

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest 5-6 nowotworem pod względem występowania w świecie i 3-4 przyczyną zgonów spośród chorób nowotworowych. Przez wiele lat zmieniała się wiedza o epidemiologii i czynnikach etiologicznych HCC; zmianie podlegały również metody diagnostyki oraz terapii raka. W ostatnim dwudziestolecu międzynarodowe gremia hepatologiczne stworzyły zalecenia i rekomendacje dotyczące zasad postępowania z chorymi na raka wątrobowokomórkowego. Publikowane rekomendacje nadal podlegają nieustannym zmianom i modyfikacjom zgodnym z aktualną wiedzą.

Cel pracy

Ogólnym celem pracy było przedstawienie aktualnych czynników epidemiologicznych, etiologicznych i demograficznych dotyczących raka wątrobowokomórkowego i ich wpływu na kształtowanie metod terapeutycznych.

Cele szczegółowe obejmowały odpowiedź na poniższe pytania:

Jak w Polsce i w świecie zmienia się: epidemiologia, etiologia i demografia raka wątrobowokomórkowego?

Czy ewentualne zmiany powyższych czynników mają wpływ na modyfikację metod terapeutycznych i czy wpływają na wyniki leczenia?

Materiał i metody

W skład cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską wchodzi cztery publikacje; dwie oryginalne - badawcze i dwie poglądowe. Pierwsza praca pt:

'Evolution of Indications for Liver Transplantation (LTx) in the Years 2001-2017 in Poland' jest analizą danych z: Centrum Organizacyjno - Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, Centrum Onkologii i Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego. Badaniem objęto 3332 przeszczepień wątroby (LTx) wykonanych w Polsce w latach 2001-2017. Analizą objęto liczbę transplantacji wykonanych w poszczególnych latach z uwzględnieniem najczęstszych wskazań do zabiegu.

Kolejna praca badawcza pt: 'Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Polish Experience' oparta została na danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących programu terapeutycznego raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem Sorafenibu. Badaniem objęto grupę 2072 chorych (1556 mężczyzn i 516 kobiet) leczonych w latach 2011-2019. Oceniano: średni, ogólny czas przeżycia oraz jedno-roczone, dwu-, trzy- i pięcioletnie przeżycia mężczyzn i kobiet leczonych Sorafenibem.

W poglądowej pracy pt: 'Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis – epidemiology, risk factors, clinical implications and treatment', będącej przeglądem piśmiennictwa, na podstawie 64 artykułów naukowych przedstawiono aktualną wiedzę o częstości występowania oraz czynnikach ryzyka raka wątrobowokomórkowego powstałego w przebiegu niealkoholowego, stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). Ukazano również implikacje kliniczne wynikające z częstego współistnienia NASH z zespołem metabolicznym oraz ich wpływ na stosowane terapie raka wątrobowokomórkowego.

Kolejna praca poglądowa pt: 'Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Risk Factors and Predictive Models', to analiza 129 aktualnych publikacji dotyczących czynników ryzyka nawrotu raka wątroby po jej transplantacji. Wznowa raka po transplantacji wątroby jest bardzo poważnym powikłaniem, mającym wpływ na znaczne skrócenie czasu życia chorego. Wiedza o czynnikach ryzyka pozwala na właściwą kwalifikację chorych do transplantacji oraz na indywidualną ocenę ryzyka nawrotu raka u poszczególnych chorych, umożliwiającą zaplanowanie odpowiednich badań pooperacyjnych.

Wyniki

W Polsce w latach 2001-2017 z powodu HCC i zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub typu B (HBV) wykonano 44% spośród wszystkich transplantacji wątroby. Największą grupę tworzą chorzy kwalifikowani do LTx z powodu HCV. W latach 2001-2002 z powodu HCC wykonano 2,7% transplantacji wątroby, a w latach 2016-2017 wykonano 47%.

Łączne ogólne przeżycie chorych leczonych Sorafenibem wynosiło u kobiet 15,20 miesięcy, a u mężczyzn 14,86. Roczne, dwu-, trzy- i pięcioletnie przeżycie, jakie uzyskano u kobiet to odpowiednio: 59,30%, 36,27%, 22,47% i 11,34%, a u mężczyzn: 58,16%, 34,45%, 21,81% i 9,72%.

W populacji światowej w ostatnich latach wzrósł odsetek osób z zespołem metabolicznym. Towarzyszące mu niealkoholowe stłuszczenie wątroby jest przyczyną rosnącej liczby przypadków marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Niewydolność wątroby w

przebiegu marskości spowodowanej niealkoholową, stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) jest obecnie w USA drugim, po marskości w przebiegu HCV, wskazaniem do transplantacji wątroby. Roczne ryzyko powstania HCC u chorych z marskością wątroby wywołaną NAFLD waha się od 2,4% do 12,8% podczas, gdy roczna przemiana w raka z niealkoholowego, stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) wynosi około 0,3%. Odsetki te w ostatnich latach rosną. Do czynników nasilających ryzyko powstania HCC u chorych z NAFLD należą: cukrzyca, otyłość, płeć męska i starszy wiek oraz alkohol. Zasady leczenia HCC wywołanego stłuszczeniem wątroby nie odbiegają od zasad stosowanych w rakach o innej etiologii. Z powodu nie ustalonych jeszcze zaleceń dotyczących badań przesiewowych chorych z NAFLD raki wątroby z reguły rozpoznawane są później, w bardziej zaawansowanej postaci, co wpływa na ograniczenie zastosowania terapii operacyjnych. Ponadto cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, niewydolność nerek, hipercholesterolemia oraz powikłania sercowo-naczyniowe towarzyszące zespołowi metabolicznemu, modyfikują i ograniczają kwalifikację chorych z HCC do leczenia.

Światowe rekomendacje zalecają kwalifikowanie do LTx chorych z HCC spełniających Kryteria Mediolańskie. Wykonywanie transplantacji chorym nie spełniającym tych kryteriów zwiększa prawdopodobieństwo nawrotu raka i śmierci chorego w okresie pooperacyjnym spowodowanej nowotworem. Czynniki nawrotu raka dzielimy na morfologiczne (wielkość guza, makroinwazja naczyniowa), histopatologiczne (stopień złośliwości, agresywność, mikroinwazja naczyniowa), biochemiczne (stężenie alfafetoproteiny, stosunek neutrofilii do limfocytów), kliniczne (ocena guza w pozytonowej tomografii emisyjnej - PET, wyniki terapii pomostowej, choroby współistniejące: np. cukrzyca, otyłość, zakażenie HCV, HBV, stosowana immunosupresja) - są one oceniane przed, jak i po operacyjnie.

Stwierdzenie czynników ryzyka zmusza do bardzo ostrożnego wyważenia wskazań do zabiegu, a niekiedy w obawie przed niemal pewnym potransplantacyjnym nawrotem raka należy odstąpić od planowanej operacji.

Stworzone modele, umożliwiające ocenę ryzyka nawrotu raka po transplantacji, pozwalają również na bardziej precyzyjne zakwalifikowanie chorych do pooperacyjnych badań kontrolnych, których celem jest szybkie rozpoznanie nawrotu, dające szanse na jego leczenie i wydłużenie życia chorego.

