

## Direct-Acting Antivirals and Hepatocellular Carcinoma: No Evidence of Higher Wait-List Progression or Posttransplant Recurrence

Federico Piñero, Ilka Boin, Aline Chagas, Emilio Quiñonez, Sebastián Marciano, Mario Vilatobá, Luisa Santos, Margarita Anders, Sergio Hoyos Duque, Agnaldo Soares Lima, Josemaría Menendez, Martín Padilla, Jaime Poniachik, Rodrigo Zapata, Martín Maraschio, Ricardo Chong Menéndez, Linda Muñoz, Diego Arufe, Rodrigo Figueroa, Manuel Mendizabal, Sahara Hurtado Gomez, Raquel Stucchi, Claudia Maccali, Rodrigo Vergara Sandoval, Carla Bermudez, Lucas McCormack, Adriana Varón, Adrián Gadano, Juan Mattera, Fernando Rubinstein, Flair Carrilho, Marcelo Silva

### Περίληψη

Η συσχέτιση των άμεσα δρώντων αντικών (direct-acting antivirals -DAAs) με την πρόοδο του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) κατά τη διάρκεια της λίστας αναμονής ή με την υποτροπή του ΗΚΚ μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (liver transplantation -LT) παραμένει αβέβαιη. Εκτιμήσαμε την επίδραση των DAAs στην πρόοδο του ΗΚΚ κατά την διάρκεια της λίστα αναμονής και στην υποτροπή του ΗΚΚ μετά την LT. Η παρούσα Λατινοαμερικάνικη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη-κοόρτη περιέλαβε ασθενείς με ΗΚΚ που βρίσκονταν στη λίστα αναμονής μεταξύ 2012 και 2018. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με την αιτιολογία της ηπατικής νόσου: HCV αρνητικοί, HCV θετικοί που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία με DAAs, και HCV θετικοί που θεραπεύτηκαν με DAAs είτε πριν, είτε μετά τη μεταμόσχευση. Πολυπαραγοντικά μοντέλα ανταγωνιζόμενων κινδύνων (competing risks) διενεργήθηκαν τόσο για την πρόοδο του ΗΚΚ κατά την παραμονή στη λίστα αναμονής, προσαρμοσμένη με propensity score αντιστοίχιση (προ-LT DAA επίδραση) όσο και για τη μετά την LT υποτροπή του ΗΚΚ (προ ή μετά την LT DAA επίδραση). Από τους 994 ασθενείς που περιελήφθησαν, 50.6% ήταν HCV-, 32.9% ήταν HCV+ που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία με DAAs, και 16.5% ήταν HCV+ που θεραπεύτηκαν με DAAs είτε πριν (n = 66) είτε μετά την LT (n = 98). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DAAs προ της LT, εμφάνισαν παρόμοια αθροιστική επίπτωση προόδου ΗΚΚ κατά τη λίστα αναμονής σε σύγκριση με εκείνους τους HCV+ ασθενείς χωρίς DAAs (26.2% έναντι 26.9%;  $P = 0.47$ ) και παρόμοιο ρυθμό σχετιζόμενης με τον ΗΚΚ, απόσυρσης από τη λίστα (12.1% [95% CI, 0.4%-8.1%] έναντι 12.9% [95% CI, 3.8%-27.2%]), προσαρμοσμένου ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά φορτίου του

όγκου, άλφα-εμβρυϊκής σφαιρίνης, τη διάγνωση ΗΚΚ μετά την ένταξη στη λίστα, την ύπαρξη θεραπειών-γέφυρα και ως προς την πιθανότητα να έχουν λάβει ή όχι DAAs κατά την propensity score αντιστοίχιση (subhazard ratio [SHR], 0.9; 95% CI, 0.6-1.6;  $P = 0.95$ ). Παρατηρήθηκε μία μικρότερη επίπτωση υποτροπής του ΗΚΚ μετά την LT μεταξύ HCV+ που έλαβαν θεραπεία με DAAs προ ή μετά τη μεταμόσχευση (SHR, 0.7%; 95% CI, 0.2%-4.0%). Ωστόσο, η επίδραση αυτή συγχέονταν από τον χρόνο έναρξης των DAA μετά την LT. Συμπερασματικά, στην πολυκεντρική αυτή κοόρτη, η θεραπεία της HCV λοίμωξης με DAAs δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προόδου του ΗΚΚ κατά την αναμονή προς LT, είτε με υποτροπή του ΗΚΚ μετά την LT.

### **Σχόλιο Άρθρου**

Η πολυκεντρική μελέτη των Pinero et al. που δημοσιεύτηκε στο τεύχος Μαΐου 2020 του *Liver Transplantation* έρχεται σε συμφωνία με τον μεγάλο αριθμό των καλά σχεδιασμένων σχετικών μελετών [1,2] που απέδειξαν την απουσία συσχέτισης των νέων αντικών θεραπειών με αυξημένη πιθανότητα de-novo ανάπτυξης ΗΚΚ, επιθετικής εξέλιξης του ΗΚΚ κατά την αναμονή προς LT ή υποτροπής του μετά την LT, όπως είχε αρχικά περιγραφεί σε ορισμένες μελέτες [3,4,5].

Στο δύσκολο ως εκ τούτου δίλημμα των ιατρών που διαχειρίζονται HCV ασθενείς προς LT, ως προς τον καταλληλότερο χρόνο θεραπείας με DAAs (προ ή μετά την μεταμόσχευση), η πιθανότητα σχετιζόμενης με τα DAAs de novo ανάπτυξης ΗΚΚ, προόδου του ΗΚΚ ή υποτροπής του μετά την LT, θα πρέπει να βγει από την κλινική σκέψη.

### **Σχετική Βιβλιογραφία**

1. Konjeti VR, John BV. Interaction Between Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis C Eradication With Direct-acting Antiviral Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018; 16(2): 203-214
2. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch A, Pillai A, Hoteit M et al. Direct-acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a

Multicenter North American Cohort Study. Gastroenterology. 2019; 156(6): 1683-1692

3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV- related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. Journal of Hepatology 2016; 65 (4): 727-733

4. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV- related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol. 2016; 65(4):719-726

5. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2016; 64(6): 1224-31

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.25744>

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος**  
**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας**