

Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials

Quentin M. Anstee, Eric J. Lawitz, Naim Alkhoury, Vincent Wai-Sun Wong, Manuel Romero-Gomez, Takeshi Okanoue, Michael Trauner, Kathryn Kersey, Georgia Li, Ling Han, Catherine Jia, Lulu Wang, Guang Chen, G. Mani Subramanian, Robert P. Myers, C. Stephen Djedjos, Anita Kohli, Natalie Bzowej, Ziad Younes, Shiv Sarin, Mitchell L. Shiffman,, Stephen A. Harrison, Nezam H. Afdhal, Zachary Goodman, Zobair M. Younossi

Περίληψη άρθρου

Απαιτούνται ακριβείς μη επεμβατικές δοκιμασίες (noninvasive tests -NITs) που θα αντικαταστήσουν τη βιοψία ήπατος στην αναγνώριση προχωρημένης ίνωσης στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis-NASH). Αναλύσαμε τα δεδομένα αρχικής εκτίμησης (screening) από δύο μελέτες φάσης 3 της selonsertib, προκειμένου να εκτιμήσουμε την δυνατότητα των NITs στη διάκριση προχωρημένης ίνωσης. Κεντρικά εκτιμημένες βιοψίες από τις μελέτες STELLAR, που περιλάμβαναν ασθενείς με γεφυροποιοί ίνωση και αντιρροπούμενη κίρρωση σταδιοποιήθηκαν βάσει της NASH Clinical Research Network ταξινόμησης. Διερευνήσαμε συσχετίσεις μεταξύ σταδίου ίνωσης και των εξής NITs: του Nonalcoholic fatty liver disease Fibrosis Score (NFS), του Fibrosis-4 (FIB-4) δείκτη, του Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test και της εκτίμησης της ελαστικότητας ήπατος με vibration-controlled transient elastography (LS by VCTE). Η απόδοση των εξετάσεων αυτών στη διάκριση της προχωρημένης ίνωσης, είτε η καθεμία ξεχωριστά είτε σε συνδυασμούς, εκτιμήθηκε με Areas Under the Receiver Operating characteristic Curve (AUROCs) με 5πλή διασταυρούμενη επικύρωση (5-fold cross-validation) η οποία επαναλήφθηκε 100 φορές. Από τους 4,404 ασθενείς που αρχικά εκτιμήθηκαν στις μελέτες αυτές, 3,202 είχαν αξιολογήσιμα δεδομένα βιοψιών: 940 με F0-F2 ίνωση και 2,262 με F3-F4 ίνωση. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διάμεσων τιμών των NITs σε ασθενείς με F0-F2 και F3-F4 ίνωση: -0.972 έναντι 0.318 για NFS, 1.18 έναντι 2.20 για FIB-4, 9.22 έναντι 10.39 για ELF, και 8.8 έναντι 16.5 kPa για εκτίμηση της ελαστικότητας ήπατος με VCTE (all $P < 0.001$). Οι AUROCs κυμαίνονταν από 0.75 έως

0.80 στη διάκριση προχωρημένης ίνωσης. Ο FIB-4 δείκτης, ακολουθούμενος από την LS με VCTE ή το ELF test στις περιπτώσεις ενδιάμεσων τιμών (FIB-4 μεταξύ 1.3 και 2.67) διατήρησε μία αποδεκτή απόδοση κατά τη μείωση της συχνότητας ενδιάμεσων αποτελεσμάτων. *Συμπέρασμα:* μεταξύ ασθενών που εκτιμήθηκαν προς ένταξη στις κλινικές μελέτες, οι NITs είτε κατά μόνας είτε σε συνδυασμό, μπορούν να μειώσουν την ανάγκη βιοψίας ήπατος για τη διάκριση προχωρημένης ίνωσης στην NASH. Η προγνωστική αξία των δοκιμασιών αυτών στον έλεγχο του γενικού πληθυσμού απαιτεί επιβεβαίωση σε “real-world” πληθυσμό.

Σχόλιο άρθρου

Οι Anstee et al στο τεύχος Νοεμβρίου 2019 του Hepatology χρησιμοποιούν δεδομένα δυο μεγάλων, διεθνών, φάσης III μελετών (STELLAR-3, STELLAR-4) προκειμένου να εκτιμήσουν την επίδοση 4 μη επεμβατικών τεχνικών (FIB-4, NFS, ELF και ελαστογραφία ήπατος) στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης στην NAFLD, του κύριου προγνωστικού παράγοντα της νόσου¹. Η ανάλυση αναδεικνύει ικανοποιητική επίδοση των υπο εξέταση μεθόδων στη διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης βάσει των τιμών AUROC (Areas Under the Receiver Operating characteristic Curve) που κυμαίνονται μεταξύ 0,74- 0,80. Χρησιμοποιώντας τα όρια (cut-offs) της βιβλιογραφίας, η ελαστογραφία ήπατος εμφανίζει το χαμηλότερο ποσοστό μη καθορισμένης διάγνωσης έναντι των εξετάσεων αίματος (8% έναντι 43-51%) με το κόστος της χαμηλότερης ειδικότητας (71% έναντι 89-98%). Τεχνικές συμφωνίας δύο μεθόδων βελτίωσαν την ευαισθησία και την ειδικότητα (89-96% και 97-99% αντίστοιχα) με συνεπαγόμενη ωστόσο αύξηση των μη καθορισμένων διαγνώσεων στο 64-77% λόγω ασυμφωνίας των δοκιμασιών. Η εφαρμογή αντιθέτως, αλγορίθμων διαδοχικών εξετάσεων (FIB-4 αρχικά και στη συνέχεια ELF ή ελαστογραφία ήπατος) περιόρισε το ποσοστό μη καθορισμένης διάγνωσης στο 20-24% με επιδείνωση ωστόσο της ευαισθησίας η οποία μειώθηκε στο 69-77%.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει επομένως την ικανοποιητική ακρίβεια των εξετάσεων αίματος και της ελαστογραφίας ήπατος στην διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης στην NAFLD. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι ότι ο

δείκτης FIB-4 που χρησιμοποιεί απλές εξετάσεις/παραμέτρους διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη (αιμοπετάλια, AST, ALT) εμφανίζει παρόμοια επίδοση, βάσει της AUROC, με περισσότερο εξειδικευμένες δοκιμασίες όπως είναι η ελαστογραφία ήπατος ή το ELF test στη διάκριση της ίνωσης. Από κει και πέρα, η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε και στην NAFLD την αξία του συνδυασμού μη επεμβατικών δοκιμασιών (εξετάσεις αίματος και ελαστογραφία ήπατος) προκειμένου να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια των τεχνικών αυτών, με το κόστος της αύξησης του ποσοστού μη καθορισμένης διάγνωσης. Προκρίνει, τέλος, την ενδιαφέρουσα στρατηγική της διαδοχικής χρήσης δύο μη επεμβατικών τεχνικών στη διάγνωση της ίνωσης: μιας απλής και εύκολα διαθέσιμης εξέτασης αίματος αρχικά, όπως είναι ο FIB-4 δείκτης, ακολουθούμενης επί ενδιάμεσου αποτελέσματος από μια περισσότερο εξειδικευμένη εξέταση όπως είναι η ελαστογραφία και το ELF test βελτιώνοντας την ειδικότητα και διατηρώντας την ευαισθησία διάκρισης προχωρημένης ίνωσης.

Σημαντικός περιορισμός της μελέτης, που εμποδίζει τη γενίκευση των συμπερασμάτων, είναι η σύνθεση του πληθυσμού της μελέτης. Πρόκειται για πληθυσμό που εντάχθηκε σε μελέτες φάσης III, χαρακτηριζόμενο από υψηλή αναλογία ασθενών με προχωρημένη ίνωση. Δεν ανταποκρίνεται ως εκ τούτου στην σύνθεση του 'real world' NAFLD πληθυσμού που χαρακτηρίζεται από σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά προχωρημένης ίνωσης. Η διαφορετική αυτή σύνθεση του υπο εξέταση πληθυσμού εξηγεί και την άριστη θετική προγνωστική αξία των δοκιμασιών στην παρούσα μελέτη (>90%) με κόστος την πολύ χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία (40-60%) των δοκιμασιών αυτών, σε πλήρη αντίθεση με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετανάλυσης² (66% και >90% αντίστοιχα θετική και αρνητική προγνωστική αξία των δοκιμασιών)². Απαιτείται, ως εκ τούτου, επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών και σε μελέτες στον γενικό NAFLD πληθυσμό, προκειμένου να γενικευθούν τα ανωτέρω συμπεράσματα και σχεδιασθούν μη επεμβατικές στρατηγικές εκτίμησης της ίνωσης, και ενδεχομένως μελλοντικής θεραπείας της NAFLD.

Σχετική Βιβλιογραφία

1. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. HEPATOLOGY 2017;65:1557-1565.
2. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. HEPATOLOGY 2017;66:1486-1501.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30842>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας