

Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial

Pinyol R, *et al. Gut* 2018;**0**:1–11. doi:10.1136/gutjnl-2018-316408

Σκοπός: Το Sorafenib αποτελεί την κύρια συστηματική θεραπεία για τον προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Τα οφέλη επιβίωσης της ηπατεκτομής / τοπικής κατάλυσης (ablation) για τον πρώιμο ΗΚΚ παρουσιάζουν ποσοστά επανεμφάνισης της τάξης του 70% στην 5ετία. Η μελέτη φάσης 3, STORM, η οποία σύγκρινε τη θεραπεία με sorafenib και placebo δεν πέτυχε το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ήταν η μείωση του ποσοστού επανεμφάνισης ΗΚΚ στο χρόνο (recurrence-free survival, RFS). Η μελέτη ανάδειξης βιοδεικτών BIOSTORM (η οποία περιλαμβάνει υποπληθυσμό της τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 3 STORM) σκοπεύει να διερευνήσει τους προγνωστικούς παράγοντες της πρόληψης επανεμφάνισης ΗΚΚ με sorafenib.

Σχεδιασμός: Συλλέχθηκε ιστός από τον όγκο 188 ασθενών με ΗΚΚ που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ή όχι sorafenib. Η μελέτη περιλάμβανε ανάλυση γονιδιακής έκφρασης (gene expression profiling και targeted exome sequencing), ανοσοϊστοχημεία (pERK, pVEGFR2, Ki67), in situ υβριδισμό (FISH) και ταυτοποίηση ανοσολογικών δεικτών.

Αποτελέσματα: Κανένας από τούς μελετημένους βιοδείκτες (σχετιζόμενοι με την αγγειογένεση ή τον πολλαπλασιασμό) ή προηγούμενα μελετημένες γονιδιακές “ταυτότητες” και μεταλλάξεις δεν πρόσφεραν προγνωστικά στο

όφελος χορήγησης του sorafenib στη μείωση επανεμφάνισης ΗΚΚ. Αναδείχθηκε μία νέα «ταυτότητα» γονιδιακής έκφρασης αποτελούμενη από 146-γονίδια που αναγνώρισε το 30% των ασθενών, οι οποίοι παρουσίασαν όφελος από το sorafenib στα πλαίσια της μείωσης του ποσοστού επανεμφάνισης ΗΚΚ στο χρόνο (RFS, p of interaction 0,04). Αυτοί οι ασθενείς, οι ανταποκρινόμενοι στο sorafenib (sorafenib RFS responders) είχαν υψηλά επίπεδα CD4+ T λεμφοκυττάρων και κυτταρολυτικών NK (Natural killer) κυττάρων και χαμηλά επίπεδα ενεργοποιημένων συστατικών επίκτητης ανοσίας. Η έκφραση του pERK στα ηπατοκύτταρα (HR=2,41, $p=0.012$) και η μικροαγγειακή διήθηση (HR=2,09, $p=0.017$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επανεμφάνισης ΗΚΚ.

Συμπέρασμα: Σύμφωνα με την BIOSTORM τα επίπεδα ηπατοκυτταρικού pERK και η μικροαγγειακή διήθηση αποτέλεσαν προγνωστικούς δείκτες της μείωσης του ποσοστού επανεμφάνισης ΗΚΚ στο χρόνο. Καμιά μετάλλαξη ή μελετημένη γονιδιακή “ταυτότητα” δεν πρόβλεψε το όφελος από τη χορήγηση sorafenib. Μία νέα πολυγονιδιακή “ταυτότητα” σχετίστηκε με τη μείωση του ποσοστού επανεμφάνισης ΗΚΚ (RFS) σε όσους ασθενείς έλαβαν sorafenib.

Σχόλια - Σύνοψη

Το γεγονός ότι κανένας από τους μελετημένους βιοδείκτες δεν έχει καταφέρει να προβλέψει τη μείωση της επανεμφάνισης του ΗΚΚ με τη χορήγηση sorafenib ερμηνεύεται από την πολυπλοκότητα των μηχανισμών δράσης του συγκεκριμένου φαρμάκου. Η μελέτη αφορά υποπληθυσμό τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 3 και ίσως αυτό είναι ένα από τα δυνατά της σημεία. Ο αριθμός όμως των συλλεχθέντων δειγμάτων ($n=188$) πιθανόν να μη δίνει στη τρέχουσα μελέτη την απαραίτητη στατιστική δύναμη για την καθιέρωση

προγνωστικών δεικτών επανεμφάνισης ΗΚΚ. Η μελέτη ανέδειξε μία «ταυτότητα» γονιδιακής έκφρασης, αποτελούμενη από 146 γονίδια, η οποία είναι ικανή να αναγνωρίσει το 30% των ασθενών που πιθανόν να ωφεληθούν από τη λήψη sorafenib στα πλαίσια της επανεμφάνισης ΗΚΚ. Επιπλέον, η μελέτη επιβεβαίωσε το ρόλο του pERK και της μικροαγγειακής διήθησης ως ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων στην επανεμφάνιση του ΗΚΚ. Πριν από τη χρήση των παραπάνω προγνωστικών παραγόντων στην κλινική πράξη χρειάζονται «επιβεβαιωτικές» (validation) μελέτες σε νέες πληθυσμιακές ομάδες που θα διεξαχθούν από διαφορετικούς ερευνητές.

Χαρίκλεια Κρασιδιώτη

Παθολόγος,

Επιμελήτρια Β΄,

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,

Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο