

The impact of HCV eradication by direct- acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study

Hidenori Toyoda, Takashi Kumada, Toshifumi Tada, Kazuyuki Mizuno, Yasuhiro Sone
Tomoyuki Akita, Junko Tanaka, Philip J. Johnson

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός

Παραμένει διφορούμενο το αν η εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) με ελεύθερα ιντερφερόνης αντι-HCV σχήματα που χρησιμοποιούν άμεσα δρώντα αντικά φάρμακα (direct-acting antivirals -DAAs) καταστέλλει ή προάγει την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού Καρκίνου (ΗΚΚ). Διερευνήσαμε την επίδραση της εκρίζωσης του HCV με DAA θεραπεία στην ανάπτυξη ΗΚΚ, παρατηρώντας μεταβολές μη υπεραγγειούμενων, χαμηλής έντασης σήματος όζων (non-hypervascular hypointense nodules -NHHNs) με μαγνητική απεικόνιση ενισχυμένη με gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (EOB-MRI).

Μέθοδοι

Συνολικά 401 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με DAA και δεν είχαν ιστορικό ΗΚΚ ενεγράφησαν στην προοπτική κοόρτη. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε EOB-MRI προ της έναρξης DAA θεραπείας και ακολούθησε περιοδική παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Αναλύθηκε, η πρόοδος προϋπαρχόντων NHHNs σε τυπικά ΗΚΚ, όπως αναδεικνύονται από την υπεραγγείωση, και η συχνότητα ανάπτυξης νέων NHHNs.

Αποτελέσματα

Συγκρίνοντας ασθενείς που πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virologic response -SVR) με αντίστοιχους, βάσει propensity score. ασθενείς με επίμονη HCV λοίμωξη, δεν υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση υπεραγγείωσης των NHHNs και εξέλιξης σε τυπικά ΗΚΚ, σε ασθενείς με προϋπάρχοντες NHHNs. Μεταξύ ασθενών που δεν είχαν NHHNs κατά την αρχική

εκτίμηση, η συχνότητα εμφάνισης NHHNs δε διέφερε μεταξύ των ασθενών της μελέτης και αντίστοιχων, βάσει propensity score, ασθενών με επίμονη HCV λοίμωξη.

Συμπεράσματα

Κατά τη διάρκεια 2 ετών παρακολούθησης μετά την επίτευξη SVR, η εκρίζωση του HCV με ελεύθερα ιντερφερόνης DAA θεραπευτικά σχήματα δεν κατέστειλε ούτε ενίσχυσε την ανάπτυξη ΗΚΚ.

Σχόλιο άρθρου

Η προοπτική μελέτη των Toyoda et al. έρχεται να περιορίσει σε μεγαλύτερο ακόμα βαθμό τις ανησυχίες αύξησης της συχνότητας των ΗΚΚ μετά από θεραπεία με DAA, όπως αρχικά είχε περιγραφεί στη μελέτη της ομάδας της Βαρκελώνης. Σύμφωνα με τη μελέτη εκείνη, η θεραπεία με DAA 58 ασθενών που είχαν λάβει τοπική θεραπεία για ΗΚΚ, είχε οδηγήσει σε απροσδόκητα υψηλή συχνότητα υποτροπής του ΗΚΚ μετά από ένα βραχύ διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 5.7 μηνών¹.

Στην παρούσα μελέτη, οι Toyoda et al. εκτιμάνε προοπτικά σε 401 ασθενείς χωρίς ΗΚΚ που έλαβαν DAA θεραπεία, τη συχνότητα και τις μεταβολές των μη υπεραγγειούμενων χαμηλής έντασης σήματος όζων (non-hypervascular hypointense nodules -NHHNs) όπως ανιχνεύθηκαν με μαγνητική απεικόνιση με gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (EOB-MRI). Κατά τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης 12.7 μηνών μετά την DAA θεραπεία και σε σύγκριση με αντίστοιχους, βάσει propensity score, ασθενείς με επίμονη HCV λοίμωξη, δεν αναδεικνύεται αύξηση της εξέλιξης των NHHNs σε τυπικά ΗΚΚ σε ασθενείς με προϋπάρχοντες NHHNs, ούτε και αύξηση της συχνότητας ανάπτυξης νέων NHHNs σε ασθενείς χωρίς NHHNs κατά την αρχική εκτίμηση. Επομένως ακόμα και σε αυτή την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ, όπως είναι οι ασθενείς με NHHNs, η εκρίζωση του HCV με DAAs δεν ενίσχυσε (ούτε όμως και κατέστειλε) την ανάπτυξη ΗΚΚ.

Η ασφάλεια των DAAs ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ στην παρούσα μελέτη έρχεται σε συμφωνία με άλλες μεγάλες μελέτες που ακολούθησαν εκείνη της

ομάδας της Βαρκελώνης και περιόρισαν τις αρχικές ανησυχίες. Σύμφωνα με μια μεγάλη αναδρομική κοόρτη των Αμερικανών βετεράνων η ελεύθερη ΗΚΚ επιβίωση δε διέφερε σημαντικά μεταξύ ΗCV ασθενών που έλαβαν DAA θεραπεία, κλασική θεραπεία ή συνδυασμό DAA και ιντερφερόνης². Παρομοίως, μια μεγάλη προοπτική μελέτη από την Ιταλία σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση που έλαβαν θεραπεία με DAA, επίσης δεν ανέδειξε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΗΚΚ σε σχέση με ιστορική ομάδα ελέγχου. Τόσο επομένως η παρούσα μελέτη από την Ιαπωνία, όσο και οι προαναφερθείσες μελέτες, καταλαγιάζουν σε μεγάλο βαθμό τις αρχικές ανησυχίες συσχέτισης της θεραπείας με DAAs με αύξηση της συχνότητας ΗΚΚ. Δεν υπάρχουν ωστόσο μελέτες που απαντούν ξεκάθαρα στο δεύτερο ζήτημα που ανέδειξε η ομάδα της Βαρκελώνης, εκείνο της επίδρασης των DAAs στη βιολογική συμπεριφορά και την επιθετικότητα του ΗΚΚ. Η επίδραση των DAAs στον χρόνο, τη συχνότητα και την επιθετικότητα της υποτροπής του ΗΚΚ, ιδίως σε ασθενείς που έχουν λάβει τοπικές θεραπείες ΗΚΚ, είναι ένα θέμα για το οποίο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13987>

Σχετική Βιβλιογραφία:

1. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65:719-726.
2. 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.
3. Romano A, Angeli P, Piovesan S, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol.* 2018;69:345-352.

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας