

lek. Krzysztof Bartnik

**System LI-RADS w małoinwazyjnym leczeniu raka
wątrobowokomórkowego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Magdalena Januszewicz

II Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

Streszczenie w języku polskim

Algorytm odpowiedzi na leczenie (LR-TR) jest częścią systemu Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) i służy do oceny badań obrazowych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poddawanych małoinwazyjnemu leczeniu lokoregionalnemu. LR-TR wykorzystuje szereg kryteriów obrazowych w celu zakwalifikowania odpowiedzi na leczenie do jednej z trzech głównych kategorii: 1) LR-viable (zmiana “żywotna”, uznawana za niekorzystną odpowiedź), 2) LR-nonviable (zmiana “nieżywotna”, zamierzony cel leczenia) oraz 3) LR-equivocal (obserwacja niejednoznaczna). Przetętnicza chemoembolizacja (TACE) stanowi małoinwazyjną metodę leczenia często stosowaną u pacjentów z nieoperacyjnym HCC. Pomimo powszechnego stosowania LR-TR w praktyce klinicznej nie jest jasne, czy odpowiedź na leczenie wyrażona w tym algorytmie koreluje z odległymi wynikami małoinwazyjnego leczenia przetętniczego. Co więcej, brakuje danych określających stopień powtarzalności oceny badań tomografii komputerowej (TK) stosując algorytm LR-TR. Głównym założeniem niniejszej rozprawy doktorskiej było dostarczenie brakujących danych dotyczących zastosowania LR-TR w ocenie wyników małoinwazyjnego leczenia przetętniczego HCC.

Publikacja 1 - Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study - Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021 Dec;147(12):3673-3683.

W pierwszej z prac zbadano wstępną odpowiedź na terapię TACE, wyrażoną w kategorii LR-TR, jako potencjalny predyktor odległych wyników leczenia. W tym retrospektywnym badaniu kohortowym przeanalizowano dane 302 pacjentów z HCC leczonych TACE. Dwóch niezależnych, doświadczonych radiologów oceniło LR-TR po pierwszym cyklu leczenia, następnie wyniki zinterpretowane jako rozbieżne były ocenione przez kolejnego niezależnego obserwatora. Do ostatecznej analizy włączono 99 pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu HCC, którzy leczeni byli przy pomocy TACE i nie byli poddawani innemu leczeniu lokoregionalnemu lub operacyjnemu. Całkowity czas przeżycia (OS) był głównym punktem końcowym badania, natomiast model proporcjonalnego ryzyka względnego Cox'a został wykorzystany do analizy wieloczynnikowej odległych efektów leczenia.

Mediany OS w grupach wstępnej odpowiedzi LR-viable, LR-equivocal i LR-nonviable wynosiły odpowiednio 27, 27 i 73 miesiące ($p < 0.01$). Wstępna analiza wskazała na istotną

korelację między wstępną odpowiedzią LR-viable oraz krótszym OS (HR 3.76, $p < 0.01$), jednakże analiza wieloczynnikowa uwzględniająca inne istotne predyktory (stopień zaawansowania choroby nowotworowej, najlepsza odpowiedź radiologiczna, poziom albuminy i włączenie do leczenia systemowego) nie potwierdziła takiej zależności (HR 0.98, $p = 0.97$). Grupa pacjentów z niejednoznaczną wstępną odpowiedzią okazała się zbyt mała do formułowania wniosków. Niniejsza analiza sugeruje, że początkowa kategoria odpowiedzi LR-viable nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów z HCC leczonych TACE, a gorsze wyniki odległe w tej grupie pacjentów mogą być spowodowane niekorzystną charakterystyką wyjściową (tj. stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i funkcją wątroby).

Publikacja 2 - Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization - *Abdominal Radiology* 2022; 47(1): 115–122.

W tej analizie, po raz pierwszy w literaturze, określono zgodność między niezależnymi radiologami stosującymi LR-TR w kategoryzacji TK na homogennej grupie pacjentów z HCC. Dwóch obserwatorów retrospektywnie zastosowało LR-TR do oceny 112 TK pacjentów leczonych przy pomocy TACE. Oceniono zgodność między obserwatorami w kategoryzacji zarówno szeregu cech LR-TR, jak i trzech finalnych kategorii oceny (LR-viable, LR-nonviable, LR-equivocal), podczas gdy zgodność oceny między obserwatorami oceniono przy użyciu współczynnika kappa Cohena (κ).

Szczegółowa analiza wykazała, że LR-TR pozwala na wysoki stopień zgodności między obserwatorami w zakresie oceny wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej ($\kappa=0.79$; 95%CI 0.67–0.90) oraz obecności wypłukiwania kontrastu ($\kappa=0.69$; 95%CI 0.56–0.83), co skutkowało wysoce powtarzalną kategoryzacją odpowiedzi LR-viable i LR-nonviable (odpowiednio $\kappa=0.78$; 95%CI 0.67-0.90 oraz $\kappa=0.80$; 95%CI 0.68-0.92). W przypadku kategorii LR-equivocal zgodność między obserwatorami była natomiast stosunkowo niska ($\kappa=0.25$; 95%CI 0.02-0.49), sugerując konieczność udoskonalenia tych kryteriów z zamiarem poprawy powtarzalności pomiaru.

Podsumowanie

W niniejszej pracy zbadano korelację między wstępną odpowiedzią na terapię TACE wyrażoną w LR-TR oraz odległymi wynikami leczenia HCC. Analiza pokazała, że wstępna kategoria LR-TR nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów leczonych TACE oraz że

inne predyktory, takie jak wyjściowe zaawansowanie choroby nowotworowej lub ogólna najlepsza ocena radiologiczna, są w tym celu bardziej przydatne. Co więcej, po raz pierwszy określono zgodność między obserwatorami stosującymi LR-TR do kategoryzacji badań TK oceniając homogenną grupę pacjentów z HCC leczonych TACE. Badanie potwierdziło wysoką zgodność między obserwatorami w kategoryzacji zmian LR-viable i LR-nonviable, niemniej jednak wskazując na zasadność interwencji mających na celu podniesienie powtarzalności oceny kategorii LR-equivocal oraz jej składowych.