

ΜΟΡΦΟΜΟΡΙΑΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΩΙΜΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΡΙΝΚΑ-II ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΥΜΑΒ/ΒΕΝΑΚΙΖΟΥΜΑΒ (ΑΤΖ/ΒΕΒ) ΚΙΡΡΩΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ (ΗΚΚ)

Συρίχα Αντωνία¹, Βλάχος Ιάκωβος², Πάντζιος Σπυρίδων¹, Γρυπάρη Ιωάννα Μαρία², Νύχας Εμμανουήλ¹, Μυωτέρη Δέσποινα², Σταθοπούλου Ιωάννα¹, Τηνιακού Ντίνα², Ελευσινιώτης Ιωάννης¹
1 Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική- Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα
2 Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

INTRODUCTION

Αλλαγές στα επίπεδα βιοδεικτών ορού όπως είναι η α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και η πρωτεΐνη η επαγόμενη από την έλλειψη βιταμίνης Κ (PIVKA-II) ή scores όπως τα Child- Pugh (CPT), MELD/Na και Crafity score (CS) κατά τη συνδυαστική θεραπεία με ΑΤΖ/ΒΕΒ έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση σε ασθενείς με ΗΚΚ. Επιπλέον, η μορφομοριακή ταξινόμηση του ΗΚΚ θεωρείται ότι μπορεί να παρέχει προγνωστικές/προβλεπτικές πληροφορίες. Σκοπός της μελέτης μας η διερεύνηση της χρησιμότητας των ανωτέρω βιοδεικτών και scores για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ΑΤΖ/ΒΕΒ λευκών Ευρωπαίων κίρρωτικών ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ αναλόγως της ταξινόμησής τους στην proliferative (P)/non-proliferative (NP) μοριακή υποομάδα.

RESULTS

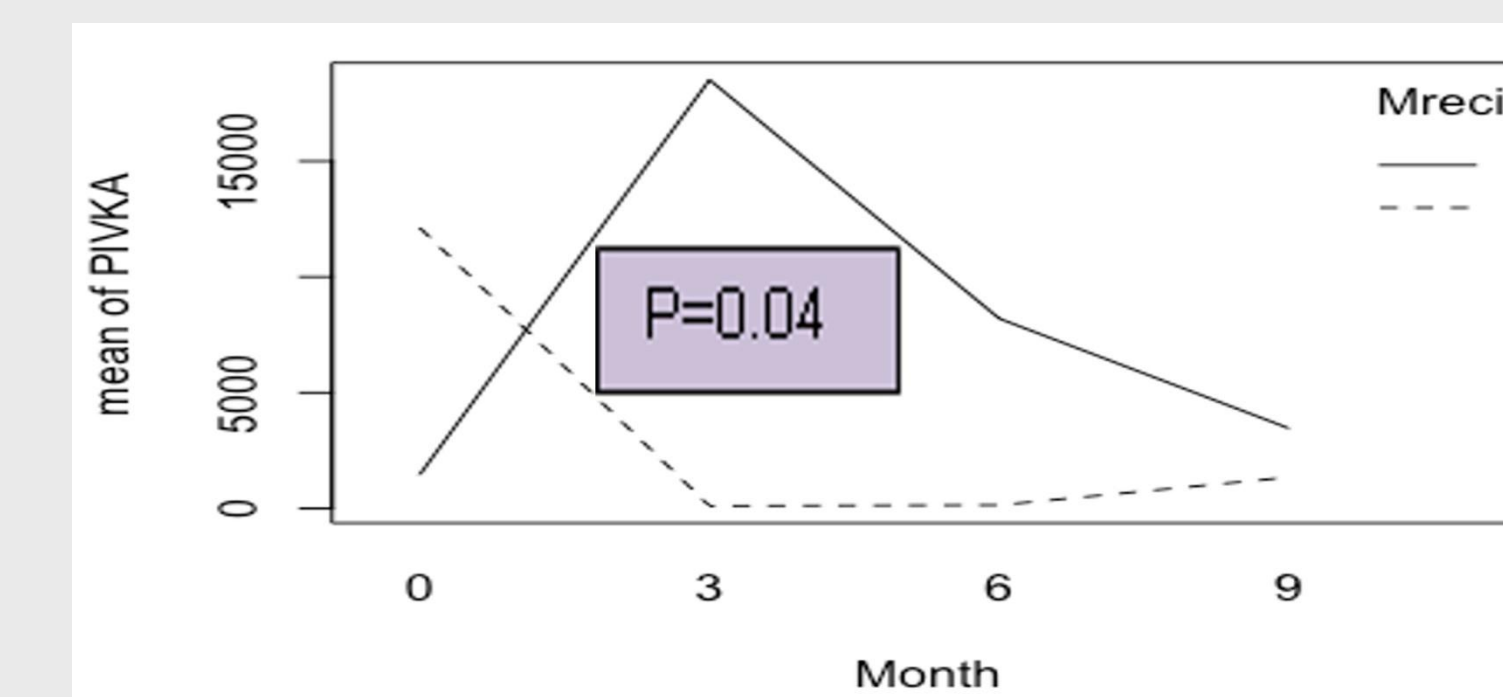
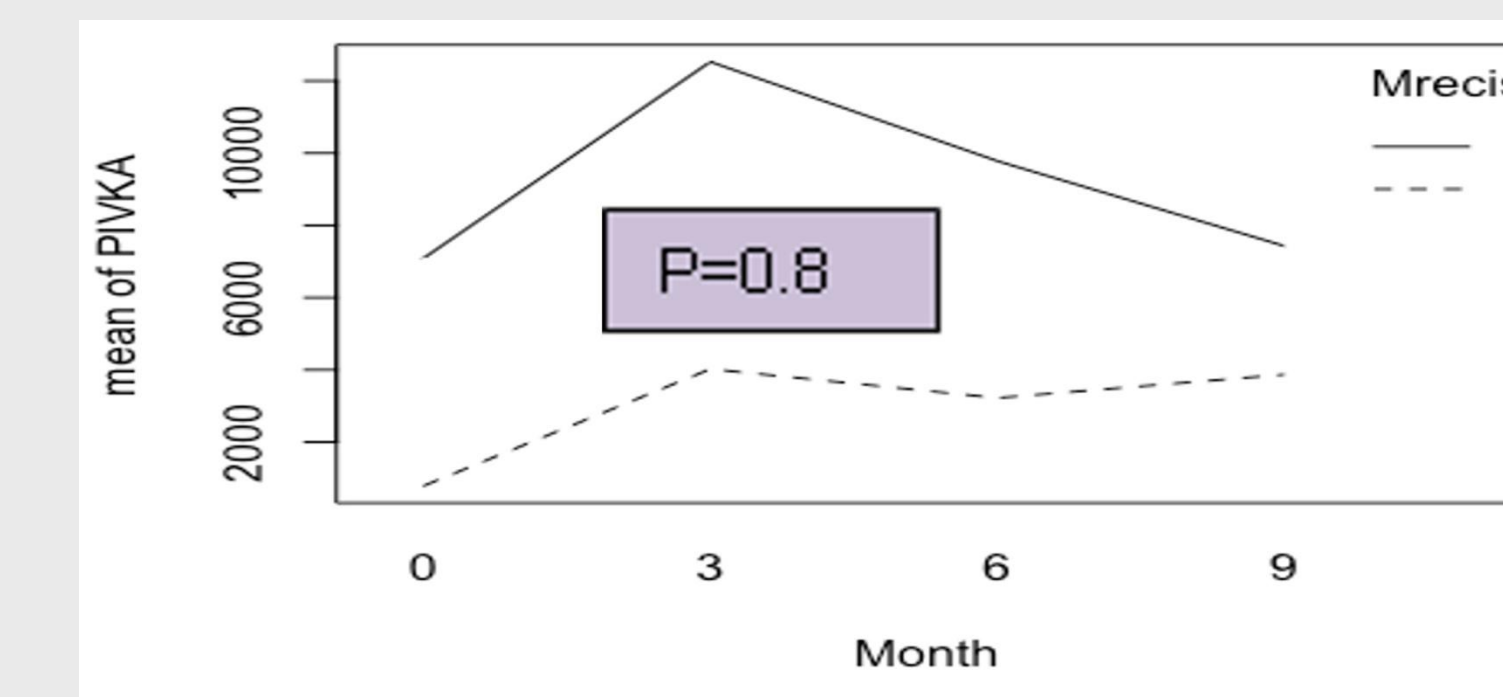
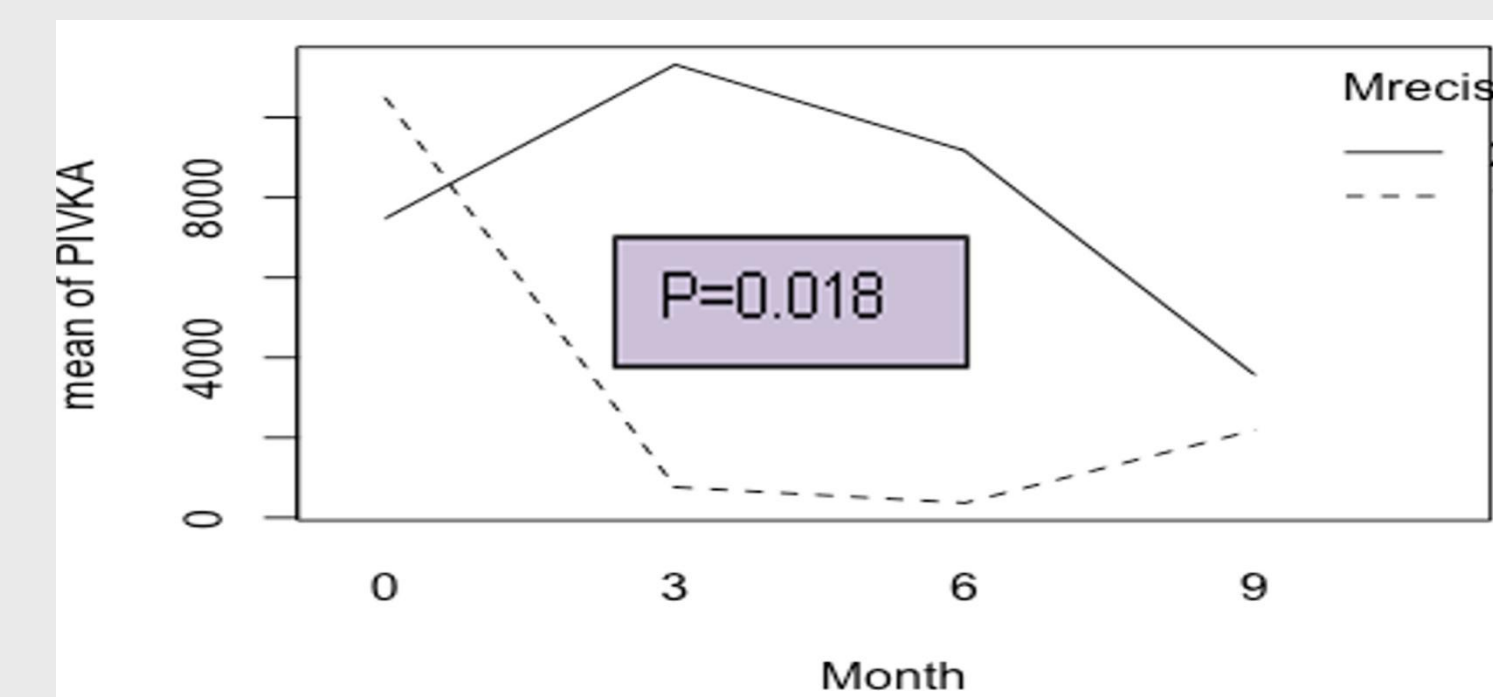
Οι 4 ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς όλα τα βασικά χαρακτηριστικά. Σε 7/21 (33.3%) των ασθενών με P και 2/17 (11.7%) με NP νόσο διαπιστώθηκε OR. Οι διάμεσες τιμές της AFP ήταν σημαντικά υψηλότερες και μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με OR (c0=1177, c3=34.7, c6=3.8, c9=2.3 ng/ml) σε αντίθεση με εκείνους με NOR (c0=63, c3=76.5, c6=39.4, c9=78.7 ng/ml), αν και μη στατιστικά σημαντικά. Τα λοιπά scores δε συσχετίστηκαν με την πρόβλεψη στην ανταπόκριση.

RESULTS

Αξιοσημείωτο είναι ότι στατιστικά σημαντική διαφορά ανευρέθη μόνο για το βιοδείκτη ΡΙΝΚΑ-II (mAU/ml) κατά τη διάρκεια του τρίτου μήνα της θεραπείας στο σύνολο των ασθενών [(c0=783, c3=107-OR) vs (c0=1377, c3= 4278-NOR), p= 0.018] καθώς και στην P-ΗΚΚ υποομάδα [(c0=8088, c3=75.4-OR) vs (c0=1029, c3= 4179-NOR), p=0.04] μεταξύ εκείνων με OR έναντι εκείνων με NOR. Παρόμοια αποτελέσματα δεν προέκυψαν και για τους ασθενείς της NP-ΗΚΚ υποομάδας [(c0=783, c3=4020-OR) vs (c0=1432, c3=4278-NOR), p=0.8]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, αφού συνυπολογίσαμε τα AFP, ΡΙΝΚΑ-II, CPT, ALBI, CS και MELD/Na, μία στατιστικά σημαντική τάση για την πρόβλεψη της αντικειμενικής ανταπόκρισης διαπιστώθηκε μόνο για το ΡΙΝΚΑ-II κατά τους πρώτους 3 κύκλους θεραπείας (p=0.093).

METHODS AND MATERIALS

38 κίρρωτικοί ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο προχωρημένο ΗΚΚ συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη (32 άνδρες, μέσης ηλικίας 66 ετών, ενδιάμεσου MELD/Na=8, 34 CPT-A, 19 ALBI-I, 13 CS-0). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 9.5 μήνες. 21 χαρακτηρίστηκαν με μορφομοριακή ανάλυση ως (P) και 17 ως (NP) ΗΚΚ, σύμφωνα με την προτεινόμενη ταξινόμηση (Nault JC et al, J Hepatol 2018). 9 ασθενείς με πλήρη ή μερική ανταπόκριση σύμφωνα με τα mRECIST κριτήρια θεωρήθηκε ότι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση (OR) και οι υπόλοιποι 29 όχι (NOR). Τα AFP, ΡΙΝΚΑ-II, CPT, ALBI, CS και MELD/Na scores εκτιμήθηκαν σε όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας και περίπου κάθε 3 μήνες (3 κύκλοι θεραπείας). Ακολούθως, σχηματίστηκαν οι παρακάτω 4 ομάδες: [Α: P/OR (n=7), Β: P/NOR (n=14), Γ: NP/OR (n=2), Δ: NP/NOR (n=15)], σύμφωνα με την ιστολογική ταξινόμηση και την αντικειμενική ανταπόκριση.



Διάμεσες τιμές της ΡΙΝΚΑ-II κατά τη θεραπεία με ΑΤΖ/ΒΕΒ ασθενών με (διακεκομμένη γραμμή) ή χωρίς (συνεχής γραμμή) OR στο σύνολο των ασθενών (Α), τη NP-ΗΚΚ (Β) και τη P-ΗΚΚ υποομάδα (Γ)

CONCLUSIONS

Η πρωτεΐνη ΡΙΝΚΑ-II θα μπορούσε να αποδειχθεί ένας χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της OR σε κίρρωτικούς ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ υπό θεραπεία με ΑΤΖ/ΒΕΒ, κυρίως σε εκείνους της P-ΗΚΚ μοριακής υποομάδας. Μεγαλύτερες μελέτες με όλο και αυξανόμενο αριθμό των υπό θεραπεία ασθενών αναμένονται για περαιτέρω εκτίμηση των αποτελεσμάτων μας.

REFERENCES

1. JHepatocellular 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
3. Bernhard Scheiner et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy – development and validation of the CRAFTY score. Journal of Hepatology 2022;76::353–363
4. Hye Won Lee et al. Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: What Do the Data Suggest?. Immune Netw. 2020 Feb;20(1) :;e11

CONTACT

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