

A Model Based on Noninvasive Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus–Advanced Fibrosis

Sonia Alonso López, María Luisa Manzano, Francisco Gea, María Luisa Gutiérrez, Adriana Maria Ahumada, María José Devesa, Antonio Olveira, Benjamin Arturo Polo, Laura Márquez, Inmaculada Fernández, Juan Carlos Ruiz Cobo, Laura Rayón, Daniel Riado, Sonia Izquierdo, Clara Usón, Yolanda Real, Diego Rincón, Conrado M., Fernández-Rodríguez, Rafael Bañares

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και Σκοποί

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) και προχωρημένη ίνωση παραμένουν σε κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μετά την επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (sustained viral response (SVR) και απαιτούν διά βίου επιτήρηση. Καθώς ο κίνδυνος ΗΚΚ δεν είναι ομοιογενής και μπορεί να ελαττωθεί με την υποστροφή της ίνωσης, σκοπός της μελέτης ήταν η αναγνώριση ασθενών με χαμηλό κίνδυνο ΗΚΚ, όπως προβλέπεται με τη χρήση μη επεμβατικών δεικτών και των μεταβολών τους, μετά την SVR.

Προσέγγιση και Αποτελέσματα

Πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη- κοόρτη, που περιέλαβε ασθενείς με HCV λοίμωξη και αντιρροπούμενη προχωρημένη ίνωση, οι οποίοι πέτυχαν SVR με άμεσα δρώντα αντικά. Κλινικά καθώς και δεδομένα παροδικής ελαστογραφίας (transient elastography- TE) καταγράφηκαν κατά την αρχική εκτίμηση, 1 χρόνο και 3 έτη μετά το τέλος της θεραπείας (end of treatment - EOT). Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υπερηχογράφημα ήπατος κάθε 6 μήνες. Ασθενείς με κλινική εκτίμηση 1 χρόνο μετά την EOT ήταν κατάλληλοι. Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και

πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση, ενώ σχεδιάστηκαν προγνωστικά μοντέλα. Η επίπτωση του ΗΚΚ εκτιμήθηκε με Kaplan-Meier. Εννιακόσιοι ενενήντα τρεις ασθενείς ήταν κατάλληλοι (56% άνδρες; 44% γυναίκες; διάμεση ηλικία 62 έτη), 35 ανέπτυξαν ΗΚΚ (3.9%), ενώ η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 45 μήνες (εύρος 13-53). Η μέτρηση της ηπατικής δυσκαμψίας κατά την αρχική εκτίμηση (liver stiffness measurement (LSM) (HR 1.040; 95% CI 1.017-1.064), η βασική αλβουμίνη ορού (HR 0.400; 95% CI 0.174-0.923), η μεταβολή της LSM (Delta LSM) στον 1^ο χρόνο (HR 0.993; 95% CI 0.987-0.998), και το FIB-4 score στον 1^ο χρόνο (HR 1.095; 95% CI 1.046-1.146) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονταν με τον ΗΚΚ. Το βασισμένο στην TE μοντέλο κινδύνου ΗΚΚ προέβλεπε 0% κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ στα 3 έτη σε ασθενείς με score 0 (βασική LSM \leq 17.3 kPa, αλβουμίνη $>$ 4.2 g/dL, DeltaLSM στον 1^ο χρόνο $>$ 25.5%) έναντι 5.2% σε ασθενείς με score 1-3 (Harrell's C 0.779; log-rank 0.002). Ένα εναλλακτικό μοντέλο με το FIB-4 προέβλεπε παρομοίως τον κίνδυνο ΗΚΚ.

Συμπεράσματα

Ο συνδυασμός παραμέτρων κατά την αρχική εκτίμηση και δυναμικών αλλαγών στους μη επεμβατικούς δείκτες μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με πολύ χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ μετά την SVR.

Σχόλιο άρθρου

Η αναδρομική μελέτη των Perez et al. αναδεικνύει ένα απλό και εύκολα διαθέσιμο μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ σε HCV ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) μετά από θεραπεία με νεότερα αντικά φάρμακα. Μελετώντας μια σειρά, εύκολα διαθέσιμων, μη επεμβατικών δεικτών ως προς την προγνωστική τους αξία, οι ερευνητές κατέληξαν στον συνδυασμό τριών παραμέτρων (βασικά επίπεδα αλβουμίνης $>$ 4,2gr/dl & ελαστογραφίας ήπατος $<$ 17,7Kpa, καθώς και βελτίωση των μετρήσεων ελαστογραφίας στον 1^ο χρόνο μετά τη θεραπεία $>$ 25,5%) ως το πλέον αξιόπιστο προβλεπτικό μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου ΗΚΚ στους ασθενείς

αυτούς. Ο συνδυασμός μάλιστα και των 3 αυτών παραμέτρων, χαρακτηρίζει μια υποομάδα ασθενών (20% περίπου του συνόλου), η οποία εμφανίζει μηδενικό κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά το διάστημα παρακολούθησης της μελέτης. Ανάλογα ευρήματα αναδείχθηκαν και στην ανάλυση ενός δεύτερου μοντέλου, με τη χρήση του FIB-4 score, στην περίπτωση μη διαθέσιμότητας της ελαστογραφίας ήπατος. Αξίζει να τονισθεί ότι, τόσο στο βασισμένο στην ελαστογραφία score όσο και σε εκείνο με τη χρήση FIB-4, αναδεικνύεται η προγνωστική σημασία των δυναμικών μεταβολών των παραμέτρων αυτών εντός 1 έτους από την ολοκλήρωση της αντικής θεραπείας.

Περιορισμοί της μελέτης είναι ο αναδρομικός της χαρακτήρας, που έχει ως αποτέλεσμα τη μη καταγραφή σημαντικών παραγόντων που έχουν προγνωστική σημασία στον ΗΚΚ (κατανάλωση αλκοόλ, παχυσαρκία, , δείκτης μάζας σώματος) και η σχετικά μικρή διάρκεια παρακολούθησης, που δεν επιτρέπει να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία των ανωτέρω μοντέλων στην εκτίμηση του κινδύνου ΗΚΚ. Η επιβεβαίωση επομένως, των ευρημάτων αυτών σε επόμενες, καλύτερα σχεδιασμένες, μεγαλύτερης διάρκειας, προοπτικές μελέτες, θα καταστήσει τα ανωτέρω μοντέλα ιδιαίτερα χρήσιμα σε επίπεδο κλινικής πρακτικής ως προς τη διαστρωμάτωση κινδύνου ΗΚΚ HCV ασθενών προχωρημένης ίνωσης που πέτυχαν SVR, ενώ θα μπορούσε να θέσει και ζητήματα αναθεώρησης των 'στενών' προγραμμάτων επιτήρησης του ΗΚΚ που ισχύουν σήμερα στους ασθενείς αυτούς, εφόσον τα ανωτέρω προβλεπτικά μοντέλα αναδεικνύουν εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31588>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**