD, NASH, and liver cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, 10(11), 656–665.
- [11] Wong, R. J., Cheung, R., Ahmed, A.: Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*, 2014, 59(6), 2188–2195.
- [12] Wong, R. J., Aguilar, M., Cheung, R., et al.: Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, 2015, 148(3), 547–555.
- [13] Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., et al.: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2015, 65(2), 87–108.
- [14] Sanyal, A. J., Banas, C., Sargeant, C., et al.: Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*, 2006, 43(4), 682–689.
- [15] Ekstedt, M., Hagström, H., Nasr, P., et al.: Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 2015, 61(5), 1547–1554.
- [16] Ertle, J., Dechêne, A., Sowa, J. P., et al.: Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int. J. Cancer*, 2011, 128(10), 2436–2443.
- [17] Sherman, M.: Hepatocellular carcinoma: screening and staging. *Clin. Liver Dis.*, 2011, 15(2), 323–334.
- [18] Rafiq, N., Bai, C., Fang, Y., et al.: Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 7(2), 234–238.
- [19] Sun, B., Karin, M.: Obesity, inflammation, and liver cancer. *J. Hepatol.*, 2012, 56(3), 704–713.
- [20] Anstee, Q. M., Daly, A. K., Day, C. P.: Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.*, 2011, 31(2), 128–146.
- [21] Clarke, J. D., Novak, P., Lake, A. D., et al.: Characterization of hepatocellular carcinoma related genes and metabolites in human nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, 59(2), 365–374.
- [22] Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., et al.: Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.*, 2008, 40(12), 1461–1465.
- [23] Liu, Y. L., Patman, G. L., Leathart, J. B., et al.: Carriage of the *PNPLA3* rs 7380409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2014, 61(1), 75–81.
- [24] Ehrlich, A. C., Friedenberg, F. K.: Genetic association of obesity: the Fat-Mass and Obesity-Associated (*FTO*) gene. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2016, 7, e140. doi: 10.1038/ctg.2016.1.
- [25] Cefali, A. B., Pirruccello, J. P., Noto, D., et al.: A novel *APOB* mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer, and hypocholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, 33(8), 2021–2025.
- [26] Valenti, L., Dongiovanni, P., Maggioni, M., et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a patient with a novel telomerase mutation and steatosis. *J. Hepatol.*, 2013, 58(2), 399–401.
- [27] Starmann, J., Fälth, M., Spindelböck, W., et al.: Gene expression profiling unravels cancer-related hepatic molecular signatures in

- steatohepatitis but not in steatosis. *PLoS ONE*, 2012, 7(10), e46584.
- [28] *Speliotes, E. K., Yerges-Armstrong, L. M., Wu, J., et al.*: Genome-wide association analysis identifies variants associated with non-alcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.*, 2011, 7(3), e1001324.
- [29] *Larsson, S. C., Wolk, A.*: Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br. J. Cancer*, 2007, 97(7), 1005–1008.
- [30] *Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., et al.*: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(17), 1625–1638.
- [31] *El-Serag, H. B., Tran, T., Everhart, J. E.*: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 126(2), 460–468.
- [32] *Kawamura, Y., Arase, Y., Ikeda, K., et al.*: Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012, 107(2), 253–261.
- [33] *Ascha, M. S., Hanouneh, I. A., Lopez, R., et al.*: The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2010, 51(6), 1972–1978.
- [34] *Paradis, V., Zalinski, S., Chelbi, E., et al.*: Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*, 2009, 49(3), 851–859.
- [35] *Hashimoto, E., Tokushige, K.*: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol. Res.*, 2012, 42(1), 1–14.
- [36] *Koh, W. P., Robien, K., Wang, R., et al.*: Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese Health Study. *Br. J. Cancer*, 2011, 105(9), 1430–1435.
- [37] *Severi, T., van Malenstein, H., Verslype, C., et al.*: Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2010, 31(11), 1409–1420.
- [38] *Sun, K., Kusninski, C. M., Scherer, P. E.*: Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.*, 2011, 121(6), 2094–2101.
- [39] *Szabó, Gy., Petrasek, J.*: Inflammation activation and function in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 12(7), 387–400.
- [40] *Khandekar, M. J., Cohen, P., Spiegelman, B. M.*: Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat. Rev. Cancer*, 2011, 11(12), 886–895.
- [41] *Rottiers, V., Näär, A. M.*: MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2012, 13(4), 239–250.
- [42] *Sacco, J., Adeli, K.*: MicroRNAs: emerging roles in lipid and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012, 23(3), 220–225.
- [43] *Gyöngyösi, B., Végh, E., Járav, B., et al.*: Pretreatment microRNA level and outcome in sorafenib-treated hepatocellular carcinoma. *J. Histochem. Cytochem.*, 2014, 62(8), 547–555.
- [44] *Boursier, J., Diehl, A. M.*: Implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS Pathog.*, 2015, 11(1), e1004559.
- [45] *Branatelli, G., Federle, M. P., Grazioli, L., et al.*: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology*, 2002, 222(1), 89–94.
- [46] *Leung, C., Yeoh, S. W., Patrick, D., et al.*: Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(4), 1189–1196.
- [47] *Younossi, Z. M., Otgonsuren, M., Henry, L., et al.*: Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*, 2015, 62(6), 1723–1730.
- [48] *Voiculescu, M., Nananau, R. M., Neuman, M. G.*: Non-invasive biomarkers in non-alcoholic steatohepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2014, 23(4), 425–429.
- [49] *Davila, J. A., Morgan, R. O., Richardson, P. A., et al.*: Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology*, 2010, 52(1), 132–141.
- [50] *Tremosini, S., Forner, A., Boix, L., et al.*: Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2012, 61(10), 1481–1487.
- [51] *Marrero, J. A.*: Diagnosis of hepatocellular carcinoma: imaging, tissue and biomarkers. *AASLD Postgraduate Course*. San Francisco, 2015.
- [52] *Dyson, J. K., Anstee, Q. M., McPherson, S.*: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol.*, 2014, 5(4), 277–286.
- [53] *Ratziu, V., Goodman, Z., Sanyal, A.*: Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J. Hepatol.*, 2015, 62(1), S65–S75.
- [54] *Sal, I., Papp, I., Perczel Forintos, D.*: Possibilities of behavioral therapy in diabetes mellitus and obesity. [Magatartás-orvoslási lehetőségek a cukorbetegség és az elhízás kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(11), 410–417. [Hungarian]
- [55] *Saran, U., Humar, B., Kolly, P., et al.*: Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J. Hepatol.*, 2016, 64(1), 203–214.
- [56] *Winkler, G.*: Metabolic effects of bariatric surgery. [A súlyleadás sebészetének (bariatriai sebészet) anyagcsere-vonatköszái.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(1), 3–9. [Hungarian]
- [57] *Donadon, V., Balbi, M., Mas, M. D., et al.*: Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.*, 2010, 30(5), 750–758.
- [58] *Chen, H. P., Shieh, J. J., Chang, C. C., et al.*: Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*, 2013, 62(4), 606–615.
- [59] *Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., et al.*: Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366(9493), 1267–1278.
- [60] *Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowalek, K. V., et al.*: Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362(18), 1675–1685.
- [61] *Wölfe, A., Thomas, A., Edwards, G., et al.*: Increased activation of the Wnt/ β -catenin pathway in spontaneous hepatocellular carcinoma observed in farnesoid X receptor knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011, 338(1), 12–21.
- [62] *Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., et al.*: Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 385(9972), 956–965.
- [63] *Singal, A. G., Pillai, A., Tiro, J.*: Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.*, 2014, 11(4), e1001624.
- [64] *Bruix, J., Gores, G. J., Mazzaferro, V.*: Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*, 2014, 63(5), 844–855.

(Pár Alajos dr.,
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624
e-mail: par.alajos@pte.hu)