

# ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ: ΜΙΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΥΟ ΚΕΝΤΡΩΝ.

Λέββα Σ<sup>1</sup>, Κουλουρίδη Α<sup>2</sup>, Ταβουλάρη Α<sup>1</sup>, Φωτισσούδης Χ<sup>2</sup>, Σουγκλάκος Ι<sup>2</sup>, Μπουκοβίνας Ι<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Βιοκλινική Θεσσαλονίκης, <sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το χολαγγειοκαρκίνωμα αποτελεί έναν ετερογενή όγκο, του οποίου η βιολογική συμπεριφορά και πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση. Η έλλειψη αρκετών προοπτικών δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τον σπάνιο αυτόν όγκο αναδεικνύει τη σημαντικότητα των αναδρομικών δεδομένων πραγματικού χρόνου.

Μέθοδοι: Στη μελέτη μας καταγράψαμε αναδρομικά τα κλινικά χαρακτηριστικά, τις μοριακές αλλαγές καθώς και δεδομένα επιβίωσης ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν στη Βιοκλινική Θεσσαλονίκης και στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική κλινική του ΠΕΠΑΓΝΗ.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης είναι να συγκρίνει τα δεδομένα των ασθενών όπως καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο, συγκριτικά με αυτά των κλινικών μελετών.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη μας συμμετείχαν 58 ασθενείς με μέση ηλικία διάγνωσης τα 65.2 έτη, οι οποίοι διαγνώστηκαν από τον 08/2016 έως και τον 11/2022. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (30/58) και έπασχαν από ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα (39/59). Σε χειρουργική εκτομή υποβλήθηκαν 34 ασθενείς, ενώ σε 5 το χειρουργείο ήταν παρηγορικό. 16/29 ασθενείς με ριζικό χειρουργείο έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία, ενώ 55% αυτών που χειρουργήθηκαν υποτροπίασαν. 38 ασθενείς έλαβαν θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, εκ των οποίων οι 13 έλαβαν στην πρώτη γραμμή συνδυασμό χημειοθεραπείας με ανοσοθεραπεία. Ως πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες καταγράφηκαν η παχυσαρκία, η υψηλή χοληστερόλη, ο διαβήτης και η λοίμωξη με τους ιούς ηπατίτιδας. Ενδεικτικά, μόνο τέσσερις ασθενείς είχαν ιστορικό λοίμωξης με ιό της ηπατίτιδας. Ακόμη, σε μοριακό έλεγχο σωματικών μεταλλάξεων υποβλήθηκαν 24 ασθενείς και σε 14 από αυτούς ανιχνεύθηκε κάποια μοριακή αλλαγή και οι 12 από αυτούς έπασχαν από ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα του χολαγγειοκαρκινώματος έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια με υπέρσχυση του ενδοηπατικού. Η ενδοηπατική εντόπιση σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανεύρεσης μοριακών αλλαγών στον όγκο. Ο έλεγχος μοριακών αλλαγών σε περισσότερους ασθενείς αναμένεται να αναδείξει νέους θεραπευτικούς στόχους βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χολαγγειοκαρκίνωμα (CCA) είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα το οποίο αναπτύσσεται στο επιθήλιο των χοληφόρων και είναι ο δεύτερος σε συχνότητα πιο συχνός καρκίνος του ήπατος μετά το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ανατομικά, μπορεί να διαχωριστεί σε περιπυλαίο, ενδοηπατικό και εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Μέχρι πρόσφατα, η περιπυλαία εντόπιση (όγκος Klatskin) ήταν ο πιο συχνός τύπος, αποτελώντας 50–60% των περιπτώσεων, ακολουθούμενη από την εξωηπατική (20–30%) και τέλος την ενδοηπατική (10–20%). Τα περιπυλαία χολαγγειοκαρκινώματα αναπτύσσονται ανάμεσα στο δεύτερο κλάδο του ενδοηπατικού πόρου και στον κυστικό πόρο. Τα εξωηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα προέρχονται από το χοληδόχο πόρο ανάμεσα στο φύμα του Vater και στον κυστικό πόρο. Τα ενδοηπατικά αναπτύσσονται από τα πολύ μικρά χοληφόρα έως περιφερικά προς τους δευτερεύοντες κλάδους των ενδοηπατικών πόρων.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επίπτωση του χολαγγειοκαρκινώματος έχει αυξηθεί, και ιδιαίτερα η ενδοηπατική εντόπιση του (350%). Οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, τη μόλυνση από παράσιτα, τις κύστει των χοληφόρων, και την χολολιθίαση. Λιγότερο αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η χρόνια ηπατική νόσος (κίρρωση, χρόνια ηπατίτιδα Β και C), η παχυσαρκία, ο διαβήτης, το αλκοόλ, το κάπνισμα και ορισμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη μας καταγράψαμε αναδρομικά τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν στη Βιοκλινική Θεσσαλονίκης και στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική κλινική του ΠΕΠΑΓΝΗ. Πιο συγκεκριμένα καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, η εντόπιση της νόσου, η διενέργεια ελέγχου σωματικών μεταλλάξεων και πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C, η παχυσαρκία, ο διαβήτης και η υψηλή χοληστερόλη. Επιπρόσθετα, καταγράψαμε εάν ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εκτομή, εάν έχει λάβει συμπληρωματική χημειοθεραπεία, εάν έχει λάβει ανοσοθεραπεία για μεταστατική νόσο και εάν έχει λάβει κάποια στοχεύουσα θεραπεία με βάση το μοριακό προφίλ του όγκου. Τέλος, καταγράφηκαν η ημερομηνία της πρώτης υποτροπής της νόσου και η ημερομηνία θανάτου.

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να συγκρίνει τα δεδομένα των ασθενών όπως καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο, συγκριτικά με αυτά των κλινικών μελετών.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμμετείχαν 58 ασθενείς με μέση ηλικία διάγνωσης τα 65.2 έτη, οι οποίοι διαγνώστηκαν από τον Αύγουστο του 2016 έως και το Νοέμβριο του 2022. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (30/58) και έπασχαν από ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα (39/59). Σε χειρουργική εκτομή υποβλήθηκαν 34 ασθενείς, ενώ σε 5 από αυτούς το χειρουργείο ήταν παρηγορικό. Περίπου οι μισοί ασθενείς (16/29) που υποβλήθηκαν σε ριζικό χειρουργείο έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία, ενώ 55% αυτών που χειρουργήθηκαν υποτροπίασαν. Το 65% (38/58) των ασθενών έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, εκ των οποίων οι 13 έλαβαν στην πρώτη γραμμή συνδυασμό χημειοθεραπείας με ανοσοθεραπεία.

Ως πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες καταγράφηκαν η παχυσαρκία, η υψηλή χοληστερόλη, ο διαβήτης και η λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C. Κατά τη διάγνωση της νόσου, δέκα από τους ασθενείς ήταν παχύσαρκοι, πέντε ασθενείς λάμβαναν αγωγή για υπερλιπιδαιμία και μόνο τέσσερις ασθενείς είχαν ιστορικό λοίμωξης με ιό της ηπατίτιδας. Ενδιαφέρον ήταν ότι 15 ασθενείς ήταν σακχαροδιαβητικοί κατά τη διάγνωση της νόσου, 11 εκ των οποίων είχαν ενδοηπατική εντόπιση της νόσου.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά στον έλεγχο των πιθανών συσχετίσεων των διαφόρων παραμέτρων με το διάστημα μέχρι την επόμενη υποτροπή της νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS), καμία συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική εκτός από την ύπαρξη διαβήτη με τη συνολική επιβίωση. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφάνιζαν διαβήτη είχαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη επιβίωση και αριθμητικά μικρότερο PFS, χωρίς ωστόσο το τελευταίο να είναι στατιστικά σημαντικό.

Ακόμη, σε μοριακό έλεγχο σωματικών μεταλλάξεων με πολυγονιδιακό πάνελ με τη μέθοδο NGS, υποβλήθηκαν 24/58 ασθενείς. Σε 14 από αυτούς τους ασθενείς ανιχνεύθηκε κάποια μοριακή αλλαγή, εκ των οποίων οι δώδεκα έπασχαν από ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Σε 4 ασθενείς ανευρέθηκε παθογόνος μετάλλαξη στο γονίδιο *IDH1*, ενώ οι υπόλοιπες μοριακές αλλαγές αφορούσαν μεταλλάξεις στα γονίδια *IDH2*, *NF1*, *ARID2*, *FANCM*, *KRAS*, *ATR*, *ELF*, *FGFR* και *TET2*, ενίσχυση του *EGFR*, του *TP53* και του *FGF4*, υψηλό TMB και LOH. Τρεις από τους ασθενείς με ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα εμφάνιζαν περισσότερες από μια μοριακή αλλαγή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

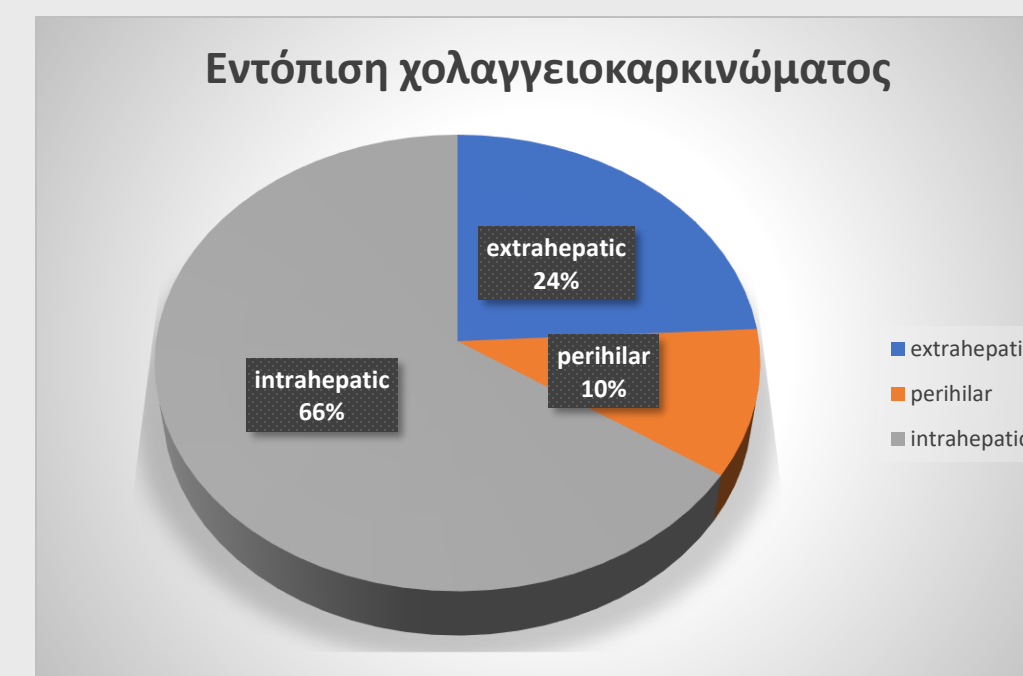
Το χολαγγειοκαρκίνωμα θεωρείται μια εξαιρετικά θανατηφόρα ασθένεια και παρά τις εξελίξεις στο χώρο της ογκολογίας τις τελευταίες δεκαετίες, η πρόγνωση δεν έχει βελτιωθεί ιδιαίτερα για τρεις κυρίως λόγους. Είναι ένας βιολογικά επιθετικός όγκος, συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και εμφανίζει υψηλά ποσοστά υποτροπιών μετά από ριζική αντιμετώπιση. Η ανοσοθεραπεία και οι νέες στοχεύουσες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου αυτών που στοχεύουν τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών και τους αναστολείς της ισοκιτρικής αφυδρογονάσης αναμένεται να βελτιώσουν την πρόγνωση των ασθενών. Η μελέτη μας είναι αναδρομική και έχει αδυναμίες, καθώς ο πληθυσμός των ασθενών είναι ετερογενής, όσον αφορά στο στάδιο διάγνωσης της νόσου. Ωστόσο, αναδεικνύει αυτό που διαπιστώνεται και στις κλινικές μελέτες, την αύξηση δηλαδή της επίπτωσης των ενδοηπατικών χολαγγειοκαρκινωμάτων. Επίσης, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η ενδοηπατική εντόπιση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης μοριακών αλλαγών οι οποίοι αποτελούν θεραπευτικούς στόχους, έως και 40%. Στη δική μας μελέτη, οι ασθενείς με ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα εμφάνιζαν κάποια μοριακή αλλαγή σε ποσοστό 23.6%. Αυτό το μικρό ποσοστό θεωρούμε ότι οφείλεται στο σχετικά μικρό αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκε σε μοριακό έλεγχο, γεγονός που οφείλεται στο οικονομικό κόστος, καθώς αυτός ο έλεγχος δεν αποζημιώνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα του χολαγγειοκαρκινώματος έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια με υπέρσχυση του ενδοηπατικού. Η ενδοηπατική εντόπιση σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανεύρεσης μοριακών αλλαγών στον όγκο. Ο έλεγχος μοριακών αλλαγών σε περισσότερους ασθενείς αναμένεται να αναδείξει νέους θεραπευτικούς στόχους βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

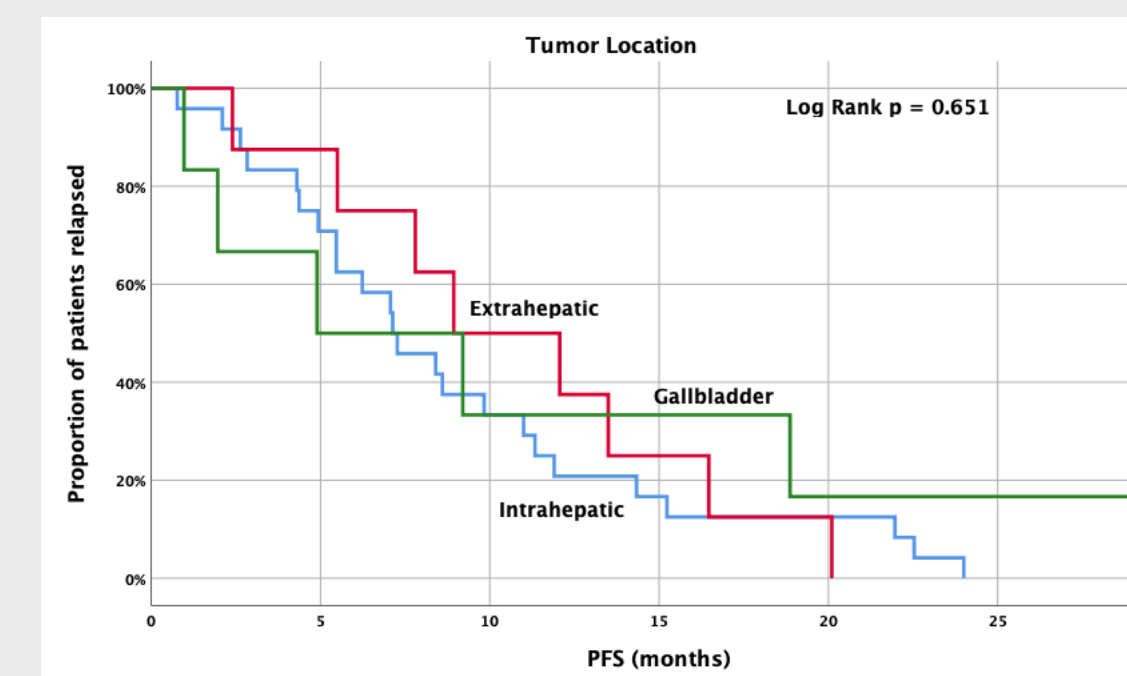
- Khan, SA, et al. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019(39 Suppl. S1):19–31.
- Mukkamalla, SKR, et al. Trends in Incidence and Factors Affecting Survival of Patients with Cholangiocarcinoma in the United States. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2018(16):370–6.
- Nagorney, DM, et al. Perihilar bile ducts. In AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.; Amin, M.B., Ed.; AJCC: Chicago, IL, USA, 2017:311.
- Krasinskas, A, et al. Distal bile duct. In AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.; Amin, M.B., Ed.; AJCC: Chicago, IL, USA, 2017:317.
- Aloia, T, et al. Intrahepatic bile ducts. In AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.; Amin, M.B., Ed.; AJCC: Chicago, IL, USA, 2017:295.
- Banales, JM, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: Current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Net-work for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016(130):261–80.
- Florio, AA, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. Cancer 2020(126):2666–78.



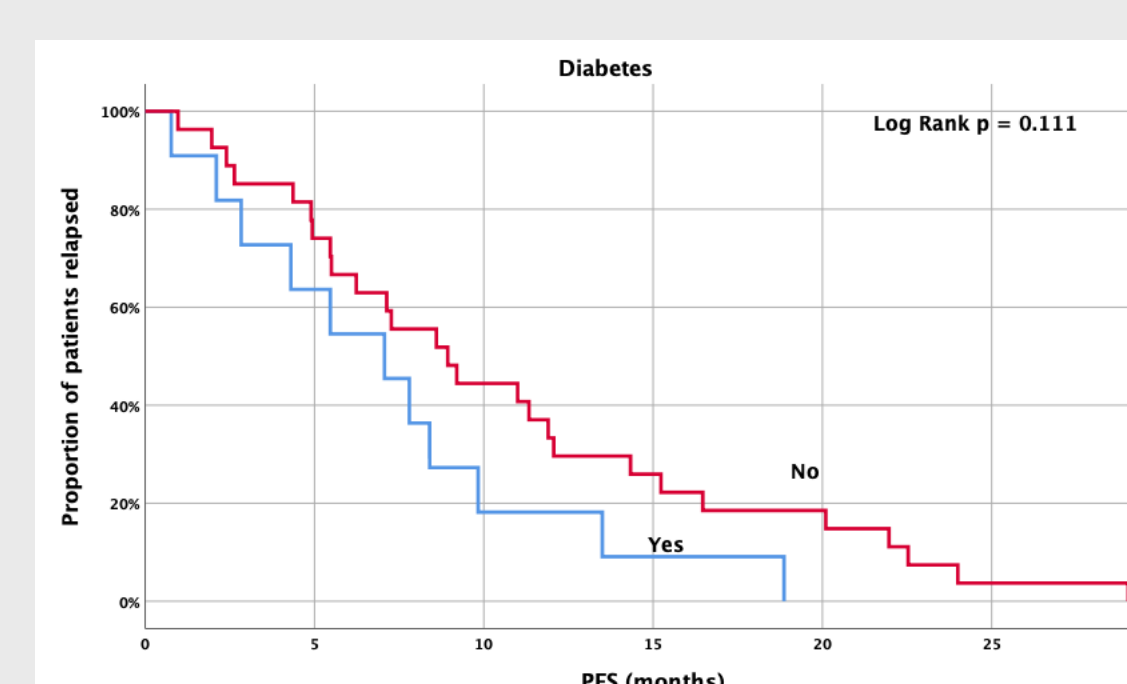
Εικόνα 1. Η συχνότητα της εντόπισης των Χολαγγειοκαρκινωμάτων.



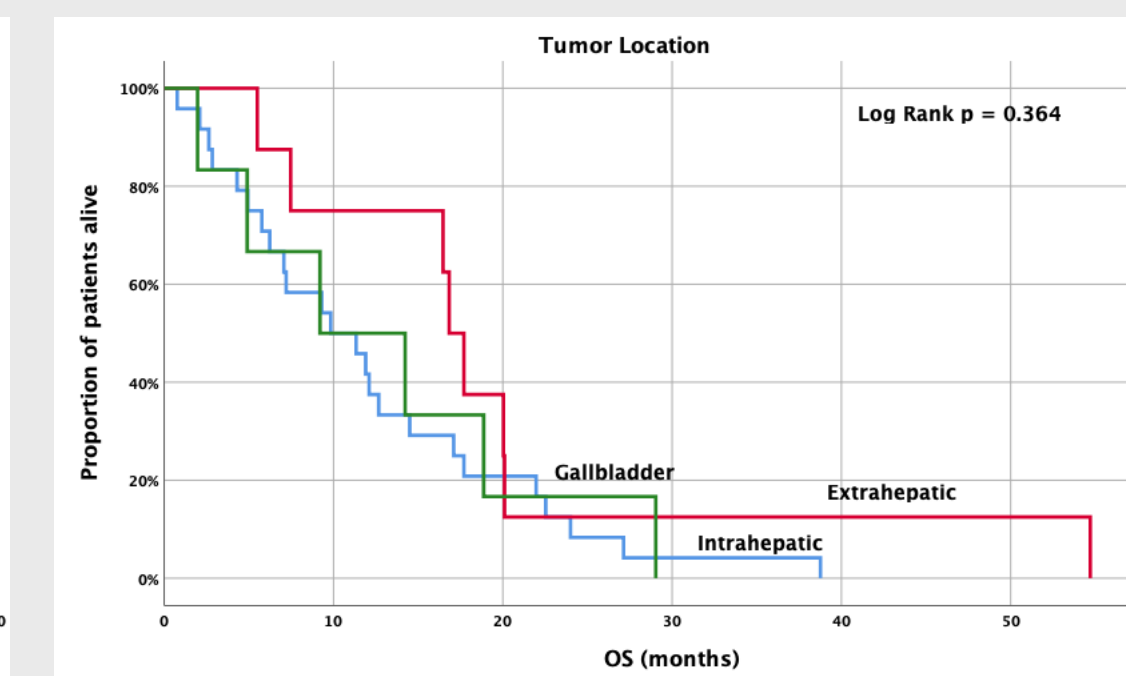
Εικόνα 4. Το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μοριακό έλεγχο



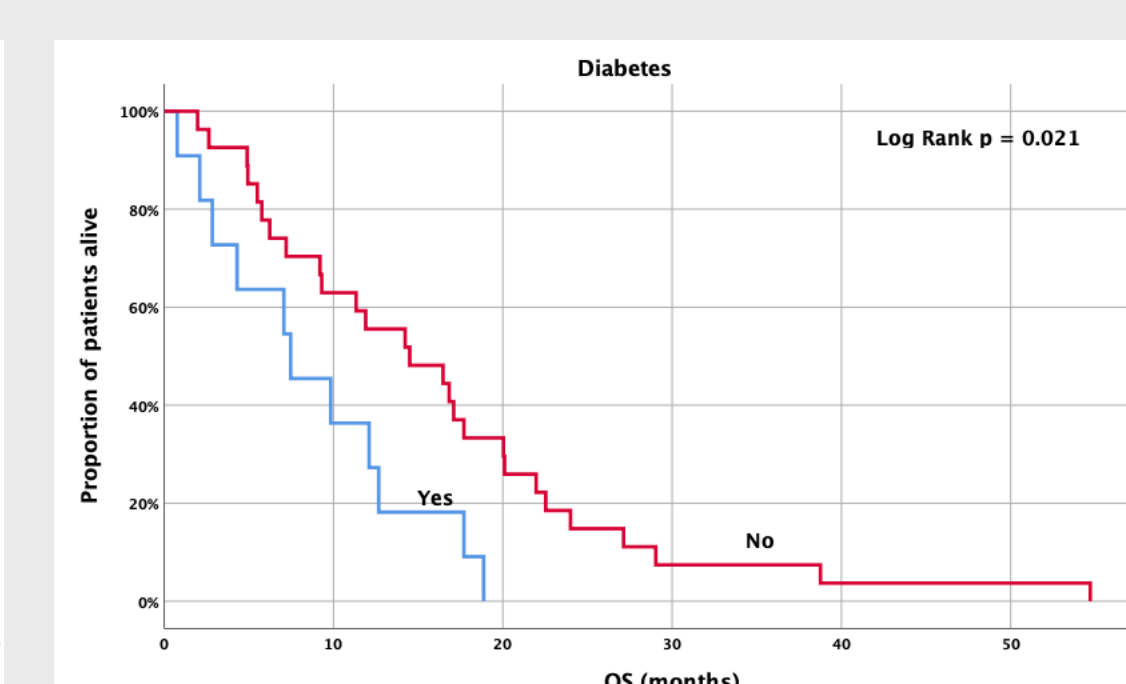
Εικόνα 2. PFS των ασθενών ανάλογα με την εντόπιση.



Εικόνα 5. PFS των ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση διαβήτη.



Εικόνα 3. OS των ασθενών ανάλογα με την εντόπιση.



Εικόνα 3. OS των ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση διαβήτη.