

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ΡΙΝΚΑ-II) ΩΣ ΕΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (ΗΚΚ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΚΚ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ Α-ΦΕΤΟΠΡΩΤΕΙΝΗΣ (AFP)

Συρίχα Αντωνία¹, Μανδηλαρά Διονυσία¹, Πάντζιος
Σπυρίδων¹, Γαλάνης Πέτρος¹, Σταθοπούλου Ιωάννα¹,
Μπάρλα Γεωργία¹, Ελευσινιώτης Ιωάννης¹

¹ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική-
Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα,
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

Εισαγωγή

- Ο ΗΚΚ αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου σχετιζόμενη με ca παγκοσμίως
- Κιρρωτικοί ασθενείς κατηγορία υψηλού κινδύνου
- Επιθετικό πρότυπο ανάπτυξης, ασυμπτωματική σε αρχικά στάδια
- Πρόοδος στη θεραπεία, όχι όμως και στη διάγνωση

- ✓ Επίπεδα AFP > 400 ng/ml θέτουν τη διάγνωση ΗΚΚ σε ασθενείς με ΚΗ και ύποπτες βλάβες στον απεικονιστικό έλεγχο
- ✓ Ωστόσο.... λιγότεροι από το 50% αναπτύσσουν τέτοιες τιμές

- ✓ Παρακολούθηση ασθενών συστήνεται από τα διεθνή guidelines
- ✓ Επιτακτική ανάγκη ανεύρεσης νέων βιοδεικτών
- ✓ Εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας της πρωτεΐνης PIVKA-II

.....λίγα λόγια για την πρωτεΐνη PIVKA-II

- ❖ Το 1984 οι *Liebman et al.* ανακάλυψαν ότι η πρωτεΐνη η επαγόμενη από την έλλειψη βιταμίνης K, γνωστή ως **PIVKA-II** (Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II) ήταν *σημαντικά αυξημένη* στον ορό ασθενών με ΗΚΚ

❖ «Ασυνήθιστη» πρωτεΐνη, χωρίς πηκτική λειτουργία, δημιουργείται από μία επίκτητη βλάβη στη μετα-μεταφραστική καρβοξυλίωση του πρόδρομου μορίου της προθρομβίνης στα καρκινικά κύτταρα

- ❖ Συσχέτιση με μεταστατική νόσο, αδιαφοροποίητους όγκους, αγγειακή διήθηση
- ❖ Μελέτες σε *μη καυκάσιους* πληθυσμούς και *μη κίρρωτικούς*

Σκοπός

- Η εκτίμηση της **διαγνωστικής αξίας** των βιοδεικτών (AFP, PIVKA-II) *αλλά και του συνδυασμού τους* για τη διάγνωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος
- Διερεύνηση της διαγνωστικής τους ακρίβειας αναλόγως του ***BCLC σταδίου*** των ασθενών

Μέθοδοι

163 άνδρες

118 με CPT score A

111 με κίρσους

109 με ALBI-I

218 ασθενείς με
κίρρωση ήπατος

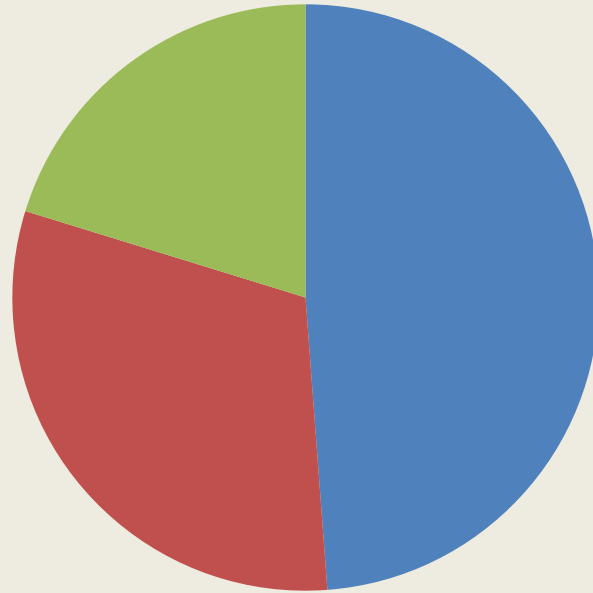
63 με διαβήτη

n=90, ΗΚΚ ομάδα

n=128, ομάδα
ελέγχου

ΜΕΘΟΔΟΙ

- AFLD/NAFLD
- HCV
- HBV



Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65(±11.5) έτη και η πλειονότητα αυτών έπασχαν από μεταβολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο ήπατος (90/218,41.3%) ακολουθώντας σε συχνότητα η κίρρωση από χρόνια ηπατίτιδα C (51/218, 23.4%) και B (43/218, 19.7%).

BCLC 0/A
(n=12,
13.3%)

ΗΚΚ ομάδα

BCLC D
(n=9,
10%)

BCLC B
(n=21,
23.3%)

BCLC C
(n=48,
53.3%)

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	ΗΚΚ	ΗΚΚ	ΗΚΚ	ΗΚΚ	ΣΥΝΟΛΟ	ΣΥΝΟΛΟ
	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ		
	N	%	N	%	N	%
ΦΥΛΟ						
Άνδρες	90	55.2	73	44.8	163	74.8
Γυναίκες	38	69.1	17	30.9	55	25.2
ΗΛΙΚΙΑ	62.5	12.1	68.5	9.6	65	11.5
ΤΥΠΟΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ						
HCV	34	66.7	17	33.3	51	23.4
HBV	18	41.9	25	58.1	43	19.7
NAFLD/AFLD	46	51.1	44	48.9	90	41.3
AH/PBC	27	87.1	4	12.9	31	14.2
Budd-Chiari	3	100	0	0	3	1.4
ΔΙΑΒΗΤΗΣ						
Όχι	98	63.2	57	36.8	155	71.1
Ναι	30	47.6	33	52.4	63	28.9

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

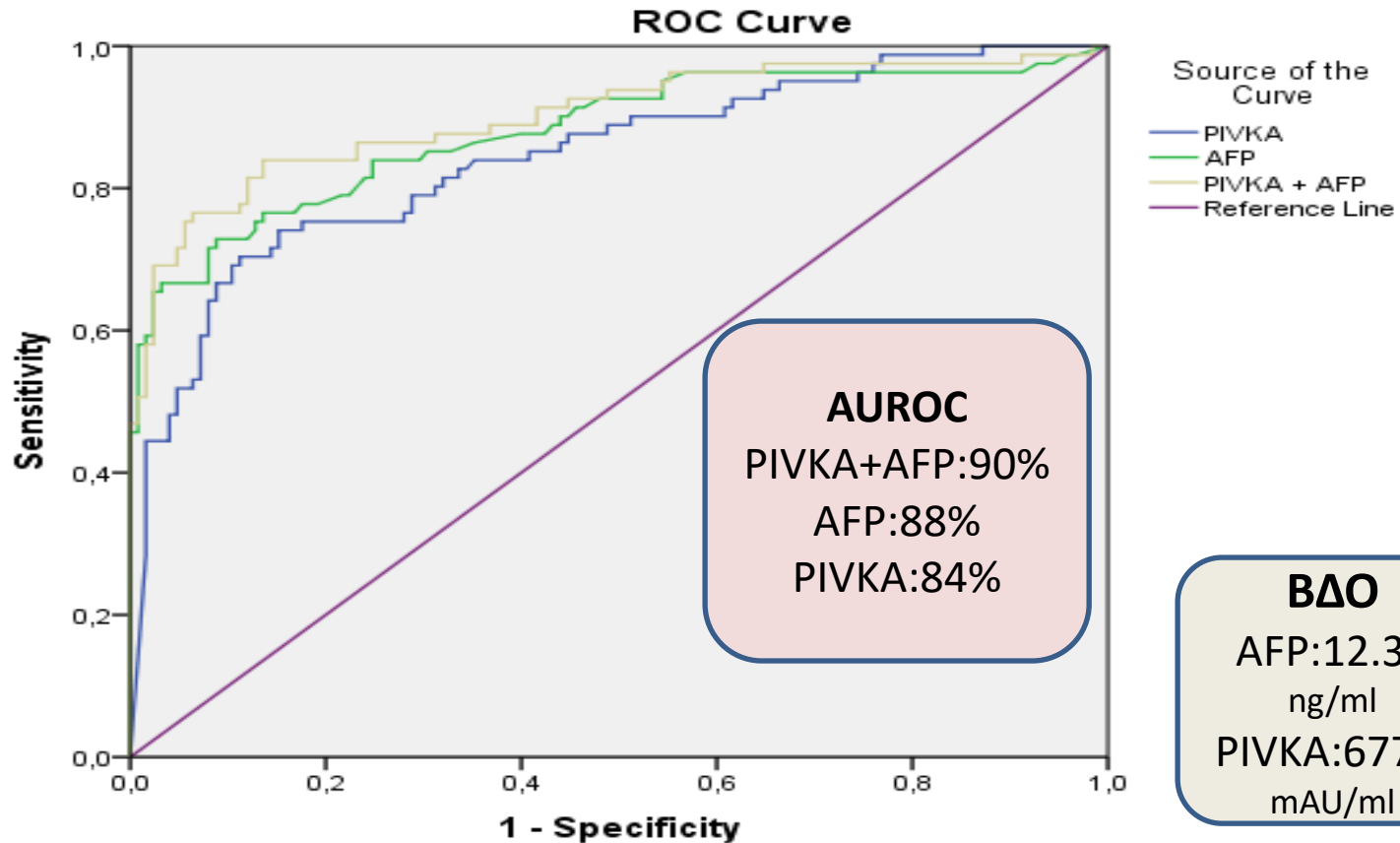
DECOMP						
Όχι	61	56	48	44	109	50
Ναι	67	61.5	42	38.5	109	50
CTP score						
A	67	56.8	51	43.2	118	54.1
B	40	59.7	27	40.3	67	30.7
C	21	63.6	12	36.4	33	15.1
KIPΣΟΙ						
Όχι	58	54.2	49	45.8	107	49.1
Ναι	70	63.1	41	36.9	101	50.9
ALBI score						
1	43	65.2	23	34.8	66	30.3
2	67	54.9	55	45.1	122	56
3	18	60	12	40	30	13.8
MELD score	12.3	6.4	12	6.5	12.2	6.5
PLT	139.9	75.6	198.1	113.5	163.9	97.2

Αποτελέσματα

Η μέση/διάμεση τιμή των AFP και PIVKA-II ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ΗΚΚ ομάδα

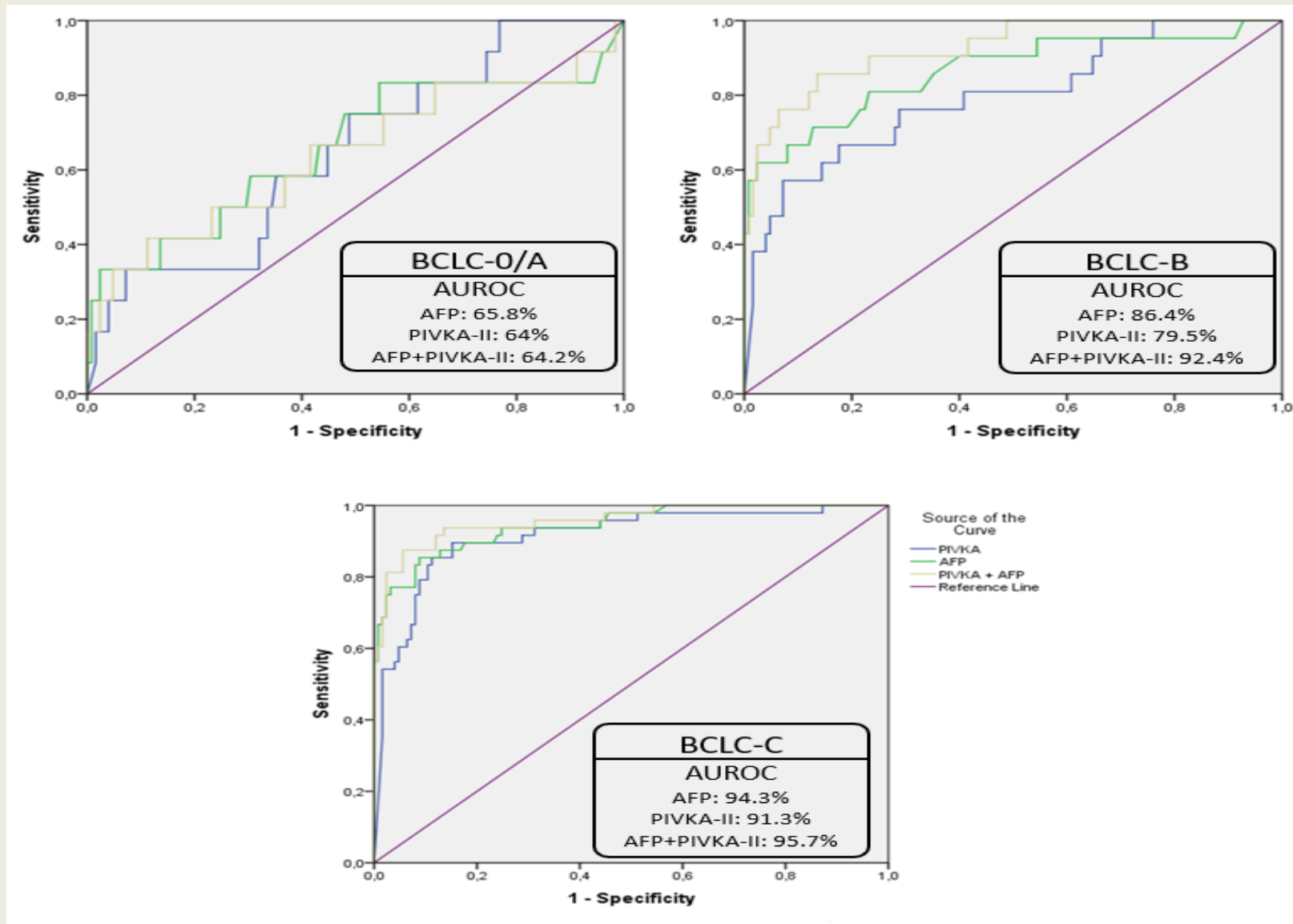
	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	P-value
PIVKA-II (mAU/ml)			<0.001
Ομάδα ελέγχου (n=128)	882.5	45.8	
ΗΚΚ ομάδα (n=90)	11676.8	4082.7	
AFP (ng/ml)			<0.001
Ομάδα ελέγχου (n=128)	11.3	4	
ΗΚΚ ομάδα (n=90)	14310.3	239.1	

Αποτελέσματα



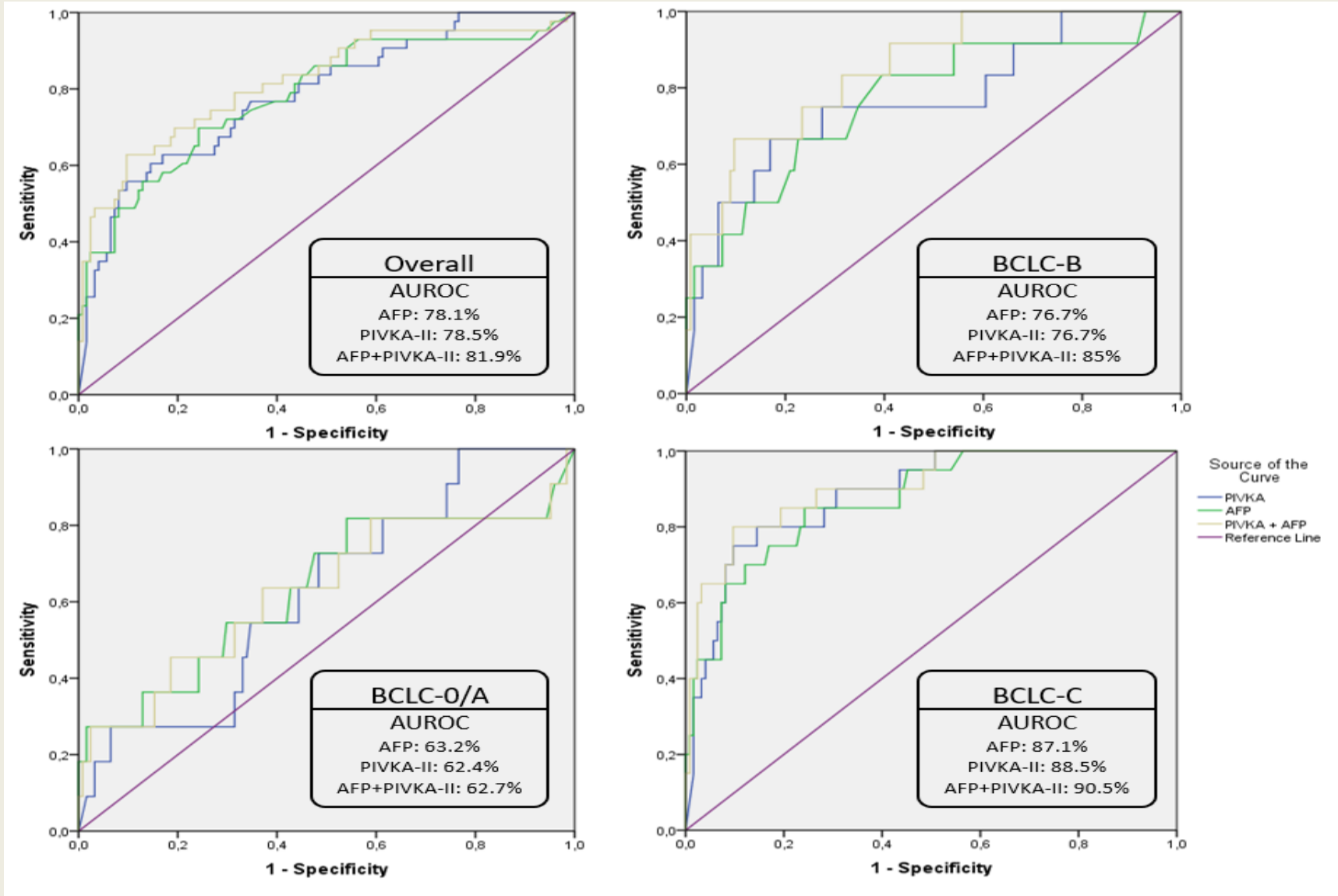
ROC curves for AFP, PIVKA-II and their combination for the diagnosis of HCC in the whole study population.

Αποτελέσματα



ROC curves for AFP, PIVKA-II and their combination for the diagnosis of HCC in the study population according to *BCLC stage*.

Αποτελέσματα



ROC curves for AFP, PIVKA-II and their combination for the diagnosis of HCC in patients with serum **AFP levels < 400 ng/ml**, overall and according to BCLC stage.

Συμπερασματικά...

- ✓ Ο **κάθε βιοδείκτης ξεχωριστά** έχει καλή διαγνωστική αξία μόνο για το προχωρημένο *BCLC-C* στάδιο του ΗΚΚ
- ✓ Ο **συνδυασμός των βιοδεικτών** βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και για το *BCLC-B* αλλά κυρίως το *BCLC-C* στάδιο
- ✓ Η διαγνωστική ακρίβεια του PIVKA-II αλλά και του συνδυασμού βιοδεικτών σε ασθενείς με σχετικά χαμηλές τιμές *AFP* (<400 ng/ml) παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα με μοναδική εξαίρεση τους ασθενείς του *BCLC-C* σταδίου

Βιβλιογραφία

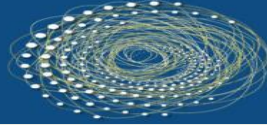
- Liu S, Sun L, Yao L et al. Diagnostic Performance of AFP, AFP-L3, or PIVKA-II for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(17):5075.
- Tian S, Chen Y, Zhang Y, Xu X. Clinical value of serum AFP and PIVKA-II for diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2023 Jan;37(1):e24823.
- Parikh ND, Tayob N, Singal AG. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening: Approaching the end of the ultrasound era?. *J Hepatol*. 2023;78(1):207-216.
- Frederico Pinero et al. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: Diagnosis, prognosis and treatment report assessment. *Cells* 2020;9::1370.
- Honglei Feng et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *BMC cancer* 2021;21::401.
- Xiao-Lu Ma et al. Significance of PIVKA-II levels for predicting microvascular invasion and tumor cell proliferation in Chinese patients with hepatitis B virus - associated hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters* 2018; 15:: 8396-8404.
- Jan Best et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18:: 728–73.
- Ju Dong Yang et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison to Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(3):: 531–538.
- Lewis R. Roberts, Current Status of the GALAD and BALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology* 2019; 15:: 672-675.
- European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 ; 69 ;: 182-236.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

31^ο Έτος

Ημέρες Παθολογίας 2023

"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"



Ξενοδοχείο
Crowne Plaza
Αθήνα

ΧΩΡΗΓΟΥΝΤΑΙ
18 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΜΜΕΤΕΧΝΗΣΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(CME-CFO CREDITS)

30 Μαρτίου έως
01 Απριλίου
2023

Ευχαριστώ θερμά για την προσοχή σας!