

# Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue

Changqing Zhao, Mingjuan Jin, Richard Hieu Le, Michael Huan Le, Vincent Lingzhi Chen, Michelle Jin, Grace Lai-Hung Wong, Vincent Wai-Sun Wong, Young-Suk Lim, Wan-Long Chuang, Ming-Lung Yu, Mindie H. Nguyen

## Περίληψη άρθρου

**Εισαγωγή & Σκοπός:** Η επιτήρηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση και μακροχρόνια επιβίωση. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση του βαθμού συμμόρφωσης (adherence) της επιτήρησης του ΗΚΚ.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus και αναζήτηση περιλήψεων σχετικών μελετών σε μεγάλα ηπατολογικά συνέδρια. Όλες οι αναζητήσεις και εξαγωγές δεδομένων πραγματοποιήθηκαν ανεξάρτητα από δύο συγγραφείς. Η ανάλυση έγινε με μοντέλα random-effects και με πολυπαραγοντική μετα-ανάλυση πανιδρόμησης (multivariate meta-regression).

**Αποτελέσματα:** Συνολικά 22 μελέτες (n = 19,511) πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής (πρωτότυπες μη παρεμβατικές μελέτες σε πληθυσμούς με διαγνωσμένη κίρρωση είτε με χρόνια ηπατίτιδα Β ή χρόνια ηπατίτιδα C και προχωρημένη ίνωση, υπο δοκιμασίες και διαστήματα ΗΚΚ επιτήρησης). Ο συνολικός ρυθμός συμμόρφωσης ήταν 52% (95% CI 38%-66%). Οι ρυθμοί συμμόρφωσης ήταν σημαντικά υψηλότεροι σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου, στις Ευρωπαϊκές έναντι των Β. Αμερικανικών μελετών, σε προγράμματα επιτήρησης ανά διαστήματα λιγότερα των 12 μηνών σε σύγκριση με ετήσια προγράμματα επιτήρησης, και σε προοπτικές έναντι αναδρομικών μελετών (71%, 95% CI 64%-78% vs 39%, 95% CI 26%-51%,  $P < .001$ ). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών σε όλες τις ανωτέρω

αναλύσεις ήταν σημαντική ( $P < .001$ ). Μόνο ο σχεδιασμός της μελέτης (αναδρομικές έναντι προοπτικών μελετών) είχε στατιστική σημαντικότητα σε ένα πολυπαραγοντικό meta-regression μοντέλο ( $P < .05$ ) και θα μπορούσε να ευθύνεται για ορισμένες από τις ανωτέρω διαφορές.

**Συμπεράσματα:** Η συνολική προσκόλληση στα προγράμματα επιτήρησης του ΗΚΚ ήταν κατώτερη του επιθυμητού, εκτιμώμενη στο 52%, χωρίς σημαντικές διαφορές βάσει της αιτιολογίας της ηπατικής νόσου ή προέλευσης της μελέτης σε πολυπαραγοντική μετα-ανάλυση παλινδρόμησης. Περαιτέρω έρευνα και εκπαιδευτικές προσπάθειες απαιτούνται προκειμένου να βελτιωθεί ο ρυθμός προσκόλλησης στα προγράμματα επιτήρησης του ΗΚΚ.

#### **Σχόλιο άρθρου:**

Στη συστηματική ανασκόπηση των Zhao et al. στο τεύχος Μαρτίου του Liver International αναλύονται δεδομένα 22 μη παρεμβατικών μελετών των προγραμμάτων επιτήρησης του ΗΚΚ. Αναδεικνύεται συνολικός ρυθμός 52% τήρησης των προγραμμάτων επιτήρησης ΗΚΚ, ποσοστό μάλλον απογοητευτικό αν λάβει κανείς υπόψιν την αναγνωρισμένη θετική επίδραση των προγραμμάτων αυτών στην πρώιμη ανίχνευση του ΗΚΚ, στην εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπειών και στη επιβίωση των ασθενών<sup>1</sup>. Τα χαμηλά αυτά ποσοστά προσκόλλησης ενδεχομένως εξηγούν και γιατί μόνο το ένα τρίτο ασθενών με ΗΚΚ διαγιγνώσκονται σε προσυμπτωματικό στάδιο, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση των Jin et al σε 20,349 ασθενείς<sup>2</sup>.

Η υποανάλυση ανέδειξε σημαντικές διαφορές ως προς τη συμμόρφωση στα προγράμματα επιτήρησης βάσει της αιτιολογίας της ηπατικής νόσου, της περιοχής προέλευσης (υψηλότερα ποσοστά επιτήρησης σε Ευρωπαϊκές μελέτες), των διαστημάτων επιτήρησης (υψηλότεροι ρυθμοί επιτήρησης σε προγράμματα με βραχύτερα μεσοδιαστήματα), της μεθόδου επιτήρησης (υψηλότεροι ρυθμοί επί συνδυασμού απεικόνισης και AFP έναντι μόνο απεικόνισης) και του σχεδιασμού της μελέτης (υψηλότεροι ρυθμοί σε προοπτικές έναντι αναδρομικών μελετών). Οι διαφορές ωστόσο αυτές αποδίδονται στη σημαντική ετερογένεια των μελετών, ενώ

η πολυπαραγοντική μετα-ανάλυση παλινδρόμησης ανέδειξε ως μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα που επιδρά στα ποσοστά εφαρμογής των προγραμμάτων επιτήρησης το σχεδιασμό της μελέτης.

Στα πλαίσια βελτίωσης των χαμηλών αυτών ρυθμών τήρησης των προγραμμάτων επιτήρησης του ΗΚΚ, μια σειρά μελέτων έχουν αναδείξει παρεμβάσεις στο σχεδιασμό των προγραμμάτων που μπορούν να βελτιώσουν τα ανωτέρω ποσοστά. Οι Goldberg et al. ανέδειξαν ότι ο προγραμματισμός απεικονιστικού επανελέγχου σε διάστημα μικρότερο των 6μήνων από την τελευταία κλινική εκτίμηση σχετιζόταν με υψηλότερα ποσοστά τήρησης των προγραμμάτων<sup>3</sup>, ενώ οι Beste et al. ανέδειξαν σημαντική βελτίωση των ποσοστών επιτήρησης με τη χρήση προγράμματος κλινικής υπενθύμισης<sup>4</sup>. Τέλος, η πλέον σημαντική ίσως παράμετρος είναι η επαρκής εκπαίδευση και ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας προκειμένου να επιτευχθούν υψηλοί ρυθμοί προσκόλλησης στα προγράμματα. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Dalton-Fitzgerald et al. η οποία ενώ ανέδειξε ότι ενώ το 90% των ιατρών πρωτοβάθμιας υγείας θεωρούσαν ότι η επιτήρηση του ΗΚΚ ήταν δικό τους καθήκον, υπήρχε σημαντική απόκλιση μεταξύ των γνώσεων και κλινικών πρακτικών και των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών<sup>5</sup>. Επομένως, η εκπαίδευση/ ευαισθητοποίηση των παρόχων υγείας, η εφαρμογή 'πυκνότερων' προγραμμάτων επιτήρησης και η χρήση των διαθέσιμων στις μέρες εφαρμογών υπενθύμισης μπορούν να βελτιώσουν του ρυθμούς τήρησης των προγραμμάτων επιτήρησης του ΗΚΚ, με τις αναγνωρισμένες θετικές επιδράσεις στην έκβαση των ασθενών.

**Link άρθρου:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834146>

#### **Σχετική βιβλιογραφία:**

1. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS medicine* 2014;11:e1001624.6.
2. Jin M, Le RH, Jin M, et al. Only One-Third of Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC) Were Diagnosed By Screening, Surveillance, or Without Symptoms: A Meta-Analysis of 40 Studies and 20,349 Patients With Diverse Underlying Liver Disease and World Regions. *J Hepatol* 2016;64:S336.

3. Goldberg DS, Taddei TH, Serper M, et al. Identifying barriers to hepatocellular carcinoma surveillance in a national sample of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:864-74.
4. Beste LA, Ioannou GN, Yang Y, et al. Improved surveillance for hepatocellular carcinoma with a primary care-oriented clinical reminder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:172-9.
5. Dalton-Fitzgerald E, Tiro J, Kandunoori P, et al. Practice patterns and attitudes of primary care providers and barriers to surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:791-8.e1.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**