

## **Collagen proportionate area predicts clinical outcomes in patients with alcohol-related liver disease**

Mads Israelsen, Marta Guerrero Misas, Anastasios Koutsoumourakis, Yi Huang, Maja Thiele, Andrew Hall, Ditlev Rasmussen, Claudia Covelli, Elena Buzzetti, Laura Iogna Prat, Davide Roccarina, Sönke Detlefsen, Tu Vinh Luong, Alberto Quaglia, Aleksander Krag, Gary Jeffrey, Massimo Pinzani, Emmanuel A. Tsochatzis

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Δεν υπάρχουν προγνωστικά εργαλεία για την αλκοολική νόσο του ήπατος (ALD). Η μέτρηση της αναλογικής περιοχής κολλαγόνου (collagen proportionate area, CPA) είναι μια τεχνική η οποία ποσοτικοποιεί τον ινώδη ιστό στη βιοψία ήπατος χρησιμοποιώντας ψηφιακή ανάλυση εικόνας. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της προγνωστικής τιμής της CPA στην άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και την σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα στην αλκοολική νόσο του ήπατος.

#### **Μέθοδοι**

Σε μια πολυκεντρική μελέτη, συμπεριλάβαμε 386 ασθενείς με αλκοολική νόσο του ήπατος επιβεβαιωμένη με βιοψία που είχαν μακροχρόνια παρακολούθηση. Στην ομάδα ανάπτυξης (276 ασθενείς), αξιολογήσαμε τους προγνωστικούς παράγοντες της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και του σχετιζόμενο με το ήπαρ θανάτου με πολυπαραγοντική τυπική και ανταγωνιστικού κινδύνου λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης Cox. Τα αποτελέσματα επαληθεύτηκαν σε μια ανεξάρτητη προοπτική ομάδα 110 ασθενών, στην οποία η CPA επίσης συσχετίστηκε με τη μέτρηση της ακαμψίας του ήπατος (LSM).

#### **Αποτελέσματα**

Στην ομάδα ανάπτυξης, 231 (84%) ασθενείς είχαν πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD (απουσία κίρρωσης ή αντιρροπούμενη κίρρωση) και 45 (16%) είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Στην ομάδα επαλήθευσης, όλοι οι ασθενείς είχαν πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας ήταν οι υψηλότερες τιμές CPA (HR = 1,04, 95% CI 1,02-1,04) και η προχωρημένη ίνωση (HR = 2,80, 95% CI 1,29-6,05) με παρόμοια αποτελέσματα στην τυπική και την ανταγωνιστικού κινδύνου λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης Cox πολλαπλών μεταβλητών. Στην πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD, η CPA ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και του σχετιζόμενου με το ήπαρ θανάτου (HR = 1,08, 95% CI 1,06-1,11). Στην προοπτική ομάδα, επαληθεύσαμε ότι η CPA προβλέπει ανεξάρτητα την άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας στην πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD. Η προγνωστική δύναμη των CPA και LSM ήταν εξίσου ισχυρή.

### **Συμπέρασμα**

Η CPA προβλέπει την σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα στην ALD και την άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και/ ή τον σχετιζόμενο με το ήπαρ θάνατο στην πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD. Η παραδοσιακή ιστολογική αξιολόγηση μπορεί να ωφεληθεί από την προσθήκη της μέτρησης της CPA στην αξιολόγηση της ALD.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η αλκοολική νόσος του ήπατος αφορά μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού και έχει αυξητική τάση ετησίως. Η αλκοολική κίρρωση ευθύνεται περίπου για τους μισούς θανάτους που αποδίδονται σε κίρρωση παγκοσμίως, αλλά αναπτύσσεται περίπου στο 20% των ατόμων με υπερβολική κατανάλωση (>12-24 gr/ ημέρα). Από τους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μόνο το 36% ζει περισσότερο από 10 έτη. Η μέτρηση της αναλογικής περιοχής κολλαγόνου (collagen

proportionate area, CPA) είναι μια τεχνική η οποία ποσοτικοποιεί την περιεκτικότητα του ηπατικού ιστού σε κολλαγόνο/ ινώδη ιστό χρησιμοποιώντας ψηφιακή ανάλυση εικόνας και φαίνεται πως είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό των υπο-σταδίων της σοβαρότητας της αλκοολικής κίρρωσης και για την πρόβλεψη της άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης.

Οι Israelsen και συνεργάτες στο τεύχος Δεκεμβρίου 2020 του *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* δημοσιεύουν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής, αναδρομικής μελέτης, με δύο αναδρομικές ομάδες και μια προοπτική ομάδα επαλήθευσης, με κύριο καταληκτικό σημείο την αξιολόγηση της συσχέτισης της CPA με τα σχετιζόμενα με το ήπαρ συμβάματα και τη συνολική θνητότητα σε ασθενείς με αλκοολική νόσο του ήπατος που παρακολουθούνταν μακροχρονίως (έως και 20 έτη). Δευτερεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της CPA στην αλκοολική νόσο του ήπατος σε συνδυασμό με άλλα διαγνωστικά εργαλεία της ίνωσης συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της ηπατικής ακαμψίας με παροδική ελαστογραφία και την ημιποσοτική σταδιοποίηση της ίνωσης.

Στη μελέτη εντάχθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ALD (36% κίρρωση, 16% εξ αυτών των ασθενών είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση), διάμεση ηλικία  $52 \pm 12$  έτη, 70% άνδρες, βιοψία ήπατος και μακροχρόνια παρακολούθηση σε Ηνωμένο Βασίλειο και Αυστραλία (ομάδες ανάπτυξης). Η προοπτική ομάδα συμπεριέλαβε παρόμοιους ασθενείς στην Δανία στους οποίους επιπλέον διενεργήθηκε ελαστογραφία με δύο μεθόδους (Fibroscan, 2D SWE). Δημογραφικά στοιχεία, αποτελέσματα εργ. εξετάσεων και ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ καταγράφηκαν κατά τη στιγμή της βιοψίας, στα χρονικά στιγμιότυπα της παρακολούθησης και στο τέλος αυτής (Μάιος 2017). Η βιοψία ήπατος αξιολογήθηκε κεντρικά από ένα παθολογοανατόμο, τυφλά, βάσει του συστήματος Brunt και η κίρρωση ταξινομήθηκε βάσει του συστήματος Laennec. Η CPA αξιολογήθηκε ψηφιακά με λογισμικό ανάλυσης εικόνων με ένα βήμα που απαιτούσε χειροκίνητη εξάλειψη του δομικού κολλαγόνου και των τεχνικών σφαλμάτων. Δοκιμάστηκαν δύο

τεχνικές μέτρησης της CPA (απλή μεγέθυνση, SM και υψηλή μεγέθυνση, HM), με υψηλή συμφωνία μεταξύ τους, αλλά στην τελική στατιστική ανάλυση επελέγη η SM (τεχνικά πιο εύκολη, έχει χρησιμοποιηθεί στην πλειοψηφία της διαθέσιμης βιβλιογραφίας). Θεωρείται ότι η μέτρηση της CPA υποπίπτει σε μικρότερη μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών παθολογοανατόμων (<2%).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η CPA αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας σε ασθενείς με ALD, καθώς προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια την άρση αντιρρόπησης και το σχετιζόμενο με το ήπαρ θάνατο σε σχέση με το score ημιποσοτικής αξιολόγησης της ίνωσης σε ασθενείς με πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD και της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας σε αντιρροπούμενη και μη ALD. Η CPA συσχετίστηκε ισχυρά με τις τιμές της ηπατικής ακαμψίας (liver stiffness measurement, LSM). Κατέδειξαν ότι τόσο η CPA όσο και η LSM είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας και έκβασης. Προτείνουν μάλιστα και το κατώφλι της βέλτιστης τιμής της CPA, το οποίο επαλήθευσαν στην ομάδα της Δανίας: 8,4% για την πρόβλεψη του σχετιζόμενου με το ήπαρ θανάτου κατά το μέγιστο χρονικό διάστημα παρακολούθησης (AUROC= 0.72, ευαισθησία 76%, ειδικότητα 69%) και 16,3% για την πρόβλεψη του σχετιζόμενου με το ήπαρ θανάτου μέσα στα επόμενα 2 έτη (AUROC= 0.79, ευαισθησία 81%, ειδικότητα 76%). Επίσης, βρέθηκε ότι τόσο η CPA όσο και η LSM ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με πρώιμη/ αντιρροπούμενη ALD. Αντίθετα, η CPA, αλλά όχι η LSM, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της συνολικής θνητότητας. Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης αποδείχθηκε και η προχωρημένη ίνωση. Οι ερευνητές σχολιάζουν ότι η μέτρηση της CPA σε συνδυασμό με τα ιστολογικά ημιποσοτικά score (τα οποία αξιολογούν και την ίνωση και την αρχιτεκτονική του ηπατικού παρεγχύματος) φαίνεται να έχει συνεργική αξία.

Περιορισμοί της μελέτης είναι α) η αναδρομική συλλογή πληροφοριών στην ομάδα ανάπτυξης, β) η απουσία καθολικά

αποδεκτών κριτηρίων για διενέργεια βιοψίας ήπατος στην ALD (δεν αποτελεί ρουτίνα, πολλές φορές γίνεται για αποκλεισμό έτερης αιτίας ηπατοπάθειας, αφορά ασθενείς που νοσηλεύονται με βαρύτερη εικόνα) γ) η καταγραφή της ποσότητας του προσλαμβανόμενου αλκοόλ από ιατρικούς φακέλους (οι ασθενείς συχνά αποκρύπτουν, δεν έχουν το ίδιο μοτίβο κατανάλωσης καθημερινά στην πορεία του χρόνου). Επιπλέον το 31% των ασθενών δήλωσε κατά την έναρξη της μελέτης αποχή από το αλκοόλ, δ) ομάδες με διαφορετική εθνική καταγωγή (ενδεχομένως και γονιδιακό προφίλ) και διαφορετική σύσταση εξαρχής σε Ηνωμένο Βασίλειο και Αυστραλία όσον αφορά την βαρύτητα της νόσου.

Συμπερασματικά, η μορφολογική αξιολόγηση της ίνωσης εξακολουθεί να είναι χρήσιμη για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου στους ασθενείς με αλκοολική νόσο του ήπατος και την εξατομίκευση της αντιμετώπισης. Η τεχνητή νοημοσύνη σε συνδυασμό με ανθρώπινη εποπτεία εξελίσσει εργαλεία που ίσως ενταχθούν στην κλινική πράξη στο κοντινό μέλλον.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1111/apt.16111/>

### **Βιβλιογραφία**

1. Calvaruso V, Burroughs AK et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1236-44
2. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:294-304

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου  
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**