

# **Minimal increases of serum alpha-foetoprotein herald HCC detection in Caucasian HBV cirrhotic patients under long-term oral therapy**

Alessandro Loglio, Massimo Iavarone, Mauro Viganò, Annalisa Orenti, Floriana Facchetti, Ivan Cortinovis, Giovanna Lunghi, Ferruccio Ceriotti, Vincenzo Occhipinti, Mariagrazia Rumi, Angelo Sangiovanni, Massimo Colombo, Pietro Lampertico

## **Περίληψη άρθρου**

### **Εισαγωγή & Σκοποί**

Σε Καυκάσιους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση οφειλόμενη σε HBV λοίμωξη, ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) παραμένει παρά τη μακροχρόνια θεραπεία με νουκλεο(τ)σιδικά ανάλογα (Nucleo(s)tide analogues-NUCs). Στην επιτήρηση του πληθυσμού αυτού με σταθερά φυσιολογικές τρανσαμινάσες λόγω των NUCs, η προστιθέμενη αξία της παρακολούθησης της (alpha-foetoprotein -AFP) του ορού δεν έχει καθορισθεί.

### **Μέθοδοι**

Διακόσιοι πενήντα οκτώ Καυκάσιοι ασθενείς με αντιρροπούμενη HBV κίρρωση, χωρίς ΗΚΚ, που ξεκίνησαν θεραπεία με τενοφοβίρη ή εντακαβίρη ενώ είχαν φυσιολογικές τιμές AFP ορού ( $\leq 7$  ng/mL) κατά την αρχική εκτίμηση ή εντός του πρώτου χρόνου θεραπείας, υπεβλήθησαν σε επιτήρηση του ΗΚΚ με ανά 6μηνο υπερηχογραφική εκτίμηση και μέτρηση της AFP ορού.

### **Αποτελέσματα**

Κατά τη διάρκεια 96 (18-120) μηνών αντικής θεραπείας, συνελέγησαν 3947 τιμές της AFP, και η διάμεση τιμή της AFP ήταν 2 ng/mL. Τριάντα πέντε ασθενείς ανέπτυξαν ΗΚΚ με μια συνολική 8ετή αθροιστική επίπτωση 14% (ετήσια επίπτωση 2%). Η επίπτωση του ΗΚΚ αυξήθηκε παράλληλα με την αύξηση της AFP: 24%, 36%, 64% και 92% για υπέρβαση επίπεδων AFP 2, 4, 6 και 7 ng/mL για πρώτη φορά. Από τους 12 ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της AFP  $> 7$  ng/mL, 11 ανέπτυξαν ΗΚΚ και ένας είχε ηπατικές μεταστάσεις καρκίνου πνεύμονα. Συνολικά, μια τιμή

AFP > 7 ng/mL είχε 99.6% ειδικότητα, 31.4% ευαισθησία, 91.7% θετική προγνωστική αξία, 90.2% αρνητική προγνωστική αξία, LR+ 70.1 και LR- 0.69 για ΗΚΚ; η άριστη αυτή ειδικότητα διατηρήθηκε έως και 18 μήνες πριν την ανίχνευση ΗΚΚ.

### **Συμπεράσματα**

Σε Καυκάσιους ασθενείς με HBV-αντιρροπούμενη κίρρωση υπό μακροχρόνια θεραπεία με NUCs, μια αύξηση της AFP άνω του 7 ng/mL εμφανίζει άριστη ειδικότητα, προαναγγέλοντας την ανάπτυξη HCC εντός 1 έτους.

### **Σχόλιο άρθρου**

Οι Loglio et al. στο τεύχος Οκτωβρίου του *Liver International*, επαναφέρουν στο προσκήνιο την προγνωστική αξία της AFP στην επιτήρηση του ΗΚΚ, ενός δείκτη που τα τελευταία χρόνια, λόγω της χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας του, δεν περιλαμβάνεται στις ισχύουσες οδηγίες επιτήρησης του ΗΚΚ<sup>1,2</sup>.

Οι ερευνητές μελέτησαν έναν πληθυσμό 258 HBV ασθενών, ομοιογενή ως προς την εθνικότητα, το στάδιο της ηπατικής νόσου (αντιρροπούμενη κίρρωση), το είδος της αντικής θεραπείας (εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη), τη μεθοδολογία επιτήρησης του ΗΚΚ, και τις βασικές – φυσιολογικές- τιμές AFP. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της κοόρτης, υπερέβαινε τα 8 έτη, αποτελώντας την πλέον μακροχρόνια, ως προς το διάστημα παρακολούθησης, σχετική μελέτη.

Η μελέτη αναδεικνύει ότι αύξηση της AFP >7ng/ml σε HBV κίρρωτικούς ασθενείς με προηγουμένως χαμηλά βασικά επίπεδα AFP λόγω της χρόνιας αντικής αγωγής, προαναγγέλει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη ΗΚΚ εντός του επόμενου χρόνου. Ακόμα και μικρότερες αυξήσεις της AFP, που δεν υπερέβαιναν το όριο του 7 ng/ml επίσης σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ στο μέλλον (θετική προγνωστική αξία 91.7%). Η εξαιρετική ειδικότητα του ανωτέρω ορίου, δε συνοδεύεται ωστόσο και από αντίστοιχη ευαισθησία, καθώς και στην παρούσα μελέτη μόλις 3 στους 10 ασθενείς που ανέπτυξαν ΗΚΚ είχαν AFP>7ng/ml, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη συνδυασμού της AFP με άλλες στρατηγικές πρώιμης διάγνωσης ΗΚΚ.

Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων, σε έναν επιλεγμένο, ομοιογενή πληθυσμό κίρρωτικών HBV ασθενών με φυσιολογικά βασικά επιπέδα AFP, συνεπεία της καταστολής της φλεγμονής από τα NUCs, η ανά 6μηνο παρακολούθηση των τιμών της AFP αποτελεί μια οικονομική και εύκολα διαθέσιμη στρατηγική επιτήρησης του ΗΚΚ που μπορεί να συμπληρώσει τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Απαιτούνται ωστόσο πρόσθετες μελέτες επανεκτίμησης της AFP, ως στρατηγικής επιτήρησης του ΗΚΚ, τόσο στον HBV πληθυσμό, όσο και σε άλλους επιλεγμένους πληθυσμούς κίρρωτικών ασθενών.

**Link άρθρου:** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14197>

**Σχετική βιβλιογραφία:**

1. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-943.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-1022.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας**