



HELLENIC REPUBLIC

National and Kapodistrian University of Athens

EST. 1837

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη IMBRAVE150 ήταν η πρώτη που έδειξε όφελος επιβίωσης με το συνδυασμό Atezolizumab-Bevacizumab έναντι της μέχρι πρότινος θεραπείας πρώτης γραμμής (sorafenib) σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ. Η χορήγηση της ανοσοθεραπείας έχει οδηγήσει στην εμφάνιση αντικειμενικών ανταποκρίσεων, που δεν παρατηρούνταν με προηγούμενες θεραπείες, σε μια μικρή μόνο ομάδα ασθενών. Ωστόσο, λόγω ένδειας θεραπευτικών σχημάτων και καλής ανοχής, συνέχιση της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με απεικονιστική πρόοδο νόσου που εμφανίζουν κλινικό όφελος αποτελεί συχνή πρακτική. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς που εμφάνισαν απεικονιστική πρόοδο νόσου υπό Atezolizumab-Bevacizumab και συνέχισαν τη θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν συνολικά 32 θανάττες ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που έλαβαν 1ης γραμμής ανοσοθεραπεία την τελευταία ζετία στο κέντρο μας και συνέχισαν τη θεραπεία λόγω κλινικού οφέλους, παρά την εμφάνιση απεικονιστικής πρόοδου νόσου (23 άνδρες, μέση ηλικία 63.9 έτη, διάμεσο BMI=26.8, 16 ιογενή ΗΚΚ, 12 με διαβήτη, 9 με κίρρωσις, 26 CPT-A, 15 ALBI-I, 17 ALBI-II, διάμεσο MELD-Na=8, 27 BCLC-C, 5 BCLC-B, 17 με μακροαγγειακή διήθηση, 14 με εξωηπατική νόσο, 15 με προηγούμενη θεραπεία). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την επιβίωσή τους μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου (Ομάδα Α: επιβίωση > 6 μήνες, N=9/32, 28.1% και ομάδα Β: επιβίωση < 6 μήνες, N=23/32, 71.8%). Για τις δύο ομάδες ασθενών αξιολογήθηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά και έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση και πολυπαραγοντική ανάλυση για την ανεύρεση πιθανών προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης μετά την υποτροπή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι δύο ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά μόνο στην ύπαρξη ή όχι κίρρωσης και στην αιτιολογία της ηπατικής νόσου. Ειδικότερα οι ασθενείς της ομάδας Α ήταν συγκρίσιμοι με αυτούς της ομάδας Β στο BMI (28,3 έναντι 26,7 αντίστοιχα, p=0.453), στην παρουσία κίρρωσης οισοφάγου (1/9 – 11.1% έναντι 8/23 – 34.8%, p=0.181), στην παρουσία μακροαγγειακής διήθησης κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας (3.9 – 33.3% έναντι 14/23 – 60.9%, p=0.16), στην συχνότητα εμφάνισης εξωηπατικής νόσου (4/9 – 44.4% έναντι 10/23 – 43.5%) και στην κατάταξη στο BCLC-C (6/9 – 66.6% έναντι 21/23 – 91.3%, p=0.084), το CPT-A (9/9 – 100% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.089) και το ALBI-I (5/9 – 55.6% έναντι 10/23 – 43.5%, p=0.538) καθώς και στα ποσοστά εφαρμογής προηγούμενης τοπικοπεριοχικής θεραπείας (6/9 – 66.6% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.16), ενώ ήταν σημαντικά σπανιότερα κίρρωτικοί (3/9 – 33.3% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.007) και εμφάνιζαν συχνότερα μη ιογενή αιτιολογία ηπατικής νόσου (7/9 – 77.7% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.049).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία κίρρωσης (p=0.006) και όχι η μη ιογενής αιτιολογία ηπατικής νόσου (p=0.051) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αναδρομική αυτή μελέτη έδειξε ότι η απουσία κίρρωσης αποτελεί τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου σε ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία με Atezolizumab-Bevacizumab. Τα δεδομένα αυτά χρήζουν επαλήθευσης σε μεγαλύτερες κοορτές ασθενών.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Πάντζιος Σπυρίδων
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική –
Ηπατοαστρεντερολογική Μονάδα
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι», ΕΚΠΑ
Email: sprantzios@nurs.uoa.gr
Phone: 6950618218

Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης μετά τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με ΗΚΚ που εμφάνισαν πρόοδο νόσου σε 1ης γραμμής θεραπεία με Atezolizumab-Bevacizumab

Πάντζιος Σ., Συρίχα Α., Σταθοπούλου Ι., Πτώχης Ν., Ρέλλου Σ., Μεταξά Ι., Στρουμπιώτης Δ., Μπάρλα Γ., Ελευσινιώτης Ι.

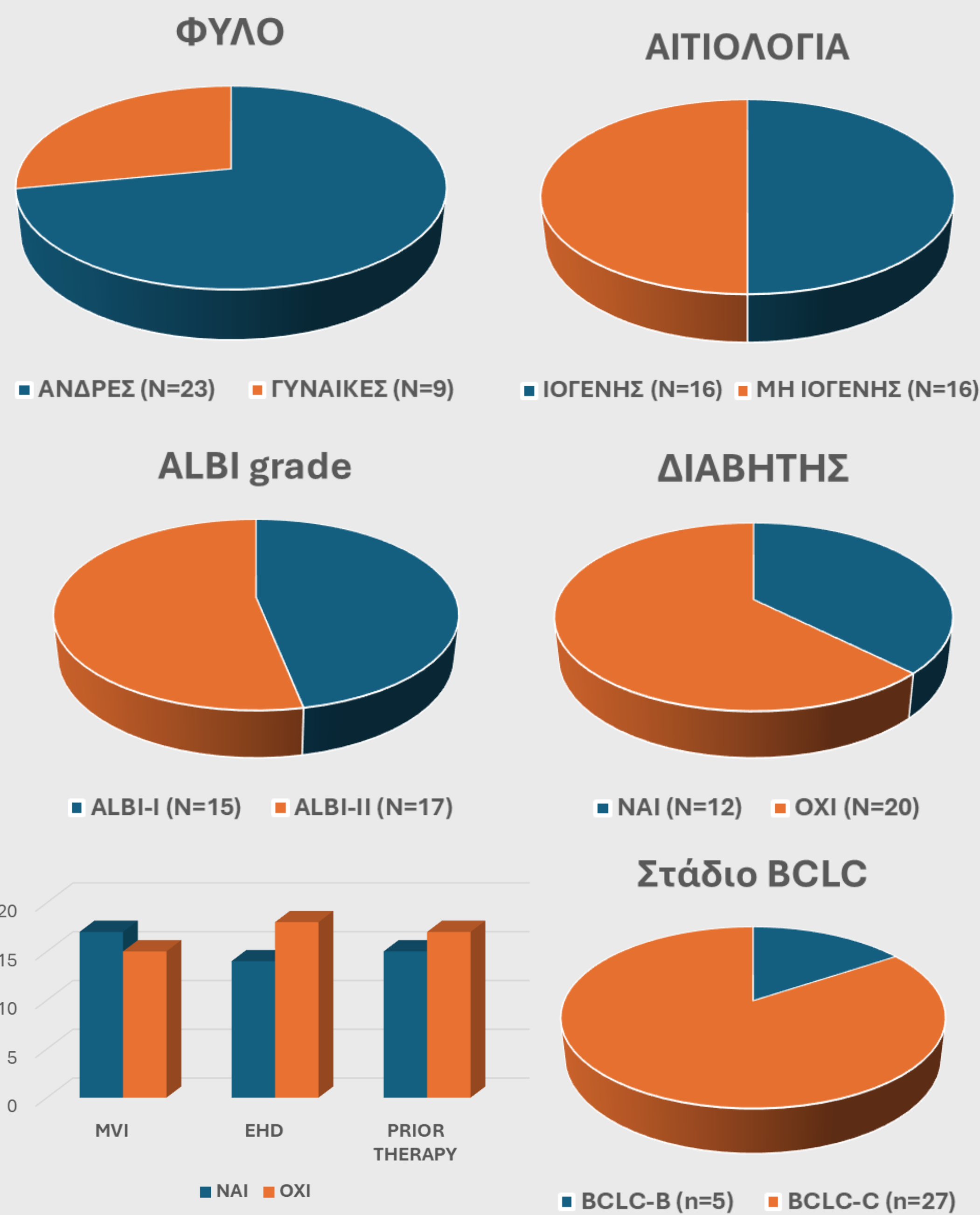
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ

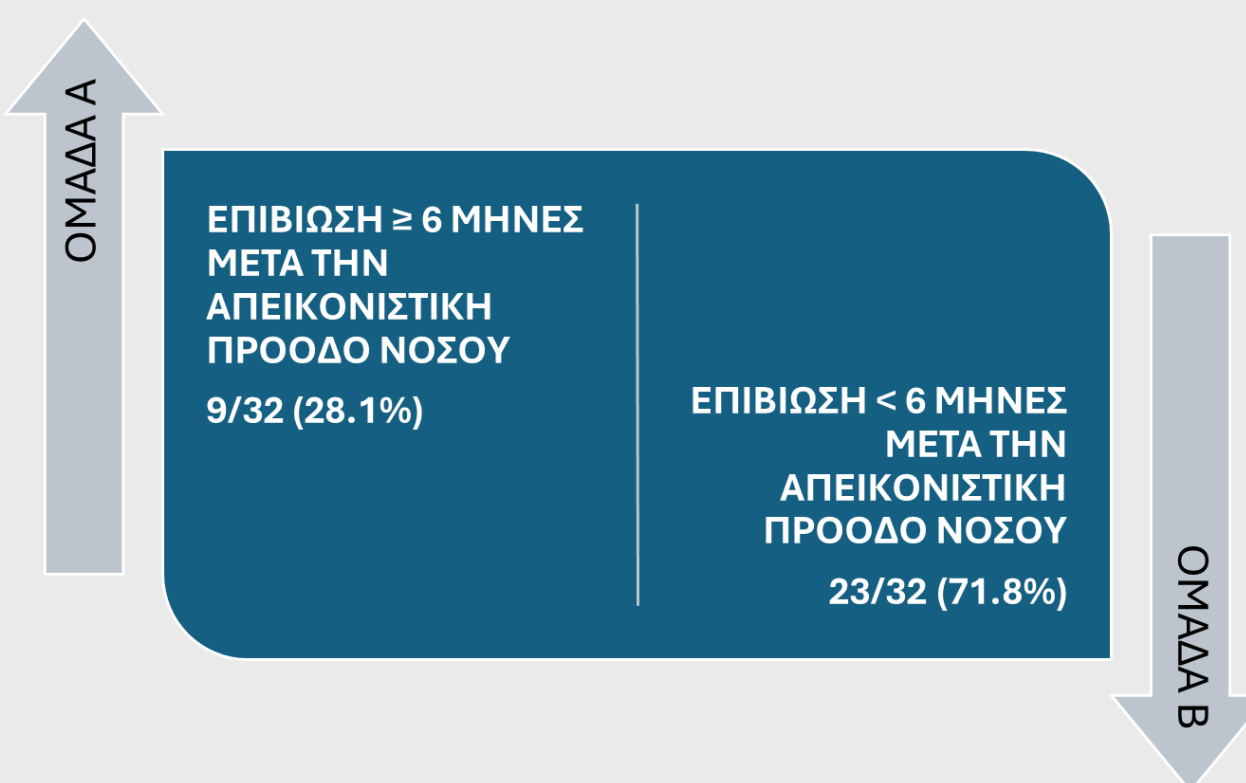
- Η μελέτη IMBRAVE150 ήταν η πρώτη που έδειξε όφελος επιβίωσης με το συνδυασμό Atezolizumab-Bevacizumab έναντι της μέχρι πρότινος θεραπείας πρώτης γραμμής (sorafenib) σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ¹.
- Η χορήγηση της ανοσοθεραπείας έχει οδηγήσει στην εμφάνιση αντικειμενικών ανταποκρίσεων, που δεν παρατηρούνταν με προηγούμενες θεραπείες, σε μια μικρή μόνο ομάδα ασθενών.
- Ωστόσο, λόγω ένδειας θεραπευτικών σχημάτων και καλής ανοχής, συνέχιση της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με απεικονιστική πρόοδο νόσου που εμφανίζουν κλινικό όφελος αποτελεί συχνή πρακτική.
- Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς που εμφάνισαν απεικονιστική πρόοδο νόσου υπό Atezolizumab-Bevacizumab και συνέχισαν τη θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Μελετήθηκαν συνολικά 32 θανάττες ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που έλαβαν 1ης γραμμής ανοσοθεραπεία την τελευταία ζετία στο κέντρο μας και συνέχισαν τη θεραπεία λόγω κλινικού οφέλους, παρά την εμφάνιση απεικονιστικής πρόοδου νόσου (23 άνδρες, μέση ηλικία 63.9 έτη, διάμεσο BMI=26.8, 16 ιογενή ΗΚΚ, 12 με διαβήτη, 9 με κίρρωσις, 26 CPT-A, 15 ALBI-I, 17 ALBI-II, διάμεσο MELD-Na=8, 27 BCLC-C, 5 BCLC-B, 17 με μακροαγγειακή διήθηση, 14 με εξωηπατική νόσο, 15 με προηγούμενη θεραπεία) (Εικόνα 1).
- Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την επιβίωσή τους μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου (Ομάδα Α: επιβίωση > 6 μήνες, N=9/32, 28.1% και ομάδα Β: επιβίωση < 6 μήνες, N=23/32, 71.8%) (εικόνα 2).
- Για τις δύο ομάδες ασθενών αξιολογήθηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά και έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση και πολυπαραγοντική ανάλυση για την ανεύρεση πιθανών προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης μετά την υποτροπή.



Εικόνα 1. Βασικά χαρακτηριστικά συνόλου ασθενών



Εικόνα 2. Διαχωρισμός των ασθενών σε 2 ομάδες

	SURVIVAL ≥ 6 MONTHS (9/32) – 28.1%		SURVIVAL < 6 MONTHS (23/32) – 71.8%		
	N	%	N	%	P-value
GENDER					0.256
Females	2	22.2	7	30.4	
Males	7	87.8	16	69.6	
AGE (Mean, SD)	63.6	9.2	63.6	11	0.638
BMI (kg/m²) (Mean, SD)	28.3	3.9	26.7	5.2	0.453
DIABETES					0.424
No	5	55.6	15	65.2	
Yes	4	44.4	8	34.8	
ETIOLOGY					0.049
Viral	2	22.2	15	65.2	
Non-viral	7	87.8	8	34.8	
VARICES					0.181
No	8	54.5	15	65.2	
Yes	1	45.5	8	34.8	
CPT STAGE					0.089
Stage A	9	100	17	73.9	
Stage B	0	0	6	26.1	
ALBI					0.538
Grade 1	5	55.6	10	43.5	
Grade 2	4	44.4	13	56.5	
MVI					0.160
No	6	66.7	9	39.1	
Yes	3	33.3	14	60.9	
EHD					0.882
No	5	55.6	13	56.5	
Yes	4	44.4	10	43.5	
CIRRHOSIS					0.007
No	6	66.7	6	26.1	
Yes	3	33.3	17	73.9	
BCLC					0.084
Stage B	3	33.3	2	8.7	
Stage C	6	66.7	21	91.3	
PRIOR THERAPY					0.160
No	2	22.2	14	60.9	
Yes	7	87.8	9	39.1	

Πίνακας. Σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αναδρομική αυτή μελέτη έδειξε ότι η απουσία κίρρωσης αποτελεί τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου σε ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία με Atezolizumab-Bevacizumab.
- Τα δεδομένα αυτά χρήζουν επαλήθευσης σε μεγαλύτερες κοορτές ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι δύο ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά μόνο στην ύπαρξη ή όχι κίρρωσης και στην αιτιολογία της ηπατικής νόσου. Ειδικότερα οι ασθενείς της ομάδας Α ήταν συγκρίσιμοι με αυτούς της ομάδας Β στο BMI (28,3 έναντι 26,7 αντίστοιχα, p=0.453), στην παρουσία κίρρωσης οισοφάγου (1/9 – 11.1% έναντι 8/23 – 34.8%, p=0.181), στην παρουσία μακροαγγειακής διήθησης κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας (3.9 – 33.3% έναντι 14/23 – 60.9%, p=0.16), στην συχνότητα εμφάνισης εξωηπατικής νόσου (4/9 – 44.4% έναντι 10/23 – 43.5%) και στην κατάταξη στο BCLC-C (6/9 – 66.6% έναντι 21/23 – 91.3%, p=0.084), το CPT-A (9/9 – 100% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.089) και το ALBI-I (5/9 – 55.6% έναντι 10/23 – 43.5%, p=0.538) καθώς και στα ποσοστά εφαρμογής προηγούμενης τοπικοπεριοχικής θεραπείας (6/9 – 66.6% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.16), ενώ ήταν σημαντικά σπανιότερα κίρρωτικοί (3/9 – 33.3% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.007) και εμφάνιζαν συχνότερα μη ιογενή αιτιολογία ηπατικής νόσου (7/9 – 77.7% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.049) (εικόνα 3).
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία κίρρωσης (p=0.006) και όχι η μη ιογενής αιτιολογία ηπατικής νόσου (p=0.051) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδου νόσου.

REFERENCES

- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.