

lek. Wacław Hołowko

**Wyniki leczenia chemoembolizacją przez tętniczą
chorych z rakiem wątrobowokomórkowym
oczekujących na przeszczepienie wątroby**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Wróblewski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

STRESZCZENIE

Przeszczepienie wątroby jest uznaną metodą radykalnego leczenia raka wątrobowokomórkowego. Pozwala na wyleczenie nie tylko nowotworu, ale również marskości wątroby, która jest wiodącym czynnikiem ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Ze względu na niewystarczającą liczbę dawców, przeszczepianie wątroby ze wskazań onkologicznych muszą cechować wyniki odległe porównywalne z wynikami ze wskazań nieonkologicznych. W związku z tym kwalifikacja do transplantacji odbywa się w oparciu o restrykcyjne kryteria, które dają szansę na osiągnięcie takich wyników. Niestety wielu chorych z rakiem wątrobowokomórkowym nie zostanie poddanych przeszczepieniu wątroby ze względu na zbyt duże zaawansowanie choroby nowotworowej w chwili rozpoznania lub progresję choroby nowotworowej w czasie oczekiwania na transplantację, która doprowadzi do przekroczenia akceptowalnych kryteriów kwalifikacji. Jedną z metod zwiększenia liczby chorych, którzy mogą skorzystać z tej metody leczenia jest stosowanie leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem chemoembolizacji przektętniczej. Poza potencjałem do poprawienia wyników leczenia przeszczepieniem wątroby chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, takie leczenie wiąże się jednak również z ryzykiem powikłań.

Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania TACE w grupie chorych z HCC poddanych przeszczepieniu wątroby przez analizę jej wpływu na wydolność marskiej wątroby i ryzyko wystąpienia wczesnej zakrzepicy tętnicy wątrobowej po przeszczepieniu oraz ocena efektywności TACE przez analizę jej wpływu na wywoływanie martwicy guza, zmiany stężenia AFP oraz wystąpienie progresji HCC przed przeszczepieniem. Badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone na grupie 229 chorych na raka wątrobowokomórkowego, poddanych transplantacji wątroby w okresie od stycznia 2010 do czerwca 2019 w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Spośród wszystkich chorych włączonych do badania 108 (48%) było leczonych chemoembolizacją przektętniczą przed przeszczepieniem wątroby. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zmianie punktacji MELD pomiędzy chorymi leczonymi neoadjuwantowo i nieleczonymi ($p=0,537$). Poprawa wydolności wątroby wyrażona punktacją ALBI była istotnie większa w grupie chorych nieleczonych chemoembolizacją przektętniczą ($p=0,019$). Częstość wystąpienia wczesnej zakrzepicy tętnicy wątrobowej wyniosła odpowiednio 5,5% oraz 5,9% dla chorych poddanych



leczeniu TACE oraz nieleczonych ($p=0,876$). Jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wczesnej zakrzepicy tętnicy wątrobowej w badanej grupie było makroskopowe uszkodzenie tętnicy ($OR=41,0$; $95\%PU=6,5-258,7$; $p<0,001$), jednakże nie zaobserwowano istotnej korelacji z wykonaniem TACE przed przeszczepieniem ($r=0,117$; $p=0,498$). Częstość rozpoznania zaawansowanej martwicy oraz martwicy całkowitej guza nowotworowego wyniosła odpowiednio 48,6% oraz 20,7% w grupie chorych leczonych TACE i były istotnie częściej obserwowane niż u pozostałych chorych ($p<0,001$). Liczba guzów ($OR=0,21$; $95\%PU=0,065-0,673$; $p=0,009$) oraz średnica największego guza wyrażona w mm ($OR=0,097$; $95\%PU=0,936-1,003$; $p=0,045$) były niezależnymi czynnikami istotnie zmieniającymi szansę na rozwinięcie martwicy całkowitej po leczeniu TACE. Szansa na wywołanie całkowitej martwicy istotnie rosła w grupie chorych z pojedynczymi guzami ($AUC=72\%$; $p<0,001$) o średnicy mniejszej niż 26,5mm ($AUC=64\%$; $p=0,036$). W badanej grupie nie potwierdzono statystycznie znamiennej skuteczności TACE w obniżaniu stężenia AFP przed przeszczepieniem ($p=0,241$), ale kierunki zmian (spadek w grupie chorych leczonych neoadjuwantowo i przyrost w grupie chorych nieleczonych) były zgodne z założeniami badawczymi. Oszacowanie przeżycia bez progresji choroby nowotworowej dla całej analizowanej grupy po 6 i 12 miesiącach oczekiwania na przeszczepienie wątroby wyniosła odpowiednio 50,0% i 24,0%. Chorzy leczeni TACE cechowali się istotnie dłuższym przeżyciem bez progresji choroby nowotworowej po 12 miesiącach (39%) względem chorych nieleczonych neoadjuwantowo (14%, $p<0,001$), a wykonanie TACE było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia progresji przed transplantacją ($OR=0,467$; $95\%PU=0,23-0,95$; $p=0,035$).

Wnioski płynące z przedstawionego badania potwierdzają, że TACE jest bezpieczną metodą leczenia neoadjuwantowego w kontekście ryzyka pogorszenia wydolności wątroby przed przeszczepieniem oraz ryzyka wystąpienia wczesnej zakrzepicy tętnicy wątrobowej po przeszczepieniu wątroby. Ponadto TACE skutecznie wywołuje martwicę w guzach nowotworowych, a szansa na wywołanie martwicy całkowitej jest istotnie duża w guzach pojedynczych, mniejszych niż 26,5mm. Dodatkowo chemoembolizacja przętętnicza jest skuteczna w ograniczaniu progresji choroby nowotworowej w czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby.

