

TRAITEMENTS ANTIVIRAUX AU COURS DE LA CIRRHOSE VIRALE C

Jean-Pierre BRONOWICKI

TABLE DES MATIERES

Efficacité du traitement antiviral en cas de cirrhose non compliquée

Traitement antiviral en cas de cirrhose décompensée

Réponse histologique

Tolérance du traitement

Bénéfice à long terme du traitement

Prévention du carcinome hépatocellulaire

Prévention des complications de la cirrhose autres que le carcinome hépatocellulaire

Conclusions

RÉFÉRENCES

Dans la majorité des cas, le traitement de l'hépatite chronique C a pour but d'améliorer l'histoire naturelle de l'affection notamment en diminuant le risque de cirrhose. L'intérêt d'un traitement antiviral en cas de cirrhose virale C constituée a longtemps été discuté (1, 2). Ce n'est que récemment que les différentes conférences de consensus ont conclu qu'un traitement pouvait être envisagé en cas de cirrhose virale C (3, 4). Ceci est vrai en cas de cirrhose non compliquée mais reste largement à prouver en cas de cirrhose virale C décompensée. Le bénéfice du traitement en terme de survie et/ou de prévention des complications notamment du CHC reste à démontrer notamment chez les patients non répondeurs.

Efficacité du traitement anti-viral en cas de cirrhose non compliquée

Les études s'adressant spécifiquement aux malades cirrhotiques sont peu nombreuses et comportent souvent peu de sujets et dans les grands essais thérapeutiques multicentriques, les malades cirrhotiques ne représentent le plus souvent qu'une partie minime de l'ensemble des sujets inclus.

L'analyse des premières études testant l'interféron en monothérapie chez les malades ayant une cirrhose a montré que la probabilité d'obtenir une réponse virologique était environ deux fois moins importante que celle observée chez les malades non cirrhotiques (5). En analyse univariée et multivariée, la cirrhose a souvent été identifiée comme un facteur prédictif négatif de réponse au traitement par interféron (4).

Sur les 1744 malades qui ont été inclus dans les deux essais multicentriques internationaux testant l'association interféron α -2b et ribavirine, seuls 83 (4,5%) avaient une cirrhose (6-8). L'analyse en régression logistique a montré que l'absence de cirrhose était associée à une meilleure efficacité thérapeutique, mais à un degré moindre par rapport au génotype 2/3 et à la charge virale basse (8). L'existence d'une fibrose extensive semblait être un élément prédictif de non réponse virologique essentiellement chez les patients traités par interféron seul et à un degré moindre chez les patients traités par une bithérapie. Le taux de réponse virologique prolongé chez les malades ayant une fibrose extensive (F3) ou une cirrhose était de 36 % après 48 semaines de bithérapie contre 43 % chez les patients ayant une fibrose minime (8).

Une seule étude prospective randomisée a évalué de façon spécifique l'efficacité et la tolérance du PEG-interféron chez les malades ayant une fibrose en pont ou une cirrhose (9). Deux cent soixante et onze malades ont participé à cette étude multicentrique internationale : 212 (78 %) avaient une cirrhose Child-Pugh A et 59 une fibrose en pont, 72 % étaient de sexe masculin et 58 % étaient infectés par un génotype 1. Ces malades ont été traités pendant 48 semaines soit par interféron α -2a 3 MU 3x /semaine, soit par PEG-interféron α 2a 90 μ g ou 180 μ g 1x/semaine. Chez les 212 malades ayant une cirrhose, la réponse virologique prolongée était respectivement de 7 % (5/67), 14 % (11/76) et 32 % (22/69) dans les groupes interféron α , PEG -interféron 90 μ g et 180 μ g.

Dans l'étude multicentrique ayant comparé l'association PEG-interféron α -2b + ribavirine à la bithérapie standard, 29 % (414/1428 patients) avaient une fibrose extensive (fibrose en pont ou cirrhose) (10). En analyse multivariée, la fibrose extensive était un facteur prédictif indépendant de mauvaise réponse virologique et ceci quelque soit la dose de PEG-interféron α 2b et de ribavirine. Chez les patients ayant reçu le PEG-interféron α -2b à la dose de 1,5 μ g/kg/semaine, le taux de réponse virologique prolongée (RVP) était de 57 % chez les patients ayant une fibrose minime (189/333 patients) contre 44 % (60/136 patients) chez les patients ayant une fibrose extensive. Il est à noter que, dans ce sous-groupe de malades, l'association PEG-interféron α -2b + ribavirine n'était pas plus efficace sur le plan virologique que la bithérapie standard (44 % vs 41 %). Dans l'étude multicentrique ayant comparé l'association PEG-interféron α -2a + ribavirine à la bithérapie standard, seulement 13 % (144/1121 patients) des patients avaient une fibrose extensive (fibrose en pont ou cirrhose) (11). L'existence d'une fibrose extensive n'était pas un facteur prédictif indépendant de non réponse virologique. Cependant, chez les patients avec une fibrose extensive traités par PEG-interféron α -2a + ribavirine, le taux de RVP était de 43 % (24/56 patients) contre 56 % (255/456 patients) sur l'ensemble de la population. Dans l'étude d'Hadziyannis et al comportant 4 bras thérapeutiques et testant le PEG-interféron α -2a associé à une dose fixe (800 mg/j) ou adaptée au poids (1000-1200 mg/j) de ribavirine pendant 24 ou 48 semaines, 25 % (321/1284 patients) avaient une fibrose extensive (12). Chez les patients infectés par un génotype 1 avec une fibrose sévère le meilleur taux de RVP (41 %) était obtenu avec un traitement de 48 semaines et une dose de ribavirine adaptée au poids. En revanche, les taux de RVP chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une fibrose sévère semblaient être indépendant de la durée de traitement et de la dose de ribavirine. Ces

derniers résultats doivent cependant être interprétés avec prudence vu le faible nombre de malades inclus dans chaque bras thérapeutique (de 20 à 39 malades par bras) (figure 1).

Traitement anti-viral en cas de cirrhose décompensée

La cirrhose virale C est la première cause de transplantation hépatique en Europe et la deuxième cause en France. L'infection du greffon hépatique est quasi inéluctable avec un risque important d'évolution vers la cirrhose seulement quelques années après la transplantation et un risque de mortalité accru (13). Les traitements anti-viraux initiés après la transplantation hépatique ont une efficacité médiocre avec un taux de RVP le plus souvent inférieur à 25 %. Ceci est en partie dû aux nombreux effets secondaires nécessitant un arrêt prématuré du traitement chez une proportion significative de malades (14). De rares équipes ont donc proposé des études pilotes testant l'efficacité et la tolérance d'un traitement anti-viral avant transplantation hépatique (15-18). Le taux de réponse virologique en fin de traitement variait de 30 à 46 %. Chez les patients ayant négativé leur ARN du VHC dans le sang, le taux de rechute après transplantation hépatique variait de 20 à 60 % selon les études. Les effets secondaires sévères étaient très nombreux nécessitant une surveillance étroite des malades. Cette stratégie thérapeutique doit encore être évaluée dans des essais cliniques plus larges, en testant la bithérapie pegylée.

Réponse histologique

Récemment, Poynard et al ont étudié l'impact du traitement antiviral sur l'histologie chez 3010 malades inclus dans 4 essais multicentriques internationaux et ayant eu une biopsie avant et après traitement (19). Cent cinquante trois malades avaient une cirrhose avant traitement. Après le traitement, 49 % des malades (n = 75) n'avaient plus de cirrhose. Parmi ces malades, 23 avaient une fibrose F3, 26 une fibrose F2, 23 une fibrose F1 et 3 n'avaient plus de fibrose détectable. Bien qu'on ne puisse écarter que certains cas de "régression" soient dus à une erreur d'échantillonnage, la réversion de la cirrhose était corrélée à la diminution de l'activité histologique, au type de traitement (bithérapie) et à l'existence d'une réponse virologique prolongée qui était le seul facteur associé à la régression retrouvé en analyse multivariée.

Tolérance du traitement

Une publication avait fait état de décompensations hépatiques fatales survenues chez 4 cirrhotiques sous traitement par interféron (20). Au vu des derniers essais, il semble que la tolérance du traitement soit identique chez les malades cirrhotiques et chez les malades non cirrhotiques (21). Le pourcentage d'arrêt de traitement varie de 0 à 14 % (9, 21). Une attention particulière doit être apportée à la surveillance hématologique, notamment des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Dans l'étude ayant testé le PEG-interféron α -2a (9), il était noté une diminution fréquente des polynucléaires neutrophiles avec un retour rapide à la normale après l'arrêt du traitement. Les thrombopénies étaient quasi-constantes et 19 % des malades traités avec 180 μ g de PEG-interféron ont eu une thrombopénie $< 50000/\mu$ L nécessitant une diminution de la posologie mais rarement un arrêt du traitement.

Bénéfice à long terme du traitement

Prévention du carcinome hépatocellulaire

La prévention du CHC chez les malades ayant une cirrhose virale C est un objectif majeur. Plusieurs études ont tenté d'évaluer le rôle préventif de l'interféron vis-à-vis du CHC chez les cirrhotiques (22-36) (tableau 1). Trois études étaient des études randomisées prospectives ayant inclus en tout 250 malades (22-24, 33). La première étude randomisée, dont les résultats ont été largement contestés, a rapporté une incidence neuf fois moindre du CHC au cours de quatre années de suivi chez 45 malades traités par 18 millions d'unités d'interféron α par semaine pendant 12 à 24 semaines (4 % versus 38 %, $p < 0,01$). Ce résultat était indépendant de la réponse virologique au traitement (22). Les mêmes auteurs ont rapporté récemment leurs résultats après un suivi moyen de 8,7 ans et ont confirmé l'effet

bénéfique de l'interféron avec une prévalence du CHC de 27 % contre 73 % dans le groupe témoin (24). Contrairement à la première, la seconde étude randomisée a montré une incidence du CHC non significativement différente (11 % *versus* 18 %) au cours des trois années de suivi chez les 45 malades traités par rapport aux 49 malades non traités. Cependant, dans cette étude, si l'administration du traitement a été initialement randomisée, l'analyse de l'efficacité du traitement sur la survenue du CHC a été rétrospective (23). Dans la troisième étude randomisée (33), 38 malades ont reçu de l'interféron β pendant un an et ont été comparés à 23 malades non traités. Après un suivi moyen de 60 mois, 2 malades traités ont eu un CHC contre un dans le groupe non traité. Parmi les autres études non randomisées, sept ont montré une réduction significative du risque de CHC chez les malades traités par interféron (25, 28, 30-32, 34, 36) alors que les études ont conclu à l'absence de bénéfice du traitement (26, 27, 29, 35). La plupart des études n'étant pas randomisées, il existait probablement des biais à l'origine d'une plus grande incidence de survenue du CHC chez les malades non traités : en particulier, les malades non traités avaient un âge médian supérieur à celui des malades traités (22, 23, 27, 31, 35) et parfois une cirrhose plus grave (26). Ces facteurs sont considérés comme des facteurs indépendants de survenue de CHC. De plus, le critère utilisé pour initier le traitement par INF α n'était pas précisé. Une méta-analyse récente (37) a montré que la prévalence du CHC était significativement plus faible chez les malades ayant eu une réponse biochimique ou virologique prolongée par rapport aux témoins. Ces résultats semblent être valides du fait de la faible hétérogénéité entre les essais. En revanche, la différence de prévalence du CHC entre les malades non répondeurs à l'interféron et les témoins est beaucoup plus douteuse du fait de la grande hétérogénéité entre les études (37). Un traitement de plus longue durée pourrait avoir un meilleur effet protecteur (35).

Prévention des complications de la cirrhose autres que le CHC

Le rôle de l'interféron sur la prévention des autres complications de la cirrhose a été relativement peu étudié. Les résultats de 4 essais (24, 30, 31, 36) suggèrent un effet bénéfique de l'interféron avec une prévalence des complications en fin de suivi variant de 7 à 29 % chez les malades traités et de 21 à 56 % chez les témoins. En revanche, 6 autres études ne retrouvent pas d'effet protecteur de l'interféron en terme d'aggravation de la cirrhose ou de la survie (23, 27, 33-35). Il est possible que seuls les répondeurs à long terme tire un bénéfice du traitement.

Actuellement, plusieurs essais randomisés prospectifs comparant interféron ou PEG-interféron au long cours chez les non répondeurs avec ou sans cirrhose sont en cours. L'objectif de ces essais prospectifs est d'évaluer le rôle préventif de l'interféron sur la survenue de CHC et des complications.

Conclusion

La tolérance clinique du traitement chez les malades cirrhotiques est voisine de celle observée chez les malades non cirrhotiques. Une surveillance attentive des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles est nécessaire en cours de traitement. Leur diminution nécessite souvent une adaptation posologique, mais rarement un arrêt de traitement.

Le taux de réponse virologique prolongée semble être légèrement inférieur chez les malades cirrhotiques par rapport aux malades non cirrhotiques. Le taux de RVP après une bithérapie pegylée varie de 40 à 45 %. Il paraît donc licite de proposer un traitement antiviral à ces malades.

Chez les malades répondeurs, il existe souvent une amélioration histologique avec une diminution de l'activité et parfois même une réversion de la cirrhose.

Le bénéfice du traitement en terme de prévention du CHC est discuté. L'obtention d'une réponse virologique et peut-être biochimique prolongée pourrait diminuer l'incidence du CHC. En revanche, chez les non répondeurs, le bénéfice n'est pas clairement établi. Il est donc licite d'inclure ces malades dans des essais thérapeutiques comparant le PEG-interféron au long cours à l'abstention thérapeutique.

Tableau 1 : Caractéristiques des études sur la prévention du CHC par l'interféron chez les patients cirrhotiques

Références	Etude	Nb	Suivi (mois)	Posologie	H/F	Age (ans)	CHC	P ^(a)
Nishiguchi et al. 1995 (22)	Randomisée	T 45 C 45	53 66	6 MU x 3/sem; 12-24 sem	23/22 28/17	55 57	2/45 (4%) 17/45 (38%)	0,01
Nishiguchi et al. 2001 (24)	Randomisée	T 45 C 45	110 98	6 MU x 3/sem; 12-24 sem	23/22 28/17	55 57	12/45 (27%) 33/45 (73%)	0,001
Mazzella et al. 1996 (25)	Cohorte rétrospective	T 193 C 91	32 34	3 MU x3/sem; 24-52sem	114/79 52/39	53 54	5/193 (3%) 9/91 (10%)	0,04 ^(d)
Bruno et al. 1997 (26)	Cohorte prospective	T 82 C 81	68	6 MU x 3/ ; 24 sem	n.r.	56 59	6/82 (7%) 16/81 (20%)	NS
Fattovich et al. 1997 (27)	Cohorte rétrospective	T 193 C 136	58 64	> 200 MU	-	53 57	7/193 (4%) 16/136 (12%)	NS
HHCSG 1998 (28)	Cohorte rétrospective	T 232 C 259	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	21/232 (9%) 48/259 (19%)	0,004
Imai et al. ^(b) 1998 (29)	Cohorte rétrospective	T 32 C 20	48 46	480 MU ; 26 sem	21/11 13/7	n.r.	8/32 (25%) 7/20 (35%)	0,05
Serfaty et al. 1998 (30)	Cohorte rétrospective	T 59 C 44	40	3 MU x 3; 24-132 sem	39/20 33/11	55 56	2/59 (3%) 9/44 (20%)	0,02
Benvegnu et al. ^(c) 1998 (31)	Cohorte rétrospective	T 75 C 77	72	3-6 MU x 3/sem ;26-52 sem	- -	56 59	4/75 (5%) 20/77 (26%)	0,001
Yoshida et al. 1999 (32)	Cohorte rétrospective	T 230 C 107	52	480 MU 23sem	n.r.	n.r.	33/230 (14%) 32/107 (30%)	0,001
Valla et al. 1999 (23)	Randomisée	T 45 C 49	37	3 MU x 3/sem; 48 sem	33/14 32/20	47 52	5/45 (11%) 9/49 (18%)	NS
Bernardinello et al. 1999 (33)	Randomisée	T 38 C 23	60	6 MU x 3/sem, 3 MU x 3/sem; 52 sem	19/19 14/19	56 58	2/38 (5%) 1/23 (4%)	NS
Gramenzi et al. 2001 (34)	Cohorte rétrospective	T 72 C 72	72	741 MU	33/39 33/39	58 58	6/72 (8%) 19/72 (26%)	0,002
Ikeda et al. 2001 (35)	Cohorte rétrospective	T 113 C 581	91	600 MU, < 52 sem ou > 52 sem	84/29 363/218	51 58	32/113 (28%) 271/581 (47%)	NS

T : traités

C : témoins

H : hommes

F : femmes

nr : non renseigné

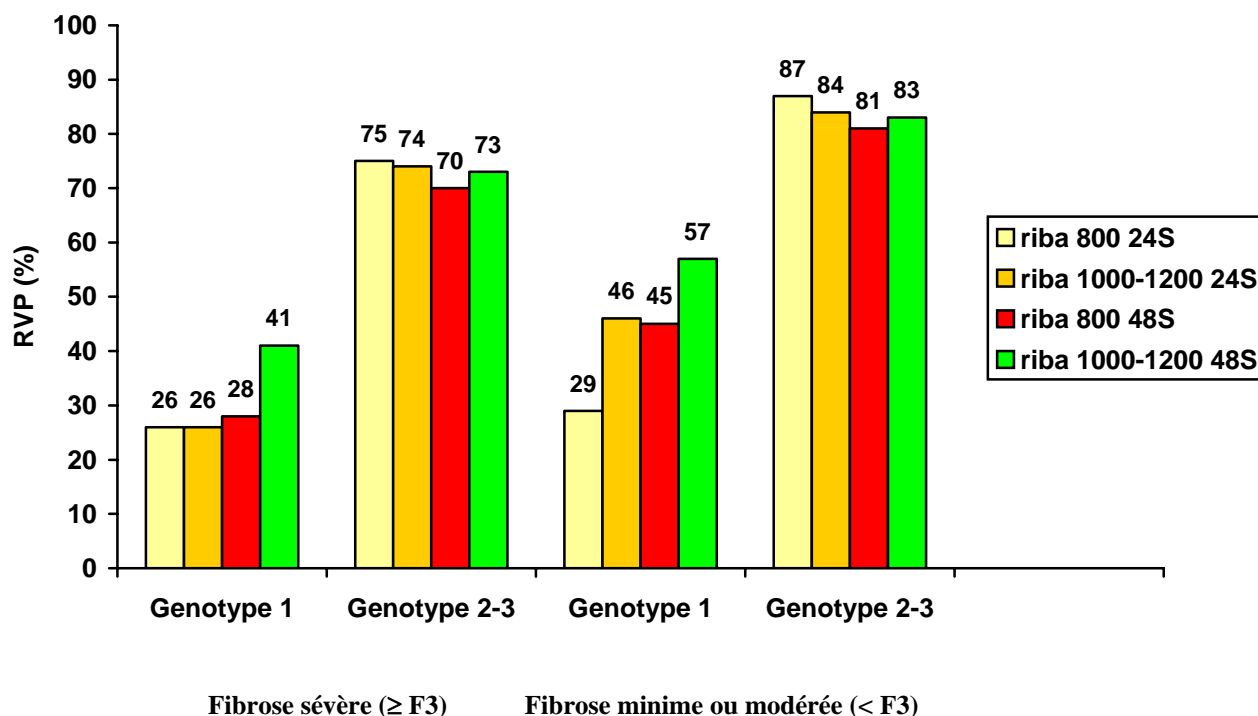
(a) en analyse multivariée

(b) analyse uniquement chez les malades avec cirrhose

(c) analyse uniquement chez les malades antigène HBs négatifs

(d) uniquement chez les répondeurs à long terme

Figure 1 : Taux de réponse virologique prolongée chez des patients traités par PEG-interféron α -2a 180 μ g/semaine associé à une dose fixe (800 mg/j) ou adaptée au poids (1000-1200 mg/j) de ribavirine pendant 24 ou 48 semaines. % de RVP en fonction de l'existence ou l'absence de fibrose sévère (\geq F3) (d'après référence 12)



RÉFÉRENCES

1. Hépatite C : dépistage et traitement. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21:45-9.
2. National institutes of health consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. Hepatology 1997;26 (suppl 1):2S-10S.
3. EASL international consensus conference on hepatitis C. Consensus statement. J Hepatol 1999;30:956-61.
4. Bronowicki JP. Traitement des maladies atteints de cirrhose virale C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 :B220-4.
5. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Dokmeci A, Van Thiel DH. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 1997;4:81-91.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:1426-32.
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
8. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. Semin Liver Dis 1999;19 Suppl 1:57-65.
9. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1673-80.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001 Sep 22;358(9286):958-65.

11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marino G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa 2-a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
12. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
13. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
14. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-50.
15. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:350-5.
16. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:905-15.
17. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-396.
18. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255-62.
19. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trépo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
20. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
21. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117:408-13.
22. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
23. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trépo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-5.
24. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-7.
25. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-7.
26. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-8.
27. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997;27:201-5.
28. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998;351:1535-9.
29. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.
30. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-40.

31. Benvegno L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 1998;83:901-9.
32. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;13:174-81.
33. Bernardinello E, Cavalletto L, Chemello L, Mezzocolli I, Donada C, Benvegno L, et al. Long-term clinical outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterol* 1999;46:3216-22.
34. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Camma C, Giunta M, Magalotti D, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001;48:843-8.
35. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, et al. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:406-15.
36. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-14.
37. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-60