

List do redakcji

Letter to Editor

Wstęp

Niniejszy list stanowi komentarz do artykułu *Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation* Sangro B., Carpanese L., Cianni R. i wsp. opublikowanym w czasopiśmie „Hepatology” [1].

W artykule autorzy podsumowują swoje doświadczenia w stosowaniu zabiegu radioembolizacji (RE, *radioembolization*) za pomocą standardowych dawek sfer żywicznych znakowanych itrem-90 (⁹⁰Y Sir-Spheres, Sirtex, Australia) u chorych na zaawansowaną postać raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) w wielośrodkowym badaniu retrospektywnym [1]. Obserwacje wskazują, że w grupie chorych, u których nie ma możliwości leczenia operacyjnego, a rak jest ograniczony do wątroby, bezpośrednia terapia donaczyniowa ma korzystny wpływ na medianę całkowitego przeżycia chorych (OS, *overall survival*), poprzez redukcję objawów progresywnego nowotworu oraz w dużym odsetku przypadków poprzez redukcję jego wielkości.

Omawiane retrospektywne badanie kliniczne obejmowało dużą grupę chorych (325 pacjentów) leczonych w 8 europejskich centrach w okresie od września 2003 r. do grudnia 2009 r. W analizie brano pod uwagę czynniki prognostyczne mediany OS chorych na zaawansowaną postać HCC. U 45,2% chorych stwierdzono zajęcie obu płatów wątroby, u 38,5% zajęcie tylko dominującego prawego płata. U wszystkich chorych nie było możliwości interwencji chirurgicznej. U zdecydowanej większości pacjentów stwierdzono marskość pozapalną (78,5% chorych), ze stopniem niewydolności wątroby na podstawie klasyfikacji Child-Pugh A w 82,5% przypadków. Stan kliniczny oceniony na podstawie oceny sprawności fizycznej według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) większości chorych kwalifikowanych do zabiegu RE był stosunkowo dobry — wynosił 0–1 w 87,5%.

Należy zauważyć, iż u leczonych chorych w większości przypadków występowały zmiany wielogniskowe (75,9%) oraz zajęcie obu płatów wątroby w 53,1% przypadków. Dodatkowo u 13,5% badanych stwierdzono zakrzepicę gałęzi żyły wrotnej oraz w 9,8% przypadków — zakrzepicę głównego pnia.

Należy podkreślić, że zakrzepica żyły wrotnej jest obecnie przeciwwskazaniem do wykonania zabiegu embolizacji (TAE, *transarterial embolisation*) oraz che-

moembolizacji (TACE, *transarterial chemoembolization*). Na podstawie klasyfikacji *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) u ponad połowy chorych stadium zaawansowania oceniono na BCLC C (56,3% pacjentów) oraz BCLC B (26,8% pacjentów), u pozostałych stadium oceniono na BCLC A (16% pacjentów).

Mediana OS wszystkich chorych poddanych leczeniu za pomocą RE ⁹⁰Y Sir-spheres wyniosła 12,8 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 10,9–15,7]. W zależności od stopnia zaawansowania procesu chorobowego na podstawie klasyfikacji BCLC mediana całkowitego przeżycia różniła się i wynosiła dla stopnia BCLC A — 24,4 miesiąca (95% CI: 18,6–38,1); dla BCLC B — 16,9 miesiąca (95% CI: 12,8–22,8 miesiąca) oraz dla BCLC C — 10,0 miesięcy (95% CI: 7,7–10,9).

Na podstawie zebranych danych mediana OS była uzależniona od wyjściowego stanu sprawności fizycznej chorego na podstawie ECOG, zachowanej funkcji wątroby na podstawie klasyfikacji Child-Pugh (obecność wodobrzusza oraz wyjściowe stężenie bilirubiny całkowitej), wyjściowej objętości nowotworu w stosunku do pozostałego miększu wątroby oraz liczby patologicznych ognisk [niekorzystna prognoza przy liczbie patologicznych ognisk powyżej 5 oraz wysokiego stężenia alfafetoproteiny (AFP, *alpha-fetoprotein*)], dodatkowo obecność nowotworu poza wątrobą. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że najważniejszymi niezależnymi czynnikami przeżycia chorych są: wyjściowy stan kliniczny chorego na podstawie ECOG, liczba ognisk patologicznych w wątrobie powyżej 5, wartość międzynarodowego czynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) powyżej 1,2 oraz obecność nowotworu poza wątrobą.

W innych badaniach tego typu Salem i wsp. [2] na podstawie prospektywnej analizy radioembolizacji wykonywanej za pomocą szklanych sfer ⁹⁰Y (TheraSphere, MDS, Kanada) stwierdzono, że zachowana funkcja wątroby oraz obecność zakrzepicy żyły wrotnej były głównymi niezależnymi czynnikami przeżycia chorych. Brakowało jednak odniesienia do znaczenia klasyfikacji BCLC na przeżycie chorych, co eksponowano w badaniu Sangro et al. [1].

Należy podkreślić, że oba badania obejmują dużą liczbę pacjentów z zaawansowaną postacią HCC i tym samym dostarczają dowodów na racjonalne użycie radioembolizacji szczególnie w leczeniu zaawansowanych postaci HCC.

Prezentowane dane dotyczące przeżycia chorych zależą od wyjściowego stopnia zaawansowania na podstawie klasyfikacji BCLC [1]. W porównaniu z innymi typami leczenia (lokoregionalnego) za pomocą zabiegów standardowej embolizacji lub chemoembolizacji (TAE lub TACE) radioembolizacja wydaje się metodą bardziej wartościową między innymi z uwagi na znacznie większą grupę chorych mogących otrzymać tego typu leczenie. Chemoembolizacja nie jest optymalną opcją leczenia w przypadku zmian zlokalizowanych w obu płatach lub kiedy ich liczba przekracza 5. W przypadku RE nie stwierdzono znaczących różnic w medianie OS po uwzględnieniu tych czynników. Dodatkowo kandydatami do terapii RE mogą być chorzy poddani wcześniej zabiegom TAE lub TACE.

Jednocześnie u chorych z procesem bardzo zaawansowanym w stopniu BCLC C oraz z zakrzepicą żyły wrotnej osiągnięto podobne wyniki OS jak przy stosowaniu sorafenibu z zauważalną, bardzo dobrą tolerancją leczenia za pomocą RE.

Kolejnym czynnikiem sprzyjającym potencjalnemu szerszemu niż dotychczas wykorzystaniu RE (^{90}Y) w leczeniu zaawansowanych postaci HCC jest stosunkowo niewielka liczba chorych, u których występują znaczące (≥ 3 . stopnia) działania niepożądane tego typu leczenia. Powikłania po tego typu leczeniu obejmują zwykle zmęczenie, nudności/wymioty oraz ból w obrębie jamy brzusznej, ustępujące samoistnie zwykle w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu [1, 2].

Kolejnym zagadnieniem jest toksyczność RE, szczególnie w testach biochemicznych wydolności wątroby. Najczęściej występującym wyrazem toksyczności leczenia opisanym w omawianej pracy oraz prezentowanym przez innych autorów, był wzrost stężenia bilirubiny w stopniu 3. lub wyższym występujący u 5,8% chorych. Śmiertelność po wykonanej RE wynosiła 0,6% po 30 dniach od zabiegu i wzrastała do 6,8% po 90 dniach od zabiegu RE [1–3].

Zakładając, że grupa leczonych pacjentów ma wyjściowo uszkodzoną wątrobę (zmiany zapalne WZW B lub C) oraz często współistniejącą marskość wątroby, objawy toksyczności leczenia są często bardzo złożone i wieloczynnikowe. Należy uwzględnić w pierwszej kolejności oczywiście samą terapię i wpływ promieniowania beta na przylegający do guza miąższ wątroby, co może

indukować uszkodzenie przyległych komórek wątrobowych wraz z następującą ich niewydolnością. Drugim potencjalnym czynnikiem może być sama graniczna wydolność komórek wątrobowych w momencie rozpoczęcia terapii, dla których praktycznie każdy czynnik spustowy może wywołać ich niewydolność, co w dalszej kolejności skutkuje wzrostem parametrów biochemicznych. W tym mechanizmie niekoniecznie czynnikiem zasadniczym jest napromieniowanie przylegającego do guza miąższu wątroby [3]. Trzecim czynnikiem może być brak odpowiedzi na leczenie komórek guza ze względu na ich promieniooporność i dalsza progresja choroby pogłębiająca niewydolność wątroby. Ten wariant toksyczności pojawił się również w analizie prospektywnego badania *Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol* (SHARP), w którym stwierdzono znaczącą dysfunkcję wątroby w 5% przypadków chorych otrzymujących placebo vs. 7% przypadków chorych otrzymujących sorafenib [4].

Przedstawiona przez autorów artykułu analiza wykazuje, że radioembolizacja z użyciem ^{90}Y Sirspheres jest wartościową opcją paliatywnego leczenia chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym o typie raka wątrobowokomórkowego, u których praktycznie nie ma innych opcji leczenia przeciwnowotworowego.

Piśmiennictwo

1. Sangro B., Carpanese L., Cianni R. i wsp. Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology*. 2011;doi: 10.1002/hep.24451.
2. Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F. i wsp. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52–64.
3. Sangro B., Gil-Alzugaray B., Rodriguez J. i wsp. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008; 112: 1538–1546.
4. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 378–390.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Jarosław B. Ćwikła
Dr med. Mirosław L. Nowicki
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej CMKP
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: jbcwikla@interia.pl