

Προγνωστική αξία μη επεμβατικών δεικτών και βιοψίας ήπατος για κλινικά συμβάματα σε ασθενείς με μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ): μια μετα-ανάλυση των ατομικών δεδομένων των ασθενών.

Ferenc E Mózes et al, *on behalf of the LITMUS investigators*. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023
doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00141-3)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ΜΑΛΝΗ είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως επηρεάζοντας περίπου το 20-30% του γενικού πληθυσμού. Προς το παρόν δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΜΑΛΝΗ και η ανάπτυξη μελετών για την έγκριση φαρμακευτικής αγωγής στη ΜΑΛΝΗ επιβάλλει πολλές φορές τη διενέργεια βιοψίας ήπατος για την εκτίμηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην υποστρόφη της ίνωσης. Ωστόσο, επειδή η βιοψία είναι μία επεμβατική πράξη και πολλοί ασθενείς είναι απρόθυμοι να υποβληθούν σε αυτήν, είναι σημαντικό να χρησιμοποιηθούν μη επεμβατικοί βιοδείκτες εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης με παρόμοια ακρίβεια με τη βιοψία ήπατος και συνεπώς να την αντικαταστήσουν στις κλινικές μελέτες έχοντας πιθανώς ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση ανεύρεσης αποτελεσματικής θεραπείας για τη ΜΑΛΝΗ. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της προγνωστικής αξίας της βιοψίας ήπατος με 3 μη επεμβατικούς δείκτες [την ελαστογραφία ήπατος (LSM-VCTE) και τα διαγνωστικά scores FIB-4 και NFS] για δυσμενή κλινικά συμβάματα σε ενήλικες ασθενείς με ΜΑΛΝΗ.

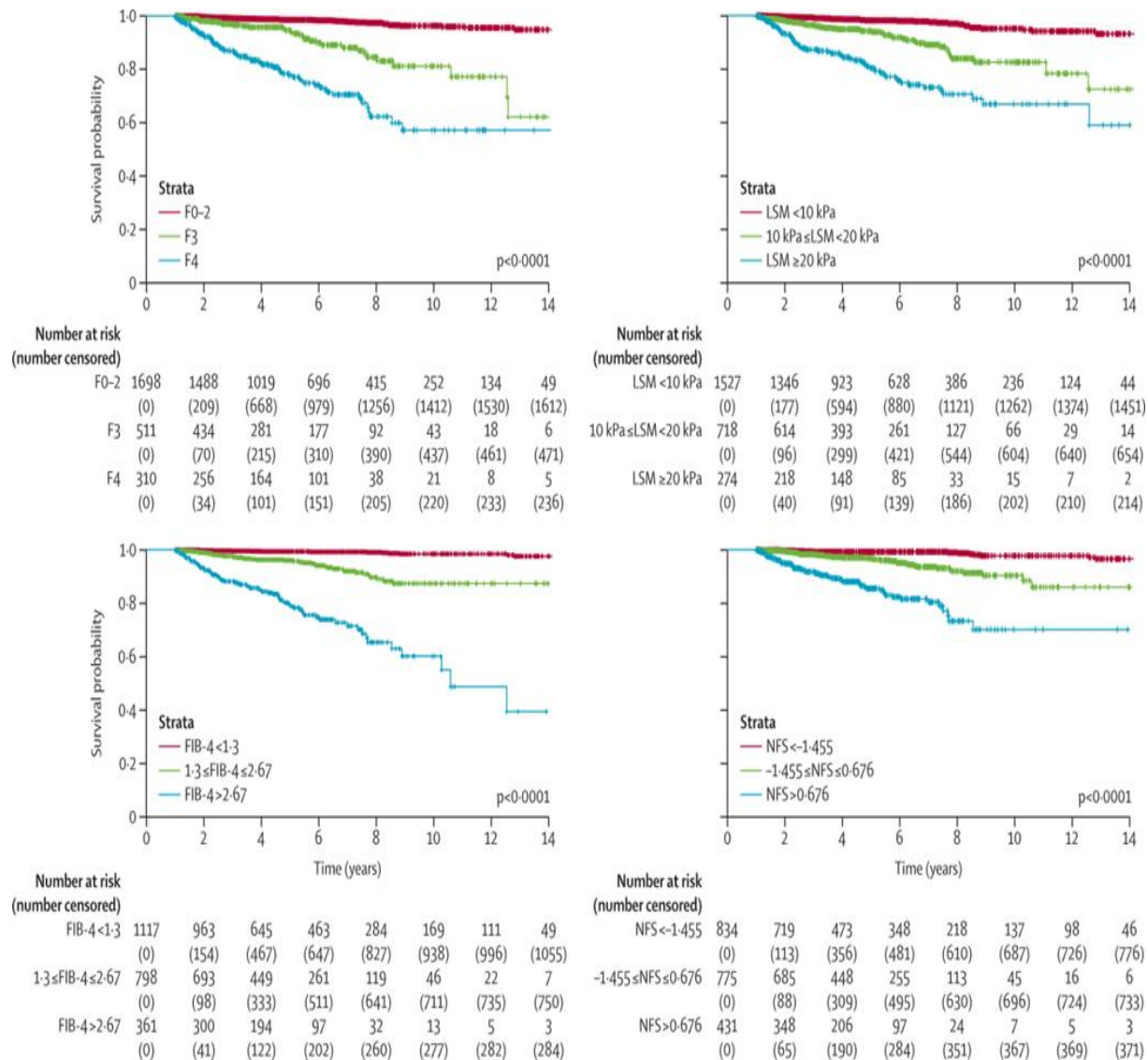
ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε βιοψία ήπατος για εκτίμηση της ίνωσης και της στεατοηπατίτιδας και οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών από τη βιοψία σε LSM-VCTE (FibroScan), ενώ ασθενείς με ιογενή και αλκοολική αιτιολογία αποκλείστηκαν. Συλλέχθηκαν δεδομένα για τα βασικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, BMI, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου II [ΣΔ II]), το στάδιο της ίνωσης από τη βιοψία και τις εργαστηριακές εξετάσεις (AST, ALT, γGT, Αιμοπετάλια, Αλβουμίνη, FIB-4, NFS). Πρωτογενή καταληκτικά συμβάματα θεωρήθηκαν η θνητότητα (ολική και σχετιζόμενη με την ηπατοπάθεια), η μεταμόσχευση ήπατος, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) και η εμφάνιση επιπλοκών της κίρρωσης (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κίρρωραγία και αύξηση του MELD score > 15), ενώ δευτερογενή ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και η ανάπτυξη εξωηπατικού καρκίνου. Για την ανάλυση επιβίωσης οι ασθενείς τριχοτομήθηκαν για κάθε παράμετρο ως ακολούθως:

- Για την ηπατική ίνωση από τη βιοψία ήπατος: σύγκριση F0-2 με F3 και F4
- Για την ελαστογραφία: σύγκριση των ασθενών με fibroscan stiffness κάτω από 10 kPa με ασθενείς που είχαν από 10 ως κάτω από 20 kPa και με ασθενείς που είχαν 20 kPa ή περισσότερο
- Για το FIB-4: FIB-4 < 1.3 σε σύγκριση με FIB-4 = 1.3-2.67 και με FIB-4 > 2.67
- Για το NFS: ασθενείς με NFS < -1.455 σε σύγκριση με NFS = -1.455 - 0.676 και με NFS > 0.676

Υπολογίστηκε το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) και η ευαισθησία και ειδικότητα για κάθε μία από τις 4 μεθόδους στα 3,5 και 10 έτη. Ακολούθως έγινε και ανάλυση με βάση το μοντέλο αναλογικού κινδύνου cox τόσο για τα πρωτογενή όσο και για τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 25 μελέτες με 2518 ασθενείς εκ των οποίων όλοι είχαν διαθέσιμη βιοψία ήπατος και FibroScan, ενώ οι 2275 είχαν δεδομένα για το FIB-4 και οι 2040 για το NFS. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 54 έτη, το 44.7% ήταν γυναίκες, το 46.1% είχε ΣΔΙΙ και το 39.4% είχε BMI 30 ή μεγαλύτερο. Συνολικά, 441 ασθενείς ήταν F0 (17.5%), 745 F1 (29.6%), 511 F2 (20.3%), 511 F3 (20.3%) και 310 F4 (12.3%). Οι ασθενείς είχαν μία διάμεση παρακολούθηση 57 μηνών και 145 (5.8%) είχαν ένα πρωτογενές καταληκτικό σύμβαμα, 114 (4.5%) εμφάνισαν σύμβαμα σχετιζόμενο με το ήπαρ και 39 (1.5%) εμφάνισαν θάνατο σχετιζόμενο με ηπατική νόσο. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για όλες τα τριχοτομημένες ομάδες ασθενών και για τις 4 παραμέτρους που μελετήθηκαν (Εικόνα 1).

Εικόνα 1.



Για την ανάπτυξη πρωτογενούς συμβάματος στην πενταετία, η ιστολογική διάγνωση κίρρωσης (F4) είχε ευαισθησία 33.3% και ειδικότητα 90.5%, ποσοστά που ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα για την ελαστογραφία 20 kPa ή παραπάνω (ευαισθησία 29.4%, ειδικότητα 92%) και για NFS μεγαλύτερο του 0.676 (ευαισθησία 31.6%, ειδικότητα 84.6%) όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, όλες οι παράμετροι που μελετήθηκαν είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για εμφάνιση πρωτογενούς συμβάματος. Ακόμη όμως και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε ότι και οι 4 παράμετροι είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για εμφάνιση πρωτογενούς συμβάματος όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 78 ασθενείς (3.1%), ενώ παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις υποομάδες των ασθενών για την επιβίωση χωρίς εμφάνιση συμβάματος όταν αξιολογήθηκαν με βάση την βιοψία ήπατος και το NFS. Οι συνολικές AUC ήταν συγκρίσιμες για την βιοψία ήπατος σε σύγκριση με τους μη επεμβατικούς δείκτες και είχαν κακή προγνωστική αξία τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μεσοπρόθεσμα, ωστόσο φάνηκε μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στη μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία (AUC για το NFS πάνω από 0.70) για καρδιαγγειακά συμβάματα. Εξωηπατικός καρκίνος παρατηρήθηκε σε 49 ασθενείς συνολικά (1.9%), ενώ και σε αυτή την κατηγορία παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων για την επιβίωση χωρίς εμφάνιση συμβάματος. Ωστόσο, σε αυτή την κατηγορία ούτε η βιοψία ήπατος αλλά ούτε οι μη επεμβατικοί δείκτες είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για την πρόβλεψη ανάπτυξης εξωηπατικού καρκίνου τόσο βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μη επεμβατικών δεικτών εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης και της εκτίμησης της ίνωσης με τη βιοψία ήπατος για την πρόβλεψη μελλοντικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σχετιζόμενων ή μη σχετιζόμενων με το ήπαρ σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Όπως η βιοψία ήπατος, έτσι και οι μη επεμβατικοί δείκτες είχαν σημαντική προγνωστική αξία για ανεπιθύμητα συμβάματα μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 1.

	Cumulative sensitivity	Dynamic specificity
Histology, F3-4 (vs F0-2)	66.7% (57-75)	72.0% (70-75)
Histology, F4 (vs F0-3)	33.3% (23-43)	90.5% (89-93)
LSM-VCTE, ≥ 10.0 kPa (vs < 10 kPa)	70.6% (62-79)	66.0% (64-69)
LSM-VCTE, ≥ 20.0 kPa (vs < 20 kPa)	29.4% (19-40)	92.0% (90-93)
FIB-4, ≥ 1.30 (vs < 1.3)	82.6% (77-88)	54.5% (52-58)
FIB-4, > 2.67 (vs ≤ 2.67)	41.3% (32-51)	87.7% (86-90)
NFS, ≥ 1.455 (vs < 1.455)	78.9% (72-84)	46.5% (44-51)
NFS, > 0.676 (vs ≤ 0.676)	31.6% (22-43)	84.6% (82-87)

Estimates are shown with 95% CIs. LSM-VCTE=liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography. FIB-4=fibrosis-4 index. NFS=non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

Πίνακας 2.

	Adjusted HR (95% CI)	Participants who reached the primary endpoint
Histologically assessed fibrosis stage		
F0	Reference	8/441 (1.8%)
F1	1.83 (0.75-4.47)	17/745 (2.3%)
F2	2.05 (0.79-5.27)	14/511 (2.7%)
F3	3.91 (1.64-9.34)	35/511 (6.8%)
F4	17.34 (7.57-39.70)	71/310 (22.9%)
LSM-VCTE stratified by literature cutoffs		
LSM-VCTE < 10 kPa	Reference	34/1526 (2.2%)
10 kPa \leq LSM < 20 kPa	3.12 (1.94-5.02)	51/718 (7.1%)
LSM-VCTE ≥ 20 kPa	10.65 (6.53-17.35)	60/274 (21.9%)
FIB-4 stratified by literature cutoffs		
FIB-4 < 1.30	Reference	15/1116 (1.3%)
1.3 \leq FIB-4 ≤ 2.67	4.29 (2.30-8.00)	43/798 (5.4%)
FIB-4 > 2.67	18.76 (10.17-34.60)	75/361 (20.8%)
NFS stratified by literature cutoffs		
NFS < 1.455	Reference	14/834 (1.7%)
1.455 \leq NFS ≤ 0.676	3.83 (1.97-7.42)	38/775 (4.9%)
NFS > 0.676	18.51 (9.38-36.50)	58/431 (13.5%)

Histology and LSM-VCTE were adjusted for age, sex, BMI, and presence of type 2 diabetes; FIB-4 was adjusted for sex, BMI, and presence of type 2 diabetes; NFS was adjusted for sex only. All analysed were stratified by study type. HR=hazard ratio. BMI=body-mass index. LSM-VCTE=liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography. FIB-4=fibrosis-4 index. NFS=non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

Table 4: Multivariable Cox regression stratified by study and adjusted for confounders

Σχόλιο: Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη μεγάλη μελέτη (2518 ασθενείς) που κατάφερε να δείξει ότι η χρήση των μη επεμβατικών δεικτών δεν μειονεκτεί σε σχέση με τη βιοψία ήπατος για την πρόβλεψη μελλοντικών συμβαμάτων και μάλιστα μπορεί να έχει το ίδιο καλά αποτελέσματα. Επίσης, ήταν η πρώτη μελέτη που συμπεριέλαβε στα καταληκτικά της σημεία και τον ΗΚΚ, ο οποίος μέχρι πρότινος δεν χρησιμοποιούνταν στις περισσότερες μικρότερες μελέτες. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αυτής ενδέχεται να αποτελέσουν την αρχή για την αντικατάσταση της βιοψίας ήπατος από τους μη επεμβατικούς δείκτες στη σταδιοποίηση της ίνωσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Οι τελευταίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από μεγάλες κλινικές μελέτες στη θεραπευτική της ΜΑΛΝΗ ως αντικατάσταση της μη επιθυμητής από τους ασθενείς βιοψίας ήπατος για την επιλογή των ασθενών και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ως εκ τούτου, θα ήταν πιο γρήγορη η στρατολόγηση των ασθενών και με πολύ λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάματα δεδομένων των επιπλοκών μίας βιοψίας, γεγονός που θα μπορούσε ενδεχομένως να επιταχύνει τις εξελίξεις ανεύρεσης αποτελεσματικής θεραπείας για τη ΜΑΛΝΗ.

Πάντζιος Σπυρίδων
Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα
Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»