

## **Extremely Low Risk of Hepatocellular Carcinoma Development in Patients With Chronic Hepatitis B in Immune-Tolerant Phase**

Han Ah Lee, Hyun Woong Lee, In Hee Kim, Soo Young Park, Dong Hyun Sinn, Jung Hwan Yu, Yeon Seok Seo, Soon Ho Um, Jung Il Lee, Kwan Sik Lee, Chang Hun Lee, Won Young Tak, Young Oh Kweon, Wonseok Kang, Yong-Han Paik, Jin-Woo Lee, Sang Jun Suh, Young Kul Jung, Beom Kyung Kim, Jun Yong Park, Do Young Kim, Sang Hoon Ahn, Kwang-Hyub Han, Hyung Joon Yim, Seung Up Kim

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Η αντική θεραπεία δεν ενδείκνυται για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) στη φάση της ανοσολογικής ανοχής. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της αθροιστικής επίπτωσης της αλλαγής φάσης (phase change) και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) και των ανεξάρτητων προγνωστικών δεικτών για την αλλαγή φάσης σε ασθενείς με ΧΗΒ στη φάση της ανοσολογικής ανοχής.

#### **Μέθοδοι**

Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 946 ασθενείς σε φάση ανοσολογικής ανοχής, η οποία ορίστηκε ως θετικό e αντιγόνο, HBV-DNA > 20.000 IU/mL και αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) ≤ 40 IU/L, μεταξύ των ετών 1989 και 2017 από οκτώ κέντρα.

#### **Αποτελέσματα**

Η διάμεση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης (429 άνδρες και 517 γυναίκες) ήταν τα 36,7 έτη. Τα διάμεσα επίπεδα ALT και HBV-DNA ήταν 24,6 IU/L και 8,50 log<sub>10</sub> IU/mL, αντίστοιχα. Από τον πληθυσμό της μελέτης, 476 (50,3%) ασθενείς παρέμειναν σε φάση ανοσολογικής ανοχής για όλη τη διάρκεια της μελέτης (διάμεσος χρόνος: 63,6 μήνες). Το αθροιστικό ποσοστό αλλαγής φάσης και ΗΚΚ στη 10ετία ήταν 70,7% και 1,7%, αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσε ότι επίπεδο HBV-DNA > 10<sup>7</sup> IU/mL συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένη πιθανότητα αλλαγής φάσης (λόγος κινδύνου [HR] = 0,734, P = 0,008), ενώ η υψηλή τιμή ALT, πάνω από το ανώτερο όριο που συνιστάται στις Κατευθυντήριες Γραμμές της Κορεατικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (34 IU/L για άνδρες και 30 IU/L για γυναίκες), συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μεγαλύτερη πιθανότητα αλλαγής φάσης (HR = 1,885, P < 0,001).

#### **Συμπέρασμα**

Το κριτήριο του επιπέδου του HBV-DNA > 10<sup>7</sup> IU/mL μπορεί να είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό της φάσης της ανοσολογικής ανοχής. Επιπλέον, παρατηρήθηκε εξαιρετικά χαμηλός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με ΧΗΒ σε φάση ανοσολογικής ανοχής.

#### **Σχόλιο άρθρου**

Η φυσική ιστορία της χρόνιας νόσου από τον ιό της ηπατίτιδας Β αποτελείται από 5 φάσεις οι οποίες δεν είναι απαραίτητο να διαδέχονται η μια την άλλη και διακρίνονται με βάση ορολογικά, ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Σήμερα, η νέα

ονοματολογία επιχειρεί να διακρίνει την «λοίμωξη» από την «χρόνια ηπατίτιδα». Εξ αυτών, η ΗΒεΑg-θετική χρόνια ΗΒV λοίμωξη (προηγουμένως γνωστή ως «φάση ανοσολογικής ανοχής») χαρακτηρίζεται από την παρουσία ΗΒεΑg, πολύ υψηλά επίπεδα ΗΒV DNA στον ορό, σταθερά φυσιολογικές τιμές ALT (<40 IU/L) και ελάχιστη ή καθόλου νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και ίνωση στον ηπατικό ιστό. Γενικώς, δεν αποτελεί ένδειξη για έναρξη θεραπευτικής αγωγής.

Η πολυκεντρική μελέτη 8 ακαδημαϊκών τριτοβάθμιων εκπαιδευτικών νοσοκομείων της Κορέας από τους Lee και συνεργάτες αναλύει τα αποτελέσματα της παρακολούθησης 946 ασθενών με ΗΒεΑg-θετική χρόνια ΗΒV λοίμωξη (διάμεση ηλικία 36,8 έτη, 54,6 % γυναίκες, 4% ΣΔ, 6,1% ΑΥ, 19,6% λιπώδες ήπαρ, διάμεση τιμή ALT 24,6 IU/L, διάμεση τιμή ΗΒV DNA 8,5 log<sub>10</sub> IU/ml). Η ίνωση στον ηπατικό ιστό προσδιορίστηκε ιστολογικά ή μη επεμβατικά με παροδική ελαστογραφία (<7 kPa) ή υπολογισμό του δείκτη FIB-4 (<3,25).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αθροιστική 10ετής επίπτωση του ΗΚΚ σε αυτούς τους ασθενείς είναι 1,7% οι οποίοι είναι άτομα σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία 50,8 έτη), με ΑΥ (30,3%), χαμηλότερη αλβουμίνη (4 vs 4,3 g/dl), υψηλότερη τιμή AST (33,5 vs 25,5 IU/L) και χαμηλότερη τιμή ικκού φορτίου (6,86 vs 7,75 log<sub>10</sub> IU/ml). Επίσης, παρατήρησαν ότι στο 70,7% αυτών παρατηρήθηκε μετάπτωση στην φάση της ΗΒεΑg-αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας, επίσης στη 10ετία. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι ικκό φορτίο > 10<sup>7</sup> IU/ml και χαμηλή ALT αποτελούν προγνωστικό δείκτη παραμονής στην φάση της ΗΒεΑg-θετικής χρόνιας ΗΒV λοίμωξης. Αξίζει να σχολιαστεί ότι σε έτερη δημοσίευση Κορεάτικης μελέτης το 2018 η 10ετής αθροιστική επίπτωση του ΗΚΚ ήταν 12,7%.

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι μελέτες της ΗΒεΑg-θετικής χρόνιας ΗΒV λοίμωξης συνήθως αφορούν ενήλικες με περιγεννητική έκθεση στον ΗΒV. Αυτό σημαίνει εξ ορισμού μακρά πορεία του ιού, ενσωμάτωση του ΗΒV DNA στο ηπατοκυτταρο και κλωνική επέκταση των ηπατοκυττάρων, άρα και πιθανότητα καρκινογένεσης. Επιπρόσθετα, το στάδιο της ίνωσης αποτελεί ένα βασικό καθοριστικό παράγοντα για τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς οι οποίοι με βάση τα ορολογικά, ιολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά κατατάσσονται στην φάση της ΗΒεΑg-θετικής χρόνιας ΗΒV λοίμωξης.

Στην παρούσα μελέτη ο προσδιορισμός της ίνωσης στον ηπατικό ιστό δεν ήταν ομοιογενής και επιπλέον οι μη επεμβατικοί δείκτες αξιολόγησης της ίνωσης δεν χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά ώστε να αναιρούνται οι εγγενείς τους αδυναμίες (υποβέλτιστη ειδικότητα και ευαισθησία). Τέλος, ιδανικά, αξιόπιστες θεωρούνται οι μελέτες παρακολούθησης ασθενών με ΗΒεΑg-θετική χρόνια ΗΒV λοίμωξη αμέσως μετά την μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β και όχι οι μελέτες ενηλίκων ασθενών.

Όσον αφορά στην χορήγηση αγωγής, στις Οδηγίες Θεραπείας του ΚΕΕΛΠΝΟ (2017) αναφέρεται ότι αντική θεραπεία μπορούν να λάβουν 1) οι ΗΒεΑg-θετικοί ασθενείς με επίμονα φυσιολογική ALT, ανεξαρτήτως ιστολογικής βλάβης, εάν έχουν ηλικία >30 ετών και 2) οι ΗΒεΑg-θετικοί ή ΗΒεΑg-αρνητικοί ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης ή εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Συμπερασματικά, απαιτείται προσοχή στον καθορισμό του χρόνου μόλυνσης με τον ΗΒV, τα κριτήρια με βάση τα οποία ταξινομούνται οι ασθενείς στην φάση της ΗΒεΑg-θετικής χρόνιας ΗΒV λοίμωξης, τον αξιόπιστο προσδιορισμό της ίνωσης και την μακροχρόνια παρακολούθησή τους πριν αποφασισθεί η βέλτιστη διαχείρισή τους.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1111/apt.15741/>

### **Βιβλιογραφία**

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοίμωξη από τον Ιό της Ηπατίτιδας Β, Δεκέμβριος 2017
2. Kim GA et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. Gut. 2018; 67:945-952

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**