

第1章 予防

● はじめに

肝細胞癌は、その8割がB型肝炎ウイルス（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）感染由来で発生する。最近では、脂肪肝または非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が増加し、肝細胞癌の成因に関与していると考えられるが、大多数が肝硬変を合併していることが特徴である。そこで、ウイルス性肝炎由来の場合には、原因となっているHBVの増殖を抑え、HVCを排除することによって肝発癌を予防することが可能である。この対策による肝発癌抑制効果のエビデンスを十分把握して、根拠のある対策を講じることが重要である。本邦では1985年にHBVの母子感染防止対策が功を奏して、若年者のHBVキャリアが激減している。また、1992年以降は輸血によるHCV感染がなくなり、C型肝炎の新規感染は極めて限定的になっており、一次予防が成功しつつある。10年以上先には、本邦ではHBVやHCVキャリアが根絶できるようになる可能性があり、肝細胞癌の発生が低下することが期待される。

しかし、すでにHBVやHCVに感染している患者では、肝発癌のリスクがある。肝細胞癌の二次予防として、慢性肝炎や肝硬変患者に対する抗ウイルス療法を推奨するエビデンスを明示することが重要である。HCVに対しては、直接作用する抗ウイルス製剤の急速な開発がみられ、ウイルス排除を達成できる症例が増加している。現段階では、インターフェロンを投与することによって、肝発癌を防止するエビデンスを提示しておく必要がある。今後、インターフェロンによらず経口内服製剤のみでウイルス排除が可能になることが期待されるが、肝細胞癌の発生がどの程度減少するのかを検証していく必要がある。

B型慢性肝炎や肝硬変では、核酸アナログ製剤の投与によって肝線維化の進展が防止され、肝細胞癌発生の低下につながると考えられるが、エビデンスに基づく情報提示が必要である。今後、肝発癌に関わるマーカーを明らかにして、肝細胞癌の発生を抑える対策を講じることが急務である。

肝細胞癌の成因に脂肪肝が関与している可能性が指摘されているが、詳細なエビデンスが示されるには至っていない。脂肪肝のなかで肝発癌リスクになる要因を明らかにして、肝細胞癌の発生を防止していくことが今後の重要な検討課題である。

第1節 インターフェロン療法

QC1 インターフェロンは、C型慢性肝疾患からの発癌予防に有効か？

推奨

C型慢性肝炎・代償性C型肝炎患者の発癌予防には、インターフェロンを中心としたウイルス駆除療法が推奨される。(グレードB)

■ 背景

C型慢性肝炎・肝硬変は、本邦における肝細胞癌の最大の高危険群である。インターフェロン療法がC型慢性肝疾患からの発癌を減少させるかを検討した。

■ サイエнтиフィックステートメント

インターフェロン療法は、C型慢性肝炎・代償性C型肝炎患者からの発癌リスクを減少させる。2つのメタアナリシスにおいてC型慢性肝炎・代償性C型肝炎に対するインターフェロン療法は、有意に発癌リスクを減少させた(L3F005221) Level 1aにおいてリスク比:0.49, L3F009212) Level 1aにおいてリスク比:0.44)。Miyakeらは、3編のランダム化比較試験(RCT)と6編の前向きコホート研究についてメタアナリシスを行い、C型慢性肝疾患に対するインターフェロン療法は発癌リスクをリスク比0.45(95%信頼区間:0.31~0.65)減少させると報告している($p<0.00001$)。発癌抑制効果は、ウイルス学的著効(SVR)例に主にみられることが明らかとなっている一方、前回治療pegインターフェロン・リバビリン併用療法無効例におけるpegインターフェロン少量長期療法の有効性に関しては、肯定的、否定的なエビデンス両者が存在する。

■ 解説

今回の改訂においては前回同様に推奨グレードをBとした。これはC型慢性肝炎進展例・肝硬変に対するインターフェロン療法のうち、特に前回治療pegインターフェロン・リバビリン併用療法無効例におけるpegインターフェロン少量長期療法のRCT3編について、2編は発癌抑制が有意とならなかったためである。一方、多くの報告でSVRが得られれば発癌率が低下し生存率が向上することが明らかとなり、ウイルス背景(genotype・ウイルス量・ウイルス遺伝子変異)や宿主因子(IL-28Bなど)の条件が良い場合は、SVRを目指し積極的にインターフェロンを中心とした抗ウイルス療法を施行することが推奨される。

肝細胞癌とインターフェロン療法、C型肝炎をキーワードにC型慢性肝炎および肝硬変における発癌率を検討した10編の原著論文と2つのメタアナリシスについてアブストラクトフォームを作成した。このうち、2つのメタアナリシスとインターフェロン非投与群が設定されている9編の原著論文を採択した。メタアナリシスではいずれもインターフェロン投与は、肝細胞癌の発生を抑制するという結果であった(L3F005221) Level 1a, L3F009212) Level 1a)。これらの研究は、C型慢性肝炎および代償性C型肝炎患者を対象に行われており、非代償性C型肝炎患者に対してインターフェロンが発癌を抑制するというエビデンスはない。

近年、抗ウイルス療法の進歩により通常型インターフェロン単独療法の時代からpegインターフェロン・リバビリン併用療法、そしてDAA(direct acting antivirals)併用療法へと治療法が変化している。一

方、本邦のC型慢性肝疾患は genotype 1 型高ウイルス量・高齢・線維化進展例（いわゆる難治例）が多いという特徴がある。前回治療pegインターフェロン・リバビリン併用療法無効例に対するpegインターフェロン少量長期療法の RCT 3 編はいずれも欧米からの報告であり、2008 年に Di Bisceglie らが発表した HALT-C study では、1,050 例の RCT（517 例がインターフェロン群、533 例が無治療群、試験期間 3.5 年）では非肝硬変・肝硬変ともに両群の発癌率に有意差はなく、非肝硬変ではpegインターフェロン群は無治療群に比し有意に死亡率が高かった（5.0% vs. 1.9%, $p=0.04$ ）（L3F003753） Level 1b）。しかしその後、HALT-C study の観察期間を延長した結果（観察期間中央値 6.1 年）、Lok らは肝硬変ではpegインターフェロン少量長期投与群はコントロール群に比して発癌が有意に抑制された（ハザード比:0.45, 95%信頼区間:0.24~0.83）と報告している（L3F00509⁴） Level 1b）。一方、非肝硬変症例ではpegインターフェロンによる発癌抑制効果は認められなかった。観察期間の延長で肝硬変例においてpegインターフェロンの発癌抑制効果を認めた理由として肝癌発生数が 53 例から 88 例増加したことがあげられている。Bruix らの研究では、C 型肝硬変 626 例（インターフェロン投与群 311 例、コントロール群 315 例、観察期間中央値 2.5 年、発癌例 63 例）の同様な RCT の結果としてpegインターフェロン・リバビリン併用療法無効例に対するpegインターフェロン少量長期投与は発癌抑制効果を認めなかった（L3F00337⁵） Level 1b）。Shiffman らは、HALT-C study の lead-in であるpegインターフェロン・リバビリン併用療法において 4 log 以上 HCV-RNA が減少した症例は肝細胞癌発生を含む肝疾患イベントが有意に抑制されたが（ $p=0.003$ ）、その効果は lead-in 後pegインターフェロン少量長期療法の施行の有無には関係しなかったと報告した（L3F00587⁶） Level 1b）。以上より、SVR が得られない症例でのpegインターフェロン少量長期療法の発癌抑制については現時点では確固たるエビデンスはない。

インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法を施行し、ウイルス陰性化が得られた SVR 例の臨床経過として、Morgan らは SVR 140 例、インターフェロン無効例 309 例、生化学的著効例 77 例を 6 年以上経過観察し、肝細胞癌発生頻度について SVR 群は無効群と比べ、ハザード比 0.19（95%信頼区間:0.04~0.80）に減少し、一方 SVR 140 例中 3 例に肝細胞癌を認めたことより肝発癌は完全には抑制されないことを報告した（L3F00529⁷） Level 2b）。Hirakawa らは、SVR 後発癌の危険因子として肝硬変・男性・年齢 50 歳以上〔ハザード比:12.9（ $p<0.001$ ）, 6.45（ $p=0.012$ ）, and 20.2（ $p=0.004$ ）〕（L3F00414⁸） Level 2b）、Hung らは、非肝硬変 SVR 例において糖尿病が発癌危険因子となることを報告している（L3F05747⁹） Level 2b）。

いずれの論文でも、ウイルス駆除が達成された群では、有意な発癌率の減少を認めており（L3F00427¹⁰） Level 2b, L3F00429¹¹） Level 2b）、C 型慢性肝炎・C 型肝硬変に対するインターフェロンを中心とした抗ウイルス療法によるウイルス陰性化は有効な発癌予防策であると考えられる。一方、SVR が得られても非若年者や肝硬変例では長期間の定期的な肝細胞癌スクリーニングが必要である。

■ 参考文献

- 1) L3F00522 Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis : reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. Int J Cancer 2010 ; 127 (4) : 989-96.
- 2) L3F00921 Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Ge YS. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection : a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2011 ; 129 (5) : 1254-64.
- 3) L3F00375 Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al ; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon.

N Engl J Med 2008 ; 359 (23) : 2429-41.

- 4) L3F00509 Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al ; HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. Gastroenterology 2011 ; 140 (3) : 840-9.
- 5) L3F00337 Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al ; EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011 ; 140 (7) : 1990-9.
- 6) L3F00587 Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, et al ; HALT-C Trial Group. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. Gastroenterology 2009 ; 137 (6) : 1986-94.
- 7) L3F00529 Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al ; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010 ; 52 (3) : 833-44.
- 8) L3F00414 Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, et al. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. Intern Med 2008 ; 47 (19) : 1637-43.
- 9) L3F05747 Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Lin CY, et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. Int J Cancer 2011 ; 128 (10) : 2344-52.
- 10) L3F00427 Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Am J Med 2009 ; 122 (5) : 479-86.
- 11) L3F00429 Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. J Viral Hepat 2010 ; 17 (3) : 185-91.

第2節 肝庇護療法

CQ2 肝庇護療法は肝細胞癌の発癌予防に有効か？

推奨

C型慢性肝炎患者に対する発癌予防としてグリチルリチン製剤静脈内投与が推奨される。(グレードB)

抗ウイルス療法不応・困難な活動性C型慢性肝炎・線維化進展例では、瀉血や鉄制限食が発癌予防に有効な場合がある。(グレードC1)

■ 背景

慢性肝炎からの発癌は、肝炎ウイルスに起因する肝の持続炎症とそれに伴う壊死・再生の結果として起こると考えられる。肝の炎症を抑制することが肝発癌を予防するかについて検討した。グリチルリチン製剤は、抗炎症作用を有し、肝の炎症を抑制し、肝酵素値を減少させる。小柴胡湯は、7種の生薬を混合した漢方薬で、その作用として細胞膜保護作用、抗炎症作用、肝血流増加作用、肝再生促進作用などが推定されている。これら2剤は肝庇護目的に本邦で広く投与されてきたが、小柴胡湯については解説で述べる理由により、本ガイドラインの推奨から外れている。また、肝の鉄沈着は肝の炎症を惹起し発癌に関連すると報告され、瀉血や鉄制限食が注目されている。

■ サイエнтиフィックステートメント

C型慢性肝炎患者に対するグリチルリチン製剤静脈内投与は、肝発癌リスクを減少させる(オッズ比: 0.40, $p=0.044$)。インターフェロン療法が無効であったC型慢性肝炎・肝硬変患者に対するグリチルリチン製剤投与は、肝発癌リスクを減少させる(オッズ比: 0.49, $p=0.014$)。大阪地区の肝硬変患者260例を対象とした小柴胡湯投与のRCTでは、平均41カ月の観察期間中、投与群130例中23例、非投与群130例中33例の発癌が認められた。小柴胡湯投与は発癌率を減少させたが、有意ではなかった($p=0.071$)。HBs抗原陰性例に限ると、小柴胡湯投与によって5年発癌率が39%から22%に減少し($p=0.024$)、さらに5年生存率が60%から76%に改善した($p=0.043$)。瀉血や鉄制限食でトランスアミナーゼが低下するC型慢性肝炎線維化進展例では無治療群と比べ5年・10年発癌率が低下した(オッズ比: 0.57, $p=0.0337$)。

■ 解説

グリチルリチン製剤と肝腫瘍をキーワードに論文検索を行った。RCTはなく、2編の後ろ向き研究のみが採択された。Araseらは、C型慢性肝炎非肝硬変患者のうち、グリチルリチン製剤が投与された84例と非投与の109例を対象に後ろ向きコホート研究を行い、危険因子で調整した結果、グリチルリチン製剤静脈内投与は、肝発癌リスクを減少させる(オッズ比: 0.40, 95%信頼区間: 0.16~0.99, $p=0.044$)と報告している(LF02395¹⁾ Level 2b)。Ikedaらは、インターフェロン療法が無効であったC型慢性肝炎・肝硬変患者のうち、グリチルリチン製剤が投与された244例と非投与の102例を対象に後ろ向きコホート研究を行い、危険因子で調整した結果、グリチルリチン製剤静脈内投与は、肝発癌リスクを減少させる(オッズ比: 0.49, 95%信頼区間: 0.27~0.86, $p=0.014$)と報告している(LF10359²⁾ Level 2b)。同一施設からの発表であるが、対象および研究期間が異なるため、個別のエビデンスとして採用した。

小柴胡湯と肝腫瘍をキーワードに論文検索を行い、1編の論文を採択した(LF02557³⁾ Level 1b)。上述したように、肝硬変患者に対する小柴胡湯投与は、発癌を抑制する可能性があるが、有意ではなかった。ただし、HBs抗原陰性例に限ると発癌、予後ともに改善されるという結果となっている。本研究が実施された1985年にはHCVは発見されていない。その後の疫学統計その他から大多数のHBs抗原陰性肝硬変がHCVに起因していることが明らかになった点を考慮すると、C型肝硬変の発癌を小柴胡湯投与が抑制する可能性は高い。しかし、現在本邦では肝硬変に対する小柴胡湯投与は、適応禁忌となっており、その後新たなエビデンスが報告されていないため推奨を行わないこととした。

瀉血と肝腫瘍をキーワードに論文検索を行い、1編の論文を採択した。Katoらは、インターフェロン療法が困難または無効であった活動性C型慢性肝炎線維化進展例に対して瀉血および鉄制限食を施行した35例と無治療群40例の累積発癌率を比較すると、治療例では全例がALT 60 IU/mlに維持され、5年・10年発癌率が無治療群と比べて低下した(オッズ比:0.57, p=0.0337)と報告している(L3F05749⁴⁾ Level 2b)。

■ 参考文献

- 1) LF02395 Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997 ; 79 (8) : 1494-500.
- 2) LF10359 Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci* 2006 ; 51 (3) : 603-9.
- 3) LF02557 Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, Harihara S, Marumo T, Kim SR, et al. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9) . *Cancer* 1995 ; 76 (5) : 743-9.
- 4) L3F05749 Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 (10) : 830-6.

CQ3 B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は肝細胞癌の発癌予防に有効か？

推 奨

HBV-DNA 陽性代償性 B 型肝硬変に対する発癌予防として核酸アナログ製剤が推奨される。 (グレード A)

インターフェロン療法については一部の B 型慢性肝炎で推奨される。
(グレード C1)

■ 背 景

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与やインターフェロン投与は、HBV の増殖を抑制し、肝の炎症を沈静化させ、肝の線維化を寛解させる。抗ウイルス療法が B 型慢性肝疾患患者からの発癌を減少させるかを検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

1 つのメタアナリシスにおいて、B 型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ製剤投与は 78% 発癌リスクを減少させ (リスク比 : 0.22, 95% 信頼区間 : 0.10~0.50) (L3F00598¹⁾ Level 1a), また後ろ向きコホート研究では、核酸アナログ製剤 (ラミブジン) 内服にてウイルス増殖抑制効果が良好な代償性 B 型肝硬変患者はコントロール群に比べ累積発癌率が低下した ($p=0.005$) (L3F00386²⁾ Level 2b)。現在、本邦で第一選択とされている核酸アナログ製剤はエンテカビルであり、Yokosuka らの報告 (L3H00053³⁾ Level 2b) では 3 年間で耐性ウイルス出現は 3.3%, 96 週間での HBV-DNA 抑制効果 (HBV-DNA < 400 copies/ml) は 83% とウイルス増殖抑制効果は良好である。インターフェロンについては、3 つのメタアナリシスの結果では発癌抑制効果が報告されているが、1 つのメタアナリシスでは効果は認められておらず、人種・HBe 抗原陽性の有無・肝硬変の有無などに強く影響され、普遍的な発癌抑制効果を示す結果は得られてない。

■ 解 説

今回の改訂において、前回は推奨グレード B であった核酸アナログ製剤を HBV-DNA 陽性代償性 B 型肝硬変については推奨グレード A とした。インターフェロン療法については 4 つのメタアナリシスが報告されているため採用としたが、普遍的な発癌抑制効果は認められてないため推奨グレード C1 とした。

核酸アナログ製剤について、本邦で第一選択となっているエンテカビルの発癌抑制効果については文献検索対象年度内には報告はなく、ラミブジンをを用いた 1 つのメタアナリシス (L3F00598¹⁾ Level 1a) と後ろ向きコホート研究 1 編を採用とした。Eun らは、ラミブジンを投与した B 型慢性肝疾患およびヒストリカルコントロール群を比較し、ラミブジン内服にて HBV-DNA が 141,500 copies/ml 未満に抑制されている代償性肝硬変では、発癌が抑制されたと報告した (L3F00386²⁾ Level 2b)。この研究では、非肝硬変および非代償性肝硬変ではラミブジンの治療効果の有無で発癌率に有意差はなかった。Papatheodoridis らは、HBe 抗原陰性 B 型慢性肝疾患のラミブジン治療例の臨床経過を報告し、ウイルス抑制の有無は発癌関連因子ではなかったと報告している (L3F00775⁴⁾ Level 4)。ただし、この研究はコントロール群がなく、対象症例 818 例すべてがラミブジン投与例であった。核酸アナログ製剤内服症例における発癌関連因子は年齢・性別・肝硬変の有無であった。

インターフェロンについては 4 つのメタアナリシスを採用した。Miyake らは、B 型慢性肝炎におけるインターフェロン療法は発癌抑制効果を認める (risk difference : -5.0%, 95% 信頼区間 : -9.4~-0.5, $p=$

0.028) がインターフェロンによる治療効果は人種や HBe 抗原の状態により異なり、特にアジア人の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎で発癌抑制効果が高いことを報告した (L3F00523⁵⁾ Level 1a)。Sung らも、インターフェロンによる発癌抑制効果 (リスク比 : 0.66, 95%信頼区間 : 0.48~0.89) を報告し、特に肝硬変初期で有用であるとした (L3F00598¹⁾ Level 1a)。Zhang らは、慢性ウイルス感染者におけるインターフェロンの発癌抑制効果の評価として HBV および HCV についてのメタアナリシスを行った。HBV 感染においてはインターフェロンの発癌抑制効果はないと結論づけているが、HBV の採用論文は 1999 年の 2 編のみであった (L3F00921⁶⁾ Level 1a)。Yang らは、11 論文・計 2,082 症例 (観察期間 4~7 年) のメタアナリシスの結果として、インターフェロン療法は有意に発癌を抑制する (リスク比 : 0.59, 95%信頼区間 : 0.43, 0.81, $p=0.001$, $p<0.05$) と報告した (L3F00652⁷⁾ Level 1a)。Shamliyan らは、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の systematic review のなかで、発癌抑制についてはラミブジン・インターフェロン α 2b・アデフォビル長期療法・ステロイド併用インターフェロン療法いずれも有意差を認めなかったと報告しているが、4 編の論文の結果のみであり今回は除外とした (L3F05742⁸⁾ Level 1a)。

B 型慢性肝炎の抗ウイルス療法は今回採択したメタアナリシスの対象文献となったラミブジンや通常型インターフェロン α の時代からエンテカビルやペグインターフェロンへと標準治療が大きく変化している。今後、大規模な RCT やコホート研究、また、それを基にしたメタアナリシスによる新しい抗ウイルス療法の発癌抑制効果の検証が期待される。

■ 参考文献

- 1) L3F00598 Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis : Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28 (9) : 1067-77.
- 2) L3F00386 Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma : according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010 ; 53 (1) : 118-25.
- 3) L3H00053 Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010 ; 52 (6) : 791-9.
- 4) L3F00775 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 HBe Ag-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 (8) : 1109-16.
- 5) L3F00523 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 (5) : 470-5.
- 6) L3F00921 Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Ge YS. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011 ; 129 (5) : 1254-64.
- 7) L3F00652 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 (4) : 265-71.
- 8) L3F05742 Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, et al. Antiviral

therapy for adults with chronic hepatitis B : a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med 2009 ; 150 (2) : 111-24.