

Kanser sonrası kronik HCV genotip-1 enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi yanıtı

Therapeutic response in children with post malignancy chronic HCV genotype 1 infection

Nafiye Urgancı, Seda Geylani Güleç*, Tuğçin Bora Polat*, Sema Vural**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, *Çocuk Kliniği ve **Çocuk Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Genotip-1b HCV ile enfekte kanserli çocuklarda interferon (INF) ve ribavirin (RBV) ikili tedavisi ile INF- α tekli tedavisinin yanıt oranlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1998-2008 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde kronik hepatit C tanısı ile izlenen, önceden kanser hastası olup tedavisi kesilmiş ve en az bir yıldır remisyonda olan 27 hasta çalışmaya alındı. 2000 yılından sonra tanı alanlara INF- α 2b ve ağızdan RBV (Grup 1), önce tanı alınanlara INF- α (Grup 2) 12 ay süre ile verildi.

Bulgular: Tedavi sonu yanıt oranı (TSY) ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranı Grup 1'in %75 ve %56 iken, Grup 2'nin %27,2 ve %18,18 idi. İki grup arasındaki TSY anlamlı olup ($p<0,05$), KVY arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Tedavi öncesi enfeksiyon süresi Grup 1'de Grup 2'dekilere göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$).

Çıkarımlar: Çalışmamızda ikili tedavinin tekli tedaviye göre daha iyi yanıt sağladığı saptandı. İkili tedavideki yüksek tedavi yanıtının, tedavi öncesi enfeksiyon süresinin kısalığı ile de ilişkili olabileceği düşünüldü. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 68-72*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, hepatit C, interferon- α 2b, kanser, ribavirin

Summary

Aim: The aim of this study was to assess and compare the efficacy of interferon (INF) and its combination with ribavirin (RBV) treatment in children infected with Genotype-1b HCV.

Material and Method: Twenty-seven children who had malignancy in remission for at least 12 months and were followed up for chronic hepatitis C infection between the years 1998 and 2000 were included. Patients diagnosed after the year 2000 were given INF- α 2b plus RBV in oral form (Group 1) and patients diagnosed before the year 2000 were given INF- α (Group 2) for twelve months respectively.

Results: In Group 1, end of treatment response and sustained virological response (SVR) rates were 75% and 56%, respectively. In Group 2, the rates were 27.2% and 18.18 %, respectively. The difference in the end of treatment response rates between the two groups were statistically significant ($p<0.05$), whereas the difference in SVR rates was insignificant ($p>0.05$). Duration of infection before treatment in Group 1 was significantly lower than in Group 2 ($p=0.001$).

Conclusions: Better response rates were observed with combined therapy as compared to mono therapy. Higher response rate of combination therapy may be related to shorter initial infection period. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 68-72*)

Key words: Children, hepatitis-C, interferon- α 2b, malignancy, ribavirin

Giriş

Hepatit C virusu (HCV) 1989'da bulunmuş olup, A ve B hepatiti dışındaki transfüzyon ile ilişkili hepatitlerin en sık nedenini oluşturmaktadır (1). Çocuklarda hepatit C enfeksiyonu hakkında bilgiler yetişkinlere göre daha azdır. Hastalığın bulaşıcı ve seyri erişkinlerden daha yavaştır. Transfüzyon ve dikey bulaş yoluyla alınan HCV enfeksiyonu, bilinen tehlikesi olmayan tekli HCV enfeksiyonuna göre daha hızlı ilerler (2). Kan-

ser tedavisi gören çocuklarda HCV enfeksiyonu önemli bir sorun olup sıklığı %12 ile %43 arasında değişir (3,4). Bu hastalarda kendiliğinden iyileşme oranı %2,5 ile %11 arasında olmaktadır (5-7). Kronik hepatit C tedavisinde amaç hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Çocuklarda HCV enfeksiyonunun tedavisinde interferon (INF) kullanımı ile ilgili bilgiler daha kısıtlı olsa da INF tekli tedavi sonuçları erişkinlerle benzerdir.

Interferon- α tedavisinin hastaların %10-20'sinde etkili olduğu ancak tedaviye yanıt veren her dört hastadan birinde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nafiye Urgancı, Ambarlıdere Mevkii, Okul Yolu sk. Arkheon Sitesi A2 D:4 Ortaköy, İstanbul, Türkiye

Gsm.: +90 542 5431494 E-posta: nafiyeurganci@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 27.04.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.05.2009

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

tedavi sonunda hastalığın yinelediğinin görüldüğü bildirilmiştir. İnterferon tedavisinden sonra hastalığın yinelediği hastaların da %15-25'inde kalıcı yanıt sağlanmıştır (8-10). Kanserli çocuklarda INF tekli tedavisi ile kalıcı viral yanıt (KVY) %0 ile %38 arasında bildirilmiştir (9-12). Kronik HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerde INF ve ribavirin (RBV) birlikte kullanılması ile kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıt oranlarının arttığı bildirilmektedir (13-15). Çocuk yaş grubunda az sayıda çalışma olması nedeniyle kesin bir tedavi şeması oluşturulabilmesi için görüş birliğine varılamamıştır (16).

Çalışmamızda, kanser tedavisi sırasında HCV genotip-1b ile enfekte olan çocuklarda tekli INF tedavisi ile INF ve RBV ikili tedavisinin yanıt oranlarını ve bunlara etki eden etkenleri karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Çalışmaya 1998-2008 tarihleri arasında, kanser tedavisi sırasında ya da sonrası izlemde HCV enfeksiyonu tespit edilen ve Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde kronik hepatit C tanısıyla izlenen 27 hasta alındı. Bu hastaların tümünde kanser tedavisi ve/veya izlemleri sırasında karaciğer işlev göstergelerinde yükseklik ve HCV antikoru pozitif saptanmış idi. Kronik hepatit C tanısı; altı aydan fazla süredir HCV RNA pozitifliği, anti HCV antikor pozitifliği, en az altı aydır serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği/normalliği olması ve altı aylık izlem sonrası yapılan karaciğer biyopsisinde histolojik olarak kronik hepatit bulguları saptanması ile kondu. Tüm hastaların öncül hastalığı kontrol altında olup en az 12 aydan beri ilaç tedavisi almıyorlardı. Olguların tümünde alfa-1 anti-tripsin eksikliği, Wilson hastalığı gibi metabolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve karaciğerin diğer enfeksiyonları (HIV, EBV, HBV, CMV) dışlandı. Hastaların hiçbirinde klinik veya biyokimyasal olarak karaciğerin kontrol altına alınamayan hastalığına ait bulgular yoktu.

Biyokimyasal, virolojik, histolojik değerlendirme ve izlem

Anti HCV antikor; ikinci kuşak ELIZA testi ile, HCV RNA; Amplikor HCV Monitor; (Roche Diagnostics Corp. test versiyon 2,0, Indianapolis, IN, USA) ile ölçüldü. Alt sınır değeri 100 kopya/ml idi. Genotip tayini PCR incelemesi ile (InnoLipa HCV II; Innogenetics), genotip sınıflandırması Simmonds ve ark.'larının (17) yöntemi ile yapıldı. Hastaların hepsine tedavi öncesi Menghini yöntemi ile kapalı karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi örnekleri enflamatuvar aktivite derecesi ve fibrozisi Knodell histolojik aktivite indeksi kullanılarak derecelendirildi (18,19).

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 12. ay, 18. ay serum aspartat aminotransferaz (AST), ALT, gama glutamil transpeptidaz (GGT), HCV RNA değerleri, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri izlendi.

Tedavi yöntemi

1998-2000 yılları arasında tanı almış 11 hastaya 12 ay süreyle haftada üç kez 3 milyon ünite/m²/doz deri altı INF- α 2b (Schering-Plough (Brinny) Co. Innismnon County Cork, Ir-

landa) uygulandı. 2000 yılından sonra tanı alan 16 hastaya aynı dozda INF- α 2b'ye ağızdan RBV (Schering-Plough Products, POK 1779, Las Piadras, Puerto Rico 00671, Puerto Rico) 15 mg/kg/gün, ikiye bölünmüş dozda, ağızdan eklenecek 12 ay verildi. İkili tedavi alan olgular Grup 1, tekli tedavi alan olgular Grup 2 olarak adlandırıldı.

Tedaviye yanıtın belirlenmesi

Serum ALT değerinin normale dönmesi biyokimyasal yanıt, hem HCV-RNA'nin negatifleşmesi hem de serum ALT değerinin normale dönmesi tedavi sonu yanıt (TSY) olarak değerlendirildi. Tedavi tamamlandıktan sonra normal serum ALT düzeyinin ve HCV-RNA negatifliğinin en az altı ay devam etmesi KVY olarak kabul edildi. HCV-RNA'da negatifleşme ve ALT değerinde düşmenin olmadığı durum yanıtız olarak değerlendirildi (20).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel incelemeler SPSS (version 11, 2000; Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri ve iki grup değerleri Student t test, Fisher exact test ve Mann Whitney U Test (Independent Samples T Test) ile karşılaştırıldı. P değeri 0,05'in altı anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların özellikleri

Olguların yaşları 6-15 yıl arasında (yaş ort: 10,88±2,21 yıl) olup 7'si kız, 20'si erkekti. Hastaların HCV enfeksiyonu tanısı aldıkları yaş ortalaması 6,8 yıl (5,2±11,1 yaş) idi. Grup 1'deki hastaların 4'ü kız 12'si erkek olup, yaşları 6,3-11,5 yıl (9,64±1,99 yıl) arasındaydı. Grup 2'deki olguların 3'ü kız, 8'i erkek olup yaşları 6-14,6 yıl (11,5±2,12 yıl) idi. İki grubun yaşı, cinsiyeti, kanser tanıları, başlangıç laboratuvar değerleri, tedavi yanıtı ve karaciğer biyopsi bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Tüm karaciğer biyopsilerinde hafif ve orta derecede nekroenflamatuvar aktivite ile birlikte kronik hepatit bulguları vardı. Fibrozis derecesi ikili tedavi alan bir olguda ve tekli tedavi alan bir olguda olmak üzere sadece iki olguda 4 olup diğer olgularda 3 ve 3'ün altında idi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, başlangıç ALT, HCV-RNA, histolojik değerlendirme ve fibrozis derecesinde anlamlı farklılık saptanmadı. Olguların tümü genotip-1b idi. Tedavi öncesi enfeksiyon süresi Grup 1'de 17,56±3,59 ay, Grup 2'de 31,33±8,57 aydı ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001).

Tedavi yanıtı

Grup 1'de TSY oranı %75 (12/16), KVY oranı %56 (9/16) olarak saptandı. Grup 2'de ise TSY oranı %27,2 (3/11) iken KVY oranı %18,18 (2/11) bulundu. İki grup arasında TSY oranları arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,02). Kalıcı virolojik yanıt iki grup arasında istatistiksel olarak farklı saptanmadı (p=0,109). Aynı zamanda KVY oranları hastaların takibi boyunca değişmedi. Grup 1'de tedaviye yanıtız hasta oranı %25, Grup 2'de ise bu oran %72,72 idi (p<0,05). Tedaviye yanıtız ve yanıtız olguların başlangıç ALT, HCV-RNA değerleri, histolojik değerlendirme ve fibrozis derecesi farklı bulunmadı (Tablo 2). Tedavi öncesi

enfeksiyon süresi tedaviye yanıtı grupta $18,21 \pm 3,24$ ay, tedaviye yanıtız grupta ise $33,32 \pm 10,51$ ay olarak bulundu ($p=0,001$). Tedaviye yanıtı ve yanıtız olguların başlangıç verileri ve karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Yan etkileri

Tedavide genel olarak sorun olmadı. İnterferonun erken yan etkileri (ateş, halsizlik, miyalji) her iki grupta hastaların çoğunda ilk dozdan sonra ortaya çıktı. Ancak diğer dozlarda daha az görüldü. Grup 1'de iştahsızlık 10/16, alopesi 3/16 oranında görüldü. Ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesinde $11,3$ gr/dl, tedavi sonrasında $10,7$ gr/dl saptandı ($p=0,38$). Tüm yan etkiler tedavi bittikten sonra kayboldu. Grup 2'de tedavi öncesi $10,7$ gr/dl olan hemoglobin değeri tedavi sonunda $12,64$ gr/dl bulundu ($p=0,387$). İki grup arasında hemoglobinin tedavi başında ve sonundaki değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,905$, $0,230$). Her iki grupta tedaviyi sonlandırılacak yan etki gözlenmedi ve olguların tümüne 12 ay boyunca tedavi uygulandı.

Tartışma

Hepatit C enfeksiyonu başlıca kan yoluyla bulaştığı için, çok sayıda kan ve ürünlerinin transfüzyonunun ya da operasyonun gerektiği onkoloji hastalarında görüme sıklığı artmaktadır. Anti HCV sıklığı kanserli çocuklarda %12 ile %43 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (5,21). Kronik HCV enfeksiyonunun kendiliğinden iyileşme oranı %20-40 iken kanser nedeniyle tedavi sırasında enfeksiyonu almış olgularda bu oran %2,5 ile %11'e kadar azalmaktadır (3,22).

Kronik hepatit nedenleri arasında HCV enfeksiyonu oldukça önemli olduğundan 15 yıldan beri etkili tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır (1). Tedavinin amacı hastalığın ilerlemesini önlemek ve KVV oranlarını artırmaktır. Kalıcı virolojik yanıt oranı INF- α tekli tedavisi ile %20'nin altında kalırken, INF- α ve RBV ikili tedavisi ile %40, son zamanlarda erişkinlerde yapılan çalışmalarda pegylated INF ve RBV kullanımı ile %54-61 oranları elde edilmiştir (15,23-27).

Tablo 1. Kronik HCV enfeksiyonlu çocukların demografik verileri, kanser tipleri, başlangıç değerleri, karaciğer biyopsi bulguları ve tedaviye yanıt oranları

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=11)	Toplam (n=27)
Yaş (yıl, ortalama \pm SS)	9,64 \pm 1,99	11,5 \pm 2,12	10,88 \pm 2,21
Kız/Erkek	4/12	3/8	7/20
Akut lenfoblastik lösemi	14	10	22
Lenfoma	2	0	2
Wilms tümörü	0	1	1
Tedavi öncesi enfeksiyon süresi (ay)	17,56 \pm 3,56	31,33 \pm 8,57	22,5 \pm 8,83
Başlangıç ALT (IU/L),	77 \pm 55,37	89,29 \pm 27,75	81,3 \pm 47,07
Başlangıç HCV RNA (x10 ⁵ kopya /mL)	2,97 \pm 2,94	3,58 \pm 2,95	3,18 \pm 2,88
Knodell HAI score	4,38 \pm 2,66	5,42 \pm 3,04	4,75 \pm 2,77
Fibrosis derecesi	1,07 \pm 1,25	1,71 \pm 1,49	1,4 \pm 1,31
Tedavi sonu yanıt	12/16 (%75)	3/11 (%27,2)	15 (%55,5)*
Kalıcı virolojik yanıt	9/16 (%56)	2/11 (%18,1)	11 (%40,7)
Yanıtız	4/16 (%25)	8/11 (%72,7)	12 (%44)*

HAI: Hepatik aktivite indeksi

*p<0,05

Tablo 2. Tedaviye yanıtı ve yanıtız hastaların özellikleri, kanser tipleri, başlangıç değerleri ve karaciğer biyopsi bulgularının karşılaştırılması

	Yanıtı (n=15)	Yanıtız (n=12)	p
Yaş (yıl, ortalama \pm SS)	10,55 \pm 2,06	11 \pm 2,36	0,190
Kız/Erkek	4/11	3/9	1,0
Akut lenfoblastik lösemi	7	10	
Lenfoma	0	2	
Wilms Tm	0	1	
Başlangıç ALT (IU/L),	101,29 \pm 67,38	70,54 \pm 29,65	0,405
Başlangıç HCV RNA (x10 ⁵ kopya/mL)	4,56 \pm 1,18	5,45 \pm 2,54	0,634
Knodell HAI derecesi	4,15 \pm 2,41	5,86 \pm 3,23	0,208
Fibrosis derecesi	1,33 \pm 0,72	2,2 \pm 1,48	0,093
Tedavi öncesi enfeksiyon süresi (ay)	18,21 \pm 3,24	33,32 \pm 10,51	0,001

HAI: Hepatik aktivite indeksi

Interferon yanıtını belirleyen en önemli etmenler: HCV genotipi, tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi, birincil hematolojik hastalık ve sirozun olmamasıdır (9,10). Pensati ve ark.'larının (28) çalışmasında INF tekli tedavisi verilmiş 25 kronik hepatit C tanılı çocukta virolojik yanıt %8 gibi düşük bir oranda saptanmıştır. Jacobson ve ark.'ları (29) kronik HCV enfeksiyonlu çocuklarda tekli tedavi ile KVV oranını genotip 1b'de %26, diğer genotiplerde %70 saptamışlardır. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan, sadece INF verilen 366 çocuğu içeren 19 çalışmanın topluca incelenmesinde KVV %34,2-36,4 olarak saptanmıştır (29,30). Çalışmamızda tekli tedavi grubunda TSY'yi %27,2, KVV'yi %18,1 saptadık. Bu düşük oranları olgularımızın tümünün tedaviye zor yanıt veren genotip 1b olması ve aynı zamanda hasta grubumuzun tanı ve tedavi öncesi süresinin uzunluğu ile açıklayabiliriz. Genotip 1b olgularında tedavi yanıtını artırmak ve tekrarlayan enfeksiyonları azaltmak için ikili tedavinin daha etkili olduğu bilinmekte olup bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Lackner ve ark.'ları (31) HCV enfeksiyonu olan kanserli 12 çocuğa ikili tedavi vermiş, 12 aylık izlemde KVV'yi %50 bulmuşlardır. Süoğlu ve ark.'ları (32) çalışmalarında 12 olguya ikili tedavi (3 milyon U/m² INF- α haftada 3 kez, RBV 15 mg/kg/gün.) 10 olguya aynı dozda yalnız INF 12 ay boyunca uygulamış, TSY ikili tedavi alan grupta %50, tekli tedavi alan grupta %30 saptanırken, KVV oranları %41,7 ve %30 tespit edilmiştir. Christensson ve ark.'ları (33) kanserli ve HCV enfeksiyonu olan 11 çocuğa ikili tedavi verdiklerinde KVV'yi %64 saptamışlardır. Bu çalışmada kendiliğinden iyileşme oranı %21 bulunmuştur. Di Marco ve ark.'larının (34) çalışmasında genotip 1b olgulara 6 ay ve 12 ay ikili tedavi (INF- α 2b haftada 3 kez 3-6 MU ile 1000-1200 mg/gün RBV) uygulaması karşılaştırılmış 12 ay sonunda KVV oranını %76 gibi oldukça yüksek saptamışlardır. Hartman ve ark.'ları (16) %70'i kanserli 20 hastaya tekli ve ikili uyguladıklarında KVV tekli tedavide %43, ikili tedavi ise %54 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada olguların %70'nin genotip 1b ve tedavi öncesi enfeksiyon süresinin yanıtı hastalarda yanıtızlara göre daha kısa olduğunu belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ikili tedavi grubunda TSY'yi %75, KVV'yi %56 bulduk Tekli tedaviye göre yanıt oranlarımızın yüksekliğini bu gruptaki hastaların izlem sürelerinin kısa olması ile açıklayabiliriz. Yetişkinlerde yapılan çok değişkenli incelemelerde düşük vireminin tedavi yanıtını iyi yönde etkilediği belirtilmiştir (15,35,36). Garcia-Monzon ve ark.'ları (37), Süoğlu ve ark.'larının (32) çalışmalarındaki gibi bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç viral yükleri bir milyon ünitenin altında idi. Her iki grupta da viral yükü iki milyon ünitenin üzerinde olan hasta yoktu. Tekli tedavi alan grupta viral yük ikili tedavi alan gruba göre yüksekti ancak anlamlı değildi ($p=0,264$). Tedaviye yanıtı ve yanıtızsız olgularda viral yük açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,634$). Çeşitli yayınlarda, HCV enfeksiyonlu kanserli çocuklarda karaciğer hastalığının ilerleyişi hakkında çelişkili bilgiler vardır (16). Bazı çalışmalarda hafif derecede histolojik ilerleme olurken (38,39), diğerlerinde %21-22 oranında köpürleşme, fibroz ve %8 oranında siroz görülmüştür (3,40).

Hartman ve ark.'ları (16) tüm karaciğer biyopsilerinde hafif ve orta derecede nekroenflamatuvar aktivite saptamışlardır. Biyopsilerin yarısında köpürleşme olmaksızın portal fibroz saptanırken bir hastada köpürleşme fibrozu saptanmıştır. Olgularımızın biyopsisinde kronik hepatit bulguları ile birlikte hafif ve orta derecede nekroenflamatuvar aktivite görülmüştür. Karaciğer biyopsisi fibrozun ve sirozun varlığını göstermek açısından oldukça önemlidir (41). Çalışmamızda fibrozis ölçeği ikili tedavi alan bir olguda ve tekli tedavi alan bir olguda olmak üzere iki olguda 4'tü. Diğer olgularda 3 ve 3'ün altındaydı. Tedaviye yanıtı ve yanıtızsız hastalar arasında hepatik aktivite şiddeti ve fibrozis derecesi açısından anlamlı fark yoktu. Her bir grupta birer hastanın dışındaki diğer olguların bulguları literatürle benzerlik göstermektedir. Hiçbir hastamızda siroz ve kanser gelişmedi. Tüm hastalarımızda hafif yan etkiler görülürken yalnız 16 hastanın üçünde INF dozunu %10 azaltmak gerekti.

Sonuç olarak; kanser sonrası kronik HCV genotip 1b enfeksiyonu olan çocuklarda ikili tedavide tekli tedaviye göre daha iyi yanıt oranlarının elde edildiği gözlemlendi. Olgu sayımız az olmakla birlikte biz bu yüksek yanıt oranında tedavi öncesi enfeksiyon süresinin kısalığının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1-3.
3. Cesaro S, Petris MG, Rossetti F. Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy. *Blood* 1997; 90: 1315-20.
4. Fink FM, Höcker-Schulz S, Mor W. Association of hepatitis C virus infection with chronic liver disease in paediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 490-2.
5. Paul IM, Sanders J, Ruggiero F, Andrews T, Ungar D, Eyster ME. Chronic hepatitis C virus infections in leukemia survivors: prevalence, viral load, and severity of liver disease. *Blood* 1999; 93: 3672-7.
6. Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Hepatitis B and C virus infection in Polish children with malignancies. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 454-6.
7. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A. Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 773-6.
8. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon- α : a pilot study. *Hepatology* 1992; 16: 882-5.
9. Cesaro S, Rossetti F, De Moliner L, Crivellaro C, Zanesco L, Bortolotti F. Interferon for chronic hepatitis C in patients cured of malignancy. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 659-62.
10. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, Komatsu H, Miyakawa Y, Onoue M. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995; 127: 660-2.
11. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P. Recombinant interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 1623-7.
12. Komatsu H, Fujisawa T, Inui A. Efficacy of interferon in treating chronic hepatitis C in children with a history of acute leukemia. *Blood* 1996; 87: 4072-5.

13. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997; 26: 108-11.
14. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnberg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon- α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
15. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
16. Hartman C, Berkowitz D, Rimon N, Shamir R. The effect of early treatment in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 252-7.
17. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus in six major genotypes and a series subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-9.
18. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
19. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
20. Craxi A, Camma C, Giunata M. Definition of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: (suppl 1): 160-7.
21. Locasciulli A, Gornati G, Tagger A, et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long term remission. *Blood* 1991; 78: 1619-22.
22. Chang MH. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 341-50.
23. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 975-82.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa-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.
26. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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; 358: 958-65.
27. Deutsch M, Hadziyannis SJ. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 2-11.
28. Pensati P, Iorio R, Botta S. Low virological response to interferon in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 604-11.
29. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 52-8.
30. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano LM, Vecchione R, Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18 year experience. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1431-7.
31. Lackner H, Moser A, Deutsch J, et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000; 106: 1-4.
32. Suoglu OD, Elkabes B, Sokucu S, Saner G. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:199-206.
33. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon- α and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 585-6.
34. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, et al. Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: a controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. *J Viral Hepatitis* 2002; 9: 354-9.
35. Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: (suppl 1): 168-73.
36. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
37. Garcia-Monzon C, Jara P, Fernandez-Bermejo M, et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology* 1998; 28: 1696-701.
38. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood* 1997; 90: 4628-33.
39. Hoshiyama A, Kimura A, Fujisawa T, Kage M, Kato H. Clinical and histologic features of chronic hepatitis C virus infection after blood transfusion in Japanese children. *Pediatrics* 2000; 105: 62-5.
40. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998; 28: 1416-23.
41. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol* 2002; 17: 476-81.