

## Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumor classification.

*J Hepatol.* 2017;67(4):727-738.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια όσον αφορά την παθολογοανατομική και τη μοριακή ταξινόμηση. Ως εκ τούτου έχουν οριστεί ιστολογικοί υπότυποι και προτείνεται η μοριακή ταξινόμηση του όγκου, βασιζόμενη στην έκφραση γονιδίων και σε μοριακές μεταλλάξεις.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των μοριακών μεταλλάξεων του ΗΚΚ με την παθολογοανατομική και την κλινική εικόνα, χρησιμοποιώντας την ιστολογία, το προφίλ έκφρασης γονιδίων και τη γονιδιακή αλληλουχία.

Μελετήθηκαν 343 ΗΚΚ από 339 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου χωρίς να προηγηθεί καμία άλλη θεραπευτική παρέμβαση. Οι όγκοι στην πλειοψηφία τους ήταν μεγάλοι (61% διαμέτρου >50 χιλ.), με δορυφόρους όζους (46%) και με μακροαγγειακή (18%) ή μικροαγγειακή διήθηση (60%). Η ινώδη κάψα, χωρίς διάσπαση, υπήρχε σε 11% των ασθενών. Παρατηρήθηκε μικρή υπεροχή (57%) των όγκων χαμηλής διαφοροποίησης (στάδιο III-IV κατά Edmondson).

Οι συχνότερες μεταλλάξεις ήταν CTNNB1 (40%) και TP53 (21%), σχετιζόμενες με δύο μείζονες τύπους του ΗΚΚ. Συγκεκριμένα, οι όγκοι με CTNNB1 μετάλλαξη ήταν μεγαλύτεροι (OR 2.14,  $p=0.002$ ), καλώς διαφοροποιημένοι (OR 2.46,  $p<0.001$ ), με ανέπαφη ινώδη κάψα (OR 2.54,  $p=0.02$ ), χολόσταση (OR 6.53,  $p<0.001$ ), με μικροδοκιδωτό ( $p<0.001$ ) και ψευδοαδενωματώδες ( $p<0.001$ ) δίκτυο, χωρίς φλεγμονώδη διηθήματα (OR 3.41,  $p<0.001$ ). Σύμφωνα με την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης, οι όγκοι με μετάλλαξη CTNNB1 διατηρούσαν τους δείκτες της διαφοροποίησης και λειτουργίας των φυσιολογικών ηπατοκυττάρων.

Αντιθέτως, οι όγκοι που παρουσίαζαν τις μεταλλάξεις TP53 ήταν χαμηλής διαφοροποίησης (OR=6.41,  $p<0.001$ ), συμπαγής (OR 1.90,  $p=0.02$ ), με πολύμορφα (OR 3.33,  $p=0.02$ ) και πολυπύρνα (OR 2.27,  $p=0.01$ ) κύτταρα, συχνή μακρο- (OR 2.57,  $p=0.004$ ) και μικροαγγειακή (OR 2.03,  $p=0.02$ ) διήθηση και απουσία χολόστασης (OR 5.75,  $p<0.001$ ). Η μετάλλαξη TP53 σχετιζόταν με νέο ιστολογικό υπότυπο του ΗΚΚ – μακροδοκιδώδες-ογκόμορφο ( $p<0.001$ ). Αφορούσε 10% των υπό μελέτη όγκων, συχνότερα σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ( $p=0.007$ ), συνδεόταν με πτωχή επιβίωση ( $p<0.001$ ), υψηλά επίπεδα AFP ορού ( $p=0.02$ ), αγγειακή διήθηση ( $p<0.001$ ) και FGF19 ενίσχυση ( $p=0.02$ ).

Οι μοριακές ιδιαιτερότητες των όγκων παρουσίασαν στενή συσχέτιση με την ιστολογική ταξινόμηση ΗΚΚ κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ). Συγκεκριμένα, ο σκιρώδης τύπος παρουσίαζε μετάλλαξη TSC1/TSC2 ( $p=0.005$ ), μετάβαση επιθηλίου σε μεσεγχυματικό ιστό και προγονικό προφίλ έκφρασης γονιδίων. ΗΚΚ με γνωρίσματα στεατοηπατίτιδας χαρακτηριζόταν από ενεργοποίηση του μονοπατιού IL-6/JAK/STAT, χωρίς τις μεταλλάξεις CTNNB1, TERT και TP53 ( $p=0.01$ ). Επιπλέον, ο συνδυασμός των ιστολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών του ΗΚΚ ανέδειξε την ύπαρξη των φαινοτυπικά ξεχωριστών μορφών του ΗΚΚ.

Συμπερασματικά, η ουσία και η κλινική σημασία της μελέτης είναι η ανάδειξη της ιστοπαθολογικής συσχέτισης διαφόρων μορφών του ΗΚΚ με τις μοριακές μεταλλάξεις και ογκογενών μονοπατιών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι χρήσιμα για την ανεύρεση νέων στοχευμένων θεραπειών έναντι του ΗΚΚ.

[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32050-0/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32050-0/pdf)

Επιμέλεια περίληψης – Έλενα Βεζαλή