

# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗ ΜΟΡΦΟΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ (ΗΚΚ) ΚΙΡΡΩΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Συρίχα Αντωνία<sup>1</sup>, Πάντζιος Σπυρίδων<sup>1</sup>, Σταθοπούλου Ιωάννα<sup>1</sup>, Μπάρλα Γεωργία<sup>1</sup>, Γαλάνης Πέτρος<sup>1</sup>, Κακλαμάνος Ιωάννης Γ.<sup>1</sup>, Μαριόλης-Σαφάκος Θεόδωρος<sup>1</sup>, Ελευσινιώτης Ιωάννης<sup>1</sup>  
1 Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική- Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

## INTRODUCTION

Οι βιοδείκτες ορού, α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και η πρωτεΐνη η επαγόμενη από την έλλειψη βιταμίνης Κ (PIVKA-II) και οι μεταβολές των τιμών τους αλλά και η σύγχρονη μορφομοριακή ιστολογική ταξινόμηση του ΗΚΚ έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένη κλινική έκβαση και ανταπόκριση στη θεραπεία κίρρωτικών ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η αξιολόγηση των βιοδεικτών ορού (AFP, PIVKA-II) κατά την έναρξη της θεραπείας σε κίρρωτικούς ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ (προχωρημένου/BCLC-C ή ενδιαμέσου/BCLC-B σταδίου) υποψήφιους για συστηματική θεραπεία με atezolizumab/bevacizumab (ATZ/BEV). Επιπλέον, η συσχέτιση δεδομένων για τη μορφομοριακή ταξινόμηση του ΗΚΚ (proliferative subgroup-P/non-proliferative subgroup-NP) με την αιτιολογία της ηπατικής νόσου και τους ανωτέρω βιοδείκτες ορού.

## METHODS AND MATERIALS

69 κίρρωτικοί ασθενείς με ΗΚΚ (48 BCLC-C/29 με μακροαγγειακή διήθηση-ΜΑΔ και 21 BCLC-B), 32 ιογενούς (ΙΑ) και 37 μη ιογενούς αιτιολογίας (ΜΙΑ) εκτιμήθηκαν για τα επίπεδα AFP και PIVKA-II πριν την έναρξη της αγωγής. Μορφομοριακή ταξινόμηση με ειδική ανοσοϊστοχημική ανάλυση βασισμένη σε 4 δείκτες (glutamine synthetase, p53, β-κατενίνη, κερατίνη 19) κατέστη δυνατή σε 44 δείγματα (24 ΙΑ και 21 ΜΙΑ) από τα οποία 22 κατατάχθηκαν στην P-υποομάδα και 22 στην NP-υποομάδα.

## RESULTS

37/69 (53.62%) των ασθενών είχαν AFP>400 ng/ml ενώ 50/69 (72.46%) PIVKA-II>1000 mAU/mL. 62.16% εκείνων με AFP>400 είχαν ΙΑ ενώ ΙΑ (52%) ή ΜΙΑ (48%) παρατηρήθηκε εξίσου σε ασθενείς με PIVKA-II>1000. Η πλειονότητα εκείνων με AFP≤400 (71.87%) ή PIVKA-II≤1000 (68.42%) παρουσίαζαν ηπατική νόσο ΜΙΑ. 75% με AFP≤400 και PIVKA-II≤1000, είχαν ΜΙΑ ενώ 66.6% με AFP>400 και PIVKA-II>1000 είχαν ΙΑ. Από εκείνους με PIVKA-II>1000 αλλά AFP≤400, 70% είχαν ΜΙΑ (42.85% ΜΑΔ) και μόνο 30% ΙΑ.

## RESULTS

Από τους 44 ασθενείς στους οποίους κατέστη δυνατή η μορφομοριακή ταξινόμηση διαπιστώσαμε ότι ποσοστό 42.2% παρουσίαζε υψηλά επίπεδα AFP (>400 ng/ml) και 55.3% υψηλά επίπεδα PIVKA-II (>1000 mAU/mL). Το 57.9% και το 57.1% των ασθενών με AFP >400 και PIVKA-II >1000, αντίστοιχα, ανήκαν στην P-υποομάδα, όπως και η πλειονότητα (72.7%) εκείνων με υψηλά επίπεδα και των δύο βιοδεικτών. Επίσης, στην P-υποομάδα κατατάχθηκε 58.3% ΗΚΚ με ΙΑ και 38% με ΜΙΑ ηπατικής νόσου. Υψηλά επίπεδα AFP >400 παρατηρήθηκαν μόνο σε 23.8% των ΜΙΑ ασθενών ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι η πλειονότητα των ασθενών ΜΙΑ με χαμηλά επίπεδα AFP <400 (68.7%) ανήκαν στην NP-υποομάδα.

## CONCLUSIONS

Περίπου σε 70% των ΜΙΑ κίρρωτικών ασθενών με ΗΚΚ ανευρέθηκαν σχετικά χαμηλά επίπεδα βιοδεικτών ορού πριν την έναρξη της συστηματικής θεραπείας, οπότε αλλαγές στις τιμές τους κατά τη διάρκεια της πιθανά δε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης ή μη σε αυτή. Αντιθέτως, κάτι τέτοιο ίσως αποτελέσει επιλογή σε ασθενείς με ΙΑ καθώς αντιπροσωπεύουν ποσοστό >60% εκείνων με AFP>400 και περίπου τα 2/3 (66.6%) εκείνων με AFP>400 και PIVKA-II>1000. Μεμονωμένα υψηλά επίπεδα PIVKA-II>1000 χωρίς συνοδό AFP>400 χαρακτηρίζουν κυρίως κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ και ΜΙΑ (70%), ιδίως με προχωρημένη νόσο και συχνά ΜΑΔ. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματά μας και με τα ιστολογικά δεδομένα διαπιστώνουμε ότι ΙΑ ηπατικής νόσου και υψηλά επίπεδα βιοδεικτών ορού χαρακτηρίζουν τους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ που κυρίως κατατάσσονται στην proliferative μοριακή υποομάδα ενώ αντίθετα ασθενείς με ΜΙΑ και χαμηλά επίπεδα AFP ορού κατατάσσονται συχνότερα στην non-proliferative. Τα αποτελέσματά μας χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης σε μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων.

## REFERENCES

1. Josep M. Llovet et al. Hepatocellular carcinoma. Nature reviews/Disease primers 2021;7 :6
2. Giuseppe Cabibbo et al. The quest for precision oncology with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2022;76:262-264

## CONTACT

Αντωνία Συρίχα  
Email: tsyriha@gmail.com  
Phone: 6937410149

