

Uno sguardo ai fatti. Rischio di epatocarcinoma in pazienti HCV dopo terapia con DAA

Facts at a glance.

Risk of hepatocarcinoma in HCV patients following DAA based treatment

Laura Ambra Nicolini, Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, IRCCS San Martino-IST, Genova

Riassunto

Nonostante il trattamento dell'infezione da HCV con antivirali ad azione diretta (DAA) abbia un'altissima probabilità di successo, esistono pochi dati sull'outcome della malattia epatica secondaria ad epatite virale cronica HCV correlata, dopo terapie senza interferone. Recentemente, Reig et al. hanno riscontrato un'alta incidenza di epatocarcinoma (HCC) nei primi mesi successivi al trattamento con DAA, in pazienti con infezione da HCV, destando preoccupazione sul rapporto rischio-beneficio di tali terapie in pazienti in fase avanzata di malattia o con epatocarcinoma. Scopo di questo articolo è rivedere le evidenze scientifiche attualmente disponibili sul rischio di insorgenza o ricorrenza di HCC dopo terapia con DAA.

Abstract

Although treatment with directly active antivirals (DAA) is highly effective and leads to sustained virological response in more than 90% of patients, few data are available on the outcome of liver disease following HCV eradication. Recently, Reig et al. reported a high risk of hepatocarcinoma (HCC) in the first months following Interferon-free HCV treatment, raising concerns on risks and benefits of these drugs in patients with advanced liver disease or hepatocarcinoma. The aim of this paper is to report on the latest scientific evidences on the risk of new or recurrent HCC after treatment with DAA.

Autore

per la corrispondenza:

Laura Ambra Nicolini
IRCCS San Martino IST
Largo R. Benzi 10
16100 Genova
T. +390105554663
nicolini.la@gmail.com

Keywords:

HCV, epatocarcinoma,
antivirali ad azione diretta
(DAA)

JHA 2016; 1(2): 38-40

DOI: 10.19198/JHA31409

L'obiettivo finale dell'eradicazione dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è prolungare la sopravvivenza del paziente, prevenendo il rischio di morte da tutte le cause e da malattia epatica. L'introduzione nella pratica clinica degli antivirali ad azione diretta (DAA) ha migliorato le possibilità di eradicazione dell'infezione da HCV, con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) superiori al 90%, ma solo tra alcuni anni si conoscerà il reale outcome della malattia epatica limitatidopo trattamento senza Interferone peghilato (pegIFN-free).

Recentemente, Reig et al. (1) hanno pubblicato i risultati del primo studio sulla ricorrenza di epatocarcinoma (HCC) in pazienti che hanno ricevuto terapia con DAA dopo raggiungimento di risposta completa a terapia per HCC in 4 centri spagnoli. In totale 58 pa-

zienti con tumore stadio 0 o A secondo il Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC- rispettivamente singolo nodulo <2 cm e fino a 3 noduli minori di 3 cm) sono stati valutati; di questi, 16 (27.6%) hanno presentato recidiva di HCC (1). In particolare i pazienti inclusi hanno iniziato terapia con DAA 11.2 mesi (mediana, IQR 3.6-23.2) dopo il trattamento dell'HCC e la recidiva è stata registrata a 3.5 mesi (mediana, range 1.1-8.0) dall'inizio dei DAA. Considerando il sottogruppo di 17 pazienti che hanno iniziato trattamento con DAA entro 4 mesi dal trattamento di HCC, il tasso di ricorrenza di HCC è stato pari al 41.2%, decisamente superiore rispetto allo studio STORM, trial clinico che ha testato l'efficacia di sorafenib nel prevenire la ricorrenza di HCC dopo resezione chirurgica o ablazione (2). In seguito alla

pubblicazione di questi dati, la European Medicines Agency (EMA) ha iniziato una revisione del rischio di sviluppo HCC in seguito a trattamento con DAA (3), attualmente in corso.

Gli studi effettuati sul rischio di complicanze dell'infezione da HCV riportavano una riduzione dell'incidenza di scompenso epatico e HCC dopo SVR ottenuta con pegIFN e ribavirina (RBV), ma i pazienti con HCC erano esclusi dal trattamento antivirale. Ad esempio, Van der Meer et al. (4) segnalavano una riduzione della mortalità (hazard ratio [HR], 0.26; 95% CI, 0.14-0.49; $p < 0.001$) e, inoltre, una riduzione del rischio di HCC e di scompenso epatico rispetto a pazienti senza SVR (incidenza cumulativa a 10 anni 5.1%, 95% CI, 1.3%-8.9%; vs 21.8%; 95% CI, 16.6%-27.0%; $p < 0.001$ per lo sviluppo di HCC e 2.1%; 95% CI, 0.0%-4.5%; vs 29.9%; 95% CI, 24.3%-35.5%; $p < 0.001$ per scompenso epatico). Similmente, Berenguer et al. (5) identificavano una ridotta incidenza di HCC e di scompenso epatico in pazienti con coinfezione HIV/HCV responders a pegIFN e RBV rispetto ai pazienti non responsivi (0.10, 95%CI 0.00-0.21 vs 0.57, 95%CI 0.36-0.78, $p = 0.001$ e 0.19, 95%CI 0.04-0.35 vs 2.39, 95%CI 1.95-2.83, $p < 0.001$).

Dati analoghi sono stati recentemente presentati alla Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI): Salmon et al. (6) hanno valutato la progressione di malattia epatica nei pazienti HIV/HCV della corte nazionale francese ANRS-CO13-HEPAVIH. Lo studio ha considerato complessivamente 235 pazienti che hanno raggiunto SVR dopo trattamento con pegIFN e RBV, triplice terapia con boceprevir o telaprevir o DAA. Complessivamente, il 41% dei pazienti considerati aveva fibrosi epatica avanzata (Metavir F3-F4) prima del trattamento dell'infezione da HCV. L'incidenza di scompenso epatico dopo SVR è stata di 3.9/1000 persons-year-follow-up (PYFU) (95%CI 0.5-9.3), mentre la mortalità da tutte le cause è stata pari a 7.7/1000 PYFU (95%CI 0.2-15.3); non sono stati descritti casi di epatocarcinoma (HCC). Gli autori hanno evidenziato che nei primi 6 mesi successivi all'eradicazione dell'infezione di HCV sia gli eventi epatici sia i decessi sono stati rari. Sebbene questo studio sia di particolare interesse in quanto valuta l'outcome della malattia epatica in pazienti con coinfezione HIV/HCV trattati con DAA, la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio aveva raggiunto SVR in seguito a trattamento con pegIFN e RBV, per cui non può essere tratta nessuna conclusione sull'outcome dopo terapie IFN-free.

Ulteriori dati in merito all'argomento in oggetto sono stati presentati all'International Liver Congress della European Association for the Study of the Liver (EASL).

Lo studio Hepater (7) ha evidenziato una riduzione della mortalità da tutte le cause e da patologia epatica, così come di HCC e di scompenso epatico, in una coorte di 2156 pazienti senza HCC o scompenso epatico al baseline trattati con DAA, con tasso di SVR >90%. L'incidenza di HCC in pazienti con SVR è stata pari a 2.75% dopo 18 mesi dalla risposta virologica.

Kozbial et al. (8) hanno valutato l'outcome a 48 settimane di 176 pazienti con cirrosi o fibrosi epatica severa trattati con DAA senza pegIFN. Sebbene il 30% e il 63% dei pazienti con Child-Pugh A e B abbia migliorato il proprio Child-Pugh score durante il follow-up e il 23% dei pazienti in lista per trapianto di fegato siano migliorati al punto da essere rimossi dalla lista d'attesa, durante il follow-up 12 pazienti con SVR (6.8%) e 3 senza SVR hanno sviluppato HCC ex novo, nessuno di questi con evidenza di HCC prima del trattamento.

Infine, Waidmann et al. (9) hanno riportato i dati di una coorte di 52 pazienti affetti da HCC stadio BCLC A o B trattati con DAA per epatite C cronica, dopo terapia curativa per HCC, 12 dei quali sottoposti a trapianto di fegato. Nonostante l'alto tasso di SVR (78.8%), 8/52 (15.4%) sono deceduti durante il periodo di osservazione (373±162 giorni), di questi 6 pazienti senza SVR. Gli autori sostengono che i pazienti con SVR hanno un significativo minor rischio di morte (HR 0.046, 95%CI 0.0009-0.234, $p < 0.001$). Tuttavia le cause di morte e il tasso di ricorrenza di HCC non sono riportate.

In conclusione, sebbene Reig et al. (1) evidenzino una frequente ricorrenza di HCC in pazienti già stati trattati per HCC prima di ricevere i DAA, questi dati, al momento, non trovano riscontro in altre coorti. Allo stesso modo le conoscenze attuali sul rischio di HCC in pazienti che hanno ricevuto DAA in fase avanzata di malattia epatica sono insufficienti. Nonostante il marcato miglioramento dell'efficacia virologica della terapia per HCV con l'introduzione dei DAA, è ancora necessario un attento monitoraggio del paziente dopo l'eradicazione dell'infezione. ■

Potenziali conflitti di interesse: Laura A. Nicolini negli ultimi 2 anni ha ricevuto grant da Abbvie, Gilead, BMS.

BIBLIOGRAFIA

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. *Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution*. J Hepatol. 2016; [Epub ahead of print]
2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al.; STORM investigators. *Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol 2015; 16: 1344-54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
3. European Medicine Agency. *EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C*. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Procedure_started/WC500204893.pdf)
4. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. JAMA 2012; 308: 2584-93.
5. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. *Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2012; 55: 728-36.
6. Salmon-Céron D, Gilbert C, Sogni, P, et al. *Residual Risk of Disease Progression After Hepatitis C Cure in HIV-HCV Patients* | CROI Conference in Boston, MA; 2016 (<http://www.croiconference.org/sessions/residual-risk-disease-progression-after-hepatitis-c-cure-hiv-hcv-patients>).
7. Carrat F, on behalf of ANRS/AFEF Study Group. *Clinical outcomes in HCV-infected patients treated with direct acting antivirals. 18-months post-treatment follow-up in the French ANRS CO22 HEPATHER COHORT STUDY*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016 (http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf)
8. Kozbial K, Stern R, Freissmuth C, et al. *High risk for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment within 1 year follow-up*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016. (http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf)
9. Waidmann O, Welker MW, Weiler N, et al. *Efficacy of treatment using direct acting antivirals drugs (DAAs) in hepatitis C virus-infected patients with hepatocellular carcinoma - real life data*. The International Liver Congress, Barcelona, Spain; 2016 (http://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/abstracts/20160416_sat/sat_ilc2016_no_embargo_lr.pdf).