

Serum Levels of a-Fetoprotein Increased More Than 10 Years Before Detection of Hepatocellular Carcinoma

David M. Hughes, Sarah Berhane, C. A. Emily de Groot, Hidenori Toyoda, Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Shinji Satomura, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo, Toru Kimura, Yukio Osaki, Ruwanthi Kolamunage-Dona, Ruben Amoros, Tom Bird, Marta Garcia-Fiñana, and Philip Johnson

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) συνιστάται να υποβάλλονται σε έλεγχο με υπερηχογράφημα. Ωστόσο, η υπερηχογραφική εξέταση έχει περιορισμούς σε παχύσαρκους ασθενείς ή σε μικρούς όγκους. Ο επιπλέον έλεγχος με μέτρηση των επιπέδων της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό μπορεί να αυξήσει την ανίχνευση του ΗΚΚ. Αναλύσαμε δεδομένα ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια τα οποία συνελέγησαν από 15ετές πρόγραμμα επαγρύπνησης για ΗΚΚ, με σκοπό την ανάπτυξη ενός μοντέλου για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ.

Μέθοδοι

Συλλέξαμε δεδομένα από 3450 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που υποβάλλονταν σε υπερηχογραφική παρακολούθηση για την εμφάνιση ΗΚΚ στην Ιαπωνία από τον Μάρτιο του 1998 έως τον Απρίλιο του 2014 και τους παρακολουθήσαμε για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 8,83 ετών. Πραγματοποιήσαμε διαμήκη διακριτική ανάλυση διαδοχικών μετρήσεων AFP (διάμεσος αριθμός παρατηρήσεων/ ασθενή: 56, περίπου κάθε 3 μήνες) για να αναπτύξουμε ένα μοντέλο για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ. Επαληθεύσαμε το μοντέλο χρησιμοποιώντας δεδομένα από 2 ομάδες ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια στην Ιαπωνία (404 και 2754 ασθενείς) και 1 ομάδα στη Σκωτία (1596 ασθενείς).

Αποτελέσματα

ΗΚΚ ανιχνεύθηκε σε 413 ασθενείς (διάμεση διάμετρος όγκου: 1,8 cm), κατά τη διάρκεια ενός διάμεσου χρόνου παρακολούθησης 6,60 ετών. Στην ομάδα μελέτης, το μοντέλο αναγνώρισε τους ασθενείς που ανέπτυξαν ΗΚΚ με μια περιοχή κάτωθεν της καμπύλης 0,78. Αναγνώρισε σωστά το 74,3% των ασθενών που εμφάνισαν ΗΚΚ και το 72,9% των ασθενών που δεν εμφάνισαν. Συνολικά, το 73,1% των ασθενών ταξινομήθηκε σωστά. Το μοντέλο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη ασθενών σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου (27,5 ΗΚΚ/ 1000 ανθρωπο-έτη ασθένειας) έναντι μιας ομάδας χαμηλού κινδύνου (4,9 ΗΚΚ/ 1000 ανθρωπο-έτη ασθένειας). Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν όταν το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση ασθενών με κίρρωση. Η ανάλυση των ομάδων επαλήθευσης είχε παρόμοια αποτελέσματα.

Συμπέρασμα

Αναπτύξαμε και επαληθεύσαμε ένα μοντέλο για την αναγνώριση ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ με βάση την αλλαγή του επιπέδου της AFP στον ορό με την πάροδο του χρόνου. Το μοντέλο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες υψηλού κινδύνου έναντι χαμηλού κινδύνου και ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή ασθενών για επαγρύπνηση για ΗΚΚ.

Σχόλιο άρθρου

Το ΗΚΚ είναι η τρίτη πιο συχνή σχετιζόμενη με κακοήθεια αιτία θανάτου παγκοσμίως και η πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση. Αναπτύσσεται κυρίως σε προχωρημένη ίνωση – κίρρωση και γι' αυτό υπάρχει η σύσταση της τακτικής παρακολούθησης με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου από έμπειρο ακτινολόγο. Οι βιοδείκτες του καρκίνου (AFP, AFP-L3, DCP) θεωρούνται υποβέλτιστοι και ακριβοί για την πρώιμη ανίχνευση ΗΚΚ.

Οι Hughes και συνεργάτες στο Clinical Gastroenterology & Hepatology δημοσιεύουν τα αποτελέσματα παρακολούθησης της τιμής της AFP στον ορό σε ομάδα έρευνας 3450 ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια για περισσότερο 15 έτη στην Ιαπωνία, μια χώρα με αυστηρή επαγρύπνηση για ΗΚΚ. Η διερεύνηση για ΗΚΚ ενεργοποιούνταν σε AFP >20 ng/ml ή θετικό υπερηχογράφημα ήπατος και η διάγνωση του ΗΚΚ γινόταν βάσει των οδηγιών του EASL. Η ευαισθησία της μεθόδου μέτρησης της AFP ήταν 0,3 ng/ml. Ιστολογική επιβεβαίωση υπήρχε σε ποσοστό >99% λόγω του υψηλού ποσοστού χειρουργικής αντιμετώπισης. Η διάμεση μέγιστη διάμετρος του όγκου κατά τη διάγνωση ήταν 2 εκ, το 84,2% ήταν εντός των κριτηρίων του Μιλάνου και το 99,7% αντιμετωπίστηκαν με σκοπό την ίαση. Οι ασθενείς με FIB-4 > 3,25 χαρακτηρίστηκαν ως κίρρωτικοί. Σε κάθε επίσκεψη ο κίνδυνος κάθε ασθενή υπολογίζονταν με βάση τα δεδομένα της τρέχουσας επίσκεψης και όλων των προηγούμενων. Οι ερευνητές δημιούργησαν ένα μοντέλο αναγνώρισης των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ που είναι κατάλληλοι για επαγρύπνηση και επαλήθευσαν εξωτερικά τα αποτελέσματα τους σε 3 ομάδες (2 στην Ιαπωνία και 1 στη Σκωτία).

Φαίνεται πως το μέσο επίπεδο της AFP στον ορό αυξάνει ακόμη και 15 έτη πριν τη διάγνωση και ότι το μοντέλο που προτείνουν συμβάλει στην στενότερη παρακολούθηση και την πρώιμη διάγνωση (διάμετρος ΗΚΚ <2 cm). Περιλαμβάνει την ημερομηνία της πρώτης επίσκεψης, το φύλο, την ηλικία, την τιμή της AFP και ενημερώνεται με την τιμή της AFP κάθε επόμενης επίσκεψης. Οι ερευνητές διαπίστωσαν καλή ακρίβεια (~75%) καθώς η επίπτωση του ΗΚΚ είναι 5πλάσια στην ομάδα υψηλού κινδύνου σε σχέση με την ομάδα χαμηλού κινδύνου. Στο διαδίκτυο είναι διαθέσιμη μια αρχική έκδοση ενός εργαλείου υπολογισμού ([https:// biostats.liv.ac.uk/olc](https://biostats.liv.ac.uk/olc)). Ειδικότερα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της AFP 2 έτη πριν τη διάγνωση. Η πρόγνωση με βάση το μοντέλο ήταν εξατομικευμένη και ένας ασθενής ταξινομούταν στην ομάδα υψηλού κινδύνου εάν ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ήταν υψηλότερος από το κατώφλι. Συνεπώς οι ασθενείς με ασαφές προφίλ ταξινομούνταν ως υψηλού κινδύνου βραδύτερα και άρα πλησιέστερα στην ημερομηνία διάγνωσης του ΗΚΚ. Οι ασθενείς στην ομάδα υψηλού κινδύνου (>25%)

ενδεχομένως μπορούν να παρακολουθούνται πιο εντατικά με υπερηχογράφημα, μαζί με σύσταση για συμμόρφωση στην αγωγή, αλλαγή στον τρόπο ζωής, κατανάλωση καφέ κτλ.

Σε υποανάλυση των μοντέλου σε ασθενείς της ομάδας έρευνας με FIB-4 >3,25 (κίρρωτικοί) διαπιστώθηκε ευαισθησία 74%, ειδικότητα 67% και AUC 0,74. Αντίστοιχα, το μοντέλο στην ομάδα επαλήθευσης στη Σκωτία (που αποτελούνταν από 1596 ασθενείς με κίρρωση) είχε ευαισθησία 77%, ειδικότητα 62% και AUC 0,75.

Η ακρίβεια της πρόβλεψης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που εμφάνισαν ΗΚΚ με μεγαλύτερο μέγεθος ή σε περισσότερες θέσεις. Όμως, ακόμη και ασθενείς με μονήρη βλάβη ή βλάβη <1 εκ η ευαισθησία ήταν >70% και στις περισσότερες περιπτώσεις η πρόβλεψη προηγούνταν μια 5ετία της διάγνωσης. Σε όλες τις ομάδες δεν υπήρχε διαφορά με βάση την αιτιολογία.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης πρέπει να σημειωθεί ότι η Ιαπωνία είναι μια χώρα η οποία εφαρμόζει αυστηρή επαγρύπνηση για ΗΚΚ (αφορά όλους τους ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα, ανεξαρτήτως της ίνωσης). Είναι άλλωστε εντυπωσιακό το μικρό μέγεθος κατά τη διάγνωση του όγκου αλλά και η θεραπευτική επιλογή της εκτομής στη συντριπτική πλειοψηφία. Επίσης, η καρκινογένεση είναι μια βραδεία διαδικασία συνεπώς, ίσως απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης (διάμεση παρακολούθηση 6,6 έτη). Τέλος, το 75% των ασθενών είχε ιογενή ηπατίτιδα και φαίνεται πως δεν ήταν εφικτή η εξαίρεση των ασθενών με αποτυχία στην αγωγή (peg-IFN, DAAs, ιολογική διαφυγή), αναζωπύρωση ή κακή συμμόρφωση στη χρόνια αντική αγωγή, αλλά και ανίχνευση στην αλλαγή της αντιμετώπισης των ασθενών στην πορεία του χρόνου. Η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της χρόνιας HBV και HCV λοίμωξης έχει αλλάξει τη φυσική πορεία των παθήσεων.

Συμπερασματικά, η μελέτη προσδίδει μια νέα οπτική στη παρακολούθηση των ασθενών με AFP. Ενδεχομένως, στο μέλλον προγνωστικά μοντέλα που θα περιλαμβάνουν έτερους διαχρονικούς βιοδείκτες (π.χ. DCP, αιμοπετάλια, ALT, αλβουμίνη, FIB-4, δείκτες σχετιζόμενους με το ΣΔ) να βοηθούν την παρακολούθηση των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.084/>

Βιβλιογραφία

1. Hepatocellular Carcinoma EASL Guidelines, 2018
2. Tzartzeva K, Obi J et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis, Gastroenterology. 2018 May;154(6):1706-1718

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**