

The association between hepatocellular carcinoma and direct-acting anti-viral treatment in patients with decompensated cirrhosis

Ali Jibran Mecci, Polychronis Kemos, Clifford Leen, Adam Lawson, Paul Richardson, Salim I. Khakoo, Kosh Agarwal, David Mutimer, William M. Rosenberg, Graham R. Foster, William L. Irving, HCV Research UK

Περίληψη

Εισαγωγή

Τα DAAs έχουν μεταμορφώσει την αντιμετώπιση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ωστόσο, η επίδρασή τους στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) παραμένει ασαφής.

Σκοπός

Να χρησιμοποιηθεί ένα εθνικό μητρώο ασθενών με προχωρημένη ηπατοπάθεια για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της θεραπείας με DAA και ΗΚΚ.

Μέθοδοι

Συγκρίθηκαν ασθενείς με *de novo* ΗΚΚ μετά το τέλος της αγωγής με DAA με ασθενείς που δεν εμφάνισαν ΗΚΚ. Καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Αξιολογήθηκαν και επανεκτιμήθηκαν διατμηματικές εκθέσεις απεικόνισης και διεπιστημονικών ομάδων όσον αφορά στις ημερομηνίες διάγνωσης του ΗΚΚ και της εξέλιξης του. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την έκβαση της θεραπείας και τον χρόνο ανάπτυξης του ΗΚΚ. Τα δεδομένα εξετάστηκαν με πολυπαραγοντική ανάλυση και ανάλυση Kaplan-Meier.

Αποτελέσματα

Ογδόντα ασθενείς με ΗΚΚ συγκρίθηκαν με 165 ασθενείς χωρίς ΗΚΚ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία από τον 6^ο/2014 έως και τον 9^ο/2015. Η μέση παρακολούθηση από την έναρξη της θεραπείας με DAA ήταν 32,4 μήνες. Είκοσι οκτώ ασθενείς διαγνώστηκαν με πρώιμη

εμφάνιση ΗΚΚ (εντός 6 μηνών από τη θεραπεία) και 52 με όψιμη. Οι προϋπάρχουσες μη κακοήθεις βλάβες κατά την έναρξη της αγωγής (HR: 1,99), η θρομβοπενία (HR: 1,59) και ο σακχαρώδης διαβήτης (HR: 1,68) αύξαναν την πιθανότητα ΗΚΚ. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν μειωμένη στους ασθενείς που εμφάνισαν καρκίνο του ήπατος (SVR σε ασθενείς με ΗΚΚ, 54/80 (68%), SVR σε ασθενείς χωρίς ΗΚΚ, 143/165 (87%), $P < 0.001$, OR: 3.13, 95% CI: 1,64-5,99). Δεν διαπιστώσαμε διαφορά μεταξύ του μεγέθους του όγκου, της εξέλιξης ή της επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με ιαμμία και χωρίς ιαμμία.

Συμπέρασμα

Δεν υπάρχει μεταβολή στην πρόγνωση ή την εξέλιξη του καρκίνου μετά την εμφάνιση ΗΚΚ μετά την θεραπεία για τον ΗCV. Ωστόσο, οι προϋπάρχουσες της θεραπείας μη κακοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η θρομβοπενία αυξάνουν τον κίνδυνο ΗΚΚ και το ΗΚΚ συσχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό SVR.

Σχόλιο άρθρου

Σήμερα, η θεραπευτική φαρέτρα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C μονοπωλείται από τα DAAs, υπάρχουν όμως ακόμη αρκετά σημεία προς διευκρίνηση. Νωπή είναι ακόμη η αναστάτωση από δημοσιεύσεις μεγάλων ομάδων στην Ισπανία οι οποίες συσχέτισαν την αγωγή με DAAs και την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ή υποτροπής ΗΚΚ.

Στην πρόσφατη δημοσίευση των Mecci, Foster και συνεργατών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης 245 ασθενών με ΧΗC σε θεραπεία με DAAs (sofosbuvir+ledipasvir ή +daclatasvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) από την ομάδα έρευνας της ηπατίτιδας C στο Ηνωμένο Βασίλειο. Συγκρίθηκαν ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση 80 από τους οποίους εμφάνισαν ΗΚΚ (28 πρώιμα, δηλαδή μέσα σε 6 μήνες από την χορήγηση DAAs και 52 όψιμα) με 165 ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν ΗΚΚ (ομάδα ελέγχου, 2:1). Η επαγρύπνηση για ΗΚΚ γινόταν με έλεγχο των ασθενών με υπερηχογράφημα ήπατος κάθε 6 μήνες και περαιτέρω απεικόνιση αναλόγως των ευρημάτων. Σε όλους τους ασθενείς υπήρχε καταγραφή ηλικίας, φύλου, εθνικότητας, κατανάλωσης αλκοόλ, καπνίσματος, ΣΔ, HIV, χρήσης PPIs ή στατινών, οδού μόλυνσης με τον ΗCV, γονότυπου, ημερομηνίας διάγνωσης κίρρωσης και άρσης αντιρρόπησης, προηγούμενων θεραπειών για την ΧΗC, προϋπαρχόντων εστιακών βλαβών (π.χ. κύστεις, όζοι, αιμαγγειώματα, καλοήθεις βλάβες). Τα CTP και MELD scores υπολογίσθηκαν κεντρικά.

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η διάγνωση του ΗΚΚ έγινε είτε με βάση τα ακτινολογικά κριτήρια του EASL, είτε ιστολογικά και η αξιολόγηση των ΗΚΚ έγινε με βάση τα BCLC scores, Li-RADs και κριτήρια του Μιλάνου, ενώ η απόκριση αξιολογήθηκε με τα κριτήρια RECIST. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η εμφάνιση ΗΚΚ, η επίτευξη SVR και η συνολική επιβίωση.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης: 1) οι ασθενείς με προϋπάρχουσες εστιακές βλάβες ήπατος, ΣΔ και θρομβοπενία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ, οπότε η επαγρύπνηση για ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να είναι πιο εντατική, 2) δεν διαπιστώθηκε διαφορά στο μέγεθος του ΗΚΚ ή την εξέλιξή του μεταξύ των ασθενών, είτε πέτυχαν SVR είτε όχι, δηλαδή το χρονικό διάστημα από την διάγνωση έως την επέκταση και το θάνατο ήταν παρόμοιο ανεξαρτήτως της επίτευξης εκρίζωσης ή μη, σε ΗΚΚ πρώιμης και όψιμης εμφάνισης. Αντίθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ ήταν μειωμένος και στις δυο ομάδες. 3) Το ποσοστό επίτευξης SVR ήταν μικρότερο (68%) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι εμφάνισαν ΗΚΚ σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΗΚΚ (87%), δηλαδή οι ασθενείς που παρουσίασαν ΗΚΚ εντός 6μήνου μετά την αγωγή με DAAs είχαν μικρότερη πιθανότητα να πετύχουν SVR12.

Η μελέτη καταλήγει ότι η πρώιμη εμφάνιση ΗΚΚ ενδεχομένως σημαίνει ότι ο ΗΚΚ προϋπήρχε της έναρξης αγωγής με DAAs και οι προϋπάρχουσες εστιακές βλάβες ήπατος θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 6 μήνες. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι η μελέτη περιγράφει ως «εξέλιξη» την διάγνωση του ΗΚΚ όταν αυτό αφορούσε σε προϋπάρχουσα εστιακή βλάβη, ακόμη και εάν είχε καταγραφή ως κύστη ή αιμαγγείωμα.

Συμπερασματικά, όσο νωρίτερα στην πορεία της φυσικής ιστορίας της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C χορηγηθεί αντιική αγωγή, τόσο ευνοϊκότερα θα είναι τα αποτελέσματα όσον αφορά στην πιθανότητα εκρίζωσης του ιού, την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης, την άρση της αντιρρόπησης και την εμφάνιση ΗΚΚ. Επίσης ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν SVR έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ και όταν χορηγείται θεραπεία με DAAs δεν καταδεικνύεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ ή εξέλιξης αυτού. Προσοχή απαιτεί η ενδεδειγμένη παρακολούθηση εστιακών βλαβών σε ασθενείς με κίρρωση (αντιρροπούμενη ή μη) μέχρις αποδείξεως της καλοήθειας αυτών.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15296>

Βιβλιογραφία

1. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;68:25-32
2. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. *Liver Int.* 2019;39:448-454

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας