

Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B

George V. Papatheodoridis, Vana Sypsa, George N. Dalekos, Cihan Yurdaydin, Florian Van Boemmel, Maria Buti, Jose Luis Calleja, Heng Chi, John Goulis, Spilios Manolakopoulos, Alessandro Loglio, Theodoros Voulgaris, Nikolaos Gatselis, Onur Keskin, Rhea Veelken, Marta Lopez-Gomez, Bettina E Hansen, Savvoula Savvidou, Anastasia Kourikou, John Vlachogiannakos, Kostas Galanis, Ramazan Idilman, Rafael Esteban, Harry LA Janssen, Thomas Berg, Pietro Lampertico.

Περίληψη

Εισαγωγή/ Σκοπός: Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, ακόμα κι έπειτα από 5 χρόνια από του στόματος θεραπεία, με συχνότητα που δύσκολα μπορεί να προβλεφθεί. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες και η ανάγκη παρακολούθησης διαφορετικών ομάδων ασθενών για ανάπτυξη ΗΚΚ.

Μέθοδοι: Από τους 1951 ενήλικες Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που συμπεριλήφθηκαν στην PAGE-B κοορτή, οι 1427 (73%) συμπλήρωσαν παρακολούθηση άνω των 5 χρόνων υπό θεραπεία και χωρίς ΗΚΚ. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 8.4 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης, σκορ εκτίμησης κινδύνου αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης για την εκτίμηση της επίπτωσης ΗΚΚ μετά τα 5 χρόνια θεραπείας.

Αποτελέσματα: Μεταξύ των 5 και 12 χρόνων παρακολούθησης, διαγνώστηκε ΗΚΚ σε 33 από 1427 ασθενείς (2.3%) με αθροιστική επίπτωση 2.4%, 3.2% και 3.8% στα 8, 10 και 12 χρόνια αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη ηλικία ή ηλικία άνω των 50 ετών, η παρουσία κίρρωσης κατά την έναρξη παρακολούθησης και τιμές ελαστογραφίας ήπατος ≥ 12 kPa τον 5ο χρόνο παρακολούθησης σχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Η επίπτωση ΗΚΚ ήταν μικρότερη

σε μη κίρρωτικούς ασθενείς συγκριτικά με τους εξαρχής κίρρωτικούς καθώς επίσης και σε ασθενείς με κίρρωση στην έναρξη θεραπείας και τιμές ελαστογραφίας ήπατος <12 kPa (τον 5^ο χρόνο) από τους εξαρχής κίρρωτικούς ασθενείς με τιμές ελαστογραφίας ήπατος \geq 12 kPa τον 5^ο χρόνο. Από τα δύο σκορ εκτίμησης κινδύνου που αναπτύχθηκαν, το CAGE-B score βασίστηκε στην ηλικία το 5^ο έτος παρακολούθησης και την παρουσία κίρρωσης στην έναρξη παρακολούθησης σε σχέση με την ηπατική δυσκαμψία τον 5^ο χρόνο και το SAGE-B score μόνο στην ηλικία και την τιμή ελαστογραφίας ήπατος τον 5^ο χρόνο παρακολούθησης (c-index=0.809-0.814, 0.805-0.806 όπως προέκυψε με τεχνική επανάθεσης). Και τα δύο σκορ πάντως παρουσίασαν 100% αρνητική προγνωστική αξία για ανάπτυξη ΗΚΚ στις ομάδες χαμηλού κινδύνου.

Συμπεράσματα: Σε καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ έπειτα από τα πρώτα 5 χρόνια αντικής θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία, την παρουσία κίρρωσης και την τιμή ελαστογραφίας ήπατος τον 5^ο χρόνο παρακολούθησης. Τα score CAGE-B και SAGE-B αποτελούν απλούς και αξιόπιστους δείκτες πρόβλεψης για την ανάπτυξη ΗΚΚ και την παρακολούθηση των ασθενών πέραν του 5^{ου} έτους θεραπείας.

Σύνοψη

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που σκοπό έχει να προβλέψει την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, και πέρα από τα 5 χρόνια θεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα (εντεκαβίρη και τενοφοβίρη). Στα πλαίσια της μελέτης, είναι σημαντικό ότι όχι μόνο ταυτοποιήθηκαν προγνωστικοί παράγοντες αλλά και αναπτύχθηκαν 2 επιπλέον απλά σκορ εκτίμησης κινδύνου για ΗΚΚ, το CAGE-B και SAGE-B σκορ, τα οποία με την 100% αρνητική προγνωστική αξία που προσφέρουν, προτείνουν την απαλλαγή από παρακολούθηση για πιθανή ανάπτυξη ΗΚΚ έπειτα από 5 χρόνια σε ομάδες χαμηλού κινδύνου.

Η μεγαλύτερη ηλικία, η παρουσία κίρρωσης κατά την έναρξη παρακολούθησης και/ή απόδειξη παρουσίας κίρρωσης τον 5^ο χρόνο με χρήση ελαστογραφίας αποτελούν τους πιο σημαντικούς παράγοντες για όσιμη ανάπτυξη ΗΚΚ. Ενδιαφέρον πάλι παρουσιάζει το εύρημα ότι όσιμη ανάπτυξη ΗΚΚ παρατηρήθηκε αποκλειστικά σε ασθενείς άνω των 50 ετών στο 5^ο έτος θεραπείας, γεγονός που

υποδηλώνει ότι ο υπολλειπόμενος κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ έπειτα από μερικά χρόνια καταστολής του ιικού πολλαπλασιασμού πιθανόν να σχετίζεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα Β και/ή τη γήρανση ηπατοκυττάρων, που φυσικά αφορούν μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.

Παρόλο που ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ ελαττώνεται έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με εντεκαβίρη (ETV)/ τενοφοβίρη (TDF) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη κίρρωση, παραμένει μεγαλύτερος από εκείνον που έχει εκτιμηθεί για μη κίρρωτικούς ασθενείς (κατά την έναρξη παρακολούθησης). Από μακροχρόνια παρακολούθηση ιστολογικών δεδομένων ασθενών σε εντεκαβίρη ή κυρίως τενοφοβίρη προκύπτει ότι αναστροφή της κίρρωσης είναι εφικτή περίπου στο 75% ασθενών που είχαν κίρρωση κατά την έναρξη θεραπείας. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο αν αυτή η ιστολογική αλλαγή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Πιθανή αναστροφή κίρρωσης όπως εκτιμήθηκε με ελαστογραφία ήπατος (τιμές ηπατικής δυσκαμψίας <12 kPa) παρατηρήθηκε σε παρόμοιο ποσοστό ασθενών της παρούσης μελέτης (71%) έπειτα από 5 χρόνια υπό θεραπεία με ETV/TDF.

Με βάση τα ανωτέρω, φαίνεται για πρώτη φορά ότι ασθενείς που παρουσίασαν αναστροφή της αρχικής κίρρωσης, όπως εκτιμήθηκε με τιμές ελαστογραφίας ήπατος, έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΗΚΚ έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας, συγκριτικά με ασθενείς που είχαν κίρρωση στην αρχή και δεν παρουσίασαν μεταβολή στην ελαστογραφία ήπατος έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας. Η μείωση αυτή του κινδύνου για ΗΚΚ παρουσιάζει ενδιαφέρον, αλλά τιμές ελαστογραφίας <12 kPa τον 5^ο χρόνο δε μπορούν από μόνες τους να τροποποιήσουν τις οδηγίες για ανάγκη παρακολούθησης των ανάλογων ασθενών εφόσον η μέση ετήσια επίπτωση ΗΚΚ μεταξύ του 5^{ου} και 10^{ου} έτους ήταν μεγαλύτερη από 0.2% (ποσοστό που θεωρείται το ελάχιστο αποδεκτό όριο που καθιστά την για παρακολούθηση για ΗΚΚ απαραίτητη με κριτήρια κόστους-αποτελεσματικότητας για ασθενείς που είτε είναι κίρρωτικοί είτε όχι). Χρειαζονται επομένως να ληφθούν υπόψιν επιπλέον χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών και πιθανότατα βιοδείκτες που θα μπορούσαν να αντικειμενοποιήσουν την παρουσία κίρρωσης.

Τα score CAGE-B και SAGE-B που προέκυψαν είναι απλά και εύκολα στη χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς βασίζονται μόνο σε δύο μεταβλητές, την ηλικία και την παρουσία ή απουσία

κίρρωσης. Είναι φυσικά καθυστερημένο ότι, όπως υπολογίστηκε και με τα δύο score, η ετήσια αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ ήταν 0% στους χαμηλού κινδύνου ασθενείς, που αποτελούσαν το 20% του συνολικού αριθμού ασθενών. Αν αυτά τα ευρήματα επιβεβαιωθούν σε επόμενες μελέτες, θα μπορούσε να αποφευχθεί η παρακολούθηση για ΗΚΚ σε ασθενείς κάτω των 40 ετών με τιμές ελαστογραφίας <12 kPa το 5ο έτος παρακολούθησης και ανεξαρτήτως του αρχικού επιπέδου ίνωσης αλλά και σε ασθενείς 40 έως 49 ετών με ελαστογραφία <12 kPa και ειδικά αν δεν είχαν κίρρωση κατά την έναρξη παρακολούθησης.

Η μελέτη αυτή έχει μερικούς περιορισμούς. Καταρχάς, η παρακολούθηση για ΗΚΚ βασίστηκε σε υπερηχογραφικά ευρήματα από διαφορετικούς ακτινολόγους ή γαστρεντερολόγους/ηπατολόγους. Αυτό βέβαια συμβαίνει σε όλες τις μεγάλες κοορτές και συχνά ακόμα και σε προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες. Δευτερευόντως, δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς ήταν καυκάσιοι, τα ανωτέρω ευρήματα δε μπορούν αυθαίρετα να θεωρηθούν αξιόπιστα για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό νουκλεοσιδικά ανάλογα αλλά διαφορετικού φυλετικού τύπου και πιθανόν με διαφορετικό γονότυπο του ιού.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε εξωτερικούς πληθυσμούς πέραν του πληθυσμού της μελέτης, γεγονός που ωστόσο είναι σημαντικό για κάθε score εκτίμησης κινδύνου κι επομένως θα πρέπει να δοκιμαστεί και σε επόμενες μελέτες/κοορτές προτού θεωρηθεί χρήσιμο στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συμπερασματικά, σε μια μεγάλη κοορτή καυκάσιων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, με ή χωρίς αντιροπούμενη κίρρωση, η ανάπτυξη ΗΚΚ έπειτα από 5 χρόνια θεραπείας με ETV/TDF φαίνεται να συμβαίνει αποκλειστικά σε ασθενείς άνω των 50 ετών το 5^ο έτος παρακολούθησης. Σε ασθενείς με κίρρωση και πριν την έναρξη θεραπείας, η ένδειξη αναστροφής με κριτήρια τιμών ελαστογραφίας ήπατος (και συγκεκριμένα ηπατική δυσκαμψία <12 kPa) φαίνεται να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Παρόλα αυτά, η ελαστογραφία ήπατος δε μπορεί από μόνη της να καθορίσει εκείνους τους ασθενείς που δε θα ωφεληθούν από συνέχιση της παρακολούθησης για ΗΚΚ. Επομένως, καλό θα είναι να συνεχίζεται σε όλους τους ασθενείς άνω των 50 ετών και πιθανότατα και σε μερικούς κίρρωτικούς μικρότερους των 50 ετών. Τα CAGE-B και SAGE-B σκορ αποτελούν δύο απλά και εύχρηστα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ παρέχοντας 100% αρνητική

προγνωστική αξία στις χαμηλού κινδύνου ομάδες ασθενών (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ηπατική δυσκαμψία <12 kPa το 5^ο έτος που είναι μικρότεροι των 40 ετών και ίσως και εκείνων ηλικίας 40-49 χρόνων χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη παρακολούθησης.)

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30022-2/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30022-2/abstract)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London