

Impact of surveillance for hepatocellular carcinoma on survival in patients with compensated cirrhosis

Ju Dong Yang, Ajitha Mannalithara, Andrew J. Piscitello, John B. Kisiel, Gregory J. Gores, Lewis R. Roberts, W. Ray Kim

Περίληψη άρθρου:

Η επιτήρηση για τον Ηπατοκυτταρικό Καρκίνο (ΗΚΚ) συστήνεται στους κίρρωτικούς ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε το εύρος της ανταγωνιστικής επίδρασης του κινδύνου ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης στο όφελος της επιτήρησης του ΗΚΚ, διερευνώντας την επίδραση της διαθεσιμότητας μεταμόσχευσης ήπατος (liver transplantation –LTx) και του ρυθμού ρήξης της αντιρρόπησης στο όφελος επιβίωσης από την επιτήρηση του ΗΚΚ. Κατασκευάσαμε ένα multistate Markov μοντέλο προσομοίωσης μιας σειράς ασθενών ηλικίας 50 ετών, με αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πρωταρχική έκβαση που μας ενδιέφερε ήταν η ολική θνησιμότητα και η ειδική, για τον ΗΚΚ, θνησιμότητα. Τα βασικά δεδομένα καταχώρησης ήταν η επίπτωση του ΗΚΚ, η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων, και η θνητότητα της ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης. Οι θεραπευτικές επιλογές που περιελήφθησαν στο μοντέλο ήταν η μεταμόσχευση ήπατος, η ηπατεκτομή και ο καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες. Στο βασικό σενάριο, η LTx θα ήταν διαθέσιμη να αποτρέψει/προλάβει το θάνατο σε συγκεκριμένο ποσοστό ασθενών. Απουσία ΗΚΚ επιτήρησης, 68.2% των ασθενών της κοόρτης θα καταλήξουν σε 15 χρόνια, και εξ αυτών το 25.1% θα πεθάνει από ΗΚΚ και το 43.6% από ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης. Με την επιτήρηση, η διάμεση επιβίωση βελτιώθηκε από 10.4 στα 11.2 έτη. Ο αριθμός των ατόμων υπό επιτήρηση που απαιτούνται για να μειωθούν κατά ένας οι θάνατοι όποιας αιτιολογίας και οι ειδικοί για το ΗΚΚ θάνατοι, σε ορίζοντα 15ετίας, ήταν 28 και 18 αντιστοίχως. Σε αναλύσεις ευαισθησίας, η επίπτωση του ΗΚΚ και η πρόοδος της κίρρωσης, είχαν την ισχυρότερη επίδραση στο όφελος της επιβίωσης, ενώ η διαθεσιμότητα της LTx είχε αμελητέα επίδραση. *Συμπέρασμα:* η επιτήρηση του ΗΚΚ ελαττώνει τόσο την ολική όσο και την ειδική για τον ΗΚΚ θνησιμότητα σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση,

ανεξάρτητα από τη διαθεσιμότητα μεταμόσχευσης ήπατος. Επιπλέον, η επίπτωση του ΗΚΚ και η ευαισθησία των δοκιμασιών επίπτωσης έχουν επίσης επίδραση στο όφελος της επιτήρησης. (HEPATOLOGY 2018;68:78-88).

Σχόλιο άρθρου

Η επιτήρηση των κίρρωτικών ασθενών για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) με υπερηχογράφημα ήπατος και/ή α-φетоπρωτεΐνη αποτελεί κοινή κλινική πρακτική, η οποία συστήνεται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες των ηπατολογικών εταιρειών. Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της επιτήρησης του ΗΚΚ δεν είναι τεκμηριωμένα, καθώς θα απαιτούνταν μεγάλες, ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες που θα συγκρίνουν τη μακροχρόνια έκβαση της ομάδας ΗΚΚ επιτήρησης με την ομάδα ελέγχου (μη επιτήρησης του ΗΚΚ). Ο σχεδιασμός ωστόσο μιας τέτοιας μελέτης εγείρει το ηθικό ζήτημα της μη επιτήρησης μίας ομάδας ασθενών (ελέγχου) για την πιθανή ανάπτυξη του ΗΚΚ.

Προσπαθώντας να απαντήσουν στην αδυναμία διενέργειας in vivo συγκριτικής μελέτης, οι Yang et al. ανέπτυξαν ένα μαθηματικό (multistate Markov) μοντέλο προσομοίωσης για να εκτιμήσει την πιθανή επίδραση της ΗΚΚ επιτήρησης στην ολική και σχετιζόμενη με το ΗΚΚ θνησιμότητα. Λαμβάνοντας υπόψιν παραμέτρους όπως το στάδιο της κίρρωσης, το ρυθμό προόδου της κίρρωσης και ρήξης αντιρρόπησης, το στάδιο του ΗΚΚ κατά τη διάγνωση, την ευαισθησία των μεθόδων επιτήρησης, τις επιπλοκές της θεραπείας, την πιθανότητα υποτροπής μετά τη θεραπεία και την πιθανότητα ένταξης στη λίστα μεταμόσχευσης, το μοντέλο ανέδειξε όφελος επιβίωσης από την επιτήρηση του ΗΚΚ σε 50χρονους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, σε ορίζοντα 15ετίας (διάμεση επιβίωση 11.2 έναντι 10.4 ετών). Σύμφωνα δε με τη μελέτη, απαιτείται η επιτήρηση 28 ασθενών προκειμένου να αποφευχθεί ένας θάνατος όποιας αιτιολογίας και 18 ασθενών για την αποφυγή ενός θανάτου οφειλόμενου στον ΗΚΚ.

Η ενδιαφέρουσα επομένως μελέτη των Yang et al. ενισχύει την ισχύουσα κλινική πρακτική της επιτήρησης του ΗΚΚ, φέρει ωστόσο μια σειρά μειονεκτημάτων που περιορίζουν την ισχύ των αποτελεσμάτων. Ως ένα μοντέλο εξομοίωσης του σήμερα, δε δύναται να συνυπολογίσει τη μελλοντική επίδραση νεότερων κλινικών πρακτικών (όπως είναι η χρήση των DAAs, ο έλεγχος της HBV με τα σύγχρονα

αντικατάστατα φάρμακα) στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου και στην επίπτωση του ΗΚΚ, παράμετροι, οι οποίες όπως φαίνεται από τη μελέτη έχουν την ισχυρότερη επίδραση στο όφελος επιβίωσης από την επιτήρηση. Η βελτίωση αυτών των παραμέτρων στο μέλλον ενδεχομένως θα περιορίσει το όφελος επιβίωσης και θα αυξήσει τον αριθμό ασθενών που πρέπει να ελεγχθούν προκειμένου να έχουμε κλινικό όφελος. Επιπλέον, η μελέτη δε λαμβάνει υπόψιν το κόστος (οικονομικό και ψυχολογικό) της επιτήρησης του ΗΚΚ, ενώ χρησιμοποιεί μια μάλλον αισιόδοξη εκτίμηση της δυνατότητας πρώιμης ανίχνευσης ΗΚΚ (60-80%) με υπερηχογράφημα σε σχέση με ότι αναφέρεται στη βιβλιογραφία, ιδίως στο ολοένα και μεγαλύτερο ποσοστό κίρρωτικών NAFLD ασθενών.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη των Yang et al. του τεύχους Ιουλίου του *Hepatology*, ενισχύει τη σκοπιμότητα της κοινής κλινικής πρακτικής επιτήρησης των κίρρωτικών ασθενών για την ανάπτυξη ΗΚΚ, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα του μαθηματικού αυτού μοντέλου εξομοίωσης να μπορέσουν να αποκτήσουν το υψηλό επίπεδο ένδειξης (level of evidence) των *in vivo* μελετών.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29594>

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