

## **Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus–infected patients treated with direct-acting antivirals**

**Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, Mescoli C, Ferrarese A, Gambato M, Franceschet E, Germani G, Senzolo M, Romano A, Angeli P, Rugge M, Farinati F, Forton DM, Cillo U, Burra P, Russo FP.**

Υπάρχει ανησυχία αυξημένου κινδύνου υποτροπής ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μετά από θεραπεία με άμεσα δρώντα αντικά (Direct-acting antiviral-DAA) σε κίρρωτικούς ασθενείς με προηγούμενη πλήρη ογκολογική ανταπόκριση. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας της HCV λοίμωξης με DAAs στο ρυθμό απόσυρσης από τη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος (Liver Transplantation- LT) HCV κίρρωτικών ασθενών λόγω ενεργού ΗΚΚ. Ασθενείς με HCV κίρρωση και ΗΚΚ οι οποίοι βρίσκονται στη λίστα μεταμόσχευσης το διάστημα Ιανουαρίου 2015 – Μαΐου 2016 στο Κέντρο Μεταμόσχευσης Ήπατος της Padua (Padua Liver Transplant Center) θεωρήθηκαν κατάλληλοι για την μελέτη. Μετα την εγγραφή, οι ασθενείς μοιράστηκαν σε 2 ομάδες, βάσει του αν έλαβαν ή όχι θεραπεία με DAAs καθώς ανέμεναν τη μεταμόσχευση ήπατος. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν κλινικά, ορολογικά και ιολογικά δεδομένα. Τα χαρακτηριστικά του ΗΚΚ εκτιμήθηκαν ακτινολογικά κατά την αρχική εκτίμηση και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, πραγματοποιήθηκε παθολογοανατομική εκτίμηση του αφαιρεθέντος ήπατος και υπολογίστηκε η συχνότητα υποτροπής. Συνολικά ενεγράφησαν 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DAAs και 23 ασθενείς αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα χαρακτηριστικά του ΗΚΚ κατά το χρόνο ένταξης στη λίστα μεταμόσχευσης ήταν συγκρίσιμα στις δύο ομάδες. Η μέση παρακολούθηση ήταν 10 και 6 μήνες αντίστοιχα, κατά την οποία κατεγράφησαν 2/23 (8.7%) και 1/23 (4.3%) αντιστοίχως συμβάντα απόσυρσης από τη λίστα λόγω προόδου του ΗΚΚ ( $p=0.90$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ακτινολογική πρόοδο της νόσου ( $p=0.16$ ). Συνολικά 9 από τους 23 ασθενείς (39%) και 14 από τους 23 (61%) της ομάδας ελέγχου υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος και η ιστοπαθολογική ανάλυση δεν ανέδειξε διαφορές ως προς τον διάμεσο αριθμό και το συνολικό όγκο των όζων ΗΚΚ, τη διαφοροποίηση

του όγκου ή τη μικροαγγειακή διήθηση. Κατά τη παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, 1/8 (12.5%) ασθενείς που έλαβαν DAAs και 1/12 (8.3%) ασθενείς της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν υποτροπή του ΗΚΚ ( $p=0.6$ ). Συμπερασματικά, η εκρίζωση του ιού δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απόσυρσης από τη λίστα μεταμόσχευσης λόγω προόδου του ΗΚΚ, σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και ΗΚΚ.

### **Σχόλιο:**

Οι Zanetto et al. στην παρούσα μελέτη του τεύχους Σεπτεμβρίου του Liver Transplantation διερευνούν το ενδεχόμενο αύξησης του κινδύνου υποτροπής του ΗΚΚ μετά από θεραπεία με DAA. Η ανησυχία αυτή βασίζεται κυρίως σε μια μελέτη 58 ασθενών από 4 κέντρα της Ισπανίας που ανέδειξε αύξηση της πιθανότητας υποτροπής του ΗΚΚ μετά τη θεραπεία με DAA.<sup>1</sup> Πιο συγκεκριμένα, ανεδείχθη 27.6% πιθανότητα πρώιμης υποτροπής της νόσου σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 5.7 μηνών μετά τη θεραπεία με DAA. Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν μάλιστα μεγαλύτερος εφόσον η θεραπεία με DAA πραγματοποιήθηκε εντός 6μήνου από την πλήρη ανταπόκριση του ΗΚΚ. Αντιθέτως, μια γαλλική μελέτη 3 κέντρων, δεν παρατήρησε αύξηση του κινδύνου υποτροπής του ΗΚΚ μετά τη θεραπεία με DAA που ακολούθησε την πλήρη θεραπεία του ΗΚΚ.<sup>2</sup> Τα δεδομένα της εν λόγω μελέτης είναι ενδεχομένως ασφαλέστερα καθώς περιλαμβάνει μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, μακρύτερους χρόνους παρακολούθησης και ύπαρξη ομάδας σύγκρισης.

Στη δική τους μελέτη οι Zanetto et al. συνέκριναν την πιθανότητα απόσυρσης από τη λίστα μεταμόσχευσης HCV- ΗΚΚ ασθενών εξαιτίας προόδου του ΗΚΚ. Μεταξύ 46 ασθενών με HCV λοίμωξη και ΗΚΚ που ανέμεναν στη λίστα μεταμόσχευσης, οι 23 θεραπεύτηκαν με DAA, ενώ οι άλλοι 23 δεν έλαβαν θεραπεία. Παρόλο που δεν είχε υπάρξει αντιστοιχισμός μεταξύ των δύο ομάδων, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, ως προς το φορτίο της νόσου ή το ποσοστό των ασθενών που υπερέβαιναν τα κριτήρια του Μιλάνο. Η ομάδα ωστόσο των μη θεραπευθέντων είχε πιο προχωρημένη ηπατική δυσλειτουργία, και ενδεχομένως εξαιτίας αυτού σε μικρότερο βαθμό (26%) χρησιμοποιήθηκε τοποπεριοχική θεραπεία σε σχέση με την ομάδα των θεραπευθέντων με DAA ασθενών (61%). Η μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην πρωταρχική έκβαση της μελέτης: το ρυθμό απόσυρσης

από τη λίστα μεταμόσχευσης εξαιτίας υποτροπής του ΗΚΚ ( $p=0.8$ ). Αντιθέτως, βρέθηκε μικρότερη πιθανότητα μεταμόσχευσης στην ομάδα των DAA θεραπευθέντων ασθενών ( $p=0.04$ ), ενώ δεν ανεδείχθησαν διαφορές στα δευτερεύοντα στοιχεία προς μελέτη όπως ήταν η ακτινολογική πρόοδος του ΗΚΚ, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και η υποτροπή του ΗΚΚ μετά τη μεταμόσχευση.

Η μελέτη αναδεικνύει επομένως την απουσία αυξημένου κινδύνου προόδου του ΗΚΚ σε HCV-ΗΚΚ ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DAA. Σημειώνονται ωστόσο οι περιορισμοί της μελέτης: η συμμετοχή ενός μόνο ηπατολογικού κέντρου, ο μικρός αριθμός ασθενών, η βραχεία διάρκεια παρακολούθησης, η απουσία τυχαιοποίησης της μελέτης.

Στο σχετικό με την μελέτη editorial, οι Marrero & Singal, θέτουν το ερώτημα του αν πρέπει να θεραπεύονται οι HCV-ΗΚΚ ασθενείς που βρίσκονται εκτός λίστας μεταμόσχευσης. Η πεποίθησή τους είναι ότι αυτό πρέπει να συμβαίνει μετά την πλήρη ύφεση του ΗΚΚ, δεδομένης και μια πρόσφατης ανάλυσης που δείχνει αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της θεραπείας με DAA εφόσον υπάρχει ενεργός ΗΚΚ.<sup>3</sup> Προτείνεται επομένως θεραπεία με DAA μετά παρέλευση 6 μηνών πλήρους ύφεσης του ΗΚΚ, ενώ τονίζεται και η ανάγκη οργάνωσης προοπτικών μελετών με μακρύ χρόνο παρακολούθησης και ύπαρξης ομάδας ελέγχου προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η πιθανότητα υποτροπής του ΗΚΚ και ο κατάλληλος χρόνος θεραπείας με τα DAAs.

Τέλος οι Marrero & Singal απαντούν αρνητικά στο ερώτημα κατά πόσο πρέπει να θεραπεύονται οι HCV-ΗΚΚ ασθενείς που αναμένουν να μεταμοσχευθούν, καθώς όπως επισημαίνουν σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με DAA είναι απίθανο να βελτιώσει σε τέτοιο βαθμό την ηπατική λειτουργία ώστε να διευκολύνει τοποπεριοχικές θεραπείες ή να αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου. Οι συγγραφείς συστήνουν επομένως αναμονή και θεραπεία με DAA μετά τη μεταμόσχευση.

### **Πρόσθετη βιβλιογραφία:**

1. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui 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;65:719-726.

2. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. J Hepatol 2016;65:734-740

3. Perner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. J Hepatol 2017;66:1173-1181.

**Links:**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24790/full>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24822/full>

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**