

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

INCIDÊNCIA, PADRÃO DE APRESENTAÇÃO E FATORES DE RISCO DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM CIRROSE PELO VÍRUS
DA HEPATITE C TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

ÍTALO DE MAMAN JÚNIOR

Tese de Doutorado

PORTO ALEGRE, BRASIL

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

INCIDÊNCIA, PADRÃO E FATORES DE RISCO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM CIRROSE PELO VÍRUS DA HEPATITE
C TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

ÍTALO DE MAMAN JÚNIOR

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação: Ciências
em Gastroenterologia e Hepatologia, da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para obtenção
do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Cheinquer

PORTO ALEGRE, BRASIL

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

DE MAMAN JUNIOR, ITALO
INCIDÊNCIA , PADRÃO E FATORES DE RISCO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM CIRROSE E HEPATITE C
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA / ITALO DE
MAMAN JUNIOR. -- 2020.

56 f.

Orientador: HUGO CHEINQUER.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. CARCINOMA HEPATOCELULAR. 2. HEPATITE C. 3.
CIRROSE HEPÁTICA. I. CHEINQUER, HUGO, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais, Italo de Maman e Maria Teresinha do Menino Jesus Jorgens de Maman, já falecidos, que muito me ensinaram os valores intelectuais e humanitários, me estimulando e proporcionando condições para que eu pudesse chegar a este patamar. Sem sua ajuda e conselhos eu jamais conseguiria esta ascensão profissional.

AGRADECIMENTOS

A minha amada esposa Carmen Lúcia Kretiska Araújo de Maman que sempre me incentivou a realizar o Doutorado me dando apoio para a sua conclusão.

Aos meus amados filhos Rafael Kretiska Araújo de Maman e Lucas Kretiska Araújo de Maman que me estimulam a sempre procurar melhorar e estudar.

A acadêmica Júlia Kowacs pela colaboração na coleta de dados.

Ao Dr. Alexandre de Araújo e Dr. Fernando Herz Wolf pela ajuda na elaboração da pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hugo Cheinquer pelo estímulo à realização deste trabalho, sempre me incentivando e ajudando de todas as formas. O Professor Hugo é um exemplo de dedicação e amor ao ensino e a pesquisa.

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
LISTA DE FIGURAS E ANEXOS.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Vírus da Hepatite C.....	15
2.2 Tratamento do Vírus da Hepatite C com Antivirais de Ação Direta.....	17
2.3 Antivirais de Ação Direta e Incidência de Carcinoma Hepatocelular.....	20
3. JUSTIFICATIVA DO TEMA.....	25
4. QUESTÃO DE PESQUISA	26
5. HIPÓTESE.....	27
6. OBJETIVOS	
6.1 Objetivos Gerais.....	28
6.2 Objetivos Específicos.....	28
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	29
8. CONCLUSÕES.....	46
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
11. ANEXOS.....	56

RESUMO

Introdução: Atualmente, o sistema brasileiro de saúde pública fornece a terapia com antivirais de ação direta (AADs) para todos os pacientes infectados com o vírus da hepatite C (VHC). Mesmo com altas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), pacientes com cirrose permanecem sob risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC). **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi investigar a incidência do CHC, fatores de risco e padrão de apresentação do tumor em coorte de pacientes com cirrose causada pelo VHC. **Métodos:** Este estudo de coorte prospectivo incluiu pacientes acima de 18 anos, com cirrose pelo VHC tratados com AADs e seguidos por pelo menos 24 semanas após o término da terapia no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil, entre agosto de 2016 e novembro de 2017. Ultrassonografia de abdome foi realizada até 24 semanas antes do início da terapia. Foram excluídos pacientes com suspeita de CHC atual ou prévio, além daqueles com alcoolismo e/ou co-infecção com vírus da hepatite B (VHB) ou vírus da imunodeficiência humana (VIH). O desfecho primário foi a incidência do CHC. Os desfechos secundários foram os fatores de risco para o CHC e o padrão de apresentação. Análise multivariada foi utilizada para identificar variáveis independentes associadas com o desenvolvimento do CHC. **Resultados:** total de 234 pacientes com cirrose pelo VHC foram incluídos, sendo 56% homens, com média de idade de $61,2 \pm 10,9$ anos. RVS global foi 97,4%. Escore basal de Child-Turcotte-Pugh (CTP) A, B e C foi observado em 89,3%, 9,4% e 1,3% pacientes, respectivamente. O escore médio do *Model for EndStage Liver Disease* (MELD) foi $9,2 \pm 2,8$. Varizes gastroesofágicas foram encontradas em 43,6% dos pacientes. Diabetes tipo 2 estava presente em 18,8%

dos casos. Vinte e um pacientes (9%) desenvolveram CHC *de novo* durante o seguimento. O padrão do CHC, de acordo com os critérios de estadiamento do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) 0, A, B, C e D, foi observado em 19,0%, 47,6%, 4,8%, 28,6% e 0%, respectivamente. Análise multivariada mostrou que as seguintes variáveis apresentavam risco relativo (RR) significativo para ocorrência de HCC: MELD basal ≥ 10 (RR: 1,8; $p=0,05$); ausência de RVS (RR: 6,9; $p=0,04$); níveis séricos basais de plaquetas $< 120 \times 10^9/L$ (RR: 5,0; $p=0,04$) e níveis séricos basais de albumina $< 3,5$ mg/dL (RR: 4,6; $p=0,005$). **Conclusões:** Alta incidência de CHC foi encontrada após a terapia com AADs, particularmente entre pacientes com cirrose mais avançada sem RVS. A maioria dos pacientes apresentou padrão menos avançado de CHC, classificado como BCLC 0 ou A. Importante ressaltar que mesmo indivíduos com reserva funcional hepática adequada e RVS desenvolveram CHC, apoiando rigorosa e sistemática vigilância para CHC em todos pacientes com cirrose, mesmo quando apresentarem sucesso na erradicação do VHC com terapia antiviral.

Palavras-chave: Antivirais de ação direta, hepatite C, cirrose, carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Introduction: Brazilian public health system currently provides universal free all oral direct-acting antiviral (DAA) therapy for patients with hepatitis C virus (HCV) infection. Despite high rates of sustained virological response (SVR), patients with cirrhosis remain at risk for hepatocellular carcinoma (HCC). **Objective:** The aim of this study was to investigate HCC incidence, risk factors and tumor pattern at presentation in a cohort of Brazilian HCV-related cirrhotic patients treated with DAA. **Methods:** This prospective cohort study included patients with HCV-related cirrhosis treated with AADs and followed for at least 24 weeks after therapy at the Viral Hepatitis Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, between August 2016 and November 2017. Ultrasound screening for HCC was performed within 24 weeks before DAA therapy and patients with presumed past or current HCC were excluded. Primary outcome was HCC incidence. Secondary outcomes were risk factors for HCC and tumor pattern at presentation. Multivariate analysis was used to identify independent variables associated with HCC development. **Results:** A total of 234 patients with HCV cirrhosis were included. Fifty-six percent were males with a mean age of 61.2 ± 10.9 years. Overall SVR was 97.4%. Child-Turcotte-Pugh (CTP) A, B and C at baseline was found, respectively, in 89.3, 9.4 and 1.3%. Mean Model for End Stage Liver Disease (MELD) score was 9.2 ± 2.8 . Esophageal varices were found in 43.6% of the patients. Type 2 diabetes was present in 18.8%. De novo HCC was diagnosed in 9% (21/234) of the patients during follow-up. HCC pattern according to BCLC staging was 0, A, B, C and D in 19%, 47.6%, 4.8%, 28.6% and 0%, respectively. Multivariate analysis showed significant relative risk (RR) for HCC occurrence associated with the following variables: baseline

MELD score ≥ 10 (RR: 1.8; $p=0.05$); absence of SVR (RR: 6.9; $p=0.04$); baseline platelet count $<120 \times 10^9/L$ (RR: 5.0; $p=0.04$) and baseline albumin level <3.5 mg/dL (RR: 4.6; $p=0.005$) .**Conclusion:** A high incidence of HCC was found after DAA therapy, particularly among patients with more advanced cirrhosis and without SVR. Majority of patients presented a non-aggressive HCC pattern classified as BCLC A/B. Importantly, even individuals with adequate functional hepatic reserve and SVR developed HCC, supporting surveillance in all patients with cirrhosis, despite achieving successful outcome of antiviral therapy.

Keywords: Direct acting antivirals, hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAD – Antivirais de ação direta

AASLD – do inglês *American Association for Study of Liver Diseases*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APRI – Índice da razão AST/plaquetas

BCLC – do inglês *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC – Carcinoma hepatocelular

CTP – Escore de Child-Turcotte-Pugh

EASL – do inglês *European Association for Study of the Liver*

EHT – Elastografia hepática transitória

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MELD – do inglês *Model for End-Stage Disease*

METAVIR – Escore para estadiamento da fibrose hepática

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

RBV – Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

SUS – Sistema Único de Saúde

US – Ultrassonografia

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - : História natural da infecção causada pelo vírus da hepatite C	16
Figura 2 - Pacientes com hepatite crônica C tratados com antivirais de ação direta em 52 centros brasileiros.	17
Figura 3 - Redução na morte por causa hepática e na mortalidade global em 530 pacientes com cirrose pelo VHC e RVS comparados aos sem RVS em seguimento médio de 8 anos.....	18
Figura 4 - Redução na incidência de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC e RVS comparados aos sem RVS.....	19
Figura 5 - Incidência de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC tratados com AADs de acordo com o tempo de seguimento.	22

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Estudos avaliando incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes tratados com antivirais de ação direta.....	56
Anexo 2. Características dos pacientes que desenvolveram carcinoma hepatocelular.....	59

1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é agente infeccioso hepatotrópico que pode cronificar em até 80% dos casos, sendo fator de risco predominante para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo ocidental (1,2). A recente introdução dos novos antivirais de ação direta (AADs) para o tratamento da hepatite C modificou de forma radical o panorama epidemiológico desta doença em todo o mundo (3,4).

De fato, as combinações de drogas antivirais contra o VHC atualmente disponíveis permitem alcançar resposta virológica sustentada (RVS) acima de 95% em quase todos pacientes, independente do genótipo e estágio da fibrose, com excelente perfil de segurança e tolerabilidade(4,6).

No entanto, apesar da existência de tratamento antiviral eficaz, a cirrose causada pelo VHC segue sendo a causa principal de CHC em nosso meio (7). O CHC é o quinto câncer mais comum na humanidade e o segundo em mortalidade(8,9). Ao contrário da maioria das neoplasias malignas, estudos epidemiológicos mostram que o CHC vem aumentando progressivamente (3, 7-10).

O risco médio anual de surgimento do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC é de cerca de 3% (1,3,4,6). Sabe-se que o risco de desenvolvimento do CHC em pacientes com cirrose é mais comum em homens, com idade acima dos 60 anos e estágio mais avançado da doença, sendo as etiologias mais frequentes da doença

hepática subjacente a infecção pelo VHC e/ou vírus da hepatite B (VHB), além de esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica (7-12).

Em pacientes com cirrose pelo VHC, vários estudos têm fornecido evidências de que a obtenção de RVS, tanto com tratamentos baseados em interferon quanto AADs, pode reduzir o risco de desenvolvimento do CHC (13-27). No entanto, estudos preliminares encontraram aparente aumento na incidência ou recorrência de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC com RVS após AADs, inclusive com padrão mais agressivo de apresentação (28-33). Uma das possíveis explicações para esse fato poderia estar relacionada a modificações no microambiente hepático induzidas pela súbita supressão da replicação viral do VHC, podendo acelerar o crescimento e a propagação de focos microscópicos de células tumorais inicialmente invisíveis aos métodos de imagem (28,31-33).

Importante ressaltar que o risco de CHC nunca é inteiramente erradicado em pacientes com cirrose, razão pela qual se recomenda que continuem sob vigilância periódica para esta neoplasia, mesmo após a erradicação do VHC (13-33). De fato, estudos mostram que a incidência de CHC após o tratamento com DAAs varia de 1% a 9%, sendo esta ampla variação provavelmente relacionada às diferentes características basais dos pacientes incluídos nestas coortes, além do tempo de seguimento pós-ADDs nos diferentes estudos (13-33).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Vírus da Hepatite C*

O VHC foi descoberto em 1989, sendo o primeiro agente infeccioso na história da humanidade a ter o seu material genético clonado antes de ter sido visualizado (4,34). Este marco na história da medicina foi reconhecido pelo prêmio Nobel de Medicina de 2020, dirigido aos três investigadores que lideraram os estudos pioneiros que levaram a identificação do VHC: Harvey Alter, Charles Rice e Michael Houghton (35).

A hepatite crônica causada pelo VHC é importante problema de saúde pública em nível mundial. Dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam a existência de 71 milhões de indivíduos com infecção ativa pelo VHC no mundo (36).

No Brasil, estudo epidemiológico de base populacional, realizado principalmente nas capitais estaduais e distrito federal, mostrou prevalência do VHC na população geral da ordem de 1,38% (37). No entanto, estudo recente, empregando modelos matemáticos aplicados a dados mais recentes, estima que existam cerca de 650.000 indivíduos virêmicos no Brasil, compatível com prevalência ao redor de 0,3% na população geral (38).

Importante ressaltar que a maioria dos pacientes infectados desconhece seu diagnóstico, pois a hepatite C costuma ser assintomática e ter evolução indolente,

usualmente durante décadas (4,34-36). No entanto, até 20% dos pacientes podem progredir para o desenvolvimento de cirrose, aumentando sobremaneira o risco subsequente de CHC (1,2) (Figura 1). De fato, cirrose pelo VHC constitui ainda hoje na principal indicação de transplante hepático em adultos no Ocidente(1-4).

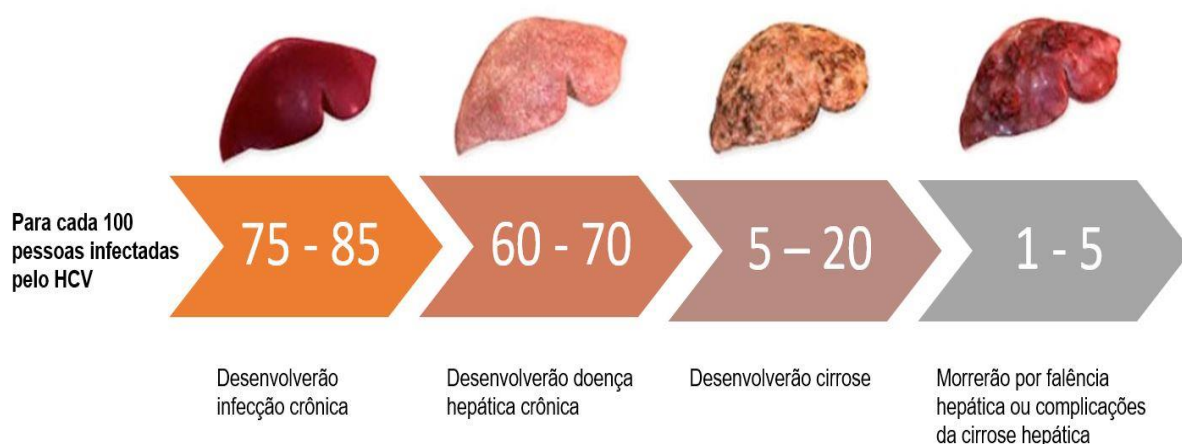


Figura 1: História natural da infecção causada pelo vírus da hepatite C. Fonte:Silva LC (2).

A transmissão do VHC ocorre principalmente por via parenteral, por meio de contato com sangue contaminado. No passado, o uso de sangue e seus derivados contaminados era a principal fonte de infecção(1-4). Atualmente o risco maior está relacionado ao compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis (39) e homens que fazem sexo com homens, particularmente quando coinfectados pelo VIH (40,41). Entre outros fatores de risco, a transmissão do VHC também pode ocorrer por uso de material não descartável, sem adequada esterilização, além de transmissão vertical da mãe para o recém-nascido(42-44).

2.2 Tratamento da Hepatite Crônica C com Antivirais de Ação Direta

A chegada dos AADs revolucionou o tratamento da hepatite C, trazendo percentuais de RVS para níveis próximos a 100% em quase todos os pacientes com infecção crônica pelo VHC, com a possível exceção de indivíduos com cirrose descompensada, nos quais a RVS pode cair para níveis ao redor de 85%, dependendo do comprometimento da reserva funcional hepática (4,6).

De fato, estudo recente de vida real no Brasil, mesmo empregando esquemas AADs atualmente considerados obsoletos, alcançou percentual de RVS global ao redor de 95% na maioria dos 3.939 pacientes tratados, com apenas 1% de interrupção por eventos adversos (6). (Figura 2).

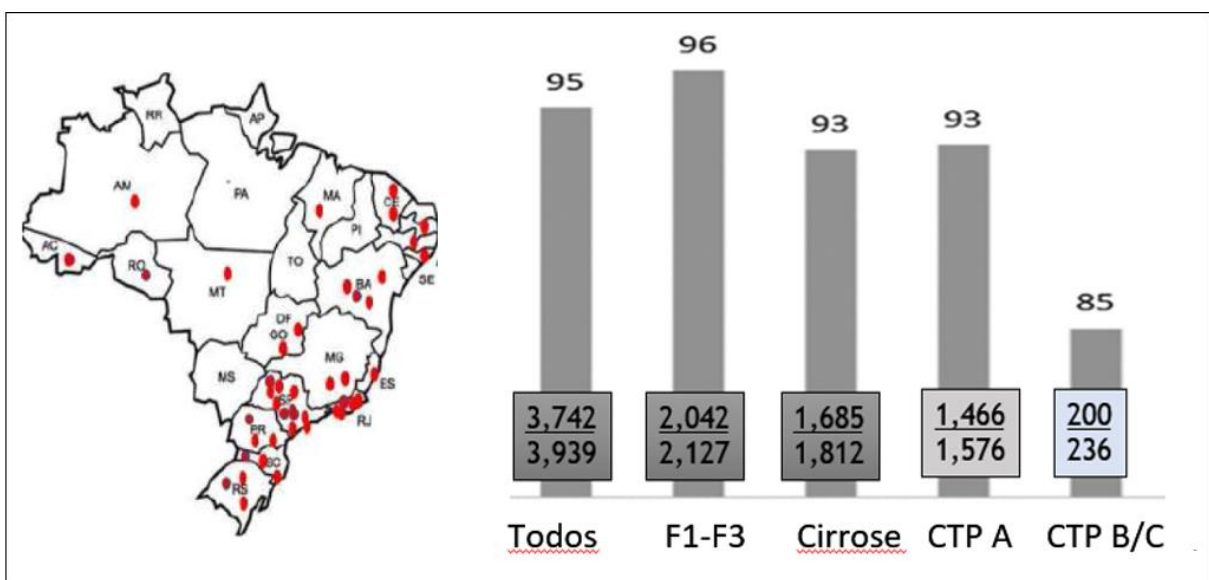


Figura 2: Pacientes com hepatite crônica C tratados com antivirais de ação direta em 52 centros brasileiros. Fonte: adaptado de Lobato CMO et al. (6).

Sabe-se que a RVS está associada com redução na taxa de mortalidade por causa hepática e não hepática (1,4,5,23). De fato, van der Meer e cols., avaliando 530 pacientes com cirrose tratados com esquemas a base de IFN e seguidos por média de 8 anos, mostrou redução na morte por causa hepática e na mortalidade global em pacientes com RVS comparados aos sem RVS (5) (Figura 3).

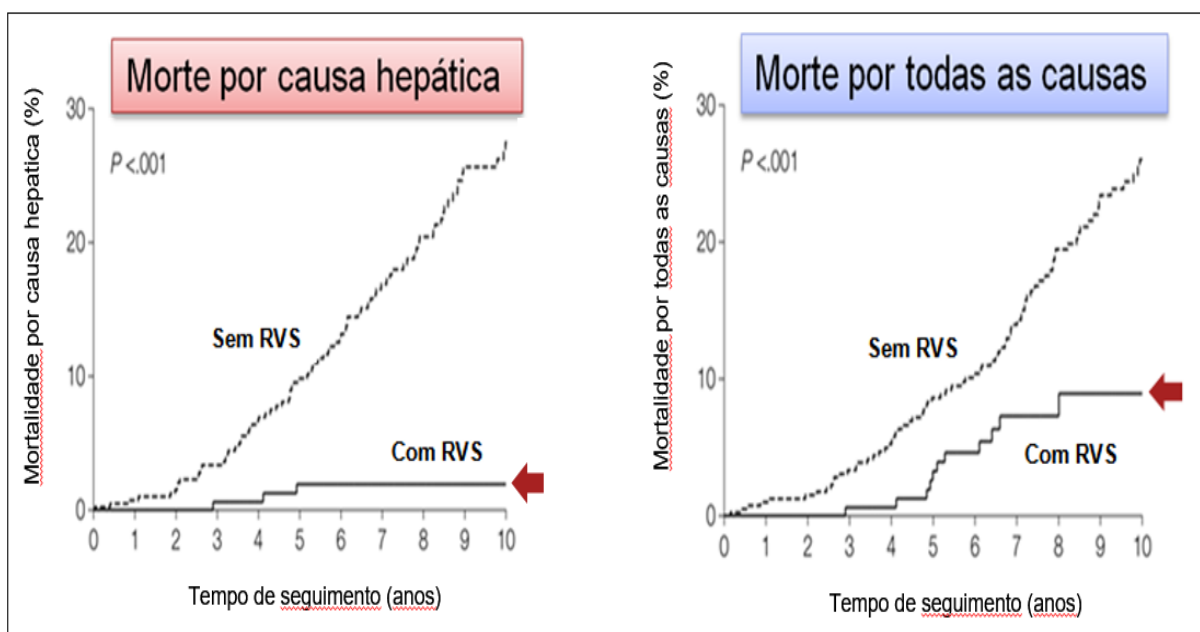


Figura 3: Redução na morte por causa hepática e na mortalidade global em 530 pacientes com cirrose pelo VHC e RVS comparados aos sem RVS em seguimento médio de 8 anos. Fonte: adaptado de van der Meer et al. (5).

Além disso, existem inúmeros estudos mostrando que a RVS diminui a incidência de CHC, embora se saiba que pacientes com cirrose permanecem com risco de desenvolver o CHC, mesmo quando alcançam erradicação do VHC, necessitando vigilância periódica por toda a vida(13-33).De fato, Kanwal e cols. (16), numa das maiores séries da literatura, seguiu 22.500 pacientes tratados com AADs, sendo 19.518 com RVS e 2.982 sem RVS. Interessante notar que houve menor risco

de incidência de CHC nos indivíduos com RVS comparados aos sem RVS (0,90 vs. 3,45 CHC para cada 100 pessoas ano) (Figura 4).

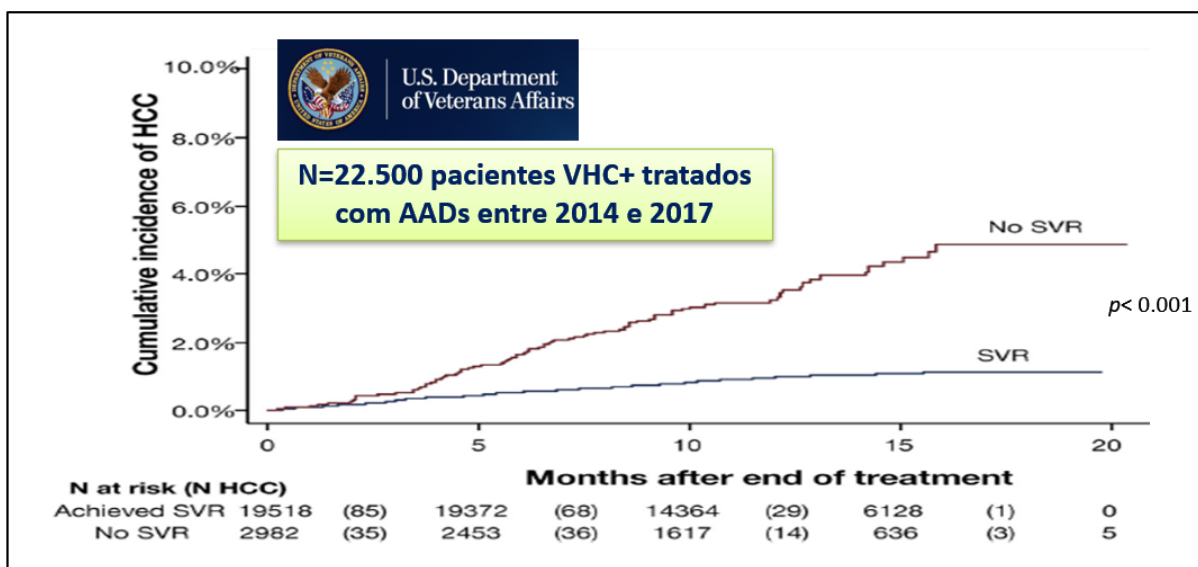


Figura 4: Redução na incidência de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC e RVS comparados aos sem RVS. Fonte: adaptado de Kanwalet al. (16).

O tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes com diagnóstico da infecção por esse vírus, nas suas formas agudas ou crônica, independentemente do estágio da fibrose hepática (1,4,34-36), incluindo AADs direcionados contra três principais alvos da região não estrutural do VHC: 1) inibidores de protease contra a região NS3A, terminados em PREVIR (Simeprevir, Veruprevir, Grazoprevir, Glecaprevir, Voxilaprevir); 2) inibidores do complexo de montagem do VHC na região NS5A, terminados em ASVIR (Daclatasvir, Ombitasvir, Ledipasvir, Pibrentasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Ruzasvir) e 3) inibidores de polimerase contra a região NS5B, terminados em BUVIR, (Dasabuvir e Sofosbuvir) (4).

No Brasil, as combinações de AADs começaram a ser fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de outubro de 2015, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite C do Ministério da Saúde (MS) do Brasil publicado na época (45).

2.3 Antivirais de Ação Direta e Incidência de Carcinoma Hepatocelular

De acordo com a OMS, o CHC é o quinto tumor maligno mais frequente no mundo e a segunda causa mais comum de morte por câncer, sendo que ocorre na proporção de dois homens para uma mulher (8). A cirrose é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC no mundo ocidental (10,11). A hepatite C é atualmente uma das principais causas de cirrose nos países ocidentais, com percentual anual de CHC variando usualmente entre 1% e 4% (8-11).

Pacientes com cirrose que obtiveram RVS após tratamento à base de IFN apresentaram redução significativa na incidência de CHC (13,46,47). Estudo Canadense com 8.147 pacientes com hepatite crônica C tratados com regimes à base de IFN entre 1990 e 2013 mostrou que a RVS reduziu em 80% a chance de evolução para CHC, após seguimento de 5,6 anos (48). Nesse estudo, os principais fatores de risco independentes para CHC foram a ausência de RVS, cirrose, idade acima de 50 anos, genótipo 3, consumo de álcool e sexo masculino (48).

Seria natural imaginar que a RVS alcançada por AADs promoveria redução na chance de CHC semelhante a alcançada nos estudos com terapias à base de IFN. No entanto, relatos preliminares publicados em 2016 indicaram que poderia haver

aumento do CHC após uso de AADs, especialmente em pacientes com doença mais avançada e/ou presença de CHC tratado com resposta completa (28-33).

Nesse sentido, Reig e colaboradores(28), em análise retrospectiva, observaram recorrência do CHC em 27,6% de 58 pacientes com CHC tratados que tinham resposta radiológica completa, durante seguimento médio de 5,7 meses após o início dos AADs. Da mesma forma, Conti et al (49), também em estudo retrospectivo, observou 29% de recorrência do CHC em 59 pacientes com história prévia de CHC tratado com resposta completa, durante seguimento de 24 semanas após AADs.

No entanto, séries prospectivas subsequentes não confirmaram este aumento de recorrência do CHC após a terapia com AADs, mostrando que o achado inicial se devia provavelmente a possível viés de seleção e/ou aferição, mais frequentes em estudos retrospectivos (50-59).

Quanto a ocorrência *de novo* de CHC, definida pelo surgimento da neoplasia em indivíduos sem história prévia ou suspeita de CHC, inúmeros estudos publicados também revelam diminuição do risco de CHC em indivíduos tratados com AADs (14-27). Com efeito, Waziry e colaboradores (14), em metanálise de 41 estudos envolvendo 13.875 pacientes, encontraram redução do risco de CHC da ordem de 63% em pacientes tratados com AADs, semelhante ao observado com terapias à base de IFN após ajuste das características basais dos pacientes. Os principais estudos mostrando o impacto da RVS obtida com AADs no surgimento de CHC estão resumidos no anexo 1.

Interessante notar que a incidência de CHC após tratamento com AADs é bastante distinta nos diferentes estudos, variando entre <1% até >9%, refletindo provavelmente as diferentes características basais dos pacientes estudados (14-27). Nesse sentido, Ravi e colaboradores (31), analisando retrospectivamente apenas pacientes com cirrose pelo VHC tratados com AADs, encontraram incidência de CHC de 9,1% (6/66), com seguimento médio de seis meses. Da mesma forma, Cardoso e cols. (29) e Nahon e cols. (21), analisando apenas pacientes com cirrose tratados com AADs, encontraram incidência de CHC após o término do tratamento antiviral da ordem de 7,4% (4/54) e 5,9% (20/336), respectivamente. A incidência de CHC em pacientes com cirrose encontradas nos estudos mais recentes está resumida na figura 5.

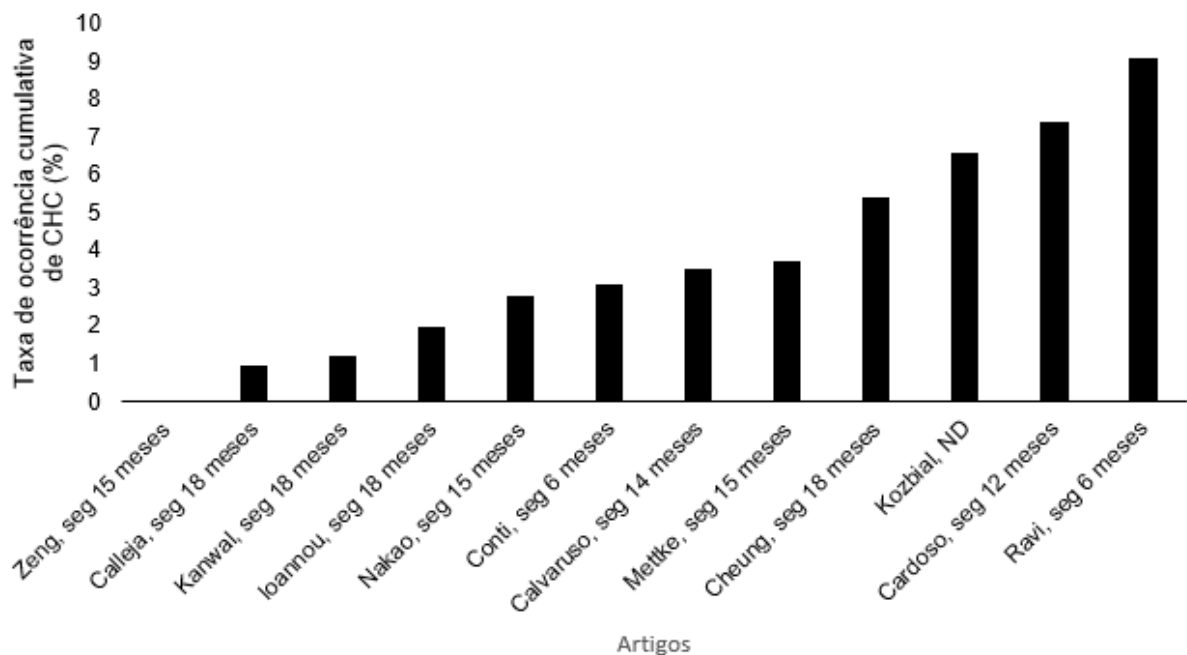


Figura 5: Incidência de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHC tratados com AADs de acordo com o tempo de seguimento. Fonte: adaptado de Guarino Met al. (33).

Quanto aos fatores de risco associados ao surgimento de CHC em pacientes com VHC tratados com AADs, a maioria dos estudos indica a ausência de RVS como variável independente para incidência de CHC (14-27,46-48).

Além disso, existe também evidência inequívoca de maior ocorrência de CHC nos indivíduos com características basais compatíveis com cirrose mais avançada, tais como níveis séricos diminuídos de plaquetas e/ou albumina sérica, CTP B/C, maior média de MELD e presença de varizes gastroesofágicas (14-27,32).

Além dos fatores de risco mencionados, alguns autores mostraram maior incidência de CHC após tratamento com AADs em homens, particularmente com idade acima de 60 anos e presença de co-morbidades, tais como diabetes mellitus, VHB e álcool (14-16,60,61).

De fato, o estudo de Trinchet e cols. (62), baseado nos achados da coorte prospectiva ANRS CO12 CirVir na França, revelou que a diferença encontrada na incidência de CHC entre pacientes com cirrose e RVS após tratamento com AADs ou IFN (5,9% vs 3,1% respectivamente), desaparecia quando a coorte de pacientes era ajustada de acordo com algumas características basais dos pacientes tratados com AADs, incluindo idade mais avançada, presença de diabetes mellitus e cirrose mais avançada no braço tratado com AADs.

Sabe-se que o estágio da cirrose constitui fator de risco bem definido para CHC (13-27,46-48). De fato, estudo prospectivo e multicêntrico recente realizado na região do Veneto, na Itália, avaliou os fatores de risco associados a ocorrência de CHC em 2.710 pacientes com cirrose pelo VHC tratados com AADs (17). Neste estudo, após tempo médio de seguimento de $5.362 \pm 197,6$ dias, CHC foi encontrado em 1,9% (51/2.710) dos pacientes, sendo o risco anual progressivamente maior de acordo com o escore CTP A, B ou C (1,5%, 2,6% e 3,6%, respectivamente; $p < 0,0001$) (17).

Interessante notar que alguns autores descrevem maior chance de que pacientes tratados com AADs possam desenvolver padrões mais agressivos de CHC, representados por maior número de nódulos e/ou caráter infiltrativo, principalmente quando verificados nos primeiros seis meses após o início da terapia com AADs (28,32). Nesse sentido, Romano e colaboradores (32) encontraram maior percentual de CHC com comportamento agressivo em pacientes com cirrose tratados com AADs, representado por maior número de nódulos e/ou caráter infiltrativo, principalmente nos primeiros 6 meses após o início dos AADs. No entanto, este achado não foi replicado pela maioria dos autores nas séries prospectivas (14-27), apoiando o fato de que a interrupção súbita do processo inflamatório associada com a RVS não parece modificar o comportamento biológico do CHC.

3. JUSTIFICATIVA

Os AADs revolucionaram o tratamento da hepatite C, elevando drasticamente as taxas de RVS.No Brasil, o fornecimento gratuito dos AADs para tratamento do VHC na rede pública de saúde começou em outubro de 2015, sendo ainda escassos em nosso meio os estudos prospectivos avaliando a incidência do CHC em indivíduos tratados com AADs. Além disso, são desconhecidos os fatores de risco associados ao desenvolvimento de CHC nestes pacientes, bem como a forma usual de apresentação do CHC. Persistem dúvidas na literatura quanto ao possível impacto da terapia com AADs no comportamento biológico do CHC que surge após o término do tratamento antiviral. O adequado esclarecimento destas questões clínicas poderá auxiliar na implementação de estratégias adequadas de rastreio, aumentando a chance de detecção precoce do CHC em nosso meio.

4. QUESTÃO DE PESQUISA

Verificar a incidência, fatores de risco e o padrão de apresentação do CHC em pacientes com cirrose causada pelo VHC após tratamento com antivirais de ação direta. Este conhecimento pode auxiliar na implementação de estratégias individualizadas de seguimento pós tratamento, no sentido de aumentar a chance de detecção precoce desta neoplasia, favorecendo a instituição de tratamento com potencial curativo para o CHC.

5. HIPÓTESE

Pacientes com cirrose pelo VHC tratados com AADs apresentam incidência variável de CHC após o tratamento com AADs, na dependência de certas características basais a serem identificadas. Além disso, o padrão de apresentação do CHC pode ser mais agressivo em percentual variável dos pacientes, indicando possível efeito da eliminação do VHC no comportamento biológico do CHC.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a incidência do CHC em pacientes cirróticos com hepatite C tratados com os antivirais de ação direta.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o padrão de apresentação dos casos de CHC;
- Avaliar os fatores de risco associados com o CHC.

7. ARTIGO EM INGLÊS

INCIDENCE, PATTERN OF PRESENTATION AND RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER DIRECT ACTING ANTIVIRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS CIRRHOSIS

Italo De Maman Júnior¹, Fernando Herz Wolff¹, Alexandre de Araújo², Júlia Kowacs², Hugo Cheinquer^{1,2}

¹Graduate Program in Gastroenterology, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence to: Italo De Maman Júnior, MD, MsC. Rua Casemiro de Abreu 1668/402, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90420-000. E-mail: italomj@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Brazilian public health system currently provides universal free all oral direct-acting antiviral (DAA) therapy for patients with hepatitis C virus (HCV) infection. Despite high rates of sustained virological response (SVR), patients with cirrhosis remain at risk for hepatocellular carcinoma (HCC). **Objectives:** The aim of this study was to investigate incidence, risk factors and tumor pattern at presentation in a cohort of Brazilian HCV-related cirrhotic patients treated with DAAs. **Methods:** This prospective cohort study included patients with HCV-related cirrhosis treated with DAAs and followed for at least 24 weeks after therapy at the Viral Hepatitis Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, between August 2016 and November 2017. Ultrasound screening was performed within 24 weeks before DAA therapy and patients with presumed past or current HCC were excluded. Primary outcome was HCC incidence. Secondary outcomes were risk factors for HCC occurrence and tumor pattern at presentation. Multivariate analysis was used to identify independent variables associated with HCC development. **Results:** A total of 234 patients with HCV cirrhosis were included. Fifty-six percent were males with a mean age of 61.2 ± 10.9 years. Overall SVR was 97.4%. Child-Turcotte-Pugh (CTP) A, B and C at baseline was found, respectively, in 89.3%, 9.4% and 1.3%. Mean Model for End Stage Liver Disease (MELD) score was 9.17 ± 2.82 . Esophageal varices were found in 43.6% of the patients. Type 2 diabetes was present in 18.8%. *De novo* HCC was diagnosed in 9% (21/234) of the patients during follow-up. Tumor pattern at presentation according to BCLC staging was 0, A, B, C and D in 19.1%, 47.6%, 4.8%, 28.6% and 0%, respectively. Multivariate analysis showed significant relative risk (RR) for HCC occurrence associated with the following variables: baseline MELD score ≥ 10 (RR: 1.8; $p=0.05$); absence of SVR (RR: 6.9; $p=0.04$); baseline platelet count $< 120 \times 10^9/L$ (RR: 5.0; $p=0.04$) and baseline albumin level < 3.5 mg/dL (RR: 4.6). **Conclusions:** A high incidence of HCC was found after DAA therapy compared to the literature, particularly among patients with more advanced cirrhosis, particularly those with baseline albumin levels < 3.5 g/dL plus platelets $< 120 \times 10^9/L$. Absence of SVR was also significantly associated with HCC development. The majority of patients presented with very early (BCLC 0) or early (BCLC A) HCC, although a significant proportion showed advanced stage (BCLC C) at presentation.

Keywords: Direct acting antivirals, hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer in the world and the second in mortality (1). Approximately 800,000 individuals are diagnosed with HCC each year worldwide, with more than 700,000 deaths recorded annually (2,3). Cirrhosis is the main risk factor for HCC, being present in about 90% of individuals who develop this tumor (2,3).

Hepatitis C virus (HCV) represents the main cause of cirrhosis in the Western World, with an annual incidence of HCC estimated between 2 and 8% (2,3). The main risk factors for HCC in patients with cirrhosis secondary to HCV include age over 60 years, male gender, advanced stage of cirrhosis and the presence of comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus, alcohol use and co-infection with hepatitis B virus (HBV) (2,3).

Since 2013, with the arrival of the first all-oral direct acting antiviral (DAA) regimens against HCV, treatment of hepatitis C has undergone a radical change (4). Indeed, this new therapeutic modality reached a level of sustained virological response (SVR) above 90% in most patients, independent of baseline characteristics such as fibrosis stage, HCV genotype or even immune suppression. Remarkably, the overwhelming majority of patients had no significant adverse events associated with DAA therapy, including patients with advanced cirrhosis (5,6).

Currently, there is a plethora of evidence showing unequivocally that SVR, obtained either with interferon (IFN) based therapy (7-9) or all-oral DAA therapy (8-20), is clearly associated with a decrease in the incidence of HCC. However, there still remains a shred of doubt regarding a possible rise in HCC recurrence after DAA therapy (21-24).

In the Brazilian public health system, DAA use started around October 2015. Despite high SVR rates and excellent tolerability, prospective studies evaluating the incidence of HCC among patients with cirrhosis treated with DAAs are still scarce (25). Thus, this study aimed to prospectively evaluate a cohort of individuals with HCV cirrhosis treated with DAAs in a tertiary referral center in the Southern Region of Brazil, in order to assess the incidence, pattern of presentation and main risk factors for HCC in these patients.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This prospective cohort study was carried out at the outpatient clinic for viral hepatitis at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral center of the Brazilian public health system, located in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Patient assessment included quantification of HCV viral load using reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), HCV genotyping and routine biochemical and hematological tests. Presence of type-2 diabetes was assessed using morning fasting glucose. All patients had serological tests for human immunodeficiency virus (HIV) and HBV markers of present or past infection. Fibrosis staging was done using either liver biopsy and/or non-invasive fibrosis markers such as transient hepatic elastography, APRI and FIB-4. In addition, abdominal ultrasound was done within six months before DAA therapy and every six months thereafter and HCC diagnosis was done using dynamic, contrast-enhanced, upper abdominal computed tomography (CT) scan and/or abdominal magnetic resonance imaging (MRI).

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients were selected according to the following inclusion criteria: age 18 years or older, cirrhosis caused by HCV, complete course of all-oral DAA therapy between August 2016 and November 2017 and complete follow-up performed by at least 24 weeks after the end of treatment. Patients were required to have an abdominal ultrasound without evidence of HCC performed within 24 weeks of DAA initiation. DAA regimens were used according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) for Hepatitis C and Coinfections issued by the Brazilian Ministry of Health at that time (25), which included the following IFN-free therapeutic options: sofosbuvir and simeprevir (HCV genotype 1), sofosbuvir and ribavirin (HCV genotype 2) and sofosbuvir/daclatasvir (HCV genotype 3). SVR was defined by undetectable HCV RNA using RT-PCR 12 weeks after the end of treatment. Cirrhosis was defined by one or more of the following methods: liver biopsy (compatible with F4 according to METAVIR classification), transient hepatic elastography (THE) using Fibroscan® with result value ≥ 12.5 Kpa, endoscopic finding of esophageal and/or gastric varices,

APRI > 2.0 and/or FIB-4 > 3.25. Prognostic evaluation of cirrhosis was performed using model for end-stage liver disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh score (CTP), calculated within 30 days of DAA initiation. Exclusion criteria included the following: coinfection with HIV and/or HBV, average alcohol consumption above 30g/daily for men and 20g/daily for women, past or present history of HCC before DAA treatment, incomplete treatment schedule with DAAs and/or less than 24 weeks follow-up after the end of treatment.

Evaluation

Fibrosis staging was done using either liver biopsy and/or non-invasive fibrosis markers such as transient hepatic elastography (THE), APRI and FIB-4. Screening for HCC was performed with abdominal ultrasound every six months according to routine clinical practice at our institution. Patients with ultrasound findings suggestive of HCC underwent upper abdominal contrast-enhanced CT scan and/or MRI. HCC diagnosis was done according to hemodynamic pattern consistent with LIRADS-5 and/or liver biopsy, according to recommended national and international guidelines (1,26). The pattern of HCC at presentation was defined using the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging criteria for HCC in cirrhotic livers (27), including the following categories: 1) very early HCC (Stage 0), 2) early HCC (Stage A), 3) intermediate HCC (Stage B), 4) advanced HCC (Stage C) and 5) terminal HCC (Stage D).

Statistical Analysis

Data was stored in Excel and analyzed with SPSS version 20.0. Categorical variables were described as frequencies and percentages and quantitative variables were described as means \pm standard deviations. Incidence was presented with its respective 95% confidence interval (CI). Categorical variables were compared using Chi-square test, and adjusted residual analysis was used to detect the categories more frequent than expected. Quantitative variables were compared by Student's t test for independent samples (variables with normal distribution). Mann Whitney test was used for variables without normal distribution. Variables that had $p < 0.20$ in univariate analysis were included in a Poisson Regression model with robust variance. A significance level of 5% was considered statistically significant.

Ethical Aspects

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki declaration and was approved by the IRB of the local institution.

RESULTS

A total of 234 patients were included, with a mean age of 61.2 ± 10.9 years. Male gender was found in 56% (131/234). Main baseline characteristics of the study cohort are summarized in Table 1. During a mean follow-up of 13.7 ± 4.9 months after the end of DAA treatment, 9% (21/234) of the patients developed *de novo* HCC.

Comparative analysis between patients with and without HCC diagnosis after DAA treatment is summarized in Table 2. At univariate analysis the following variables were found to be statistically significant in individuals with vs without HCC diagnosis: baseline CTP score B or C ($p=0,005$), mean baseline Fibroscan® kPa level ($p=0,007$), baseline MELD score ≥ 10 ($p<0.001$), absence of SVR ($p=0.01$), baseline serum platelet levels $<120 \times 10^9/L$ ($p=0,002$), baseline serum albumin levels $<3,5$ mg/dL ($p<0.001$) and presence of esophageal and/or gastric varices ($p=0,007$) (table 2). At multivariate analysis the following variables remained statistically significant after adjustment in individuals with vs without HCC diagnosis: baseline MELD score ≥ 10 ($p=0.05$), absence of SVR ($p=0.04$), baseline serum platelet levels $<120 \times 10^9/L$ ($p=0,036$) and baseline serum albumin levels $<3,5$ mg/dL ($p=0,005$) (table 2).

Table 1 - Characteristics of the 234 study patients

	n (%)	oumean±STD
Male gender (%)	131	(56)
Age (years)	61.2	± 10.9
Follow-up period (months)	13.7	±4.9
CTP		
	A	209 (89.3)
	B	22 (9.4)
	C	3 (1.3)
MELD	9.2	± 2.8
EHT (kPa)	22.7	± 11.5*
Genotype		
	1	133 (56.8)
	2	10 (4.3)
	3	91 (38.9)
Prior HCV treatment	155	(66.2)
SVR 12	228	(97.4)
Platelets (10 ⁹ /L)	120.414	± 56.270
Albumin (g/dL)	3.9	± 0.6
Diabetes mellitus type-2	44	(18.8)**
Esophageal varices	102	(43.6)

SD: standard deviation; MELD: model for end stage liver disease; SVR: sustained viral response;

CTP: Child-Turcotte-Pugh; EHT: Transient liver elastography (Fibroscan®)

* n = 112; **n = 233

Table 2- Factors associated with the risk of hepatocellular carcinoma (n = 234)

	Hepatocellular Carcinoma		Relative Risk	P-value*	Adjusted Relative Risk	Valor P Ajustado***
	N (%) ou	mean ± DP				
	YES	NOT				
	N = 21	n = 213				
Gender			1.3	0.6	-	-
	Male	13 (9.9)				
	Female	8 (7.8)				
Age		63.6 ± 8.7		0.3	-	-
CTP			3.3	0.005	1.8	0.3
	A	15 (7.2)				
	B ou C	6 (24.0)				
MELD			5.1	<0.001	2.9	0.05
	≥10	13 (22.8)				
	<10	8 (4.5)				
THE (kPa)&		33.9 ± 17.9		0.007	-	0.1
Genotype			2.1	0.07	2.3	0.1
	1 ou 2	9 (6.3)				
	3	12 (13.2)				
Prior HCV Treatment			1.0	1.0	-	-
	Yes	7 (8.9)				
	No	14 (9)				
SVR 12, n (%)			6.3	0.01**	6.9	0.04
	No	3 (50)				
	Yes	18 (7.9)				
Platelets			5.0	0.002	4.0	0.036
	<120 x10 ⁹ /L	18 (14.2)				
	≥120x10 ⁹ /L	3 (2.8)				
Albumin			4.6	<0.001	4.1	0.005
	≥3,5 mg/dL	9 (5.1)				
	<3,5 mg/dL	12 (20.3)				
Diabetes mellitus type-2			1.0	1.0	-	-
	Yes	4 (9.1)				
	No	17 (9.0)				
Esophagogastric varices			3.3	0.007	2.1	0.2
	Yes	15 (14.7)				
	No	6 (4.5)				

*Person's Chi-Square Test ou Oneway ANOVA; ** Exact Fischer's test; *** Logistic Regression Adjusted for: Albumin, Platelets and SVR

&n=112

STD: standard deviation; CTP: Child-Turcotte-Pugh score; MELD: *Model for end-stage liver disease*; SVR: Sustained viral response; THE: Transient hepatic elastography (Fibroscan®).

The incidence of HCC in relation to the independent risk variables found after adjustment are described in figure 1. HCC occurrence according to baseline serum levels of albumin and platelets is depicted in figure 2. The pattern of presentation of HCC according to the BCLC 0, A, B, C and D staging criteria was seen in 19%, 47.6%, 4.8%, 28.6% and 0% of patients, respectively (figure 3).

Figure 1– Incidence of HCC according to adjusted independent risk variables

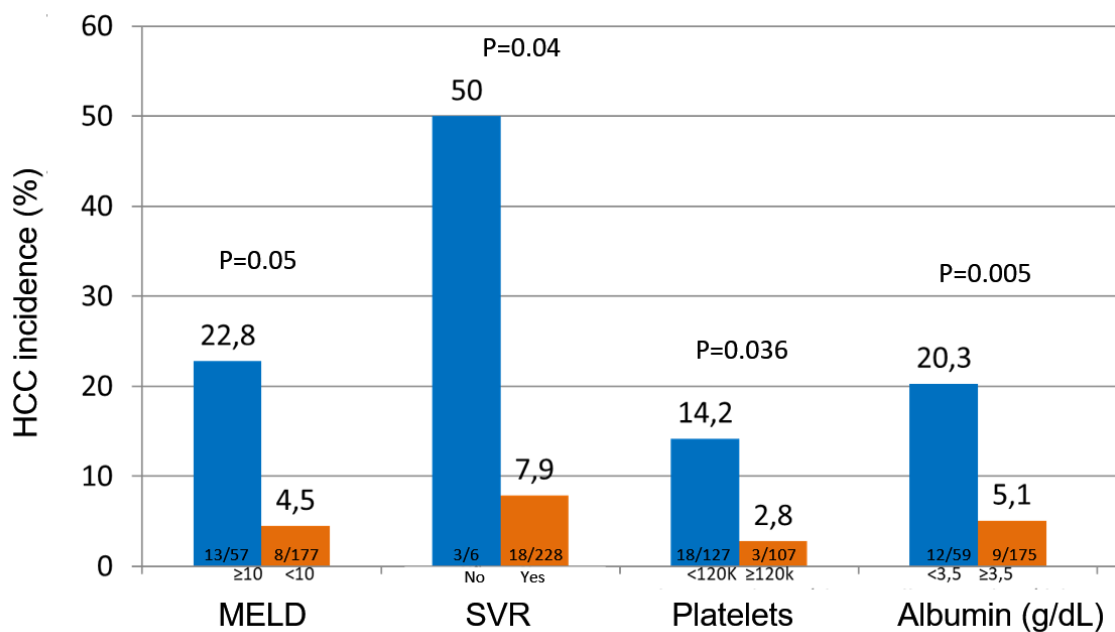


Figure 2– Incidence of HCC according to serum levels of albumin and platelets

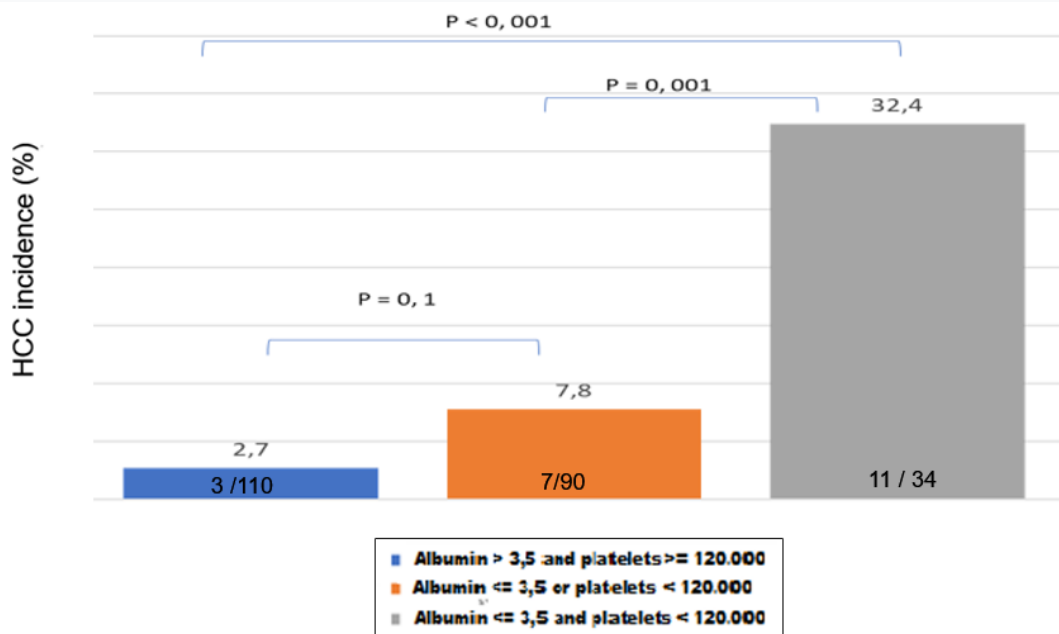
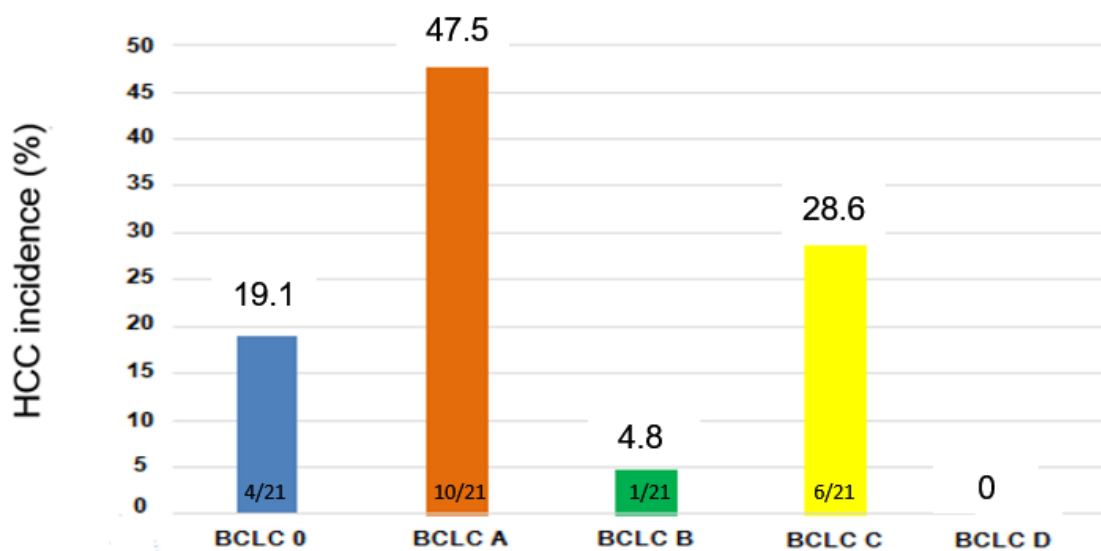


Figure 3–Pattern of HCC presentation according to BCLC staging



DISCUSSION

In recent years, since the introduction of DAAs, the treatment of hepatitis C has undergone a real revolution, with a significant increase in the chance of SVR and a virtually complete elimination of adverse events (4,5). In fact, a real-life study in Brazil, mostly using second generation DAA regimens, achieved a global SVR percentage of 95% among 3.939 chronic HCV infected patients, with only 1% of treatment interruption due to adverse events (6). Interestingly, even patients with decompensated cirrhosis were able to complete therapy and achieve an SVR of 85%, showing the high safety and efficacy of these drugs (6). In the present study, SVR was achieved in 97% of the patients. This finding is remarkable, especially considering that all patients had a diagnosis of cirrhosis, and 10% of them were classified as CTP B or C.

HCC occurrence after completion of DAA therapy was found in 9% (21/234) of individuals with cirrhosis in our cohort. These results are somewhat different than the average of 3% reported in a recent meta-analysis of 6.002 patients from nine studies investigating HCC incidence after DAA therapy (8). However, unlike the present study, not all treated patients had a diagnosis of cirrhosis and some were not prospectively followed.

In effect, Ravi et al. (24), analyzing only patients with HCV cirrhosis treated with DAAs, found an incidence of HCC of 9.1% (6/66) during a six-month follow-up. Also, Cardoso et al. (22) and Nahon et al. (15), analyzing only patients with cirrhosis and followed after DAA therapy, in a design similar to that of our own study, found HCC in 7.4% (4/54) and 5.9% (20/336) of the patients, respectively. Another reason for a lower HCC incidence after DAA therapy in the absence of patients with decompensated cirrhosis in most cohorts (12,28).

It is important to note that all patients included in the present study had a diagnosis of cirrhosis and absence of HCC was asserted using abdominal ultrasound within six months of starting DAA therapy. The prospective nature of this study allows clear exclusion of HCC before antiviral therapy. On the other hand, retrospective studies might have a selection bias in favor of inadvertent preexisting HCC among included patients.

It is interesting to note that initial studies showed an unexpected high frequency of HCC recurrence, following DAA therapy among patients with complete HCC response after surgical resection or radiofrequency ablation (21-24). Also, some authors reported an apparently more advanced stage of tumor pattern at presentation (21). Indeed, the study published in 2016 by Reig et al. (21), reported HCC recurrence in almost 30% of patients with a previous history of inactive HCC after an average follow-up of only 5.7 months after the end of HCV treatment with DAAs. However, further prospective and retrospective series failed to replicate these initial findings, revealing that the apparent increase in both recurrence and occurrence of HCC after DAA treatment, as compared to no treatment or IFN based therapy, was probably due to differences in baseline characteristics related to older and more advanced patients included in DAA trials (19,20).

In fact, recent large cohort studies adjusted for baseline characteristics have shown that SVR with DAAs in fact decreases significantly the incidence of HCC, in a manner similar to the impact shown with SVR achieved with IFN based therapy in the past (8-14,17-20,28). Indeed, comparing baseline characteristics of patients treated with DAA versus patients treated with IFN, it was found that individuals with DAA therapy have usually a higher mean age and a higher percentage of more advanced cirrhosis (7-9).

In our cohort, there was a lower HCC incidence among patients with SVR compared to those without SVR, suggesting a protective effect of HCV eradication in relation to carcinogenesis. Other studies agree with this finding, indicating that absence of SVR is one of the most important independent risk factors for HCC appearance after HCV therapy (8-20,28).

The present study also showed a higher incidence of HCC among those individuals with more advanced cirrhosis, related mainly to a lower baseline level of platelets and albumin, as well as a higher average of baseline MELD score. Similarly, Romano et al (29), in a recently published prospective analysis, also found a higher risk of HCC after treatment with DAAs in patients with more advanced cirrhosis and absence of SVR.

In addition to the risk factors already mentioned, some authors also found a higher incidence of HCC after treatment with DAAs in males over the age of 60

years, particularly those with concomitant type-2 diabetes mellitus (8-10). Interestingly, none of these characteristics were found to be statistically significant in our cohort, not even at univariate analysis.

It is interesting to note that some authors describe a more advanced stage of HCC pattern at presentation after DAA therapy, especially when the HCC occurs during the first six months after antiviral therapy (21, 30). In this regard, the pattern of presentation found in the majority of our patients was that of a very early and early BCLC stage, described in almost 70% of the cohort. Nevertheless, it is important to interpret this finding with some caution, since almost all the rest of the patients with an HCC diagnosis in our study were found to have an advanced pattern of presentation, compatible with BCLC stage C, despite prospective and rigorous screening.

The present study has the following limitations: 1) short observation period; 2) analysis restricted only to patients who completed the treatment and follow-up predetermined period of 24 weeks after the end of DAA therapy; 3) exclusion of patients with other etiology for cirrhosis, such as alcohol and HBV, and 4) exclusion of HIV co-infected patients.

In conclusion, we found a higher than expected incidence of HCC after a complete course of prescribed DAAs, compared to the average reported in the literature. As other series have noted, HCC was more common in individuals with evidence of more advanced liver disease, especially in the absence of SVR. However, even patients without significant portal hypertension and preserved hepatic function also were capable of developing HCC, making it paramount that all patients with cirrhosis should be rigorously following DAA therapy, independent of SVR and disease staging. Nevertheless, the striking difference in HCC occurrence among those with more advanced disease, indicate that those patients should be selected for a strict follow-up protocol, with great care not to miss the appointed screening schedule. The fact that almost one third of the patients showed an advanced HCC pattern at presentation requires further studies to investigate the true nature of this finding.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Dash S, Aydin Y, Widmer KE, et al. Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment. *J Hepatocell Carcinoma*. 2020; 7:45-76.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018. Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 68: 723-750.
4. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015; 62 (Suppl 1): S87–S99.
5. Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int*. 2020; 40: 1841-1852.
6. Lobato CMO, Codes L, Silva GF, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol*. 2019; 18: 849-854.
7. Cheinquer N, Cheinquer H, Wolff FH, Coelho-Borges S. Effect of sustained virologic response on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV cirrhosis. *Braz J InfectDis*. 2010; 14: 457-461.
8. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, metaanalyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017; 67:

- 1204-12.
9. Lee HW, Han DH, Shin HJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Risk According to Regimens for Eradication of Hepatitis C Virus; Interferon or Direct Acting Antivirals. *Cancers*. 2020; 12, 3414: 1-13
 10. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017; 153: 996-1005.
 11. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018; 155: 411-421.
 12. Finkelmeier F, Dultz G, Peiffer K, et al. Risk of de novo Hepatocellular Carcinoma after HCV Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Liver Cancer* 2018; 7: 190-204.
 13. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 637-648.
 14. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; S0168-8278: 32273-0.
 15. Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018; 155: 1436-1450.
 16. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of .*Liver Int*. 2018 Feb;38 Suppl 1:139-145.

17. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73:1548-1556.
18. Nagaoki Y, Imamura M, Teraoka Y, et al. Impact of viral eradication by direct-acting antivirals on the risk of hepatocellular carcinoma development, prognosis, and portal hypertension in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis patients. *Hepatol Res.* 2020; 50: 1222-1233.
19. Alberti A, Piovesan S. Increased incidence of liver cancer after successful DAA treatment of chronic hepatitis C: Fact or fiction? *Liver Int.* 2017; 37: 802-808.
20. Muzica CM, Stanciu C, Huiban L, et al. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy: A debate near the end. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 6770-6781.
21. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016; 65: 719-726.
22. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65: 1070-1071.
23. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol.* 2016; 65: 856-858.
24. Ravi S, Axley P, Jones D, et al. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2017; 152: 911-912.

25. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDTHepateC_CP.pdf
26. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq. Gastroenterol.* 2020; 57 (Suppl 1): 1-20.
27. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391: 1301-1314.
28. Janjua NZ, Wong S, Darvishian M, et al. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk. *J Viral Hepat.* 2020; 00:1-13 (epubaheadofprinting).
29. 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.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo encontrou incidência de CHC em 9% dos pacientes com cirrose tratados com AADs. Este percentual está entre os mais elevados da literatura, refletindo provavelmente a maior concentração de pacientes com doença mais avançada. Apesar do efeito protetor da RVS, pacientes com características basais associadas a maior escore MELD, bem como menor nível de albumina e plaquetas, apresentaram maior risco de CHC em análise multivariada. Não foi encontrado padrão mais avançado de CHC nestes pacientes em comparação com a dados da literatura. Em conclusão, indivíduos com cirrose pelo VHC devem ser submetidos a rigoroso acompanhamento após o tratamento com AADs mesmo quando alcançam RVS.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Toda questão de pesquisa necessita estudos feitos com delineamento correto e preciso para que seja adequadamente resolvida. No entanto, existem situações em medicina na qual o melhor delineamento de pesquisa, no caso representado por estudo randomizado duplo cego controlado, não é possível de ser executado. De fato, na questão tratada no presente trabalho, relativa ao impacto do tratamento com AADs na incidência, modos de apresentação e fatores de risco do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC, seria impossível do ponto de vista ético ter grupo controle recebendo placebo. Além disso, mesmo se objetivo fosse comparar o impacto da RVS no CHC, o fato de poucos pacientes não atingirem esse desfecho com AADs praticamente inviabiliza análises equilibradas.

Sendo impossível o estudo randomizado, a presente análise foi, pelo menos, prospectiva. Com isso diminui consideravelmente a existência de viés de seleção ou aferição. o segundo melhor delineamento possível seria o estudo prospectivo, o qual foi empregado neste trabalho. Mesmo considerando certas limitações, tais como o curto período de observação, seguimento por protocolo realizado apenas nos pacientes que completaram o período de tratamento, exclusão de outras hepatopatias como álcool e VHB e exclusão de pacientes co-infectados por VIH, se acredita que existe possibilidade de validade externa dos resultados obtidos, pois representa número expressivo de pacientes com cirrose pelo VHC seguidos criteriosamente em ambulatório especializado.

O fato do risco de CHC persistir após RVS, principalmente em pacientes com doença mais avançada e/ou alfa-fetoproteína basal mais elevada, serve como alerta para que todos pacientes com cirrose sejam rigorosamente acompanhados, mesmo após a terapia antiviral bem sucedida. Este estudo reforça a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo VHC, a qual permitiria a instituição do tratamento antes do surgimento da cirrose.

Além disso, os achados deste estudo prospectivo mostram como é importante analisar bem as características basais dos pacientes tratados com AADs, visto que estas têm grande impacto no risco de CHC após o tratamento. Este fato explica, em grande parte, a controvérsia inicial de que haveria maior probabilidade de CHC após AADs em comparação com coortes históricas tratadas com terapias a base de interferon. De fato, a presente análise mostra que tal comparação seria inapropriada sem ajuste estatístico das características basais associadas a maior risco de CHC, gerando viés de seleção importante.

Finalmente, espera-se que estudos prospectivos com maior número de pacientes e seguimento mais longo após o término do tratamento com AADs possa esclarecer melhor se existe impacto na forma de apresentação do CHC. O fato de mais de 2/3 dos pacientes na presente casuística terem apresentado CHC classificado como BCLC 0 ou A parece indicar que o uso de AADs não modifica o comportamento biológico do CHC no sentido de aumentar a sua agressividade.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Negro F. Natural History of Hepatic and Extrahepatic Hepatitis C Virus Diseases and impact of Interferon-Free HCV Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020; 10(4): a036921.
2. Silva LC da. O fígado sofre calado. Primeira. Brasil: Editora Atheneu; 2002. 124 p.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018. Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68: 723-750.
4. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015; 62 (Suppl 1): S87-S99.
5. 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 (24): 2584-93.
6. Lobato CMO, Codes L, Silva GF, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol.* 2019; 18: 849-854.
7. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq. Gastroenterol.* 2020; 57 (Suppl 1): 1-20.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
9. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67 (1): 358–80.
10. Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(4):910-917.
11. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391: 1301-1314.

12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.
13. Cheinquer N, Cheinquer H, Wolff FH, Coelho-Borges S. Effect of sustained virologic response on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV cirrhosis. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14: 457-461.
14. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, metaanalyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017; 67: 1204-12.
15. Lee HW, Han DH, Shin HJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Risk According to Regimens for Eradication of Hepatitis C Virus; Interferon or Direct Acting Antivirals. *Cancers*. 2020; 12, 3414: 1-13.
16. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017; 153: 996-1005.
17. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018; 155: 411-421.
18. Finkelmeier F, Dultz G, Peiffer K, et al. Risk of de novo Hepatocellular Carcinoma after HCV Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Liver Cancer* 2018; 7: 190-204.
19. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 637-648.
20. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agentes reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; S0168-8278: 32273-0.
21. Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018; 155: 1436-1450.

22. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with AADs on the occurrence of HCC. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:139-145.
23. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020; 73: 1548-1556.
24. Nagaoki Y, Imamura M, Teraoka Y, et al. Impact of viral eradication by direct-acting antivirals on the risk of hepatocellular carcinoma development, prognosis, and portal hypertension in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis patients. *Hepatol Res.* 2020; 50: 1222-1233.
25. Alberti A, Piovesan S. Increased incidence of liver cancer after successful DAA treatment of chronic hepatitis C: Fact or fiction? *Liver Int.* 2017; 37: 802-808.
26. Muzica CM, Stanciu C, Huiban L, et al. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral hepatitis C virus therapy: A debate near the end. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 6770-6781.
27. Janjua NZ, Wong S, Darvishian M, et al. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk. *J Viral Hepat.* 2020; 00:1-13 (epub ahead of printing).
28. Reig M, Mariño Z, Perelló C, 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.
29. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65: 1070-1071.
30. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol.* 2016; 65: 856-858.
31. Ravi S, Axley P, Jones D, et al. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2017; 152: 911-912.
32. 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(2): 345–52.
33. Guarino M, Sessa A, Cossiga V, Morando F, Caporaso N, Morisco F, et al. Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: A few lights and many shadows. *World J Gastroenterol.* 2018 Jun 28;24(24):2582–95.
 34. Hu W, Zhang C, Shi JJ, Zhang JY, Wang FS. Hepatitis C: milestones from discovery to clinical cure. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 59.
 35. Ward JW. The Nobel Prize for discovery of HCV is a call to end hepatitis. *Lancet.* 2020; 396 (10264): 1733.
 36. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 37. Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 60.
 38. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(3): 182-190.
 39. Karimi SE, Bayani A, Higgs P, et al. Prevalence and high risk behaviours associated with HCV testing among people who inject drugs: a systematic review and Meta-analysis. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2020; 15(1): 64.
 40. Rockstroh JK, Boesecke C. Hepatitis C Virus Treatment as Prevention: Challenges and Opportunities in Men Who Have Sex With Men. *J Infect Dis.* 2020; 222(Supplement_9): S782-S788.
 41. Jin F, Dore GJ, Matthews G, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; S2468-1253(20): 30303-4.
 42. Caragea DC, Mihailovici AR, Streba CT, et al. Hepatitis C Infection in Hemodialysis Patients. *Curr Health Sci J.* 2018; 44(2): 107-112.

43. Johannessen I, Danial J, Smith DB, et al. Molecular and epidemiological evidence of patient-to-patient hepatitis C virus transmission in a Scottish emergency department. *J Hosp Infect.* 2018; 98(4): 412-418.
44. Ruiz-Extremera Á, Díaz-Alcázar MDM, Muñoz-Gámez JA, et al. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0233528.
45. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio.PCDTHepatiteC_CP.pdf
46. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (Part 1): 329.
47. Craxì A, Cammà C. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005; 9(2): 329–46.
48. Janjua NZ, Chong M, Kuo M, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol.* 2017; 66 (3): 504–13.
49. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016; 65 (4): 727–33.
50. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER CC and CC cohorts). 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 (4): 734–40.
51. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol.* 2017; 66 (1): 236–7.
52. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J*

- Hepatol. 2016; 65 (4): 741–7.
53. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(7): 688–95.
 54. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(1): 160–8.
 55. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2017; 67 (5): 933–9.
 56. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals with and without pegylated interferon: A Belgian experience. *J Viral Hepat.* 2017; 24 (11): 976–81.
 57. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, et al. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47 (1): 104–13.
 58. Zeng Q-L, Li B, Zhang X-X, et al. Clinical Model for Predicting Hepatocellular Carcinomas in Patients with Post-Sustained Virologic Responses of Chronic Hepatitis C: A Case Control Study. *Gut Liver.* 2016; 10 (6): 955–61.
 59. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016; 65(6): 1272–3.
 60. Kolly P, Waidmann O, Vermehren J, Moreno C, Vögeli I, Berg T, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment: A European multicentre study. *J Hepatol* 2017; 67 (4): 876–8.
 61. Benvegnù L, Alberti A. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in HCV infection. *Dig Dis Sci.* 1996; 41 (12 Suppl): 49S–55S.

62. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 May;142(6):1264–1273.
63. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015; 62 (3): 737-50.

11. ANEXOS

Anexo 1. Estudos avaliando incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes tratados com antivirais de ação direta.

Ref.	Revista , Ano	País	Desenho Estudo	Tamanho da Amostra	Seguimento médio em meses	Ocorrência do CHC (%)	Fatores de Risco
Conti et al	<i>J Hepatol</i> , 2016	Itália	Retrospectivo	207	6	3.1	Cirrose , CHILD B , Plaquetas baixas
Cheung et al	<i>J Hepatol</i> , 2016	Reino Unido	Prospectivo	406	18	5.4 no grupo com RVS e 11,3 no grupo sem RVS	Não avaliado
Kozbial et al	<i>J Hepatol</i> , 2016	Austria	Retrospectivo	16	Não descrito	6.6	Não avaliado
Cardoso et al	<i>J Hepatol</i> , 2016	Portugal	Retrospectivo	54	12	7.4	Não avaliado
Kanwal et al	<i>Gastroenterology</i> , 2017	Estados Unidos	Retrospectivo	22500	Não descrito	1.2 Geral sendo 0,9 no grupo	Cirrose e uso de

Ref.	Revista , Ano	País	Desenho Estudo	Tamanho da Amostra	Seguimento médio em meses	Ocorrência do CHC (%)	Fatores de Risco
						com RVS e 2,9 no grupo sem RVS	álcool
Zeng et al	<i>J Hepatol</i> , 2016	China	Retrospectivo	21	15	0	Não avaliado
Calleja et al[14]	<i>J Hepatol</i> , 2017	Espanha	Retrospectivo	3325	18	0.93	Não avaliado
Ioannou et al	<i>J Hepatol</i> , 2017	Estados Unidos	Retrospectivo	21948	18	2 Geral sendo 1,4 no grupo com RVS e 8,1 no grupo sem RVS	Não avaliado
Mettke et al	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2017	Alemanha	Prospectivo	158	15	3.7 e 7,6 no grupo não tratado com DAAs	MELD e Alfa- Fetoproteína

Ref.	Revista , Ano	País	Desenho Estudo	Tamanho da Amostra	Seguimento médio em meses	Ocorrência do CHC (%)	Fatores de Risco
Nakao et al	<i>J Hepatol</i> , 2017	Japão	Retrospectivo	242	15	2.8	Não avaliado
Calvaruso et al	<i>Gastroenterology</i> , 2018	Itália	Prospectivo	2249	14	3.5 sendo 2,9 em um ano	Albumina baixa , ausência de RVS e plaquetas baixas

Anexo 2. Características dos 21 pacientes que desenvolveram carcinoma hepatocelular.

N	Sexo	Idade	MELD	Plaquetas	RVS	CTP	BCLC	Albumina	AFP*
1	M	57	15	73.000	Sim	B	C	3,0	2.108
2	F	66	8	70.000	Sim	A	0	4,1	2,7
3	M	48	18	81.000	Não	C	C	2,9	261.697
4	F	62	11	120.000	Sim	A	A	4,3	4,9
5	M	72	10	128.000	Sim	A	C	4,5	1,4
6	F	74	9	114.000	Sim	B	0	2,7	17,6
7	M	63	15	70.000	Sim	B	0	3,7	5,6
8	M	56	8	94.000	Sim	A	0	4,2	9,5
9	M	57	15	84.000	Sim	C	C	3,5	2108
10	M	60	9	31.000	Sim	A	A	3,2	460
11	F	86	11	67.000	Não	A	C	3,3	36
12	M	77	8	97000	Sim	A	A	4,3	13,4
13	M	53	8	30.000	Sim	A	C	3,4	1729
14	F	58	9	78.000	Sim	A	A	3,0	290
15	F	61	12	71.000	Sim	A	B	3,3	20.677
16	F	56	8	94.000	Sim	A	A	4,2	9,5
17	M	63	11	89.000	Não	A	A	3,2	370
18	M	69	11	42.000	Sim	A	A	4,1	432
19	F	64	9	36.000	Sim	A	A	4,4	167
20	M	68	10	64.000	Sim	A	A	3,1	185
21	M	55	10	58.000	Sim	B	A	3,2	224

Abreviaturas: MELD = do inglês *model for endstage liver disease*; RVS = resposta sustentada virológica; CTP = escore Child-Turcotte-Pugh; BCLC = do inglês Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP* = alfa-fetoproteína no momento do diagnóstico do CHC