

lek. Karolina Grąt

STRESZCZENIE

ZNACZENIE PREDYKCYJNE TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ W TRANSPLANTACJI WĄTROBY Z POWODU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ryszard Pacho

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Olgierd Rowiński

II Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym tego narządu i czwartą przyczyną zgonów z przyczyn nowotworowych na świecie. Potencjalnie radykalnym leczeniem jest chirurgiczne wycięcie ognisk nowotworowych. Resekcja wątroby jednak nie zawsze jest możliwa ze względu na liczbę i położenie zmian nowotworowych. Zazwyczaj towarzysząca marskość wątroby często ogranicza rozległość planowanego zabiegu operacyjnego. Przeszczepienie wątroby umożliwia usunięcie wszystkich ognisk nowotworu, a poprzez wyleczenie marskości usuwa podłoże powstawania nowych zmian nowotworowych. Z uwagi na względny niedobór dawców do przeszczepienia wątroby i stale rosnącą liczbę potencjalnych biorców przeszczepu, konieczna jest odpowiednia kwalifikacja chorych, których należy leczyć przeszczepieniem wątroby. Jedne z najczęściej stosowanych kryteriów selekcji biorców, tzw. kryteria mediolańskie, opierają się na liczbie i wielkości guzów (jeden guz o średnicy nieprzekraczającej 5 cm lub maksymalnie 3 guzy, każdy nieprzekraczający 3 cm, przy nieobecności naciekania struktur naczyniowych ani przerzutów odległych) określanych na podstawie tomografii komputerowej. Czterofazowa tomografia komputerowa z kontrastem (TK) jest badaniem z wyboru podczas kwalifikacji chorych na HCC do leczenia przeszczepieniem wątroby. Oprócz oceny samej wielkości, liczby i położenia guzów, TK umożliwia również ocenę innych cech ognisk nowotworowych, np. regularności ich zarysu, obecności torebki, które nie są brane pod uwagę w kryteriach mediolańskich, jednak mogą mieć znaczenie w szacowaniu ryzyka nawrotu nowotworu.

Obrazy uzyskane z badania tomografii komputerowej umożliwiają także ocenę ilości wewnątrzbrzuszej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz tkanki mięśniowej, która może mieć istotny wpływ na przeżycie chorego po przeszczepieniu wątroby. Otyłość, jako czynnik sprzyjający kancerogenezie, może mieć wpływ na ryzyko nawrotu nowotworu u chorych poddanych przeszczepieniu z powodu HCC. Chorzy niedożywieni natomiast mogą mieć większe ryzyko okołoperacyjne związane z rozległym zabiegiem, jakim jest przeszczepienie wątroby.

Zgodnie z wynikami najnowszych badań ilość tkanki tłuszczowej oraz mięśniowej może wpływać na ryzyko nawrotu choroby nowotworowej u chorych operowanych z powodu nowotworów układu pokarmowego. Ponadto, zwraca się uwagę na potencjalne znaczenie prognostyczne obrazu radiologicznego guzów o typie HCC, takich jak nieregularność obrysu lub obecność torebki. Wpływ tych czynników na ryzyko nawrotu HCC po transplantacji wątroby pozostaje nie w pełni zbadany, a wyniki przeprowadzonego badania dostarczają nowych informacji dotyczących tego zagadnienia.

Celem pracy było zbadanie wpływu wewnątrzbrzuszej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz tkanki mięśniowej na odległe wyniki przeszczepienia wątroby u chorych z HCC, a także określenie cech HCC w obrazach tomografii komputerowej, mających wpływ na ryzyko nawrotu choroby po przeszczepieniu.

Badanie miało charakter retrospektywny. Podstawowym kryterium włączenia do badania był rak wątrobowokomórkowy potwierdzony w badaniu histopatologicznym wyciętej wątroby. Do badania zostało włączonych 77 pełnoletnich chorych obojga płci, którzy w latach 2006–2017 zostali poddani przeszczepieniu wątroby z powodu HCC w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Z badania wyłączeni zostali chorzy, którzy byli poddani leczeniu neoadjuwantowemu oraz ci, dla których nie było dostępne badanie czterofazowej tomografii komputerowej, wykonane najpóźniej 6 miesięcy przed przeszczepieniem. Podstawowym punktem końcowym badania był nawrót choroby nowotworowej w 5-letnim okresie obserwacji po transplantacji wątroby. Drugorzędowym punktem końcowym był zgon chorego w okresie 5-letniej obserwacji. W badaniu tomografii komputerowej oceniane były następujące czynniki: wielkość i liczba guzów, obecność torebki, zarys guza, wzmocnienie kontrastowe tkanki dookoła guza, ilość wewnątrzbrzuszej oraz podskórnej tkanki tłuszczowej oraz tkanki mięśniowej całkowitej i mięśni lędźwiowych większych (tkanka tłuszczowa i mięśniowa mierzone były na poziomie trzonu trzeciego kręgu lędźwiowego).

Niezależnie od wyników badań obrazowych analizie zostały poddane również czynniki kliniczne i laboratoryjne. Czynniki radiologiczne, kliniczne i laboratoryjne zostały ocenione jako potencjalne predyktory nawrotu HCC po przeszczepieniu. Zmienne ilościowe zostały przedstawione jako mediany oraz zakresy międzykwartylowe (*ang. interquartile range, IQR*). Przeżycia obliczono na podstawie metody Kaplana-Meiera. Krzywe przeżycia w grupach chorych porównywano z wykorzystaniem logarytmicznego testu rang (*ang. log-rank test*). Związki pomiędzy badanymi czynnikami, a ryzykiem wystąpienia nawrotu HCC i zgonu w badanym okresie oceniano, wykorzystując regresję proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Optymalne punkty odcięcia zmiennych ilościowych w przewidywaniu nawrotu HCC i zgonu po transplantacji wyznaczano na podstawie analizy przebiegu krzywych ROC (*ang. receiver operating characteristics*). Współczynniki zagrożenia (*ang. hazard ratio, HR*) podano z 95% przedziałami ufności (*ang. 95% confidence intervals, 95% CI*). Za granicę istotności statystycznej przyjęto poziom α na poziomie 0,05. Obliczenia zostały wykonane w programie STATISTICA 13 (Dell Inc., Tulsa, USA).

Do badania włączono 77 chorych, 59 mężczyzn i 18 kobiet, mediana wieku badanych wyniosła 56 lat (IQR 52–61). W okresie 5-letniej obserwacji nawrót choroby wystąpił u 7 chorych. Mediany ilości podskórnej, wewnątrzbrzuszej oraz całkowitej tkanki tłuszczowej wyniosły odpowiednio 51,7 cm²/m² (IQR 37,3–72,3), 27,8 cm²/m² (IQR 20,3–46,6) i 83,4 cm²/m² (IQR 58,7–110,9), natomiast mediany ilości tkanki mięśniowej oraz mięśnia lędźwiowego większego odpowiednio: 50,1 cm²/m² (IQR 43,1–56,4) i 6,2 cm²/m² (IQR 5,1–7,3).

Spośród badanych czynników radiologicznych jedynie ilość podskórnej tkanki tłuszczowej (HR = 1,03 na 1 cm²/m²; 95% CI 1,01–1,05; p = 0,013) oraz całkowita ilość tkanki tłuszczowej (HR = 1,03 na 1 cm²/m²; 95% CI 1,005–1,05; p = 0,017) były istotnie związane z ryzykiem nawrotu HCC po transplantacji w całej grupie chorych. Analiza krzywych ROC pozwoliła na wyznaczenie optymalnych punktów odcięcia dla przewidywania nawrotu HCC na poziomie 71,5 cm²/m² dla ilości podskórnej tkanki tłuszczowej (AUC = 0,772; 95% CI 0,601–0,994) oraz 90,5 cm²/m² dla ilości całkowitej tkanki tłuszczowej (AUC = 0,767; 95% CI 0,648–0,887). Przeżycia bez nawrotu HCC po 5 latach u chorych z ilością podskórnej tkanki tłuszczowej <71,5 cm²/m² (96,0%) oraz całkowitą ilością tkanki tłuszczowej <90,5 cm²/m² (100%) były istotnie lepsze w porównaniu do chorych z większą ilością podskórnej (55,4%; p <0,001) i całkowitej tkanki tłuszczowej (72,5%; p = 0,004).

Większa ilość podskórnej tkanki tłuszczowej (HR = 1,02 na 1 cm²/m²; 95% CI 1,001–1,04; p = 0,039) i większa całkowita ilość tkanki tłuszczowej (HR = 1,03 na 1 cm²/m²; 95% CI 1,003–1,05; p = 0,026) były także związane z większym ryzykiem nawrotu HCC w podgrupie chorych z guzem widocznym w przedoperacyjnym badaniu TK (n = 56; 72,7%), z odpowiednimi punktami odcięcia na poziomie 55,6 cm²/m² (AUC = 0,763; 95% CI 0,585–0,942) i 90,5 cm²/m² (AUC = 0,777; 95% CI 0,644–0,909). Przeżycia bez nawrotu HCC po 5 latach u chorych z guzem widocznym w TK i z ilością podskórnej tkanki tłuszczowej <55,6 cm²/m² (96,6%) oraz całkowitą ilością tkanki tłuszczowej <90,5 cm²/m² (100%) były istotnie lepsze w porównaniu do chorych z większą ilością podskórnej (61,2%; p <0,009) i całkowitej tkanki tłuszczowej (64,7%; p = 0,006).

Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu HCC w tej podgrupie był całkowicie nieregularny zarys guza w badaniu TK (HR = 7,65; 95% CI 1,52–38,56; p = 0,014). Przeżycie po 5 latach bez nawrotu HCC u chorych z całkowicie nieregularnym zarysem guza wyniosło 52,5% w porównaniu do 87,9% u pozostałych chorych (p = 0,014). Całkowicie nieregularny zarys guza był również jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka przeżycia ogólnego w analizie wieloczynnikowej (HR = 3,45; 95% CI 1,02–11,68; p = 0,047). Przeżycie 5-letnie u chorych z całkowicie nieregularnym zarysem guza wyniosło 54,9% w porównaniu do 81,3% u pozostałych chorych (p = 0,065).

Podsumowując, ocena ilości podskórnej oraz całkowitej tkanki tłuszczowej ma znaczenie prognostyczne dla chorych poddawanych przeszczepieniu wątroby z powodu HCC i powinna być uwzględniana w procesie kwalifikacji do zabiegu. W tomografii komputerowej powinien być także oceniany zarys guza, który ma znaczenie prognostyczne zarówno w przeżyciu ogólnym, jak i w przeżyciu bez nawrotu. Ilość tkanki mięśniowej, oceniana w badaniu TK, nie ma znaczenia prognostycznego w tej grupie pacjentów.

K. G. 2983815
lekarz
Karolina G. 2983815

prof. dr hab. n. med. Ryszard Pachol
specjalista radiolog
1886841