

# Simposio Hepatocarcinoma Hospital El Cruce-FUNDIEH

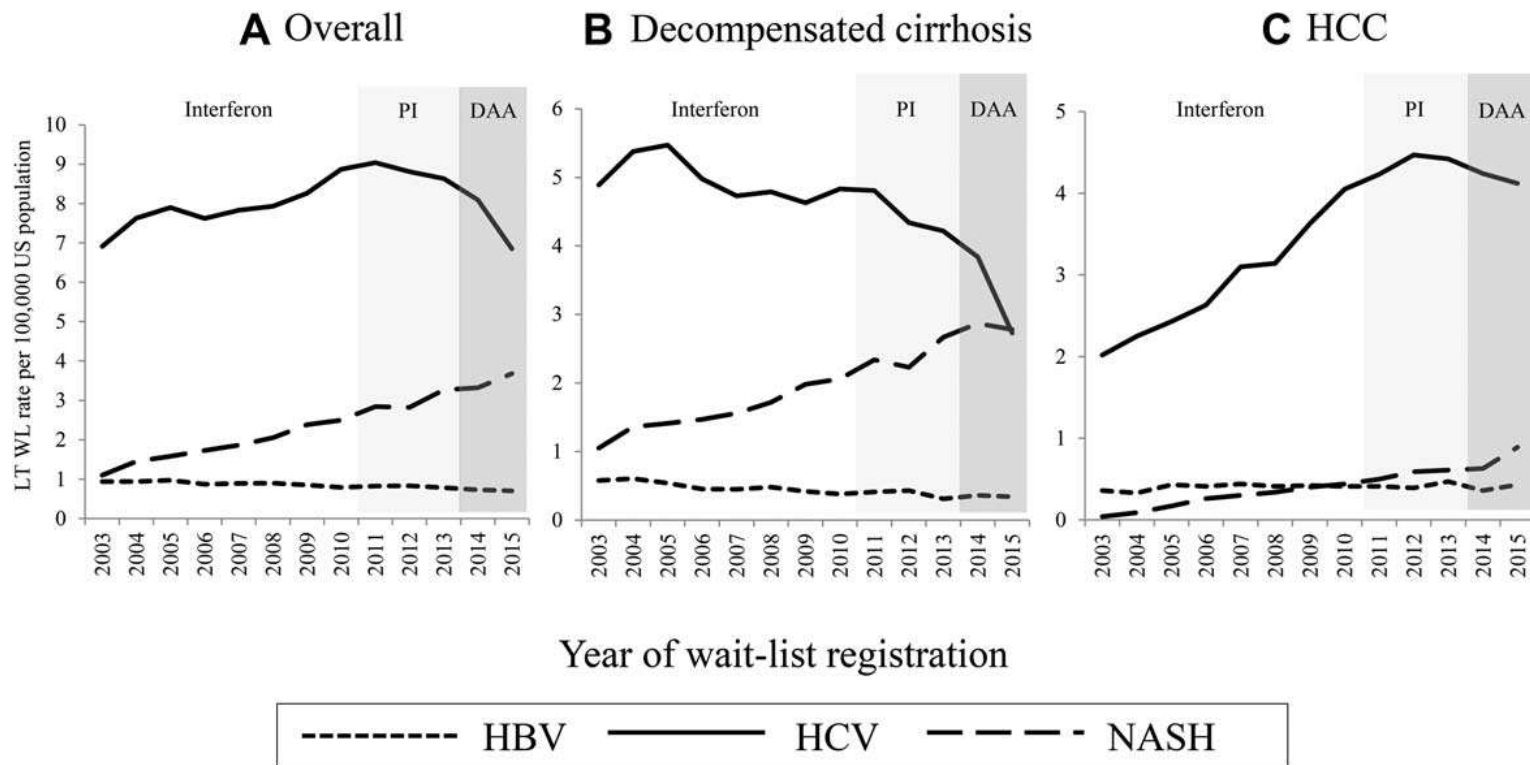
## Hepatocarcinoma. ¿El uso de AAD aumenta su riesgo?

**Fernando Cairo**

***fercairo@yahoo.com***



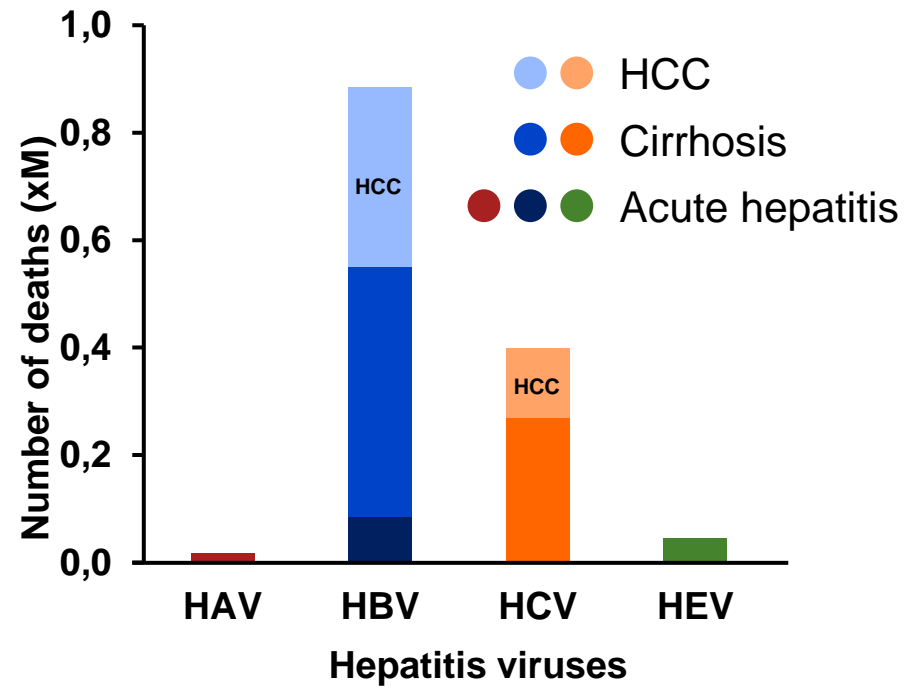
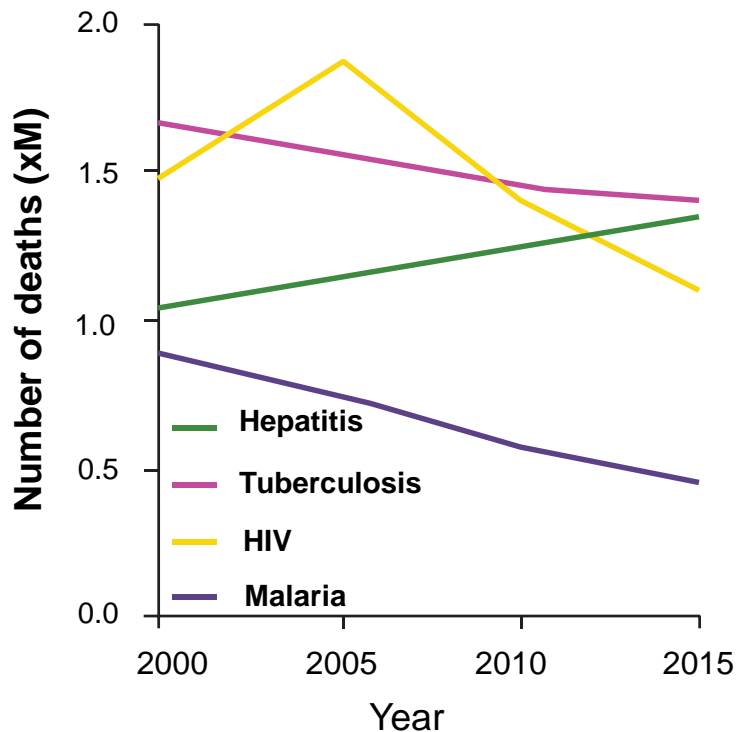
# Ingresos a lista de espera para trasplante hepático



# Mortalidad relacionada a las Hepatitis Virales

La mortalidad por Hepatitis Virales se incremento un 22% desde el año 2000.

La mayoría de las muertes esta relacionada a la descompensación de la enfermedad crónica provocada por la Hep B y C



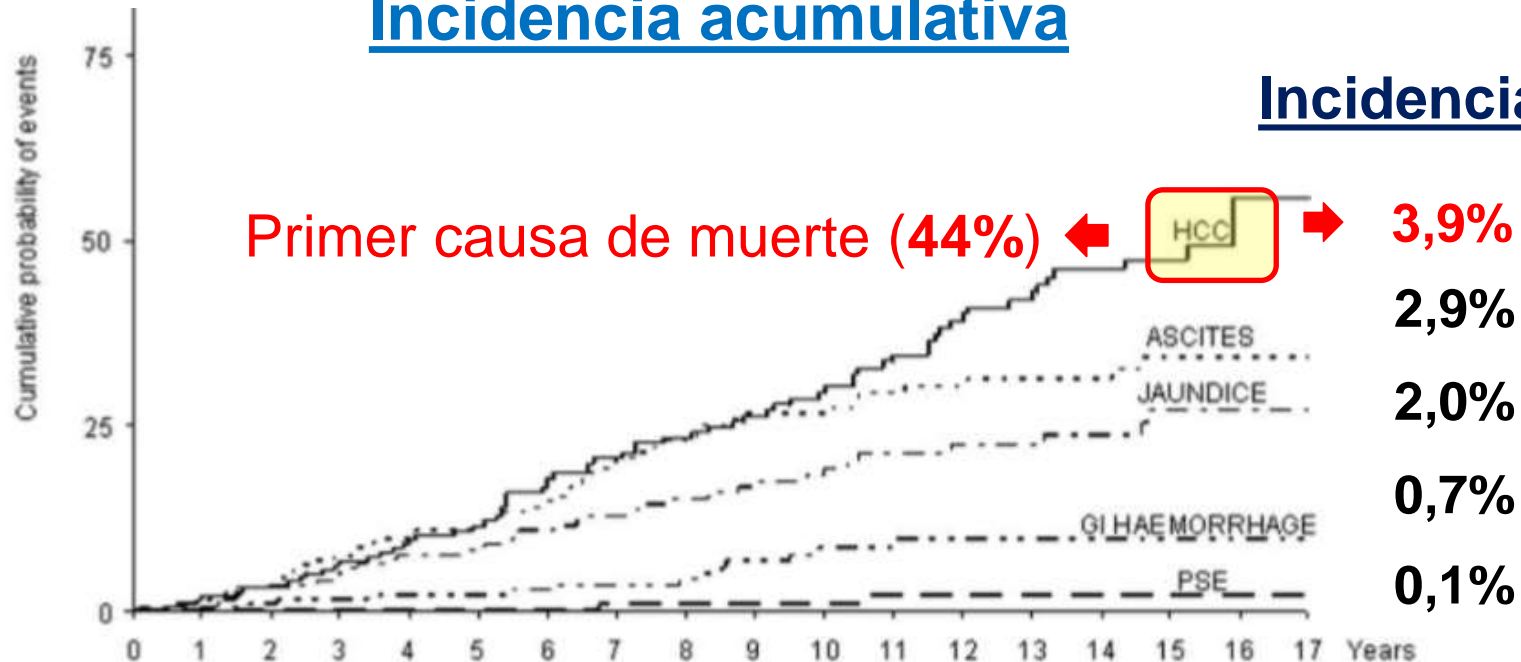
**HCC is an important cause of mortality in HCV patients**

# HCC: Complicación Prevalente de la Cirrosis

n=214 Cirrosis-HCV → 17 años

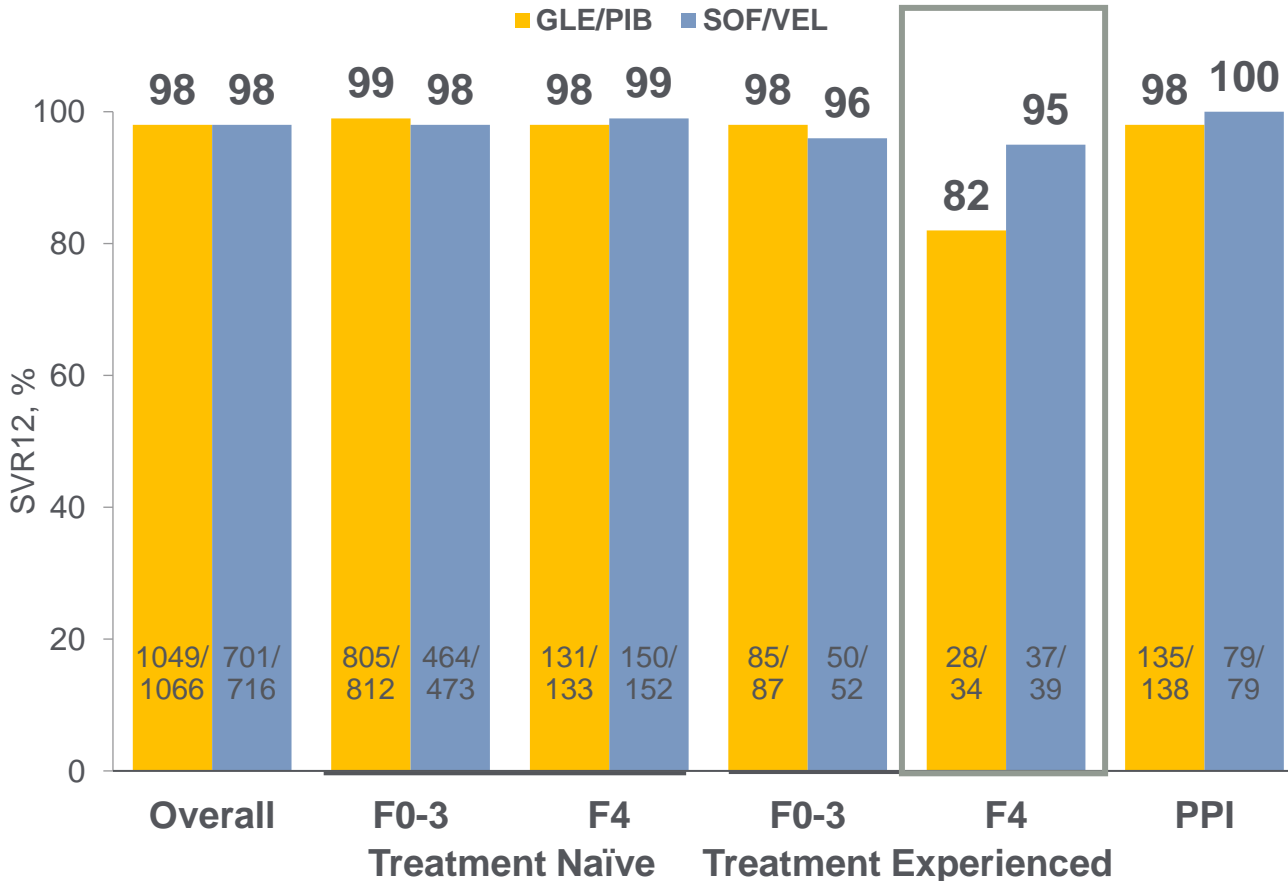
## Incidencia acumulativa

## Incidencia anual



# Tratamiento HCV con AAD

## PP SVR12



## Variables Associated with PP SVR12

Odds Ratio (95% CI)	GLE/PIB (n=1066)	SOF/VEL (n=716)
+RBV	ns	0.16 (0.04-0.60) $p=0.007$
Treatment Naïve	5.31 (1.91-14.68) $p\leq 0.001$	ns
Cirrhosis	0.29 (0.11-0.80) $p=0.017$	ns
VL >6MM *GT3	0.14 (0.03-0.60) $p=0.008$	ns
GT3	ns	ns

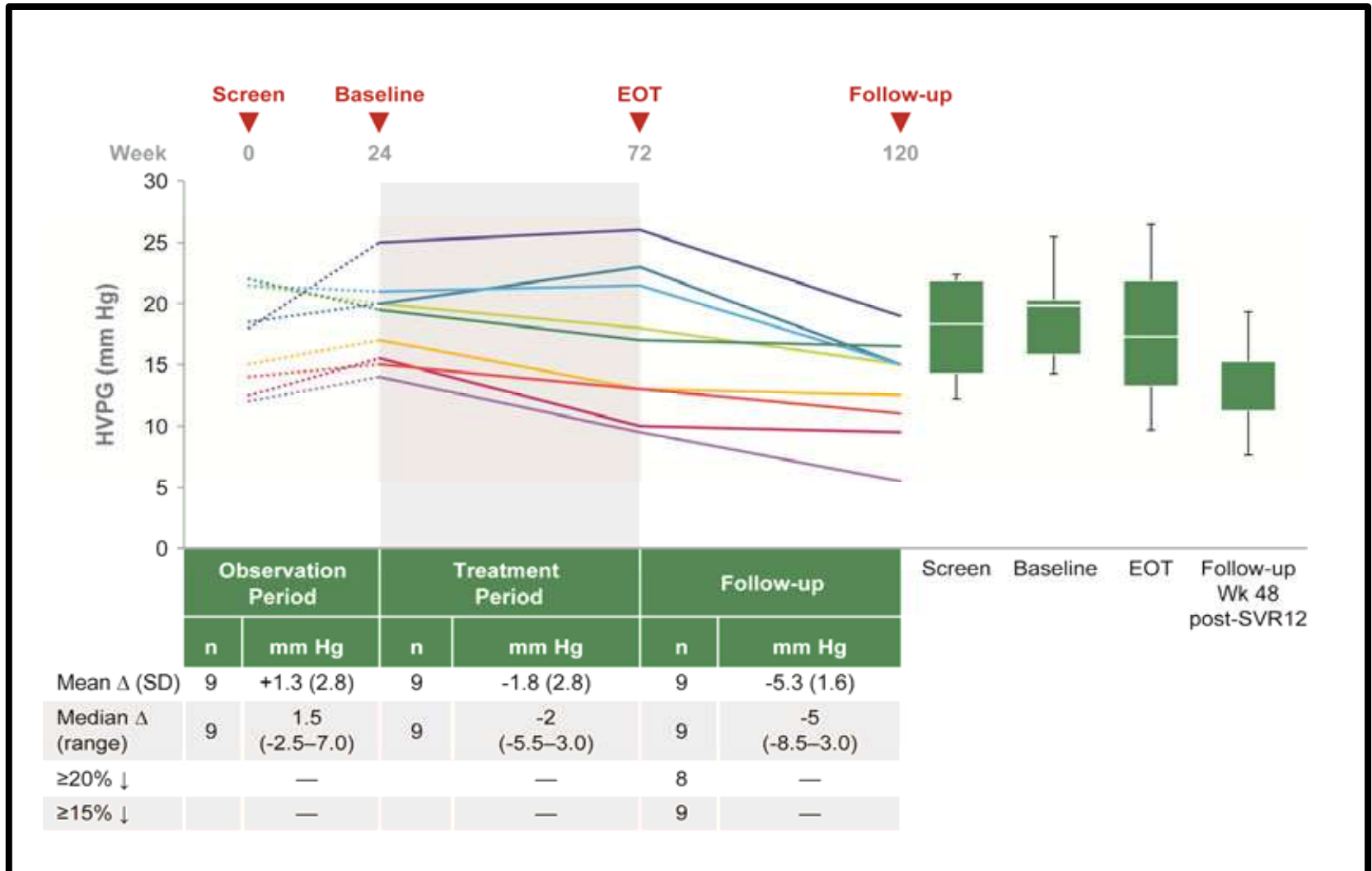
In GLE/PIB, there was more 8 week therapy, younger, VL <800K, and non-cirrhotics  
 In SOF/VEL patients, there was more 12 week therapy, cirrhotics, and less GT 1

# Tratamiento HCV con AAD

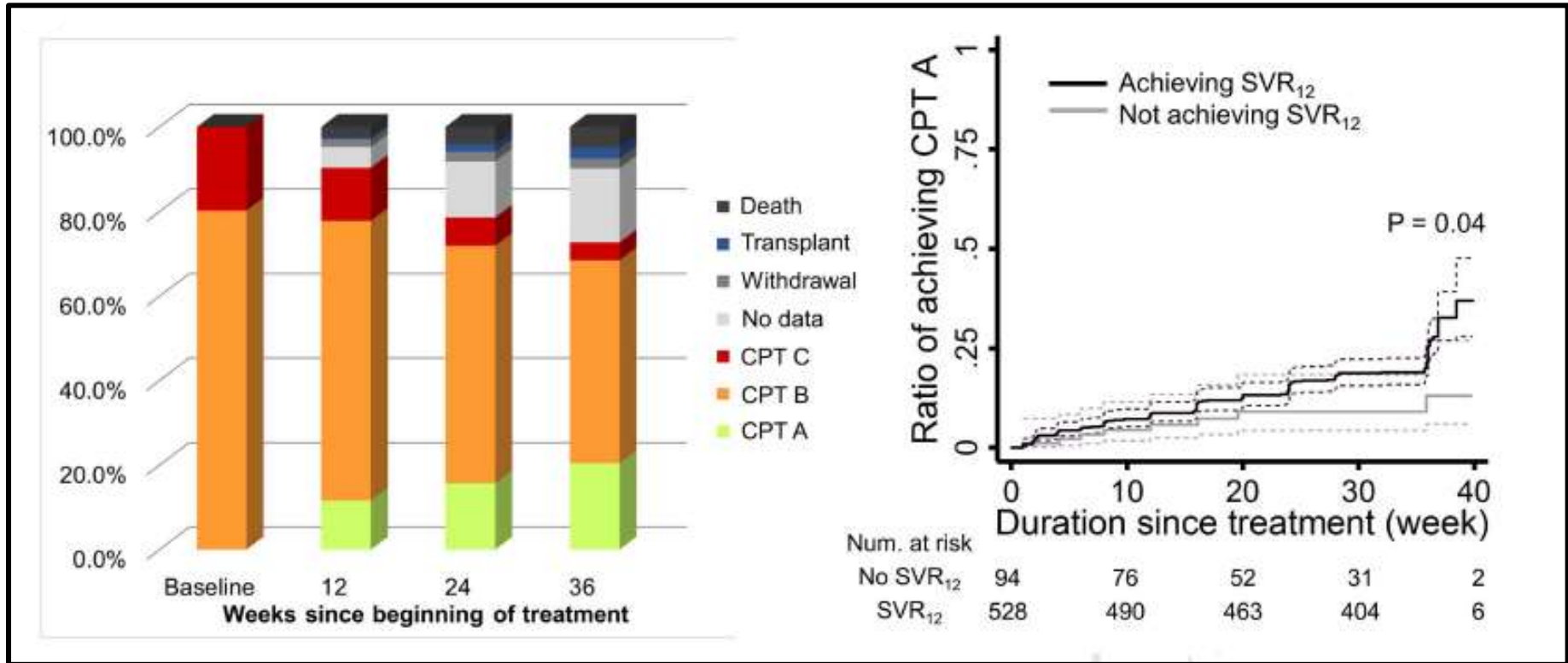
- El tratamiento con AAD en pacientes con fibrosis avanzada ( F3) o Cirrosis (F4) demostró:
  - Mejorar la función hepática
  - Reducir la presión portal
  - Regresión de la fibrosis
  - HCC?

Múltiples estudios han demostrado la reducción de la incidencia de HCC luego de tratamiento con Interferón, no queda claro que ocurra lo mismo con los AAD.

# El Tratamiento con AAD Disminuye la Presión Portal



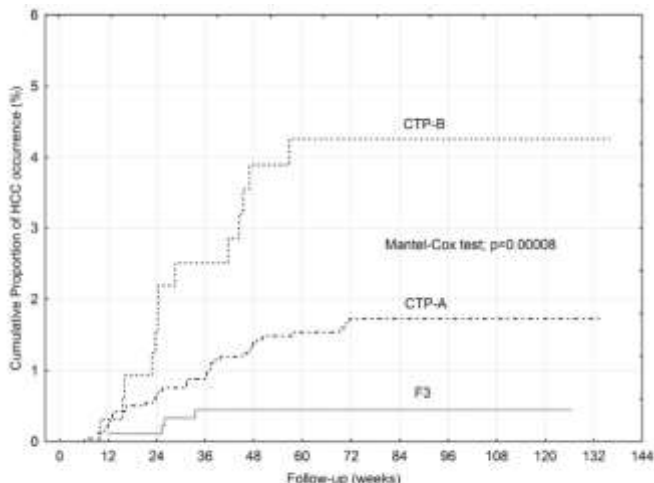
# Beneficio Global en pacientes con Respuesta al Tratamiento Antiviral





# Riesgo de desarrollar HCC luego de tratamiento con AAD

El riesgo absoluto de HCC fue de 0.90% en mas 30.000 pacientes con SVR.



	F3	959	959	911	751	548	346	198	136	89	42	10	Exposed
CTP-A	2388	2379	2321	2160	1933	1667	1370	1028	638	321	97		
CTP-B	352	348	337	315	286	256	225	182	124	73	29		

**DAAs Therapy**

**HCC Incidence 1 year (% p-y)**  
CTP-A=1.49  
CTP-B= 3.61

**HCC Incidence 2 years (% p-y)**  
CTP-A=0.20  
CTP-B=0.69

**Incidencia anual**  
**3,9%**

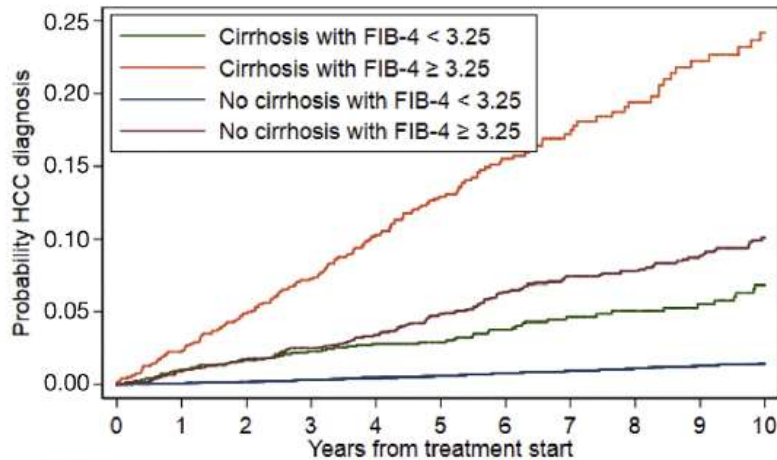
Factores de Riesgo	HR
CPT-B vs CPT-A	1,73
Apri score > 2.5	2,03
HBsAg+	3,99
DBT	1,89

- SVR resultó en una reducción del 70% en riesgo de desarrollar HCC
- Incidencia HCC primer año: 0.46% F3; 1.49% CHILD A; 3.6% CHILD B
- Incidencia HCC segundo año: 0% F3; 0,2% CHILD A; 0,69% CHILD B
- No SVR fue el evento de mayor riesgo para desarrollo de HCC (HR: 9.09-16.1 p=0001)

# ¿ Los AAD tienen capacidad oncogénica?

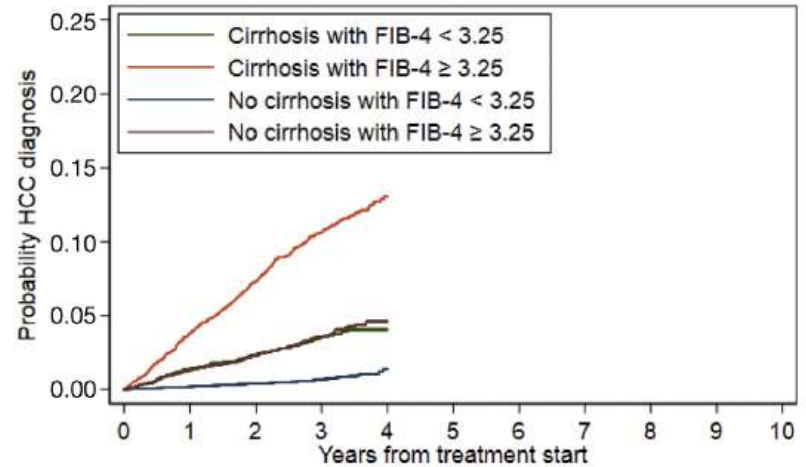
- En poblaciones tratadas con IFN vs AAD el riesgo de desarrollar HCC fue similar en los dos grupos (hazard ratio, 1.07; 95% CI, 0.55, 2.08)
- Los estudios de AAD, tienen mayor proporción de pacientes con cirrosis descompensada e hipertension portal
- Pacientes que presentaron SVR no presentan diferencias entre grupos (AAD vs IFN) en incidencia de HCC o sobrevida libre de HCC (21.2 vs. 22.8 per 1,000 person-years; P = 0.78 and log-rank P = 0.17)
- La erradicacion del HCV con AAD confiere beneficios en la reducción de la incidencia de HCC

# Riesgo de desarrollar HCC con SVR



Number at risk

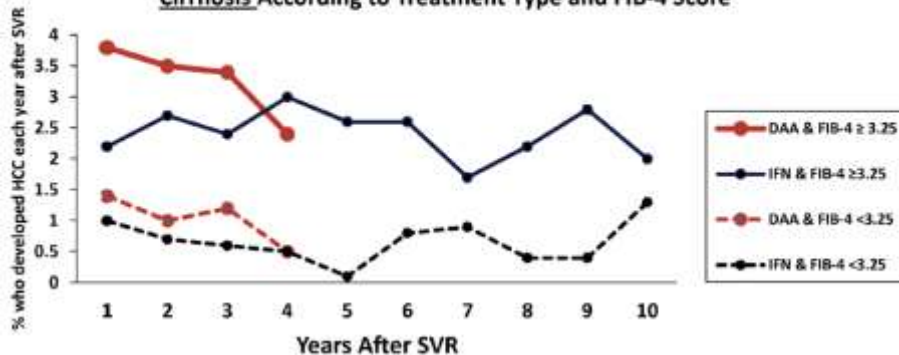
Cirr/< 3.25	1208	1188	1162	1131	1044	877	702	518	464	400	338
Cirr/≥ 3.25	1043	998	946	883	766	564	422	280	225	177	149
No cirr/< 3.25	14921	14789	14552	14228	13643	12806	11554	10036	9154	8176	7212
No cirr/≥ 3.25	1930	1895	1844	1784	1659	1461	1250	1005	868	733	610



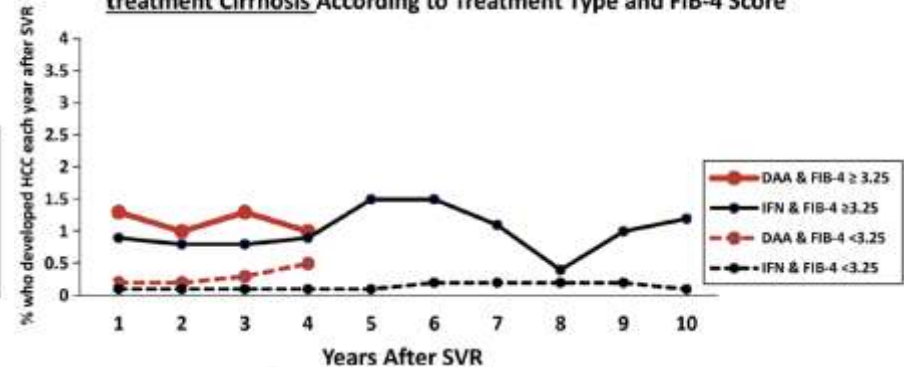
Number at risk

Cirr/< 3.25	2546	2444	2328	1500	192
Cirr/≥ 3.25	4987	4587	4164	2699	551
No cirr/< 3.25	16818	16348	15586	8392	561
No cirr/≥ 3.25	4682	4468	4197	2200	279

Annual HCC Incidence After SVR in Patients with Pre-treatment Cirrhosis According to Treatment Type and FIB-4 Score



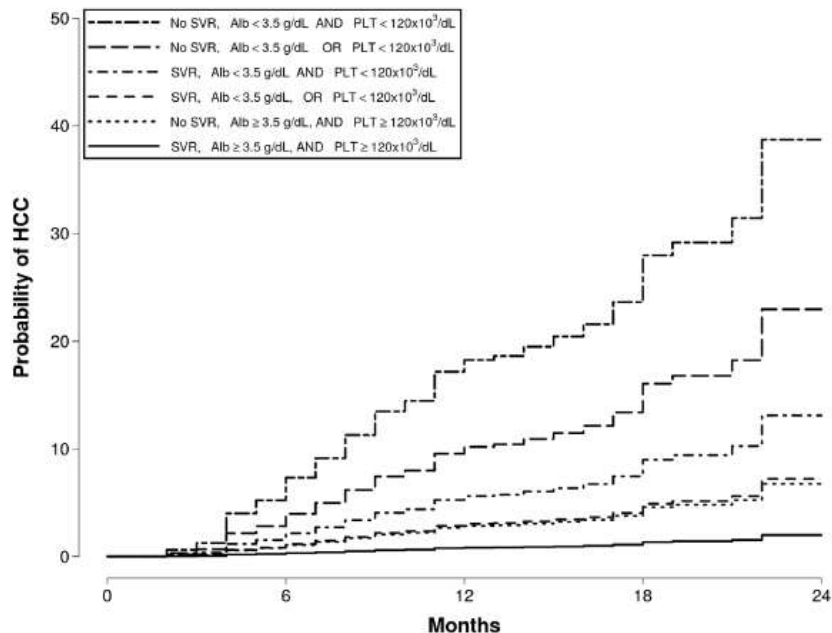
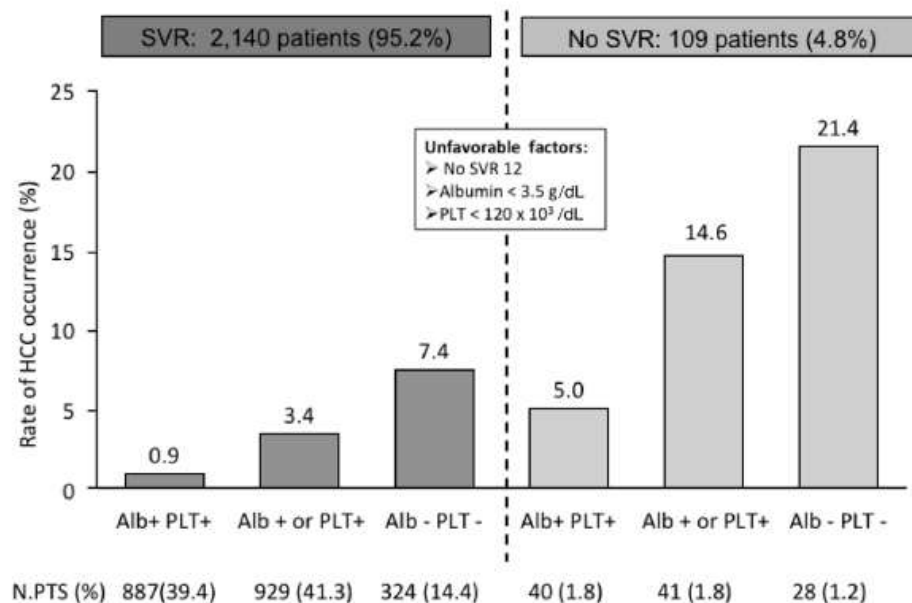
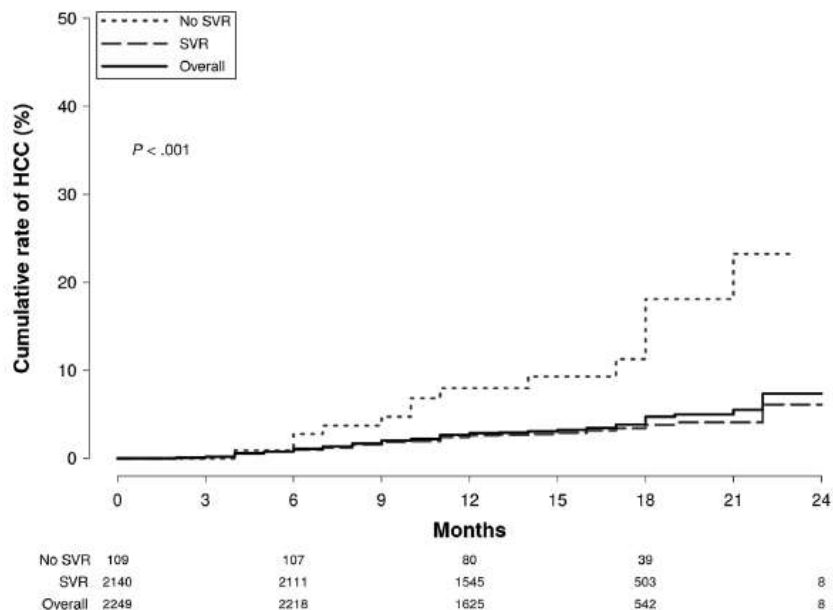
Annual HCC Incidence After SVR in Patients Without Pre-treatment Cirrhosis According to Treatment Type and FIB-4 Score



# ¿El HCC que aparece luego del tratamiento con AAD, ya estaba antes?

- La incidencia relativamente alta de HCC en el primer año después de la AAD está relacionada en parte con casos de HCC "perdidos" dada la infrautilización de la vigilancia entre personas en riesgo PRE TRATAMIENTO.
- La media de intervalo entre el tratamiento y el desarrollo de CHC es de 9.8 meses (2-22 meses).
- Es muy importante realizar estudios adecuados de screening previo al tratamiento con AAD. Y seguimiento estricto.

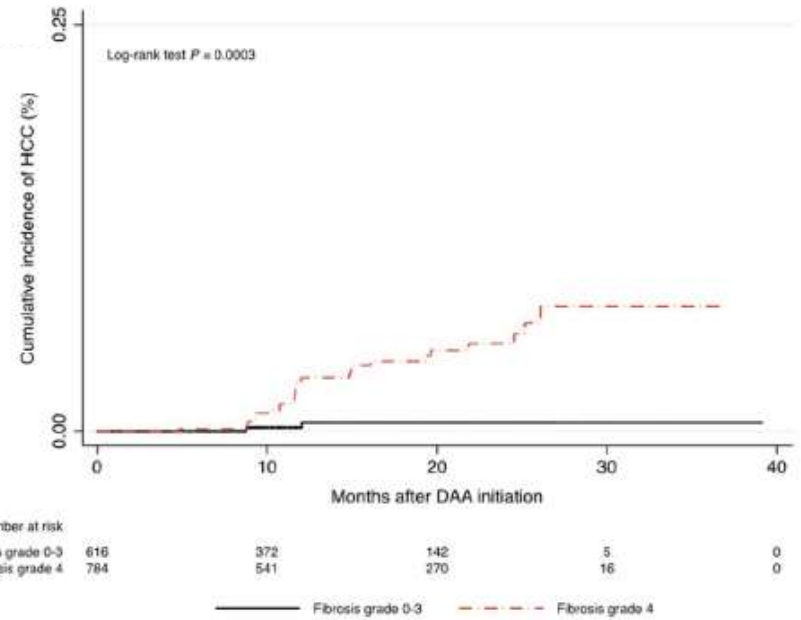
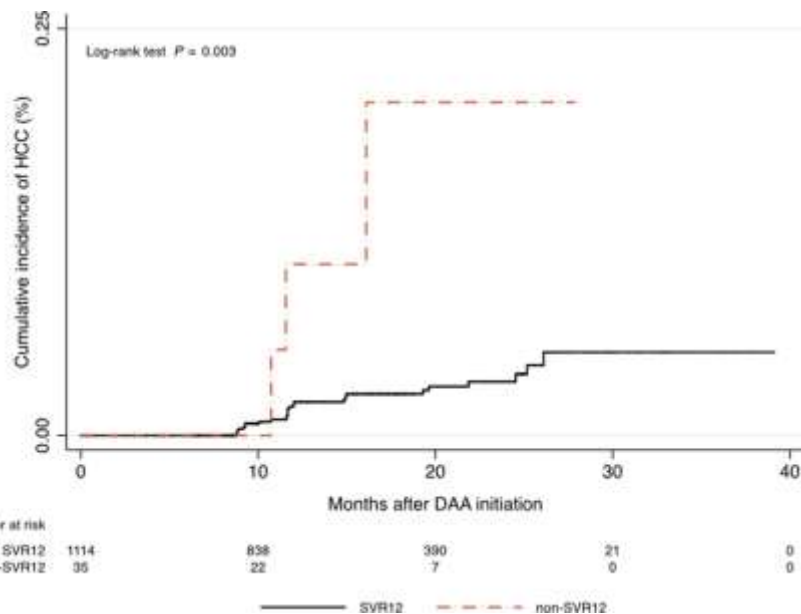
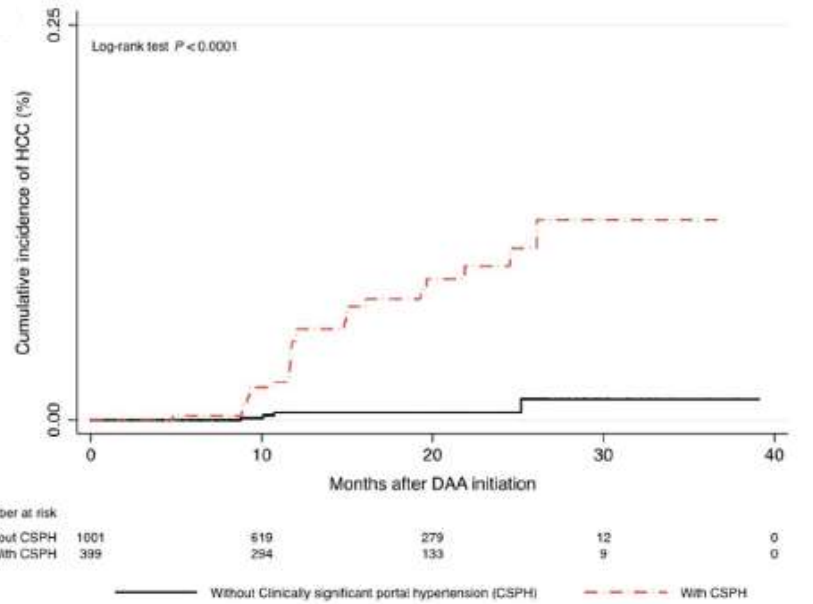
# ¿Qué aumenta el riesgo de HCC de novo?



	Multivariate Cox regression		
	HR	95% CI	P value
Albumin ≥3.5 vs <3.5 mg/dL	1.77	1.12–2.82	.015
Platelet count ≥120 vs <120 × 10 <sup>3</sup> /dL	3.97	2.23–7.09	<.001
SVR <sub>12</sub> vs no SVR <sub>12</sub>	3.40	1.89–6.12	<.001

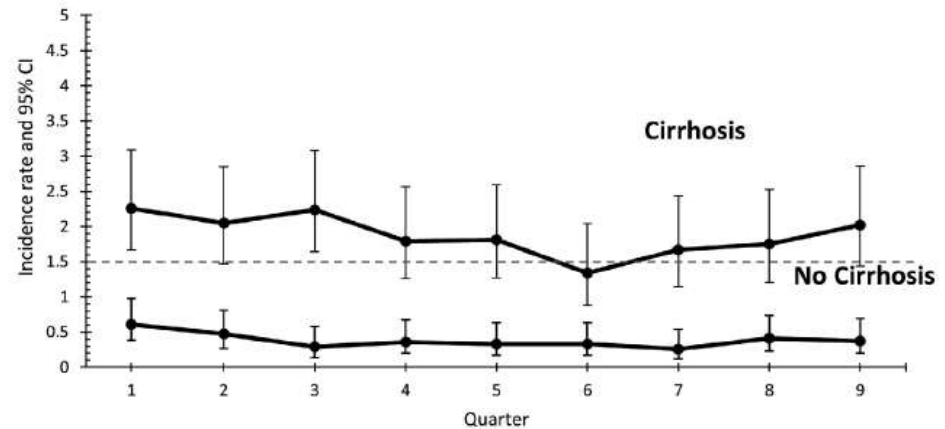
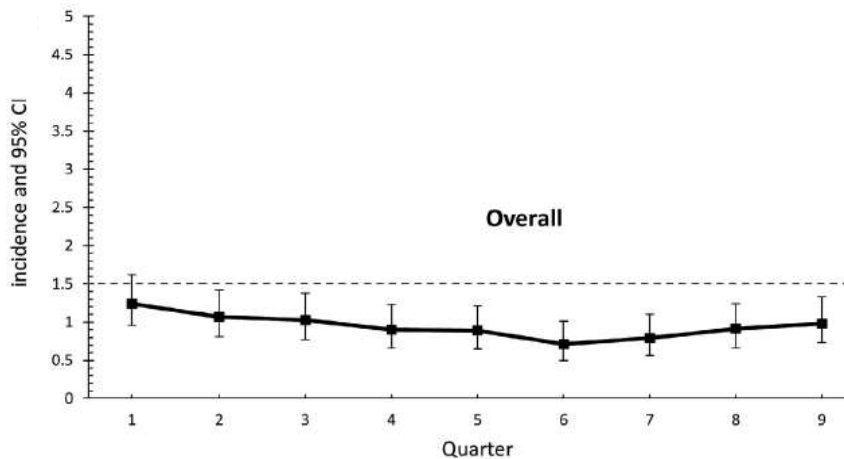
SVR<sub>12</sub>, sustained virologic response after 12 weeks of therapy.

# Factores de riesgo para desarrollar HCC, Latam



# ¿Se reduce el riesgo de desarrollar HCC con el tratamiento?

- ⊙ En los pacientes con cirrosis, la incidencia fue de 2,27% (IC del 95% 1,93-2,64) en el año 1 y 1,73% (IC del 95% 1,43-2,07) en el año 2.
- ⊙ Si bien hay una tendencia a la baja en el riesgo de HCC con el tiempo, el riesgo absoluto sigue siendo lo suficientemente alto como para justificar una vigilancia continua en pacientes con cirrosis.

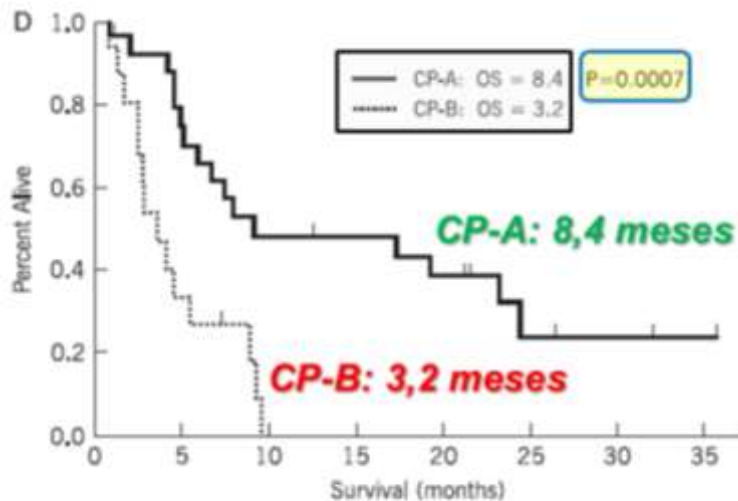




# Riesgo Competitivo

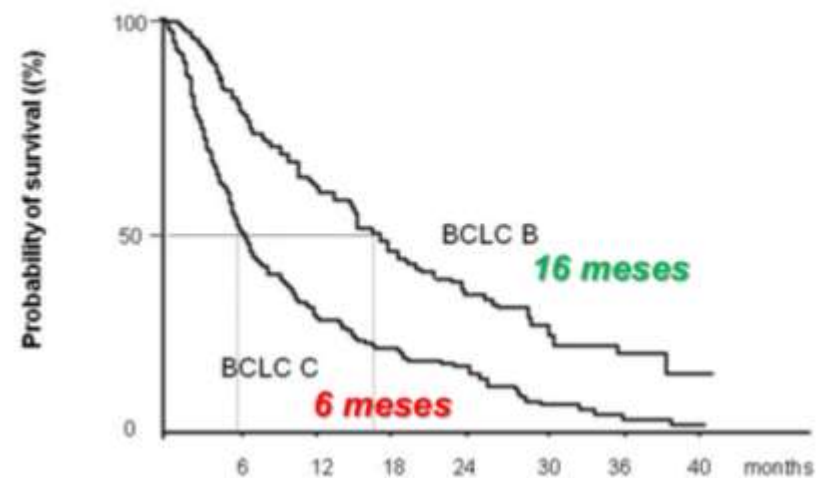
Función Hepática ↔ Extensión Tumoral

Sobrevida en HCC con Sorafenib S/ Child-Pugh  $n=41$



*Estfan B, Am J Clin Oncol 2013*

Sobrevida en HCC no tratado según BCLC  
Grupo placebo de un RCT  $n=746$



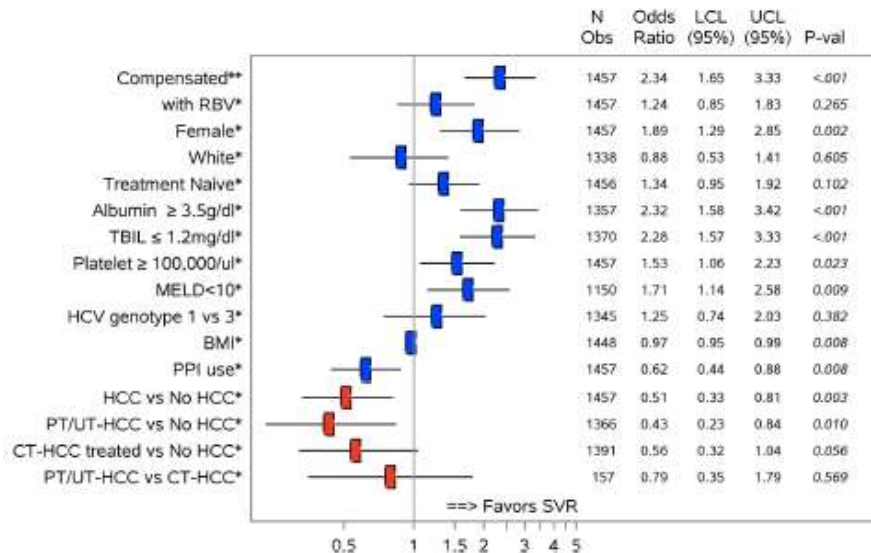
*Beaugrand M, J Hepatol 2003*

El pronóstico no solo depende del tumor

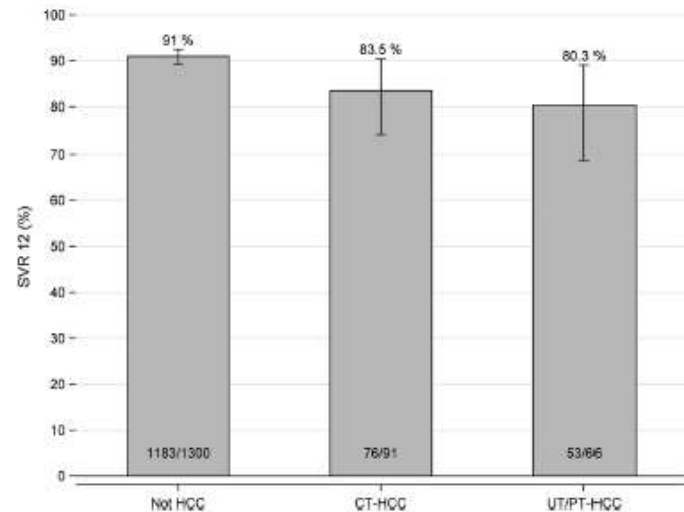


# ¿Se puede tratar con AAD a pacientes con HCC activo?

“En pacientes con HCC activo, lograr la SVR mejora la función hepática y eso facilita los tratamientos directos sobre el tumor”



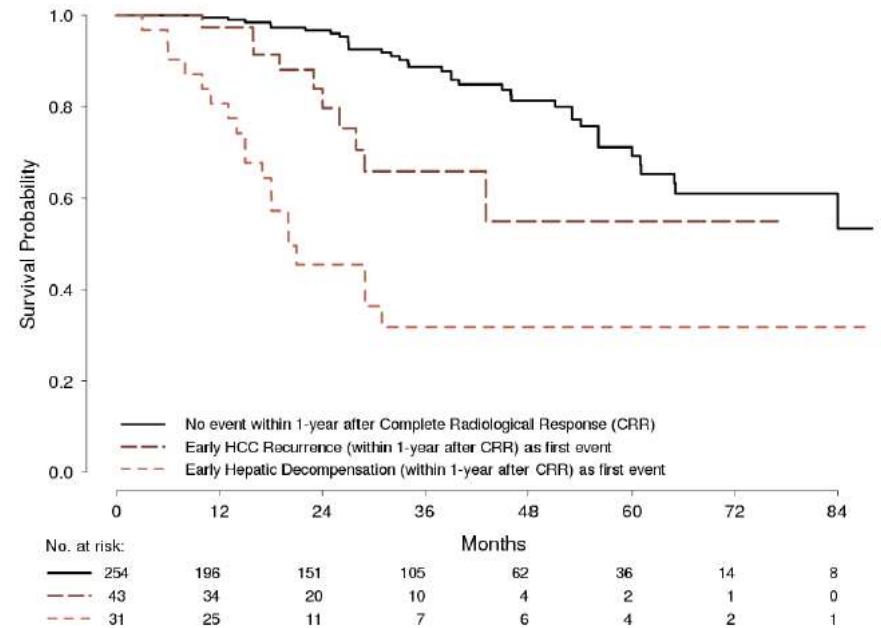
Predictores de SVR



SVR según status CHC

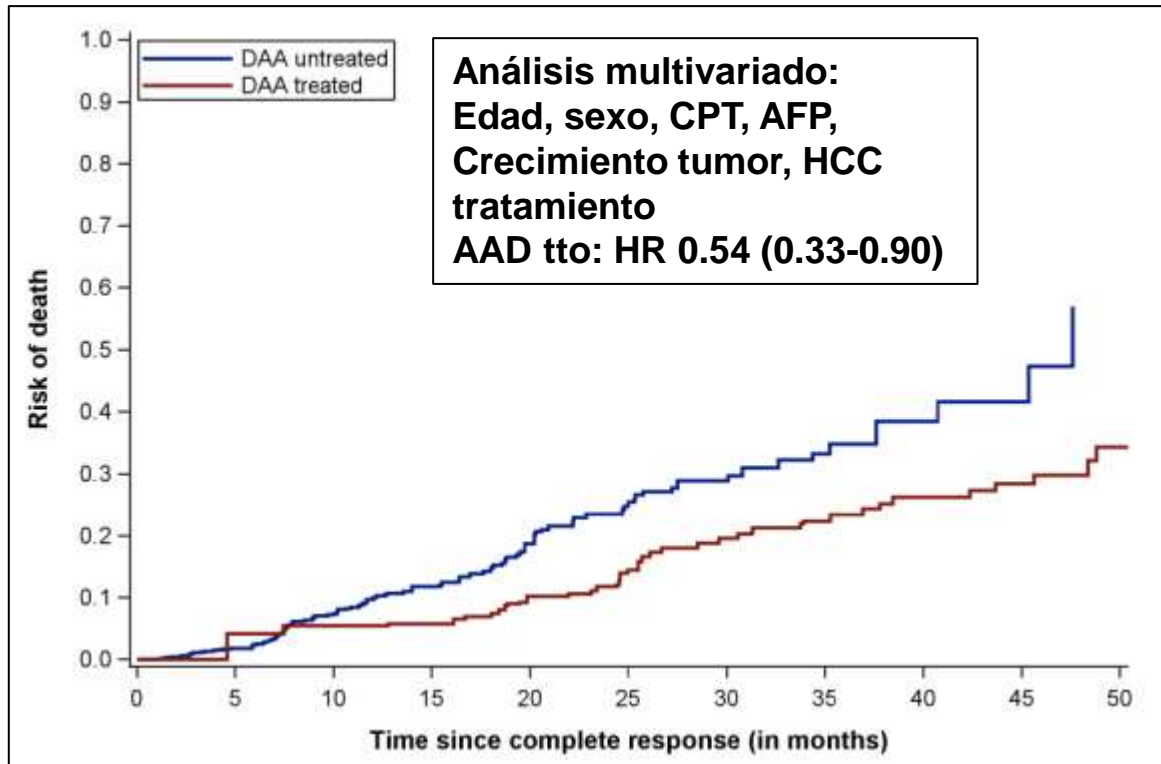
# Tratamiento con AAD luego de tratar el HCC (BCLC-0/A)

- ⊙ Existe riesgo de recurrencia precoz.
- ⊙ Tratamiento exitoso con AAD puede resultar en la regresión de la fibrosis y mejoras en la hipertensión portal y el hígado disfunción, que suele ser el principal factor de muerte en pacientes con HCC con respuesta completa e infección por HCV no tratada.



# Recurrencia de HCC bajo tratamientos curativos (no TX) en pac tratados con AAD vs no AAD

**Muerte por recurrencia de HCC en AAD vs no tratados (4,6 muertes/100 personas vs 19.6 muertes)**



	N	Tasa de Mortalidad (per 100 person year)	HR
Global			
No AAD	414	19.56 (16.05-23.62)	
AAD	383	4.57 (3.35-0.90)	0.54 (0.33-0.90)
Milan			
No AAD	332	19.35 (15.55-23.92)	
AAD	313	4.89 (3.51-6.63)	0.56 (0.32-0.98)
Plus Milan			
No AAD	79	18.71 (11.48-28.93)	
AAD	5	3.23 (1.22-1.39)	0.53 (0.21-1.39)

# ¿Cuál es el mejor momento para tratar con AAD y HCC ?

Candidato a Trasplante

No Candidato

MELD < 20

MELD 20-25

MELD > 25

Tratamiento

Discutir

Tratamiento  
Post Tx

Considerar tratamiento de  
expec de vida > 12 meses  
conterapias paliativas

# Inactivación y Posterior Remoción de la Lista de Espera por Mejoría Clínica

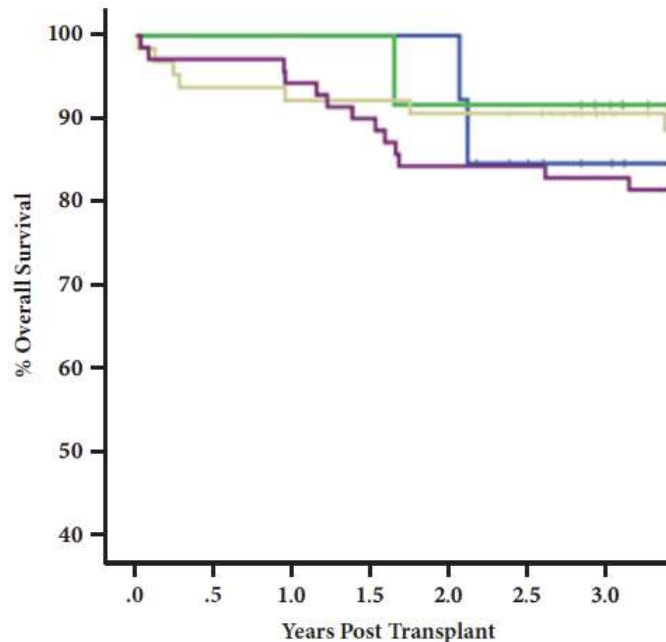
**183 pacientes en lista de espera para trasplante hepático con cirrosis descompensada  $\pm$  HCC (106). Recibieron AAD. RVS 83%.**

<b>Destino</b>	
<b>Inactivación</b>	<b>27%</b>
<b>Salida de lista por mejoría</b>	<b>14%</b>
<b>Trasplantados (T)</b>	<b>52%</b>
<b>HCC TX</b>	<b>75%</b>
<b>HCC progresión</b>	<b>7.5%*</b>

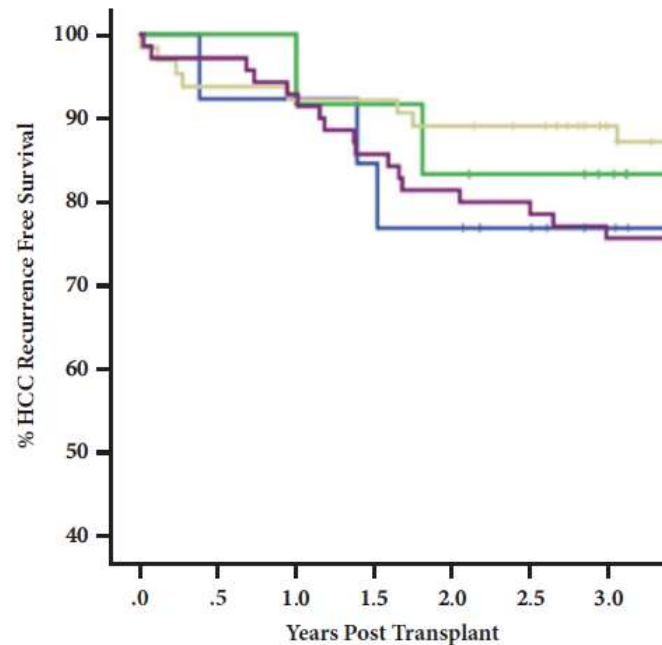
\* Tasa de progresión 5.5% Roca, I. Rodriguez G, M.

# Recurrencia de CHC post Tx en pac tratados en lista

No existe diferencia en sobrevida post TX o recurrencia CHC en pac que recibieron AAD vs no AAD



HCC Group  
2014-2015 HCV Treated; SVR Pretx  
2014-2015 HCV Treated; SVR Posttx  
non HCV: 2007-2015  
HCV 2007-2013



HCC Group  
2014-2015 HCV Treated; SVR Pretx  
2014-2015 HCV Treated; SVR Posttx  
non HCV: 2007-2015  
HCV 2007-2013

# **Recomendación para el manejo de estos pacientes**

- ⊙ Realizar imágenes de vigilancia en pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada para diagnóstico de HCC antes del inicio de AAD.**
- ⊙ Realizar una vigilancia continua del HCC en pacientes que han progresado a cirrosis o fibrosis avanzada en el momento de la SVR.**
- ⊙ Aun conociendo que la mejoría de los parámetros clínicos es evidente, en F4 siempre se debe mantener el screening luego de la SVR.**

# Conclusiones

- © El tratamiento con AAD se asocia con una reducción del riesgo de aparición de CHC.
- © Los pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3) o cirrosis deben realizarse imágenes de vigilancia antes de iniciar el tratamiento con AAD.
- © Pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3) o cirrosis con SVR deben permanecer en screening de CHC
- © La vigilancia del HCC debe realizarse mediante ecografía con cada 6 meses. Los datos actuales no admiten intervalos de vigilancia más cortos, o el uso de modalidades de vigilancia alternativas.



- © **La presencia de HCC activo se asocia con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución de la SVR con la terapia con AAD.**
- © **Pacientes con HCC que son elegibles para una terapia potencialmente curativa como la resección o ablación, deben postponer la terapia con AAD hasta después de que se haya completado el tratamiento.**
- © **Los pacientes con respuesta completa a la terapia de HCC que son tratados con AAD tienen un riesgo continuo de recurrencia y requieren vigilancia de por vida.**

- © **El momento de la terapia con AAD para pacientes con HCC que figuran en la lista de trasplante debe determinarse teniendo en cuenta los tiempos de espera, disponibilidad de órganos y grado de disfunción hepática.**
- © **La terapia con AAD en pacientes con HCC activo intermedio o avanzado debe ser evaluada en relación a la esperanza de vida.**