

Consolidarea strategiilor de eliminare a hepatitelor virale - supravegherea hepatitelor virale și a consecințelor infecțiilor persistente cu VHB și VHC

Conf. Dr. Amanda Rădulescu

În cadrul Programului de eliminare a hepatitelor B și C până în 2030, OMS a inclus în anul 2019 un program care să permită o estimare corectă a scăderii mortalității asociate consecințelor infecțiilor persistente cu VHB și VHC reprezentate de ciroza hepatică și cancerul hepatic primar “Protocol for surveillance of the fraction of cirrhosis and hepatocellular carcinoma attributable to viral hepatitis in clinical centres of excellence” inclus în „Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis planning and tracking progress towards elimination” (WHO 2019). Indicatorul care permite aprecierea ponderii cirozei și cancerului hepatic primar (CHP) asociate virusurilor B și C este riscul atribuibil proporțional populațional sau fracția atribuibilă ce include în calcul prevalența estimată a infecțiilor cu VHB sau VHC la acești pacienți și riscul relativ pentru VHB și VHC (WHO 2019).

Conform protocolului OMS 2019, morbiditatea și mortalitatea prin ciroză și cancer hepatic asociate VHB și VHC sunt cel mai bine evaluate în centre de referință/excelență (servicii de gastroenterologie și hepatologie) de tip secundar și terțiar și în centre de transplantologie.

Se includ în estimare:

- pacienții cu ciroză și cancer hepatic,
- pacienții cu boală hepatică terminală (end-stage liver disease) cu manifestări clinice grave și necesitatea transplantului hepatic (ascită, hemoragii, encefalopatie hepatică, sindrom hepato-renal, hepato-pulmonar, peritonită spontană),
- pacienți cu deces sau cu transplant hepatic prin ciroză sau cancer hepatic.

Conform recomandărilor OMS, în scopul aprecierii adecvate a cirozelor și CHP atribuibile infecțiilor persistente cu VHB și VHC, sunt necesare studii prospective (preferabile) sau retrospective în centrele de referință menționate, pe baza definițiilor de caz și asupra unor eşantioane reprezentative constituite pe durata unui an. Calculul eşantionului reprezentativ se face pe baza estimării infecției cronice cu VHB sau VHC de 10%, eşantionul trebuie să includă 139 pacienți cu ciroză hepatică și 139 pacienți cu cancer hepatic primar pentru fiecare centru de referință, e durata unui an. La prima aplicare a protocolului, numărul de pacienți este mai mare, eşantioanele sunt de 250 pacienți pentru ambele entități, includerea mai multor cazuri crește precizia evaluării și invers, includerea unui număr mai mic scade puterea

statistică. Investigatorii nu trebuie să fie implicați în asistența medicală a cazurilor identificate, obținerea consimțământului informat și protecția datelor personale sunt obligatorii. Includerea datelor este omogenă respectând un templat identic pentru fiecare caz:

- date generale, cu cod de identificare pentru fiecare caz,
- date asupra cirozei hepatice: date clinice, diagnostic imagistic/morfopatologic, Fibroscan, Fibrotest și stadializarea Child-Pugh (A-C),
- date asupra carcinomului hepatocelular – diagnostic clinic, imagistic/morfopatologic
- posibile expuneri – markeri pentru VHB, VHD și VHC,
- alte expuneri – consum de alcool, deficit de alfa1-antitripsina, ciroza biliară primitivă, hepatita autoimună, hemocromatoza.

General characteristics			
Centre:			
Date of reporting (dd/mm/yyyy):	___/___/_____	ID code:	
Date of birth (dd/mm/yyyy):	___/___/_____	Gender:	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Transgender
Sequelae			
Diagnosis of cirrhosis			
Type of case	<input type="checkbox"/> New diagnosis	<input type="checkbox"/> End-stage disease	<input type="checkbox"/> Transplantation <input type="checkbox"/> Death
Compensated cirrhosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> ?
Clinical diagnosis of cirrhosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> ?
Imaging diagnosis of cirrhosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Not done
Pathological diagnosis (biopsy)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Not done
Aspartate aminotransferase (AST) ^a	_____	Upper limit of normal:	<input type="checkbox"/> Not done
Alanine aminotransferase (ALT) ^c	_____	Upper limit of normal:	<input type="checkbox"/> Not done
Platelet/mm ³	_____		
FibroTest	_____		<input type="checkbox"/> Not done
FibroScan	_____		<input type="checkbox"/> Not done
Staging of cirrhosis (Child-Pugh)	<input type="checkbox"/> A (5-6 points)	<input type="checkbox"/> B (7-9 points)	<input type="checkbox"/> C (10-15 points)
Encephalopathy	<input type="checkbox"/> None (1 point)	<input type="checkbox"/> Grade 1-2 (2 points)	<input type="checkbox"/> Grade 3-4 (3 points)
Ascites	<input type="checkbox"/> Absent (1 point)	<input type="checkbox"/> Controlled (2 points)	<input type="checkbox"/> Refractory (3 points)
Bilirubin (Child-Pugh point classes)	_____ <input type="checkbox"/> μmol/L (<34; 34-50 >50)	<input type="checkbox"/> mg/dL (<2; 2-3;>3)	
Albumin (Child-Pugh point classes)	_____ <input type="checkbox"/> g/dL (>3.5; 2.8-3.5; <2.8)		
Prothrombin time (Child-Pugh point classes)	_____	seconds (<4; 4-6;>6)	INR:
Diagnosis of hepatocellular carcinoma			
Type of case	<input type="checkbox"/> New diagnosis	<input type="checkbox"/> Transplantation	<input type="checkbox"/> Death
Clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> ?
Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Not done
Pathological diagnosis of hepatocellular carcinoma	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Not done

Raport de caz ciroză/hepatocarcinom conform OMS 2019 (parțial)

Supravegherea cirozelor hepatice și a carcinomului hepatocelular în serviciile de hepatologie și gastroenterologie se bazează pe definițiile de caz codificate ICD-10:

Ciroza hepatică:

Caz probabil – ciroza hepatică definită ultrasonografic sau prin teste neinvazive

Caz confirmat – ciroza hepatică confirmată morfopatologic (biopsie hepatică).

Carcinomul hepatocelular: conform ghidului EASL este definit de prezența unei tumori hepatice evidențiate imagistic pe baza a două tehnici sau o tehnică (sub 1 cm și respectiv peste 1 cm) sau cu confirmare morfopatologică.

Clasificarea cazurilor:

- cazul inclus într-un anumit an este atribuit uneia dintre categoriile: caz nou sau caz deja diagnosticat sau deces/transplant hepatic. Un caz va fi inclus o singură dată exceptând situația decesului în același an când va fi dublu înregistrat (de exemplu, diagnostic în ianuarie și deces în iunie) cu includere ca și caz nou de ciroză hepatică/hepatocarcinom și ca deces prin ciroză hepatică/hepatocarcinom (WHO 2019, EASL 2012).

Calculul fracției atribuibile nu este de data recentă dar acuratețea calculului depinde de supravegherea și nu doar de estimarea cirozelor hepatice și a hepatocarcinomului (Perz 2006, Maucort-Boulch 2018). Cancerul hepatic primar este a doua cauză de deces prin cancer la bărbați și a șasea la femei, incidența CHP este cea mai mare în Asia iar China contribuie cu jumătate dintre toate cazurile la nivel mondial. În Asia, mortalitatea este în scădere în ultimele decade în timp ce, în Europa și America mortalitatea prin CHP este în creștere. Conform evaluărilor recente, 56% dintre CHP sunt atribuibile VHB și 20% VHC (Bray 2018, Heimbach 2018).

Cancerul hepatic primar asociat infecției persistente cu VHB

Infecția persistentă cu VHB este dominantă în Asia și Africa, în Europa și SUA predomină infecția persistentă cu VHC (Heimbach 2018, Maucort-Boulch 2018). Asocierea dintre VHB, VHC și CHP este dovedită dar mecanismul patogenezic este incomplet elucidat, asociat direct etiologic și indirect, mediat inflamator iar prognosticul pare să fie influențat de etiologie. Supraviețuirea CHP la 5 ani este în medie de 10-20%, la 2 ani este de numai 5,9% în boala avansată și este relativ bună (50-90%) în boala depistată precoce care beneficiază de tratament potențial curativ. În SUA și Australia, studiile sugerează un prognostic mai bun pentru etiologia VHB comparativ cu VHC sau etiologiile non-virale. Într-un studiu prospectiv efectuat în servicii de tip terțiar din Melbourne în perioada 2000-2014, s-au identificat 1.436 cazuri de CHP dintre care, 776 au fost asociate VHB și VHC (VHB 235, VHC 511, VHB-VHC 30). Majoritatea cazurilor de CHP erau în stadiu incipient 0/A (42%), cu numai 13% dintre cazuri în stadiul D, conform clasificării Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Kinoshita 2015). Pacienții aveau ciroză hepatică în proporție de 84%, dintre care 59% erau stadializați în stadiul Child-Pugh A și 45% aveau hipertensiune portală. Tratamentul efectuat a fost potențial curativ la 31% dintre pacienți (rezeecție, transplant hepatic, terapii ablativ locale), 34% au beneficiat de terapii paliative loco-regionale (chimioembolizare, radioterapie selectivă, alte), 8% de terapii paliative sistemice și 13% de cea mai bună susținere medicală.

Durata supraviețuirii a avut o mediană de 59,1 luni pentru CHP asociat infecției cu VHB, 28,4 luni în CHP asociat VHC și pentru cauze non-virale supraviețuirea a fost de numai 20,9 luni ($P < 0.0001$). Au fost evaluați ca factori independenți pentru supraviețuire: etiologia, genul, prezența/stadializarea cirozei hepatice preexistente (Child-Pugh), stadiul CHP conform clasificării BCLC, nivelul alfa-fetoproteinei (AFP), numărul și mărimea leziunilor, creatinina serică și albuminemia. După ajustare pentru aceste variabile, infecția cu VHB a rămas factor predictiv pozitiv pentru supraviețuire mai bună comparativ cu VHC (Hazard Ratio HR 0,51, 95% CI 0,30-0,85; $P=0,01$) și cu alte cauze non-virale (HR 0,60, 95% CI 0,35-0,98; $P=0,03$) (Mgaieth 2017).

Date divergente provin din China, țară în care infecția cu VHB și CHP sunt mult mai frecvente decât în Europa sau continentele nord american și australian. Într-un studiu recent efectuat într-un centru chirurgical hepatobiliar din Shanghai (China), în perioada 2007-2016, s-au evaluat 8.515 pacienți cu CHP, cu predominanță masculină, raportul M/F=6,61, dintre care majoritatea (6.976) aveau infecție VHB. S-a evaluat supraviețuirea a 3.124 pacienți cărora li s-a efectuat rezecție tumorală potențial curativă. Rezecția radicală a tumorilor a fost definită riguros (rezecția integrală a nodulilor tumorali (nu peste 3), absența trombozelor tumorale, AFP nedetectabilă sau devine nedetectabilă la 2 luni postoperator și absența metastazelor). Pacienții au fost urmăriți până la 5 ani postoperator cu completare terapeutică dacă a fost necesară (chimioembolizări, repetarea rezecției chirurgicale sau ablație prin radiofrecvență). Evaluarea inițială a inclus: date generale, rezultatul morfopatologic, examinările de laborator anterioare intervenției chirurgicale (inclusiv markerii tumorali antigenul carbohidrat - CA 19-9, AFP), teste pentru VHB. Infecția cu VHB a fost definită de prezența AgHBs și/sau ADN-VHB pozitiv iar infecția ocultă cu VHB de prezența ADN-VHB și AgHBs negativ. Marea majoritate a CHP au fost hepatocarcinom - 94,6%, cu o rată a infecției VHB de 87,5%. Comparativ cu pacienții fără infecție VHB, pacienții cu infecție VHB au avut debut cu 10 ani mai devreme (mediana 52 versus 62 ani), aproape întotdeauna pe fond de ciroză hepatică (95,4% cu ciroză hepatică diagnosticată ultrasonografic sau morfopatologic), valori mai mari ale AFP și CA19-9, invazie microvasculară mai frecventă, raportul neutrofile/limfocite și trombocite/limfocite mai mici. În analiza multivariată Cox, viremia VHB (>500 copii/ml), AFP >20 ng/ml, CA19-9 >37 UI/ml, mărimea tumorii (>3 cm), numărul nodulilor tumorali, raportul neutrofile/limfocite, stadiul mai avansat al hepatocarcinomului conform clasificării BCLC și microinvazia vasculară au fost factori predictivi independenți negativi pentru supraviețuire. Autorii au construit o nomogramă cu datele anterioare intervenției dintre care, viremia VHB, ciroza confirmată ultrasonografic și AFP au adus acuratețe mai bună decât

stadializarea BCLC în predicția supraviețuirii. Dintre cei 3.124 pacienți cu rezecție tumorală, 443 au decedat datorită CHP cu rate de supraviețuire la 1 an de 79,7%, la 3 ani de 47,5% și la 5 ani de 28,% cu mențiunea că pacienții pierduți din urmărire aveau parametrii preoperatori mai favorabili comparativ cu cei care au rămas în urmărire sugerând că pierderea din urmărire a pacienților mai puțin gravi a determinat o supraevaluare a prognosticului infaust.

Concluzia autorilor a fost că infecția cu VHB este promotoare pentru agresivitatea tumorală (Yang 2019).

Cancerul hepatic primar asociat infecției cu VHC în era terapiei curative cu agenți direct activi

Riscul de CHP la pacienți infectați VHC cu ciroză hepatică și în absența terapiei este de 3%/an. Tratamentul cu agenți direct activi (DAA) este curativ, majoritatea pacienților realizează răspuns virusologic susținut (RVS) dar riscul rezidual de CHP poate persista, mai ales la pacienți tratați anterior cu interferon, boceprevir sau telaprevir urmat de tratamentul cu DAA și alți factori cum sunt, vârsta de peste 65 de ani, ciroza sau fibroza hepatică. Într-un studiu recent efectuat în SUA pe durata anului 2015 asupra unei cohorte de 22.500 de pacienți cu vârsta de peste 18 ani, infectați cu VHC și sub tratament cu DAA (sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir, combinație de paritaprevir/ritonavir, ombitasvir și dasabuvir și daclatasvir), s-a urmărit incidența CHP. Durata studiului de 1 an a fost apreciată ca suficientă pentru finalizarea tratamentului antiviral și evaluarea răspunsului virusologic susținut (RVS) precum și identificarea cazurilor incidente de CHP. S-au evaluat inițial: date generale, prezența cirozei, genotipul VHC, tratamentul antiviral anterior, consumul de alcool, droguri, infecția HIV, prezența diabetului zaharat și alte comorbidități. Vârsta medie a pacienților a fost de 61,6 ani, 39% aveau ciroză și s-a obținut RVS la 19.518 din 22.500 pacienți (87,6%). RVS a fost mai modest la pacienți hispanici, cu ciroză, infectați cu genotipul 3 și consumatori de droguri sau alcool.

Pe durata anului 2015 s-au înregistrat 271 cazuri noi de CHP incluzând un număr mare de pacienți cu RVS (183). Comparând pacienții cu RVS față de cei fără RVS, riscul pentru CHP a fost semnificativ mai mic (0,90 vs 3,45 HCC/100 persoane-an și hazard ratio HR de 0,28, 95% CI 0,22–0,36). Cel mare risc a fost la pacienții cu ciroză față de cei fără ciroză chiar în prezența RVS, de 1,82 vs 0,34/100 persoane-an, HR ajustat 4,73, 95% CI, 3,34-6,68). Majoritatea cazurilor de CHP (75%) au fost clasificate ca fiind în stadiu incipient. Concluzia autorilor a fost că tratamentul cu DAA reduce semnificativ riscul de CHP și nu au existat

dovezi că tratamentul cu DAA crește riscul de CHP. Pacienții cu ciroză VHC și RVS au risc considerabil de CHP și trebuie să continue supravegherea clinică (Kanwal 2017).

Cancerul hepatic primar la pacienți non-cirofici

Tipic, CHP apare pe fond de ciroză hepatică dar până la 20% dintre cazuri apar pe ficat non-cirotic ceea ce, paradoxal, implică un stadiu avansat al bolii prin absența evaluărilor periodice care se efectuează de rutină la pacienții cirofici. Clinic, boala este silențioasă în stadii timpurii deoarece și rezerva hepatică este foarte bună. Până la 30% dintre CHP pe ficat non-cirotic sunt asociate VHB. Anumite mutații și viremia înaltă VHB sunt factori predictivi puternici pentru CHP la pacienți non-cirofici infectați VHB. Pacienții cu infecție VHB, cu vârste de peste 55 de ani au rate mai mari de CHP non-cirotic cu rate de 1,1%/an la bărbați și 0,3%-0,4%/an la femei. La asiatici și afro-americieni se descrie o incidență mai mare a CHP non-cirotic asociat infecției persistente cu VHB. Aproximativ jumătate dintre cazurile criptogenetice de CHP sunt asociate infecției oculte cu VHB care induce necroinflamatie și regenerare cu fibroză. Deși VHC nu se integrează genomic are potențial oncogen direct prin proteinele nonstructurale NS3, NS4B și NS5A care interacționează cu promotorii și proteinele celulare. Incidența CHP non-cirotic asociat infecției cu VHC este de 4,4-10,6% și poate surveni chiar după eradicarea infecției cu VHC. Factorii prognostici asociați CHP non-cirotic asociat VHC (fără tratament etiologic) sunt: genul masculin, vârsta înaintată, hepatocitoliza persistentă, nivelul crescut de gammaglutamil transpeptidază consumul de alcool, diabetul zaharat și steatoza hepatică. Chiar la pacienții cu tratament etiologic pentru VHC cu DAA și supresie virală susținută, în prezența diabetului zaharat și a scorului fibrozei 3 sau 4 se menține riscul de CHP (Desai 2019).

Cancerul hepatic asociat VHB și VHC (cu sau fără ciroză preexistentă) rămâne o mare problemă de sănătate publică prin gravitate chiar dacă, profilaxia ambelor infecții este posibilă iar tratamentul etiologic este foarte eficient sau curativ. Supravegherea epidemiologică a cazurilor de CHP asociate VHB și VHC permit evaluarea progreselor în atingerea obiectivului de reducere a mortalității asociate cu 65% până în anul 2030.

Bibliografie

1. WHO Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination. Geneva: World Health Organization; 2019. ISBN 978-92-4-151519-1. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310912/9789241515191-eng.pdf?ua=1>.

2. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56 (4):908–43.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529–38. DOI: [10.1016/j.jhep.2006.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.013).
4. Fan Yang, Longteng Ma, Yuan Yang, Wenbin Liu, Jun Zhao, Xi Chen, Mengchao Wang, Hongwei Zhang, Shuqun Cheng, Feng Shen, Hongyang Wang, Weiping Zhou and Guangwen Cao. Contribution of Hepatitis B Virus Infection to the Aggressiveness of Primary Liver Cancer: A Clinical Epidemiological Study in Eastern China. *Front. Oncol.* 2019; 9:370. doi: 10.3389/fonc.2019.00370.
5. Mgaith S, Kemp W, Gow P, Fink M, Lubel J, Nicoll A, Gazzola A, Hong T, Ryan M, Knight V, Dev AT, Sood S, Bell S, Paul E, Roberts SK. Impact of viral hepatitis aetiology on survival outcomes in hepatocellular carcinoma: A large multicentre cohort study. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):982-989. doi: 10.1111/jvh.12717.
6. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LW, Zhu AX, Murad MH and Marrero JA. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *HEPATOLOGY* 2018; 67(1):358-380. DOI 10.1002/hep.29086.
7. Maucort-Boulch D, Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int. J. Cancer:*142, 2471–2477 (2018). DOI:10.1002/ijc.31280.
8. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 1-18. DOI: 10.4254/wjh.v11.i1.1.
9. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents *Gastroenterology* 2017;153:996–1005. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018;0:1–31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at: cancerjournal.com.
11. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Hepatol* 2015 March 27; 7(3): 406-424. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.406.