



## HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı: 229

Hazırlayan: Erman Mercan

### Hepatit B ilişkili Hepatoselüler Karsinomda Tenofovir, Entekavir 'den Daha İyi Prognoz ile İlişkilidir

#### Tenofovir Is Associated With a Better Prognosis Than Entecavir for Hepatitis B Virus–Related Hepatocellular Carcinoma

Chung SW, Um HJ, Choi WM, Choi J, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC

Clinical Gastroenterology and Hepatology Temmuz 2024. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.07.013>

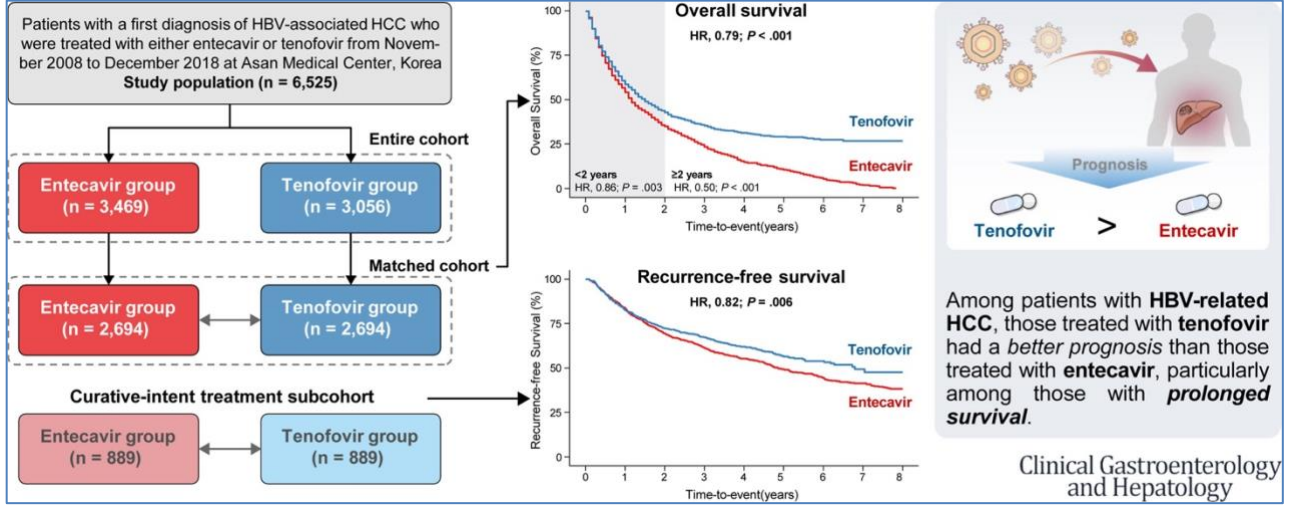
**Giriş:** Nükleoz(t)id analoglarının (NA) kullanılmaya başlamasıyla Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında Hepatoselüler Karsinom (HSK) gelişme riski önemli derecede azalmıştır. Ancak tedavi sürecinde de rezidü oranda bir risk devam etmektedir. Üçüncü jenerasyon NA'ları, entekavir (ETV) ve tenofovir (TVF) bazlı tedaviler, yüksek etkinlik ve düşük direnç profilleri nedeniyle KHB hastalarında primer tedavi seçenekleri olarak önerilmektedir. Bu çalışmada, ETV ve TVF'nin HSK prognozu üzerine etkileri, üçüncü basamak bir hastanedeki HBV ilişkili HSK tanısı konulmuş hasta grubunda, hastalığın evresi ve başlangıç tedavi modalitesinden bağımsız olarak detaylıca karşılaştırılmıştır.

**Çalışma tasarımı:** Kasım 2008 ile Aralık 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak merkezde TVF veya ETV ile tedavisi alan HBV ilişkili HSK hastaları değerlendirilmiştir. HSK tanısı, uluslararası rehberlere uygun olarak, histolojik olarak veya tipik görüntüleme bulguları ile konulmuştur. Daha önce ETV veya TVF dışında tedavi alan hastalar, eşlik eden HCV veya HIV enfeksiyonu olanlar, yoğun alkol tüketimi olanlar (erkeklerde 210 gr/haftadan, kadınlarda 140 gr/haftada daha fazla), eş zamanlı olarak hem ETV hem TVF kullanan hastalar, HSK tanısı konulduktan 3 ay sonra TVF veya ETV tedavisi başlanan hastalar dahil edilmemiştir. Toplam 6525 hasta dahil edilmiştir. Bu grup içinde, küratif amaçlı (RFA veya rezeksiyon gibi) tedavi uygulanan hastalar için alt grup oluşturulmuştur. Başlangıç HSK tedavi seçimi, hastanın bireysel klinik özellikleri (karaciğer fonksiyonları ve tümör statüsü) göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Birincil sonlanım noktası, toplam sağkalımdır (OS). Buna ek olarak, karaciğer ilişkili mortalite ayrıca değerlendirilmiştir. İndeks tarih, HSK tanısı konulduğu tarihtir. Hastalar

bu tarihten itibaren ölüm veya son takip tarihine kadar izlenmiştir. Sub-kohort incelemesinde küratif tedavi uygulanmış hastalarda rekürrens gelişmeksizin sağkalım (RFS) ve toplam sağkalım (OS) analiz edilerek iki ilaç arasında karşılaştırma yapılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 6525 hastanın, 3469'u (%53,2) ETV ile; 3056'sı (%46,8) TVF ile tedavi edilmiştir. Her iki ilaç grubunda ortalama yaş 54,5 olup ETV grubunda hastaların %81,3'ü, TVF grubunda %81,7'si erkektir. ETV alan grupla karşılaştırıldığında TVF grubunda anlamlı olarak daha yüksek; HBV DNA düzeyi (median 2.3 vs. 3.3 log<sub>10</sub> IU/mL), AST (median 42.0 vs. 46.0 IU/L), AFP (median 41.1 vs. 62.0 ng/mL), PIVKA-II (median 84.0 vs. 139.0 mAU/mL), daha büyük tümör boyutu (median 3.0 vs. 3.5 cm), daha yüksek oranda portal ven invazyonu (21.9% vs. 25.1%), ve daha ileri BCLC evresine sahip oldukları görülmüştür. PS (propensity score) eşleştirilmesinden sonra iki grubun bazal özellikleri dengelendiğinde her grupta 2694 hasta olmuştur. Tüm kohortta medyan 3 yıllık takipte (IQR: 0,9-5,2), ETV grubunda 1432 (%41,2), TVF grubunda 1056 (%34,6) ölüm gerçekleşmiştir. OS, TVF grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (aHR: 0,79, p<.001). 2488 ölümün, 2270'i (%91,2) karaciğer ilişkili mortalitedir. Karaciğer ilişkili mortalite kıyaslandığında da TVF grubunda, ETV kıyasla daha iyi sonuç elde edilmiştir (aHR: 0,83; p: <.001). PS eşleştirilmiş kohortta, ortalama 3 yıllık takipte, ETV grubunda 1161 (%43,1) ve TVF grubunda 877 (%32,6) mortalite gözlenmiştir. ETV grubunda 1044 hasta (%89,9), TVF grubunda 822 (%93,7) hastada mortalite karaciğer ilişkilidir. Tutarlı olarak, TVF alan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm (HR: 0,77, p<.001) ve karaciğer ilişkili ölüm (HR: 0,79, p<.001) daha az görülmüştür. Her iki grupta sağkalım eğrilerinde ikinci yıl noktasından sonra mortalite riski belirgin olarak ayrıştığından, HSK tanısı konulduktan sonraki iki yıl içinde veya ikinci yılda sonraki mortalite riski ayrıca karşılaştırılmıştır. Tüm kohortta, HSK tanısı konulduktan sonraki hem ilk iki yıl içinde hem de ikinci yıldan sonra TVF grubu daha düşük mortalite sergilemekle beraber özellikle ikinci yıldan sonra daha belirgin farklılık gözlenmektedir (iki yıl içinde aHR: 0,89, p=.009; ikinci yıldan sonra aHR: 0,48, p<.001). Bu sonuçlar, PS eşleştirilmiş kohort grubunda tutarlıdır (iki yıl içinde aHR: 0,86, p=.003; ikinci yıldan sonra aHR: 0,50, p<.001). Daha önce tanımlanmış alt grup analizlerine göre, çoğu alt grupta TVF grubunda daha yüksek sağkalım yönünde trend gözlenmiştir. Ancak daha kötü bazal karaciğer fonksiyonları olan grupta (CTP sınıf B veya C veya ALBI grade 3) iki ilaç arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. BCLC evresine göre sınıflandırıldığında, çok erken veya erken evrelerde (HR: 0,54, p<.001), orta evrede (HR: 0,75, p=.01) ve ileri ya da terminal evrede (HR: 0,88, p=.03) olmak üzere TVF grubunda daha iyi sağkalım gözlenmiştir. Küratif amaçlı tedavi (RFA veya cerrahi rezeksiyon) uygulanan toplam 2411 hastanın 1119'unda (%46,4) HSK rekürrensi olmuştur. Bazalde, ETV grubuna kıyasla, TVF grubunda hastaların HBV DNA düzeyi daha yüksek (median 0.0 vs. 2.7 in log<sub>10</sub> IU/mL), AST yüksek hasta oranı daha fazla (>40 IU/L; 30.8% vs. 35.1%), tümör boyutu daha büyük (median 2.4 vs. 2.7 cm), BCLC evresi daha ileridir. TVF grubunda uzamış sağkalım (aHR: 0,55, p<.001) ve rekürrens olmaksızın sağkalım (aHR: 0,85, p=.009) şansı daha iyidir. Bu sonuçlar PS eşleştirilmiş kohortta da tutarlıdır (OS: HR: 0,58, p <.001; RFS: HR: 0,82; p=.006).

**Sonuç:** Bu çalışmada, TVF alan HBV ilişkili HSK hastalarında ETV alan hastalara kıyasla daha iyi prognoz gözlenmiştir ve ortalama sağkalımdaki farklılık 2.yıldan sonra daha da belirgin hale gelmektedir. Bu eğilim, küratif amaçlı tedavi edilen hastalarda da gözlenmiş olup; RFS ve OS, TVF alan hastalarda daha iyidir. Bununla beraber, beklenen yaşam süresi kısa olan (ileri evre HSK veya dekompanse siroz gibi) hastalarda farklılık gözlenmemiştir.



Bu bülten Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır.

Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir.

Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir.

TKAD adına sahibi: Zeki Karasu (Başkan)

Bülten editörü: Gupse Adalı