



WIRUSOWE ZAPALENIA WĄTROBY

- 001 Zakażenia wirusami hepatotropowymi a schorzenia reumatologiczne**
Małgorzata Pawłowska
- 007 Zaburzenia funkcji wątroby w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr u dzieci**
Justyna Moppert, Małgorzata Pawłowska
- 012 Eliminacja zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w Europie Środkowej**
Robert Flisiak

MARSKOŚĆ WĄTROBY

- 015 Pozaustrojowe leczenie niewydolności wątroby**
Joanna Raszeja-Wyszomirska
- 024 Leczenie operacyjne chorych z nadciśnieniem wrotnym**
Radosław Cyłke, Paweł Ziemiański
- 033 Sarkopenia w marskości wątroby**
Olga Tronina, Piotr Małkowski, Wojciech Lisik, Magdalena Durlik
- 038 Gastropatia wrotna. Czy nadal stanowi problem kliniczny?**
Dariusz Wasiał

ZABURZENIA METABOLICZNE W CHOROBY WĄTROBY

- 043 Hiperurykemia a choroby wątroby**
Justyna Domienik-Karlówicz
- 047 Dyslipidemia po eradykacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C za pomocą bezpośrednio działających doustnych leków przeciwwirusowych – czy jest się czego obawiać?**
Marta Wawrzynowicz-Szczyńska

NOWOTWORY WĄTROBY I DRÓG ŻŁĆCIOWYCH

- 051 Obraz kliniczny i leczenie raka wątrobowokomórkowego**
Aleksandr Tarasik, Tadeusz W. Łapiński
- 060 Wpływ dysbiozy na rozwój raka wątrobowokomórkowego**
Michał Kukla, Gniewomir Ćwiertnia, Michał Dyaczyński
- 069 Wątroba – przystanek dla nowotworów. Mechanizmy przerzutowania**
Paweł Skrzypek, Maciej Kosieradzki
- 078 Nadzór onkologiczny u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby w kontekście raka dróg żółciowych**
Marcin Morawski, Michał Grąt
- 083 Nowe terapie w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego**
Andrzej Deptała, Barbara Kozakiewicz, Anna Bądowska-Kozakiewicz, Aleksandra Czerw
- 090 Rak wątrobowokomórkowy u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby**
Wojciech Straś, Piotr Małkowski, Olga Tronina

TRANSPLANTOLOGIA

- 096 Przeszczepianie wątroby w Polsce w ostatnich pięciu latach – funkcjonowanie systemu i analiza danych z rejestrów. Trendy i perspektywy**
Roman Danielewicz
- 105 Problemy ginekologiczne i położnicze u pacjentek po transplantacji wątroby**
Bronisława Pietrzak, Damian Warzecha, Paweł Krajewski

RÓŻNE

- 115 Alkoholowa choroba wątroby w Polsce – epidemiologia i rokowanie**
Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon
- 120 Powikłania wątrobowe żywienia pozajelitowego i rola żywienia drogą przewodu pokarmowego**
Karolina Dąbrowska, Karolina Ptaszyńska, Zuzanna Zaczek, Krystyna Majewska, Jacek Sobocki

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2020, Vol. 20

pod redakcją
prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Lisika

Autorzy prac

Anna Badowska-Kozakiewicz
Radosław Cylke
Aleksandra Czerw
Gniewomir Ćwiertnia
Roman Danielewicz
Karolina Dąbrowska
Andrzej Deptała
Justyna Domienik-Karłowicz
Magdalena Durlik
Michał Dyaczyński
Robert Flisiak
Michał Grąt
Justyna Janocha-Litwin
Maciej Kosieradzki
Barbara Kozakiewicz
Paweł Krajewski
Michał Kukla
Wojciech Lisik
Tadeusz W. Łapiński
Krystyna Majewska

Piotr Małkowski
Justyna Moppert
Marcin Morawski
Małgorzata Pawłowska
Monika Pazgan-Simon
Bronisława Pietrzak
Karolina Ptaszyńska
Joanna Raszeja-Wyszomirska
Krzysztof Simon
Paweł Skrzypek
Jacek Sobocki
Wojciech Straś
Aleksandr Tarasik
Olga Tronina
Damian Warzecha
Dariusz Wasiak
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Zuzanna Zaczek
Paweł Ziemiański

ISSN 1730-5039

Opracowanie i druk na zlecenie:

TERMEDIA Wydawnictwo
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań, Poland
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl

Dział Dystrybucji i Prenumeraty
tel./faks +48 61 656 22 00

Nakład: 2500 egz.

Prezes Zarządu, Redaktor Naczelny Wydawnictwa
Janusz Michalak
e-mail: j.michalak@termedia.pl

Sekretarz Redakcji
Marzena Demska
e-mail: m.demska@termedia.pl

Dział Marketingu i Reklamy
Anita Józwiak
tel. +48 61 822 77 81, wew. 500
e-mail: a.jozwiak@termedia.pl

Szanowni Państwo,

z przyjemnością przekazuję w Państwa ręce kolejne wydanie rocznika „Hepatologia”.

W pierwszej części periodyku znajdują się prace dotyczące różnych aspektów wirusowego zapalenia wątroby. Zaprezentowano proces różnicowania chorób pierwotnie reumatologicznych z manifestacjami pozawątrobowymi HBV i HCV oraz możliwej reaktywacji HBV u chorych kwalifikowanych do leczenia immunomodulacyjnego. Poza tym omówiono problemy hepatologiczne u dzieci w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr oraz w niezwykle syntetycznej pracy przedstawiono prognozę eliminacji zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w Europie Środkowej.

W części poświęconej marskości wątroby Czytelnik może zapoznać się z wielowymiarowymi problemami prowadzącymi do postępującego i uogólnionego zaburzenia budowy i funkcji mięśni szkieletowych oraz rolą interwencji żywieniowej i rehabilitacji ruchowej w odbudowaniu masy mięśniowej, co przyczynia się do poprawy długoterminowego rokowania w marskości. Opisano również zagadnienia związane z procedurami chirurgicznymi u chorych, u których występują nadciśnienie wrotne, gastropatia wrotna i związane z nią problemy kliniczne. W tej części polecam Państwu również niezwykle interesujący artykuł podejmujący problem pozaustrojowego leczenia niewydolności wątroby, którego celem jest zapobieganie wtórnym powikłaniom narządowym oraz uzyskanie poprawy klinicznej i stabilizacji funkcji wątroby.

Problematyka zaburzeń metabolicznych w tym wydaniu „Hepatologii” skupia się na hiperurymii oraz dyslipidemii, a także innych nieprawidłowościach, które mogą wynikać z metabolicznych powikłań stosowania leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). U chorych z nadmiarem masy ciała, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i pozostałymi składowymi zespołu metabolicznego coraz częściej rozpoznaje się niealkoholową stłuszczeniową patologię wątroby, podłoże do narastającego występowania raka wątrobowokomórkowego. I tak przechodząc do części onkologicznej, skupiamy się na nowotworach pierwotnych wywodzących się z wątroby i dróg żółciowych, przedstawiamy problemy i zalecenia związane z nadzorem onkologicznym nad chorymi kwalifikowanymi do przeszczepienia, jak również przybliżamy Czytelnikowi mechanizmy odpowiedzialne za wątrobowy tropizm przerzutowania nowotworów. Prezentujemy również nowe terapie w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.

W dwóch kolejnych artykułach omówiono funkcjonowanie programu przeszczepiania wątroby w Polsce, a także niezwykle ważną i często niedocenianą problematykę ginekologiczną i położniczą u pacjentek po przeszczepieniu wątroby.

Ten numer „Hepatologii” zamykamy dwoma artykułami: pierwszy dotyczy alkoholowej choroby wątroby w Polsce (z obowiązku redaktora nadmienię, że ta tematyka jest szczególnie ważna dla każdego chirurga), a drugi to doskonałe, holistyczne omówienie powikłań wątrobowych żywienia pozajelitowego.

Bardzo dziękuję Autorom artykułów za czas poświęcony na ich napisanie.

Mam nadzieję, że prace zamieszczone w tegorocznej „Hepatologii” będą przydatne w codziennej praktyce zawodowej.

prof. dr hab. n. med. Wojciech Lisik
wiceprezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

PRACA POGLĄDOWA

Zakażenia wirusami hepatotropowymi a schorzenia reumatologiczne

Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in rheumatologic diseases

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. med. Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK,
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel.: 52 325-56-05, faks: 52 325-56-50, e-mail: mpawlowska@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

Związki zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV) oraz chorób reumatologicznych dotyczą zarówno indukcji procesów zapalnych przez wirusy hepatotropowe, jak i pozawątrobowej manifestacji tych zakażeń w postaci zespołów reumatologicznych: HBV – zapalenie stawów, guzkowe zapalenie tętnic, HCV – zapalenie stawów, krioglobulinemia. Różnicowanie chorób pierwotnie reumatologicznych z manifestacjami pozawątrobowymi wymienionych zakażeń ma zasadnicze znaczenie w procesie terapeutycznym, dlatego niezwykle ważne jest zdiagnozowanie zakażeń HBV i HCV u chorych ze schorzeniami reumatologicznymi, szczególnie w momencie kwalifikacji do terapii. Ponieważ leczenie biologiczne może stwarzać ryzyko reaktywacji HBV, u wszystkich kwalifikowanych do leczenia immunomodulacyjnego niezbędne jest oznaczenie HBsAg, anty-HBc oraz anty-HBs przed rozpoczęciem terapii. Wyleczenie zakażenia HCV terapią bezinterferonową może poprawić przebieg innych chorób reumatologicznych, w tym z autoimmunizacji.

SŁOWA KLUCZOWE: zakażenie HBV, zakażenie HCV, schorzenia reumatologiczne, reaktywacja zakażenia HBV.

ABSTRACT

Hepatitis B and hepatitis C infection present dual considerations in rheumatologic disease as both etiologic factors and important comorbidities that should be assessed. In this article the link between hepatitis B and arthritis and polyarteritis nodosa as well as hepatitis C and arthritis, and cryoglobulinemic vasculitis was presented. The guidance on testing and treatment of hepatitis B and C as comorbidities in the context of systemic inflammatory rheumatic conditions, an algorithm of the prophylaxis of the HBV reactivation and the use of disease-modifying anti-rheumatic therapy was discussed. Recent data of the antiviral treatment in these conditions, especially regarding the use of the IFN-free therapies in hepatitis C was also presented.

KEY WORDS: HBV infection, HCV infection, rheumatologic diseases, HBV reactivation.

WSTĘP

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV) dotyczą odpowiednio 257 milionów i 71 milionów ludzi na świecie. Częstość występowania tych zakażeń u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi jest zbliżona do częstości w populacji ogólnej. W przebiegu przewlekłych zakażeń HBV i HCV mogą wystąpić objawy chorób reumatologicznych, co prowadzi do dysfunkcji

wielu narządów. Związki zakażeń HBV i HCV z chorobami reumatologicznymi obejmują:

- przewlekłą stymulację przez wirusy limfocytów B z indukcją procesów zapalnych,
 - rolę wątroby w mediowaniu mechanizmów immunologicznych istotnych w patofizjologii schorzeń reumatologicznych,
 - pozawątrobową manifestację tych zakażeń: HBV – zapalenie stawów, guzkowe zapalenie tętnic; HCV – zapalenie stawów, krioglobulinemia, zespół Sjögrena.
- Różnicowanie chorób pierwotnie reumatologicznych z manifestacjami pozawątrobowymi wymienio-

nych zakażeń ma zasadnicze znaczenie w procesie terapeutycznym.

W obecnej dobie niezwykle ważne jest zdiagnozowanie zakażeń HBV i HCV u osób ze schorzeniami reumatologicznymi w momencie kwalifikacji do terapii, w tym terapii biologicznych. Leczenie biologiczne może stwarzać ryzyko reaktywacji HBV u chorych z aktywnym lub przebyłym zakażeniem, dlatego u wszystkich kwalifikowanych do leczenia immunomodulatoryjnego niezbędne jest oznaczenie HBsAg, anty-HBc oraz anty-HBs przed rozpoczęciem terapii. Osoby nieszczepione należy zaszczepić przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW typu B). W przypadku stosowania leków o dużym i średnim ryzyku reaktywacji HBV należy wdrożyć leczenie przeciwwirusowe anty-HBV przed terapią, a najpóźniej równoległe z terapią biologiczną.

Zakażenie HCV nie stanowi przeciwwskazania do leczenia biologicznego, a terapia bezinterferonowa może się przyczynić do zmniejszenia objawów reumatologicznych, np. w krioglobulinemii. Wyleczenie zakażenia HCV może także poprawić przebieg innych chorób reumatologicznych, w tym z autoimmunizacji.

Znaczenie zakażeń HBV i HCV w patofizjologii i terapii schorzeń reumatologicznych uzasadnia konieczność prowadzenia badań skriningowych w kierunku tych zakażeń u wszystkich chorych z objawami reumatologicznymi.

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Według szacunków WHO na świecie żyje ok. 257 milionów ludzi zakażonych HBV, ok. 60% z nich zamieszkuje pięć krajów: Chiny, Indie, Nigerię, Indonezję i Filipiny. Według opublikowanego w 2016 r. raportu NHANES w latach 2007–2012 obecność przeciwciał anty-HBc stwierdzano u 3,9% badanych (ok. 10 milionów ludzi) w USA. Wśród nich ponad połowę stanowili Azjaci chorzy na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Przedstawione dane wskazują na wzrost uodpornienia populacji wskutek prowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko WZW typu B wśród niemowląt, ale także na obecność przeciwciał anty-HBs zaledwie u 44,4% badanych dzieci w wieku 6–19 lat [1].

W Polsce liczbę osób zakażonych HBV szacuje się na ok. 300 000. Z danych epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny wynika, że w 2018 r. zarejestrowano 3156 przypadków zakażeń HBV, a w 2019 r. ok. 2800 przypadków.

Częstość występowania zakażeń HBV u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi jest zbliżona do częstości tych zakażeń w populacji ogólnej. W wybra-

nych jednostkach chorobowych związki z zakażeniem HBV są silne i udowodnione. Dotyczy to szczególnie zapalenia stawów w przebiegu ostrego zapalenia wątroby typu B oraz guzkowego zapalenia tętnic jako manifestacji pozawątrobowej zakażenia HBV.

Zapalenie stawów w przebiegu ostrego WZW typu B dotyczy wstępnego okresu choroby, przebiega podobnie do klasycznego zapalenia stawów z symetrycznym zajęciem wielu stawów, w tym: kolanowych, skokowych oraz międzypaliczkowych proksymalnych. W surowicy i w płynie maziowym wykrywa się kompleksy immunologiczne zawierające HBsAg. W surowicy ok. 25% chorych podwyższone są wartości czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF), u ok. 40% obserwowano obniżenie składowych C3 i C4 komplementu. Zapalenie stawów zwykle ustępuje równoległe z ustępowaniem żółtaczki, w niektórych przypadkach może trwać do kilku miesięcy [2]. Wystąpienie zapalenia stawów w późnym okresie WZW typu B najczęściej jest wyrazem pozawątrobowej lokalizacji zakażenia HBV – zapalenia naczyń obejmującego średnie i małe tętnice (*polyarteritis nodosa* – PAN) [3]. W badaniu dużej kohorty francuskiej liczącej 348 pacjentów z PAN wskazano na wzrost liczby przypadków PAN-HBV w latach 1984–1990 w wyniku zwiększenia skriningu w kierunku HBV. Przebieg choroby u pacjentów z PAN-HBV w porównaniu z niezakażonymi HBV jest cięższy, charakteryzuje się większą redukcją masy ciała, zajęciem nerwów obwodowych, manifestacją gastroenterologiczną z koniecznością wykonania zabiegów chirurgicznych, występowaniem kardiomiopatii, zapalenia jąder, nadciśnienia i wzrostu aktywności aminotransferaz. Wykazano wyższą śmiertelność u pacjentów z PAN-HBV przy mniejszej tendencji do występowania nawrotów choroby [4].

W obecnej dobie niezwykle ważne jest zdiagnozowanie zakażeń HBV i HCV u chorych ze schorzeniami reumatologicznymi w momencie kwalifikacji do terapii, w tym biologicznej. Leczenie biologiczne może stwarzać ryzyko reaktywacji HBV u chorych z aktywnym lub przebyłym zakażeniem tym wirusem, która z jednej strony stwarza ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, a z drugiej uniemożliwia kontynuację leczenia choroby podstawowej.

Reaktywacja HBV to nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia DNA HBV u osób z wcześniej wykrywalnym DNA HBV pod wpływem terapii immunosupresyjnej lub przeciwnowotworowej albo wykrywalność HBsAg lub DNA HBV u osób z obecnością przeciwciał anty-HBc, u których wcześniejsze badanie ich nie wykazywało. Reaktywacja HBV przebiega w trzech fazach. W pierwszej na skutek utraty kontroli immunologicznej dochodzi do wzrostu replikacji DNA HBV. Jest to faza bezobjawowa z uwagi

na niecytotacyjny charakter HBV. Odczyn zapalny i martwica hepatocytów wyrażone podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz cechami upośledzenia funkcji wątroby (hiperbilirubinemia, koagulopatia, hiperamonemia) pojawiają się w drugiej fazie. W fazie trzeciej, o ile nie rozwinie się nadostre zapalenie wątroby, dochodzi do zejścia procesu zapalnego i regeneracji.

Ryzyko reaktywacji zakażenia HBV zależy od wielu czynników: wirusowych, zależnych od gospodarza, ale przede wszystkim od rodzaju zastosowanej terapii immunosupresyjnej, przeciwnowotworowej czy biologicznej. Ryzyko reaktywacji HBV jest wyższe u chorych HBsAg(+) w porównaniu z HBsAg(-) (od 5 do 8 razy), u chorych z wykrywalnym DNA HBV oraz u chorych z brakiem przeciwciał anti-HBs. Do innych czynników ryzyka należą starszy wiek (> 65. roku życia), płeć męska, choroba podstawowa, a przede wszystkim rodzaj i czas stosowanego leczenia immunosupresyjnego [5, 6]. Reaktywacja zakażenia HBV jest szczególnie istotnym problemem u chorych poddawanych terapiom, które poprzez działanie immunomodulujące wpływają na upośledzenie odporności przeciwwirusowej, takim jak chemioterapia, leczenie immunosupresyjne (np. kortykosteroidy, cyklosporyna, azatiopryna) czy leczenie biologiczne (np. przeciwciała monoklonalne powodujące deplecję limfocytów CD20, przeciwciała anti-TNF) [7].

W metaanalizie 24 badań przeprowadzonej u 1032 pacjentów z zapaleniem stawów i przebyłym zakażeniem HBV częstość reaktywacji wynosiła 1,6% i była zbliżona u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (1,4%) i niebiologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (*disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD) (1,7%).

Oceniając reaktywację u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, wykazano, że jej częstość wynosiła 9% u pacjentów, u których zastosowano profilaktykę HBV w porównaniu z 14,6% u pacjentów bez profilaktyki. Różnice były istotne u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (4,4% z profilaktyką vs 15,6% bez profilaktyki), ale nie u pacjentów otrzymujących niebiologiczne DMARD (odpowiednio 27% vs 22,4%) [8].

W retrospektywnym badaniu 3125 pacjentów zakażonych HBV leczonych z powodu rozsianego toczenia rumieniowatego (*systemic lupus erythematosus* – SLE) stosowanie kortykosteroidów było związane z reaktywacją HBV u 15/38 (39,5%) pacjentów z aktywnym zakażeniem HBV (obecny HBsAg) oraz u 3/157 (1,9%) z przebyłym zakażeniem HBV (obecne anti-HBc). Żaden z pacjentów zakażonych HBV nie otrzymywał leków przeciwwirusowych przed terapią SLE. W analizie wieloczynnikowej jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka reaktywacji HBV była dawka prednizonu po-

wyżej 5 mg/dobę. Autorzy zwrócili uwagę, że częstość reaktywacji podczas stosowania kortykosteroidów może być częściowo maskowana przez jednoczesne stosowanie DMARD [9].

W badaniu oceniającym 190 pacjentów z przebyłym zakażeniem HBV leczonych rituksymabem z powodu zapalenia stawów wykazano jeden przypadek reaktywacji HBV w 9,5-letnim okresie obserwacji [10].

Antagoniści TNF stanowią pierwszą linię leczenia wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Pauly i wsp. oceniali częstość reaktywacji HBV oraz hepatotoksyczność anti-TNF u 8887 dorosłych leczonych inhibitorami TNF z powodu schorzeń dermatologicznych, reumatologicznych i gastroenterologicznych o podłożu autoimmunologicznym. U 52% badanych określono profil HBV przed leczeniem. Reaktywację HBV stwierdzono u 9/23 z obecnym HBsAg oraz u 2/4267 z nieznanym statusem HBV przed leczeniem. Nie wykazano reaktywacji HBV u żadnego spośród 178 pacjentów z przebyłym zakażeniem HBV. Reaktywacja HBV wystąpiła u 1/5 pacjentów z obecnym HBsAg, którzy otrzymali profilaktykę anti-HBV i u 8/18 bez profilaktyki. Nie obserwowano przypadków ostrej niewydolności wątroby. Hepatotoksyczność dotyczyła 273 pacjentów, głównie z marskością wątroby [11].

Leczenie biologiczne może stwarzać ryzyko reaktywacji HBV u chorych z aktywnym lub przebyłym zakażeniem, dlatego u wszystkich kwalifikowanych do leczenia immunomodulacyjnego niezbędne jest oznaczenie HBsAg, anti-HBc oraz anti-HBs przed rozpoczęciem terapii.

Lin i wsp. na podstawie retrospektywnej oceny dokumentacji porównali testowanie w kierunku zakażenia HBV przed wdrożeniem leczenia reumatoidalnego zapalenia (RZS) stawów u 14 568 pacjentów w USA i 46 265 na Tajwanie. Odsetek badanych w kierunku zakażenia HBV przed rozpoczęciem terapii wyniósł 20,3% w USA oraz 24,5% na Tajwanie i w okresie badania wzrósł o 13–23% w USA i 17–30% na Tajwanie [12]. Wśród ankietowanych reumatologów amerykańskich odpowiednio 69% i 42% testowałoby pacjentów przed terapiami DMARD biologicznymi i niebiologicznymi, ale tylko 30% z nich chce badać HBsAg i anti-HBc [13].

Testowanie kandydatów do terapii biologicznych umożliwia u osób z jawnym lub przebyłym zakażeniem HBV zastosowanie określonych metod profilaktyki, minimalizując ryzyko reaktywacji tego zakażenia, a jednocześnie umożliwiając prowadzenie niezbędnej terapii immunosupresyjnej.

W profilaktyce reaktywacji HBV i w leczeniu ujawnionego w trakcie immunosupresji zakażenia HBV zalecane jest stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych (AN) o silnym działaniu. Do grupy

tej należą: entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF). Ze względu na słabsze działanie przeciwwirusowe i ryzyko selekcji szczepów opornych lamiwudyna oraz inne AN (adefowir, telbivudyna) nie są rekomendowane, ale mogą być stosowane w sytuacji braku możliwości zastosowania ETV, TDF lub TAF. U wszystkich potencjalnych kandydatów do terapii zwiększających ryzyko reaktywacji należy oznaczyć HBsAg, anty-HBc-total, anty-HBs, a w przypadku wykrywalnego HBsAg dodatkowo DNA HBV. Badania te należy wykonać przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, najlepiej bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania mogącego skutkować zastosowaniem takiej terapii w przyszłości. Dalsze postępowanie zależy od wyników wymienionych powyżej badań.

U chorych bez żadnego z trzech wymienionych powyżej serologicznych wskaźników zakażenia HBV należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciwko WZW typu B. Szczepienie powinno być przeprowadzone najlepiej przed leczeniem, a jeżeli to niemożliwe, to w 3 miesiące po jego zakończeniu. Chorzy z ustalonym rozpoznaniem zakażenia HBV otrzymujący AN powinni kontynuować tę terapię, jeśli zapewnienia ona niewykrywalność DNA HBV. W przeciwnym wypadku należy rozważyć zmianę leczenia zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami [14].

Osoby HBsAg(+) w przypadku wykrycia DNA HBV powinny otrzymywać profilaktycznie AN niezależnie od poziomu ryzyka reaktywacji HBV. Stosowanie AN należy rozpocząć jak najwcześniej przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, której optymalnym czasem rozpoczęcia jest moment niewykrywalności DNA HBV. Uzyskanie niewykrywalności DNA HBV nie może jednak być powodem odroczenia terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii immunosupresyjnej należy oznaczać DNA HBV w odstępach nie dłuższych niż 3 miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem AN powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia i przez przynajmniej 18 miesięcy po jego zakończeniu. Przez kolejne 12 miesięcy po zakończeniu profilaktyki reaktywacji HBV chorzy powinni być monitorowani poprzez ocenę stężenia DNA HBV w odstępach maksymalnie 3-miesięcznych.

Chorzy HBsAg(+) bez wykrywalnego DNA HBV oraz HBsAg(-)/anty-HBc(+), u których planowana jest terapia lekiem lub lekami o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie profilaktyki reaktywacji HBV z wykorzystaniem AN według zasad przedstawionych powyżej.

U chorych niewymagających profilaktyki reaktywacji HBV (HBsAg(+) bez wykrywalnego DNA HBV oraz HBsAg(-)/anty-HBc(+)) leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji w trakcie terapii immunosupresyj-

nej należy monitorować aktywność ALT co 1–3 miesiące. W przypadku stwierdzenia wzrostu aktywności ALT należy wykonać oznaczenie DNA HBV, a następnie jak najszybciej wdrożyć leczenie AN o szybkim działaniu (ETV, TDF, TAF). W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania DNA HBV można rozważyć włączenie AN wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT [15].

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Według szacunków WHO na świecie żyje ok. 71 milionów ludzi aktywnie replikujących HCV. Zakażenie HCV uznano za chorobę systemową ze względu na dowiedzione manifestacje wielonarządowe. Szacuje się, że u prawie 74% chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C może wystąpić co najmniej jedna pozawątrobowa manifestacja tego zakażenia. Wśród najczęstszych objawów reumatologicznych HCV wymienienia się bóle stawów, bóle mięśni, zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii i zespół suchego oka.

Bóle stawów zgłasza 6–20% pacjentów zakażonych HCV, szczególnie z zapaleniem naczyń w przebiegu krioglobulinemii. Najczęściej dotyczą one palców i/lub kolan, występują obustronnie, symetrycznie, bez zapalenia mazi stawowej [16]. Częsta obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy tych pacjentów znacznie utrudnia różnicowanie. Dowiedziono, że użytecznym markerem różnicującym reumatoidalne zapalenie stawów od związanego z HCV jest badanie w kierunku przeciwciał anty-CCP (*anticyclic citrullinated peptide antibodies*), których obecność przesądza o RZS. Różnicowanie tych postaci ma zasadniczy wpływ na rodzaj i skuteczność terapii.

Krioglobulinemia mieszana jest najczęściej opisywaną postacią pozawątrobową zakażenia HCV. Jest to układowe zapalenie głównie małych naczyń, charakteryzujące się obecnością w surowicy immunoglobulin, które wytrącają się w temperaturze poniżej 37°C i ponownie rozpuszczają przy wzroście temperatury. Krioglobuliny są obecne w surowicy 40–60% pacjentów z HCV. Typ II krioglobulinemii, zwykle związany z infekcjami wirusowymi i chorobami zapalnymi, jest indukowany przez HCV w ok. 60% przypadków [17].

W patomechanizmie krioglobulinemii typu II dużą rolę odgrywa zapalenie naczyń wywołane przez odkładanie się kompleksów immunologicznych. Choć mieszane krioglobuliny występują u 40–60% pacjentów zakażonych HCV, jawne krioglobulinemiczne zapalenie naczyń obserwuje się tylko u ok. 10% tych pacjentów. Głównymi objawami klinicznymi są zapalenie naczyń skórnych (18–33%), bóle stawów i bóle mięśni (35–54%), neuropatia (11–30%) oraz kłębusz-

kowe zapalenie nerek (27%). Zaawansowany wiek w momencie rozpoznania i zajęcie nerek są czynnikami niekorzystnymi prognostycznie [18].

Wykazano korelację ustępowania większości objawów mieszanej krioglobulinemii z odpowiedzią wirusologiczną podczas leczenia przeciwwirusowego. Dlatego pacjenci z łagodną do umiarkowanej postacią choroby powinni otrzymać optymalną terapię przeciwwirusową. Pacjenci z ciężką mieszaną krioglobulinemią (ciężkim lub zagrażającym życiu zapaleniem naczyń, pogorszeniem czynności nerek, zapaleniem nerwów, ciężkim zapaleniem skóry czy niedokrwieniem jelit) wymagają leczenia rituksymabem z plazmaferezą przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego. Inne leki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid, mogą być również stosowane w cięższych lub opornych przypadkach.

W dobie szerokiego dostępu do wysoce skutecznych, bezpiecznych i bardzo dobrze tolerowanych terapii bezinterferonowych rekomenduje się je u pacjentów zakażonych HCV z objawami pozawątrobowymi. Decyzja, kiedy zastosować leczenie przeciwwirusowe w związku z objawami lub chorobą reumatologiczną, powinna uwzględniać ciężkość choroby (np. w krioglobulinemii z zapaleniem naczyń), rolę HCV w patogenezie (RZS *vs* HCV-like RZS) oraz stosowane leki. Większość autorów sugeruje, że leki używane w terapii schorzeń reumatologicznych nie wpływają istotnie na przebieg zakażenia HCV, aczkolwiek niektóre mogą być przeciwwskazane u chorych z marskością wątroby.

Kida i wsp. przedstawili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii bezinterferonowych (*directly acting antivirals* – DAA) u pacjentów zakażonych HCV z chorobami reumatycznymi (*rheumatic diseases* – RD), w tym z RZS, leczonych w Japonii w latach 2014–2018. Spośród 2314 pacjentów z RD 18 otrzymało leczenie DAA (RZS – 11, inne RD – 7). Trwałą odpowiedź wirusologiczną (*sustained virological response* – SVR) uzyskało 89% (16/18), pozostałych 2 pacjentów wyeliminowało HCV po drugiej terapii DAA. Wraz z eliminacją HCV uzyskano poprawę parametrów hepatologicznych – normalizację aktywności ALT oraz obniżenie wartości FIB-4. W okresie badania u żadnego pacjenta nie obserwowano marskości wątroby ani raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Kilku chorych wykazało poprawę aktywności RD – wartość RF obniżyła się z 73,9 do 19,8. U pacjentów z RZS wartość uproszczonego wskaźnika aktywności choroby (SDAI) obniżyła się istotnie od wartości początkowej do EoT24 (mediana 11,53 *vs* 4,06). U 2 pacjentów nastąpiła reaktywacja gruźlicy po EoT. U pacjentów zakażonych HCV z RD terapia DAA była skuteczna i bezpieczna, zapewniała korzyści hepatologiczne i reumatologiczne. U chorych z krio-

bulinemicznym zapaleniem naczyń związanym z zakażeniem HCV (HCV-CV) odsetek remisji klinicznej po leczeniu lekami działającymi bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA) jest wysoki, ale u niektórych pacjentów krążące krioglobuliny mogą się utrzymywać, a zaburzenia naczyniowe pojawiają się ponownie wkrótce po zakończeniu leczenia DAA [19]. Bonacci i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne, w którym ocenili długoterminowe efekty kliniczne i immunologiczne eradykacji HCV po terapii DAA u 46 pacjentów z HCV-CV i 42 niemających objawów pacjentów z krążącymi krioglobulinami. Po 24 miesiącach od leczenia DAA u 66% pacjentów z HCV-CV i 70% pacjentów bez objawów z krążącymi krioglobulinami zaobserwowali odpowiedź immunologiczną. U 20% pacjentów nadal utrzymywała się obecność krioglobulin po terapii DAA. Spośród pacjentów z HCV-CV 42 (91%) uzyskało odpowiedź kliniczną mierzoną obniżeniem wskaźnika aktywności Birmingham Vasculitis z 7 do 0 ($p < 0,01$). W ciągu 2 lat po uzyskaniu SVR u 5 (11%) pacjentów z HCV-CV, w tym 4 z marskością wątroby, wystąpiły nawroty zapalenia naczyń z ciężkim uszkodzeniem narządów i zgonem [20].

Według Visentini i wsp. terapia rituksymabem może być nieodzowna do redukcji ryzyka nawrotów w mieszanej krioglobulinemii, szczególnie w przypadkach trwałej klonalnej proliferacji komórek B czy krioglobulin w osoczu po eliminacji HCV [14].

PODSUMOWANIE

U wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia immunomodulacyjnego niezbędne jest oznaczenie HBsAg, anty-HBc oraz anty-HBs ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia HBV podczas terapii biologicznych. U pacjentów zakażonych HBV w przypadku stosowania leków dużego i średniego ryzyka reaktywacji wirusa należy wdrożyć profilaktykę.

Zakażenie HCV nie stanowi przeciwwskazania do leczenia biologicznego, a jego wyleczenie terapią bezinterferonową może znacząco poprawić przebieg innych chorób, w tym z autoimmunizacji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in US. Households: national health and nutrition examination survey (NHANES), 1988–2012. *Hepatology* 2016; 63: 388–97.
2. Vassilopoulos D, Calabrese IH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 215.

3. Alibaz-oner F, Koster MJ, Crowson CS, et al. Clinical spectrum of medium-sized vessel vasculitis. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 884-91.
4. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcome in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 616-26.
5. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22: 1170-80.
6. Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6484-500.
7. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017; 152: 1297-309.
8. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 724-31.
9. Lin WT, Chen YM, Chen DY, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus* 2018; 27: 66-75.
10. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Hepatitis B reactivation in rheumatic diseases: skrining and prevention. *Rheum Dis Clin N Am* 2017; 43: 133-49.
11. Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski JL, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1964-73.
12. Lin TC, Hashemi N, Kim SC, et al. Practice pattern of hepatitis B testing in rheumatoid arthritis patients: a cross-national comparison between the US and Taiwan. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 30-8.
13. Cheah JTL, Faragon JJ, Marks KM. Management of hepatitis B and C infections in rheumatologic disease. *Best Prac Res Clin Rheum* 2018; 32: 848-68.
14. Visentini M, Fiorilli M, Casato M. Persistence of pathogenic B-cell clones and relapse of cryoglobulinemic vasculitis in HCV-cured patients. *Gastroenterology* 2019; 56: 291.
15. Pawłowska M, Flisiak R., Gil L, et al. Profilaktyka reaktywacji zakażeń HBV: rekomendacje grupy roboczej profilaktyki reaktywacji HBV. *Acta Haematol Pol* 2019; 50: 192-8.
16. Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC. Rheumatologic manifestations of hepatitis C infection. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 455-64.
17. Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life and economic burden. *Gastroenterology* 2016; 150: 1599-608.
18. Buchorntavakul C, Mitrani R, Reddy KR. Advances in HCV and cryoglobulinemic vasculitis in the era DAAs: are we at the end of the road? *Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 81-94.
19. Kida T, Umemura A, Kaneshita S, et al. Effectiveness and safety of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in patients with rheumatic diseases: a case-series. *Mod Rheumatol* 2019. Doi: 10.1080/14397595.2019.1682787.
20. Bonacci M, Lens S, Marino Z. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology* 2018; 155: 311-5.

PRACA POGLĄDOWA

Zaburzenia funkcji wątroby w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr u dzieci

Hepatic impairment with Epstein-Barr virus infection in children

Justyna Moppert¹, Małgorzata Pawłowska^{1,2}¹Oddział Pediatrii, Chorób Infekcyjnych i Hepatologii, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. med. Justyna Moppert, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, tel.: +48 52 325 56 00, e-mail: j_slagowska83@o2.pl

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) u najmłodszych dzieci jest najczęściej bezobjawowe. U nastolatków przebiega w postaci zespołu mononukleozowego. Częstym powikłaniem infekcji EBV w populacji pediatrycznej jest zapalenie wątroby, które w większości przypadków ma przebieg samoograniczający. Piorunujące zapalenie wątroby jest rzadkie i najczęściej dotyczy pacjentów w immunosupresji. Zapalenie pęcherzyka żółciowego stanowi również kazuistyczne powikłanie, które w większości przypadków wymaga leczenia objawowego. Przewlekłe aktywne zakażenie EBV to ciężka, potencjalnie śmiertelna choroba, w przebiegu której może rozwinąć się niewydolność wątroby. Z uwagi na złożoność objawów zakażenie EBV należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a także z patologią dróg żółciowych.

SŁOWA KLUCZOWE: mononukleoz zakaźna, zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

ABSTRACT

Epstein-Barr virus infection (EBV) in the youngest children is most often asymptomatic. In adolescents, it occurs in the form of mononucleosis syndrome. Hepatitis is a common complication of EBV infection in the pediatric population, in most cases self-limiting. Fulminant hepatitis in children is extremely rare and most often affects patients in immunosuppression. Inflammation of the gallbladder is also a casuistic complication, which in most cases requires only symptomatic treatment. Chronic active EBV infection is a severe, potentially fatal disease in which liver failure can develop. Due to the broad symptomatology, EBV infection should be included in the differential diagnosis in patients with hepatic impairment as well as biliary pathologies.

KEY WORDS: infectious mononucleosis, hepatitis, cholecystitis.

WSTĘP

Wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV) jest wirusem DNA należącym do rodziny *Herpesviridae*. Różnice w zakresie struktury obejmujące gen kodujący antygen jądrowy (EBV *nuclear antigen-1* – EBNA-1) definiują podział na dwa typy wirusa [1]. Typ A na świecie występuje zdecydowanie częściej, przy czym w Europie Zachodniej wywołuje 90% zachorowań. Typ B dominuje w regionie Afryki rów-

nikowej, charakteryzuje się mniejszą zdolnością do transformacji limfocytów B [1, 2].

W przebiegu zakażenia EBV wyróżnia się fazę latentną i lityczną. W jamie nosowo-gardłowej następuje fuzja wirionów z komórkami nabłonka i limfocytami B przepływającymi przez pierścień Waldeyera. W fazie litycznej uwalniane są liczne wiriony potomne. W fazie latencji podczas bezobjawowej lub bardzo łagodnie przebiegającej infekcji zajęte limfocyty B ulegają immortalizacji [2–5]. Przejście z cyklu latentnego

w lityczny nosi nazwę reaktywacji. Może do niej dojść w stanach obniżonej odporności, np. u pacjentów w immunosupresji, a także pod wpływem działania hormonów lub cytokin.

Objawy kliniczne w przebiegu zakażenia EBV są bardzo zróżnicowane. Należą do nich m.in.: zapalenie gardła, limfadenopatia, wysoka temperatura oraz zapalenie wątroby, któremu w niektórych przypadkach może towarzyszyć bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego.

W pracy przedstawiono symptomatologię zakażenia EBV, w szczególności zaburzenia funkcji wątroby u dzieci.

EPIDEMIOLOGIA I PRZEBIEG KLINICZNY

Przeciwciała świadczące o zakażeniu EBV stwierdza się u ponad 90% populacji powyżej 20. roku życia [3]. W krajach rozwijających się ok. 50% dzieci poniżej 5 lat jest seropozytywnych [6, 7]. Jedynym naturalnym gospodarzem wirusa jest człowiek, a komórkami docelowymi są głównie limfocyty B oraz komórki *epithelium* nosogardzieli. Materiałem zakaźnym może być ślina, krew oraz materiał przeszczepowy od zakażonego i bezobjawowego dawcy [8]. Okres wylęgania choroby wynosi 30–50 dni, a zakaźność może się utrzymywać do 18 miesięcy od początku choroby.

W Polsce liczba rejestrowanych zakażeń EBV systematycznie wzrasta. W latach 1991–1995 wskaźnik zapadalności wynosił 1,84/100 000 osób, natomiast w 2005 r. – 7,17/100 000 [9]. Zakażenie EBV jako zakażenie pierwotne dotyczy najczęściej małych dzieci i ma charakter bezobjawowy. Ostra infekcja EBV u nastolatków i osób dorosłych przybiera formę zespołu mononukleozowego charakteryzującego się gorączką, limfadenopatią szyjną i zapaleniem gardła. Zakażenie nawrotowe wiąże się z reaktywacją latentnej infekcji u pacjentów w immunosupresji.

Zespoły kliniczne indukowane zakażeniem EBV obejmują zespoły pierwotne, takie jak mononukleozę zakaźną, przewlekłe aktywne zakażenie EBV, zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X i limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH), nowotwory związane z EBV [m.in. poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (PTLD), chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze] oraz zespoły poprzyszczepowe związane z EBV (zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego, płuc) [8].

W przebiegu mononukleozy zakaźnej obserwuje się różnego rodzaju powikłania. Manifestacje neurologiczne stanowią średnio 2–5% wszystkich przypadków powikłań zakażenia EBV [10–13]. Zalicza się do nich m.in.: zapalenie mózgu, mózdzku, opon mózgowo-rdzeniowych, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM) oraz zespół Alicji w Krainie Czarów.

W przypadkach o przebiegu piorunującym, zwłaszcza u chłopców, należy mieć na uwadze zespół Duncana (*X-linked lymphoproliferative syndrome* – XLP). U ok. 60% tych pacjentów ostra infekcja EBV ma piorunujący przebieg i prowadzi do zgonu z powodu niewydolności wielonarządowej w ciągu 8 tygodni od początku choroby [14].

Łagodna neutropenia występuje u ok. 40% pacjentów [15]. Najczęściej pojawia się już w pierwszym tygodniu choroby i ma charakter samoograniczający.

Agranulocytoza jest bardzo rzadkim powikłaniem infekcji EBV. Może prowadzić do poważnych zaburzeń, takich jak wtórne nadkażenia bakteryjne, które stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Występuje z reguły miesiąc po pojawieniu się u pacjenta objawów mononukleozy zakaźnej. Według danych International Association for Studying Agranulocytosis and Aplastic Anemia u ok. 4% pacjentów z infekcją EBV można stwierdzić agranulocytozę rok po przebytym ostrym zakażeniu.

Inne możliwe powikłania hematologiczne to niedokrwistość hemolityczna oraz małopłytkowość [16, 17].

POWIKŁANIA HEPATOLOGICZNE

Mechanizm rozwoju zapalenia wątroby indukowanego zakażeniem EBV jest niejasny. Wirus Epsteina-Barr nie niszczy bezpośrednio komórek wątroby czy *epithelium* dróg żółciowych. Badania dowodzą, że bezpośrednie uszkodzenie hepatocytów wynika z działania cytokin prozapalnych, takich jak interferon γ czy TNF- α (*tumor necrosis factor α*) [7, 18].

Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [do ok. 3-krotności powyżej górnej granicy normy (GGN)] dotyczy ok. 90% pacjentów zakażonych EBV i głównie ma charakter bezobjawowy [3, 5, 6, 19–21]. Zwiększanie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) obserwuje się zwłaszcza w drugim tygodniu choroby, z tendencją do normalizacji w kolejnych 2–6 tygodniach [21]. Splenomegalia i hepatomegalia występują odpowiednio u ok. 25% i 12% dzieci [7].

Ciężkie cholestatyczne zapalenie wątroby jest powikłaniem niezmiernie rzadkim. Stwierdza się je u ok. 5–6,6% pacjentów [18–21]. Równie kazuistycznym powikłaniem jest piorunujące zapalenie wątroby (*fulminant hepatic failure* – FHF), które występuje głównie u pacjentów z niedoborami odporności, np. zakażonych HIV, po przeszczepach narządów lub z zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X (zespół Duncana).

Ostra niewydolność wątroby może być także powikłaniem EBV-zależnego zespołu limfoproliferacyjnego

rozwijającego się po przeszczepie narządów (*post-transplant lymphoproliferative disorder* – EBV-PTLD). Potwierdzono, że w ok. 90% przypadków zakażenie EBV odpowiada za wystąpienie PTLD u dzieci. Istotnymi czynnikami predykcyjnymi w przypadku rozwoju PTLD, poza wiekiem i statusem serologicznym pacjenta, są rodzaj przeszczepianego narządu i związana z tym intensywność immunosupresji [8, 22].

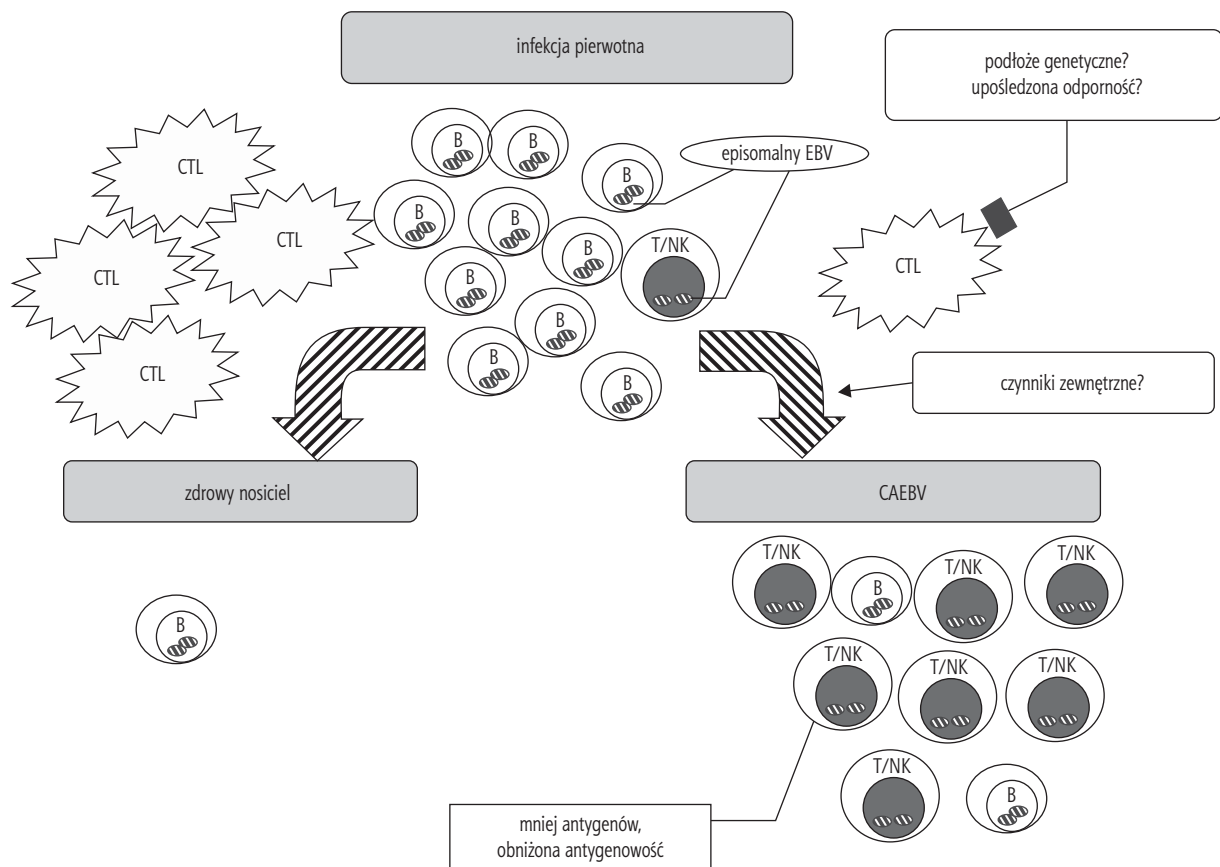
Przewlekłe aktywne zakażenie EBV (*chronic active EBV* – CAEBV) jest przykładem przewlekłej mononukleozopodobnej infekcji połączonej z obecnością wysokiego miana przeciwciał przeciwko antygenom EBV, które sugerują aktywną replikację. Charakteryzuje się nawracającą gorączką, limfadenopatią, hepatosplenomegalią oraz zwiększeniem aktywności aminotransferaz i wiąże się z wysoką śmiertelnością.

Ta postać kliniczna przewlekłego zakażenia EBV była pierwotnie opisywana u dzieci, jednak w ostatnich latach, wraz z rozwojem metod diagnostycznych, coraz częściej rozpoznawana jest także u dorosłych [23]. Po raz pierwszy została opisana w latach 70. XX wieku w krajach zachodnich [24]. CAEBV częściej występuje u Azjatów i Latynosów. W tej populacji EBV znajduje się w formie latentnej w limfocytach T lub komórkach NK, natomiast u pacjentów pochodzących z Ameryki

Północnej w limfocytach B lub T [25]. U większości osób immunokompetentnych wirus w fazie latentnej wykrywany jest w limfocytach B. Obecnie mechanizm wnikania wirusa do komórek NK i limfocytów T jest nieznany z uwagi na fakt, że nie wykazują one ekspresji receptora CD21 dla EBV [23]. W populacji amerykańskiej (USA) częściej obserwuje się powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatię obwodową i zapalenie płuc. Hepatomegalia z towarzyszącym zapaleniem wątroby i gorączką charakteryzują przebieg CAEBV w populacji japońskiej [23, 25]. Kimura i wsp. wskazują, że rokowanie jest gorsze u pacjentów powyżej 8. roku życia [26].

W patomechanizmie choroby uwzględnia się możliwość defektów immunologicznych, zaburzeń genetycznych bądź nadkażenie innymi wirusami niż EBV (ryc. 1). Mutacje zarówno genu SAP/SH2D1A, jak i genu dla perforyny (białka uwalnianego przez limfocyty i komórki cytotoksyczne), prowadzące do rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych, nie zostały potwierdzone u pacjentów z CAEBV [27]. O możliwej etiologii genetycznej świadczy zwiększony odsetek zachorowań u Azjatów i Latynosów.

Ostre bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego (*acute acalculous cholecystitis* – AAC) stanowi



RYCINA 1. Patomechanizm rozwoju CAEBV [27]

CTL – cytotoksyczne limfocyty T.

u pacjentów pediatrycznych 50–70% wszystkich przypadków ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. U dorosłych odsetek ten jest dużo niższy i wynosi 5–10% [19, 28, 29]. W populacji pediatrycznej AAC obserwuje się najczęściej w przebiegu infekcji wirusowych, takich jak EBV, HAV, HHV-6. Do przyczyn nieinfekcyjnych należą: długotrwałe żywienie pozajelitowe, choroba Kawasaki, rozległe oparzenia i zabiegi chirurgiczne [29, 30]. Poddighe i wsp. dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wystąpienia AAC u dzieci w latach 2000–2018. W 14 przypadkach na 44 potwierdzono wpływ zakażenia EBV na rozwój bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Wszyscy pacjenci byli leczeni zachowawczo. Wśród dzieci, u których wdrożono antybiotykoterapię z powodu wysokiego ryzyka wtórnego nadkażenia bakteryjnego, zastosowano cefalosporynę III generacji lub ciprofloksacynę oraz metronidazol [29]. Należy pamiętać, że podstawowym leczeniem rekomendowanym u pacjentów z AAC wskutek pierwotnego zakażenia EBV są płynoterapia, leczenie przeciwbólowe i żywieniowe.

Mechanizmy sprzyjające rozwojowi AAC nie są znane. Zakłada się możliwe upośledzenie ukrwienia lub hipotonię pęcherzyka żółciowego oraz kondensację żółci bez obstrukcji lub z obstrukcją dróg żółciowych [28, 29]. W patogenezie bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego indukowanego zakażeniem EBV w populacji pediatrycznej należy uwzględnić także zespół Gilberta. W tym przypadku ostra infekcja EBV prowadzi do uszkodzenia funkcji wątroby, zwłaszcza u osobników homozygotycznych TA7/TA7 lub heterozygot TA6/TA7 dla genu promotorowego UDPGT1 [31].

Przypadek współwystępowania u dziecka zakażenia EBV, ostrego bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz zespołu Gianottiego-Crostiego (*Gianotti-Crosti syndrome* – GCS) opisali po raz pierwszy Jie-Ying Wu i wsp. w 2013 r. To rzadkie schorzenie najczęściej stwierdza się u dzieci między 3. miesiącem a 15. rokiem życia, a szczyt zachorowań przypada między 1. a 6. rokiem życia. Niekiedy może pojawić się także u osób dorosłych. Korelacja zakażenia EBV i GCS nie jest niczym niezwykłym, natomiast związek ten w połączeniu z występowaniem AAC jest niezwykle rzadki [32].

WNIOSKI

Mononukleoza zakaźna jest powszechna w populacji pediatrycznej. Ze względu na złożoność symptomów zakażenie EBV należy uwzględniać w diagnostyce różnicowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jak również patologią dróg żółciowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Roszkowiak B, Niemir Z. Udział wirusa Epsteina-Barr w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego i chorób nerek. *Postpy Hig Med Dosw* (online) 2004; 58: 390-7.
2. Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Zakażenia EBV – cykl życiowy, metody diagnostyki, chorobotwórczość. *Postpy Hig Med Dosw* (online) 2011; 65: 286-8.
3. Cohen J. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
4. Sixbey J, Vesterinen E, Nedrud J, et al. Replication of Epstein-Barr virus in epithelial cells infected in vitro. *Nature* 1983; 306: 480-3.
5. Kofteridis D, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein-Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 73-6.
6. Colombini E, Guzzo I, Morolli F, et al. Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1433-42.
7. Yang SI, Geong JH, Kim JY. Clinical characteristic of primary Epstein-Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in children. *Yonsei Med J* 2014; 55: 107-12.
8. Styczyński J, Gil L, Kyrz-Krzemień S, et al. Strategy of management in Epstein-Barr virus infections in hematology, oncology and transplantology. Guidelines of Polish Federation of Bone Marrow Transplant Centers. *Acta Haematol Pol* 2012; 43: 48-53.
9. Rożkiewicz D, Potocka P, Oldak E. Podstępna mononukleoza zakaźna. *Pediatrica Dypł* 2016; 3: 34-40.
10. Hashemian S, Ashrafzadeh F, Akhondian J. Epstein-Barr encephalitis: a case report. *Iran J Child Neurol* 2015; 9: 107-10.
11. Ono J, Shimizu K, Harada K, et al. Characteristic MR features of encephalitis caused by Epstein-Barr virus: a case report. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 569-70.
12. Akkoc G, Kadayifci E, Karaaslan A, et al. Epstein-Barr virus encephalitis in an immunocompetent child: a case report and management of Epstein-Barr virus encephalitis. *Case Rep Infect Dis* 2016; 2016: 7549252.
13. Biebl A, Webersinke C, Traxler B. Fatal Epstein-Barr virus encephalitis in a 12-year-old child: an underappreciated neurological complication. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5: 171-4.
14. Ghosh JB. Fulminant Epstein-Barr virus encephalitis – can it be due to x-linked lymphoproliferative disease. *Indian Ped* 2013; 50: 890.
15. Hammond W, Harlan J, Steinberg S. Severe neutropenia in infectious mononucleosis. *West J Med* 1979; 131: 92-7.
16. Brkić S, Aleksić-Dordević M, Belić A, et al. Agranulocytosis as a complication of acute infectious mononucleosis. *Med Pregl* 1998; 51: 355-8.
17. Tilden W, Valliani S. Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2014208018.
18. Shaklim-Zemer V, Shahar-Nissan K, Ashkenazi-Hoffung L, et al. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus in a pediatric population. *Clin Pediatr* 2015; 54: 1153-7.
19. Attilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, et al. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome? *Int J Infect Dis* 2009; 13: 161-4.
20. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocyte. *Hum Pathol* 2001; 32: 757-62.

21. Crum N. Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J* 2006; 99: 544-7.
22. Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indicator for liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus induced fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2015; 21: 362-8.
23. Kimura H, Cohen J. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1867.
24. Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1271-5.
25. Cohen J, Jaffe E, Dale J, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 2011; 117: 5835-49.
26. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 527-33.
27. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 2006; 16: 251-61.
28. Alkhoury F, Diaz D, Hildalgo J. Acute acalculous cholecystitis in the pediatric population associated with Epstein-Barr virus infection. Case report review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015; 11: 50-2.
29. Poddighe D, Sazonov V. Acute acalculous cholecystitis in children. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4870-9.
30. Imamoğlu M, Sarihan H, Sari A, et al. Acute acalculous cholecystitis in children. Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 36-9.
31. Guala A, Campa D, Marinelli I, et al. Are Gilbert's syndrome and liver involvement genetically linked in infectious mononucleosis? *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 1110-1.
32. Jie-YingWu W, Huang D. Primary Epstein-Barr virus associated acute acalculous cholecystitis and Gianotti-Crosti syndrome. *Tzu Chi Med J* 2013; 25: 51-4.

PRACA POGLĄDOWA

Eliminacja zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w Europie Środkowej

Elimination of hepatitis C virus infections in Central Europe

Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: robert.flisiak@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Według najnowszych danych przedstawionych przez ekspertów z Europy Środkowej częstość występowania zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) szacuje się w poszczególnych krajach tego regionu na od 0,2% do 1,7%. W większości tych państw pacjenci mają aktualnie dostęp przynajmniej do jednej terapii pangenotypowej. Najczęściej wymienianymi przeszkodami w eliminacji HCV są brak narodowego programu badań przesiewowych i niedostateczna wola polityczna, a nie bariera finansowa. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że oczekiwane przez Światową Organizację Zdrowia zwalczenie HCV do 2030 r. nie będzie możliwe w Europie Środkowej.

SŁOWA KLUCZOWE: epidemiologia, wirusowe zapalenie wątroby typu C, wątroba, terapia.

ABSTRACT

According to the recent data presented by central-european hepatitis C virus (HCV) experts we can estimate HCV prevalence rate from 0.2% to 1.7% in particular countries of the region. In the most countries all there is no financial limitations for access to treatment. Patients in all these countries have access to at least one pangenotypic regimen. The most common barrier for HCV elimination in all countries is not established national screening program and insufficient political will to establish priority for HCV elimination. Based on these data HCV elimination expected by World Health Organization before 2030 will not be possible in central Europe.

KEY WORDS: epidemiology, hepatitis C virus, liver, therapy.

WSTĘP

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) są jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby. Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dotyczą ok. 71 milionów osób [1]. Częstość występowania zakażeń HCV w większości krajów Europy Środkowej jest na stosunkowo niskim poziomie, z wyjątkiem Rumunii i Ukrainy. Dostępność bezinterferonowych terapii o wysokiej skuteczności sprzyja redukcji liczby zakażeń. Nadal spotykamy się jednak z pewnymi ograniczeniami dostępu do leczenia [2]. Należy pamiętać, że większość osób zakażonych HCV jest wciąż niezdiagnozowana i zagrożona progresją choroby, czego skutkiem mogą być marskość i rak wątroby [3].

W 2016 r. WHO zainicjowała ambitny plan eliminacji do 2030 r. HCV jako zagrożenia zdrowia publicznego poprzez rozpoznanie 90% zakażeń i leczenie 80% z nich [1, 4]. Na podstawie najnowszych szacunków wydaje się, że najważniejszym problemem w większości krajów świata jest brak narodowych programów eliminacji HCV [5]. Taki program powinien obejmować nie tylko nieograniczony dostęp do wysoce efektywnej terapii zakażeń HCV, lecz także program badań przesiewowych ujawniających ukryte zakażenia HCV w populacji ogólnej. Oczywiście jest, że bez programu badań przesiewowych obejmujących całą populację mieszkańców danego kraju nie będzie możliwe nie tylko wyeliminowanie, lecz także znaczące zmniejszenie występowania HCV. Ostatnio opublikowane wyniki badań opartych na analizie danych przedstawionych

przez ekspertów z ośmiu krajów Eropy Środkowej (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Węgry, Łotwa, Litwa, Polska i Słowacja) prezentują obraz możliwości eliminacji HCV w tym regionie Europy [6].

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA

Częstość występowania zakażeń HCV w krajach środkowoeuropejskich wynosi od 0,2% na Słowacji do 1,7% na Łotwie, co oznacza szacunkową łączną liczbę zakażonych przekraczającą 405 tysięcy (tab. 1). Najczęściej rozpoznawane są zakażenia genotypem (G) 1b, a następnie G1a w południowych lub G3 w północnych krajach regionu. Liczba pacjentów leczonych w ostatnich latach w tych krajach jest zwykle stabilna lub wzrastająca, z wyjątkiem Polski i Węgier, gdzie po osiągnięciu maksymalnej wartości widoczna jest tendencja do

zmniejszania się tej liczby ze względu na wyczerpanie się list oczekujących na leczenie i niski wskaźnik rozpoznać (tab. 1).

MOŻLIWOŚCI LECZENIA

Pacjenci we wszystkich analizowanych krajach regionu mają dostęp do przynajmniej jednej dwulekowej terapii pangenotypowej – glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB) lub sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL), a niekiedy do opcji trzylekowej z woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX). Stosowanie terapii pangenotypowych w 2019 r. było zróżnicowane i wynosiło od 15% na Węgrzech do 88% w Czechach (tab. 2). Wszystkie aktualnie zarejestrowane w Unii Europejskiej bezinterferonowe opcje terapeutyczne są dostępne w Czechach i na Węgrzech. Na Litwie w 2019 r. osiągalne były tylko

TABELA 1. Charakterystyka zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w wybranych krajach Europy Środkowej wg Flisiaka wsp. [6]

Parametr	Kraj							
	Bułgaria	Chorwacja	Czechy	Węgry	Łotwa	Litwa	Polska	Słowacja
szacowane występowanie HCV, n (%)	RNA 80 000 1,1%	RNA 20 000 0,6%	RNA 40 000 0,5%	RNA 40 000 0,4%	RNA 40 000 1,7%	RNA 25 500 0,9%	RNA 150 000 0,4%	RNA 10 000 0,2%
genotypy:								
1a	26%	30%	20%	5%	5%	11%	5%	16%
1b	59%	25%	41%	86%	52%	52%	75%	51%
2	1%	2%	0	0	2%	5%	0	0
3	14%	39%	37%	3%	37%	22%	13%	31%
4	0	4%	1%	0	0	0	6%	2%
inne	0	0	1%	6%	4%	10%	1%	0
liczba leczonych:								
2016 r.	720	179	622	916	486	966	8000	450
2017 r.	1325	342	620	928	1173	998	11700	350
2018 r.	1200	440	648	2446	1632	1164	7100	400
2019 r.	1000	468	1360	1332	3000	1320	8500	400

TABELA 2. Częstość stosowania różnych opcji terapeutycznych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) w 2019 r. wg Flisiaka i wsp. [6]

Opcja terapeutyczna	Kraj							
	Bułgaria	Chorwacja	Czechy	Węgry	Łotwa	Litwa	Polska	Słowacja
GLE/PIB	40%	52%	57%	8%	27%	82%	40%	60%
SOF/LDV	16%	7%	2%	18%	0	0	7%	17%
SOF/VEL	32%	29%	26%	5%	10%	0	25%	7%
SOF/VEL/VOX	0	2%	5%	2%	0	0	0	2%
GZR/EBR	12%	10%	7%	40%	31%	18%	28%	14%
OBV/PTV/r ± DSV	0	0	3%	27%	28%	0	0	0
SOF + RBV ± PegIFN	0	0	0	0	0	0	0	0
inne	0	0	0	0	4%	0	0	0

TABELA 3. Punktacja przyznana przez ekspertów w zależności od czynników wpływających na eliminację wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) – od 0 (minimalna) do 4 (maksymalna) wg Flisiaka i wsp. [6]

Czynnik	Kraj								Razem
	Bułgaria	Chorwacja	Czechy	Węgry	Łotwa	Litwa	Polska	Słowacja	
wola polityczna	1	3	3	3	2	2	1	1	16
finansowanie terapii	4	4	4	4	4	4	4	3	31
brak restrykcji	4	3	3	3	3	2	3	1	22
liczba personelu	3	3	3	3	2	3	3	3	23
narodowy program przesiewowy	2	2	0	1	2	1	1	2	11
integracja systemu opieki zdrowotnej	2	3	3	2	3	2	1	1	17

dwie opcje terapeutyczne: GLE/PIB oraz grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR).

BARIERY W ELIMINACJI ZAKAŻEŃ WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Jak wynika z tabeli 3, najważniejszą przeszkodą w eliminacji zakażeń HCV jest brak narodowych programów badań przesiewowych. W wielu krajach dołącza się do tego brak politycznej woli podjęcia działań zmierzających do zwalczania zakażeń HCV, a także niedostateczna dbałość o sprawną organizację opieki zdrowotnej, pozwalającą na powiązanie diagnostyki z leczeniem. Praktycznie żaden kraj regionu nie zgłasza problemów z finansowaniem terapii, chociaż pewną przeszkodę stanowią niedobory kadrowe.

PODSUMOWANIE

Na podstawie powyższych opinii należy uznać, że eliminacja zakażeń w krajach Europy Środkowej nie będzie możliwa przed 2030 r. Znacząca redukcja liczby pacjentów zakażonych HCV jest jednak osiągalna wraz z późniejszym zmniejszeniem liczby chorych z marskością i rakiem wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>
2. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 125-33.
3. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 135-84.

4. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
5. Razavi H, Gonzalez YS, Pangerl A, et al. Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets. *J Hepatol* 2019; 70; 1 (suppl. 1): E748 (SAT-260).
6. Flisiak R, Frankova S, Grgurevic I, et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin Exp Hepatol* 2020; 6: 1-8.

PRACA POGLĄDOWA

Pozaustrojowe leczenie niewydolności wątroby

Extracorporeal liver support in liver insufficiency

Joanna Raszeja-Wyszomirska

Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Raszeja-Wyszomirska, Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa, tel./faks: +48 22 599 16 62, +48 22 599 16 63, e-mail: jorasz@gmail.com

STRESZCZENIE

Ostra niewydolność wątroby oraz zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby są stanami klinicznymi niosącymi duże ryzyko zgonu. Poza leczeniem przyczynowym oraz wspomagającym, przeszczepienie wątroby jest ostateczną formą terapii. Brak dostatecznej liczby dawców dla wszystkich potrzebujących spowodował zainteresowanie innymi metodami leczenia, wzorowanymi na przykład na terapii niewydolności nerek. Techniki pozaustrojowego leczenia niewydolności wątroby stanowią alternatywę, gdy wydłuża się czas oczekiwania na przeszczep (*bridge-to-transplant*) lub możliwe jest wyzdrowienie bez transplantacji (*bridge-to-recovery*). Dotychczas nie spełniły one jednak pokładanych w nich nadziei. Barierą w ich wykorzystaniu są cena i skomplikowany sposób stosowania. Obecnie w armamentarium są dializa albuminowa pojedynczego przejścia oraz plazmaferaza lecznicza. Nowe kierunki badań to przede wszystkim techniki usuwania z krążenia cytokin prozapalnych. Niniejsze opracowanie stanowi przegląd aktualnych technicznych możliwości wsparcia niewydolnej wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: pozaustrojowe leczenie niewydolności wątroby, sztuczne systemy wspomagania wątroby, MARS, Prometheus, SPAD, plazmaferaza lecznicza.

ABSTRACT

Acute and acute-on-chronic liver failure carry high short-term mortality. Besides the causal treatment and supportive therapy, liver transplantation is the only definitive therapy in majority of cases. However, donors scarcity is the main limiting factor, as well as existing contraindications to liver grafting, so extracorporeal liver support technic were developed to find the alternatives for patients waiting for a new liver (*bridge-to-transplant*) or who are not candidates to transplant (*bridge-to-recovery*). Unfortunately, artificial liver devices did not meet the expectations; nowadays available are only single pass albumin dialysis and therapeutic plasmapheresis. The goal of future studies should be removal from the circulation proinflammatory cytokines. This is a brief review of currently available methods of extracorporeal liver support.

KEY WORDS: extracorporeal liver support, artificial liver support systems, MARS, Prometheus, SPAD, therapeutic plasma exchange.

WPROWADZENIE

Hepatolodzy w praktyce klinicznej spotykają się z dwoma stanami ostrej niewydolności wątroby, które wymagają pilnego postępowania leczniczego z uwagi na jednoznacznie złe rokowanie:

- ostra niewydolność wątroby (*acute liver failure* – ALF) – rozwija się u chorego, u którego narząd do tej pory był całkowicie zdrowy; w jej przebiegu następuje szybka progresja żółtaczki i encefalopatii wątrobowej z ryzykiem zgonu sięgającym nawet 60–80% w przypadku braku należytego leczenia;
- zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby marskiej (*acute-on-chronic liver failure* – ACLF) – pod

wpływem czynnika infekcyjnego bądź w następstwie nadmiernie nasilonej uogólnionej reakcji zapalnej do cech niewydolności wątroby w krótkim czasie dołączają się cechy niewydolności kolejnych narządów i układów, czego skutkiem jest bardzo wysoka śmiertelność krótkoterminowa.

Ostra niewydolność wątroby wynika najczęściej z manifestacji choroby Wilsona, autoimmunologicznego zapalenia wątroby i – obecnie znacznie rzadziej – ostrej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (kazuistyka). ACLF może wystąpić w każdym momencie życia chorego z dokonaną marskością wątroby, zgodnie z definicją europejską tego pojęcia [1]. Często ACLF dotyczy pacjentów z chorobą wątroby zależną od alkoholu

oraz z marskością o etiologii wirusowej. Nie ma obecnie jednej, bezpośredniej metody leczenia niewydolności wątroby. Terapią ultymatywną jest wciąż transplantacja. Ograniczeniem w ALF zwykle jest czas progresji choroby i oczekiwania na narząd do przeszczepienia, natomiast w ACLF wielu chorych ma przeciwwskazania o charakterze socjalnym do transplantacji, takie jak czynny alkoholizm, lub umiera w okresie oczekiwania z powodu postępującej niewydolności wielonarządowej.

Wątroba jest jedynym miejscem syntezy albuminy, składowych dopełniacza oraz czynników krzepnięcia i fibrynolizy. Upośledzenie syntezy białek prowadzi do zaburzeń transportu substancji związanych z białkami, zaburzeń odporności lub koagulopatii z krwawieniami oraz zespołem DIC. Zaburzenia transportowe dotyczą zarówno substancji rozpuszczalnych w wodzie (amoniak, fenyloalanina i tyrozyna), jak i słabo rozpuszczalnych (kwasy tłuszczowe średniołańcuchowe, tryptofan i jego metabolity, endogenne benzodiazepiny i inne substancje neuroaktywne, merkaptany, toksyczne kwasy żółciowe, bilirubina, metale ciężkie oraz endogenne substancje rozszerzające naczynia). W efekcie dochodzi do gromadzenia się wymienionych związków i uszkodzenia innych organów poprzez bezpośrednie toksyczne uszkodzenie komórek (ostra martwica cewek nerkowych w żółtaczce), funkcjonalne zaburzenia homeostazy (zespół wątrobowo-nerkowy) lub kombinację obu tych zjawisk (encefalopatia wątrobowa). Towarzyszą temu także zaburzenia jonowe, hormonalne oraz wynikające z nieprawidłowości w transporcie składników odżywczych [2].

Niewydolność wątroby to sytuacja kliniczna, w której utrata jakiejkolwiek funkcji wątroby prowadzi do niewydolności kolejnych narządów w zależności od stopnia niewydolności wątroby oraz stanu zagrożenia życia.

Techniki pozaustrojowego leczenia niewydolności wątroby mają na celu odtworzenie jej funkcji poprzez redukcję liczby powikłań narządowych oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych.

MOŻLIWOŚCI TECHNICZNE

Pozaustrojowe leczenie niewydolności wątroby ma na celu zapobieganie wtórnym powikłaniom narządowym oraz poprawę kliniczną i regenerację jej funkcji. Celem terapii pozaustrojowych jest:

- uzyskanie czasu do momentu przeszczepienia wątroby (terapia pomostowa – *bridge-to-transplant*),
- terapia zasadnicza u chorych z ostrą lub piorunującą niewydolnością wątroby, aby zyskać czas na regenerację jej mięszu i powrót funkcji narządu (*bridge-to-recovery*).

Terapie dzielą się na dwa zasadnicze rodzaje: systemy biologiczne i systemy niebiologiczne. Terapie

biologiczne zwykle wykorzystują komórki wątrobowe, które prowadzą przez jakiś czas funkcje wydzielnicze, syntezy i metaboliczne wątroby. W terapiach niebiologicznych używa się sztucznych membran i adsorbentów do przywrócenia głównie funkcji oczyszczającej wątroby. Dotychczas dostępne techniki mogą odtworzyć jedynie funkcję detoksyfikującą wątroby oraz zapobiec powikłaniom związanym z toksemią, takim jak zaburzenia hemodynamiczne prowadzące do niewydolności nerek i encefalopatia wątrobowa.

Pierwsze próby pozaustrojowej terapii niewydolności wątroby były przeprowadzane na bazie komórek i obejmowały:

- transfuzje wymienne i krążenie przez krwiobieg ssaków naczelnych,
- zewnątrzustrojowe urządzenie wspomagające pracę wątroby (*extracorporeal liver assist device* – ELAD) z ludzkimi komórkami hepatoblastoma (C3a),
- leczenie na bazie komórek świńskich – Hepat-Assist-2000, Biomedical-Circe, Biomedical Arbios Systems, MELD i MELS-2, BLSS, AMC-BAL, O.Liver BAL, TECA-BALSS, HBAL.

Terapie biologiczne nie wyszły jednak poza fazy prób klinicznych. Opisane doświadczenia z powyższymi systemami dotyczyły 1–15 chorych. Jedynie HepatAssist oraz ELAD były testowane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną, ale w obu przypadkach nie udało się uzyskać poprawy przeżywalności chorych z ALF i jedynie przeszczepienie wątroby redukowało śmiertelność w grupie badanej. Techniki te nie są promowane i rozwijane.

Dostępne obecnie niebiologiczne techniki leczenia niewydolności wątroby są kombinacją dializy i wymiany osocza, selektywnej filtracji osocza z adsorpcją oraz selektywnej wymiany osocza. W ostatnich kilku dekadach najlepiej zbadaną techniką pozaustrojowej terapii niewydolności wątroby jest dializa albuminowa przy użyciu sztucznych membran detoksyfikujących. Założeniem dializy albuminowej jest usuwanie substancji niepożądanych w organizmie związanych z albuminą i rozpuszczalnych w wodzie, takich jak bilirubina, kwasy żółciowe, amoniak, nitrozyna i kwasy tłuszczowe. Do technologii, które dotąd zostały zbadane w pozaustrojowej detoksyfikacji krwi u chorych z objawami niewydolności wątroby, należą: Plasorba BR-350, Adsorba, Liver Dialysis Unit, SEPET, EVACLIO, Hepa Wash, System ALEX, MARS, Prometheus i SPAD.

DLACZEGO ALBUMINA?

Techniki pozaustrojowego leczenia niewydolności wątroby rozwijano na bazie albuminy z uwagi na jej złożoną funkcję. Albumina stanowi główne źródło zredukowanych grup sulfhydrylowych (-SH przestrzeni

pozakomórkowej), gdzie -SH to silny zmiatacz wolnych rodników (ROS) produkowanych podczas stresu oksydacyjnego i główny system antyoksydacyjny w krążeniu. Prawie 70–80% albumin zawiera wolną grupę sulfohydrylową w pozycji Cys-34 – jest to merkaptalbumina. Pozostałe ok. 25% nazywane jest niemerkaptalbuminą. Niemerkaptalbumina 2 zawiera reszty kwasu sulfonowego lub sulfonowego (albumina-SOH). Ponadto albumina wiąże i przenosi substancje hydrofobowe (metale, kwasy tłuszczowe, metabolity, leki) oraz odpowiada za transport i metabolizm substancji endo- i egzogennych (neutralizacja i ostateczny katabolizm toksyn). Grupa tiolowa albumin to ok. 80% grup tiolowych przestrzeni zewnątrzkomórkowej, najważniejszego antyoksydantu przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

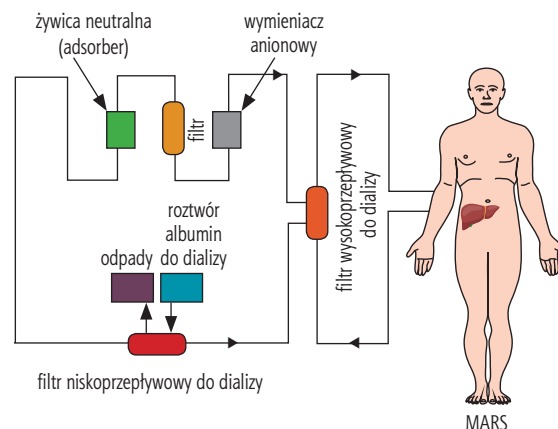
Albumina ma również właściwości przeciwzapalne. Bierze udział w regulacji przekazywania sygnałów pomiędzy komórkami stanu zapalnego, zwłaszcza neutrofilami, a komórkami endotelium. Ponadto hamuje w sposób odwracalny cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i składnik dopełniacza C5a. Jest regulatorem równowagi kwasowo-zasadowej jako bufor zewnątrzkomórkowy, odgrywa rolę w agregacji płytek i wazodylatacji, zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego glutationu i reguluje aktywność czynnika jądrowego κB (*nuclear factor κB* – NF- κB). Ponadto bierze udział w inhibicji TNF- α i wzmacnia aktywność cząsteczki VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) i NF- κB w komórkach endotelium. Albumina chroni przestrzeń wewnątrzkomórkową przed zapaleniem i stresem oksydacyjnym. Powyższe cechy czynią z albuminy główne białko transportowe we krwi, ważny substrat adsorpcji i najważniejszy cel detoksyfikacji [3].

KRÓTKI PRZEGLĄD METOD I WYNIKÓW LECZENIA

Techniki pozaaustrojowego leczenia niewydolności wątroby, które wyszły poza fazę eksperymentalną i były stosowane lub jeszcze są w praktyce klinicznej, to MARS (Molecular Adsorbent Reticulating System, Teraklin, Rostock, Germany, następnie Gambro/Baxter USA), system Prometheus (Fresenius, Bad Homburg, Germany) i dializa albuminowa pierwszego przejścia (*single-pass albumin dialysis* – SPAD) [4].

System cząsteczkowej adsorpcji i recyrkulacji – MARS – usuwa toksyny wiążące się z białkami i rozpuszczalne w wodzie. Obejmuje dwa układy:

- egzogenna albumina poprzez półprzepuszczalną membranę (punkt odcięcia 50–60 kDa) kontaktuje się z krwią chorego, przez którą przechodzą toksyny,
- roztwór albuminowy wraz z toksynami przechodzi przez dializat wzbogacony o dwuwęglany, który płynąc „pod prąd”, usuwa toksyny rozpuszczalne w wodzie.

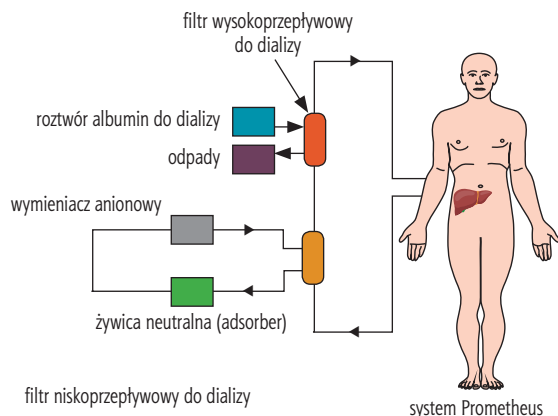


RYCINA 1. MARS (Gambro/Baxter, USA) [5]

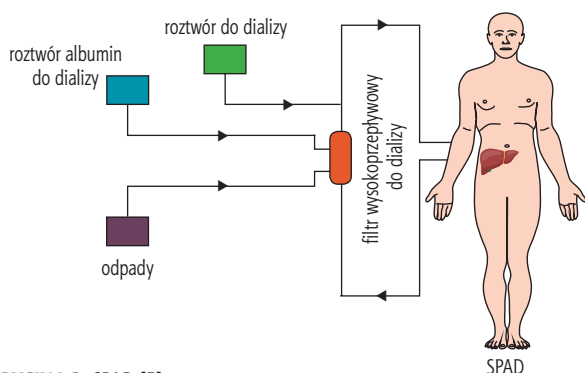
Albuminy są do ponownego użycia.

System MARS był używany w Europie do leczenia ACLF, ciężkiego alkoholowego zapalenia wątroby (*severe alcoholic hepatitis* – SAH), bardzo nasilonego świądu skóry w chorobach cholestatycznych wątroby oraz zatruc substancjami wiążącymi się z białkami (ryc. 1) [5]. W USA natomiast służył głównie do terapii zatruc, w tym przedawkowania narkotyków i leków, oraz leczenia encefalopatii wątrobowej, nie miał jednak rejestracji do terapii przewlekłej niewydolności wątroby lub jako terapia pomostowa do przeszczepienia wątroby. Przeciwwskazaniami do zastosowania MARS są: posocznica, nasilona koagulopatia oraz aktywne krwawienie. Prometheus, który jest odmianą dializy albuminowej i łączy frakcjonowane oddzielanie osocza, adsorpcję i hemodializę, był wykorzystywany w tych samych wskazaniach co w Europie.

W latach 2008–2018 przeprowadzono 9 badań wykorzystujących MARS w leczeniu ALF, w tym 3 u dzieci; liczba badanych wynosiła 6–159. Większość z nich stanowiły badania niekontrolowane i retrospektywne, przy czym w żadnym z liczbą chorych przekraczającą 100 nie stwierdzono pozytywnego wpływu MARS na przeżywalność. MARS był wykorzystywany w przebiegu ACLF w czterech badaniach kontrolowanych, z randomizacją lub bez, ze sprzecznymi wynikami dotyczącymi przeżywalności długo- i krótkoterminowej. W sześciu doniesieniach (dwa badania niekontrolowane retrospektywne, dwie metaanalizy oraz dwa przeglądy systematyczne) dotyczących chorych z ALF i ACLF również uzyskano niejednoznaczne wyniki. MARS wpływał na poprawę w zakresie encefalopatii, przeżycie chorych z ALF, ale nie z ACLF, nie oddziaływał na przeżycie ogólne [6]. MARS był także stosowany w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego (dwa badania), uporczywego świądu skóry w chorobach cholestatycznych oraz poresekcyjnej niewydolności wątroby [6]. Jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną. Nie stwierdza się spadków ciśnienia, a nawet w po-



RYCINA 2. Prometheus (Fresenius Medical Care, Niemcy) [5]



RYCINA 3. SPAD [5]

równaniu z systemem Prometheus jego wartości są wyższe i stężenie albumin stabilniejsze. Liczba płytek krwi się zmniejsza i wyraźne są zaburzenia krzepnięcia. MARS usuwa substancje wazoaktywne, takie jak renina, ale nie cytokiny.

Prometheus (frakcjonowane oddzielanie osocza z adsorpcją) jest wariantem dializy albuminowej, który stanowi kombinację frakcyjnej separacji osocza, adsorpcji i hemodializy (ryc. 2). System korzysta z półprzepuszczalnej membrany dla związków mniejszych niż 250 kDa i powoduje powstanie roztworu podobnego w składzie do osocza zawierającego albuminę. Płyn ten jest następnie adsorbowany na dwóch kolumnach, które łączą go z krwinkami. Dializa jest wzbogacona o usunięcie cząsteczek rozpuszczalnych w wodzie, a system opiera się na albuminie endogennej.

W latach 2000–2017 przeprowadzono cztery badania kliniczne z systemem Prometheus, łącznie u 231 chorych z ALF, ACLF oraz uszkodzeniem niedokrwiennym wątroby, w których nie stwierdzono jednoznacznie pozytywnego wpływu na przeżycie [6]. W przypadku terapii Prometheus możliwe są istotne spadki ciśnienia tętniczego, gdyż dochodzi do nagłej redukcji objętości wewnątrznaczyniowej wskutek przepływu przez krążenie pozaustrojowe. Zmniejsza się stężenie albumin, może wystąpić przejściowy

wzrost leukocytozy i rzadko nadmierne krzepnięcie krwi, mimo stosowania heparyny podczas zabiegu. Prometheus jest efektywniejszy niż MARS w usuwaniu toksyn związanych z albuminą i rozpuszczalnych w wodzie, skuteczniej usuwa bilirubinę, mocznik oraz kreatyninę i jako jedyny bilirubinę niesprężoną. Nie eliminuje jednak cytokin prozapalnych.

Prometheus był bardziej skuteczny w leczeniu encefalopatii wątrobowej w przewlekłej niewydolności wątroby oraz w ACLF, jednak bez wpływu na przeżycie chorych [7, 8]. W leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego MARS w badaniu prospektywnym z randomizacją z 13 chorymi z ACLF i AKI-HRS był skuteczniejszy niż terapia standardowa. Uzyskano poprawę funkcji nerek i 7-dniowego przeżycia [9]. Poprawę przeżycia chorych z AKI-HRS obserwowano również po terapii Prometheus (badanie HELIOS) [10].

W SPAD (dializa albuminowa pierwszego przejścia) używa się konwencjonalnego krążenia dializy, w którym egzogenna albumina przechodzi jednorazowo przez dializat i jest usuwana (ryc. 3). SPAD zużywa duże ilości albumin, co zwiększa koszt terapii, ale w tym systemie nie są stosowane dodatkowe kolumny adsorbentów oraz dodatkowe krążenie.

Dane kliniczne dotyczące zastosowania SPAD są skromne, nie ma także danych z publikacji, które dowodziłyby przewagi SPAD w ALF i ACLF nad terapią standardową. Dwa retrospektywne badania (w tym jedno pediatryczne) nie pozwalają wyciągać wniosków innych niż bezpieczeństwo terapii. Bezpośrednie porównanie SPAD i MARS wykazało ich skuteczność oraz przewagę nad standardową ciągłą hemodiafiltracją żylną-żylną (*continuous veno-venous hemodiafiltration* – CVVHDF) [11]. Kontrolowane badanie z randomizacją dotyczące zdolności detoksyfikacyjnych SPAD i MARS opublikowane przez Sponholz i wsp. wykazało podobną skuteczność obu metod, z przewagą MARS w zakresie γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), kreatyniny i kwasów żółciowych. Oba systemy nie usuwają cytokin prozapalnych, w tym interleukiny (IL)-6 i IL-8, podobnie (nieznacznie) wpływają na encefalopatię wątrobową i stan hemodynamiczny chorych oraz mają podobne ograniczenia związane z powikłaniami metabolicznymi (tzw. *citric lock*) [12].

Wyniki kolejnego badania bezpośrednio porównującego SPAD i MARS w ośrodku francuskim (NCT02310542) nie zostały do tej pory opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

SPAD jest obecnie uważany za prostszą, łatwiejszą w obsłudze i powszechniej dostępną techniką alternatywną dla MARS, chociaż nie zostało wystandaryzowane postępowanie w zakresie optymalnego składu dializatu, jego przepływu czy liczby zabiegów [13].

ROZCZAROWANIE

W wieloośrodkowym (16 ośrodków we Francji) badaniu z randomizacją FULMAR oceniano skuteczność i bezpieczeństwo MARS u 102 chorych z ALF (38% zatruc paracetamolem) w porównaniu z terapią standardową. Uzyskano 6-miesięczny trend przeżycia leczonych chorych: 84,9% vs 75,5%, ale 68 chorych zostało poddanych transpalntacji w ciągu 16 godzin [14].

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania z randomizacją RELIEF opublikowali w 2013 r. Banares i wsp. [15]. Wzięło w nim udział 189 chorych z ACLF. Punkt końcowy stanowiło 28-dniowe przeżycie pacjentów. Grupy badane były podobne, ale wyższy MELD i częstsze spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP) obserwowano w grupie leczonej MARS. U tych pacjentów uzyskano większą redukcję stężenia kreatyniny i bilirubiny oraz poprawę encefalopatii wątrobowej, bez wpływu na przeżycie. Starszy wiek, wyższy MELD i SBP były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu.

W badaniu z randomizacją HELIOS przedstawionym przez Rifai i wsp. porównywano terapię Prometheus z terapią standardową u 145 pacjentów z ACLF. Punkt końcowy stanowiło 28- i 90-dniowe przeżycie chorych. Grupy badane były podobne klinicznie. Nie uzyskano istotności statycznej różnic w przeżyciach – 28-dniowe przeżycie: 66% vs 63% (nieistotne statystycznie), 90-dniowe przeżycie: 47% vs 38% (nieistotne statystycznie). Prometheus dał jednak lepsze efekty w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego ($p = 0,04$) i u najcięższych chorych, z MELD > 30 ($p = 0,02$) [16].

Zastosowanie dializy albuminowej przy użyciu systemów MARS i Prometheus jako leczenia wspomagającego niewydolność wątroby jest skuteczne w usuwaniu cząsteczek związanych z albuminami, takich jak bilirubina, i w poprawie stopnia encefalopatii wątrobowej, jednak korzyści przekładające się bezpośrednio na przeżycie leczonych nie zostały jednoznacznie potwierdzone. Największa analiza badań opublikowanych w PubMed, Ovid, Embase, Cochrane's Library oraz bazy ClinicalTrials obejmowała 10 kontrolnych badań z randomizacją (7 MARS i 3 Prometheus, brak badania SPAD) z 620 chorymi oraz 2 badania bezpośrednio porównujące MARS z Prometheus z udziałem 3688 uczestników. W metaanalizie wykazano, że dializa albuminowa pozwala istotnie zmniejszyć stężenie bilirubiny w porównaniu z terapią standardową (o 8 mg/dl), ale nie amoniaku i kwasów żółciowych. Umożliwia również uzyskanie poprawy w zakresie encefalopatii wątrobowej (RR = 1,55, 95% CI: 1,16–2,08). Nie poprawia przeżycia chorych (RR = 0,95, 95% CI: 0,84–1,07), w związku z czym uznano, że dializa albuminowa może być terapią wspomagającą oczyszczanie krwi z substancji wiążących się z albuminą, takich

jak bilirubina, oraz w leczeniu encefalopatii wątrobowej. Mało jest danych dotyczących bezpieczeństwa, ale nie ma też doniesień o istotnych lub licznych zdarzeniach niepożądanych, dlatego konieczne są dalsze badania nad zastosowaniem dializy albuminowej lub jej modyfikacji. Ponadto okazało się, że dializa albuminowa nie wpływa na zmienioną funkcję albumin. Sugeruje to, że albumina w niewydolności wątroby jest zmodyfikowana w sposób nieodwracalny na poziomie translacji. Dowodem na to jest fakt, że wraz ze wzrostem stopnia ciężkości choroby wątroby wzrasta liczba oksydowanych form niemerkaptoalbumin 1 i 2 [17].

Wyniki tych badań spowodowały, że MARS i Prometheus nie są już rozwijane przez producentów, np. nie są dostępne do nich płyny. Nowe kierunki badań nad dializą albuminową dotyczą ulepszanych membran z dużymi i bardzo dużymi porami, co może poprawiać klirens cytokin, a także nowych adsorbentów, takich jak HepAlbin. Jedyną powszechnie dostępną techniką pozaustrojowego wsparcia niewydolnej wątroby jest obecnie SPAD.

LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKIM ALKOHOLOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY

Istnieje nierozwiązywalny problem pacjentów z SAH ze względu na złe rokowanie i przeciwwskazanie do przeszczepienia wątroby. Piechota i wsp. przedstawili doświadczenia swojego ośrodka pracującego nad terapią Prometheus oraz SPAD i wykazali, że zastosowanie pozaustrojowych technik wspomagających wątrobę u pacjentów z ciężką dysfunkcją wątroby wtórną do SAH jest uzasadnione w podgrupie chorych z wynikami MELD wynoszącymi 18–30 punktów [18]. Badania RELIEF i FULMAR z systemem MARS nie wykazały korzyści dotyczących przeżycia pacjentów mimo zmniejszenia stężenia toksyn we krwi. Także poprawa czynności mózgu lub nerek po dializie albuminowej nie przełożyła się na efekt leczniczy w SAH i zaostrzeniu przewlekłej niewydolności wątroby. Terapia może więc być stosowana u chorych, u których rokowanie jest jednoznacznie złe. Należy ponadto wykorzystać wszystkie dostępne środki, gdyż osoby, które przeżyją, mogą zyskać czas na leczenie uzależnienia od alkoholu. Wyniki wskazują na wspomniany powyżej fakt, że systemy MARS, Prometheus i SPAD nie eliminują cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8), które odpowiadają za progresję ASH i złe rokowania w tej grupie chorych [12].

Kolejne rozczarowanie przyniosło badanie Thompsona i wsp. z 2018 r. [19]. Do pozaustrojowej terapii komórkowej, tzw. ELAD, użyto komórek C3a pochodzących z hepatoblastoma, gdyż mają one działanie przeciwzapalne oraz ekspresję czynników wzrostowych

dla oceny przeżycia chorych z SAH. Chorzy ze stężeniem bilirubiny ≥ 8 mg/dl, wskaźnikiem Maddreya ≥ 32 i MELD ≤ 35 punktów byli randomizowani do terapii standardowej ($n = 103$) lub 3–5-dniowej terapii ELAD wraz z terapią standardową ($n = 96$). W badaniu nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w czasie przeżycia chorych w obu grupach. Analiza regresji wskazała na kreatyninę i czas protrombinowy (INR), jednak nie na bilirubinę, jako predyktory gorszego przeżycia chorych przy zastosowaniu terapii ELAD [19].

Wiesmann i wsp. opublikowali dane dotyczące wykorzystania systemów wspomaganie niewydolnej wątroby w latach 2007–2015 w Niemczech. Stwierdzili niezmienną istotnie liczbę procedur rocznie, ale z wyraźnym zauważalnym trendem do większego wykorzystania dostępnych technik u chorych poddawanych ciężkim zabiegom kardio- i torakochirurgicznym. Pozaustrojowe techniki leczenia niewydolności wątroby wykorzystuje się w niewielkim stopniu u pacjentów hepatologicznych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie narządu. Śmiertelność chorych leczonych terapiami pozaustrojowymi była większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet, ale więcej mężczyzn było leczonych. Ryzyko zgonu było też większe u pacjentów chirurgicznych. Śmiertelność była istotnie wyższa w analizowanej grupie chorych (tzw. *real-life cohort*) niż w badaniach klinicznych RELIEF i FULMAR, co wynika najprawdopodobniej ze stosowanych kryteriów wykluczenia z badań chorych z wątrobą wstrząsową lub dodatkową niewydolnością nerek lub posocznicy. Autorzy pracy w podsumowaniu zgadzają się w pełni z zaleceniami towarzystw hepatologicznego (europejskiego – *European Association for the Study of the Liver*) i gastroenterologicznego (amerykańskiego – *American Gastroenterological Association*) co do stosowania pozaustrojowych technik leczenia niewydolności wątroby jedynie w warunkach kontrolowanych do czasu uzyskania jednoznacznie korzystnych wyników terapii [20].

W ciekawym doniesieniu na temat SPAD przedstawiono zastosowanie dodatkowego systemu usuwania cytokin w terapii ACLF, głównie o etiologii alkoholowej. W badaniu użyto SPAD wzbogacony o nowy system o nazwie The Multi-Filtrate System przy zastosowaniu zestawu Ci-Ca²⁺CVVHD EMiC² oraz zintegrowanego systemu antykoagulacji cytrynianowej (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Germany). Zabieg SPAD trwał ok. 8 godzin, a po zakończeniu dializy albuminowej kontynuowano CVVHD do 64 godzin, z każdorazowo indywidualizowanym odwodnieniem, zwykle 50–200 ml/godzinę. MELD-Na obniżył się po średnio 37 procedurach SPAD/ CVVHD z $37,6 \pm 6,6$ do $33,4 \pm 8,7$ ($p < 0,001$). Podobnie zmniejszyły się wartości wskaźników CLIF-C ACLF grade i OF, które szacują 28-

i 90-dniowe ryzyko zgonu, stadia stopnia niewydolności nerek w marskości wątroby (AKI), stopień nasilenia encefalopatii wątrobowej oraz testy wątrobowe ($p: 0,001$ – $0,032$). Przeżycie 28- i 90-dniowe wyniosło 56,2% w całej grupie i 53,8% w podgrupie AKI. Przeżycie chorych, u których nie wykonano przeszczepienia ($n = 11$) wyniosło 45,4%. U chorych z nasilonym ACLF i AKI terapia nerkozastępcza wraz ze SPAD poprawiła przeżycie 28- i 90-dniowe, jak również inne parametry kliniczne i laboratoryjne [21].

Wydaje się jednak, że przy braku dodatkowego oprzyrządowania SPAD wskazany jest jedynie u tych chorych, u których jednocześnie występują objawy encefalopatii wątrobowej i narastającej niedomogi nerek, np. z jawnym klinicznie przewodnieniem, kwasicą metaboliczną lub trudną do opanowania hiperkalemia. Zwykle są to chorzy z ACLF o etiologii alkoholowej, u których nie jest rozważane leczenie przeszczepieniem wątroby ze względu na czynny alkoholizm. Mimo przetoczenia dużej ilości albumin, które mają wesprzeć wyczerpaną zdolność albuminy do wiązania toksyn (*albumin binding capacity*), SPAD (podobnie jak terapie SEPET, EVACLIO i ALEX, zaprojektowane do hemodiafiltracji i transfuzji wymiennej albuminy) nie zmienia istotnie naturalnego biegu ACLF, jeśli nie zostanie opanowana systemowa nadmierna reakcja zapalna, która powoduje strukturalne i czynnościowe modyfikacje natywnej albuminy. Na razie wymiana defektywnej albuminy na egzogenną nie stanowi przełomu terapeutycznego.

MOŻE PLAZMAFEREZA LECZNICZA?

Leczenie choroby Wilsona

Choroba Wilsona może objawiać się jako ALF, ciężka, zwykle pierwsza dekompensacja dokonanej marskości wątroby oraz jako zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby marskiej z obecnym czynnikiem wyzwalającym, zwykle o charakterze infekcyjnym (ACLF). W terapii przewlekłej stosuje się związki chelatujące, jednak problem kliniczny stanowią manifestacje ostre, zwykle przebiegające ciężko i szybko, z towarzyszącymi objawami encefalopatii wątrobowej, nasiloną hemolizą oraz istotnymi zaburzeniami krzepnięcia i niewydolnością nerek. W ich leczeniu stosuje się hemofiltrację, dializę albuminową (SPAD) oraz MARS. Ze względu na dostęp oraz koszt terapii Amerykańskie Towarzystwo Aferezy (*American Society for Apheresis*) zaleca stosowanie plazmaferazy (*therapeutic plasma exchange* – TPE) jako leczenia pomostowego w oczekiwaniu na przeszczepienie wątroby. Ponadto jest ona efektywna w usuwaniu nadmiaru miedzi z krążenia, co zmniejsza nasilenie hemolizy, zapobiega

progresji niewydolności nerek i pozwala ustabilizować stan hemodynamiczny i koagulologiczny chorego. Plazmafereza usuwa z krążenia cząsteczki związane z albuminą oraz ceruloplazminą, a także cząsteczki toksyn o dużej masie molekularnej (aminokwasy aromatyczne, amoniak, endotoksyny), które nasilają encefalopatię wątrobową. Stężenie miedzi we krwi istotnie zmniejsza się po dwóch pierwszych zabiegach. Nie ma jednoznacznych danych, jak często i ile zabiegów należy wykonać, zwykle jednak prowadzi się je do momentu istotnej poprawy klinicznej lub przeszczepienia wątroby. Wynika to z faktu, że choroba Wilsona należy do rzadkich jednostek chorobowych. W piśmiennictwie opisano mniej niż 100 tak leczonych chorych [22].

W leczeniu ostrej manifestacji choroby Wilsona stosowano technikę ciągłej filtracji i adsorpcji osocza (*continous plasma filtration and adsorption* – CPFA), która jest terapią pozaustrojową, łączącą filtrację osocza przez adsorbent w postaci filtra oraz hemofiltrację w celu usunięcia cytokin i mediatorów prozapalnych. Koszt takiego leczenia jest niższy niż MARS, trwa ono krócej (3 godziny w porównaniu z 6–8 godzinami w przypadku MARS lub Prometheus) [23]. Poza MARS i Prometheus także dializa SPAD była stosowana do usuwania nadmiaru miedzi oraz toksyn związanych z albuminą. W porównaniu z TPE koszt jest wyższy, dializa SPAD nie przywraca także funkcji syntetycznej wątroby i wiąże się z wysokim ryzykiem krwawienia podczas zabiegu. Wszystkie te metody są jednak skuteczne [24–29].

Leczenie ostrej niewydolności wątroby i zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby

Dane z piśmiennictwa nie są dostatecznie precyzyjne, ponieważ zwykle omawiają ALF oraz postać ACLF. Istnieją również odmienności w definicji tego ostatniego pojęcia między krajami zachodnimi a azjatyckimi, które zdominowały doniesienia literaturowe ze względu na częstość występowania ACLF o etiologii wirusowej (głównie B) oraz na fakt, że dokonana marskość wątroby nie jest niezbędnym warunkiem rozpoznania ACLF wg azjatyckich towarzystw naukowych. Systemy wspomagania wątroby stosowane jako terapia pomostowa do wyzdrowienia lub przeszczepienia narządu wykorzystywano zarówno w terapiach biologicznych, jak i niebiologicznych. Część z nich nie wyszła poza obszar eksperymentalny, m.in. Bioartificial Liver, Extracorporeal Whole Liver Perfusion, Extracorporeal Liver Assist Device oraz Modular Extracorporeal Liver Support. Terapie niewykorzystujące linii komórkowych, czyli niebiologiczne, obejmują wymianę osocza – TPE (wymiana 1–1,5 całkowitej objętości osocza), MARS, frakcjonowane oddzielanie osocza

z adsorpcją (FPSA-Prometheus), SPAD i selektywną wymianę osocza.

W ALF plazmafereza usuwa toksyny związane z albuminą oraz toksyny niezwiązane, takie jak aminokwasy aromatyczne, amoniak, endotoksyny, indole, merkaptany, fenole i inne związki, które pogłębiają zaburzenia świadomości, nasilają krążenie hiperkinetyczne ze spadkiem oporu naczyniowego oraz obniżają przepływ mózgowy. Bardzo ważne jest także usuwanie mediatorów stanu zapalnego. TPE okazała się skuteczna w poprawie przepływu mózgowego, średniego ciśnienia tętniczego i ciśnienia perfuzji mózgowej oraz przepływu wątrobowego, a także w poprawie parametrów laboratoryjnych, takich jak aktywność cholinesterazy oraz zdolność eliminacyjna galaktozy. Mimo poprawy parametrów fizjologicznych poprawa kliniczna nie jest już tak oczywista i duża część chorych wymaga leczenia przeszczepieniem wątroby. TPE jako pomost do transplantacji powoduje poprawę hemostazy, eliminując czynnik aktywacji plazminogenu, fibrynę i produkty degradacji fibrynogenu. W ALF technika ta zwykle stosowana jest codziennie. Do czasu przeszczepienia wątroby wymagana jest suplementacja wapniem oraz monitorowanie ewentualnego rozwoju kwasowicy metabolicznej. W celu zapobieżenia tym powikłaniom niektórzy badacze prowadzą jednoczesną hemodializę, a także stosują albuminę jako płyn zamienny do osocza. Podnosi to jednak koszt terapii.

W leczeniu ALF stosowano także z powodzeniem filtrację i adsorpcję osocza w połączeniu z CVVHDF, nie jest to jednak technika powszechnie dostępna [30]. Opisano także terapie łączone, takie jak TPE i MARS, oraz terapię plazmaferezą wielkoobjętościową (TPE-HV, 15% idealnej masy ciała) przy zastosowaniu nowego systemu Prisma (PrismaFlex-TPE filter system, Gambro). Plazmafereza wielkoobjętościowa wydłużyła jedynie istotnie czas bez przeszczepienia wątroby (*transplant-free survival*) [31], nie wpłynęła natomiast na liczbę przeszczepień lub przeżycie pacjentów po transplantacji w zależności od rodzaju terapii [32].

Z uwagi na dostępność, cenę i prostotę aktualnie preferowaną metodą leczenia pomostowego ALF oraz zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby jest plazmafereza. W przeglądzie systematycznym, który ukazał się w styczniu 2020 r., dokonano przeglądu (ostatecznie) 44 prac oryginalnych, z których 29 dotyczyło ALF (w tym 9 pediatrycznych), 9 ACLF, a 6 ALF i ACLF. Wśród nich były 2 badania z randomizacją z grupą kontrolną, 14 badań kohortowych, 12 serii oraz 16 opisów przypadków. Przegląd ten dostarcza mocnych dowodów potwierdzających skuteczność plazmaferezy w ALF, niezależnie od etiologii. Mniej przekonujące są dane potwierdzające skuteczność takiego postępowania w ACLF, ale 4 dostępne badania wska-

TABELA 1. Wzory wyliczeń objętości osocza do zabiegu plazmaferezy leczniczej

Parametr	Wzór	Legenda
całkowita objętość krążącego osocza (TPV)	$TPV = (W \times MBV) (1 - (Hct \times 0,91))$	W – idealna masa ciała [kg], MBV – średnia objętość krwi krążącej (zwykle 70 ml/kg u przeciętnego dorosłego), Hct – hematokryt
szacowana objętość osocza (EPV)	$EPV = [0,065 \times wt \text{ (kg)}] \times [1 - Hct]$	wt – masa [kg], Hct – hematokryt
całkowita objętość krwi (TBV)	dla mężczyzn $TBV = (0,006012 \times H^3) + (14,6 \times W) + 604$ dla kobiet $TBV = (0,005835 \times H^3) + (15 \times W) + 183$	H – wzrost [cale], podnoszony następnie do potęgi 3, W – masa [funty], gdzie 1 cm = 0,39 cala, 1 kg = 2,2 funta
objętość osocza	$TBV \times (1 - Hct)$	Hct – hematokryt; wzór powyżej

zużą na obniżenie 30- i 90-dniowej śmiertelności. Brakuje jednak ujednoliconego standardu postępowania dotyczącego objętości wymienianego osocza, dodatkowych technik wspomagających (CCCHDF), czasu trwania i liczby zabiegów, co wymaga zaprojektowania dużego, wielośrodkowego badania klinicznego. Warto jednak zastosować dostępną terapię plazmaferezą do ustabilizowania stanu klinicznego chorego oraz zyskania czasu na otrzymanie graftu wątrobowego i zasadnicze leczenie przeszczepieniem wątroby [33].

Mimo braku ustalonego i powszechnie przyjętego protokołu postępowania dotyczącego liczby zabiegów TPE i czasu ich prowadzenia dostępne są kalkulatory (np. <http://apheresisnurses.org/apheresis-calculators/>), które pozwalają na oszacowanie ilości osocza potrzebnego do zabiegu. Zwykle przyjmuje się, że jest to 30–60 ml osocza na 1 kg masy ciała pacjenta. Inne wzory wyliczeń znajdują się w tabeli 1.

Leczenie świądu skóry w chorobach cholestatycznych

W cholestatycznych chorobach wątroby świąd skóry jest objawem dominującym i odbieranym jako jeden z najbardziej przykrych dla chorego, zwłaszcza gdy jest uporczywy, nawracający, nie poddaje się farmakoterapii i zaburza odpoczynek nocny. Wcześniejsze doniesienia wskazują na skuteczność obu systemów – MARS i Prometheus [34, 35] – w leczeniu świądu skóry, który przy niepowodzeniu dostępnych terapii może być wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Dostępność sprzętu i koszt terapii zwróciły uwagę badaczy ponownie ku plazmaferezie. Plazmafereza z wymianą 6 jednostek osocza podczas każdego z trzech zabiegów spowodowała obniżenie odczuwanego świądu skóry poniżej NRS ≤ 5 punktów, średnio z $8,3 \pm 1,4$ do $3,1 \pm 2,2$ ($p < 0,0001$) w prostej skali punktowej oceny nasilenia tego objawu. Istotnie zmniejszyły się surowicze poziomy aktywności aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, GGT ($p < 0,001$) i bilirubiny ($p = 0,002$). Efekt przeciwświądowy utrzymywał się przez 90 dni obserwacji

($p < 0,0001$), co pozwala uznać, że plazmafereza jest obiecującą metodą leczenia świądu niepoddającego się leczeniu u większości chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby [36].

PODSUMOWANIE

Stosowane do tej pory techniki pozaustrojowego leczenia niewydolności wątroby nie spełniły pokładanych w nich oczekiwań. Pozostały dializa albuminowa pojedynczego przejścia (SPAD) oraz plazmafereza lecznicza, w obu przypadkach bez wystandaryzowanego algorytmu postępowania. Konieczne są dalsze badania nad rolą dializy albuminowej w hepatologii, w kierunku specyficznego zastosowania oraz niższych kosztów terapii. Wyznaczony został kierunek, który obejmuje:

- poprawę stopnia encefalopatii wątrobowej (niezależnie od tego, czy w dekompensacji funkcji wątroby marskiej, w ALF czy ACLF),
- poprawę funkcji nerek,
- eliminację czynników hemolitycznych (np. w ALF w chorobie Wilsona),
- redukcję ciśnienia wewnątrzczaszkowego w ALF,
- korektę stanu hemodynamicznego chorych w oczekiwaniu na transplantację wątroby.

Nowe systemy powinny być bardziej dostosowane do niestabilności hemodynamicznej chorych, w tym hipotensji oraz zaburzeń krzepnięcia w ciężkich dekompensacjach funkcji wątroby marskiej. Szanse rozwoju mają terapie: prostsze, na bazie SPAD, głównie dla chorych z ostrym SAH, którzy nie są kandydatami do leczenia transplantacją wątroby, oraz z bardziej precyzyjnymi membranami, eliminującymi cytokiny prozapalne dla chorych z ALCF.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Artykuł na podstawie wykładu na zaproszenie wygłoszonego podczas XXI Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Mikołajki, czerwiec 2019 r.

PIŚMIENNICTWO

- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-37, 1437e1-9.
- Stange J. Extracorporeal liver support. *Organogenesis* 2011; 7: 64-73.
- Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58: 1836-46.
- Rozga J. Extracorporeal support of the failing liver. *Med Sci Monit* 2001; 7 Suppl 1: 78-90.
- Ciezkowska M, Pluta K. Clinical applications of liver support systems. *Postep Biochem* 2019; 65: 193-201.
- Garcia Martinez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care* 2018; 8: 109.
- Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949-58.
- Jung O, Asbe-Vollkopf A, Betz C, et al. Long-term therapy of acute chronic liver failure to successful transplantation with an extracorporeal liver support system. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 21-4.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.
- Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984-90.
- Sauer IM, Goetz M, Steffen I, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 2004; 39: 1408-14.
- Sponholz C, Matthes K, Rupp D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure – a prospective, randomised crossover study. *Crit Care* 2016; 20: 2.
- Schmuck RB, Nawrot GH, Fikatas P, et al. Single pass albumin dialysis-a dose-finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow. *Artif Organs* 2017; 41: 153-61.
- Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a non-cell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 522-31.
- Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153-62.
- Rifai K, Kribben A, for the HELIOS Study Group. Extracorporeal liver support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOs study: a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010; 52 (Suppl. 1): 3.
- Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 382-90.
- Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of extracorporeal liver support techniques in patients hospitalized in the ICU for severe liver dysfunction secondary to alcoholic liver disease. *Hepat Mon* 2016; 16: e34127.
- Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: a multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl* 2018; 24: 380-93.
- Wiesmann T, Hoelzl D, Wulf H, et al. Extracorporeal liver support: trending epidemiology and mortality – a nationwide database analysis 2007-2015. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 160.
- Niewinski G, Raszeja-Wyszomirska J, Hrenczuk M, et al. Intermittent high-flux albumin dialysis with continuous venovenous hemodialysis for acute-on-chronic liver failure and acute kidney injury. *Artif Organs* 2020; 44: 91-9.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149-62.
- Zhang Y, Li L, Zhang X, et al. Plasmapheresis combined with continuous plasma filtration adsorption rescues severe acute liver failure in Wilson's disease before liver transplantation. *Blood Purif* 2019; 47: 120-5.
- Chiu A, Tsoi NS, Fan ST. Use of the molecular adsorbents recirculating system as a treatment for acute decompensated Wilson disease. *Liver Transpl* 2008; 14: 1512-6.
- Collins KL, Roberts EA, Adeli K, et al. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1013-6.
- Kreymann B, Seige M, Schweigart U, et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 1999; 31: 1080-5.
- Reynolds HV, Talekar CR, Bellapart J, et al. Copper removal strategies for Wilson's disease crisis in the ICU. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 253-7.
- Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, et al. Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 160-4.
- Sen S, Felldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002; 8: 962-7.
- Li M, Wang Z, Wang Y, et al. Part of plasmapheresis with plasma filtration adsorption combined with continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute liver failure. *Exp Ther Med* 2016; 12: 2582-4.
- Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 64: 69-78.
- Bernuau J. High volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 2016; 65: 646-7.
- Tan EX, Wang MX, Pang J, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 219-45.
- Pares A, Herrera M, Aviles J, et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010; 53: 307-12.
- Rifai K, Hafer C, Rosenau J, et al. Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus). *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1212-7.
- Krawczyk M, Liebe R, Wasilewicz M, et al. Plasmapheresis exerts a long-lasting antipruritic effect in severe cholestatic itch. *Liver Int* 2017; 37: 743-7.

PRACA POGLĄDOWA

Leczenie operacyjne chorych z nadciśnieniem wrotnym

Surgical treatment in portal hypertension

Radosław Cylke, Paweł Ziemiański

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej,
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum
Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**ADRES DO KORESPONDENCJI:** Radosław Cylke, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: radoslaw.cylke@uckwum.pl

STRESZCZENIE

Nadciśnienie wrotne i marskość wątroby u pacjentów kwalifikowanych do operacji chirurgicznych jest niezwykle istotnym problemem klinicznym. Operacje w tej grupie chorych wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań okołoperacyjnych i śmiertelnością. W związku z tym kluczową rolę odgrywa odpowiednia diagnostyka i kwalifikacja przedoperacyjna oraz doświadczenie ośrodka wykonującego zabieg. Celem pracy jest przybliżenie tematyki operacji u chorych z nadciśnieniem wrotnym na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie wrotne, kwalifikacja przedoperacyjna, postępowanie okołoperacyjne, leczenie operacyjne.

ABSTRACT

Portal hypertension and hepatic cirrhosis are essential problems in patients qualified for surgical treatment. In those patients, surgical procedures are connected with increased frequency of perioperative complications and mortality. Preoperative diagnostic and qualification, as well as the experience of surgical center, play the most crucial role. The aim of this article is to review the subject of surgical treatment in patients with portal hypertension based on the current literature.

KEY WORDS: portal hypertension, preoperative qualification, perioperative procedures, surgical treatment.

WSTĘP

Nadciśnienie wrotne definiowane jest jako zwiększenie ciśnienia w układzie wrotnym powyżej prawidłowych wartości lub jako różnica gradientów ciśnień pomiędzy żyłą wrotną a żyłami wątrobowymi większa niż 5 mm Hg, która staje się istotna klinicznie, gdy przekracza 10 mm Hg [1–5]. Mechanizm powstawania nadciśnienia wrotnego polega na zwiększeniu oporu naczyniowego na jednym z poziomów krążenia wrotnego. Z tego powodu dzielimy je na trzy grupy: spowodowane blokiem przedwątrobowym (zakrzepica żyły wrotnej bądź żyły śledzionowej), spowodowane blokiem wątrobowym (marskość wątroby, uszkodzenie wątroby) oraz spowodowane blokiem pozawątrobowym (m.in. zespół Budda-Chiariego). Głównym następstwem nadciśnienia wrotnego jest wytworzenie krążenia obocznego. Najczęściej wymieniane objawy tej jednostki chorobowej to: żylaki przełyku i żołądka, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze, samoistne bakteryjne zapalenie

otrzewnej, splenomegalia, hepatomegalia, zespół wątrobowo-nerkowy i zespół wątrobowo-płucny [4, 6].

Operacje chirurgiczne w tej grupie pacjentów wiążą się z ryzykiem specyficznych powikłań i w niektórych przypadkach wymagają odpowiedniego postępowania okołoperacyjnego. W niniejszym opracowaniu postaramy się przybliżyć problematykę operacji u chorych obciążonych nadciśnieniem wrotnym oraz opisać specyficzne problemy związane z wybranymi operacjami.

POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Kwalifikacja przedoperacyjna

Częstość występowania nadciśnienia wrotnego w populacji światowej jest nieznana i trudna do oszacowania. Wykonywanie niektórych zabiegów u pacjentów bez przygotowania może być obarczone większą częstością występowania powikłań okołoperacyjnych i zwiększeniem śmiertelności [7]. Obecnie nie ma zale-

ceń co do rutynowej, przesiewowej oceny funkcji wątroby przed operacjami chirurgicznymi u pacjentów, u których nie występują przesłanki co do możliwości występowania takich zaburzeń [8–11]. Odpowiednie zebranie wywiadu lekarskiego z uwzględnieniem m.in. potencjalnej ekspozycji na działanie wirusów hepatotropowych (m.in. przetoczenia krwi, tatuaże, przyjmowanie dożylnych narkotyków), nadużywania alkoholu, występowania w rodzinie objawów wskazujących na zaburzenia funkcji wątroby – może pomóc w rozpoznaniu niewydolności tego narządu. Dodatkowych informacji dostarcza badanie przedmiotowe. Żółtaczka, przeczasy (mogące wskazywać na świąd skóry), wodobrzusze, hepatomegalia, splenomegalia, ginekomastia, pajączki naczyniowe, rumień dłoni, objaw „głowy Meduzy” czy też otyłość (jako potencjalna przyczyna niewydolności wątroby) mogą ukierunkować diagnostykę na nadciśnienie wrotne [12]. W takim przypadku zaleca się rozszerzenie podstawowej diagnostyki przedoperacyjnej o badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi, elektrolity, parametry wątrobowe, INR (*international normalized ratio*), fibrynogen i gazometria krwi [10]. Jeżeli diagnostyka wstępna nie wykluczy zaburzeń funkcji wątroby, a operacja jest planowa, zaleca się – jeśli to możliwe – przełożenie terminu operacji w celu pogłębienia diagnostyki [9]. Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej, badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego (poszukiwanie cech krążenia obocznego), badań laboratoryjnych w kierunku wirusów zapalenia wątroby, testów na obecność alkoholu lub narkotyków, badania w kierunku chorób autoimmunologicznych [1, 13]. Szczególnie istotne w przypadku podejrzenia nadciśnienia wrotnego jest wykonanie odpowiedniego badania obrazowego (USG dopplerowskie układu wrotnego lub tomografia komputerowa jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej w okresie pooperacyjnym [14].

U pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym pomocne są klasyfikacje oceniające stopień zaawansowania choroby, które pozwalają oszacować ryzyko chirurgiczne. Zostały one opracowane na użytek operacji odbarczających zespolenia wrotno-systemowe, operacji typu *non-shunt* i przeszczepiania wątroby [15].

W 1964 r. Child i Turcotte zaproponowali skalę pozwalającą ocenić stopień zaawansowania choroby u pacjentów kwalifikowanych do operacji odbarczających zespolenia wrotno-systemowe [16]. W 1973 r. skala ta została zmodyfikowana przez Pugh'a i w takiej postaci używana jest do dziś [17]. Skala Childa-Turcotte'a-Pugh'a opiera się na trzech wartościach laboratoryjnych (stężenie bilirubiny, albumin oraz czas pro-

TABELA 1. Zmodyfikowana skala Childa-Turcotte'a-Pugh'a

Parametr	Punkty		
	1	2	3
albuminy [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
czas protrombinowy:			
sekundy ponad normę	< 4	4–6	> 6
lub			
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
bilirubina [g/dl] ¹	< 2 (< 4)	2–3 (4–10)	> 3 (> 10)
wodobrzusze	brak	umiarkowane	napięte
encefalopatia	brak	stopień I–II	stopień II–III
Klasa	Suma punktów		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

¹W przypadku pierwotnego zapalenia dróg żółciowych i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych normy bilirubiny są inne ze względu na charakterystyczny dla tych chorób wysoki poziom bilirubiny związanej.

trombinowy) oraz na dwóch kryteriach klinicznych (stopień zaawansowania encefalopatii wątrobowej oraz wodobrzusza) (tab. 1).

Skala MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) została opracowana do przewidywania śmiertelności pacjentów poddawanych zabiegowi przeszczepnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS), a następnie została zaadaptowana do oceny ryzyka u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby. Wartość w skali MELD oblicza się przy użyciu wzoru matematycznego, a do uzyskania wyniku niezbędne jest oznaczenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w osoczu oraz wysokości INR.

Popularnym i wszechstronnie używanym narzędziem do określania śmiertelności okołoperacyjnej jest skala ASA (*American Society of Anesthesiologists Physical Status* – ASA-PS), która powstała w 1941 r. i chociaż była już kilkakrotnie korygowana, wciąż uważana jest za jedno z najistotniejszych narzędzi w przedoperacyjnej ocenie pacjentów (tab. 2) [18].

Wyżej wymienione skale dobrze sprawdzają się w ocenie ryzyka okołoperacyjnego u chorych z nadciśnieniem wrotnym poddawanych operacjom chirurgicznym [7, 8, 10, 19–21].

Hemostaza

Wątroba odgrywa ważną rolę w zapewnieniu hemostazy organizmu. W przypadku wystąpienia nadciśnienia wrotnego oraz zaburzeń funkcji wątroby mogą się pojawić zaburzenia krzepnięcia. Najczęściej prze-

TABELA 2. American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS)

Klasa	Stan pacjenta
1	pacjent zdrowy
2	pacjent z niewielkim schorzeniem układowym
3	pacjent z poważnym schorzeniem układowym
4	pacjent z poważnym schorzeniem układowym stanowiącym zagrożenie dla życia
5	pacjent w stanie zagrożenia życia, który nie przeżyje bez operacji
E	zabiegi wykonywane ze wskazań nagłych

jawia się to poprzez trombocytopenię oraz nieprawidłowości koagulogramu spowodowane zaburzeniami syntezy czynników krzepnięcia przez wątrobę [22–24]. Co więcej, wątroba produkuje również czynniki przeciwkrzepliwe, takie jak białko C czy białko S, których niedobór może skutkować nadkrzepliwością i w konsekwencji powodować chorobę zakrzepowo-zatorową [24]. W okresie okołoperacyjnym zachowanie odpowiedniej hemostazy jest niezwykle istotne. W dużej mierze koagulopatia jest spowodowana upośledzeniem funkcji syntetycznych wątroby, a także niedoborem witaminy K (niezbędnej przy syntezie niektórych czynników krzepnięcia), najczęściej spowodowanym zaburzeniami wchłaniania wtórnymi do przewlekłej cholestazy. U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i zaburzeniami koagulogramu przygotowywanych do operacji planowej warto rozpocząć leczenie zaburzeń krzepnięcia od dożyłnej podaży witaminy K. Jeżeli nie jest to skuteczne lub gdy operacja powinna odbyć się w trybie przyspieszonym bądź pilnym, jako przygotowanie należy podać preparaty świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitat (w razie braku adekwatnej odpowiedzi na świeżo mrożone osocze). W przypadku ciężkiej trombocytopenii (< 50 000/ml) pacjent może wymagać dodatkowo podaży koncentratu płytek krwi przed operacją [7, 20, 21].

Harrison w swojej pracy z 2018 r. opisał pewne „nieporozumienie” w rozpoznawaniu koagulopatii u chorych z niewydolnością wątroby poddawanych operacji w trybie pilnym [25]. Postuluje on, że u tych pacjentów takie parametry, jak czas protrombinowy czy INR, dają nam jedynie informację na temat funkcji syntetycznej wątroby, ale nie warunkują ryzyka krwawienia okołoperacyjnego. Lepiej w tym celu posłużyć się tromboelastogramem. Autor sugeruje postawę *watchful waiting* (czujnego wyczekiwania) w zakresie przetaczania koncentratu płytek krwi czy świeżo mrożonego osocza.

Niedożywienie

Niedożywienie występuje bardzo często u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym oraz marskością wą-

troby – w zależności od nasilenia choroby u 10–100% z nich [26–28]. Szeroko opisano fakt, że niedożywienie zwiększa częstość występowania powikłań pooperacyjnych (opóźnione gojenie się ran, większe ryzyko nieszczelności zespołów w obrębie przewodu pokarmowego, opóźnienie pooperacyjnej rehabilitacji, wydłużenie czasu hospitalizacji) [29–31]. Alberino i wsp. zasugerowali, że u chorych z nadciśnieniem wrotnym ma to szczególnie duże znaczenie i dodanie niedożywienia do skali Childa-Turcotte’a-Pugha może zwiększyć jej znaczenie prognostyczne [27]. Z tego powodu istotna jest ocena stanu odżywienia pacjenta przed planowaną operacją z wykorzystaniem jednej z rutynowo stosowanych skal przesiewowych – NRS (*Nutritional Risk Score*) lub SGA (subiektywna ocena stanu odżywienia). Można również posłużyć się urządzeniami do analizy składu ciała lub badaniami laboratoryjnymi (m.in. poziom albumin) [32]. W przypadku stwierdzenia niedożywienia wskazane jest zastosowanie interwencji żywieniowej przed planowaną operacją.

Wodobrzusze

W przebiegu nadciśnienia wrotnego może rozwijać się wodobrzusze. Marskość wątroby i nadciśnienie wrotne modyfikują aktywność systemowych czynników wazoaktywnych, które upośledzają funkcję nerek. Jest to wymieniane jako jeden z mechanizmów odgrywających dużą rolę w rozwoju wodobrzusza i obręzków u tych pacjentów [6, 33]. W przypadku operacji brzusznych u chorych z nadciśnieniem wrotnym we wczesnym okresie pooperacyjnym może dojść do nadmiernej produkcji płynu puchlinowego i powstania wodobrzusza (zazwyczaj trwa do ok. 5.–7. dnia po operacji). W tym czasie ma to szczególne znaczenie, gdyż wpływa negatywnie na gojenie się rany oraz zwiększa częstość występowania zakażeń [34]. Wspomagające leczenie pierwszego rzutu w takich przypadkach to stosowanie diuretyków (np. spironolaktonu), prowadzenie restrykcyjnej płynoterapii z ograniczaniem sodu oraz dożylna podaż albumin [6, 34]. W razie podejrzenia zakażenia płynu puchlinowego niezbędne jest wdrożenie antybiotykoterapii (leczeniem pierwszego rzutu w przypadku bakteryjnego zakażenia otrzewnej są cefalosporyny III generacji) [35]. Jeżeli w trakcie pierwotnej operacji zostanie zaobserwowane wodobrzusze, wskazane jest pobranie próbki do badania mikrobiologicznego, które umożliwi wprowadzenie celowanej antybiotykoterapii w przypadku rozwoju zakażenia. Adekwatny pooperacyjny drenaż jamy brzusznej zabezpiecza ranę przed rozejściem (ewentracją) oraz pozwala na wgląd w dynamikę narastania lub zmniejszania się wodobrzusza [21].

Encefalopatia wątrobowa

Nierozpoznana, subkliniczna encefalopatia wątrobowa może nasilić się i ujawnić w okresie pooperacyjnym, a przez to znacznie skomplikować jego przebieg. Leki działające depresyjnie na układ ośrodkowy, infekcje, zaparcia, niewydolność nerek powiązana z zaburzeniami elektrolitowymi czy krwotok do przewodu pokarmowego mogą być czynnikami wyzwalającymi rozwinięcie pełnoobjawowej encefalopatii wątrobowej [36]. Jej wystąpienie w okresie pooperacyjnym może skutkować utrudnieniami w rehabilitacji ruchowej, niepotrzebnym pogłębianiem diagnostyki (jeśli encefalopatia nie była rozpoznana przed operacją) oraz ryzykiem rozwinięcia zachyłkowego zapalenia płuc [7]. Najskuteczniejszą formą postępowania w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia encefalopatii wątrobowej jest profilaktyka. U chorych z grupy ryzyka wskazane jest przyjmowanie niewchłanialnych disacharydów (laktuloza w dawce 15–45 ml/dobę w dawkach podzielonych), w razie potrzeby w połączeniu z niewchłanialnym antybiotykiem (rifaksymina w dawce 400 mg 3 razy na dobę) [21, 36, 37]. Dużą rolę odgrywa również unikanie zaparć, ograniczenie produktów zawierających białko oraz edukacja pacjenta i jego rodziny [38].

Zakażenie rany

U chorych z nadciśnieniem wrotnym występuje większe prawdopodobieństwo zakażenia rany pooperacyjnej lub opóźnienia jej gojenia. Składa się na to szereg czynników, które należy brać pod uwagę, planując pierwotną operację – obecność wodobrzusza, koagulopatia, niedożywienie [34]. Wpływa to na przedłużenie czasu hospitalizacji pacjenta, a w przypadku wystąpienia ewentracji naraża go na ponowne operacje.

Żyłki przełyku

Żyłki przełyku są najczęstszą formą malformacji naczyńniowych stwierdzanych w przewodzie pokarmowym u chorych z nadciśnieniem wrotnym, częstość

ich występowania sięga nawet 75,5% [3, 39]. Krwawienie z żyłaków przełyku jest wyjątkowo groźnym powikłaniem obarczonym dużym ryzykiem zgonu. Z tego względu wskazane jest wykonanie w okresie przedoperacyjnym gastroskopii, podczas której można wykluczyć stan zagrażający krwawieniem z żyłaków przełyku lub je zaopatrzyć. Jednostka wykonująca operacje u chorych obarczonych nadciśnieniem wrotnym powinna dysponować pracownią endoskopową z możliwością wykonania endoskopowego zaopatrzenia żyłaków przełyku w trybie pilnym [3, 21, 40].

Przeciwwskazania do planowej operacji

Przeciwwskazania do planowej operacji można podzielić wg Friedmana i wsp. ze względu na rodzaj zapalenia wątroby – na ostre lub przewlekłe. Wszelkie ostre zapalenia wątroby (na tle choroby alkoholowej, choroby autoimmunologicznej lub zapalenia wirusowego) stanowią przeciwwskazanie do wykonania planowej operacji [41]. Niekontrolowane nadciśnienie wrotne z powikłaniami, ciężka koagulopatia (z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ i wydłużonym czasem protrombinowym powyżej 3 s bez reakcji na podaż witaminy K) czy zespół wątrobowo-nerkowy to tylko niektóre z przeciwwskazań w przypadku przewlekłego zapalenia wątroby (tab. 3).

WYBRANE OPERACJE

Przeszczepienie wątroby

Wskazaniem do przeszczepienia wątroby jest jej niewydolność (ostra lub przewlekła). Główne wskazania to pozapalna marskość wątroby (na tle zakażenia HBV lub HCV), cholestatyczna choroba wątroby, alkoholowa choroba wątroby, autoimmunologiczna marskość wątroby, choroby metaboliczne wątroby, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, piorunująca niewydolność wątroby (m.in. w przebiegu zatrucia paracetamolem lub innymi lekami hepatotoksycznymi, zatrucia muchomorem sromotnikowym) oraz guzy wątroby [42]. Kontrowersyjne jest zagadnie-

TABELA 3. Przeciwwskazania do planowej operacji

Ostre zapalenie wątroby	Przewlekłe zapalenie wątroby
alkoholowe autoimmunologiczne niekontrolowana choroba Wilsona	przewlekłe ciężkie zapalenie wątroby klasa C wg Childa-Turcotte'a-Pugha niekontrolowane nadciśnienie wrotne z jego następstwami ciężka koagulopatia współistniejące układowe choroby wątroby hipoksja (nadciśnienie wrotno-płucne lub zespół wątrobowo-nerkowy) przeciążenie serca zespół wątrobowo-nerkowy

nie przeszczepienia wątroby, gdy u biorcy występuje zakrzepica żyły wrotnej. Pojawia się coraz więcej doniesień, że w takich przypadkach z powodzeniem można wykonać prostą trombektomię lub nieanatomiczne zespolenie żyły wrotnej [43, 44]. Przeszczepienie wątroby wiąże się z przeprowadzeniem bardzo poważnej i trudnej operacji u pacjenta z nadciśnieniem wrotnym (najczęściej), dlatego bardzo istotne jest odpowiednie przygotowanie do operacji [45].

Według zaleceń konsensusu z Baveno VI każdy pacjent aktywny na liście oczekujących do przeszczepienia wątroby powinien mieć wykonane co pół roku badanie przesiewowe w kierunku zakrzepicy żyły wrotnej [46]. Duży nacisk kładzie się na monitorowanie krążenia obocznego. Uważa się, że u chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby każdy wzrost o 1 mm Hg gradientu przezwątrobowego ciśnienia żylnego zwiększa o 2% śmiertelność w 19-miesięcznej obserwacji [47]. Według wytycznych towarzystw europejskich i amerykańskich zastosowanie nieselektywnych leków β -adrenolitycznych można rozważyć w przypadku niewielkich żylaków przełyku (bez dodatkowych czynników ryzyka). Pacjenci z dużymi żylakami przełyku z czerwonymi znamionami na powierzchni oraz w klasie C wg Childa-Turcotte'a-Pugha mają wskazania do podażu nieselektywnych leków β -adrenolitycznych lub do wykonania ich endoskopowego opaskowania. Nie ma wskazań do profilaktycznego podawania leków β -adrenolitycznych bez stwierdzenia obecności żylaków przełyku [45, 46, 48].

Przeszczepienie wątroby jest operacją, która pozwala na wyleczenie chorego z nadciśnienia wrotnego, jednak należy mieć na uwadze, że w przebiegu procesów włóknienia czy przebudowy marskiej graftu może dojść do ponownego nawrotu objawowego nadciśnienia wrotnego [45]. Jeżeli w takim mechanizmie wystąpią nawracające krwawienia z żylaków przełyku bądź odporne na leczenie wodobrzusze, wskazane może być wykonanie zabiegu TIPS lub kwalifikacja do retransplantacji wątroby [49, 50].

Resekcja guzów wątroby

Istotną grupą zabiegów przeprowadzanych na wątrobie są resekcje. Jest to postępowanie z wyboru w przypadku niektórych guzów wątrobowokomórkowych (*hepatocellular carcinoma* – HCC). W 1999 r. Llovet i wsp. opracowali kryteria barcelońskie (*Barcelona Clinic Liver Cancer* – BCLC) oceniające stopień zaawansowania HCC [51]. Najbardziej odpowiednimi kandydatami do wykonania radykalnej resekcji guza są chorzy w stopniu zaawansowania 0 wg klasyfikacji BCLC, co odpowiada średnicy guza mniejszej niż 2 cm [52]. Innymi wskazaniami do resekcji wątroby mogą

być *cholangiocarcinoma* lub guzy przerzutowe (choć niektóre źródła wskazują na mniejsze ryzyko powstania przerzutów w wątrobie o przebudowie marskiej) [34]. Rekomendacje dotyczące wykonywania resekcji wątroby u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym są formułowane ostrożnie. Według EASL (*European Association for the Study of the Liver*) należy skorelować występowanie nadciśnienia wrotnego z planowanym zakresem resekcji [53]. W przypadku wysokiego ryzyka pooperacyjnej dekompensacji funkcji wątroby wskazane jest rozważenie alternatywnych metod leczenia [54]. Doświadczenie wielu autorów wskazuje natomiast na akceptowalne lub lepsze w porównaniu z chemoembolizacją wyniki przeżywalności w przypadku wykonania hepatektomii przy współistniejącym nadciśnieniu wrotnym [55–61].

U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym hepatektomia nie jest bezwzględnie przeciwwskazana, jednak powinna być rozpatrywana indywidualnie. Skrupulatną diagnostykę przedoperacyjną należy poszerzyć o endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. Korzystnym rozwiązaniem jest wykonanie śródoperacyjnego badania USG w celu określenia dokładnych marginesów resekcji i zaoszczędzenia miększu wątroby nieobjętego procesem nowotworowym [60]. Śródoperacyjna utrata krwi i konieczność jej przetoczenia jest negatywnym czynnikiem rokowania pooperacyjnego, więc konieczne jest wykonywanie operacji ze szczególną ostrożnością, z ewentualnym zastosowaniem technik dodatkowych [62]. Do przecinania miększu wątroby wykorzystuje się metodę *clamp crushing*, nóż wodny, stapler oraz aplikację klipów hemostatycznych na naczynia. W celu uzyskania pooperacyjnej hemostazy stosuje się m.in. koagulację laserem argonowym, klej fibrynowy i różne materiały hemostatyczne. Jeżeli istnieje taka konieczność, można zastosować manewr Pringle'a, aby minimalizować śródoperacyjną utratę krwi [34, 62]. W trakcie operacji niezmiernie istotna jest dobra współpraca z anestezjologami i monitorowanie ośrodkowego ciśnienia żylnego [34]. Wraz z rozwojem wideochirurgii i chirurgii minimalnie inwazyjnej coraz częściej proponowane jest wykonywanie zabiegów resekcji wątroby metodą laparoskopową. Belli i wsp. zwracają uwagę, że w wybranej grupie chorych z nadciśnieniem wrotnym może to zmniejszyć ryzyko rozwoju niewydolności wątroby i wodobrzusza po operacji [63].

Cholecystektomia

Zapalenie pęcherzyka żółciowego (najczęściej na tle kamicy) jest bardzo częstą jednostką chorobową, a co za tym idzie – można ją spotkać u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Częstość występo-

wania w tej grupie chorych jest szacowana na 29–46% [20, 64, 65]. Ściana pęcherzyka żółciowego u pacjentów, których wątroba ma cechy przebudowy marskiej, może być pogrubiała i zwłókniała w badaniu USG, a dolegliwości bólowe zlokalizowane w okolicy prawego podżebrza mogą imitować dolegliwości typowe dla ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego – co stanowi pułapkę diagnostyczną [52]. Jeśli pacjent z niewydolnością wątroby jest kandydatem do przeszczepienia wątroby oraz kwalifikuje się do elektywnej cholecystektomii, ta druga operacja nie jest wskazana w okresie przedtransplantacyjnym [52]. U pacjentów w klasie A oraz B wg Childa-Turcotte’a-Pugha nie ma przeciwwskazań do wykonania cholecystektomii. Cholecystektomia laparoskopowa powinna być postępowaniem z wyboru, ponieważ charakteryzuje się skróceniem czasu operacji, zmniejszeniem liczby powikłań i śródoperacyjnej utraty krwi oraz skróceniem czasu hospitalizacji w tej grupie pacjentów w porównaniu z operacją wykonaną sposobem klasycznym [20, 21, 66]. Ryzyko konwersji do operacji klasycznej jest wyższe niż u chorych bez nadciśnienia wrotnego [67]. Jeżeli to możliwe, operacje te powinny być wykonywane w ośrodku referencyjnym, z większym doświadczeniem w chirurgii wątroby [52]. Niewskazane jest wykonywanie cholecystektomii u pacjentów z marskością wątroby w klasie C wg Childa-Turcotte’a-Pugha oraz z nasilonym wodobrzuszem. Tacy pacjenci mogą być kandydatami do wykonania drenażu pęcherzyka żółciowego metodą endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej, która jest procedurą wysoce specjalistyczną [20, 68].

Plastyka przepuklin brzusznych

Wodobrzusze oraz organomegalia sprawiają, że u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby częściej dochodzi do zwiększenia ciśnienia wewnątrzbrzuszego, a w związku z tym występuje większe ryzyko powstania przepuklin ścian jamy brzusznej [21, 52, 69]. Najczęstsze w tej grupie chorych są przepukliny pępkowe oraz pooperacyjne [20]. Najważniejsza w ich leczeniu jest kontrola wodobrzusza (farmakoterapia oraz odpowiednia dieta), a jednorazowe jego odbarczenie przed planowaną operacją jest zazwyczaj nieskuteczne. Wodobrzusze zwiększa również ryzyko zakażenia rany oraz jej rozejścia. Kandydaci do plastyki przepukliny pępkowej w przypadku występowania nadciśnienia wrotnego powikłanego wodobrzuszem powinni być szczegółowo kwalifikowani z uwzględnieniem ich wieku oraz wyniku w klasyfikacji MELD i Childa-Turcotte’a-Pugha [69]. W tej grupie chorych operacje przepuklin jamy brzusznej są zazwyczaj odwołane przez zespoły chirurgiczne i w konsekwencji częściej wykonuje się je ze wskazań

nagłych (uwięźnięcie, zadzierzgnięcie). Wiąże się to z większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, lecz śmiertelność okołoperacyjna nie zwiększa się istotnie [69]. Kolejnym dylematem u chorych poddawanych operacji plastyki przepukliny brzusznej z wodobrzuszem jest wybór metody zaopatrzenia ubytku powięzi. Operacje bez użycia siatki (materiału sztucznego) charakteryzują się większym ryzykiem nawrotu przepukliny, ale mniejszym ryzykiem zakażenia rany. W przypadku wykorzystania siatki z materiału sztucznego zwiększa się wytrzymałość reperowanego defektu powłok (a co za tym idzie zmniejsza się ryzyko nawrotu przepukliny), jednak zakażenie siatki może się wiązać z istotnymi powikłaniami [20, 70]. Wydaje się, że prawidłowe umieszczenie materiału sztucznego (metoda *sublay*, czyli położenie siatki pomiędzy otrzewną a powięzią) w połączeniu z unikaniem otwierania otrzewnej w trakcie operacji powinno zminimalizować ryzyko zakażenia materiału sztucznego pozostawionego podczas operacji.

Dobrym rozwiązaniem jest wykonywanie plastyki przepukliny sposobem laparoskopowym z użyciem siatki. Wykazano, że u chorych z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby zmniejsza to ból pooperacyjny, skraca czas rekonwalescencji oraz ogranicza powikłania pooperacyjne i częstość nawrotów [71].

Cherbanyk i wsp. opisują ciekawy przypadek (pułapkę diagnostyczną) pacjenta, który zgłosił się do szpitala w trybie pilnym i zdiagnozowano u niego uwięźniętą przepuklinę pępkową [72]. Po przeprowadzeniu skrupulatnego badania przedmiotowego (na podstawie którego wysnuto podejrzenie nadciśnienia wrotnego) zdecydowano się na wykonanie badania tomografii komputerowej jamy brzusznej. Uwidoczniała ona, że zawartość worka przepuklinowego stanowiły jedynie poszerzone żyłakowato sploty żył pępkowych. Przykład ten pokazuje, jak istotne są właściwe badanie przedmiotowe oraz dodatkowe badania diagnostyczne u chorych z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego przygotowywanych do operacji.

Operacje bariatryczne

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby może prowadzić do powstania nadciśnienia wrotnego i marskości wątroby. Choroba ta jest bezpośrednio związana z występowaniem w populacji nadwagi i otyłości, a biorąc pod uwagę aktualne trendy obserwowane w krajach zachodnich – za kilka lat może być dominującą przyczyną niewydolności wątroby [73]. Już w tym momencie jest opisywana jako najczęstsza przyczyna chorób wątroby i szacuje się, że w populacji europejskiej i w Stanach Zjednoczonych stłuszczenie wątroby występuje w 25% [74]. W wielu przypadkach

może pozostać nierozpoznana do czasu operacji, co może być przyczyną trudnych warunków śródoperacyjnych [12]. Chirurgia bariatryczna jest uznaną, skuteczną i bezpieczną metodą leczenia otyłości w porównaniu z metodami zachowawczymi (leczenie dietetyczne) [75, 76]. W przypadku niektórych pacjentów z marskością wątroby i kontrolowanym nadciśnieniem wrotnym operacje bariatryczne (choć obciążone większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych) wydają się bezpieczne i skuteczne w leczeniu otyłości patologicznej [77–80]. W trakcie samej operacji u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym istnieje wiele czynników, które należy wziąć pod uwagę. Po pierwsze jest to odpowiedni dobór operacji bariatrycznej. Wykazano, że u pacjentów, u których wykonywano starsze typy operacji, takie jak zespolenie omijające jelitowe (*jejunoileal bypass*), w trakcie długotrwałej obserwacji rozwijały się cechy niewydolności wątroby [81, 82]. Preferowaną operacją u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby jest laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka. Wynika to z faktu, że w przypadku operacji *Roux-en-Y gastric bypass* (obydwie operacje uznawane są za złoty standard chirurgicznego leczenia otyłości) ponad 95% żołądka zostaje ominięte. W razie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u tych chorych możliwe będzie jego zaopatrzenie, jeśli wystąpi w przełyku lub w zbiorniku (*pouch*) wytworzonym w trakcie operacji, jednak nie będzie można dokonać inspekcji wyłączanego żołądka. Oprócz tego wykonanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej w tej grupie pacjentów jest znacznie utrudnione [79, 80]. Odpowiednia kwalifikacja do operacji obejmuje również ocenę ryzyka krwawienia z żyłaków przewodu pokarmowego oraz obecność wodobrzusza, co zostało opisane powyżej. Splenomegalia istotnie zwiększa ryzyko okołoperacyjnego krwawienia w przypadku operacji rękawowej resekcji żołądka (w której należy uwolnić całą krzywiznę większą żołądka łącznie z węzadłem żołądkowo-śledzionowym). Operacje bariatryczne wykonywane są sposobem laparoskopowym w pozycji anty-Trendelenburga. Wpływa to negatywnie na wentylację płuc, co może być szczególnie niebezpieczne u pacjentów z zespołem wątrobowo-płucnym [78]. Badania dowodzą, że już rok po operacji bariatrycznej można zaobserwować regresję stłuszczenia wątroby nawet u 87,5% operowanych [80]. W szczególnych przypadkach operacja bariatryczna może być zastosowana jako leczenie pomostowe u chorych z nadciśnieniem wrotnym, marskością wątroby i otyłością patologiczną kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. Redukcja masy przed przeszczepieniem wątroby pozwala na zmniejszenie częstości występowania powikłań związanych z gojeniem się rany oraz zmniejsza ryzyko nawrotu

stłuszczenia wątroby po operacji. Operacja *Roux-en-Y gastric bypass* oraz rękawowa resekcja żołądka są wymieniane jako bezpieczne i skuteczne w tej grupie chorych [81–84]. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak ingerencji w ciągłość przewodu pokarmowego laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka jest operacją dającą więcej korzyści.

PODSUMOWANIE

Operacje u chorych z nadciśnieniem wrotnym są obciążone większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych. Ze względu na możliwość występowania powikłań nadciśnienia wrotnego jesteśmy zobowiązani do przeprowadzenia szerokiej diagnostyki przed każdą operacją. Użyteczne w tym celu są również skale klasyfikacji ciężkości choroby. Opieka nad takim pacjentem wymaga skoordynowanych wysiłków wielu specjalistów. Chorzy z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby nie powinni być dyskwalifikowani jako kandydaci do operacji ogólnochirurgicznych, gdyż mogą z nich odnieść bezpośrednie korzyści.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ravaioli F, Montagnani M, Lisotti A, et al. Noninvasive assessment of portal hypertension in advanced chronic liver disease: an update. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 4202091.
2. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25: 1079-90.
3. Minano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-95.
4. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, et al. Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 203794.
5. La Mura V, Nicolini A, Tosetti G, et al. Cirrhosis and portal hypertension: the importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol* 2015; 7: 688-95.
6. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal hypertension and related complications: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-26.
7. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4056-63.
8. Im GY, Lubezky N, Facciuto ME, et al. Surgery in patients with portal hypertension: a preoperative checklist and strategies for attenuating risk. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 477-505.
9. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 266-76.
10. Wong M, Busuttill RW. Surgery in patients with portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 755-80.
11. Edwards AF, Forest DJ. Preoperative laboratory testing. *Anesthesiol Clin* 2018; 36: 493-507.

12. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. *Arch Surg* 1998; 133: 84-8.
13. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35.
14. Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payance A, et al. Abdominal surgery in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension: a multicenter retrospective study. *Hepatology* 2019; 70: 911-24.
15. Orozco H, Mercado MA. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 years' experience. *Arch Surg* 2000; 135: 1389-93.
16. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
17. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
18. De Cassai A, Boscolo A, Tonetti T, et al. Assignment of ASA-physical status relates to anesthesiologists' experience: a survey-based national-study. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 53-9.
19. Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 192-204.
20. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, et al. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 57: 874-84.
21. Bleszynski MS, Bressan AK, Joos E, et al. Acute care and emergency general surgery in patients with chronic liver disease: how can we optimize perioperative care? A review of the literature. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 32.
22. Blonski W, Siropaides T, Reddy KR. Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 464-73.
23. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21: 563-87.
24. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 665-78.
25. Harrison MF. The misunderstood coagulopathy of liver disease: a review for the acute setting. *West J Emerg Med* 2018; 19: 863-71.
26. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, et al. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 761-5.
27. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-50.
28. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1507-13.
29. Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes C, et al. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 397-402.
30. Mignini EV, Scarpellini E, Rinninella E, et al. Impact of patients nutritional status on major surgery outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3524-33.
31. Huang TH, Hsieh CC, Kuo LM, et al. Malnutrition associated with an increased risk of postoperative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB* 2019; 21: 1150-5.
32. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36: 623-50.
33. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, et al. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 175-89.
34. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, et al. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2725-35.
35. Gomez-Jimenez J, Ribera E, Gasser I, et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1587-92.
36. Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D, et al. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6693-700.
37. Sharma BC, Maharshi S. Prevention of hepatic encephalopathy recurrence. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2015; 5: 64-7.
38. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 142-51.
39. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019; 10: 1-21.
40. Van Stiegmann G, Goff JS. Endoscopic esophageal varix ligation: preliminary clinical experience. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 113-7.
41. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1617-23.
42. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, et al. Indications for liver transplantation in adults: recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 679-90.
43. Manzia TM, Fazzolari L, Manuelli M, et al. Liver transplantation in a patient with complete portal vein thrombosis, is there a surgical way out? A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 11: 5-8.
44. Conzen KD, Pomfret EA. Liver transplant in patients with portal vein thrombosis: medical and surgical requirements. *Liver Transpl* 2017; 23 (S1): S59-S63.
45. Unger LW, Berlakovich GA, Trauner M, et al. Management of portal hypertension before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24: 112-21.
46. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.
47. Ripoll C, Banares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005; 42: 793-801.
48. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-35.
49. Korda D, Deak PA, Kiss G, et al. Management of portal hypertension after liver transplantation. *Transplant Proc* 2017; 49: 1530-4.
50. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Rajender Reddy K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014; 20: 130-9.
51. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
52. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA clinical practice update on surgical risk assessment and perioperative management in cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 595-606.
53. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
54. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in

- compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61: 526-36.
55. Liu PH, Hsia CY, Lee YH, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC stage C hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 111: 404-9.
56. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015; 62: 617-24.
57. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16.
58. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-8.
59. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006; 30: 992-9.
60. Zhong JH, Li H, Xiao N, et al. Hepatic resection is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *PLoS One* 2014; 9: e108755.
61. He W, Zeng Q, Zheng Y, et al. The role of clinically significant portal hypertension in hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 263.
62. Yang T, Zhang J, Lu JH, et al. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg* 2011; 35: 2073-82.
63. Belli A, Cioffi L, Russo G, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension: the role of laparoscopy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 417-21.
64. Bouchier IA. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1969; 10: 705-10.
65. Chawla A, Puthumana L, Thuluvath PJ. Autonomic dysfunction and cholelithiasis in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 495-8.
66. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, et al. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 153-61.
67. Tan HY, Gong JF, Tang WH, et al. Risk assessment of laparoscopic cholecystectomy in liver cirrhotic patients with clinically significant portal hypertension: a retrospective cohort study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29: 1116-21.
68. Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1038-45.
69. Cho SW, Bhayani N, Newell P, et al. Umbilical hernia repair in patients with signs of portal hypertension: surgical outcome and predictors of mortality. *Arch Surg* 2012; 147: 864-9.
70. Coelho JC, Claus CM, Campos AC, et al. Umbilical hernia in patients with liver cirrhosis: a surgical challenge. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 476-82.
71. Belli G, D'Agostino A, Fantini C, et al. Laparoscopic incisional and umbilical hernia repair in cirrhotic patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 330-3.
72. Cherbanyk F, Gassend JL, Martinet O. Unusual clinical umbilical hernia: pitfall. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.
73. Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5250-69.
74. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J Med Life* 2018; 11: 20-3.
75. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg* 2016; 151: 1046-55.
76. Recommendations of the Polish Group of Experts for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (PGE-NAFLD); Tomaszewicz K, Flisiak R, Halota W, et al. Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 153-7.
77. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, et al. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: a narrative review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63: 190-4.
78. Goh GB, Schauer PR, McCullough AJ. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3112-9.
79. Hanipah ZN, Punchai S, McCullough A, et al. Bariatric surgery in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Obes Surg* 2018; 28: 3431-8.
80. Pestana L, Swain J, Dierkhising R, et al. Bariatric surgery in patients with cirrhosis with and without portal hypertension: a single-center experience. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 209-15.
81. Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JB, et al. Jejunioleal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med* 1983; 308: 995-9.
82. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, et al. Long-term consequences after jejunioleal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2493-9.
83. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, et al. Liver transplantation and bariatric surgery: timing and outcomes. *Liver Transpl* 2018; 24: 1280-7.
84. Suraweera D, Saab EG, Choi G, et al. Bariatric surgery and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13: 170-5.

PRACA POGLĄDOWA

Sarkopenia w marskości wątroby

Sarcopenia in liver cirrhosis

Olga Tronina¹, Piotr Małkowski², Wojciech Lisik²,
Magdalena Durlik¹

¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób
Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego
i Leczenia Pozaustrojowego, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Olga Tronina, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: olga.tronina@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Sarkopenia jest postępującym i uogólnionym zaburzeniem mięśni szkieletowych. Zgodnie z definicją zmodyfikowaną przez Europejską Grupę Roboczą ds. Sarkopenii u Osób Starszych (EWGSOP2) rozpoznanie sarkopenii opiera się na niskiej sile mięśniowej oraz niskiej masie i jakości mięśni. Sarkopenia jest typowym powikłaniem marskości wątroby i wiąże się ze złym rokowaniem oraz zwiększeniem śmiertelności. Złotym standardem w diagnozie sarkopenii u pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby jest tomografia komputerowa, która umożliwia oszacowanie wskaźnika masy mięśniowej (SMI). Interwencja żywieniowa i ćwiczenia odbudowują masę mięśniową i poprawiają długoterminowe rokowanie w marskości.

SŁOWA KLUCZOWE: sarkopenia, marskość wątroby, beztłuszczowa masa ciała, interwencja żywieniowa, wysiłek fizyczny.

ABSTRACT

Sarcopenia is a progressive and generalised skeletal muscle disorder. According to revised definition by European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) sarcopenia diagnosis is confirmed by low muscle strength and low muscle quantity or quality. Sarcopenia is a common complication of liver cirrhosis and associated with poor prognosis and increased mortality. The gold standard for the assessment of sarcopenia in End Stage Liver Disease patients is computed tomography, yields the skeletal muscle index (SMI). Nutritional intervention and exercise restore muscle mass improving long-term clinical outcomes in cirrhosis.

KEY WORDS: sarcopenia, liver cirrhosis, fat-free body mass, nutritional intervention, physical activity.

Sarkopenia jest postępującym i uogólnionym zaburzeniem mięśni szkieletowych, które prowadzi do niekorzystnych zdarzeń, takich jak upadki, złamania, niepełnosprawność fizyczna i związane z tym obniżenie jakości życia oraz zwiększenie śmiertelności.

Pierwotna definicja sarkopenii z 2010 r., oparta wyłącznie na niskiej masie mięśniowej, została zmodyfikowana w 2018 r. przez Europejską Grupę Roboczą ds. Sarkopenii u Osób Starszych (*European Working Group on Sarcopenia in Older People* – EWGSOP2) [1].

Najbardziej wiarygodną miarą funkcji mięśni jest siła mięśniowa i jeśli to kryterium jest spełnione, rozpoznanie sarkopenii jest prawdopodobne. Dodatkowe kryteria przedstawione w tabeli 1 potwierdzają rozpoznanie. O presarkopenii mówimy w przypadku niskiej masy mięśniowej, bez wpływu na siłę mięśniową i wydolność fizyczną.

Przykładem pierwotnej sarkopenii jest upośledzone funkcjonowanie mięśni w zależności od wieku [2]. W tych przypadkach wykluczone są inne czynniki, które wpływają negatywnie na masę i funkcję mięśni. W obserwacji Keller i Engelhardta po 50. roku życia ubytek masy mięśniowej kończyny dolnej wynosił 1–2% rocznie. Towarzyszył temu ubytek siły mięśniowej wynoszący 1,5–5% rocznie [3]. W dużym stopniu dynamika zmian zależy od czynników genetycznych, a także stylu życia. Interwencja żywieniowa oraz regularny wysiłek fizyczny mogą nie tylko zatrzymać, lecz także odwrócić proces degradacji mięśni.

Wtórna anoreksja towarzyszy chorobom układowym, zwłaszcza przebiegającym z aktywnym procesem zapalnym, tak jak w przypadku chorób nowotworowych lub w przebiegu niewydolności narządowej [4, 5]. U tych pacjentów procesy katabolizmu przewa-

TABELA 1. Definicja sarkopenii zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy Roboczej ds. Sarkopenii 2018 r.

Prawdopodobieństwo wystąpienia sarkopenii na podstawie kryterium 1
Potwierdzenie rozpoznania przy dodatkowym udokumentowaniu kryterium 2
Jeśli kryterium 1, 2 i 3 są spełnione, przebieg sarkopenii uznawany jest za ciężki
Kryteria: 1) niska siła mięśniowa 2) niska masa i jakość mięśni 3) niska wydolność fizyczna

żają nad możliwościami regeneracyjnymi. W chorobach przewlekłych sytuację pogarsza unieruchomienie i zaburzenia odżywiania.

Podczas pracy mięśni miocyty syntetyzują i uwalniają miokiny odpowiedzialne za masę, funkcjonowanie i siłę mięśniową, a także metabolizm mięśni. Odgrywają też korzystną rolę w zmniejszeniu insulinooporności oraz stanu zapalnego [6]. Główny szlak prowadzi przez zmienione mięśnie szkieletowe, aktywując proces autofagocytosis i układ ubikwityna–proteasom [7, 8].

W zanikowych mięśniach dominuje ekspresja miostatyny, inhibitora syntezy i regeneracji białek o silnych właściwościach katabolicznych. Proces degradacji białek mięśni nasila synergistyczne działanie wielu cytokin prozapalnych [9].

Sarkopenia często współwystępuje z niewydolnością serca i obserwowana jest u 5–15% osób z uszkodzonym sercem i zachowaną frakcją wyrzutową [10].

Występuje silna zależność między zmianą mięśni szkieletowych a zaburzeniem funkcjonowania lewej komory serca. Zmniejszona produkcja tlenu azotu powoduje przerost i sztywność kardiomiocytów, które wraz z proliferacją fibroblastów i miofibroblastów odpowiedzialnych za gromadzenie kolagenu prowadzą do dysfunkcji lewej komory [11].

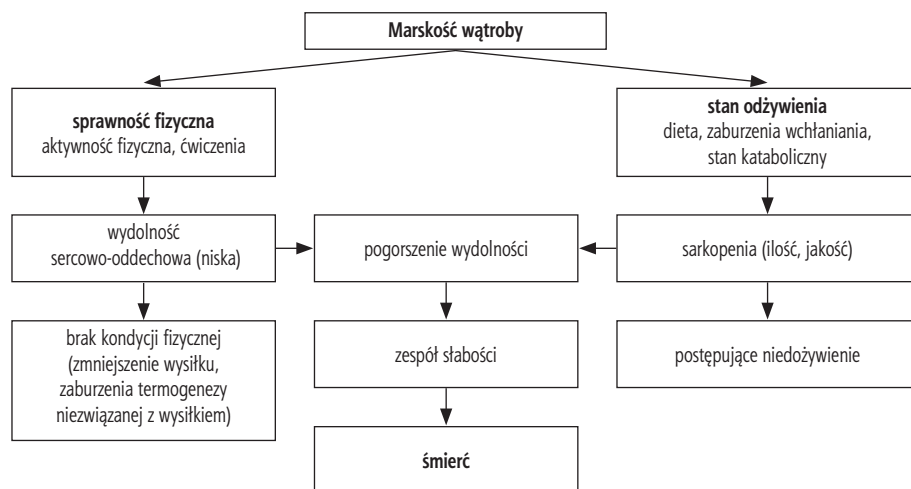
W przypadku zajęcia mięśni oddechowych przeważają objawy kliniczne, takie jak krótki oddech, osłabienie, zmęczenie i upośledzona tolerancja wysiłku, co jeszcze bardziej pogłębia proces sarkopenii i zespołu słabości. Sarkopenia mięśni oddechowych wydłuża zapotrzebowanie na wentylację mechaniczną, zwiększa ryzyko infekcji płucnych oraz śmiertelność w 12-miesięcznej obserwacji po transplantacji [12].

Patogeneza zaburzeń odżywiania powodujących sarkopenię w marskości wątroby jest wieloczynnikowa [13]. Metabolizm białek, węglowodanów i lipidów jest uwarunkowany upośledzoną czynnością wątroby, w marskości zaburzony dodatkowo nieadekwatną podażą energetyczną, upośledzonym trawieniem i wchłanianiem [14]. Zmniejszenie zapotrzebowania na przyjmowanie posiłków wynika z towarzyszących zdekompensowanej czynności wątroby encefalopatii, wodobrzusza, nudności i zaburzeń żołądkowo-jelitowych [15]. Zwiększone stężenie amoniaku pogłębia zaburzenie funkcjonowania mitochondriów i nasila produkcję wolnych rodników tlenowych.

Zmiany w śluzówce jelit u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, niedobór soli żółciowych oraz patologiczny przerost bakterii jelitowych z upośledzoną motoryką jelit istotnie wpływają na zaburzenia wchłaniania i trawienia. Do wszystkich powyżej wymienionych nieprawidłowości należy dodać zaburzoną syntezę wątrobową białek, co sumarycznie wpływa na pogłębiający się stan niedożywienia i wyniszczenia [16].

Częstość występowania sarkopenii w marskości wątroby mieści się w granicach od 40% do 70% i niekorzystnie wpływa na rokowanie pacjenta przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby (ryc. 1).

W okresie oczekiwania na transplantację, poza negatywnym wpływem sarkopenii na jakość życia, zwiększa się śmiertelność na liście osób oczekujących, wydłuża się pobyt na oddziale intensywnej terapii,

**RYCINA 1.** Zależność między aktywnością fizyczną a stanem odżywienia u pacjentów z marskością wątroby [33]

zwiększa się ryzyko wystąpienia istotnej klinicznie encefalopatii, częściej występują też powikłania infekcyjne [17]. Szczególną grupą pacjentów z marskością wątroby i siedzącym trybem życia są chorzy z utratą mięśni szkieletowych i patologicznym przyrostem tkanki tłuszczowej [18]. Nadmiar tkanki tłuszczowej zmniejsza stężenie adiponektyny, która ma właściwości kardioprotekcyjne. Sarkopenia i otyłość synergistycznie zwiększają insulinooporność. Otyłość sarkopeniczna w marskości zwiększa odsetek powikłań sercowo-naczyniowych [19, 20].

Złotym standardem w ocenie składu ciała jest tomografia komputerowa. Problem z jej stosowaniem wynika z ekspozycji na promieniowanie oraz ceny badania. Dlatego w codziennej praktyce zdecydowanie częściej pomiar masy mięśniowej wykonuje się z zastosowaniem absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) oraz analizy bioimpedancji (BIA), zgodnie z wytycznymi EWGSOP [21, 22]. Zdania dotyczące rozbieżności w szacowaniu sarkopenii w tomografii komputerowej i przy użyciu absorpcjometrii są podzielone. Różnica ma wynikać z ograniczonej wiarygodności tej ostatniej techniki z powodu występowania wodobrzusza i obrzęków u chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Nowe kryteria diagnostyczne opracowane przez *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) pozwalają jednak oszacować niską masę mięśniową u pacjentów z wodobrzuszem poprzez wskaźnik *appendicular skeletal muscle index* (ASMI) [23, 24]. Wartość poniżej 2 odchyżeń standardowych od średniej wartości populacji referencyjnej jest uznawana za sarkopenię.

Punktem topograficznym w ocenie sarkopenii przy zastosowaniu tomografii komputerowej jest przekrój poprzeczny mięśni na wysokości trzeciego kręgu L3 kręgosłupa lędźwiowego, obszar obrazujący narządy trawne, podskórnię, mięśniową i trzewną tkankę tłuszczową oraz mięśnie okołokręgosłupowe i brzucha. Dobra korelacja obrazów przekroju lędźwiowego między tkanką tłuszczową a masą beztłuszczową, znormalizowana do wzrostu pacjenta w metrach kwadratowych umożliwia wyznaczenie wartości indeksu SMI (*skeletal muscle index*), czyli oszacowanie beztłuszczowej masy ciała. Poszczególne tkanki identyfikuje się i określa ilościowo, opierając się na ustalonych progach wyrażonych w jednostkach Hounsfielda (HU) w zakresie od -29 do 150 HU [25, 26]. Ocena sarkopenii w tomografii komputerowej w porównaniu z subiektywną globalną oceną stanu odżywienia (*subjective global assessment* – SGA) jest lepszym narzędziem w identyfikacji niedożywionych pacjentów.

Punkt odcięcia wskaźnika masy mięśniowej, traktowany jako niska masa mięśniowa, poniżej którego

zwiększa się śmiertelność na liście osób oczekujących na transplantację, wynosi dla mężczyzn $SMI < 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, a dla kobiet $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Mimo że płeć męska predysponuje do wystąpienia sarkopenii w marskości (61,6% vs 36%), kobiety dwukrotnie częściej umierają w oczekiwaniu na transplantację [5].

Siłę mięśniową szacuje się poprzez ocenę siły uścisku ręki przy użyciu dynamometru, z rekomendowanymi punktami odcięcia dla niskiej siły mięśniowej dla kobiet $< 16 \text{ kg}$, a dla mężczyzn $< 27 \text{ kg}$, natomiast funkcję mięśni oraz wydolność fizyczną i tolerancję wysiłku ocenia test 6-minutowego marszu (*6-minute walk test*) [27, 28]. Wynik poniżej 250 m z czułością 90% identyfikuje pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zgonu przed przeszczepieniem.

Przy uwzględnieniu w skali rokowniczej MELD-sarkopenia lub MELD- Na^+ zespół słabości ma wartość predykcyjną zwiększonej śmiertelności u pacjentów z MELD < 15 i MELD- $\text{Na} < 18$.

Dodanie chorym z sarkopenią dodatkowych punktów w skali MELD obrazuje ryzyko wystąpienia powikłań, pozwala wdrożyć działania poprawiające wydolność fizyczną i zapobiegające postępowi sarkopenii, co determinuje częstość występowania chorób towarzyszących i wpływa na rokowanie [29].

Każdy pacjent z przewlekłą chorobą wątroby powinien mieć wykonany komplet badań weryfikujących niedobory oraz oceniających stopień ciężkości niedożywienia.

Całkowita podaż energetyczna wynosząca 28–37,5 kcal/kg m.c./dobę, z rekomendowaną przez towarzystwa naukowe minimalną podażą 35 kcal/kg m.c. zapobiega progresji wyniszczenia (tab. 2).

Pacjenci z marskością wątroby mogą zużytkować nawet 1,8 g/kg m.c./dobę białek. Aktualną masę ciała należy dostosować do stopnia wodobrzusza. Przerwa w posiłkach nie powinna być dłuższa niż 4–6 godzin, z przekąską również w godzinach nocnych [30]. Zredukowana podaż energetyczna u pacjenta otyłego ma na celu redukcję masy ciała o 5–10% [31].

Sarkopenia nasila stopień powikłań związanych z encefalopatią, gdyż mięśnie szkieletowe poprzez zwiększoną syntezę glutaminy pełnią istotną funkcję w usuwaniu amoniaku.

U pacjentów z wywiadem encefalopatii dobową podaż białka, która nie może być mniejsza niż 1–1,5 g/kg m.c. z suplementacją białek roślinnych oraz rozgałęzionych aminokwasów, poprawia stan neuropsychiatryczny, a także zmniejsza ryzyko rozwoju encefalopatii.

Chorzy, którzy z różnych powodów nie mogą przyjmować adekwatnej diety drogą doustną, powinni być żywieni dojelitowo [32, 33].

TABELA 2. Zalecenia żywieniowe Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver – EASL*) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Odżywiania Klinicznego i Metabolizmu (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN*) dotyczące pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby

Podaż energetyczna	a) pacjent z BMI ≤ 30 kg/m ² : – podaż minimalna 35 kcal/kg m.c./dobę b) pacjenci otyli: – BMI 30–40 kg/m ² – 25–35 kcal/kg m.c./dobę – BMI > 40 kg/m ² – 20–25 kcal/kg m.c./dobę – podaż zredukowana do 500–800 kcal/dobę c) pacjenci z encefalopatią: – 30–35 kcal/kg m.c./dobę
Podaż białka	1,2–1,5 g/kg m.c./dobę – w encefalopatii 1–1,5 g/kg m.c. z przewagą białka roślinnego i rozgałęzionych aminokwasów – otyli 2 g/kg m.c./dobę
Mikroelementy i witaminy	suplementacja preparatami wielowitaminowymi, witaminą D ₃ (400–800 j.m./dobę; zalecane stężenie > 30 ng/ml), preparatami wapnia (1–1,5 g/dobę), magnezu i żelaza
Sód	a) nie mniej niż 60 mmol/dobę (ok. 2 g/dobę) b) zmniejszona podaż zalecana u pacjentów z wodobrzuszem
Błonnik	25–45 g/dobę

BMI – wskaźnik masy ciała.

Poza interwencją żywieniową kandydaci do przeszczepienia wątroby z zaawansowaną sarkopenią i zespołem słabości odnoszą ogromne korzyści z aktywności fizycznej. Wysiłek u pacjentów z marskością poprawia nie tylko szeroko pojętą kondycję zdrowotną, chociażby zmniejszając ryzyko wystąpienia powikłań zależnych od nadciśnienia wrotnego, lecz także wpływa korzystnie na stan psychiczny chorych oczekujących na transplantację [32–34]. Zgodnie z Instytutem Medycyny wydolność fizyczna jest stanem dobrostanu z małym ryzykiem przedwczesnych problemów zdrowotnych i wystarczającą energią do wykonywania różnych form aktywności fizycznej. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby wydolność fizyczną w różnym stopniu ograniczają powikłania dekompenсации przewlekłej choroby.

Wytyczne Amerykańskiego (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver – EASL*) nawiązują do rekomendacji profesjonalnych stowarzyszeń, takich jak Amerykański Kolegium Medycyny Sportowej (*American College of Sports Medicine*) czy Departament Zdrowia i Opieki Społecznej Stanów Zjednoczonych, agencji rządowej przy amerykańskim Ministerstwie Zdrowia [32–35].

Dla osób dorosłych i starszych zalecają one ćwiczenia aerobowe, oporowe i zwiększające elastyczność o umiarkowanej aktywności. Trening powinien trwać nie krócej niż 150 minut tygodniowo, optymalnie 150–300 minut, z dzienną aktywnością 30–60 minut, jednorazowo co najmniej 10 minut. Ćwiczenia nale-

ży odpowiednio dostosować dla pacjentów z zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi, wywiadem częstych upadków i upośledzoną sprawnością ruchową. Osoby z dwoma lub więcej typowymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, takimi jak cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, nikotynizm czy schyłkowa niewydolność wątroby, przed rozpoczęciem bardziej intensywnego wysiłku fizycznego powinny przejść ocenę medyczną pod kątem chorób sercowo-płucnych.

Ćwiczenia aerobowe, takie jak jazda na rowerze, spacer, jogging lub pływanie, mają szczególne znaczenie dla poprawy całkowitej sprawności fizycznej i wytrzymałości sercowo-oddechowej, natomiast trening oporowy pomaga odwrócić powikłania sarkopenii, poprawia siłę i równowagę oraz korzystnie wpływa na gęstość mineralną kości. Choć dane dotyczące dostosowania obciążeń wagowych u pacjentów z żylakami przełyku nie są jasno określone, zaleca się, by obciążenia nie przekraczały 0,5–1 kg. Ćwiczenia usprawniające równowagę oraz rozciągające zwiększają zakres ruchu, odwracają stan zespołu słabości i są wskazane przed rozpoczęciem ćwiczeń aerobowych i oporowych.

Ćwiczenia wytrzymałościowe i oporowe u pacjentów z marskością wątroby mogą zmniejszać aktywność miostatyn, co korzystnie wpływa zarówno na zwiększenie masy mięśniowej, jak i poprawę funkcji mięśni potwierdzoną testem 6-minutowego marszu [36].

Podsumowując, sarkopenia w marskości wątroby pogarsza rokowanie, negatywnie wpływa na jakość życia oraz zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań śmiertelnych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
2. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059-164.
3. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013; 3: 346-50.
4. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 619-35.
5. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017; 23: 625-33.
6. So B, Kim HJ, Kim J. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res* 2014; 3: 172-9.
7. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019; 54: 845-59.
8. Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, et al. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013; 280: 4131-48.
9. Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 915-25.
10. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 968-75.
11. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 492-8.
12. Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, et al. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2016; 226: 137-46.
13. Dasarthy S, Merli M. Sarcopenia, from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 1232-44.
14. Kim G, Kang SH, Kim MY, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186990.
15. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hep Intl* 2018; 12: 377-86.
16. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-95.
17. Meeks AC, Madill J. Sarcopenia in liver transplantation: a review. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 22: 76-80.
18. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, et al. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3330-46.
19. Kim JH, Cho JJ, Park YS. Relationship between sarcopenic obesity and cardiovascular disease risk as estimated by the Framingham Risk Score. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 264-71.
20. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014; 33: 737-48.
21. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, et al. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. *Am J Roentgenol* 2015; 205: W255-W266.10.2214/AJR.15.14635
22. Lindqvist C, Brismar TB, Majeed A, et al. Assessment of muscle mass depletion in chronic liver disease: dual-energy x-ray absorptiometry compared with computed tomography. *Nutrition* 2019; 61: 93-8.
23. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. For Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017; 23: 625-33.
24. Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, et al. Diagnosing sarcopenia in male patients with cirrhosis by dual-energy X-ray absorptiometry estimates of appendicular skeletal muscle mass. *J Parenter Enter Nutr* 2018; 42: 24-36.
25. Engelke K, Museyko O, Wang L, et al. Quantitative analysis of skeletal muscle by computed tomography imaging – state of the art. *J Orthop Translat* 2018; 15: 91-103.
26. Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, et al. Objective radiological assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013; 95: 617-22.
27. Mentiplay BF, Perraton LG, Bower KJ, et al. Assessment of Lower Limb Muscle Strength and Power Using Hand-Held and Fixed Dynamometry: A Reliability and Validity Study. *PLoS One* 2015; 10: e0140822.
28. Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, et al. Handgrip strength adds more prognostic value to the model for end-stage liver disease score than imaging based measures of muscle mass in men with cirrhosis. *Liver Transplant* 2019; 25: 1480-7.
29. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e102.
30. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 179-90.
31. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, et al. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3330-46.
32. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2019; 70: 172-93.
33. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montano-Loza AJ, et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018; 24: 122-39.
34. Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018; 69: 1164-77.
35. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016; 63: 1026-40.
36. Aamann L, Dam G, Rinnov A, et al. Physical exercise for people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CDO12678.

PRACA POGLĄDOWA

Gastropatia wrotna. Czy nadal stanowi problem kliniczny?

Portal hypertensive gastropathy. Is it still a clinical problem?

Dariusz Wasiak

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego
i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny**ADRES DO KORESPONDENCJI:** dr n. med. Dariusz Wasiak, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego
i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: dariusz.wasiak@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Gastropatia wrotna nadciśnieniowa (PHG) jest przedmiotem intensywnego zainteresowania klinicystów i endoskopistów. Rozpoznanie PHG ustala się endoskopowo na podstawie charakterystycznych zmian w błonie śluzowej żołądka. Nie ma wyraźnie udokumentowanych dowodów na jej patologię, historię naturalną i zaawansowane metody leczenia, jednak jest nierozdzielnie związana z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku i to z tego powodu stanowi istotny problem kliniczny.

SŁOWA KLUCZOWE: gastropatia wrotna nadciśnieniowa, nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, krwawienie.

ABSTRACT

Portal hypertensive gastropathy (PHG) is a topic of intense interest to clinicians and endoscopists. PHG refers to a wide range of distinct gastric lesions that appear in the gastric mucous membrane. There is no clear documented evidence about its pathology, natural history, and advanced treatment methods. However, it is strongly associated with portal hypertension and esophageal varices, which is why it is a significant clinical problem.

KEY WORDS: portal hypertensive gastropathy, portal hypertension, esophageal varices, bleeding.

Gastropatia wrotna nadciśnieniowa (*portal hypertensive gastropathy* – PHG) jest częstym objawem endoskopowym u pacjentów z marskością wątroby i stanowi istotną przyczynę krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [1]. Trudno ocenić skalę problemu ze względu na różne definicje i klasyfikacje, a także znaczne endoskopowe i histologiczne niezgodności między obserwatorami [2, 3]. W związku z powyższym częstość występowania PHG u pacjentów z marskością wątroby zgłaszana we wcześniejszych badaniach mieści się w granicach od 20% do 98%. Podwyższone ciśnienie w układzie wrotnym indukuje zmiany lokalnej hemodynamiki. Hiperkinetyczne krążenie wywołane nadciśnieniem wrotnym charakteryzuje się zwiększonym oporem przepływu wewnątrzwątrobowego, zwiększonym przepływem trzewnym oraz zwiększonym całkowitym przepływem żołądkowym. Zaburzona hemodynamika krążenia żołądkowego prowadzi do aktywacji różnych cytokin

i czynników wzrostu, co z kolei może pośredniczyć w niektórych zmianach obserwowanych w gastropatii wrotnej. Konsekwencją zachodzących procesów jest wystąpienie krążenia obocznego i zastój krwi w żołądku, który powoduje uszkodzenie jego ścian. Błona śluzowa żołądka wskutek gastropatii ma zwiększoną podatność na substancje toksyczne i gorzej się goi.

U chorych z gastropatią wrotną zaobserwowano podwyższoną aktywność czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Jest to cytokina, która reguluje powstawanie tlenku azotu (NO) – silnego środka rozszerzającego naczynia. Wzrost syntezy NO powoduje rozszerzenie naczyń włosowatych i nadprodukcję nadtlenoazotynów (ONOO⁻). Wolne rodniki azotowe uszkadzają mitochondria, co prowadzi do zmniejszenia syntezy energii ATP, przewlekłych stanów zapalnych oraz autoimmunopatii, zaburzeń metabolicznych, a także stresu oksydacyjnego, które zaburzają funkcjonowanie wielu narządów.

Stwierdzono, że przeciwiało anty-TNF- α zmniejsza aktywność syntazy NO w żołądku i normalizuje przepływ krwi w żołądku.

Większość pacjentów z PHG nie ma objawów choroby, jednak duża liczba chorych ma objawy związane z przewlekłym krwawieniem z przewodu pokarmowego i przewlekłą anemią z powodu utraty krwi lub niedoboru żelaza. U mniejszego odsetka pacjentów występują oznaki aktywnego krwawienia z przewodu pokarmowego. Ocenia się, że przewlekłe krwawienie w PHG stwierdza się u 3% do 60% pacjentów [4–6]. Najczęściej stosowaną definicją przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego jest zmniejszenie się stężenia hemoglobiny o 2 g/dl w ciągu 6 miesięcy bez cech ostrego krwawienia i bez stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [7]. Inne definicje obejmują obecność niedokrwistości z niedoboru żelaza z dodatnim wynikiem badania krwi utajonej w kale [6].

Ostre krwawienie z przewodu pokarmowego stwierdza się rzadziej. Częstość jego występowania u pacjentów z marskością wątroby wynosi od 2% do 12%. Większość tych przypadków jest spowodowana ciężkim PHG (90–95%) [4, 8]. Rozpoznanie ostrego krwawienia w przebiegu PHG ustala się na podstawie badania endoskopowego, podczas którego stwierdza się aktywny krwotok ze zmian PHG lub obecne są skrzepy nad tymi zmianami. Niezmiennie rzadko w badaniu endoskopowym nie ma cech aktywnego lub przebytego krwawienia, ale występuje obniżenie poziomu hemoglobiny. W związku z powyższym o przebyłym ostrym krwawieniu mówimy, gdy występuje nadciśnienie wrotne z typowymi zmianami w żołądku i nie zostało zidentyfikowane inne źródło krwawienia po pełnej ocenie przewodu pokarmowego [9].

Drugą częstą przyczyną krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego jest ektazja części przedodźwiernikowej żołądka (*gastric antral vascular ectasia* – GAVE). Obraz endoskopowy może przypominać ten występujący w PHG, jednak jest to inna jednostka chorobowa. Opisuje się ognistoczerwone zmiany, przylegające do nich stare skrzepy oraz rozproszone miejsca obfitego krwawienia [10]. W 1984 r. Jabbari i wsp. wprowadzili do piśmiennictwa określenie „żołądek arbuzowaty” jako klasyczną prezentację endoskopową GAVE [11]. U 30–66% chorych z GAVE rozpoznaje się marskość wątroby. Oszacowanie częstości występowania żołądka arbuzowatego u pacjentów z marskością wątroby jest trudne z powodu małej częstości występowania GAVE oraz problematycznej interpretacji obrazu endoskopowego u chorych z rozległą gastropatią wrotną lub nakładaniem się gastropatii wrotnej na GAVE. Pomimo podobnego obrazu klinicznego ich patofizjologia, cechy endoskopowe i sposoby leczenia są różne. Patome-

chanizm GAVE jest nadal nieznany. W odróżnieniu od gastropatii wrotnej, GAVE nie wykazuje związku z nadciśnieniem wrotnym, a przeszczepienie wątroby nie powoduje całkowitego wycofania się zmian naczyniowych [12]. Patofizjologia GAVE wiąże się z lokalnymi zmianami w błonie śluzowej żołądka. Wydaje się, że główną rolę w rozwoju żołądka arbuzowatego odgrywają działające lokalnie substancje wazoaktywne. Postępowanie ma na celu zmniejszenie utraty krwi za pomocą metod endoskopowych. Patofizjologia PHG jest związana z nadciśnieniem wrotnym, a postępowanie ma na celu jego zmniejszenie. Dlatego ważne jest, aby różnicować GAVE i PHG, ponieważ opcje terapeutyczne w tych schorzeniach są różne.

Rozpoznanie PHG ustala się w trakcie badania endoskopowego. W klasycznym obrazie endoskopowym widoczna jest mozaikowatość błony śluzowej, przypominająca skórę węża. Zmiany te odzwierciedlają poszerzone kapilary błony śluzowej bez cech zapalenia. Najczęstszą lokalizacją PHG jest proksymalny żołądek (trzon i dno) [13, 14].

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami u każdego chorego z marskością wątroby w chwili ustalenia rozpoznania powinno być wykonane badanie endoskopowe.

W diagnostyce stosuje się również endoskopię kapsułkową, która w porównaniu z gastroskopią cechuje się czułością rzędu 74% i swoistością rzędu 83% [15]. W innym badaniu stwierdzono, że skuteczność diagnostyczna endoskopii kapsułkowej w trzonie żołądka jest znacznie większa niż w dnie (odpowiednio 100% vs 48%) [16]. Dowodzi to większej roli kapsułki w ocenie enteropatii jelita cienkiego.

W klasyfikacji PHG przyjęto konsensus Baveno III, w którym wyróżniono dwa stopnie choroby:

- łagodny – gdy jedyną zmianą jest mozaika ze „skórą węża”,
- ciężki – gdy oprócz mozaiki widoczne są płaskie lub wypukłe czerwone lub czarno-brązowe plamy i/lub gdy występuje aktywne krwawienie [17].

Istnieją rozbieżności, czy stopień zaawansowania PHG zależy od stopnia nasilenia nadciśnienia wrotnego i obecności żylaków przełyku. Jednak ze względu na fakt, że skuteczne leczenie nadciśnienia wrotnego – farmakologiczne lub operacyjnie (TIPS, zespolenie wrotno-systemowe, przeszczepienie wątroby) – niweluje nadciśnienie wrotne wraz z żylakami oraz leczy PHG, stwierdza się korelację między stopniem zaawansowania PHG i nadciśnienia wrotnego [18, 19].

Poza marskością wątroby PHG może występować u chorych z niemartwiczym włóknieniem wrotnym (*non-cirrhotic portal fibrosis* – NCPF), pozawątrobową niedrożnością żyły wrotnej, w chorobie zarostowej żył wątrobowych oraz schistosomatozie [20–22].

Częstość występowania i stopień zaawansowania PHG są jednak istotnie wyższe w marskości wątroby. Nie stwierdzono zależności między wystąpieniem PHG a przyczyną marskości wątroby [2, 23]. Wykazano jednak korelację między wystąpieniem PHG a stopniem zaawansowania marskości wątroby mierzonej w skali Childa-Pugha lub MELD. Wrotna gastropatia nadciśnieniowa występuje znacznie częściej w stopniu B lub C w skali Childa-Pugha w porównaniu ze stopniem A. Również pacjenci z marskością wątroby bez żylaków przełyku z ciężką postacią PHG istotnie częściej byli w stopniu C niż pacjenci z łagodnym PHG [24, 25].

Najważniejszą wartością kliniczną dla procesu leczenia jest zależność między stopniem zaawansowania PHG a obecnością i wielkością żylaków przełyku [26]. Krwawienie z żylaków przełyku jest poważnym powikłaniem nadciśnienia wrotnego, odpowiedzialnym za 70% wszystkich krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych na marskość wątroby. Żylaki przełyku występują u ok. 40% chorych z wyrównaną i u ok. 60% pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Częstość krwawień u pacjentów z żylakami wynosi 4–15% rocznie i zależy od takich czynników, jak: zaawansowanie choroby wątroby, wielkość żylaków, występowanie znamion zagrażającego krwawienia na żylakach i wysokość ciśnienia wrotnego.

Wprowadzenie nowych metod terapeutycznych i standardów postępowania pozwoliło na zmniejszenie 6-tygodniowej śmiertelności w ciągu ostatnich 30 lat z 50% do ok. 20%. Krwawienie z żylaków przełyku w dalszym ciągu jest stanem zagrożenia życia. Ryzyko nawrotów krwawień sięga 70%, przy czym większość nawrotów zachodzi już w pierwszych 6 miesiącach po pierwszym krwotoku i jest przyczyną zgonu w 30% tych przypadków [27, 28].

Leczenie nadciśnienia wrotnego jest postępowaniem kompleksowym – leczymy chorobę podstawową oraz objawy. Jeżeli terapia choroby podstawowej jest zróżnicowana, zależna od przyczyny, to leczenie objawowe sprowadza się do zmniejszenia wartości HPVG poniżej 12 mm Hg lub powyżej 20% wartości wyjściowej. Redukcja wartości HPVG powoduje ryzyko krwawienia z żylaków przełyku [28].

Gastropatia wrotna nierozzerwalnie wiąże się z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku. Terapia i profilaktyka są jednakowe.

Leczenie objawowe nadciśnienia wrotnego i jego powikłań obejmuje głównie terapię krwotoków z przewodu pokarmowego. Ważne jest również prowadzenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej mających na celu zmniejszenie liczby incydentów krwawień.

Złotym standardem leczenia i profilaktyki krwawienia z przewodu pokarmowego jest obecnie endo-

skopia. W tym celu wykorzystuje się wiele technik, takich jak zakładanie podwiązek lub endopętli (EBL), skleroterapia (EVS), ewentualnie EVS/EBL, skleroterapia za pomocą *N*-butylo-cyanoakrylatu, B-RTO (*balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*), wsteczna obliteracja żylaków żołądka (TJO) z dostępu przez żyły szyjne. Przy krwawieniu ze śluzówek przewodu pokarmowego znajdują zastosowanie: termokoagulacja, fotokoagulacja, skleroterapia i klipsowanie.

Leczenie krwawienia z żylaków przełyku i żołądka jest procesem wieloetapowym. Chorzy wymagają zwykle intensywnego nadzoru z częstym pomiarem parametrów życiowych, takich jak ciśnienie tętnicze, tętno i ocena diurezy, liczba wymiotów i stolców. W pierwszej kolejności należy wyrównać zaburzenia krążeniowo-oddechowe, uzupełnić ubytek krwi (masa krwinkowa, osocze antyhemofilowe) i utrzymać stężenie hemoglobiny między 7 a 8 g/dl (Ht 24%) w zależności od takich czynników, jak choroby towarzyszące, wiek, stan hemodynamiczny i krwawienie. Powinno się skorygować występujące zaburzenia krzepnięcia. Należy dążyć do ewakuacji krwi z przewodu pokarmowego (założenie sondy, lewatywy), głównie jako ptofilaktyki encefalopatii. Standardem wg konsensusu Baveno IV jest antybiotykoterapia chinolonami lub cefalosporiną w pierwszym wyborze [1]. W przypadkach uzasadnionych, takich jak ciężki stan, encefalopatia wątrobową, duże ryzyko zachłyśnięcia, konieczna jest intubacja dotchawicza w celu zabezpieczenia dróg oddechowych. Nadrzędnym celem terapeutycznym jest zahamowanie krwawienia w czasie nie dłuższym niż 5 dni poprzez stosowanie środków farmakologicznych i metod endoskopowych.

Farmakoterapia krwawienia z żylaków przełyku i żołądka ma na celu obniżenie ciśnienia w zlewisku żyły wrotnej [29, 30]. Leki naczynioruchowe obniżają ciśnienie w żylakach wskutek zmniejszenia przepływu krwi. Można je podawać już przy podejrzeniu krwotoku, a po uzyskaniu stabilizacji krążeniowo-oddechowej należy wykonać natychmiastową endoskopię. Lekami pierwszego wyboru są:

- Glypressin (terlipresyna) – bolus 2 mg/4 godziny przez 48 godzin, potem ciągła infuzja 1 mg/4 godziny do 5 dni,
- oktreotyd – bolus 50 µg, ciągła infuzja 25 lub 50 µg/godzinę,
- somatostatyna – bolus 250 µg do 3 razy przez 1 godzinę, jeśli trwa krwotok.

Leczeniem z wyboru w krwotokach z żylaków przełyku jest natychmiastowa endoskopia, która umożliwia założenie podwiązek (EBL). Mniej skuteczna jest skleroterapia (EVS), stosowana głównie w profilaktyce krwawienia. Skuteczność endoskopii w tamowaniu krwawienia z żylaków przełyku wynosi 80–90%.

Nie zawsze metody farmakologiczne i endoskopowe przynoszą zamierzony skutek. Nadal w użyciu są sondy Sengstakena-Blakemore'a i Lintona-Nachlasa. Są one jednak źle tolerowane przez pacjentów i mogą być utrzymywane do 24 godzin. Alternatywą są samorozprężające się stenty przełykowe, które mogą zastąpić sondę Sengstakena, możliwe do utrzymania w przełyku do 14 dni [31].

Kolejną metodą doraźnie ratującą życie chorym po niepowodzeniu terapii farmakologicznej i endoskopowej jest założenie przezskórnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS). W porównaniu z chirurgicznymi metodami leczenia ostrego krwawienia z żyłaków przełyku TIPS obarczony jest mniejszą śmiertelnością, jednak nie jest wolny od powikłań. U 39% pacjentów dochodzi do rozwoju encefalopatii, a u 62% do nawrotu krwotoku w ciągu 2-letniej obserwacji. W związku z tym u chorych w grupie C wg Childa-Pugha należy rozważyć przeszczepienie wątroby w trybie pilnym lub przyspieszonym.

Metody chirurgiczne, takie jak zespolenia wrotno-układowe czy transsekcja przełyku, są obecnie rzadziej wykonywane.

Podczas pierwotnej i wtórnej profilaktyki PHG i krwawień z żyłaków przełyku dążymy głównie do obniżenia wartości HVP, przede wszystkim stosując dietę niskosodową. Leczenie farmakologiczne jest wielowymiarowe. Zaleca się przewlekłe podawanie spironolaktonu w niewielkich dawkach (25–50 mg/dobę). Działa on nie tylko moczopędnie, lecz także przyczynia się do zmniejszenia wodobrzusza. Zmniejsza poziomy czynnika wzrostu śródbłonna naczyń osocza (VEGF), hamując angiogenezę. Zmniejsza również syntezę cytokin prozapalnych, w tym TNF- α [32, 33]. Skuteczność spironolaktonu zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu nieselektywnych β -adrenolityków (*non-selective β blockers* – NSBB).

Nieselektywne β -adrenolityki zmniejszają ciśnienie wrotne przez blokadę receptorów zarówno β_1 -, jak i β_2 -adrenergicznych. Blokada receptorów β_1 -adrenergicznych zmniejsza przepływ wrotny przez zmniejszanie częstości akcji i rzutu serca, podczas gdy skutkiem blokady receptorów β_2 -adrenergicznych jest brak przeciwstawienia się skurczowi naczyń, zależnego od pobudzenia receptorów β -adrenergicznych, co zmniejsza przepływ wrotny. Stosuje się propranolol (dawka 40–400 mg/dobę), nadolol (dawka 40–160 mg/dobę), timolol (dawka 20–160 mg/dobę) oraz nowsze leki – nipridilol i karwedilol.

Obecnie w profilaktyce wystąpienia pierwszego krwotoku rekomendowane jest zarówno przewlekłe stosowanie NSBB, jak i okresowo powtarzane zabiegi endoskopowe – opaskowanie żyłaków przełyku (EVL).

TIPS i metody chirurgiczne skutecznie zmniejszają nadciśnienie wrotne i HVP, jednak z uwagi na nasilenie encefalopatii wrotnej nie są zalecane w profilaktyce pierwotnej. Spośród metod chirurgicznych najlepszą i najskuteczniejszą metodą profilaktyki i leczenia jest przeszczepienie wątroby, jednak istnieją pewne ograniczenia. Po pierwsze – mała liczba tych procedur spowodowana jest głównie niedoborem dawców, a po drugie – nie wszyscy pacjenci klinicznie nadają się do wykonania tej procedury.

Profilaktyka wtórna PHG i krwawienia z żyłaków przełyku opiera się na tych samych zasadach co profilaktyka pierwotna.

Podsumowując, PHG nie jest chorobą jednorodną, nierozdzielnie związaną z nadciśnieniem wrotnym i żyłakami przełyku. Jest objawem marskości wątroby i stanowi istotną przyczynę krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego zarówno przewlekłego, jak i ostrego. Ze względu na różne poglądy wśród lekarzy okazuje się trudna do zdefiniowania i sklasyfikowania. Nadal jednak jest rozpoznawana i stwarza problemy terapeutyczne, głównie z uwagi na ciężkie powikłania w postaci krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jedynie zmniejszenie się liczby rozpoznanych marskości wątroby może spowodować, że gastropatia wrotna przestanie być problemem klinicznym. Taką nadzieję dają szczepienia na wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B) oraz nowe, skuteczniejsze leczenie WZW typu B i C.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–52.
2. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2973–8.
3. Bella MR, Casas M, Vergara M, et al. Utility of histology for the diagnosis of portal hypertensive gastroenteropathy. Concordance between the endoscopic image and gastrointestinal biopsies. Role of the CD34 marker. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 42: 150–6.
4. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1959–65.
5. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2888–93.
6. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337: 1431–4.

7. Portal Hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. de Franchis R (ed.). Blackwell Science, Oxford 1996.
8. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990; 99: 1558-64.
9. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 281-95.
10. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with venocapillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 118-23.
11. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-70.
12. Vincent C, Pomier-Layrargues G, Dagenais M, et al. Cure of gastric antral vascular ectasia by liver transplantation despite persistent portal hypertension: a clue for pathogenesis. *Liver Transpl* 2002; 8: 717-20.
13. Cales P, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: comparison of intracenter and intercenter observer variability. *Gastroenterology* 1990; 99: 1189.
14. Vigneri S, Termini R, Piraino A, et al. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological, and clinical correlations. *Gastroenterology* 1991; 101: 472-8.
15. de Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008; 47: 1595-603.
16. Aoyama T, Oka S, Aikata H, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 511-6.
17. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
18. Merkel C, Schipilliti M, Bighin R, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a haemodynamic study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 269-74.
19. Kim MY, Choi H, Baik SK, et al. Portal hypertensive gastropathy: correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3561-67.
20. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 34.
21. Pan WD, Xun RY, Chen YM. Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors. *Hepatobiliary Pancreatic Dis Int* 2002; 1: 527-31.
22. Chaves DM, Sakai P, Mucenic M, et al. Comparative study of portal hypertensive gastropathy in schistosomiasis and hepatic cirrhosis. *Endoscopy* 2002; 34: 199-202.
23. Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, et al. Frequency of portal hypertensive gastropathy and its relationship with biochemical, haematological and endoscopic features in cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21: 723-6.
24. De Lisi S, Peralta S, Arini A, et al. Oesophagogastrroduodenoscopy in patients with cirrhosis: extending the range of detection beyond portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 48-53.
25. Zardi EM, Ghittoni G, Margiotta D, et al. Portal hypertensive gastropathy in cirrhotics without varices: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 91-6.
26. Zardi EM, Uwechie V, Gentilucci UV, et al. Portal diameter in the diagnosis of esophageal varices in 266 cirrhotic patients: which role? *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 506-11.
27. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: a meta-analysis of randomized trials of non-surgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 59-70.
28. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
29. Moitinho E, Planas R, Banares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712-8.
30. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S312-7.
31. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008; 10: 2149-52.
32. Hsu SJ, Wang SS, Huo TI, et al. The impact of spironolactone on the severity of portal-systemic collaterals and hepatic encephalopathy in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 355: 117-24.
33. Luo W, Meng Y, Ji HL, et al. Spironolactone lowers portal hypertension by inhibiting liver fibrosis, ROCK-2 activity and activating NO/PKG pathway in the bile-duct-ligated rat. *PLoS One* 2012; 7: e34230.

PRACA POGLĄDOWA

Hiperurykemia a choroby wątroby

Hyperuricemia and liver diseases

Justyna Domienik-Karłowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum
Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Justyna Domienik-Karłowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, e-mail: jdomienik@o2.pl

STRESZCZENIE

Pomimo rozbieżności w definiowaniu hiperurykemii (5–6,8 mg/dl) należy zwrócić uwagę na zależność pomiędzy kwasem moczowym a chorobami wątroby. Niewątpliwie hiperurykemia jest efektem nadprodukcji kwasu moczowego w wątrobie w wyniku stosowania diety bogatej w puryny lub fruktozę, defektów genetycznych, czynników środowiskowych, zaburzeń metabolicznych lub nadprodukcji endogennej. Ponadto jest jednym z elementów zespołu metabolicznego, którego wątrobowym obrazem jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Nie można pominąć również znaczenia hiperurykemii w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

SŁOWA KLUCZOWE: hiperurykemia, kwas moczowy, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, choroby wątroby.

ABSTRACT

Despite the differences in the definition of hyperuricemia (5–7 mg/dl), the relationship between uric acid and liver disease should be noted. Undoubtedly, hyperuricemia is the effect of overproduction of uric acid in the liver as a result of a purine/fructose rich diet, as a result of genetic defects/environmental factors, metabolic disorders or endogenous overproduction. In addition, it is one of the elements of the metabolic syndrome, which the liver picture is non-alcoholic fatty liver disease. The importance of hyperuricemia in the course of hepatitis C virus infection cannot be overlooked.

KEY WORDS: hyperuricemia, uric acid, non-alcoholic fatty liver disease, liver diseases.

WSTĘP

Definicje hiperurykemii przyjęte w opublikowanych badaniach różnią się znacząco między sobą, co powoduje, że dane dotyczące hiperurykemii oraz zależności pomiędzy stężeniem kwasu moczowego (UA) a innymi chorobami są wielokrotnie trudne do interpretacji i niespójne [1].

Wiele dokumentów wskazuje, że optymalne docelowe stężenie UA wynosi 6 mg/dl (360 µmol/l), a wartość 6 mg/dl stanowi punkt odcięcia dla hiperurykemii. Badanie PAMELA potwierdziło oczekiwane stężenie UA na poziomie 5 mg/dl dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [2]. Z tego powodu, opierając się na europejskim konsensusie ekspertów, należy rozważyć docelowe stężenie UA < 5 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których występują co najmniej dwa z następujących

czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar lub zawał mięśnia sercowego, przewlekła choroba nerek, a u pacjentów bez tych czynników ryzyka – 6 mg/dl. Warto zwrócić uwagę na powyższe punkty odcięcia, zwłaszcza w przypadku pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), tj. niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL) lub niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), postrzeganą jako wątrobowy obraz zespołu metabolicznego [zespół metaboliczny rozpoznaje się na podstawie obwodu talii, wartości ciśnienia tętniczego (nadciśnienie tętnicze), glikemii na czczo (cukrzyca typu 2), stężenia trójglicerydów w surowicy, stężenia frakcji HDL cholesterolu] [1, 3]. Takie korelacje z występowaniem innych chorób „metabolicznych” powodują, że w subiektywnej ocenie autora docelo-

wym stężeniem UA u pacjentów z NASH powinno być < 5 mg/dl, a u pozostałych pacjentów z chorobami wątroby 6 mg/dl.

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na związek między podwyższonym stężeniem UA a występowaniem nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego, cukrzycy, choroby wieńcowej i zawału serca, miażdżycy tętnic szyjnych i przewlekłej choroby nerek [3–5]. Nadmierna aktywność oksydazy ksantynowej, enzymu uczestniczącego w produkcji UA, jest związana z uszkodzeniem śródbłonna, stymulacją układu renina–angiotensyna oraz zmniejszeniem śródbłonkowego wydzielania tlenu azotu. Przyczynia się to do uszkodzenia tętniczek doprowadzających, zwężenia naczyń nerkowych, stymulacji procesów zapalnych oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego (ryc. 1) [1, 5]. Wykazano również związek między stężeniem UA a migotaniem przedsionków, otyłością, opornością na insulinę, zespołem metabolicznym i dyslipidemią [5–7].

ELEMENTY METABOLIZMU KWASU MOCZOWEGO

Związek pomiędzy hiperurykemią a chorobami wątroby nie jest jednoznacznie opisany. Bez wątpienia podwyższone stężenie UA jest efektem diety bogatej w puryny [8] oraz we fruktozę [9], czynników genetycznych i środowiskowych [10], zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub w większości przypadków jego upośledzonego wydalania [11] (ryc. 1) [1]. Na syntezę UA wpływają głównie syntetaza fosforybozylpifosforanowa oraz szlak purynowy, na który z kolei oddziałuje fosforybozyltransferaza hipoksantynoguaninowa [11]. Fruktoza przede wszystkim powoduje obniżenie stężenia ATP (degradację ATP do AMP), co prowadzi do wzrostu produkcji i uwalniania UA [11]. Stężenie UA wzrasta zatem w krótkim czasie po wlewie fruktozy [12]. Ponadto synteza *de novo* puryn jest przyspieszona, co jeszcze bardziej zwiększa produkcję UA. Wiele publikacji naukowych wskazuje na powiązanie zwiększonego stężenia UA z NAFLD, która jest elementem zespołu metabolicznego, oraz przewlekłym zapaleniem wątroby.

ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WYSTĘPOWANIEM HIPERURYKEMII A NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBA WĄTROBY

Jak wspomniano wyżej, w badaniach eksperymentalnych wykazano, że fruktoza indukuje stłuszczenie wątroby, pośrednio poprzez wytwarzanie UA podczas metabolizmu fruktozy, a bezpośrednio poprzez indukcję stresu oksydacyjnego w mitochondriach i upośledzenie produkcji ATP. Źródła fruktozy mogą być

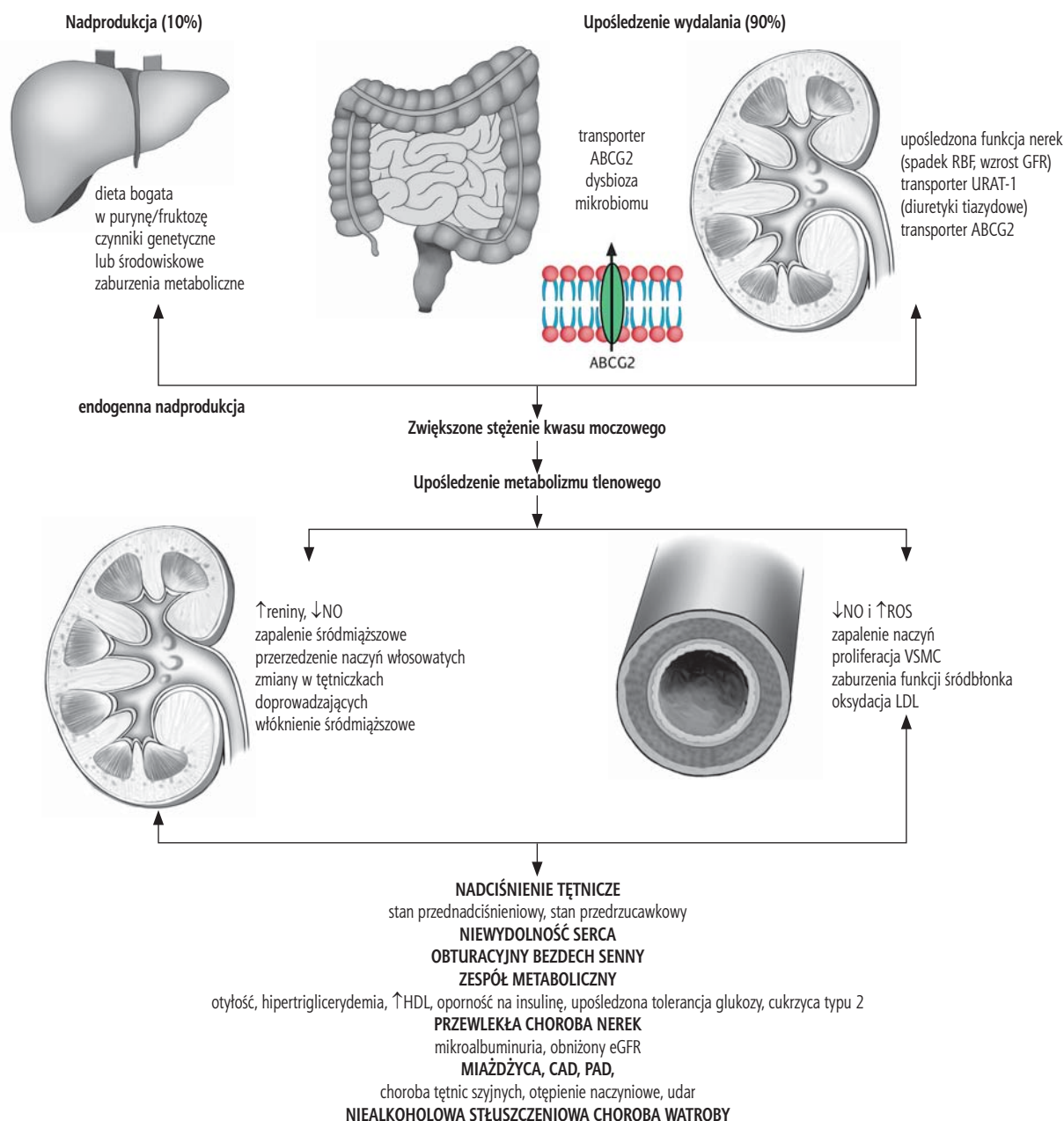
egzogenne lub endogenne – wątrobowe, gdzie z glukozy z udziałem reduktazy aldozowej powstaje sorbitol, który pod wpływem dehydrogenazy sorbitolu zamienia się we fruktozę. Warto zwrócić uwagę na niewielką ekspresję reduktazy aldozowej w wątrobie, jakkolwiek diety bogatocukrowe oraz o wysokiej zawartości soli mogą indukować ekspresję reduktazy aldozowej w wątrobie, co sprzyja endogennej produkcji fruktozy i zależnie od niej NAFLD. Znaczenie tego odkrycia potwierdzają badania wykazujące, że hamowanie AR chroni myszy z cukrzycą typu 2 (db db) przed rozwojem stłuszczenia wątroby [13, 14]. Co więcej, w badaniach eksperymentalnych stymulowana przez UA ekspresja reduktazy aldozowej zarówno w hodowanych hepatocytach (komórki HepG2), jak i w wątrobie szczurów z hiperurykemią była związana z endogenną produkcją fruktozy i akumulacją triglicerydów poprzez stres oksydacyjny indukowany UA [15] i stymulację czynnika jądrowego czynnika transkrypcji aktywowanych komórek T 5 (NFAT5). Kwas moczowy nasilał także działanie podwyższonego stężenia glukozy, aby stymulować gromadzenie się triglicerydów w wątrobie. Szczury z hiperurykemią wykazywały podwyższoną ekspresję reduktazy aldozowej w wątrobie, endogenną kumulację fruktozy i nagromadzenie tłuszczu, które było znacznie zmniejszone przez jednoczesne podawanie allopurinolu [13]. Hiperurykemia jest zatem skorelowana z wystąpieniem hipertriglicydemii i NAFLD, co wtórnie indukuje rozwój NASH [13].

Również Lee i wsp. w wielowymiarowej analizie regresji logistycznej udowodnili niezależną relację pomiędzy stężeniem UA a NAFLD, występującą nawet po skorygowaniu o stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) i wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP) [16].

W praktyce klinicznej w kilku pracach zaobserwowano związek między stężeniem UA w surowicy a cechami klinicznymi i histologicznymi NAFLD.

ZAAWANSOWANIE CHOROBY – CZY ZMNIEJSZENIE STĘŻENIA KWASU MOCZOWEGO MOŻE POMÓC?

Inhibitory oksydazy ksantynowej, w szczególności allopurinol, są leczeniem z wyboru obniżającym stężenie UA. Allopurinol ma silne działanie przeciwutleniające, hamujące produkcję reaktywnych form tlenu, potencjalnie wpływając ochronnie na funkcję śródbłonna naczyń oraz zmniejszając nasilenie stanu zapalnego. W badaniach prospektywnych wykazano jego korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, udaru mózgu oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej. W badaniach obserwacyj-



RYCINA 1. Zaadoptowano z [1], ze zmianami. Patofizjologiczne zagadnienia dotyczące hiperurykემii oraz jej wpływ na choroby układu sercowo-naczyniowego i nerkowego

ABCG2 – kaseta wiążąca ATP transportera wielolekowego, CAD – choroba wieńcowa, eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, HDL – lipoproteiny o dużej gęstości, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, NO – tlenek azotu, PAD – choroba tętnic obwodowych, ROS – wolne rodniki tlenowe, RBF – nerkowy przepływ krwi, URAT-1 – transporter kwasu moczowego 1, VSMC – komórki mięśniówki gładkiej naczyń.

nich potwierdzono, że allopurinol zmniejsza stężenie UA i działa pozytywnie u pacjentów z NAFLD i NASH, jednak do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ na śmiertelność, zachorowalność oraz efekty długoterminowe.

Bez wątpienia należy wspomnieć o kilku lekach, które zmniejszają stężenie UA i działają korzystnie u pacjentów z NAFLD, np. o losartanie czy atorwastynie, których jednoznaczna rekomendacja w tym wskazaniu wymaga również przeprowadzenia stosownych badań [17, 18].

KWAS MOCZOWY A WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Kwas moczowy jest częściowo metabolizowany w wątrobie, dlatego warto zwrócić uwagę, że postępujące uszkodzenie wątroby może powodować zmniejszenie jego produkcji w surowicy. Ponadto zasugerowano, że pacjenci z marskością wątroby mają większy klirens UA niż pacjenci bez marskości [19].

Jang i wsp. zbadali stężenie UA i jego relacje z zaawansowaniem choroby u 373 pacjentów z przewlekłym

zapaleniem wątroby typu C potwierdzonym biopsją, którzy zostali zakwalifikowani do terapii przeciwwirusowej opartej na interferonie. Warto podkreślić, że w badaniu tym hiperurykemię zdefiniowano jako stężenie UA > 7 mg/dl u mężczyzn i > 6,0 mg/dl u kobiet. Hiperurykemię stwierdzono u 15,8% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, ale poziomy UA nie różniły się między pacjentami z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C a grupą kontrolną zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku (5,54 ± 1,20 mg/dl vs 5,45 ± 1,45 mg/dl, $p = 0,3$). Analiza regresji logistycznej wykazała, że czynniki związane z hiperurykemią u mężczyzn obejmowały wskaźnik masy ciała (OR = 1,12, 95% CI: 1,05–1,30, $p = 0,006$) i zaawansowane zwłóknienie (F3–4) (OR = 0,27, 95% CI: 0,09–0,83, $p = 0,02$), podczas gdy czynniki związane z hiperurykemią u kobiet obejmowały szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR; OR = 0,97, 95% CI 0,95–0,99, $p = 0,02$) i cukrzycę (OR = 3,03, 95% CI: 1,11–8,25, $p = 0,03$). Stwierdzono znaczącą tendencję spadkową stężenia UA w surowicy wraz z postępem stadiów zwłóknienia u mężczyzn (6,21 ± 1,03 mg/dl, 5,82 ± 1,16 mg/dl i 5,44 ± 1,28 mg/dl odpowiednio na etapach F0–2, F3 i F4, trend $p = 0,01$), co wskazuje, że hiperurykemia była odwrotnie związana z ciężkością choroby wątroby u mężczyzn z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C [20]. Petta i wsp. nie podzielają tej opinii – w badaniu obejmującym 496 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C potwierdzonym biopsją, leczonym pegylowanym interferonem i rybawiryną, nie stwierdzono niezależnego związku między stężeniem UA a aktywnością martwiczo-zapalną, zwłóknieniem i trwałą odpowiedzią wirusologiczną (*sustained virologic response* – SVR). Potwierdzono natomiast związek hiperurykemii z nasileniem stłuszczenia (OR = 3,176, 95% CI: 1,828–5,517, $p < 0,001$), co potencjalnie może być celem terapeutycznym w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C [21]. Co więcej, Jang i wsp. w grupie 213 pacjentów z hiperurykemią zdefiniowaną jako stężenie UA > 7,0 mg/dl u mężczyzn i > 6,0 mg/dl u kobiet wykazali, że stężenia UA znacznie obniżają się po eradykacji wirusa zapalenia wątroby typu C przez zastosowanie bezpośrednich leków przeciwwirusowych. Poprawę zaobserwowano tylko u pacjentów ze zwłóknieniem FIB-4 < 6,5 (37,1% vs 25,7%, $p = 0,001$). W analizie wielowymiarowej wykazano, że czynnikami związanymi ze znacznie obniżonymi stężeniami UA były FIB-4 < 6,5 (OR = 3,22, 95% CI: 1,04–9,95, $p = 0,04$) i eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (OR = 4,34, 95% CI: 1,94–9,73, $p < 0,001$) [22].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Borghini C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018; 25: 545–63.
- Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32: 1237–44.
- Borghini C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015; 33: 1729–41.
- Mancia G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 Suppl 2: 15–9.
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 851–65.
- Pak S, Yatsynovich Y, Valencia D, et al. Serum uric acid and atrial fibrillation: meta-analysis. *Crit Pathw Cardiol* 2018; 17: 161–6.
- King C, Lanaspa MA, Jensen T, et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol* 2018; 192: 88–102.
- Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 409–16.
- Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients* 2017; 9: 395.
- Bleyer AJ, Hart TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 124–30.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625–31.
- Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism* 1972; 21: 713–21.
- Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE, et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem* 2019; 294: 4272–81.
- Qiu L, Lin J, Xu F, et al. Inhibition of aldose reductase activates hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- α and ameliorates hepatosteatosis in diabetic db/db mice. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 789730.
- Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest* 2014; 94: 1114–25.
- Lee YJ, Lee HR, Lee JH, et al. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 175–80.
- Paschos P, Athyros VG, Tsimperidis A, et al. Can serum uric acid lowering therapy contribute to the prevention or treatment of nonalcoholic fatty liver disease? *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 269–75.
- Sun DQ, Wu SJ, Liu WY, et al. Serum uric acid: a new therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 375–87.
- Decaux G, Dumont I, Naeije N, et al. High uric acid and urea clearance in cirrhosis secondary to increased "effective vascular volume". *Am J Med* 1982; 73: 328–34.
- Jang TY, Yeh ML, Huang CI, et al. Association of hyperuricemia with disease severity in chronic hepatitis C patients. *PloS One* 2018; 13: e0207043.
- Petta S, Macaluso SF, Cammà C, et al. Hyperuricaemia: another metabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection. *Liver Int* 2012; 32: 1443–50.
- Jang TY, Huang CI, Yeh ML, et al. Improvement of hyperuricemia in chronic hepatitis C patients receiving directly acting antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 473–81.

PRACA POGLĄDOWA

Dyslipidemia po eradykacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C za pomocą bezpośrednio działających doustnych leków przeciwwirusowych – czy jest się czego obawiać?

Dyslipidemia after eradication of hepatitis C virus infection with directly acting antivirals – do we need to be worried?

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji,
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, e-mail: hepatologia@spwz.szczecin.pl

STRESZCZENIE

Skuteczne leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) zmienia oblicze hepatologii. W ciągu najbliższej dekady zmniejszy się liczba zachorowań na marskość wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Zmieniają się również wskazania do transplantacji wątroby. Z uwagi na wieloraki wpływ HCV na zjawiska metaboliczne, w tym insulinooporność, spodziewamy się u osób wyleczonych poprawy kontroli glikemii w przypadku chorych na cukrzycę, mniejszego zagrożenia zachorowaniem na cukrzycę i wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po pomyślnie zakończonym leczeniu bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA) u niektórych pacjentów stwierdzono przyrost masy ciała, nasilenie stłuszczenia w wątrobie mierzonego za pomocą FibroScanu, hiperlipidemię w postaci zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu oraz pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej (*intima media*) tętnic szyjnych. Uboczne skutki leczenia DAA i wpływ na ogólny stan pacjentów wymagają dalszych badań.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C, bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, hipolipidemia, hiperlipidemia, stłuszczenie wątroby, miażdżyca.

ABSTRACT

Wide-spread access to safe and highly effective direct acting antiviral drugs against hepatitis C virus (HCV) infection is gradually changing the landscape in hepatology. In the nearest decade decreased incidence of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma as well as changes in indications for liver transplantation are expected. Due to various metabolic effects of chronic HCV infection, especially contribution to the development of insulin resistance, it is anticipated that glycemic control, incidence of new-onset diabetes mellitus and cardiovascular risk will improve after successful treatment. On the other hand, in some patients who achieved virus eradication, slightly increased body weight, liver steatosis measured by FibroScan, elevation of total cholesterol and low-density-lipoprotein-cholesterol, and increased thickness of carotid intima media have been observed. Thus, whether direct acting antivirals (DAA) play any adverse role in the development and progression of atherosclerosis, needs to be elucidated in the future trials.

KEY WORDS: hepatitis C virus, direct acting antivirals, hypolipidemia, hyperlipidemia, liver steatosis, atherosclerosis.

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest nadal w skali globalnej istotnym czynnikiem sprawczym marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Szczególny cykl życiowy wirusa, wykorzystujący szlaki lipidowe komórki wątrobowej, skutkuje zaburzeniami w funkcjonowaniu skomplikowanej maszyny metabolicz-

nej wątroby i po latach trwania zakażenia prowadzi do gromadzenia tłuszczu w hepatocytach i stłuszczenia narządu. Potwierdzają to badania histopatologiczne punktatów wątroby osób zakażonych HCV, w których istotne stłuszczenie stwierdza się u więcej niż połowy badanych [1]. Przewlekły stan zapalny w odpowiedzi na antygeny wirusa oraz gromadzenie tłuszczów w sy-

nergistyczny sposób prowadzą do włóknienia wątrobowego, marskości i HCC. Interferując z procesami metabolizmu lipidów, wirus jednocześnie wpływa na metabolizm glukozy, ale dokładne mechanizmy tych interakcji nie zostały poznane. Wiadomo na pewno, że zakażenie HCV pogarsza przebieg cukrzycy typu 2 (*diabetes mellitus type 2* – DMT2) u osób predysponowanych, a u części chorych występuje pełnoobjawowy zespół metaboliczny [2]. Nie wiadomo do końca, czy zespół metaboliczny i HCV są ze sobą powiązane patogenetycznie, ale na pewno oddziałują na siebie wzajemnie. Niektórzy badacze sugerują przypadkowe współistnienie dwóch częstych stanów chorobowych – zakażenia HCV i zaburzeń metabolicznych, wynikających z nadmiernej podaży kalorii, powszechnej nadwagi lub otyłości [3]. Steatogeny charakter HCV został bez wątpienia potwierdzony w przypadku genotypu 3, który powoduje częstsze i cięższe stłuszczenie wątroby w porównaniu z innymi genotypami, korelujące z wiremą oraz szybszą progresją do marskości wątroby [4].

Za gromadzenie się tłuszczów w wątrobie u osoby zakażonej HCV może odpowiadać kilka mechanizmów. Wydaje się, że HCV interferuje z montażem i eksportem lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL) poprzez hamowanie aktywności mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (*microsomal triglyceride transfer protein* – MTP). Powoduje to zatrzymywanie triglicerydów wewnątrz komórki wątrobowej i formowanie kropelek tłuszczu. Ponadto HCV stymuluje syntezę *de novo* cholesterolu i kwasów tłuszczowych poprzez oddziaływanie na ważne regulatory lipogenezy – SREBP 1c i 2 (*steroid responsive element binding proteins*), ponieważ środowisko wewnątrzkomórkowe, bogate w lipidy, włączając w to cholesterol, jest niezbędne dla sukcesu replikacyjnego wirusa [5]. Na dowód wykazano, że hamowanie syntezy cholesterolu przez statyny zmniejsza replikację HCV [6]. Składanie potomnych wirionów HCV zaczyna się w hepatocytach na powierzchni małych, magazynujących lipidy organelli komórkowych (*lipid droplets* – LD). Aby opuścić zakażoną komórkę, HCV „przechwytuje” lipoproteiny gospodarza i wykorzystuje szlaki transportu lipidów poza komórkę hepatocytu dla własnych celów. Poza komórkę wątrobową wydostają się kompleksy będące połączeniem cząstek wirusa z lipoproteinami bogatymi w estry cholesterolu, zwane lipowirocząsteczkami (*lipoviroparticles* – LVPs). HCV zawarty w LVPs jest niewidoczny dla krążących przeciwciał i osoczowego dopełniacza. Znajdujące się w LVPs apolipoproteiny B i E odpowiadają za skuteczny atak wirusa na nowe komórki wątrobowe, ponieważ jako ligandy receptora dla LDL umożliwiają przyłączenie i wejście HCV do hepato-

cyta [7]. Wszystkie elementy cyklu życiowego HCV – transport poprzez wejście do komórki, replikacja, translacja, składanie wirionów potomnych, uwalnianie z zakażonego hepatocytu – odbywają się przez szlaki metabolizmu lipidów z wykorzystaniem substratów i zasobów energetycznych gospodarza. „Więźnieniem” lipidów w komórkach wątrobowych towarzyszy natomiast typowa dla HCV hipolipidemia we krwi obwodowej. U osób przewlekle zakażonych stwierdza się zazwyczaj zmniejszone stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL w przeciwieństwie do osób z zespołem metabolicznym niezakażonych HCV [8]. Pomimo hipolipidemii u chorych przewlekle zakażonych HCV występuje zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, za co być może odpowiadają inne zaburzenia metaboliczne związane z HCV, takie jak insulinooporność [9].

Wydaje się oczywiste, że po wyleczeniu z zakażenia HCV i osiągnięciu trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained viral response* – SVR) powinna nastąpić poprawa kontroli glikemii, zmniejszyć się stłuszczenie w wątrobie w wyniku odblokowania szlaków metabolizmu lipidów i zwiększyć się stężenie lipidów we krwi obwodowej. Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu, a także poprawę wrażliwości na insulinę wykazano po pomyślnie zakończonej terapii z użyciem interferonu pegylowanego i rybawiryny [10, 11]. Od kilku lat dostępne są bardzo skuteczne terapie bezinterferonowe, bezpośrednio hamujące replikację wirusa (*direct acting antivirals* – DAA), gwarantujące eradykację HCV u większości leczonych, w tym pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, w podeszłym wieku czy ze współistniejącymi schorzeniami dodatkowymi. W najbliższych latach uzyskamy wiarygodne dane, w jakim stopniu eradykacja wirusa przy użyciu DAA wpłynie na spowolnienie progresji do marskości wątroby lub zmniejszenie liczby przypadków HCC, ale doświadczenia zdobyte w erze interferonoterapii jednoznacznie wskazują, że należy spodziewać się wyraźnego zmniejszenia śmiertelności z powodu powikłań przewlekłego zakażenia HCV i śmiertelności ogółem. W wyniku skutecznego leczenia przeciwwirusowego oczekiwana jest poprawa profilu metabolicznego, a także korzystny wpływ na przebieg takich chorób, jak DMT2, niewydolność nerek i schorzenia sercowo-naczyniowe [8]. Wykazano, że po osiągnięciu SVR za pomocą DAA ryzyko sercowo-naczyniowe zmniejsza się o 2/3 [12]. Wstępne doniesienia o zjawiskach metabolicznych po wyleczeniu z HCV są jednak kontrowersyjne. Bez wątpienia poprawia się metabolizm glukozy i zmniejsza się insulinooporność, co w największym stopniu wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Jednocześnie zauważa się, że często

po pomyślnie zakończonym leczeniu następuje niewielki wzrost masy ciała, zwłaszcza u kobiet, a u osób, które nie miały przed leczeniem stłuszczenia wątroby albo stłuszczenie było niewielkie, dochodzi do jego nasilenia, co wykazano za pomocą aparatu FibroScan z funkcją kontrolowanego tłumienia (*controlled attenuated parameter* – CAP), który umożliwia ilościowe mierzenie stłuszczenia [13]. Stwierdzono też istotny wzrost stężenia VLDL i frakcji LDL cholesterolu, ale nie frakcji HDL cholesterolu, we krwi w porównaniu z wartościami wyjściowymi. To ostatnie zjawisko jest związane z wydostawaniem się lipidów z komórek wątrobowych po „odhamowaniu” MTTP i uwolnieniu szlaków transportowych, zajmowanych dotychczas przez cząsteczki wirusowe [5, 14]. Znaczenie kliniczne zmian w profilu lipidowym osób wyleczonych z HCV jest nieznane i wymaga dalszych badań. Wiadomo, że podwyższone stężenie osoczowego LDL stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej (*coronary artery disease* – CAD). Po osiągnięciu SVR u części pacjentów stężenie LDL osiąga poziom uznawany za związany z ryzykiem wystąpienia CAD. Dlatego też monitorowanie stężenia lipidów przed zakończeniem leczenia DAAs i po jego zakończeniu wydaje się ważnym elementem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kolejne niepokojące doniesienia na temat zaburzeń metabolicznych u osób wyleczonych z zakażenia HCV dotyczą oceny grubości błony śródkowej i wewnętrznej (*intima media*) tętnic szyjnych. Ten nieinwazyjny i wysoce powtarzalny pomiar umożliwia skuteczną ocenę procesów miażdżycowych [15]. Wykazano, że w ciągu roku po osiągnięciu SVR następuje pogrubienie *intima media*, co może oznaczać proaterogenny wpływ DAA i wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku leczenia przeciwwirusowego [16]. Doniesienie to wymaga potwierdzenia przez innych badaczy. Wydaje się, że warto włączyć ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych do oceny stanu zdrowia pacjentów po leczeniu DAA, zwłaszcza u osób z hiperlipidemią i nadwagą oraz innymi czynnikami ryzyka rozwoju CAD.

Jak wiadomo, frakcja LDL cholesterolu odgrywa kluczową rolę w rozwoju i progresji miażdżycy, co prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych. LDL składa się z kilku frakcji, w tym LDL o małej gęstości (*small dense LDL* – sdLDL) i dużej zawartości triglicerydów (TG). Są to lipoproteiny o szczególnie dużym potencjale aterogennym, ponieważ z uwagi na niewielki rozmiar łatwo przechodzą do blaszki miażdżycowej i tam więzną. Do tej pory nie oznaczano stężenia sdLDL w zakresie klirensu HCV po udanym leczeniu przeciwwirusowym. Podwyższone stężenie sdLDL obserwuje się na przykład w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL), ale nie

wiadomo, czy po wyleczeniu z zakażenia HCV wzrost stężenia sdLDL podlega podobnym mechanizmom, np. czy jest zależny od wrażliwości na insulinę. Centralna otyłość z hipertriglicerydemią wiąże się z wysoką aktywnością lipazy lipoproteinowej, prowadzącą do powstawania proaterogennych sdLDL. HCV hamuje produkcję wątrobowej lipazy TG, co skutkuje wzrostem stężenia LDL bogatych w TG. Po eliminacji HCV powinno nastąpić odwrócenie tego zjawiska. Wymaga to dalszych badań.

Nie można wykluczyć, że źródłem niepokojących zjawisk po wyleczeniu z zakażenia HCV (nadwaga, wzrost CAP, pogrubienie *intima media*) jest nie leczenie *per se*, ale zmiana stylu życia, zwłaszcza przejście na niewłaściwą dietę i spożywanie alkoholu. Hiperlipidemia poposiłkowa (głównie w postaci wzrostu stężenia TG) może „dokładać się” do wzmożonego napływu lipoprotein z komórek wątrobowych, co tłumaczyłoby zjawiska metaboliczne zbliżone do NAFLD. Możliwe, że hiperlipidemia po osiągnięciu SVR to zjawisko przejściowe. Aby wyjaśnić te niekorzystne efekty związane z terapią DAA, konieczne są dalsze duże badania prospektywne z oceną gospodarki lipidowej i ryzyka sercowo-naczyniowego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 33-40.
2. Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 503-16.
3. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49: 831-44.
4. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S56-65.
5. Gonzalez-Aldaco K, Torres-Reyes LA, Ojeda-Granados C, et al. Immunometabolic effect of cholesterol in hepatitis C infection: implications in clinical management and antiviral therapy. *Ann Hepatol* 2018; 17: 908-19.
6. Kapadia SB, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2561-6.
7. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 586-97.
8. Sefraty L. Metabolic manifestation of hepatitis C virus: diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 475-86.
9. Petra S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016; 150: 145-55.
10. Lange CM, von Wagner M, Bojunga J, et al. Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after

- treatment with pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1303-7.
11. Jung HJ, Kim YS, Kim SG, et al. The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 38-46.
 12. Cacoub P, Nahon P, Layese R, et al. HCV eradication reduces the occurrence of major adverse cardiovascular events in hepatitis C cirrhotic patients: data from the prospective ANRS CO12 CirVir cohort. *J Hepatol* 2017; 66: S20-1.
 13. Kawagishi N, Suda G, Nakamura A, et al. Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risk factors of atherosclerosis. *PLoS One* 2018; 13: e0209615.
 14. Beig J, Orr D, Harrison B, Gane E. Hepatitis C virus eradication with new interferon-free treatment improves metabolic profile in hepatitis C virus-related liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2018; 24: 1031-9.
 15. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
 16. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, et al. Carotid intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol increase after one year of treatment with direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 2019; 58: 1209-15.

PRACA POGLĄDOWA

Obraz kliniczny i leczenie raka wątrobowokomórkowego

Clinical features and treatment of hepatocellular carcinoma

Aleksandr Tarasik^{1,2}, Tadeusz W. Łapiński²¹Oddział Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chirurgii Piersi i Rekonstrukcji, Białostockie Centrum Onkologii²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. Tadeusz Wojciech Łapiński, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-525 Białystok, e-mail: twlapinski@wp.pl

STRESZCZENIE

Zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego (HCC) systematycznie wzrasta. Jest on piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i stanowi trzecią przyczynę zgonów pacjentów z chorobami nowotworowymi. Leczenie chirurgiczne HCC z zastosowaniem ablacji lub resekcji części wątroby pozwala uzyskać dobre wyniki, chociaż najskuteczniejszą metodą terapii jest transplantacja wątroby. Nowe możliwości leczenia z zastosowaniem laparoskopii zmniejszają inwazyjność metod klasycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, epidemiologia, leczenie, α -fetoproteina.

ABSTRACT

The occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is steadily increasing. In the world, it is the fifth most common malignant tumor and the third most common cause of death for cancer patients. The surgical treatment of HCC using the ablation or resection of part of the liver can obtain good results, but still the most effective treatment for liver transplantation. New possibilities of treatment using laparoscopy reduces the invasiveness of conventional methods.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, epidemiology, treatment, α -fetoprotein.

WSTĘP

Najpoważniejszym nowotworem pierwotnym wątroby jest rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Według światowych organizacji monitorujących jego obecność jest on piątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym i stanowi trzecią przyczynę zgonów pacjentów z chorobami nowotworowymi na świecie [1].

Czynnikami ryzyka rozwoju HCC są marskość wątroby, zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) lub typu C (*hepatitis C virus* – HCV) oraz stłuszczenie wątroby. Rak wątrobowokomórkowy jest guzem niejednorodnym, którego powstawanie wiąże się z uwarunkowaniami genetycznymi regulowanymi przez aktywację lub supresję onkogenów komórkowych [2]. U chorych z marskością wątroby szczególne znaczenie w powstawaniu HCC mają ko-

mórki gwiazdziste (*hepatic stellate cells* – HSC). Pobudzenie tych komórek powoduje nasilenie zmian rozrostowych z jednoczesną aktywacją cytokin prozapalnych i procesów fibrynogenezy. Procesy te są odpowiedzialne za powstawanie i szybki rozwój HCC [3].

Zakażenie HBV powoduje wniknięcie wirusowego DNA do jądra hepatocytów. Wirusowe DNA może się integrować z ludzkim DNA, dając sygnał do powstawania pierwotnych komórek nowotworowych. Zazwyczaj w takich sytuacjach dochodzi do supresji procesów apoptozy i bardzo szybkiego rozwoju nowotworu. Szczególnie niebezpieczne w przypadku integracji DNA wirusa z DNA osoby zakażonej jest uaktywnienie replikacji sekwencji kodujących białko wirusa X i pre-S2. Dochodzi wówczas do syntezy białka HBx ułatwiającej mutacje i powstawanie komórek nowotworowych oraz stymulowanie białka p53 hamującego procesy apoptozy [4].

W przebiegu zakażenia HCV wydaje się, że kwas nukleinowy tego wirusa stymuluje specyficzne białka pobudzające powstanie komórek nowotworowych. Te same białka mogą modyfikować czynniki p53 i p73 hamujące apoptozę, co ułatwia powstawanie nowotworu [5]. Wirus zakażenia wątroby typu C, obok marskości tego narządu, jest obecnie najpoważniejszym czynnikiem stymulującym rozwój HCC.

Pacjenci z zarówno niealkoholowym, jak i alkoholowym stłuszczeniem wątroby cechują się nieprawidłową biosyntezą lipidów (lipogeneza *de novo*) z pobudzeniem do nowotworzenia. Badania nad tymi procesami sugerują, że jest to poważny czynnik ryzyka powstawania HCC [6].

Do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia HCC zalicza się: aflatoksyny, gruczolaki powstające na podłożu leków hormonalnych (antykontracepcja, anaboli) i choroby metaboliczne wątroby (szczególnie hemochromatoza – 300-krotny wzrost ryzyka).

Obraz kliniczny HCC we wczesnym stadium choroby u większości pacjentów jest niespecyficzny. Przewlekłe uszkodzenie mięszu wątroby jest zazwyczaj wspólną cechą takich pacjentów. Wczesne postaci HCC rozpoznaje się u chorych z grupy ryzyka za pomocą badań przesiewowych. W zaawansowanym stadium choroby występują zwykle postępujące wyniszczenie, ból i uczucie pełności w nadbrzuszu, powiększenie obwodu brzucha wskutek wodobrzusza, żółtaczka, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, obrzęki kończyn dolnych, gorączka i brak apetytu. Większość tych objawów wiąże się z narastaniem niewydolności wątroby. Niekiedy u pacjentów z dużym HCC można stwierdzić objawy ostrego brzucha, związane z krwawieniem i/lub pęknięciem torebki guza. Do objawów związanych z zespołem paranowotworowym można zaliczyć: objawową hipoglikemię, erytrocytozę, hiperkalcemię oraz wodnistą biegunkę. U części pacjentów z HCC obserwuje się zmiany skórne, takie jak zapalenie skórno-mięśniowe, pęcherzyca liściasta, rogowacenie słoneczne, późna porfiria skórna, łupież okrągły.

W badaniach laboratoryjnych wykrywane są nieprawidłowości związane z podstawową chorobą wątroby, natomiast zwiększenie stężenia α -fetoproteiny (AFP) może świadczyć o rozwoju lub nawrocie HCC. Ponad 100-krotne zwiększenie stężenia AFP u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, zwłaszcza z marskością wątroby, sugeruje zazwyczaj rozwój HCC. U ok. 20–30% pacjentów z HCC stężenie AFP jest prawidłowe [7].

Najczęściej przerzuty tego guza lokalizują się w węzłach chłonnych wątroby oraz w sieci mniejszej, a w późnym okresie w płucach, kościach, a także w otrzewnej.

Zalecanym systemem oceny zaawansowania HCC jest klasyfikacja barcelońska (*Barcelona Clinic Liver Cancer* – BCLC).

DIAGNOSTYKA

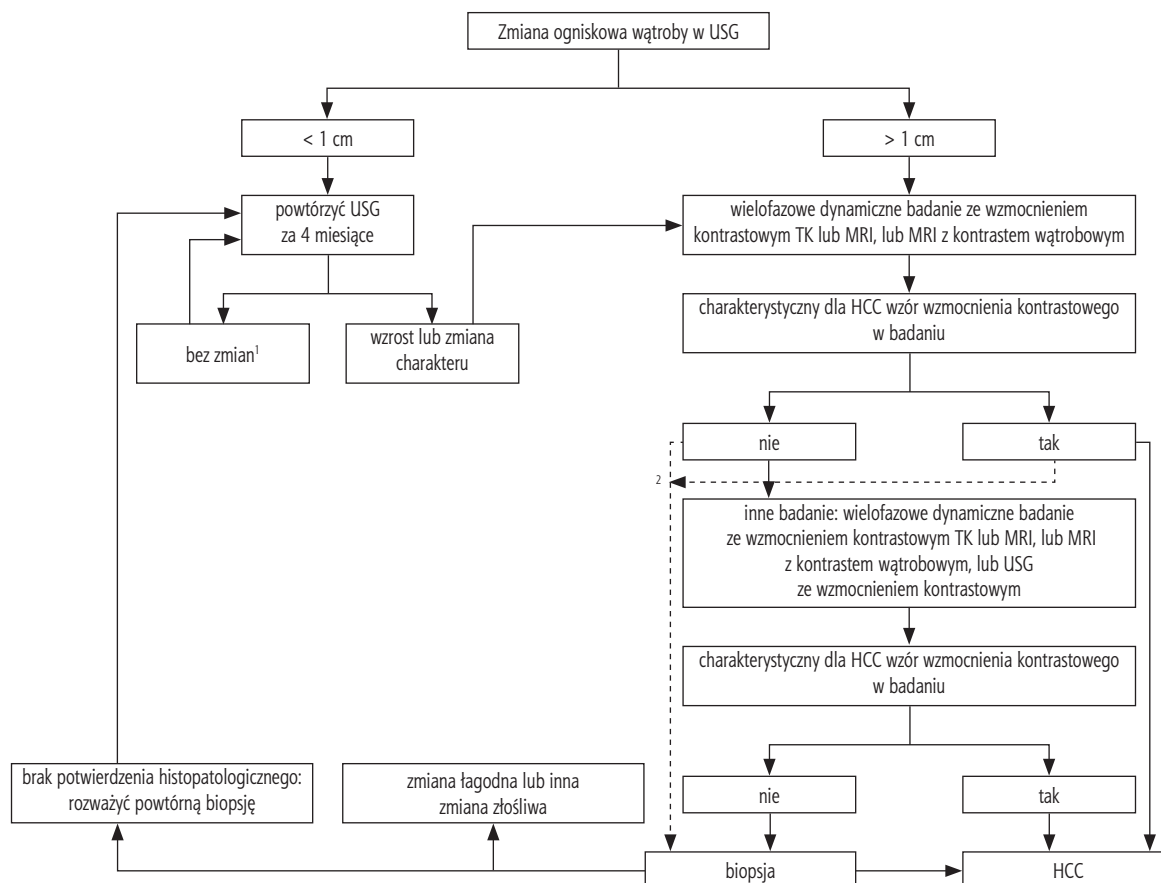
Diagnostyka HCC opiera się głównie na badaniach obrazowych, które w przypadkach niejednoznacznych uzupełnia się oceną histologiczną (ryc. 1).

W badaniu ultrasonograficznym (USG) wyróżnia się trzy postaci HCC: naciekającą o słabo zaznaczonych granicach i współistniejącym nacieku naczyń, otorebkowaną oraz wielogniskową, określaną jako rozsiana. Czulość USG w wykryciu HCC określa się na 78% (95% CI: 60–89%), a swoistość na 89% (95% CI: 80–94%) [8, 9].

Badanie USG z zastosowaniem środków kontrastowych, takich jak CEUS, jest wciąż rozwijającą się, użyteczną metodą diagnostyczną, ale jej dostępność bywa ograniczona w związku z wysokimi kosztami. Czulość CEUS w rozpoznawaniu HCC wynosi 94%, a swoistość – 93%.

Podstawowym badaniem potwierdzającym HCC jest tomografia komputerowa (TK) z użyciem środka kontrastowego. Po jego podaniu wykonuje się trzy serie badania: fazy tętniczej, wrotnej i późnej miąższowej. HCC jest guzem wzmacniającym się w fazie tętniczej. W późnej fazie miąższowej (3–10 minut od podania środka kontrastowego) występuje zjawisko szybszego odpływu zakontrastowanej krwi z miejsc dobrze unaczynionych w przypadku miąższu wątroby. Tak zwany fenomen *wash-out* jest typowy dla HCC. W metaanalizie przeprowadzonej przez Chou i wsp. wykazano, że czulość TK w wykrywaniu HCC wynosi 83% (95% CI: 46–90%), a swoistość 91% (95% CI: 86–96%) [9]. Ponadto swoistym objawem dla HCC są przetoki tętniczo-wrotne, które widoczne są w dynamicznym badaniu jako poszerzenie i wczesne wzmocnienie łożyska żyły wrotnej w fazie tętniczej. Zmiany te występują w ok. 11–60% przypadków.

Zastosowanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) pozwala na budowanie obrazów organizmu człowieka na podstawie oceny nasycenia tkanek wodorem i specyfiki magnetycznych właściwości związanych z obecnością w otoczeniu różnych cząsteczek i atomów. Czulość MRI w wykrywaniu zmian ogniskowych wątroby jest podobna do czulości wielorzędowej TK, natomiast swoistość MRI w różnicowaniu tych zmian jest wyższa. Rak wątrobowokomórkowy wykazuje wysoką intensywność w obrazach T2-zależnych, a w obrazach T1-zależnych jest zwykle hipointensywny, chociaż czasami zdarzają się zmiany izo- i hiperintensywne w obrazach T1-zależnych. Chou i wsp. w metaanalizie oce-



RYCINA 1. Algorytm diagnostyczny zmian ogniskowych w marskiej wątrobie [15]

¹W zmianach poniżej 1 cm bez cech powiększenia w kolejnych 3 badaniach USG cofnięcie się do badań skriningowych co 6 miesięcy; ²w przypadku programów lub badań klinicznych.

nijającej pacjentów z HCC stwierdzili, że czułość MRI w wykrywaniu HCC wynosi 86% (95% CI: 79–91%), a swoistość 89% (95% CI: 83–93%) [9]. Torebka raka jest widoczna w niektórych przypadkach w obrazach T2-zależnych w postaci hipointensyjnej lub dwuwarstwowej obwódki. Centralna blizna jest rzadko widoczna jako ognisko hipointensyjne. W badaniu dynamicznym obraz HCC jest taki sam jak w badaniu TK i USG wzmocnionym środkiem kontrastowym. W fazie tętnicznej guz ulega wzmocnieniu kontrastowemu, które jest najczęściej niejednorodne, a w późniejszych fazach obserwuje się wypłukiwanie środka kontrastowego (objaw *wash-out*). W swojej metaanalizie Burrell i wsp. wykazali, że badanie MRI z kontrastem naczyniowym w porównaniu z TK trójfazowym ma większą czułość w wykryciu guzów HCC powyżej 10 mm [10]. W jednym z badań retrospektywnych określających przydatność MRI w diagnostyce HCC stwierdzono, że wykonanie badań MRI i TK w 16% przypadków pozwala wykryć dodatkowe ogniska HCC, co może wpłynąć na zmianę dalszej taktyki leczenia [11]. W tym samym badaniu wykazano, że pacjenci, u których wykonano badania TK i MRI, mieli niższy wskaźnik *overall mortality*. Rezonans może być

przydatny w przypadku niejednoznacznego wyniku badania TK i USG. Dzieje się tak najczęściej, gdy w wątrobie powstaje bardzo dużo guzków regeneracyjnych, które trudno odróżnić od zmian złośliwych [12].

Pozytyonowa emisyjna tomografia (*positron emission tomography* – PET) umożliwia obrazowanie morfologii zmian ogniskowych i określenie ich charakterystycznych cech biologicznych. W metodzie tej stosuje się krótko żyjące pierwiastki promieniotwórcze emitujące pozytony. W obrazowaniu HCC najlepiej wykorzystywać radiofarmaceutyk obrazujący przede wszystkim metabolizm lipidów. Takim środkiem jest cholina – główny składnik fosfatydylochliny, która wchodzi do grupy fosfolipidów odpowiadających za budowę błony komórkowej, dlatego związek ten odzwierciedla proces proliferacji. W badaniach spektroskopowych wykazano, że stężenie choliny w komórkach HCC jest wyższe w porównaniu z normalnymi komórkami wątroby. Aktualne dane pokazują, że czułość badania PET-TK z użyciem choliny wynosi ok. 83%, a z zastosowaniem 18FDG (najczęściej stosowanego izotopu – fluorodeoksyglukoza) 78%. Wykonanie badania z zastosowaniem choliny i 18FDG umożliwia rozpoznanie HCC z czułością 94% [13].

Biopsję wątroby wykonuje się tylko w przypadkach wątpliwych, kiedy wyniki badań obrazowych są niejednoznaczne [14]. Obecnie odstępuje się od wykonywania tego badania przy użyciu igieł o średnicy poniżej 0,8 mm, ponieważ uzyskiwany z nich materiał diagnostyczny jest skąpy, zazwyczaj niewystarczający. Biopsja gruboigłowa (średnica igły powyżej 1,2 mm) jest najczęściej wykonywana pod kontrolą USG lub TK.

LECZENIE

Według klasyfikacji BCLC pacjenci są podzieleni na pięć grup (0, A, B, C i D) w zależności od stopnia zaawansowania guza i stanu wydolności wątroby. Podział ten ma zasadnicze znaczenie w kwalifikacji pacjentów do konkretnych metod leczenia. Klasyfikacja barcelońska opiera się na charakterystyce zmian nowotworowych (wielkość, liczba, inwazja na naczynia, obecność odległych przerzutów i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych), funkcji wątroby (klasyfikacja Childa-Pugha) i na ogólnym stanie pacjenta (klasyfikacja ECOG). Oprócz tego uwzględnia się również stężenie bilirubiny i ocenę ciśnienia w układzie wrotnym. System BCLC jest krytykowany z powodu algorytmiczności i niedostatecznego uwzględnienia indywidualnego przypadku [8]. Pacjenci z grupy A zwykle nie mają objawów związanych z guzem lub marskością wątroby, są w dobrym stanie klinicznym, a rozmiar i lokalizacja guzów pozwalają na zastosowanie radykalnego leczenia zabiegowego (pojedynczy guz o średnicy 2–5 cm lub 3 guzy o średnicy do 3 cm). U chorych z tej grupy możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne, przeszczepienie wątroby, resekcja guza lub termoablacja. Pięcioletnie przeżycie u pacjentów po transplantacji, resekcji lub termoablacji wątroby wynosi 40–70%.

Pacjenci z grupy B są zwykle w dobrym stanie ogólnym i mają nie więcej niż 3 zmiany nowotworowe w wątrobie. Leczenie chirurgiczne rzadko jest zalecane tym chorym, natomiast w określonych przypadkach jest możliwe. Chorzy z grupy B są kwalifikowani do chemoembolizacji. Dwuletnie przeżycie tych pacjentów wynosi 8–50% (mediana przeżycia: 16 miesięcy). Chemoembolizacja (*transarterial chemoembolization* – TACE) wpływa na zwiększenie przeżycia chorych do 19–20 miesięcy, a w przypadkach bardzo dobrej odpowiedzi nawet do 36–45 miesięcy.

U pacjentów z grupy C stwierdza się guzy, które powodują objawy kliniczne związane z naciekiem na duże naczynia w wątrobie i/lub pozawątrobowy rozsiew zmian nowotworowych. Często funkcja wątroby jest jednak zachowana (wg skali Childa-Pugha A lub B). Średni czas przeżycia nieleczonych chorych wynosi 6 miesięcy. Jedyną możliwą opcją leczniczą w tej grupie

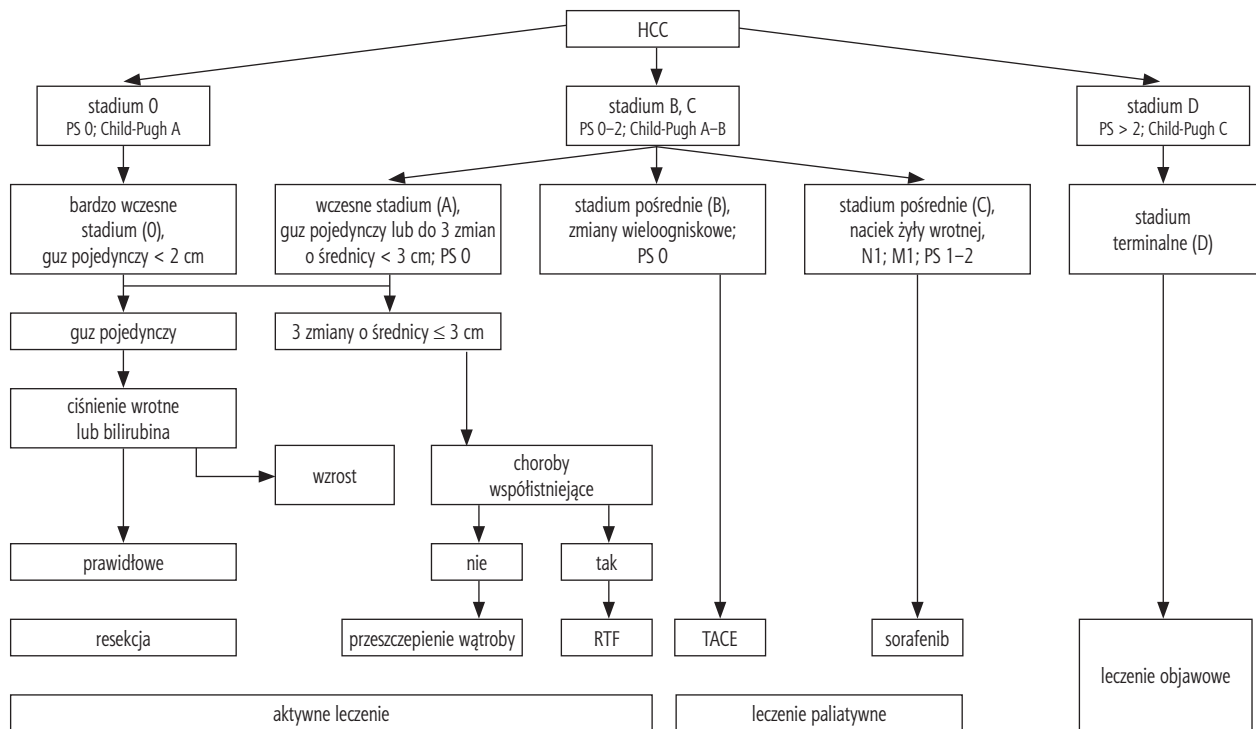
w Polsce jest zastosowanie sorafenibu. Lek ten pomaga wydłużyć czas przeżycia do 9,5 miesiąca. Stadium D stwierdza się u pacjentów w złym stanie ogólnym, zazwyczaj z dekomensacją funkcji wątroby. W tej grupie mediana przeżycia wynosi ok. 3–4 miesięcy (ryc. 2) [7, 15, 16].

Resekcja części wątroby jest jedną z najczęściej stosowanych metod w leczeniu zabiegowym zmian ogniskowych w tym narządzie. Klasyfikacja resekcji części wątroby uwzględnia segmentalną budowę tego narządu i charakter lub objętość wykonywanej procedury chirurgicznej. W USA i Europie nazwy takich samych lub podobnych zabiegów nieco się różnią. Europejska klasyfikacja opiera się na podziale anatomicznym wątroby na segmenty wg Couinauda (tab. 1).

Resekcja części wątroby pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników odległych. W zależności od lokalizacji i rozmiaru guza zakres resekcji może się różnić – od małej, obejmującej tylko miąższ wątroby otaczający guz, do rozległych hepatektomii, obejmujących prawie 70% miąższu wątroby. Wszystkie resekcje tego narządu można podzielić na anatomiczne i nieanatomiczne. Anatomiczne resekcje przebiegają w granicach segmentów wątroby, natomiast nieanatomiczne zwykle wykonuje się bez uwzględnienia anatomii segmentarnej. Preferowane są resekcje anatomiczne. Umożliwiają one zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi, liczby powikłań pooperacyjnych i poprawę przeżycia w okresie około- i pooperacyjnym [17]. Nieanatomiczna resekcja pozwala na zaoszczędzenie zdrowego miąższu wątroby, a w przypadku wykonania resekcji R0 wyniki odległe u tych chorych są porównywalne.

Obecnie nie jest jednoznacznie ustalony niezbędny margines zdrowej tkanki w przypadku zabiegów chirurgicznych. U pacjentów z HCC 10-milimetrowy margines pozwala na uzyskanie niewielkiego odsetka nawrotów, a także poprawy całkowitego przeżycia chorych [18].

Większość resekcji wątroby wykonuje się metodą klasyczną, jednak pojawia się coraz większa liczba publikacji wskazujących na skuteczność laparoskopowych resekcji wątroby. W 2008 r. na pierwszej *International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection* (ICLLR) dotyczącej zastosowania laparoskopii w chirurgii wątroby potwierdzono efektywność i bezpieczeństwo tej metody. Określono wówczas również wskazania do tych zabiegów [19]. Na drugiej ICLLR w 2014 r. wykonanie „małych” resekcji wątroby metodą laparoskopową uznano za standard [20]. Kwalifikacja pacjentów i wskazania do laparoskopowej resekcji wątroby są analogiczne do stosowanych w leczeniu klasycznym. Spektrum operacji wątroby, które mogą być wykonane metodą laparoskopową, jest porównywalne z operacjami klasycznymi.



RYCINA 2. Kwalifikacja do terapii pacjentów z HCC

TABELA 1. Różnice w nazewnictwie zabiegów częściowej resekcji wątroby

Nazewnictwo	
europejskie	amerykańskie
prawostronna poszerzona hemihepatektomia (IV, V, VI, VII, VIII +I)	prawostronna trisegmentektomia (I, IV, V, VI, VII, VIII)
prawostronna hemihepatektomia (V, VI, VII, VIII)	prawostronna lobektomia (V, VI, VII, VIII)
lewostronna poszerzona hemihepatektomia (II, III, IV +I)	lewostronna lobektomia (II, III, IV +I)
lewostronna bisegmentektomia (II, III)	lewostronna segmentektomia boczna (II, III)
segmentektomia	subsegmentektomia

Laparoskopia w porównaniu z zabiegami klasycznymi pozwala na lepszą wizualizację małych naczyń biegnących w mięszu wątroby oraz zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi przez tamujący efekt odmy operacyjnej. Ponadto zabiegi laparoskopowe wiążą się z mniejszym ryzykiem powstania zrostów pooperacyjnych, co może ułatwiać wykonanie kolejnych resekcji lub ewentualnego przeszczepienia wątroby w przyszłości.

Potwierdzono, że wskaźniki długoterminowej skuteczności leczenia onkologicznego, takie jak DFS (*disease-free survival*) i OS (*overall survival*), są porównywalne ze wskaźnikami u chorych operowanych metodą klasyczną. Ponadto w jednym z doniesień stwierdzono przewagę laparoskopii u pacjentów z marskością wątroby, jeśli chodzi o przeżycie całkowite (OS: 69% vs 57%) [21]. Wiele badaczy widzi korzyści laparoskopowej resekcji zmian złośliwych w wątrobie, szczególnie u chorych z marskością wątroby i/lub HCC. Stosowa-

nie takich zabiegów u tych chorych pozwala zmniejszyć liczbę powikłań śród- i pooperacyjnych, w tym śródoperacyjnej utraty krwi, jak również znacznie skrócić czas rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym [22, 23]. Ma to duże znaczenie u starszych pacjentów, którzy ze względu na wiek i często występujące dodatkowe schorzenia stanowią szczególną grupę ryzyka zabiegów klasycznych.

W planowaniu leczenia zabiegowego guzów wątroby bardzo ważną rolę odgrywa prawidłowa przedoperacyjna ocena stanu klinicznego chorego. Zwykle stan pacjenta przed zabiegiem chirurgicznym ocenia się zgodnie ze skalami APACH i ASA, standardowo jak do każdego innego zabiegu w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowo do przedoperacyjnej oceny pacjentów z chorobami wątroby służą specjalne skale, takie jak Childa-Pugha i MELD.

Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia niewydolności wątroby po resekcji jest konieczna w plano-

waniu leczenia operacyjnego, szczególnie u pacjentów z HCC, ponieważ zwykle wątroba u tych chorych zmieniona jest marsko. Obecnie do tej oceny stosuje się najczęściej wolumetrię wątroby z zastosowaniem TK. Badanie to pozwala na dość precyzyjne określenie ilości miąższu, który pozostanie po resekcji wątroby (FLR), co umożliwia oszacowanie wstępnego ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby. Dla pacjentów z normalną funkcją wątroby pozostawienie mniej niż 20% miąższu wątroby po resekcji wiąże się z dużym ryzykiem pooperacyjnej niewydolności wątroby zakończonej zgonem, natomiast zaoszczędzenie 20–30% miąższu wątroby pozwala zmniejszyć 3-krotnie ryzyko wystąpienia jej niewydolności [24]. U chorych z marskością wątroby lub poddanych intensywnej chemioterapii ilość pozostawionego po resekcji miąższu powinna być większa niż 40%, a u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby nie jest zalecane pozostawienie po resekcji objętości mniejszej niż 30% narządu [25].

Ablacja guzów falą radiową

Ablacja z użyciem fal radiowych (*radiofrequency ablation* – RFA) w terapii lokoregionalnej guzów wątroby jest metodą bezpieczną i skuteczną. Umożliwia osiągnięcie dobrych krótko- i długoterminowych wyników leczenia w przypadku zmian małych o średnicy ok. 2 cm. Przeszkórna RFA jest uważana za metodę małoinwazyjną, która wykorzystuje energię termiczną w celu zniszczenia komórek guza. Wprowadzenie do wątroby igły do RFA zawierającej aktywną elektrodę wykonuje się pod kontrolą USG. Aktywna elektroda umieszczona na końcówce igły doprowadza z generatora zmienny prąd elektryczny o zakresie fal radiowych w okolicy guza. Wskutek tak przeprowadzonego zabiegu w tkance otaczającej elektrodę powstają wzbudzone jony wywołujące wzrost temperatury. Gdy temperatura lokalna przekracza 60°C, rozpoczyna się destrukcja komórek, w wyniku czego powstaje ognisko martwicy [26]. Zastosowanie RFA w przypadku zmian powyżej 3 cm wymaga wykonania wielokrotnego zabiegu lub użycia kilku igieł jednocześnie. Działanie takie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań i nawrotów nowotworu [27]. Tateishi i wsp., analizując 1000 przeprowadzonych RFA, wykazali, że średnia liczba wkluć dla radykalnej ablacji guzów o średnicy poniżej 2 cm wynosi 1,5, w przypadku guzów o wielkości 2,1–3 cm od 2,3 do 3,1, w przypadku guzów o średnicy do 5 cm – 4,2, a w przypadku guzów o średnicy powyżej 5 cm – 11,7 [28]. Zwykle w sytuacjach, w których zniszczenie guza wymaga kilkukrotnej ablacji, pierwszą z nich wykonuje się w tylnej części guza na granicy ze zdrowym miąższem. Całkowita odpowiedź na RFA w przypadku

guzów o średnicy 3–5 cm wynosi 50–70% [29]. Tateishi i wsp., badając 302 pacjentów z HCC, stwierdzili 3-letnią przeżywalność 91% przy wielkości guzów do 2 cm, 74% przy wielkości guzów 2,1–5 cm i 59% w przypadku guzów o średnicy ponad 5 cm [28].

Ablację falą radiową można stosować również podczas zabiegów chirurgicznych klasycznych lub laparoskopowych, samodzielnie albo w skojarzeniu z innymi metodami. Zabieg ten można wykonywać u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem wykonania resekcji wątroby. Do termoablacji kwalifikują się pacjenci z grupy A według skali Childa-Pugha, rzadko z grupy B. Zabieg można również stosować jako operację pomostową przed planowanym przeszczepieniem wątroby.

W przypadku HCC częściowa resekcja wątroby powoduje rzadsze występowanie nawrotów w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem RFA [30]. Interesujący jest jednak fakt, że pomimo różnicy w częstości występowania nawrotów miejscowych czas całkowitego przeżycia u pacjentów leczonych termoablacją i resekcją wątroby jest podobny [31, 32].

Termoablacja mikrofalowa

Termoablacja mikrofalowa stanowi alternatywę dla RFA i pozbawiona jest niektórych jej wad. Metoda polega na stosowaniu fal elektromagnetycznych o wysokiej częstotliwości (300 MHz do 300 GHz), które powodują pobudzenie drgań zjonizowanych cząsteczek wody w żywych tkankach i komórkach. Wywołuje to wytworzenie wysokiej temperatury, martwicę tkanek, a także koagulację białek komórki. Termoablacja mikrofalowa umożliwia ablację większej powierzchni guza w krótszym czasie poprzez zachowanie stałej, wysokiej temperatury (177°C w porównaniu z 100°C w RFA) w wyznaczonym miejscu. W jednym z największych badań oceniających efekty termoablacji mikrofalowej u 288 pacjentów wykazano dobre, długoterminowe efekty tej metody. Średnia maksymalna wielkość guza u analizowanych chorych wyniosła 3,75 cm, a pojedynczą zmianę nowotworową wykryto u 63% chorych. Przeżywalność 1-, 3- i 5-letnia w tej grupie wyniosły odpowiednio 93%, 72% i 52% [33].

Przeżętnicza chemoembolizacja

Przeżętnicza chemoembolizacja (*transarterial chemoembolization* – TACE) polega na selektywnym podaniu leku cytostatycznego wokół miejsca lokalizacji guza, jego zdeponowaniu, a następnie zamknięciu dopływu krwi do danego obszaru. Metoda jest stosowana u pacjentów z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi, zachowaną funkcją wątroby (wg Childa-Pugha A lub B), bez pozawątrobowego roz-

siewu choroby nowotworowej, naciekania dużych naczyń oraz zakrzepicy żyły wrotnej. Efektem tej procedury jest częściowe zniszczenie guza oraz spowolnienie jego wzrostu wskutek niedokrwienia i przedłużonego działania leków cytostatycznych. Ogniska nowotworowe w wątrobie o średnicy powyżej 3 mm w większości są unaczynione przez gałęzie tętnicy wątrobowej, w przeciwieństwie do normalnych hepatocytów unaczynionych w większym stopniu przez system żyły wrotnej. Zjawisko to pozwala na dostarczenie dużej dawki cytostatyków do zmiany nowotworowej i jednocześnie zminimalizowanie działań toksycznych na zdrowy miąższ wątroby i cały organizm [34]. Przetętnicza chemoembolizacja może być stosowana jako metoda paliatywna lub jako terapia neoadiuwantowa. Ma ona na celu zmniejszenie zbyt dużych lub niekorzystnie zlokalizowanych guzów (*downsizing*), co pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia operacyjnego. U chorych z rakiem wątrobowokomórkowym TACE jest stosowana jako terapia pomostowa przed przeszczepieniem wątroby w celu profilaktyki progresji guza. U ok. 35–40% pacjentów z HCC obserwuje się odpowiedź na chemoembolizację, przy czym w 25% przypadków dochodzi do zmniejszenia guzów [35]. W metaanalizach wykazano, że chemoembolizacja korzystnie wpływa na przeżycie chorych z nieresekcyjnym HCC [36].

Radioembolizacja

Radioembolizacja polega na wprowadzeniu mikrosfer zawierających radioaktywny izotop przez tętnice wątrobowe. Skutkiem takiego działania jest martwica tkanki wątrobowej w miejscu wprowadzenia środka izotopowego. Radioembolizacja obejmuje głównie tkankę guza, natomiast wpływ napromieniowania na zdrowe narządy jest minimalny. Wyniki radioembolizacji w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym HCC najlepiej obrazuje badanie z udziałem 291 chorych z okresem obserwacji 31 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 57% chorych, przy czym całkowitą odpowiedź obserwowano u 23%. Średni czas do wystąpienia progresji choroby nowotworowej u tych pacjentów wyniósł 7,9 miesiąca [37].

Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby stosowane w terapii pacjentów z HCC jest jedyną metodą, która pozwala nie tylko na radykalne leczenie, lecz także na wyleczenie podłoża powstania tego guza – marskości wątroby. Skutkiem takiego postępowania jest zmniejszenie ryzyka powstania nowych ognisk HCC. Korzyści z leczenia HCC metodą transplantacji wątroby może

jednak odnieść ograniczona grupa chorych. Okazało się, że transplantacja u pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC skutkuje nieakceptowalnie dużą śmiertelnością pooperacyjną, wysoką częstością nawrotów oraz niskim przeżyciem długoterminowym [38]. Według aktualnych danych transplantacja wątroby daje najlepsze wyniki u chorych odpowiadających kryteriom mediolańskim, czyli u pacjentów z pojedynczym guzem o średnicy do 5 cm lub liczbą guzów nieprzekraczającą 3, każdy o średnicy do 3 cm, bez cech naciekania dużych naczyń oraz obecności przerzutów. Potwierdzono, że w tej grupie chorych wyniki transplantacji wątroby nie różnią się od wyników leczenia osób otrzymujących przeszczep z innych powodów niż rak [14].

Leczenie ogólne

Opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym HCC (grupa C wg kryteriów barcelońskich) i/lub obecnością przerzutów, naciekiem dużych naczyń, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, chemo- lub radioembolizacji, która pozwala poprawić czas przeżycia, jest sorafenib. Lek ten hamuje aktywności kinaz białkowych nie tylko w komórkach nowotworowych, lecz także w komórkach naczyń krwionośnych guza, co prowadzi do ograniczenia podziałów komórek nowotworowych i hamowania rozwoju naczyń guza.

Stwierdzono, że sorafenib korzystnie wpływa na przeżycie całkowite chorych z HCC. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych tym lekiem wynosiło 10,7 miesiąca w porównaniu z 7,9 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo [39]. Podczas terapii sorafenibem opisywano przypadki zmniejszenia rozmiaru ognisk HCC wpływającego na możliwość podjęcia leczenia chirurgicznego, jednak stosowanie tego leku jako terapii neoadiuwantowej w leczeniu HCC wymaga dalszych badań [40].

WNIOSKI

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania HCC, szczególnie u osób po 50. roku życia i u mężczyzn. U ok. 80% chorych z HCC występuje marskość wątroby, która często współistnieje z zakażeniami HCV lub HBV.

Najskuteczniejszą metodą leczenia HCC jest przeszczepienie wątroby, jednak z wielu powodów, szczególnie szybko zwiększającej się liczby chorych na HCC, działanie takie jest trudne. Częściowa resekcja wątroby oraz termoablacja zastosowane zgodnie z międzynarodowymi kryteriami pozwalają na uzyskanie dobrych wyników leczenia. Ponadto techniki zabiegowe, takie

jak resekcje i ablacje laparoskopowe, są skuteczne i mało inwazyjne w terapii chorych z HCC.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Abdel-Rahman O. Hepatocellular carcinoma (HCC); etiological considerations. *Adv Mod Oncol Res* 2015; 1: 18-9.
2. Tsai W, Chung R. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2010; 16: 2309-24.
3. Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 48-57.
4. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 2006; 25: 3823-33.
5. Bonte D, Francois C, Castelain S, et al. Positive effect of the hepatitis C virus nonstructural 5A protein on viral multiplication. *Arch Virol* 2004; 149: 1353-71.
6. Che L, Pilo M, Cigliano A, et al. Oncogene dependent requirement of fatty acid synthase in hepatocellular carcinoma. *Cell Cycle* 2017; 16: 499-507.
7. Llovet J, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): S20-37.
8. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929-37.
9. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 697-711.
10. Burrel M, Llovet J, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
11. Kim H, Lim Y, Han S, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology* 2015; 148: 1371-82.
12. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8: 749-61.
13. Park J, Kim J, Kim S, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49: 1912-21.
14. Marrero J, Ahn J, Reddy K. American College of Gastroenterology clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J of Gastroenterology* 2014; 109: 1328-47.
15. Galle P, Forner A, Llovet J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
16. Llovet J, Ducreux M, Lencioni R, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
17. Gurusamy K, Pamecha V, Sharma D, et al. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007629.
18. Tralhão J, Kayal S, Dagher I, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: the effect of surgical margin and blood transfusion on long-term survival. Analysis of 209 consecutive patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1200-6.
19. Buell J, Cherqui D, Geller D, et al.; World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825-30.
20. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619-29.
21. Yamashita Y, Ikeda T, Kurihara T, et al. Long-term favorable surgical results of laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience over a 10-year period. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 1117-23.
22. Cheung T, Poon R, Yuen W, et al. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience. *Ann Surg* 2013; 257: 506-11.
23. Memeo R, DeAngelis N, Compagnon P, et al. Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study. *World J Surg* 2014; 38: 2919-26.
24. Kishi Y, Abdalla E, Chun Y, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250: 540-8.
25. Adams R, Aloia T, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91-103.
26. McGahan J, Brock J, Tesluk H, et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 291-7.
27. Chen M, Li J, Zheng J, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
28. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-9.
29. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002; 62 (Suppl 1): 64.
30. Weis S, Franke A, Mössner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD003046.
31. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD006317.
32. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD011650.
33. Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* 2005; 235: 299-307.
34. Kruskal J, Hlatky L, Hahnfeldt P, et al. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 741-7.
35. Llovet J, Real M, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Barcelona Liver Cancer Group Lancet* 2002; 359: 1734-9.

36. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardio-vasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25.
37. Salem R, Lewandowski R, Mulcahy M, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52-64.
38. Simmonds P, Primrose J, Colquitt J, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
39. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
40. Irtan S, Chopin-Laly X, Ronot M, et al. Complete regression of locally advanced hepatocellular carcinoma induced by sorafenib allowing curative resection. *Liver Int* 2011; 31: 740-3.

PRACA POGLĄDOWA

Wpływ dysbiozy na rozwój raka wątrobowokomórkowego

Influence of dysbiosis on the development of hepatocellular carcinoma

Michał Kukla^{1,2}, Gniewomir Ćwiertnia³,
Michał Dyaczyński³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, *Collegium Medicum*,
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

²Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Miejski
w Siemianowicach Śląskich

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Michał Kukla, Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby. Wśród czynników ryzyka wymienia się infekcje wirusami hepatotropowymi (typu B i C), a także uszkodzenia toksyczne. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u pacjentów z marskością wątroby. W związku ze znacznym wzrostem odsetka ludzi z nadmierną masą ciała w populacji otyłość i związane z nią zaburzenia metaboliczne, takie jak insulinooporność czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju HCC. W badaniach na modelach zwierzęcych, a także badaniach klinicznych wykazano, że zaburzenia mikrobioty jelitowej istotnie wpływają na rozwój i postęp chorób wątroby, w tym HCC. Dysbioza poprzez zaburzenia składu i ilości mikrobioty, nieprawidłowe działanie bariery jelitowej oraz towarzyszącą endotoksemię oddziałuje na wydzielanie cytokin prozapalnych, indukując rozwój włóknienia i neoangiogenezy w wątrobie oraz zaburzeń metabolicznych, które dodatkowo niekorzystnie wpływają na funkcję wątroby. Rozwój i nasilenie insulinooporności w przebiegu dysbiozy prowadzi do aktywacji szlaków proliferacyjnych, pobudzenia syntezy czynników wzrostu, co wraz z toczącym się procesem zapalnym sprzyja transformacji nowotworowej. Dokładne poznanie mechanizmów łączących zaburzenia mikrobioty z rozwojem HCC pozwoli na odkrycie nowych możliwości zarówno profilaktycznych, diagnostycznych, jak i terapeutycznych z uwzględnieniem modyfikacji mikrobioty jelitowej.

SŁOWA KLUCZOWE: dysbioza, rak wątrobowokomórkowy, mikrobiota, rozrost bakteryjny jelita cienkiego, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, włóknienie wątroby.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. The risk is particularly high in patients with cirrhosis of the liver, mainly due to infections with hepatotropic viruses (type B and C), as well as toxic damage. Obesity and related metabolic disorders, such as insulin resistance and non-alcoholic fatty disease are a new and increasingly common risk factors for HCC development. In studies on animal models and clinical trials it has been shown that disturbances of the intestinal microbiota significantly affect the development and progression of liver diseases, including HCC. Dysbiosis through disturbances in the composition and quantity of microbiota, malfunction of the intestinal barrier and accompanying endogenous toxemia stimulates the secretion of pro-inflammatory cytokines, inducing the development of fibrosis and neoangiogenesis in the liver. Development and intensification of insulin resistance in the course of dysbiosis leads to the activation of proliferative pathways, stimulation of the synthesis of growth factors, which along with the ongoing inflammatory process, it promotes neoplastic transformation. Understanding of the connecting mechanisms between microbiota disorders and the development of HCC will allow to discover new possibilities, both prophylactic and diagnostic as well as therapeutic, by modification of the intestinal microbiota.

KEY WORDS: dysbiosis, hepatocellular carcinoma, microbiota, small intestinal bacterial overgrowth, non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis.

WSTĘP

Mikrobiota przewodu pokarmowego stanowi symbiotyczną formę koegzystencji z organizmem gospodarza. Tworzy ją cała populacja mikroorganizmów, które kolonizują przewód pokarmowy. Obejmuje nie tylko bakterie, lecz także inne drobnoustroje, takie jak grzyby, wirusy i pierwotniaki. Wspomaga metabolizm składników odżywczych, leków, chroni przed kolonizacją i rozwojem patogennych mikroorganizmów oraz wspiera funkcje bariery jelitowej.

W najnowszych badaniach coraz częściej wskazuje się na ścisłą zależność pomiędzy zaburzeniami mikrobioty a występowaniem określonych jednostek chorobowych. Coraz więcej uwagi poświęca się wpływowi zaburzeń składu i/lub ilości mikrobioty (dysbiozy) na rozwój zarówno przewlekłych, jak i ostrych chorób wątroby. Coraz lepiej poznawany jest patomechanizm, który łączy dysfunkcję mikrobioty z zaburzeniami funkcji wątroby, takimi jak stłuszczenie wątroby (alkoholowe i niealkoholowe), zapalenie tego narządu, które może prowadzić do włóknienia, a nawet marskości, a także raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Rak wątrobowokomórkowy stanowi ponad 90% pierwotnych nowotworów wątroby. Jako czynniki ryzyka jego wystąpienia wymienia się wirusy hepatotropowe (typu B i C), a także toksyny (najczęściej alkohol), choroby autoimmunologiczne oraz zaburzenia metaboliczne i choroby spichrzeniowe. Obecnie coraz częściej zwraca się uwagę na otyłość z towarzyszącą insulinoopornością jako czynnik ryzyka wystąpienia HCC. Ma to związek ze zwiększającym się w populacji odsetkiem ludzi otyłych, u których stwierdza się powikłania otyłości. Do powikłań tych zalicza się m.in.: niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), insulinooporność (*insulin resistance* – IR) prowadzącą do rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej.

ROLA MIKROBIOTY

Mikrobiota jelitowa utrzymuje symbiotyczny związek z błoną śluzową jelita. Fizjologicznie spełnia funkcje metaboliczne, immunologiczne i odżywcze. Wpływa na prawidłowe funkcjonowanie śluzówki jelit i bariery jelitowej [1].

Funkcja metaboliczna

Mikrobiota jelitowa odgrywa ważną rolę w procesach biochemicznych gospodarza poprzez wydzielanie bioaktywnych metabolitów, które wpływają na układ odpornościowy i integralność bariery śluzówkowej.

Odpowiada ona za syntezę witamin z grupy K i B oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids* – SCFA), które są źródłem energii dla komórek jelitowych [2, 3].

Bakterie jelitowe przyczyniają się do wchłaniania polifenoli zawartych w pokarmie, takich jak flawonoidy. Powodują ich przekształcenie do formy aktywnej przez odłączenie części cukrowej cząsteczki. Skutkuje to większym wchłanianiem do układu wrotnego i aktywnością biologiczną, taką jak działanie anty-androgenne i hipolipemizujące [4]. Mikrobiota bierze również udział w metabolizmie ksenobiotyków i niektórych leków [5]. Bakterie obecne w jelicie grubym odpowiadają także za przemianę pierwotnych kwasów żółciowych (*bile acids* – BA) do postaci wtórnych, które w 95% są zwrótnie wchłaniane [6].

Funkcja immunologiczna

Część mikroorganizmów jest postrzegana jako patogeny przez układ odpornościowy gospodarza, który je rozpoznaje i eliminuje. Większość bakterii jelitowych nie jest jednak patogenna i tworzy związek symbiotyczny z gospodarzem [7]. Szczepy fizjologiczne wypierają patogeny poprzez rywalizację o składniki odżywcze [8]. Mikrobiota wskutek działania immunomodulującego wpływa na funkcję komórek układu odpornościowego działających w obrębie przewodu pokarmowego (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT). Zalicza się do nich m.in. limfocyty T, limfocyty B wytwarzające immunoglobulinę A (IgA), komórki limfoidalne oraz makrofagi i komórki dendrytyczne blaszki właściwej błony śluzowej, pełniące funkcje efektorowe i regulatorowe [9].

Funkcja odżywcza

Mikrobiota jelitowa czerpie składniki odżywcze z węglowodanów dostarczonych wraz z pokarmem, które nie zostały strawione w proksymalnej części przewodu pokarmowego. Niestrawione oligosacharydy są przetwarzane przez mikroorganizmy jelita grubego, takie jak *Bacteroidetes*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* i *Enterobacteria*. Syntetyzują one SCFA, z których największe znaczenie mają kwasy masłowy, octowy i propionowy. Jak wcześniej wspomniano, są one dodatkowym źródłem energii dla gospodarza i komórek nabłonka jelitowego, co zapewnia jego właściwą funkcję i regenerację. Szczególnie istotną rolę odgrywa kwas masłowy. Stanowi substancję odżywczą dla enterocytów i kolonocytów, co pozytywnie wpływa na ich funkcje metaboliczne oraz integralność i szczelność bariery jelitowej. W badaniach potwierdzono, że zmniejszenie liczby kolonii bakterii produkujących

kwasy masłowe pozytywnie koreluje z występowaniem nowotworów jelita grubego.

Dodatkowa rola mikrobioty w utrzymaniu integralności bariery jelitowej

Mikrobiota jelitowa bierze udział w utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcji bariery jelitowej. W badaniach wykazano, że bakterie z rodzaju *Bacteroides thetaiotaomicron* indukują ekspresję małego białka bogatego w prolinę 2A (sprr2A), które jest niezbędne do utrzymania połączeń międzykomórkowych (desmosomów) nabłonka jelitowego [10]. Innym mechanizmem, który utrzymuje ścisłe połączenia międzykomórkowe, jest przekazywanie sygnałów za pośrednictwem receptorów Toll-podobnych typu 2 (*Toll-like receptors 2* – TLR-2) aktywowanych przez peptydoglikan ściany komórkowej bakterii. Stwierdzono, że bakterie z rodzaju *Lactobacillus rhamnosus* GG wytwarzają dwa rozpuszczalne białka – p40 i p75, które mogą zapobiegać apoptozie komórek nabłonka jelitowego wywołanej przez niektóre cytokiny [11]. Innym szlakiem regulacyjnym jest układ endokannabinoidowy. Bakterie Gram-ujemne *Akkermansia muciniphila* mogą zwiększać stężenie endokannabinoidów, które kontrolują funkcję bariery jelitowej poprzez zmniejszenie endotoksemii metabolicznej [12]. Dodatkowo bakterie te stymulują produkcję śluzu, przez co poprawiają funkcjonowanie bariery jelitowej.

METABOLITY WPŁYWAJĄCE NA OŚ JELITO-WĄTROBA

Zaburzenia mikrobioty związane z wiekiem pacjenta, dietą, aktywnością fizyczną, współistniejącymi chorobami oraz przyjmowanymi lekami (zwłaszcza antybiotykami) oddziałują na zmianę sygnałów i przemian biochemicznych w obrębie jelit oraz w układzie wrotnym. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na trzy główne czynniki, które wpływają na zaburzenia osi jelito-wątrobowej: endotoksyny, SCFA oraz BA.

Endotoksyny

Uszkodzenie bariery jelitowej powoduje przedostawanie się bakterii, ich składników komórkowych oraz produktów przez nie produkowanych do krążenia wrotnego. Obecność żywych bakterii oraz produktów przemian metabolicznych drobnoustrojów, w tym endotoksyn [głównie lipopolisacharydu (LPS)], peptydoglikanów i kwasów nukleinowych w krążeniu wrotnym, jest określana jako translokacja bakteryjna (*bacterial translocation* – BT) [13]. Po wnikięciu do układu wrotnego wspomniane cząsteczki lub czynniki trafiają do wątroby. Obecne w niej komórki układu immuno-

logicznego, takie jak limfocyty NK, makrofagi (komórki Kupffera) i komórki dendrytyczne, rozpoznają wspomniane cząstki jako patologiczne wzorce molekularne związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP). Łączą się one z obecnymi w tych komórkach receptorami rozpoznającymi wzorce (*pattern recognition receptors* – PRR), co prowadzi do ich aktywacji. Poprzez obecne na powierzchni receptory TLR-4 uruchamiana jest kaskada odpowiedzi immunologicznej. Dochodzi do aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB) i wzmożonej transkrypcji genów białek prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), a także interleukiny (IL)-1 β , IL-6 oraz IL-8 poprzez aktywację [14].

Główną endotoksyną bakteryjną będącą składnikiem ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych jest LPS. Działa on jako jeden z ligandów dla receptora CD14 na powierzchni komórek Kupffera. Aktywuje on sprzężony receptor TLR-4, który poprzez aktywację NF- κB pobudza transkrypcję czynników prozapalnych oraz wpływa na wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS) [15]. Wskutek odpowiedzi zapalnej dochodzi do indukcji wytwarzania czynników aktywujących komórki gwiaździste wątroby (*hepatic stellate cells* – HSC). Aktywacja HSC powoduje rozwój włóknienia wątroby, któremu towarzyszy proces neoangiogenezy [16, 17]. Toczący się proces zapalny dotyczy także tkanki tłuszczowej. Powoduje on zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę. Jednocześnie zwiększa się napływ wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA) do wątroby oraz ich β -oksydacja w mitochondriach. Prowadzi to do rozwoju stłuszczenia wątroby i nasilenia przewlekłego stanu zapalnego [18].

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Mikrobiota jelitowa w swoich przemianach metabolicznych rozkłada skrobię i polisacharydy nieskrobiowe (główne składniki błonnika pokarmowego), które nie uległy całkowitemu strawieniu przez enzymy gospodarza. Dochodzi do procesu fermentacji, którego głównymi produktami są SCFA. Wspomniano wcześniej o pozytywnym wpływie kwasu masłowego. Pozostałe SCFA pobudzają lipogenezę i glukoneogenezę [19], stanowią przez to ważny czynnik w regulacji gospodarki lipidowo-węglowodanowej. Produkowane przez zwiększoną liczbę bakterii jelitowych działają jako alternatywne źródło energii, zwiększając podaż kalorii o 3–9% na dobę. Bakteriami odpowiedzialnymi za syntezę większości SCFA są *Ruminococcaceae* i *Eubacterium* [20].

Kwasy SCFA są ligandami receptorów dla FFA (FFA2 i FFA3). FFA3 występuje na powierzchni komórek enteroendokrynnych. Jego aktywacja powoduje produkcję peptydu YY (PYY). Wpływa on na zmniejszenie aktywności perystaltycznej jelit i spowolnienie pasażu, co sprzyja zwiększonemu wchłanianiu SCFA. Aktywacja receptorów FFA2 obecnych na powierzchni komórek obwodowych układu odpornościowego, w szczególności neutrofilach, powoduje indukcję i nasilenie stanu zapalnego [21]. Prowadzi to w obrębie jelit do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej oraz produkcji cytokin prozapalnych. Jest to istotny element w patogenezie NAFLD [19].

Kwasy żółciowe

Pierwotne BA – kwas cholowy (CA) i kwas chenodeoksycholowy (CDCA) – są syntetyzowane w wątrobie [22]. Nie jest do końca poznane, co wpływa na zainicjowanie poszczególnych szlaków syntezy BA. Pierwotne BA powstałe w szlaku klasycznym są sprzężone z glicyną i tauryną [23]. Rezerwuarem żółci jest pęcherzyk żółciowy. W trakcie przyjmowania pokarmu pod wpływem cholecystokininy dochodzi do wydzielania do dwunastnicy zawartości pęcherzyka żółciowego. Sole BA wpływają na emulgację tłuszczów oraz wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Kwasy żółciowe są wchłaniane w jelicie krętym, a prawie 95% wraca do wątroby poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe. Pozostała część ulega dekonjugacji, dehydroksylacji i hydrogenacji pod wpływem bakterii obecnych w jelicie grubym, z powstaniem wtórnych BA – kwasu lithocholowego (LCA) i kwasu dezoksycholowego (DCA) [24]. Odpowiadają za to głównie bakterie z rodzajów *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae* i *Blautia* [25]. Konwersja pierwotnych BA we wtórne jest znacznie zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby [26]. W niektórych badaniach wykazano, że zwiększona ilość bakterii Gram-ujemnych z rodziny *Alcaligenaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae* oraz Gram-dodatnich – *Streptococcaceae* – w kale pacjentów koreluje z zaburzeniami przemiany BA oraz rozwojem marskości wątroby [27–29]. Chen i wsp. stwierdzili bezpośredni związek między zaburzeniami poznawczymi (encefalopatia wątrobową) u pacjentów z marskością wątroby a obecnością bakterii z rodzaju *Alcaligenaceae* i *Porphyromonadaceae* [30].

Wchłanianie zwrotne w wątrobie zależy od jej wydolności oraz ilości BA. Receptor farnesoidowy X (FXR) jako regulator ekspresji genów odgrywa istotną rolę w wielu procesach w organizmie. Receptory te są obecne głównie w jelicie krętym i wątrobie. Aktywowane są przez BA, w pierwszej kolejności przez CDCA,

a następnie odpowiednio ze względu na zmniejszone powinowactwo przez DCA, CA i LCA [31]. Ich aktywacja zmniejsza syntezę BA i wzmacnia ich uwalnianie z wątroby. Istotnie wpływa to na regulację metabolizmu lipidów i glukoneogenezy, regulację procesów zapalnych, regenerację oraz rozwój i progresję włóknienia wątroby [32]. Innym receptorem zaangażowanym w regulowanie ilości syntetyzowanych BA jest receptor TGR5 (receptor sprzężony z białkiem G) występujący głównie w wątrobie, pęcherzyku żółciowym i przewodach żółciowych, tkance tłuszczowej, jelicie cienkim, nerkach oraz śledzionie. Jego aktywacja oddziałuje m.in. na dystrybucję BA, odpowiedź zapalną w wątrobie, zwiększa insulinowrażliwość, wpływając przez to na gospodarkę węglowodanową, a także hamując na rozwój miażdżycy. TGR5 jest aktywowany przez BA z nieco innym powinowactwem niż w przypadku FXR, tj. głównie przez LCA, a następnie przez DCA, CDCA, a w ostatniej kolejności przez CA [33]. U pacjentów z NAFLD, ze względu na dysbiozę jelita grubego, dochodzi do zmiany składu z przewagą wtórnych BA – LCA i DCA [34].

Rozrost bakteryjny jelita cienkiego

Rozrost bakteryjny jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) jest schorzeniem charakteryzującym się występowaniem mikrobioty jelita grubego w jelicie cienkim oraz jej nadmiernym rozrostem. Fizjologiczne mechanizmy (kwas solny w żołądku, enzymy trzustkowe, bariera immunologiczna jelit, zastawka krętniczo-kątnicza oraz perystaltyka przewodu pokarmowego) chronią jelito cienkie przed kolizacją bakteriami bytującymi w jelicie grubym. Zaburzenia powyższych czynników protekcyjnych mogą skutkować rozwojem SIBO. Objawy są niecharakterystyczne i obejmują ból brzucha, biegunkę, wzdęcia i inne zaburzenia czynnościowe. Mogą one mieć postać pozajelitową, taką jak niedokrwistość, neuropatia, obrzęk i rumień guzowaty oraz zaburzenia uwapnienia kości. SIBO dotyka najczęściej osoby starsze, przyjmujące leki, np. z grupy inhibitorów pompy protonowej. Duże znaczenie mają współistniejące choroby, takie jak otyłość, cukrzyca typu 2, miażdżyca, a także upośledzenie perystaltyki przewodu pokarmowego [35].

Zmiana i rozrost mikrobioty w jelicie cienkim mogą zaburzać wchłanianie i metabolizm składników odżywczych oraz witamin, prowadzić do uszkodzenia kosmków jelitowych, zmniejszenia produkcji enzymów trawiennych i uszkodzenia bariery jelitowej. Zwiększona obecność niestrawionych i niewchłoniętych składników odżywczych, takich jak sorbitol lub laktoza, indukuje fermentację bakteryjną w jelitach. Rozkład soli żółciowych wpływa na zaburzenie trawie-

nia tłuszczów i wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Bakterie beztlenowe, wchłaniając witaminę B₁₂, mogą być pośrednio przyczyną niedokrwistości megaloblastycznej. Stężenie kwasu foliowego nie zmniejsza się, przeciwnie, może być nieznacznie zwiększone w wyniku syntezy przez nadmierną liczbę bakterii jelitowych [36].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest jedną z coraz częściej rozpoznawanych patologii wątroby w krajach wysoko rozwiniętych. Naturalny przebieg tego schorzenia u części pacjentów prowadzi do rozwoju niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), w następstwie którego może nastąpić rozwój włóknienia, a nawet marskość wątroby i HCC [37]. Co ważne, do rozwoju HCC może dojść na każdym etapie NAFLD, niezależnie od zaawansowania włóknienia [35, 38]. Coraz więcej badań wskazuje na związek między rozrostem i składem mikrobioty jelit a rozwojem NAFLD [35, 38].

W patogenezie NAFLD obecnie uznawana jest hipoteza wielu równoległych uderzeń, opisująca współudział wielu czynników. Wzrost IR wiąże się z hiperinsulinemią. Zwiększone stężenie insuliny niekorzystnie oddziałuje na hepatocyty. Insulinooporność prowadzi do wzrostu stężenia FFA przez zwiększenie ich syntezy wątrobowej jako alternatywnego szlaku energetycznego komórek wątroby oraz zwiększenie lipolizy tkanki tłuszczowej. Gdy poziom FFA przekracza możliwości ich transformacji i transportu do tkanek obwodowych [jako lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL)], rozwija się stres oksydacyjny, który prowadzi do zmiany profilu adipokin, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6), a także rozwoju stłuszczenia wątroby.

Ryzyko rozwoju HCC w przebiegu NAFLD jest wyższe już w początkowych stadiach choroby, w przypadku samego stłuszczenia, mimo braku procesów włóknienia i przewlekłego procesu zapalnego [39]. Pacjenci otyli z NAFLD są ponadto narażeni na inne powikłania, takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolność nerek, cukrzyca typu 2 oraz procesy nowotworzenia, np. rak jelita grubego, rak piersi.

PATOMECHANIZMY ŁĄCZĄCE SIBO I NAFLD

W ostatnich latach pojawiają się kolejne badania potwierdzające wpływ zaburzeń mikrobioty jelitowej na rozwój NAFLD. Nieprawidłowe funkcjonowanie mikrobioty może eskalować przebieg procesów patologicznych w wątrobie, co prowadzi do rozwoju NASH

i HCC. Badania wskazują na zaburzenie homeostazy energetycznej, zwiększenie IR, nasilenie stresu oksydacyjnego, stymulowanie produkcji cytokin prozapalnych oraz zaburzenie obiegu BA [40].

Rozwój SIBO zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej, co sprzyja TB wraz z produktami bakteryjnymi, zwłaszcza LPS. U pacjentów z NAFLD i współistniejącym SIBO stwierdzono wzrost stężenia endotoksyn, bakteryjnego mRNA, NF-κB i nadmierną aktywację receptorów CD14 i TLR-4, a także receptorów NOD-podobnych (*NOD-like receptors* – NLR) [41].

Strukturą odpowiedzialną za reakcję organizmu na wspomniane patogeny jest inflamasom. Jego funkcją jest odpowiedź immunologiczna po aktywacji przez wspomniane wyżej szlaki sygnałowe. Tworzy on wewnątrzkomórkowy białkowy kompleks prozapalny składający się z kaspaz i cząsteczek pochodzących z fragmentów patogenów. Po rozpoznaniu przez komórki układu immunologicznego cząsteczek PAMP w odpowiedzi aktywowana zostaje kaskada prozapalna za pośrednictwem inflamasomu. Za reakcję zapalną odpowiadają makrofagi, które mogą występować w dwóch formach: o fenotypie M1 i M2. Makrofagi M1 mają właściwości prozapalne związane z profilem uwalnianych cytokin (IL-1β, IL-12, IL-6, IL-23, TNF-α), sprzyjające rozwojowi odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Z kolei makrofagi M2 uwalniają szereg cytokin przeciwzapalnych, co mobilizuje odpowiedź immunologiczną typu Th2. Produkty bakteryjne, takie jak LPS, aktywują prozapalną postać M1. Zaburzona równowaga między fenotypami M1 i M2 odgrywa kluczową rolę w rozwoju NAFLD/NASH. Makrofagi M1 poprzez zwiększone uwalnianie IL-1β stymulują wątrobową produkcję triglicerydów i aktywują HSC. Szlak sygnałowy TLR poprzez połączenie z LPS pobudza nie tylko makrofagi, lecz także komórki śródbłonna naczyń zatokowych (*sinusoidal endothelial cells* – SEC) i bezpośrednio HSC. W efekcie dochodzi do zwiększenia syntezy transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF-β) przez te komórki i pobudzenia HSC. Pobudzone HSC produkują aktywną miocytynę gładką i nadmierną ilość włókien kolagenowych [42, 43]. Boursier i wsp. wykazali związek pomiędzy SIBO a stopniem zaawansowania włóknienia wątroby [44].

Wiele badań wskazuje, że zaburzenia w szlaku sygnałowym insuliny w komórkach wątroby prowadzące do wytworzenia IR mogą być czynnikiem rozwoju NAFLD/NASH oraz HCC. Qin i wsp. w badaniu MGWAS stwierdzili, że u chorych ze stanem przedcukrzycowym występują charakterystyczne zaburzenia mikrobioty. Wykazano zmniejszenie liczebności bakterii wytwarzających kwas masłowy i wzrost kilku patogenów oportunistycznych [45]. Szczep *Faecali-*

bacterium prausnitzii związany z działaniem „przeciwpalnym” został wyparty przez szczepy bakterii wytwarzające LPS. Można tym tłumaczyć w pewnym stopniu upośledzoną funkcję bariery i wysoki poziom LPS u osób z cukrzycą [46]. Opisane powyżej zmiany wpływają na nasilenie procesu zapalnego w wątrobie u pacjentów z NAFLD lub NASH i współistniejącą cukrzycą. Insulina poza funkcją regulatorową gospodarki węglowodanowo-lipidowej jest znana z działania anabolicznego [47]. W przypadku IR występującej w NAFLD dochodzi do zwiększenia stężenia krążącej insuliny. Oddziałuje ona nie tylko poprzez specyficzne dla siebie receptory komórkowe, lecz także receptory dla insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (*insulin growth factor 1* – IGF1). Równolegle hamuje powstawanie białka inhibitującego IGF1. Dochodzi do wzmożonego przekazywania sygnałów proliferacyjnych, pobudzających ekspresję genów i transkrypcję białek oraz podziały komórkowe. Wraz z odpowiedzią zapalną następuje przyspieszenie postępu włóknienia i rozwój neoangiogenezy, co zwiększa ryzyko powstania nowotworu [39, 48, 49]. Należy przy tym zauważyć, że neoangiogeneza pojawia się na bardzo wczesnym etapie NAFLD, jeszcze przed rozwojem włóknienia. Dodatkowym czynnikiem, który ją nasila, niezależnie od włóknienia, jest stłuszczenie wątroby [16, 17].

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

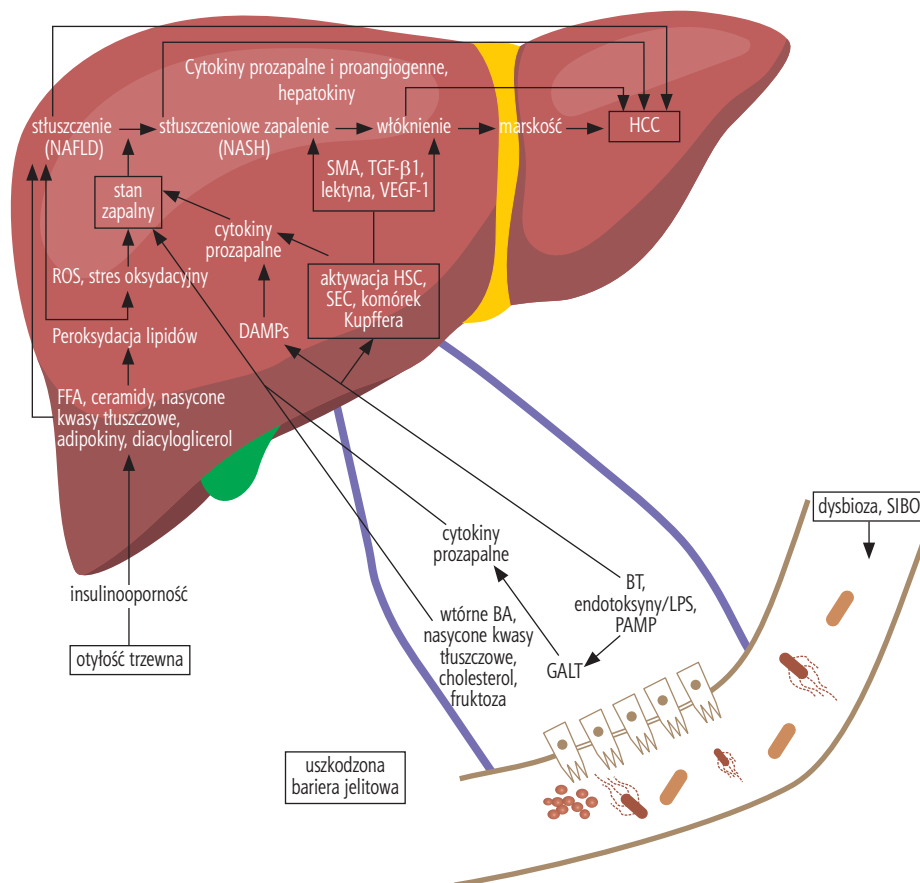
Dane dotyczące wpływu zaburzeń mikrobioty na rozwój HCC pochodzą głównie z badań na modelach zwierzęcych. Wskazują one na szlak pobudzenia TLR przez LPS jako jeden z głównych czynników rozwoju tego nowotworu. Badania dodatkowo potwierdzają, że bakterie jelitowe poprzez BA, takie jak DCA, który jest dobrze poznany czynnikiem hepatokancerogennym. Również nieszczelność bariery jelitowej i BT wzmagają przewlekłe zapalenie wątroby dzięki sygnałom, w których pośredniczą TLR, podobnie jak w rozwoju różnych przewlekłych chorób wątroby [50].

Wątroba poprzez układ wrotny jest zaopatrywana w krew bogatą nie tylko w składniki odżywcze, lecz także toksyny i cząsteczki rozpoznawalne jako patogenne PAMPs. Należą do nich m.in. fragmenty komórek bakteryjnych oraz ich toksyny [51]. Należy zwrócić uwagę również na czynniki pochodzące z rozpadu apoptotycznego komórek gospodarza, głównie wątrobowych (*damage-associated molecular patterns* – DAMP). Podobnie jak PAMP wywołują one odpowiedź zapalną związaną z receptorem TLR-4 na komórkach prozapalnych [52]. Kaskada sygnałów prowadzi do rozwoju NASH, a następnie włóknienia, marskości i HCC [53]. Należy pamiętać, że rozwój HCC jest możliwy na każdym etapie choroby, nawet bez obecności włóknienia.

Do tej pory istnieje niewiele badań klinicznych, które sugerują powiązanie dysbiozy jelit z HCC. W badaniu Grat i wsp. stwierdzono, że obecność HCC była związana z większą liczebnością kałowej *Escherichia coli* w porównaniu z grupą kontrolną. *Escherichia coli* wytwarza silną endotoksynę i wpływa na dekonjugację sprzężonych BA. Badania na zwierzętach wskazują, że endotoksyny i wtórne BA odgrywają kluczową rolę w promowaniu HCC [54, 55]. Ponziani i wsp. stwierdzili u pacjentów z marskością wątroby związaną z NAFLD, że mikrobiota kałowa pacjentów z HCC zawierała bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Enterococcus*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillospira*, *Enterobacteriaceae* i *Streptococcus*. Jednocześnie stwierdzono zmniejszenie liczby bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Akkermansia* i *Blautia* w porównaniu z grupą kontrolną [56]. Występowanie rodzaju *Bacteroidetes* w kale wiąże się z podwyższonym stężeniem prozapalnych cytokin IL-8 i IL-13, zwiększoną ilością krążących aktywowanych monocytów i mieloidalno-monocytowych komórek supresorowych, co sugeruje ich rolę w hepatokancerogenezie. Obecność bakterii *Akkermansia* i *Bifidobacterium* była ujemnie skorelowana ze stężeniem w kale kalprotektyny, będącej markerem zapalenia jelit u pacjentów z marskością wątroby [56].

Badano również potencjał dysbiozy kałowej jako nieinwazyjnego biomarkera do wykrywania HCC u pacjentów z marskością wątroby związaną z infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV). Ren i wsp. dowiedli, że obecność bakterii z rodzaju *Actinobacteria* oraz 13 innych rodzajów, takich jak *Gemmiger* i *Parabacteroides*, wiąże się z większym ryzykiem rozwoju HCC. Bakterie te zostały wykryte u większej liczby pacjentów z wczesnym HCC w porównaniu z grupą pacjentów z marskością wątroby bez nowotworu [57]. Wykazano jednak zmniejszoną liczbę kolonii bakterii z rodzaju *Akkermansia*, *Clostridium IV*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Oscillibacter*, *Alistipes*, *Butyricoccus* i *Eubacterium*, które wytwarzają kwas masłowy o działaniu protekcyjnym i uszczelniającym nabłonek jelitowy. Bakterie z rodzaju *Klebsiella* i *Haemophilus*, wytwarzające LPS, były obecne częściej u pacjentów z wczesnym HCC w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [58]. Również liczba kolonii z rodzaju *Verrucomicrobia*, *Alistipes*, *Phascolarctobacterium* i *Ruminococcus* znacznie się zmniejszyła na rzecz rodzajów *Klebsiella* i *Haemophilus* [51].

Otyłość, zwłaszcza brzuszna, jest jedną ze składowych zespołu metabolicznego. Pozostałe to hipertriglicerydemia, zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu, nadciśnienie tętnicze oraz hiperglikemia lub stwierdzona cukrzyca typu 2 [59]. W otyłości, podobnie jak w cukrzycy typu 2, występują zaburzenia mikrobioty jelitowej [60]. Schwartz i wsp. wykazali, że



RYCINA 1. Wpływ dysbiozy na rozwój HCC. Modyfikacja za Gupta i wsp. [58]

BA (bile acids) – kwasy żółciowe, BT (bacterial translocation) – translokacja bakteryjna, DAMP (damage-associated molecular patterns) – wzorce molekularne związane z rozpadem komórek, FFA (free fatty acids) – wolne kwasy tłuszczowe, GALT (gut-associated lymphoid tissue) – tkanka limfatyczna układu pokarmowego, HSC (hepatic stellate cells) – komórki gwiaździste wątroby, LPS – lipopolisacharyd, PAMP (pathogen-associated molecular patterns) – wzorce molekularne związane z patogenami, ROS (reactive oxygen species) – wolne rodniki tlenowe, SEC (sinusoidal endothelial cells) – komórki endotelium zatok wątroby, SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) – rozrost bakteryjny jelita cienkiego, SMA (smooth muscle antibodies) – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim, TGF-β1 (transforming growth factor β1) – transformujący czynnik wzrostu β1, VEGF-1 (vascular endothelial growth factor -1) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń.

u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowym wskaźniku masy ciała (*body mass index* – BMI) występuje przewaga bakterii z rodzaju *Bacteroides*, ale również zmniejszenie liczby bakterii należących do typu *Firmicutes*, takich jak *Ruminococcus flavefaciens* oraz *Bifidobacterium*. Doprowadziło to do niższego stosunku *Firmicutes* do *Bacteroidetes* w przypadku osób z otyłością [61]. Jak wcześniej wspomniano, rodzaj *Bacteroides* jest ściśle związany ze zwiększeniem wydzielania cytokin prozapalnych, a także aktywacji komórek układu immunologicznego. Czynniki te częściowo odpowiadają za uszkodzenie wątroby oraz procesy nowotworzenia [52]. Opisane zjawiska przedstawiono na rycinie 1.

PODSUMOWANIE

Badania na modelach zwierzęcych, a także badania kliniczne wykazały, że zaburzenia mikrobioty jelitowej

mają istotny wpływ na rozwój i postępowanie chorób wątroby, w tym HCC.

Prawidłowa mikrobiota moduluje funkcję bariery jelitowej, co oddziałuje na nabłonkowe odpowiedzi prozapalne, funkcje wydzielnicze i naprawcze oraz metabolizm komórek błony śluzowej. Umożliwia to właściwą integrację nabłonka i utrzymanie szczelności bariery jelitowej. Dysbioza, poprzez zaburzenia składu i ilości mikrobioty oraz towarzyszącą jej endotoksemię, wpływa na zaburzenie równowagi, indukując proces zapalny i nieprawidłowe działanie bariery jelitowej. Prowadzi to do rozwoju procesu zapalnego w wątrobie i tkance tłuszczowej. Postępujący proces zapalny w wątrobie, rozwój włóknienia, a także proces zapalny w tkance tłuszczowej stymulują wydzielanie cytokin prozapalnych, które mogą indukować rozwój neoangiogenezy w wątrobie. Przewlekły proces zapalny nasila zaburzenia metaboliczne, szczególnie IR. Sprzyja to hiperinsulinemii, zwiększonemu wydzielaniu

IGF-1, które mają działanie proliferacyjne, co wraz z toczącym się procesem zapalnym w wątrobie sprzyja transformacji nowotworowej. Ponadto wywołana dysbiozą jelit zaburzona oś wątroba-jelita, z nieprawidłowym metabolizmem BA może dalej stymulować hepatokancerogenezę. Dokładne poznanie związku między zaburzeniami mikrobioty a rozwojem schorzeń wątroby, szczególnie HCC, wymaga dalszych dokładnych badań z randomizacją i grupą kontrolną, których rezultaty mogą wpłynąć zarówno na ich dokładniejszą diagnostykę, jak i nowe metody leczenia.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-803.
- Baddini Feitoza A, Pereira AF, da Costa NF, et al. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp* 2009; 24: 422-8.
- Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72.
- Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, et al. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 905215.
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 14728-33.
- Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-8.
- Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4659-65.
- He B, Xu W, Santini PA, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine. *Immunity* 2007; 26: 812-26.
- Chung H, Pamp SJ, Hill JA, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell* 2012; 149: 1578-93.
- Lutgendorff F, Akkermans LM, Söderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage. *Curr Mol Med* 2008; 8: 282-98.
- Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2011; 121: 2242-53.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-103.
- Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-8.
- Aoyama T, Paik YH, Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 192543.
- Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin. Liver Dis* 2014; 18: 59-71.
- Kukla M. Angiogenesis: a phenomenon which aggravates chronic liver disease progression. *Hepatol Int* 2013; 7: 4-12.
- Ciupińska-Kajor M, Hartleb M, Kajor M, et al. Hepatic angiogenesis and fibrosis are common features in morbidly obese patients. *Hepatol Int* 2013; 7: 233-40.
- Meli R, Raso GM, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools. *Front Immunol* 2014; 5: 177.
- Ghetti F, Oliveira DG, Oliveira JM. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr* 2018; 57: 861-76.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 660-72.
- Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 11312-9.
- Hebanowska A. Bile acid biosynthesis and its regulation. *Postępy His Med Dosw* 2010; 64: 544-54.
- Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, et al. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes* 2013; 4: 382-7.
- Fukuiya S, Arata M, Kawashima H, et al. Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by *Bacteroides intestinalis* AM-1 isolated from human feces. *FEMS Microbiol Letters* 2009; 293: 263-70.
- Shen TD, Pyrsopoulos N, Rustgi VK. Microbiota and the liver. *Liver Transpl* 2018; 24: 539-50.
- Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 949-55.
- Macdonald IA, White BA, Hylemon PB. Separation of 7 alpha and 7 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities from *Clostridium absonum* ATCC# 27555 and cellular response of this organism to bile acid inducers. *J Lipid Res* 1983; 24: 1119-26.
- Qin N, Yang F, Li A, et al. Alteration of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64.
- Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-75.
- Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-72.
- Wang H, Chen J, Hollister K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell* 1999; 3: 543-53.
- Stanimirov B, Stankov K, Mikov M. Bile acid signaling through farnesoid X and TGR5 receptors in hepatobiliary and intestinal diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 18-33.
- Panek-Jeziorna M, Mulak A. The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases. *Postępy Hig Med Dosw* 2017; 71: 737-46.
- Torres J, Palmela C, Brito H, et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 112-22.
- Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5: 1-10.

36. Fan X, Sellin JH. Review article: small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069-77.
37. Ziolkowski A, Wylezol M, Kukla M, et al. The comparison of scoring scales in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surgery* 2005; 15: 1309-14.
38. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-92.
39. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63: 827-38.
40. Fukui H. Role of gut dysbiosis in liver diseases: what have we learned so far? *Diseases* 2019; 7: 58.
41. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-95.
42. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-48.
43. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-11.
44. Boursier J, Mueller O, Diehl AM, et al. The severity of NAFLD is associated with gut symbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 68: 764-75.
45. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
46. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg F, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One* 2010; 5: e9085.
47. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 213-21.
48. Mithieux G. Gut microbiota and host metabolism: what relationship? *Neuroendocrinology* 2018; 106: 352-6.
49. Scheithauer TP, Dallinga-Thie GM, de Vos WM, et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metabol* 2016; 5: 759-70.
50. Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-39.
51. Adolph TE, Grander C, Moschen AR, et al. Liver-microbiome axis in health and disease. *Trends Immunol* 2018; 39: 712-23.
52. Miele L, Marrone G, Lauritano C, et al. Gut-liver axis and microbiota in nafld: Insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5314-24.
53. Csak T, Ganz M, Pespisa J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-44.
54. Grąt M, Wronka KM, Krasnodębski M, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proceed* 2016; 48: 1687-91.
55. Fukui H. Improve gut microbiome: a new horizon of cancer therapy. *Hepatobil Surg Nutr* 2017; 6: 424.
56. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 69: 107-20.
57. Ren Z, Li A, Jiang J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019; 68: 1014-23.
58. Gupta H, Youn GS, Shin MJ, et al. Role of gut microbiota in hepatocarcinogenesis. *Microorganisms* 2019; 7: 121.
59. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
60. Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71.
61. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190-5.

PRACA POGLĄDOWA

Wątroba – przystanek dla nowotworów. Mechanizmy przerzutowania

Liver – station for neoplasms. Mechanisms of metastasis

Paweł Skrzypek, Maciej Kosieradzki

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ADRES DO KORESPONDENCJI: Paweł Skrzypek, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: skrzypek.pawel0@gmail.com**STRESZCZENIE**

Guzy wątroby znajdują się w ścisłej czołówce wśród nowotworowych przyczyn zgonu i ustępują miejsca jedynie guzom płuca, jelita grubego oraz żołądka. Wątroba jest także najczęstszą lokalizacją ognisk przerzutowych u człowieka. Brakuje jednoznacznych danych liczbowych, a także jasnej odpowiedzi, dlaczego właśnie ten narząd jest tak często celem nowotworów. Zagadkę tę próbuje się rozwikłać od ponad 100 lat. Skonstruowanie swoistego leku działającego jedynie na wybranym etapie tworzenia guza pierwotnego lub ogniska przerzutowego mogłoby przynieść pozytywny efekt terapeutyczny, minimalizując szkodliwe skutki uboczne. Wątroba ma wiele cech sprzyjających tworzeniu przerzutów. Podwójne unaczynienie stanowi ważny, chociaż niemodyfikowalny element tych mechanizmów. Obecnie uwaga naukowców skupiona jest na roli szlaków stanu zapalnego w rozwoju ognisk przerzutowych. Duże znaczenie przypisuje się komórkom Browicza-Kupffera, które odpowiednio pobudzone przynajmniej w dwojaki sposób wspomagają tworzenie ognisk metastatycznych w wątrobie. Przerwanie któregośkolwiek ze szlaków zaburza łańcuch cząsteczek stymulujących regenerację lub mechanizmy obronne odpowiednich komórek organizmu.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory wątroby, przerzuty do wątroby, epidemiologia.**ABSTRACT**

Liver metastases are at the top of the list of oncologic deaths, with only lung, colon and stomach neoplasms being more lethal. Liver is the most common localization of metastases. Reliable data is missing and there is no clear answer why neoplasms metastasize mainly to the liver. Development of a specific drug aimed at cancer growth or metastasis stage may be effective and free from side effects. Liver has plenty of features favorable for metastases development. One of them is double blood supply from both arterial and portal circulation. Scientists focus on the crucial role of inflammatory pathways in liver metastases. Kupffer cells are suspected to activate two separate prometastatic signal pathways after stimulation. Inhibition of one signal pathway results in impaired tissue regeneration and self defence system damage.

KEY WORDS: liver neoplasms, liver metastasis, epidemiology.**WPROWADZENIE**

Guzy wątroby powodują ponad 780 tysięcy zgonów rocznie na świecie, co sprawia, że są czwartą spośród nowotworowych przyczyn zgonów. Ustępują jedynie guzom płuca, jelita grubego i żołądka [1]. Liczba pierwotnych i wtórnych przypadków raka wątroby wzrasta każdego roku i wynosi ok. 841 tysięcy (w 2000 r. było to ok. 564 tysięcy przypadków) [2]. Wątroba jest też najczęstszą lokalizacją guzów przerzutowych [3]. We-

dług części autorów stanowią one ok. 65%, a według innych nawet powyżej 90% nowotworów tego narządu. Niestety nie ma twardych danych epidemiologicznych [4, 5].

Istnieje kilka hipotez dotyczących tropizmu zmian wtórnych raka jelita grubego, trzustki, piersi i płuca do wątroby. Pierwsza dotyczy hemodynamiki i regulacji przepływu krwi wewnątrz jamy brzusznej, natomiast druga to przeszło 100-letnia hipoteza „ziarna i gleby” Pageta [6].

TEORIA MECHANICZNA

Krew płynąca z narządów jamy brzusznej (jelito grube i cienkie, odbytnica, żołądek, trzustka) przepływa przez układ żyły wrotnej. Wszelkie wchłonięte substancje, hormony i metabolity transportowane są do wątroby. Ten sam los spotyka uwolnione do krwiobiegu komórki nowotworowe, które zatrzymują się w naczyniach włosowatych wątroby, co niekiedy skutkuje powstawaniem ognisk przerzutowych. Podwójny napływ krwi do wątroby – tętniczy i poprzez żyłę wrotną – zwiększa szansę na odfiltrowanie komórek nowotworowych krążących we krwi całego organizmu (co może tłumaczyć stosunkowo częstsze przerzuty nowotworów płuc lub piersi do wątroby w stosunku do innych lokalizacji). Nie wyklucza to przemieszczania się komórek raka do pozostałych części organizmu razem z krwią lub niezależnym układem naczyń limfatycznych. Tkanka wątrobową, jej struktura, charakter immunologiczny oraz specyficzne ukrwienie muszą mieć pozycję uprzywilejowaną względem nowotworu. Około 60–70% krwi płynącej do wątroby stanowi spływ żyły wrotnej, pozostała część dopływa tętnicą wątrobową. Wewnątrz wątroby naczynia te rozgałęziają się nawet 17–20 razy. Stają się naczyniami włosowatymi typu zatokowego – sinusoidami – mającymi luźno przylegające komórki nabłonka powierzchniowego oraz komórki Browicza-Kupffera, które sprzyjają zatrzymywaniu komórek płynących z krwią. Średnica sinusoid oraz ich charakterystycznie ułożony nabłonek zatrzymują oraz ułatwiają przemieszczanie się komórek nowotworowych poza światło naczynia krwionośnego. Dowodzi tego fakt, że u osób z rakiem jelita grubego liczba komórek nowotworowych jest większa w żyłce krezkowej (drenującej do żyły wrotnej) niż w próbkach krwi pobranych obwodowo [7]. Podobnie jak w przypadku gruczolakoraka wewnątrzprzewodowego trzustki (PDAC) każdorazowo wykrywano komórki nowotworowe w układzie wrotnym, obwodowo natomiast w przypadku mniej niż 25% badanych [8]. Żyłny spływ z przewodu pokarmowego przez układ wrotny i charakterystyczna budowa histologiczna zatok wątroby powodują, że klirens komórek nowotworowych z krążenia do wątroby jest szybszy niż do innych narządów i przebiega z nieco inną charakterystyką morfologiczną [9]. Sinusoidy wątroby nie są szczelnie pokryte endoteliem, brakuje go na 4–10% ich powierzchni, dzięki czemu system zatok swobodnie komunikuje się z okołozatokową przestrzenią Dissego [10]. Dodatkowo warstwa śródbłonka zatok pozbawiona jest błony podstawnej [11]. Znakomicie ułatwia to przedostawanie się komórek nowotworowych poza zatokę i umożliwia bezpośredni kontakt komórki z macierzą pozakomórkową, chociaż wy-

kazano, że komórki raka piersi nie wyszukują miejsc pozbawionych endotelium, lecz szybko wchodzi w interakcję z komórkami śródbłonka za pomocą licznych wypustek cytoplazmy [12].

Komórki śródbłonka łączą się z migrującymi komórkami nowotworowymi i trafiają do krwiobiegu [13]. Ponadto wolne komórki nowotworowe, używając powierzchniowych markerów i adhelyn, łączą się z leukocytami i płytkami krwi i tworzą konglomeraty komórkowe. Dzięki temu powstają mikrozatory sprzyjające przedostawaniu się komórek przerzutowych przez nabłonek naczyń krwionośnych. Powstawanie mikrozakrzepów sprzyja ekstrakwazacji komórek nowotworu poprzez rekrutację fibronektyny i aktywację integryn [14]. Wykazano, że zidentyfikowanie krążących związków nowotworowo-komórkowych, a nie wolnych komórek nowotworu we krwi, jest złym czynnikiem rokowniczym [15]. Teorię sugerującą kluczowe znaczenie wielkości mikrozatorów nowotworowych potwierdzają badania zrealizowane z użyciem wewnątrzżylnych mikroskopów, którymi obserwowano zatoki wątroby [16, 17]. Wydaje się, że migracja komórek nowotworowych do wątroby rozpoczyna się właśnie od ich mechanicznego uwięzienia w mikrokapilarach czy zatokach, a molekuly adhezyjne odgrywają większą rolę w przekazywaniu sygnału i pobudzaniu komórek niż ich fizycznym wiązaniu [18]. Molekuly adhezyjne i elementy cytoszkieletu mogą też zareagować na siły ścinające związane z przepływem krwi i „przetłumaczyć” naprężenia powstające po przyłgnięciu komórki na język transmisji sygnału i pobudzenie komórki [19]. Najnowsze opracowania potwierdzają blisko 30-letnią teorię o braku zależności między występowaniem marskości wątroby (oraz zmniejszonego przepływu krwi przez wątrobę) a przerzutami raka jelita grubego do jej miąższu [20].

TEORIA ZIARNA I GLEBY

Sir James Paget zasugerował, że podłoże, na które pada ziarno (w tym przypadku zmieniona komórka), jest nie mniej ważne niż samo ziarno, choćby miało ono ogromne możliwości adaptacyjne. Innymi słowy – komórka raka nie jest w stanie rozwijać się i namnażać w zupełnie przypadkowych warunkach. Łatwiej i szybciej może to nastąpić w tkance, do której nowotwór ma pewien tropizm [21] (tab. 1).

Genetyczne mechanizmy rozwoju i progresji dzięki nasilonej proliferacji oraz unikaniu apoptozy w pierwotnych nowotworach narządowych są już w większości wyjaśnione. Znacznie mniej wiadomo o mechanizmach molekularnych odpowiedzialnych za przerzutowanie nowotworów. Aby doszło do przerzutu nowotworu, komórka musi nabyć określonych cech.

TABELA 1. Nowotwory przerzutowe wątroby [96]

Grupa nowotworów	Typ	Punkt wyjścia
raki (90%)	gruczolakorak	przewód pokarmowy, płuca
	drobnokomórkowy	płuca, przewód pokarmowy, prostata, pęcherz moczowy, głowa i szyja
	neuroendokrynnny	trzustka, dwunastnica, jelito cienkie, w 40% nie udaje się ustalić punktu wyjścia
	wielkokomórkowy i kolczystokomórkowy	płuca, jelito grube, odbytnica, przełyk, gardło
czerniak (2–3%)		
mięsaki (1%)	GIST, mięsak gładkokomórkowy	przewód pokarmowy
inne	chłoniak, guz germinalny, nerwiak zarodkowy, międzylbłoniak, guz Wilmsa, <i>choriocarcinoma</i> , struniak, szklwiak, guz Brennera	

GIST (gastrointestinal stromal tumors) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego.

Po pierwsze musi zniszczyć otaczające tkanki, by przedostać się do krwiobiegu lub chłonnki. Odbywa się to dzięki przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT), podczas której nabłonkowa komórka nowotworu zmienia się w mezenchymalną komórkę macierzystą, tracąc polarność i potrzebę adhezji. Pozbawiona kontaktu z komórkami z sąsiedztwa i macierzą pozakomórkową miejsca, z którego pochodzi, komórka nowotworu musi przeżyć do czasu osiedlenia się w nowym miejscu – czasem wiele lat. Gdy już odnajdzie stosowną lokalizację, powinna się w niej trwale zakotwiczyć. Musi też mieć zdolność tworzenia miejsca na rozwój komórek potomnych poprzez rozkładanie składników macierzy oraz niszczenie otaczających tkanek. Po przekroczeniu pewnej krytycznej wielkości rozwijający się przerzut nie może już polegać na dostawie produktów do przemiany materii przez znajdujące się dotychczas w pobliżu naczynia krwionośne, musi nabyć zdolności tworzenia własnych, czyli angiogenezy. Mimo że np. w raku jelita grubego w chwili diagnozy blisko 20% chorych ma już przerzuty do wątroby, a u kolejnych 20–30% rozwiną się one w trakcie leczenia, jedynie niewielki odsetek komórek nowotworowych nabiera wszystkich wyżej wymienionych cech i może tworzyć przerzuty [22]. Poza zmianami genetycznymi i epigenetycznymi nowotworowych komórek nabłonkowych, pozwalającymi im nabyć wymienionych cech, w rozwoju przerzutu niezwykle istotną rolę odgrywa również kompartment stromalny. Organ docelowy nie jest biernym odbiorcą wysianych komórek nowotworowych, ale odgrywa aktywną rolę w tworzeniu przerzutów i zawczasu przygotowuje się na ich przyjęcie [23]. Interakcja ta, zakończona adhezją i internalizacją komórki nowotworowej, to skomplikowany proces, w którym udział biorą chemokiny, integryny, kadherine i proteoglikany oraz odpowiednie ich receptory na komórkach nowotworowych i komórkach wątroby.

Adhezja i interakcja komórki nowotworowej z macierzą pozakomórkową są kluczowe w procesie powstawania przerzutów nowotworowych. Podstawowy-

mi receptorami dla adhezji są integryny, funkcjonujące jednocześnie jako mechanoprzebiegniki i molekule transmisji sygnału poprzez łączenie się bezpośrednio z białkami cytoszkieletu i sygnałowymi w adhesom [24]. Niektóre z nich wiążą wyłącznie specyficzne ligandy macierzy pozakomórkowej (np. fibronektynę), inne mają szersze spektrum wiązania, nierzadko nakładające się z innym heterodimerem (czyli inną integryną) [25]. Cecha ta może odpowiadać za zróżnicowaną odpowiedź komórki na ten sam bodziec mikrośrodowiska. Integryny uczestniczą w procesie przerzutowania od samego początku. Pomagają w uwolnieniu się komórki z guza pierwotnego poprzez zwiększenie ekspresji metaloproteinaz i destrukcję macierzy pozakomórkowej [26]. Ponadto aktywując fibroblasty związane z guzem (CAF) [27], wspomagają migrację komórek ku naczyniom krwionośnym wskutek pociągania przez włókna aktynowe i torowanie integrynowe (*integrin trafficking*), usztywnienie i restrukturyzację macierzy pozakomórkowej (*desmoplasia*) oraz wspomaganie sygnału TGF- β . Na dalszych etapach integryny endosomalne i kinaza adhezji ogniskowej (FAK) wspomagają przeżycie pozbawionej zakotwiczenia komórki, hamując *anoikis* (apoptotyczna śmierć komórki pozbawionej kontaktu z macierzą) [28]. Niezwiązane integryny stymulują kinazy receptorowe w komórkach macierzystych nowotworu oraz stabilizując połączenie z komórkami śródbłonna, ułatwiają ekstraswację w miejscu docelowym. Integryny mogą również kierunkować migrację komórek nowotworowych [29]. Sygnał generowany przez integryny przyciąga eksosomy prometastyczne i może wzbudzić uśpioną komórkę nowotworową do podziałów [30]. Zrozumienie tego mechanizmu stało się jeszcze trudniejsze, kiedy okazało się, że większość integryn może wiązać się z co najmniej dwoma rodzajami receptorów: zależnych od kadherine (lepiej poznanych i prawdopodobnie sprawniej działających) oraz niezależnych od kadherine. Wiązanie się integryny z receptorami o różnej budowie skutkuje przeniesieniem związku sygnalizu-

jącego do komórki i odczytaniem, przeniesieniem do wnętrza i lizą lub zatrzymaniem na powierzchni bez efektu biologicznego [31]. Należy pamiętać, że leki oraz radioterapia tworzą w macierzy pozakomórkowej bezpieczne strefy oraz promują ekspresję interleukin, co przyczynia się do rozwoju oporności.

Wydaje się, że za specyficzność narządową przerzutów odpowiedzialna jest interakcja pomiędzy receptorami chemokin na komórkach nowotworowych a ich ligandami w narządzie docelowym [32]. Chemokiny są substancjami, które regulują migrację komórek mających na powierzchni odpowiedni receptor. Opisano je przy okazji wyjaśniania zjawiska migracji leukocytów do ogniska zapalenia. Dość dobrze poznana jest rola interakcji CXCL12/CXCR4 w przypadku przerzutowania raka piersi do płuc i kości. Komórki raka jelita grubego pozbawione receptora CXCR4 nie mają zdolności zasiedlania się i proliferacji w wątrobie [33]. W przerzutach do wątroby stwierdza się też większą ekspresję CXCR4 niż w ognisku pierwotnym [34]. CXCL12 produkowane jest przez hepatocyty, komórki epithelialne oraz komórki Browicza-Kupffera zatok wątrobowych i uczestniczy w regeneracji wątroby poprzez mobilizację przekształcania komórek szpikowych w hepatocyty [35]. Białko CXCL12 jako ligand dla CXCR4 przyczynia się jednocześnie do rekrutacji protumorogennych komórek oraz pobudza aktywne hepatocyty. U chorych z wyższym stężeniem CXCL12 w osoczu w trakcie leczenia bewacizumabem częściej po 3 latach obserwowano przerzuty odległe [36]. Choczy z guzami z silną ekspresją CXCR4 mają gorsze rokowanie, a efekt ten – także w przerzutach do wątroby – jeszcze dodatkowo wzmacnia ekspresja CXCR3 [37]. Wydaje się, że rola tych osi cytokinowych w procesie przerzutowania nie polega na uwalnianiu i zasiedlaniu się komórek nowotworowych, lecz na przeżyciu i propagacji ognisk mikroprzerzutowych. Uruchomienie szlaku CXCL12/CXCR4 jest bardzo silnym bodźcem do osiedlania się komórek nowotworowych i neoangiogenezy, zdolnym przełamać zahamowanie VEGFR1 [38]. Potwierdzono również inhibicję przerzutów do wątroby dzięki zahamowaniu receptorów CXCR1/2 za pomocą małych cząsteczek SCH-527123 i SCH-479833, przy czym blokada receptorów pozostawała bez wpływu na progresję ogniska pierwotnego [39]. CXCR1/2 są receptorami dla IL-8 (CXCL8), która jest czynnikiem autokrynnym w raku jelita grubego stymulującym angiogenezę. CXCL8 jest prawdopodobnie niezbędna w inicjowaniu procesu przerzutowania, nie jest natomiast konieczna w dalszym rozwoju ogniska, gdy komórki się już zasiedlają w nowym miejscu [40]. Receptor CXCR2 obecny jest na neutrofilach, komórkach supresorowych pochodzenia szpikowego (MDSC) oraz komórkach nowotworowych. CXCL1 w wątrobie

ulega ekspresji w makrofagach związanych z guzem w odpowiedzi na niedokrwienie w pierwotnym ognisku raka jelita i produkcję przezeń VEGF A, rekrutując do tzw. niszy premetastatycznej zarówno komórki nowotworowe, jak i szpikowe komórki supresorowe [41]. MDSC hamują aktywność limfocytów T CD8+, osłabiając ich działanie przeciwnowotworowe oraz promując inwazję i przerzutowanie. Podobny efekt wywołuje aktywacja okołonowotworowych neutrofilów. Rekrutowane interakcją CXCL/CXCR2 do mikrośrodowiska nowotworu neutrofile produkują gelatinazę B (metaloproteinazę MMP9), która modyfikuje środowisko macierzy pozakomórkowej, co umożliwia zasiedlanie się i propagację komórek nowotworowych. Ponadto rozcina ona cząsteczkę IL8 (CXCL8), co zwrótnie wielokrotnie zwiększa aktywację neutrofilów [42]. Hamowanie ekspresji CXCL1 może utrudniać osiedlanie się komórek nowotworu w wątrobie, stanowiąc kolejne miejsce uchwytu dla terapii [43]. Opisano co najmniej 35 różnych badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących chorób nowotworowych, w tym również przerzutów do wątroby, w których celem są chemokiny lub ich receptory [44]. Być może te mechanizmy odpowiadają za związek stanu zapalnego z rozwojem zmian wtórnych, ponieważ potwierdzono związek stłuszczenia i zapalenia wątroby z obecnością przerzutów [45].

Stan zapalny, czyli otoczenie ogniska nowotworowego (komórki, macierz, ligandy), odgrywa istotną rolę w progresji nowotworu. Znaczną częścią tego otoczenia są fibroblasty. Ich unikatowe właściwości adaptacji udowodniono już dawno – to jedyne komórki, które udało się rozmnożyć po pobraniu z tkanek *post-mortem*. Są one aktywowane przede wszystkim przez mechanizmy sygnalizacyjne stanu zapalnego. Dowodem na to jest ich duże zagęszczenie w tkankach poddawanych ciągłej traumie, jak również fakt włóknienia i przerastania miejsc bliznowaciejących (np. zwiększenie objętości wątroby marskiej). W miejscu guza pierwotnego niedokrwienie i następująca hipoksja (*hypoxia*) oraz stan zapalny inicjowany komórkami guza są bodźcem wystarczającym do rekrutowania fibroblastów, które uruchamiają proces lizy struktury międzykomórkowej. Torując drogę limfocytom jako miofibroblasty, uwalniają jednocześnie komórki nowotworowe. Warto zauważyć, że populacje fibroblastów znacząco różnią się między sobą pod względem funkcji. Dzięki różnym markerom na powierzchni udaje się odróżnić fibroblasty protumorogenne od tych, które z natury są obojętne dla komórek nowotworu. Protumorogenne działanie fibroblastów zależy w dużym stopniu od niespecyficznych mediatorów (ligandów) mających liczne inne funkcje. Rodzaj ligandów stymulujących proliferację i migrację fibroblastów czyni je różnorodnymi [46].

Ścieżka sygnalizacyjna Notch ma cztery typy receptorów transbłonowych (Notch 1–4). W odróżnieniu od poprzednio opisywanych szlaków komunikacji międzykomórkowej, receptory Notch są wykorzystywane wyłącznie przy bezpośrednim kontakcie lub zetknięciu się komórek. Udowodniono, że szlak sygnalizacji Notch jest współodpowiedzialny za powstawanie *de novo* zarówno nowotworów litych, jak i nowotworów układu krwionośnego [47–49]. Wykazano również, że sygnalizacja przezbłonowa Notch w odpowiednich warunkach odpowiada za działanie supresorowe względem nowotworzenia [50].

Obecnie mamy mało danych na temat wpływu receptorów Notch na zdolność do przerzutowania nowotworów. Stwierdzono, że wysoka ekspresja Notch 1 na powierzchni komórek raka prostaty znacznie zwiększa jego zdolność do tworzenia przerzutów. Ponadto receptory Notch reagują pobudzeniem na wolne cząsteczki – mediatory hipoksji: HIF1A oraz HIF2A, co skutkuje zmniejszeniem przylegania komórek do siebie, a także zwiększeniem prawdopodobieństwa uwolnienia komórek guza. Potwierdzono, że hamowanie pobudzenia tego szlaku zmniejsza tendencję do przerzutowania raka okrężnicy, piersi oraz szyjki macicy [51, 52]. Wydaje się, że najistotniejsze dla przerzutowania nowotworów są dwa ligandy specyficzne dla receptorów Notch – JAG1 oraz DLL4. System komunikacji Notch jest wciąż poznawany.

TGF- β , podobnie jak opisany szlak Notch, może być zarówno stymulatorem, jak i inhibitorem przerzutowania [53]. Mechanizm ten zależy od bardzo chwiejnej równowagi białek wewnątrzkomórkowych Smad. Białka Smad-2, -3 oraz -4 po aktywowaniu receptora R-Smad przekazują sygnał do jądra komórkowego, pobudzając transkrypcję. Powyższe białka Smad mają dwie równoległe metody przekazywania sygnału, jednak efekt pobudzenia jest podobny. Przeciwnie jest w przypadku pobudzenia ich głównego antagonisty białka Smad-7. Wykazano, że zarówno niedobór funkcji białka Smad-4 (np. w przypadku raka jelita grubego), jak i nadreaktywność Smad-7 może skutkować nadekspresją metaloproteinaz MMP2, E-kadheryny, a także claudin-1 i claudin-2. Wszystkie one są cząsteczkami prometastatycznymi, których podwyższone miano znajduje się w komórkach ognisk przerzutowych w wątrobie [54].

Proces przerzutowania odbywa się w kilku etapach. Znaczna część wspomnianych mechanizmów biologicznych bierze udział w ostatnim, jak wskazują badania, najmniej wydajnym spośród nich – tworzeniu niszy oraz kolonizowaniu jej. Aby procesy te mogły zachodzić (również, a może przede wszystkim w przypadku zdrowych komórek i tkanek), konieczna jest sprawna i bezpośrednia metoda utrzymywania stycz-

ności oraz komunikacji międzykomórkowej. Kadheryny to rodzina białek adhezyjnych wykorzystujących jony wapnia (Ca^{2+}) [55]. Odpowiadają one za przyleganie komórek już na etapie moruli i blastuli. To kadheryny odpowiadają za większość wzajemnych zależności między sąsiadującymi komórkami. Wpływają na polaryzację i kierunek rozwoju tkanek oraz przekazują informacje niezbędne do tworzenia odpowiedniej macierzy międzykomórkowej [56]. Pewne jest, że zarówno komórki guza pierwotnego, jak i komórki przerzucające nowotworu osiedlające się w tkance wątrobowej muszą wykorzystywać połączenia kadherynowe. Jako pierwszy udało się udowodnić istotny wpływ zaburzeń funkcji jednej z nich – E-kadheryny – na progresję raka w obrębie sąsiadujących i odległych tkanek [57]. Odcinek łańcucha genowego E-kadheryny został oznaczony symbolem CDH1. Kolejna, P-kadheryna w przypadku zaburzeń jej funkcji (jest to zazwyczaj konsekwencja błędu w trakcie transkrypcji łańcucha genowego – CDH2) również została określona jako czynnik prometastatyczny [58]. Obie te dysfunkcje promują występowanie przerzutów do wątroby, ale nie są dla nich specyficzne. Ostatnie badania, promujące odmienną klasyfikację kadheryn opartą na ich budowie, a nie jak dotychczas miejscach występowania, sugerują kluczową rolę sekwencji RGD w występowaniu przerzutów w wątrobie i płucach. Sekwencję taką mają kadheryny 6, 16, 17, 20 oraz VE-kadheryna. Wykazano, że w 96% przypadków raka pierwotnego wątroby, żołądka, trzustki i innych narządów jamy brzusznej występuje zaburzenie funkcji kadheryny 17 (CDH17) [59–62]. Doświadczalnie udowodniono, że mutacja w obrębie genu CDH17 u myszy zwiększa radykalnie prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów raka jelita grubego w wątrobie [63]. Kolejne badania potwierdziły, że w przypadku słabo zróżnicowanego raka jelita grubego częste jest zaburzenie w obrębie CDH17, a przez to ryzyko wystąpienia przerzutów do wątroby jest odpowiednio większe [64]. VE-kadheryna, określana również jako CDH5 lub CD144, odpowiada za połączenia międzykomórkowe w naczyniach krwionośnych. Nie tylko zaburzenia i niedobór CDH5 w komórkach naczyń, lecz także błędy transkrypcji i nadmierna ekspresja w komórkach raka są czynnikami wpływającymi na ryzyko występowania przerzutów. W przypadku VE-kadheryny ekspresja powinna być kontrolowana bardzo precyzyjnie, inaczej ryzyko onkologiczne wzrasta [65, 66]. Obecnie nie jest do końca jasne, dlaczego akurat wymienione, a nie wszystkie kadheryny mające receptor RGD, mają taki wpływ na występowanie przerzutów.

Hematopoetyczne komórki progenitorowe (HPCs) pochodzenia szpikowego charakteryzujące się ekspresją VEGFR-1 osiedlają się w odległych narządach na dłu-

go przed pojawieniem się tam komórek przerzutowych, tworząc tzw. niszę premetastatyczną [67]. O powstawaniu przerzutów decydowało występowanie klastrow VEGFR1+/VLA4+ z obecnością fibronektyny, wykazujących duże powinowactwo do krążących komórek nowotworowych. Inokulacja komórek raka piersi do wątroby razem z HPCs zwiększała inwazyjność nowotworu i przyspieszała jego wzrost poprzez aktywację szlaków PI3K/Akt lub MEK/ERK. Można go było zahamować, podając przeciwciała przeciwko CD31 (molekuła adhezyjna na powierzchni płytek, monocytów, neutrofilów, endotelium i komórek Kupffera), tkankowy inhibitor metaloproteinaz 1 (TIMP1), inhibitor kinazy tyrozynowej PDGFR lub poprzez zahamowanie receptora VEGFR1 w komórkach mezenchymalnych [67].

Jednym z podstawowych inicjatorów stanu zapalnego jest interleukina 6 (IL-6). Każdy stan zapalny w obrębie wątroby powoduje uwalnianie do organizmu IL-6. W przypadku zamknięcia naczynia mikrozatoru nowotworowym dochodzi do hipoksji okolicznych tkanek, co również powoduje uwolnienie tej cytokiny (także czynnika TIMP1). Udowodniono, że IL-6 jest jednym z kluczowych elementów tworzących w wątrobie tzw. niszę dla komórek nowotworowych [68].

Komórki Browicza-Kupffera pobudzone egzosomalami uwalnianymi z komórek nowotworu zaczynają produkować transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β). Pobudza on komórki gwiaździste do tworzenia środowiska sprzyjającego rozwojowi komórek nowotworowych [69]. Komórki Browicza-Kupffera po wchłonięciu egzosomów prezentujących niektóre integryny produkują również białko S100, uczestniczące w rekrutowaniu komórek mieloidalnych, które mogą brać udział w tworzeniu środowiska sprzyjającego nowotworom. Podobnie inna wspomniana molekuła – TIMP1 – działa na komórki gwiaździste poprzez zaślepienie receptora CD63, uruchamiając ten sam proces, który inicjuje TGF- β [70]. W ten sposób aktywowane komórki gwiaździste zaczynają produkować TIMP1, stając się elementem pętli pozytywnego sprzężenia zwrotnego wspomagającego wzrost ognisk przerzutowych [71].

Komórki wątrobowe mają na powierzchni białko claudin-2, które sprzyja adhezji komórek (w tym także nowotworowych) [72]. Ponadto IL-6 poprzez aktywowanie przekaźnika sygnału STAT3 indukuje produkcję białka amyloidowego ostrej fazy (SAA). Wykazano zależność między stężeniem białek SAA krążących we krwi a progresją choroby nowotworowej [73].

Łańcuch sygnałowy IL-6 – STAT3 odpowiada za aktywowanie lub koordynowanie regeneracji wątroby [74]. Zablokowanie tego łańcucha zależności może się wiązać z obumieraniem komórek wątroby, zmniejszaniem możliwości metabolicznych i niewydolnością wątroby. Nowotwory wykorzystują specyficzną budo-

wę wątroby oraz adaptują się do wątrobowych mechanizmów regulacji, by intensywnie remodelowanie promowało jednocześnie rozwój ognisk metastatycznych.

POTENCJALNE TERAPIE PRZECIWNOWOTWOROWE WYNIKAJĄCE Z MECHANIZMÓW PRZERZUTOWANIA

Jedną z lepiej rokujących metod zwalczania nowotworów i ich przerzutów jest wykorzystanie wszechstronnie działającego białka TGF- β oraz jego hamowanie. Najskuteczniejsze farmaceutyki wykorzystują trzy różne mechanizmy inhibicji receptora TGF- β . Pierwszy to stosowanie antysensownych molekuł, które zaburzają syntezę TGF- β . Należą do nich AP12009 oraz AP1104/AP15012 (kierowane odpowiednio przeciwko TGF- β 1 mRNA oraz TGF- β 2 mRNA) [75]. Drugim sposobem jest hamowanie samego receptora. Inhibicja jest realizowana przez specyficzne przeciwciała, takie jak 2G7, 1D11, GC1008 lub rozpuszczalne w macierzy pozakomórkowej „pułapki” łączące się z receptorami, np. TGF β RII:Fc, TGF β RIII (*β glycan*) [76–78]. Trzecim sprawdzonym mechanizmem jest hamowanie TGF- β poprzez inhibicję kinaz (SB431542, LY2157299) lub poprzez obniżenie aktywności protein sygnałowych Smad (Trx-xFoxH1b, Trx-SARA) [79–81]. Duże problemy sprawia odrębna frakcja TGF- β , określana jako latentna, która jest zawieszona w macierzy pozakomórkowej. Latentne TGF- β aktywowane jest przez proteazy, ciepło oraz kwaśne pH (towarzyszące stanowi zapalnemu), co sprawia, że wykorzystanie receptorów i protein przekaźnikowych jest bezużyteczne. Aktualnie trwają badania nad ATRA (aktywna forma metabolitu witaminy A), która ma remodelować macierz międzykomórkową do formy bardziej obojętnej względem TGF- β [82].

Znanych jest wiele czynników i mediatorów, które propagują angiogenezę. Od dawna podejmowano próby ich hamowania. Podejmowano próby modulowania szlakiem VEGF-A/VEGFR2 z użyciem przeciwciał monoklonalnych, takich jak bewacizumab [83]. Stosowano również inhibicję kinaz, często działających na więcej niż jeden szlak sygnalizacyjny. Sorafenib będący reprezentantem tej grupy działa na następujące szlaki komunikacyjne: VEGFRs, PDGFRs, KIT, FLT-3 (CD135), CSF1R, RET, Raf. Ponadto wdrożono związki biologiczne działające jak pułapka dla VEGFR, np. aflibercept [84]. Obecnie szansą na rewolucję w leczeniu nowotworów jest paradoksalnie terapia promująca angiogenezę. Dostrzeżono, że miejscowa hipoksja i kwasica w tkankach guza, a także patologiczna budowa ścian naczyń krwionośnych skutkująca gradientem ciśnień utrudnia przenikanie cytotoksycznych substancji do tkanek nowotworu [85, 86]. Równoległym

odkryciem było, że w odpowiednim czasie i odpowiednich dawkach podawane inhibitory angiogenezy mogą skutkować poprawą stanu morfologicznego naczyń – normalizacją naczyń wewnątrz guza [87]. Tym sposobem można zwiększyć skuteczność działania chemioterapeutyków. W 2015 r. zaproponowano schemat leczenia polegający na zastosowaniu ograniczonych dawek substancji poprawiających unaczynienie guza. Do tego dołączono bloker kanałów wapnia – werapamil, który może wspomagać naturalną dyatację naczyń [88].

Mamy wiele dowodów na to, że nadkrzepliwość oraz wszelkie epizody mikrozatorowości wewnątrz masy nowotworowej są czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia przerzutów [89]. Komórki nowotworowe wykorzystują płytki krwi oraz inne elementy morfotyczne do tworzenia konglomeratów, które mają większą szansę zatrzymać się w naczyniach włosowatych odległych tkanek, takich jak wątroba. Trzyletnie badania obserwacyjne wykazały, że kwas acetylosalicylowy ma istotne działanie protekcyjne w stosunku do przerzutów w przypadku raka jelita grubego [90]. Badania te dają podstawy do leczenia onkologicznego przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko receptorom integrynowym na płytkach krwi, np. abcyksymabem.

Wątroba ma swoiste integryny pobudzające proliferację i migrację – $\beta 1$, $\alpha 2$ (CD49b), $\alpha 5 \beta 1$ [91–93]. Skutkiem ich działania jest m.in. włóknienie wątroby, które – jak obecnie się uważa – jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia przerzutów. Zahamowanie integryny $\alpha 5 \beta 1$ inhibitorem MEK (*mitogen-activated protein*) – selumetinibem – skutkowało redukcją występowania przerzutów czerniaka w wątrobie [94]. We wcześniejszych opracowaniach wykazano podobne działanie w stosunku do przerzutów raka jelita grubego i raka jajnika w modelach zwierzęcych [95].

Dające wielkie nadzieje przeciwciała monoklonalne są klinicznie stosowane w bardzo ograniczonym stopniu. Aktualnie jedynie mogamulizumab (przeciwciało anty-CCR4) oraz AMD3100 (antagonista CXCR4) zostały wdrożone do leczenia schorzeń hematologicznych. W przypadku nowotworów i ich przerzutów do wątroby badania wskazują na dużą skuteczność inhibitorów CCR7 (hamujących rozwój m.in. raka jelita grubego i raka piersi, jak również ograniczających powstawanie ich przerzutów) oraz przeciwciał przeciwko CXCR4 (mających działanie synergistyczne z bewacyzumabem, sunitynibem i terapią anty-VEGF) [45].

PODSUMOWANIE

Wątroba jest narządem pod wieloma względami szczególnym. Ma bardzo liczne funkcje metaboliczne

i regulacyjne, jest specyficznie ukrwiona, ma olbrzymi potencjał regeneracyjny i co gorsze „uprzywilejowaną” pozycję dla przerzutów nowotworowych.

Ciągle zgłębiane są mechanizmy międzykomórkowe oraz genomowe, które mają wpływ na lokowanie i dalszy rozwój komórek nowotworowych. Żaden z potencjalnych leków celowanych w te szlaki nie jest dotąd wystarczająco skuteczny i wszechstronny. Teoria „ziarna i gleby” Pageta na równi z teorią mechaniczną są dziś podwalinami do poszukiwań cząsteczek o największym potencjale terapeutycznym przy minimalnych działaniach ubocznych w leczeniu przerzutów do wątroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Cancer Today – Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. Available from: URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5–16
3. Khan AN. Liver, Metastases: eMedicine Radiology. 2009. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/369936-overview>
4. Hof J, Visser L, Höppener DJ. B cells as prognostic biomarker after surgery for colorectal liver metastases. *Front Oncol* 2020; 10: 249.
5. Albrecht T. Sonography of Liver Metastases. In: Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C (eds.). *Focal Liver Lesions. Detection, Characterization, Ablation*. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C (eds.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2005; 261–74.
6. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98–101.
7. Denève E, Riethdorf S, Ramos J, et al. Capture of viable circulating tumor cells in the liver of colorectal cancer patients. *Clin Chem* 2013; 59: 1384–92.
8. Catenacci DVT, Chapman CG, Xu P, et al. Acquisition of portal venous circulating tumor cells from patients with pancreaticobiliary cancers by endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2015; 149: 1794–803.
9. Paku S, Döme B, Tóth R, Timár J. Organ-specificity of the extravasation process: an ultrastructural study. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 481–92.
10. Wisse E, Braet F, Luo D, et al. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24: 100–11.
11. Hahn E, Wick G, Pencev D, Timpl R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin, and fibronectin. *Gut* 1980; 21: 63–71.
12. Roos E, Dingemans KP, Van de Pavert IV, Van den Bergh-Weerman MA. Mammary-carcinoma cells in mouse liver: infiltration of liver tissue and interaction with Kupffer cells. *Br J Cancer* 1978; 38: 88–99.
13. Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14608–13.
14. Malik G, Knowles LM, Dhir R, et al. Plasma fibronectin promotes lung metastasis by contributions to fibrin clots and tumor cell invasion. *Cancer Res* 2010; 70: 4327–34.

15. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 525-32.
16. Mook OR, van Marle J, Vreeling-Sindelárová H, et al. Visualization of early events in tumor formation of eGFP-transfected rat colon cancer cells in liver. *Hepatology* 2003; 38: 295-304.
17. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 1998; 153: 865-73.
18. Weiss L. Biomechanical interactions of cancer cells with the microvasculature during hematogenous metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11: 227-35.
19. Haier J, Nicolson GL. Tumor cell adhesion under hydrodynamic conditions of fluid flow. *APMIS* 2001; 109: 241-62.
20. Lv Y, Zhang HJ. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on the risk of synchronous liver metastasis: analysis of 451 consecutive patients of newly diagnosed colorectal cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 251.
21. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz H. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 305-43.
22. Kawada K, Hasegawa S, Murakami T, et al. Molecular mechanisms of liver metastasis. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 464.
23. Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 302-17.
24. Horton ER, Humphries JD, James J, et al. The integrin adhesion network at a glance. *J Cell Sci* 2016; 129: 4159-63.
25. Humphries JD, Byron A, Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci* 2006; 119: 3901-3.
26. Munshi HG, Stack MS. Reciprocal interactions between adhesion receptor signaling and MMP regulation. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 45-56.
27. Labernadie A, Kato T, Brugues A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 224-37.
28. Strlic B, Offermanns S. Intravascular survival and extravasation of tumor cells. *Cancer Cell* 2017; 32: 282-93.
29. Tuomi S, Mai A, Nevo J, et al. PKCepsilon regulation of an alpha5 integrin-ZO-1 complex controls lamellae formation in migrating cancer cells. *Sci Signal* 2009; 2: ra32.
30. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 533-48.
31. Ramsay AG, Marshall JF, Hart IR. Integrin trafficking and its role in cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 567-78.
32. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563-72.
33. Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastasis. *Cancer Res* 2003; 62: 3833-9.
34. Rubie C, Kollmar O, Frick VO, et al. Differential CXCR4 expression in colorectal carcinomas. *Scand J Immunol* 2008; 68: 635-44.
35. Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102.
36. Xu L, Duda DG, di Tomaso E, et al. Direct evidence that bevacizumab, an anti-VEGF antibody, up-regulates SDF1a, CXCR4, CXCL6, and Neuropilin 1 in tumors from patients with rectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 7905-10.
37. Kawada K, Hosogi H, Sonoshita M, et al. Chemokine receptor CXCR3 promotes colon cancer metastasis to lymph nodes. *Oncogene* 2007; 26: 4679-88.
38. Duda DG, Kozin SV, Kirkpatrick ND, et al. CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2074-80.
39. Varney ML, Singh S, Li A, et al. Small molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human colon cancer liver metastases. *Cancer Lett* 2011; 300: 180-8.
40. Doll D, Keller L, Maak M, et al. Differential expression of the chemokines GRO-2, GRO-3 and interleukin-8 in colon cancer and their impact on metastatic disease and survival. *Ing J Colorectal Dis* 2010; 25: 573-81.
41. Wang D, Sun H, Wei J, et al. CXCL1 is critical for premetastatic niche formation and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 3655-65.
42. Cheng Y, Ma XL, Wei YQ, Wei XW. Potential roles and targeted therapy of the CXCLs/CXCR2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1871: 289-312.
43. Chuma M, Terashita K, Sakamoto N. New molecularly targeted therapies against advanced hepatocellular carcinoma: from molecular pathogenesis to clinical trials and future directions. *Hepatol Res* 2015; 45: E1-11.
44. Poeta V, Massara M, Capucetti A, Bonecchi R. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2019; 10: 379.
45. Ohashi K, Wang Z, Yang YM. NOD-like receptor C4 inflammasome regulates the growth of colon cancer liver metastasis in NAFLD. *Hepatology* 2019; 70: 1582-99.
46. Kubo N, Araki K, Kuwano H, Shirabe K. Cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6841-50.
47. Ellisen LW, Bird J, West DC, et al. TAN-1, the human homolog of the Drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell* 1991; 66: 649-61.
48. Plentz R, Park JS, Rhim AD, et al. Inhibition of gamma-secretase activity inhibits tumor progression in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 1741-9.
49. Miyamoto Y, Maitra A, Ghosh B, et al. Notch mediates TGFR-alpha-induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell* 2003; 3: 565-76.
50. Santagata S, Demicheli F, Riva A, et al. JAGGED1 expression is associated with prostate cancer metastasis and recurrence. *Cancer Res* 2004; 64: 6854-7.
51. Chen J, Imanaka N, Griffin JD. Hypoxia potentiates Notch signaling in breast cancer leading to decreased E-cadherin expression and increased cell migration and invasion. *B. J Cancer* 2010; 102: 351-60.
52. Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, et al. Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 6392-7.
53. Katz LH, Li Y, Chen JS, et al. Targeting TGFb signaling in cancer. *Exp Opin Ther Targets* 2013; 17: 743-60.
54. Halder SK, Rachakonda G, Deane NG, Datta PK. Smad7 induces hepatic metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 957-65.
55. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 237-52.
56. Sotomayor M, Gaudet R, Corey DP. Sorting out a promiscuous superfamily: towards cadherin connectomics. *Trends Cell Biol* 2014; 24: 524-36.
57. Bex G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 289-93.
58. Ribeiro AS, Albergaria A, Sousa B, et al. Extracellular cleavage and shedding of P-cadherin: a mechanism underlying the invasive behaviour of breast cancer cells. *Oncogene* 2010; 29: 392-402.

59. Liu LX, Lee NP, Chan VW, et al. Targeting cadherin-17 inactivates Wnt signaling and inhibits tumor growth in liver carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 1453-63.
60. Wong BW, Luk JM, Ng IO, et al. Identification of liver-intestine cadherin in hepatocellular carcinoma: a potential disease marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 618-24.
61. Ding ZB, Shi YH, Zhou J, et al. Liver-intestine cadherin predicts microvascular invasion and poor prognosis of hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 4753-65.
62. Ito R, Oue N, Yoshida K, et al. Clinicopathological significance and prognostic influence of cadherin-17 expression in gastric cancer. *Virchows Arch* 2005; 447: 717-22.
63. Bartolome A, Barderas R, Torres S, et al. Cadherin-17 interacts with alpha2beta1 integrin to regulate cell proliferation and adhesion in colorectal cancer cells causing liver metastasis. *Oncogene* 2014; 33: 1658-69.
64. Hinoi T, Lucas PC, Quirk R, et al. CDX2 regulates liver intestine-cadherin expression in normal and malignant colon epithelium and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 1565-77.
65. Hendrix MJ, Sefter EA, Hess AR, Sefter RE. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 411-21.
66. Bartolome RA, Torres S, Isern de Val S, et al. VE-cadherin RGD motifs promote metastasis and constitute a potential therapeutic target in melanoma and breast cancers. *Oncotarget* 2017; 8: 215-27.
67. Meng D, Meng M, Luo A, et al. Effects of VEGFR1+ hematopoietic progenitor cells on pre-metastatic niche formation and in vivo metastasis of breast cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 411-27.
68. Lee JW, Stone ML, Porrett PM, et al. Hepatocytes direct the formation of a pro-metastatic niche in the liver. *Nature* 2019; 567: 249-52.
69. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820-7.
70. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun* 2013; 4: 2823.
71. Seubert B, Grünwald B, Kobuch J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 creates a premetastatic niche in the liver through SDF-1/CXCR4-dependent neutrophil recruitment in mice. *Hepatology* 2015; 61: 238-48.
72. Tabariès S, Dupuy F, Dong Z, et al. Claudin-2 promotes breast cancer liver metastasis by facilitating tumor cell interactions with hepatocytes. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 2979-91.
73. Siegmund SV, Schlosser M, Schildberg FA, et al. Serumamyloid A induces inflammation, proliferation and cell death in activated hepatic stellate cells. *PLoS One* 2016; 11: e0150893.
74. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 1403-15.
75. Baker BF, Monia BP. Novel mechanisms for antisense-mediated regulation of gene expression. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1489: 3-18.
76. Nam JS, Terabe M, Mamura M, et al. An anti-transforming growth factor beta antibody suppresses metastasis via cooperative effects on multiple cell compartments. *Cancer Res* 2008; 68: 3835-43.
77. Chen X, Yang Y, Zhou Q, et al. Effective chemimmunotherapy with anti-TGFbeta antibody and cyclophosphamide in a mouse model of breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e85398.
78. Zhao W, Kobayashi M, Ding W, et al. Suppression of in vivo tumorigenicity of rat hepatoma cell line KDH-8 cells by soluble TGF-beta receptor type II. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 381-8.
79. Laping NJ, Grygielko E, Mathur A, et al. Inhibition of transforming growth factor (TGF)-beta1-induced extracellular matrix with a novel inhibitor of the TGF-beta type I receptor kinase activity: SB-431542. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 58-64.
80. Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, et al. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 969-80e1-3.
81. Zhao BM, Hoffmann FM. Inhibition of transforming growth factor-beta1-induced signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by the Smad-binding peptide aptamer Trx-SARA. *Mol Biol Cell* 2006; 17: 3819-31.
82. Sarper M, Cortes E, Lieberthal TJ, Del Rio Hernandez A. ATRA modulates mechanical activation of TGF-beta by pancreatic stellate cells. *Sci Rep* 2016; 6: 27639.
83. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 507-18.
84. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11393-8.
85. Shi S, Chen L, Huang G. Antiangiogenic therapy improves the antitumor effect of adoptive cell immunotherapy by normalizing tumor vasculature. *Med Oncol* 2013; 30: 698.
86. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 102-11.
87. Huang Y, Yuan J, Righi E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 17561-6.
88. Wong PP, Demircioglu F, Ghazaly E, et al. Dual-action combination therapy enhances angiogenesis while reducing tumor growth and spread. *Cancer Cell* 2015; 27: 123-37.
89. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002; 4: 465-73.
90. Chia WK, Ali R, Toh HC. Aspirin as adjuvant therapy for colorectal cancer: reinterpreting paradigms. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 561-70.
91. Martin K, Pritchett J, Llewellyn J, et al. PAK proteins and YAP-1 signalling downstream of integrin beta-1 in myofibroblasts promote liver fibrosis. *Nat Commun* 2016; 7: 12502.
92. Yoshimura K, Meckel KF, Laird LS, et al. Integrin alpha 2 mediates selective metastasis to the liver. *Cancer Res* 2009; 69: 7320-8.
93. Mitra AK, Sawada K, Tiwari P, et al. Ligand-independent activation of c-met by fibronectin and alpha(5)beta(1)-integrin regulates ovarian cancer invasion and metastasis. *Oncogene* 2011; 30: 1566-76.
94. Ryu SH, Heo SH, Park EY, et al. Selumetinib inhibits melanoma metastasis to mouse liver via suppression of EMT-targeted genes. *Anticancer Res* 2017; 37: 607-14.
95. Stoeltzing O, Liu WB, Reinmuth N, et al. Inhibition of integrin alpha(5)beta(1) function with a small peptide (ATN-161) plus continuous 5-FU infusion reduces colorectal liver metastases and improves survival in mice. *Int J Cancer* 2003; 104: 496-503.
96. Turdean S, Gurzu S, Turcu M. Liver metastases: incidence and clinicopathological data. *Acta Medica Marisiensis* 2012; 58: 254-8.

PRACA POGLĄDOWA

Nadzór onkologiczny u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby w kontekście raka dróg żółciowych

Cholangiocarcinoma surveillance in liver transplant candidates

Marcin Morawski, Michał Grąt

Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Marcin Morawski, Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 25 45, e-mail: marcin.morawski@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Przeszczepienie wątroby to jedyna metoda leczenia schyłkowej niewydolności wątroby i jej powikłań. W ostatnich latach identyfikowane są liczne grupy chorych z pierwotnymi lub wtórnymi nowotworami wątroby, którzy mogą odnieść korzyść z przeszczepienia wątroby. Zarówno marskość wątroby, jak i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych wiążą się z dużym ryzykiem rozwoju raka dróg żółciowych. Rozpoznanie ustalone we wczesnym etapie choroby daje szansę na kwalifikację do przeszczepienia wątroby i może się wiązać z wydłużeniem przeżycia. Zastosowanie strategii nadzoru onkologicznego może się przyczynić do identyfikacji chorych na wczesnym etapie rozwoju raka dróg żółciowych i dawać szansę na leczenie radykalne.

SŁOWA KLUCZOWE: przeszczepienie wątroby, rak dróg żółciowych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, marskość wątroby.

ABSTRACT

Liver transplantation is the only treatment modality for end-stage liver disease and its complications. In the recent years, there have been identified numerous groups of oncologic patients with primary or secondary liver neoplasms that can benefit from liver transplantation. Both cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are risk factors for development of cholangiocarcinoma. Early diagnosis may be eligible for liver transplantation and may entail survival benefits. Surveillance strategies may help to identify early cases that are amenable to radical treatment.

KEY WORDS: liver transplantation, cholangiocarcinoma, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis.

Rak dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCA) stanowi heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z nabłonka dróg żółciowych. Jest to drugi najczęściej występujący pierwotny nowotwór wątroby po raku wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC), który stanowi 15–20% pierwotnych guzów tego narządu i cechuje się roczną zapadalnością na poziomie ok. 1 na 100 000 osób w populacji ogólnej [1]. W zależności od lokalizacji anatomicznej guza można wyróżnić trzy rodzaje CCA [2]:

- 1) wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (*intrahepatic CCA* – iCCA) – rozwijający się obwodowo do sektorowych przewodów żółciowych włącznie,
- 2) okołownikowy rak dróg żółciowych (*perihilar CCA* – pCCA) – eponimicznie określane jako guz Klat-

skina [3], obejmujący drogi żółciowe od przewodów wątrobowych do przewodu pęcherzykowego,

- 3) dystalny rak dróg żółciowych (*distal CCA* – dCCA) – lokalizujący się w obrębie przewodu żółciowego wspólnego.

Podział ten nie tylko stanowi formalną anatomiczną klasyfikację występowania CCA, lecz przede wszystkim odzwierciedla odmienną biologię, markerów molekularnych, obrazu klinicznego, rokowania i metod terapeutycznych każdego z trzech typów tego nowotworu [4]. W przypadku kwalifikacji chorych do przeszczepienia wątroby (*liver transplantation* – LTx) największe znaczenie mają postać iCCA oraz pCCA.

Pacjenci kwalifikowani do LTx stanowią grupę, w której występują liczne czynniki ryzyka rozwoju

CCA [5]. Jednostką chorobową, która zasługuje na odrębne omówienie w zakresie nadzoru onkologicznego nad chorymi kwalifikowanymi do LTx, jest pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC), które wiąże się nawet z 1500-krotnie większym ryzykiem rozwoju CCA w porównaniu z populacją ogólną [6].

Cechą charakterystyczną PSC jest przewlekłe zapalenie dróg żółciowych, prawdopodobnie o podłożu autoimmunologicznym, które często prowadzi do stopniowego włóknienia i licznych zwężeń w obrębie drzewa żółciowego. Roczna zapadalność na PSC wynosi 1,25 na 100 000 u mężczyzn i 0,54 na 100 000 u kobiet, a liczba zachorowań 20,9 na 100 000 u mężczyzn i 6,3 na 100 000 u kobiet [7]. Rozpoznanie PSC opiera się na kryterium biochemicznym dotyczącym cholestazy oraz kryterium morfologicznym obejmującym charakterystyczne zmiany w obrębie dróg żółciowych zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych stwierdzone w cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (MRCP) lub endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) i poparte badaniem histopatologicznym. W cholangiografii może przeważać obraz licznych zwężeń dróg żółciowych, które w klasycznej postaci PSC układają się naprzemiennie z drobnymi poszerzeniami, co daje obraz „sznura pereł” (*beads-on-a-string appearance*), choć możliwy jest także prawidłowy obraz dróg żółciowych [8]. Ryzyko rozwoju CCA u chorych na PSC wynosi ok. 9% w 10-letniej obserwacji, w 50% przypadków dochodzi do niego w ciągu 2 lat od rozpoznania PSC [9, 10]. Wbrew intuicji wydaje się, że ryzyko rozwoju CCA nie jest związane z czasem trwania PSC [11]. Niestety nie ma badań przesiewowych lub strategii nadzoru onkologicznego w kierunku CCA o wysokim poziomie wiarygodności, a opublikowane rekomendacje mają charakter opinii grup ekspertów (tab. 1) [12–14].

W przypadku nadzoru onkologicznego największe znaczenie mają tzw. zwężenia dominujące (*dominant strictures*). Występują one u 36–56% chorych i stanowią jedną z najczęstszych zmian morfologicznych

stwierdzanych w PSC [15–17]. Zwężenie dominujące definiowane jest jako zmniejszenie średnicy światła dróg żółciowych do 1,5 mm w obrębie przewodu żółciowego wspólnego lub do 1,0 mm w przewodzie wątrobowym wspólnym i w obrębie 2 cm od spływu przewodów wątrobowych, uwidocznione w ECPW [6, 18]. Obecność zwężeń dominujących wiąże się z krótszym średnim czasem przeżycia w porównaniu z chorymi na PSC, u których nie stwierdzono takich zmian (13,7 roku vs 23 lata) [19]. Ponadto u chorych na PSC, u których rozpoznano CCA, znacznie częściej występują zwężenia dominujące (61,5% vs 31,6%), choć ich obecność nie jest konieczna do rozwoju CCA [17, 20]. Zgodnie z przedstawionymi rekomendacjami podstawowe znaczenie w diagnostyce CCA u chorych na PSC mają badania obrazowe (ultrasonografia – USG, MRCP) i oznaczenie stężenia biochemicznego markera CA19-9 (*carbohydrate antigen 19-9*). Z przypadku badania przesiewowego wydaje się, że najbardziej wartościowe jest oznaczanie CA19-9. Dla stężenia ≥ 129 U/ml czułość i swoistość testu wynoszą odpowiednio 78,6% i 98,5% [21]. Ograniczeniem wykorzystania tego punktu odcięcia dla CA19-9 jest jednak fakt, że tylko 2 pacjentów spośród 14 (6,7%) chorych na PSC i CCA w badaniu Levy’ego i wsp. kwalifikowało się do dalszego radykalnego leczenia (LTx lub resekcja) z wynikiem CA19-9 < 129 U/ml [21]. Ponadto większość opublikowanych prac pochodzi z ośrodków o wysokiej referencyjności, gdzie kierowane są bardziej złożone przypadki, co przyczynia się do błędów systematycznych tych badań (*referral bias*). Kolejnym ograniczeniem wykorzystania CA19-9 jako badania przesiewowego jest podwyższona wartość stwierdzana także w chorobach zapalnych dróg żółciowych, kamicy żółciowej oraz w innych nowotworach przewodu pokarmowego. Prawidłowy wynik może być skutkiem braku produkcji CA19-9 przez 5–7% osób w populacji ogólnej, będących homozygotami Le^{a-b-} w układzie grupowym Lewis [22]. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego charakteryzuje się czułością i swoistością na poziomie 89% i 75% [23]. W połączeniu ze stężeniem

TABELA 1. Rekomendacje AASLD, EASL i ACG dotyczące strategii nadzoru onkologicznego u chorych na PSC

American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) [12]	W obliczu braku danych opartych na metodach EBM wielu klinicystów stosuje nadzór onkologiczny obejmujący badania obrazowe i pomiar poziomu CA19-9 raz do roku Ocena w kierunku CCA jest zalecana w przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub parametrów biochemicznych cholestazy lub wydolności wątroby
European Association for the Study of Liver Disease (EASL) [13]	Aktualnie nie istnieją markery biochemiczne lub badania obrazowe, które byłyby rekomendowane dla wczesnego wykrycia raka dróg żółciowych. Zasadne jest wykonanie ECPW z wymazem szczoteczkowym (lub biopsją) w przypadkach uzasadnionych klinicznie
American College of Gastroenterology (ACG) [14]	Nadzór onkologiczny w kierunku CCA obejmuje przekrojowe badanie obrazowe (USG lub MRI) oraz pomiar poziomu CA19-9 co 6–12 miesięcy

EBM (evidence-based medicine) – medycyna oparta na dowodach, CCA (cholangiocarcinoma) – rak dróg żółciowych, ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, USG – ultrasonografia, MRI (magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny.

CA19-9 ≥ 20 U/ml czułość MRCP może zostać zwiększona do 100% kosztem obniżonej swoistości (38%) [23]. Ze względu na niższe koszty i większy dostęp możliwe jest wykorzystanie USG z CA19-9 ≥ 20 U/ml, podobnie jak MRCP. Czułość badania zwiększa się z 57% do 91%, a swoistość zmniejsza z 94% do 67% [23]. Badania USG lub MRCP oraz kontrola stężenia CA19-9 w odstępach 12-miesięcznych stanowią podstawową strategię monitorowania onkologicznego pacjentów z PSC w przebiegu CCA [10, 12, 14].

Objawy kliniczne związane z PSC, takie jak ból prawej okolicy podżebrowej, żółtaczką, zapalenie dróg żółciowych i świąd, mogą w 60% świadczyć o obecności zwężenia dominującego [24]. Podstawowym postępowaniem u takich chorych jest wykonanie ECPW [25]. Zabieg endoskopowy powinien być przeprowadzony u chorych, u których stwierdzono zwężenie dominujące w rutynowych badaniach obrazowych [6]. Pozwala to na przywrócenie prawidłowego odpływu żółci poprzez rozszerzenie lub protezowanie zwężenia, a także ma znaczenie diagnostyczne z uwagi na możliwość pobrania materiału do badań cytologicznego, histopatologicznego i genetycznego. Dalszy schemat postępowania zależy od wyniku wysoce swoistych badań morfologicznych i genetycznych [komórki atypowe, aneuploidia w badaniu FISH (*fluorescence in situ hybridization*)], których ograniczeniem w wykluczeniu CCA jest niska czułość (badanie cytologiczne do 40%, a w połączeniu z FISH do 59%) [6]. Korzyści wynikające z leczenia zabiegowego obejmują nie tylko ustąpienie objawów klinicznych, lecz także wydłużenie czasu przeżycia bez konieczności LTx [26]. Normalizacja parametrów biochemicznych, głównie bilirubiny, po leczeniu endoskopowym może mieć także znaczenie w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia CCA. Świadczą o tym badania Haseeba i Tischendorfa potwierdzające zależność między stężeniem bilirubiny a ryzykiem wystąpienia CCA [17, 27].

U większości chorych na PSC współwystępują choroby o podłożu autoimmunologicznym, wśród których najważniejsze są nieswoiste choroby zapalne jelit (*inflammatory bowel diseases* – IBD) rozpoznawane nawet u 80% pacjentów z PSC [28]. Najczęstszą postacią IBD u chorych na PSC jest wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC). Współwystępowanie UC z PSC modyfikuje ryzyko rozwoju CCA w tej grupie chorych [29, 30]. Czas trwania IBD jest jednym z czynników zwiększających ryzyko rozwoju CCA [30]. Ponadto kolektomia ze wskazań onkologicznych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia CCA, co jest zgodne z danymi dotyczącymi częstszego występowania zmian dysplastycznych lub raka w obrębie jelita grubego z CCA w tej grupie chorych [29]. Kolejnym dowodem odmienności fenotypu

PSC z IBD jest brak protekcyjnego wpływu kolektomii na rozwój CCA bez względu na wskazanie do leczenia operacyjnego [30]. Na podstawie wymienionych przesłanek wysoce prawdopodobne jest, że ta grupa chorych cechuje się zwiększonym ryzykiem rozwoju CCA i może wymagać odmiennego schematu nadzoru onkologicznego, choć nie zostało to ujęte w rekomendacjach. Zgodnie z wytycznymi EASL i AASLD u każdego chorego z nowo rozpoznanym PSC należy wykonać kolonoskopię w celu potwierdzenia lub wykluczenia IBD, a dalszy nadzór u chorych z PSC i IBD obejmuje coroczne badanie endoskopowe jelita grubego [12, 13].

Przeszczepienie wątroby stanowi jedyną metodę leczenia powikłanego PSC, a miarą jego skuteczności jest odsetek rocznych i 5-letnich przeżyć wynoszący odpowiednio 93% i 87,5% [31]. Obecność CCA w momencie LTx, stwierdzanego w badaniu histopatologicznym eksplantu, wiąże się z gorszym rokowaniem. Według danych Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, opublikowanych przez Krasnodębskiego i wsp. i obejmujących 2172 LTx, PSC było wskazaniem do LTx u 233 (10,7%) chorych [32]. U 10 (4,3%) chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono pCCA pomimo braku podejrzenia podczas kwalifikacji do LTx. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie osiągnęło jedynie 18,8% chorych (średni czas przeżycia 21 miesięcy) [32]. Ze zwiększonym ryzykiem wznowy po LTx wiązały się wiek chorego, stężenie CA19-9 > 100 U/ml oraz średnica guza powyżej 2 cm [32]. Nadzór onkologiczny u chorych kwalifikowanych do LTx z powodu PSC wiąże się przede wszystkim z faktem, że u wybranych pacjentów, u których doszło do rozwoju CCA, możliwe jest osiągnięcie zadowalających wyników leczenia LTx. W przypadku CCA < 1 cm istnieją doniesienia o zaskakująco wysokim odsetku 5-letnich przeżyć (83%) [33]. Obecnie, dzięki kwalifikacji chorych z potwierdzeniem CCA wg protokołu Mayo Clinic możliwe jest osiągnięcie odsetka 5-letnich przeżyć na poziomie 70%, choć dotyczy to jedynie niewielkiej grupy chorych, którzy spełniają restrykcyjne kryteria podsumowane w tabeli 2 [34].

Marskość wątroby kojarzona jest przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HCC, a prawie 90% przypadków rozwija się na podłożu marskości [35]. Rak wątrobowokomórkowy jest uznawany za klasyczne wskazanie do LTx przez wszystkie ośrodki transplantacyjne od czasu potwierdzenia korzyści dla wybranych grup chorych przez Mazzaferro i wsp. [36]. Marskość wątroby stanowi także niezależny czynnik ryzyka rozwoju iCCA (OR = 22,92) [37]. W przypadku chorych z marskością wątroby zarówno EASL, jak i AASLD rekomendują wykonywanie USG co 6 mie-

TABELA 2. Protokół Mayo Clinic kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych na CCA [34]

Rozpoznanie	histopatologiczne potwierdzenie pCCA lub CA19-9 > 100 U/ml i zwężenie dominujące z radiologicznymi cechami złośliwości
Guz	wymiar radialny guza < 3 cm
Przerzuty odległe	brak przerzutów odległych w TK/MRI i w scyntygrafii kości
Zmiany węzłowe	brak zajęcia węzłów chłonnych w biopsji cienkoigłowej pod kontrolą EUS i brak zmian węzłowych w materiale pobranym podczas laparotomii (<i>staging laparotomy</i>)

CCA (cholangiocarcinoma) – rak dróg żółciowych, pCCA (perihilar CCA) – okołowęzłowy rak dróg żółciowych, TK – tomografia komputerowa, MRI (magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny, EUS (endoscopic ultrasound) – ultrasonografia endoskopowa.

sięcy [38, 39]. W przypadku zmiany ≥ 1 cm, która w badaniu obrazowym (TK lub MRI) z użyciem zewnątrzkomórkowego środka kontrastowego wykazuje charakterystyczny wzór kontrastowania (wzmocnienie w fazie tętnicznej i „wyplukiwanie” w fazie opóźnionej), możliwe jest ustalenie rozpoznania HCC bez konieczności potwierdzenia w badaniu histopatologicznym [38]. Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych nadal traktowany jest przez wiele ośrodków jako kontrowersyjne wskazanie do LTx, chociaż istnieje coraz więcej dowodów na korzyści z tej metody leczenia u chorych z bardzo wczesną postacią iCCA, a nawet w przypadku guzów o średnicy do 5 cm [40, 41]. Niestety trudności diagnostyczne w identyfikacji zmian o niewielkiej średnicy oraz brak strategii nadzoru onkologicznego o udowodnionej skuteczności przyczyniają się do rozpoznawania iCCA w zbyt zaawansowanym stadium lub w wyciętej wątrobie po LTx [41, 42].

Chorzy kwalifikowani do LTx stanowią grupę o zwiększonym ryzyku rozwoju CCA. Szczególnie wysokim ryzykiem charakteryzują się chorzy na PSC. Oprócz corocznych badań obrazowych (USG lub MRCP) i oznaczania stężenia CA19-9 chorzy ci wymagają monitorowania stanu klinicznego, którego pogorszenie może się wiązać z progresją zwężeń w obrębie dróg żółciowych. U pacjentów z objawami choroby oraz obecnością zwężenia dominującego wskazane jest wykonanie ECPW, podczas którego pobierany jest materiał do badania cytologicznego oraz przywracany prawidłowy odpływ żółci. Chorzy, u których stwierdza się nieprawidłowości w badaniach obrazowych lub w cytologii, mogą wymagać intensyfikacji nadzoru lub oceny przez zespół transplantacyjny. Pozostali pacjenci z marskością wątroby powinni mieć wykonywane USG jamy brzusznej co 6 miesięcy w ramach badania przesiewowego w kierunku HCC. Zmiany stwierdzone w badaniu należy różnicować z CCA w badaniach obrazowych z użyciem kontrastu zewnątrzkomórkowego (TK lub MRI). Wczesne wykrycie zmian ogniskowych w postaci CCA może stanowić wskazanie do zakwalifikowania chorego do LTx.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Blechacz B Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11: 13-26.
- Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111.
- Siriwardena AK. Klatskin tumor. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4091-2.
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-29.
- Ben-Menachem T. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 615-7.
- Fung BM, Tabibian JH. Biliary endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis and its complications. *Liver Res* 2019; 3: 106-17.
- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States Community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-9.
- Nikolaides NL, Giouleme OI, Tziomalos KA, et al. Small-duct primary sclerosing cholangitis. A single-center seven-year experience. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 324-6.
- Claessen MMH, Vleeggar FP, Tytgat KMAJ, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158-64.
- Razumilava N, Gores GJ. Surveillance for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: effective and justified? *Clin Liver Dis* 2016; 8: 43-7.
- Bergquist A, Glaumann H, Persson B, et al. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998; 27: 311-6.
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison E. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-59.
- Gotthardt DN, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 527-34.
- Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, et al. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 502-8.

17. Tischendorf JJ, Hecker H, Krueger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107-14.
18. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 588-608.
19. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1051-8.
20. Chapman RW, Williamson KD. Are Dominant strictures in primary sclerosing cholangitis a risk factor for cholangiocarcinoma? *Curr Hepatol Rep* 2017; 16: 124-9.
21. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1734-40.
22. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-5.
23. Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008; 48: 1106-17.
24. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 752-9.
25. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 795-803.
26. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68: 2170-8.
27. Haseeb A, Siddiqui A, Taylor L, et al. Elevated serum bilirubin level correlates with the development of cholangiocarcinoma, subsequent liver transplantation, and death in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 431-5.
28. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: a Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018; 38: 532-41.
29. Broomé U, Löfberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-8.
30. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, et al. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and IBD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 705-11.
31. Kashyap R, Safadjou S, Chen R, et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases – an analysis of the UNOS Database. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1362-9.
32. Krasnodębski M, Grąt M, Wierzbowski M, et al. Analysis of patients with incidental perihilar cholangiocarcinoma: an old and a persistent burden for liver transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52: 2507-11.
33. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997; 225: 472-83.
34. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver transplant for cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 267-80.
35. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16.
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
37. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76.
38. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
39. European Association for the Study of the Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
40. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64: 1178-88.
41. De Martin E, Rayar M, Golse N, et al. Analysis of liver resection versus liver transplantation on outcome of small intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in the setting of cirrhosis. *Liver Transplant* 2020; 26: 785-98.
42. Krasnodębski M, Grąt M, Jastrzębski M, et al. Unsatisfactory long-term results of liver transplant in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Transplant Proc* 2020; 52: 2463-7.

PRACA POGLĄDOWA

Nowe terapie w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

New therapies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Andrzej Deptała^{1,2}, Barbara Kozakiewicz¹,
Anna Badowska-Kozakiewicz¹, Aleksandra Czerw³

¹Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

³Zakład Ekonomiki Zdrowia i Prawa Medycznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała, Zakład Profilaktyki Onkologicznej, budynek ZIAM, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa, e-mail: andrzej.deptala@wum.edu.pl.

STRESZCZENIE

Po opublikowaniu wyników badania SHARP w 2008 r. sorafenib – inhibitor kinaz – stał się standardem leczenia nieresekcyjnego i zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (aHCC), a także lekiem referencyjnym dla przyszłych badań. W 2017 r. przedstawiono wyniki badania REFLECT, które wykazały, że lenwatinib w porównaniu z sorafenibem był nie gorszą opcją leczenia pierwszej linii u pacjentów z aHCC. Do 2016 r. nie było akceptowanych opcji leczenia drugiej linii u pacjentów z aHCC. Pierwszym pozytywnym było badanie RESORCE z regorafenibem, a kolejnym CELESTIAL, w którym zastosowano kabozantynib. W obu badaniach uzyskano poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo. Częsteczki hamujące receptor PD-1/PD-L1 są cenną opcją leczenia aHCC. Badania CHECKMATE 040 z nivolumabem i KEYNOTE-224 z pembrolizumabem potwierdziły aktywność cząsteczek anti-PD-1 w terapii aHCC. Ostatnio dobre efekty kliniczne uzyskuje się, łącząc cząsteczki anti-PD-1 z KI lub anti-VEGF. Artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy opartej na faktach na temat leczenia zaawansowanego i nieresekcyjnego HCC.

SŁOWA KLUCZOWE: rak wątrobowokomórkowy, terapia celowana, inhibitory kinaz, immunoterapia.

ABSTRACT

After the publication of SHARP trial in 2008, the sorafenib kinase inhibitor (KI) became a standard for non-resectable and advanced hepatocellular carcinoma (aHCC), and a reference regimen for future trials. In 2017, the results of REFLECT trial were released and showed that lenvatinib in comparison to sorafenib was a non-inferior first-line treatment option for patients with aHCC. Until 2016 there were no accepted second-line treatment options for patients with aHCC. The first positive was the RESORCE trial with regorafenib, and the second the CELESTIAL trial with cabozantinib. Both studies showed improvement in median overall survival compared with placebo. Molecules that inhibit the PD-1/PD-L1 receptors seem to be valuable treatment options in aHCC. CHECKMATE 040 trial with nivolumab and KEYNOTE-224 trial with pembrolizumab confirmed the activity of anti-PD-1 molecules in aHCC therapy. Recently, good clinical effects have been obtained by combining anti-PD-1 with KI or anti-VEGF molecules. The article summarizes the current evidence-based knowledge about therapy of advanced and unresectable HCC.

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, targeted therapy, kinase inhibitors, immunotherapy.

WSTĘP

Nowotwory wątroby są na piątym miejscu pod względem częstości zachorowań na świecie i na drugim pod względem liczby zgonów. Około 90% pierwotnych nowotworów wątroby jest rozpoznawanych

jako rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Rak ten występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn w stosunku do kobiet, a szczyt zachorowań przypada na 6.–7. dekadę życia. Najwyższa liczba zachorowań dotyczy wschodniej Azji (w tym ponad 50% w Chinach) i Afryki Subsaharyjskiej, co łącznie stano-

TABELA 1. Zachorowalność i umieralność kobiet i mężczyzn w Polsce na raka wątrobowokomórkowego (opracowane przez autorów na podstawie raportu Krajowego Rejestru Nowotworów 2017)

Parametr	Kobiety	Mężczyźni
zachorowalność:		
liczba zachorowań	585	870
odsetek (%) w strukturze zachorowań	0,5	1,1
współczynnik standaryzowany ASW	1,3	2,8
współczynnik standaryzowany ESP2013	2,9	5,8
umieralność:		
liczba zgonów	927	1212
odsetek (%) w strukturze zgonów	2,06	2,2
współczynnik standaryzowany ASW	1,9	3,6
współczynnik standaryzowany ESP2013	4,6	8,5

wi ok. 85% wszystkich przypadków HCC na świecie. W Europie najwięcej zachorowań notuje się w krajach Południa, zwłaszcza we Włoszech i Francji. Rocznie w Europie na HCC choruje 65 000 osób, a umiera 60 240 [1].

W 2017 r. w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie zarejestrowano 1455 nowych zachorowań na raka wątroby i 2139 zgonów. Pozostałe dane epidemiologiczne przedstawiono w tabeli 1 [2].

Zgodnie z danymi Global Cancer Observatory of the International Agency for Research on Cancer w 2018 r. w Polsce stwierdzono 2569 zachorowań [3]. Ta niespójność w liczbie zachorowań na raka wątroby oraz znacznie większa liczba zgonów niż zachorowań w danym roku w raportach polskich świadczą o słabości danych gromadzonych w naszym kraju.

Rak wątrobowokomórkowy z reguły rozwija się na podłożu marskości wątroby. Dlatego właściwe podejście do leczenia musi uwzględniać ocenę stanu sprawności ogólnej chorego (*performance status* – PS) oraz stanu wydolności wątroby. Do tego celu najczęściej używane są skala PS wg WHO/ECOG i skala wydolności Childa-Pugha (CP). Stadium zaawansowania HCC i wynikające z niego ścieżki terapeutyczne najlepiej oddaje klasyfikacja BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). Skale PS i CP oraz klasyfikacja BCLC zostały opisane w wielu pozycjach piśmiennictwa i dlatego w tej pracy nie będą prezentowane [1, 4–7]. Gwoli przypomnienia, wg BCLC zaawansowany HCC (*advanced stage HCC* – aHCC) oznaczony literą C to nowotwór, który zajmuje układ wrotny lub powoduje rozsiew pozawątrobowy, przy zachowanej wydolności wątroby (zwykle CP A), u chorego w dobrym stanie sprawności (PS 1–2). Chorzy na HCC w stadium C BCLC i w skali CP A i PS 1–2 (ale także PS 0) powinni zostać skierowani do onkologa klinicznego mającego

doświadczenie w leczeniu aHCC i marskości wątroby, ponieważ tacy pacjenci są optymalnymi kandydatami i odnoszą największe korzyści z terapii ogólnej.

Z powodu ograniczeń edytorskich w pracy zostały omówione badania o najwyższym poziomie i stopniu dowodu naukowego, tj. przede wszystkim prospektywne i badania III fazy z randomizacją.

LECZENIE PIERWSZEJ LINII CHOREGO Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM

Po opublikowaniu wyników badania SHARP (2008 r.) i Asia-Pacific (2009 r.), które potwierdziły znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS), sorafenib stał się standardem leczenia nieresekcyjnego i zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (aHCC) i lekiem referencyjnym dla przyszłych badań.

Sorafenib

Sorafenib zalicza się do grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów wielokinazowych i hamuje cytoplazmatyczne kinazy serynowo-treoninowe C-RAF i B-RAF (szlak RAS-RAF-MAPK) oraz receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, c-KIT i FLT3. Jest przykładem leku łączącego działanie antyproliferacyjne i hamujące angiogenezę [4, 6, 7].

Końcowa analiza wyników badania SHARP wykazała, że sorafenib w porównaniu z placebo wydłużył statystycznie znamienne OS chorych [mediana: odpowiednio 10,7 vs 7,9 miesiąca, HR = 0,69, 95-procentowy przedział ufności (95% CI): 0,55–0,87, $p < 0,001$] i zmniejszył względne ryzyko (RR) zgonu o 31%. Czas przeżycia do progresji (*time to progression* – TTP) radiologicznej oraz wskaźnik kontroli choroby (*disease-control rate* – DCR) wypadły na korzyść sorafenibu (TTP: 5,5 vs 2,8 miesiąca, 95% CI: 0,45–0,74, $p < 0,001$; DCR: 43% vs 32%, $p = 0,002$). Czas do progresji objawowej (definiowana za pomocą kwestionariusza FHSI8 jako obniżenie o co najmniej 4 punkty w stosunku wyjściowej oceny) w grupie przyjmującej sorafenib nie różnił się istotnie od grupy otrzymującej placebo. Wiadomo jednak, że leczenie dotyczyło chorych na marskość wątroby, na której przebieg sorafenib nie miał wpływu. W wielowymiarowej analizie podgrup stosowanie sorafenibu u chorych na HCC bez makroskopowej inwazji naczyń krwionośnych (*macroscopic vascular invasion* – MVI) i bez przerzutów poza wątrobą skutkowało obniżeniem RR zgonu chorego o 48% (mediana OS odpowiednio: 14,5 vs 10,2 miesiąca, HR = 0,52, 95% CI: 0,32–0,85), natomiast w przypadkach MVI+ i z rozsiewem pozawątrobowym (*extrahepatic spread* – EHS) mediana OS wydłużyła się

o ok. 2 miesiące, co odpowiadało obniżeniu RR zgonu o 33% (mediana OS: 8,9 vs 6,7 miesiąca, HR = 0,77, 95% CI: 0,60–0,99) [4, 8].

W badaniu Asia-Pacific leczenie sorafenibem spowodowało statystycznie znaczne wydłużenie OS w stosunku do placebo (6,5 vs 4,2 miesiąca, HR = 0,68, 95% CI: 0,50–0,93, $p = 0,014$) i obniżenie ryzyka zgonu o 32% oraz istotne wydłużenie TTP (2,8 vs 1,4 miesiąca, HR = 0,57, 95% CI: 0,42–0,79, $p = 0,0005$). W porównaniu z badaniem SHARP w badaniu Asia-Pacific do leczenia sorafenibem włączono więcej chorych EHS+, z większą liczbą ognisk raka w wątrobie, z wyższym stężeniem α -fetoproteiny (AFP) oraz z gorszym PS. Podłożem marskości wątroby było głównie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (73% vs 12% w badaniu SHARP) [4, 9].

W 2012 r. Bruix i wsp., dokonując celowej analizy podgrup, potwierdzili, że sorafenib poprawił medianę OS i medianę DCR w porównaniu z placebo u chorych z aHCC, niezależnie od etiologii raka, wyjściowego rozmiaru nowotworu, stanu sprawności, zaawansowania HCC i wcześniejszego leczenia [10].

Kolejna analiza skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu z 2017 r. potwierdziła korzyść z leczenia tym lekiem w postaci wydłużenia OS, niezależnie od niekorzystnych czynników prognostycznych. W analizie wielowymiarowej tymi negatywnymi dla OS czynnikami prognostycznymi były: MVI+, stężenie AFP > 200 ng/ml i wysoki stosunek mediany liczby neutrofilów do mediany liczby limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio* – NLR). Chociaż dłuższy OS uzyskują chorzy EHS– (HR: 0,55 vs 0,84), z marskością wątroby na tle HCV (HR: 0,47 vs 0,81) i z niskim NLR (HR: 0,59 vs 0,84), to pozostali również odnoszą korzyść z terapii sorafenibem w postaci dłuższego przeżycia [11]. Zalecenia European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2018 r. [1] i European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2018 r. [5] pozycjonują sorafenib na najwyższym poziomie dowodu naukowego I oraz na najwyższym stopniu S+ (*strong positive* – EASL) i A (ESMO).

Na podstawie badania GIDEON wiadomo, że leczenie sorafenibem można bezpiecznie stosować również u chorych ocenionych w skali Childa-Pugha jako B7, natomiast nie zaleca się go (i pozostałych leków celowanych) u CP B8, zwłaszcza u CP C [4].

Lenwatinib

W 2018 r. pojawił się konkurent w terapii pierwszej linii aHCC. Lenwatinib, bo o nim mowa, należy do inhibitorów wielokinazowych o działaniu głównie antyangiogennym, hamującym receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, PDGFR- α , c-KIT i RET.

W badaniu REFLECT, w którym pierwszorzędkowy punkt końcowy – OS – analizowano w pierwszym rzędzie na podstawie *non-inferiority* i dopiero później *superiority*, porównano ten lek z sorafenibem. Mediana OS w grupie przyjmującej lenwatinib wyniosła 13,6 miesiąca w porównaniu z 12,3 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib (HR = 0,92, 95% CI: 0,79–1,06), co oznaczało, że lenwatinib jest nie gorszy niż sorafenib pod względem przeżycia chorych z aHCC leczonych w pierwszej linii. Pozostałe punkty końcowe wypadły jednak znacząco na korzyść lenwatinibu: mediana PFS: 7,3 vs 3,6 (HR = 0,64, 95% CI: 0,55–0,75, $p < 0,0001$); mediana TTP: 7,4 vs 3,7 (HR = 0,60, 95% CI: 0,51–0,71, $p < 0,0001$); DCR: 73,8% vs 58,4% ($p < 0,0001$); odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (*objective response rate* – ORR): 40,6% vs 12,4% ($p < 0,0001$) [12]. Podobnie jak sorafenib, również lenwatinib w zaleceniach EASL 2018/ESMO 2018 uzyskał rekomendację I, S+/I, A [1, 5].

Atezolizumab + bewacyzumab

W listopadzie 2019 r. na kongresie ESMO Asia 2019 przedstawiono niezwykle ciekawe wyniki badania III fazy, w którym porównano efekty terapii z użyciem humanizowanych przeciwciał monoklonalnych atezolizumabu (anty-PD-L1, IgG1) i bewacyzumabu (anty-VEGF, IgG1) w porównaniu z sorafenibem, w stosunku 2 : 1. Po raz pierwszy wykazano, że zastosowanie innych cząsteczek niż inhibitory kinaz przełożyło się na znaczne wydłużenie OS i TTP w porównaniu z uznanym standardem – sorafenibem (OS: HR = 0,58, 95% CI: 0,42–0,79, $p = 0,0006$; PFS: HR = 0,59, 95% CI: 0,47–0,76, $p < 0,0001$). Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR) w ramieniu eksperymentalnym wyniosła 33% vs 13% w ramieniu z sorafenibem ($p < 0,0001$). Także profil toksyczności lekowej wypadł na korzyść ramienia eksperymentalnego [13]. Jeśli te wyniki potwierdziłyby się w dłuższej obserwacji i byłyby podobne do lenwatinibu, to skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem niewątpliwie stanie się nowym standardem w pierwszej linii leczenia pacjentów z aHCC.

Wyniki najważniejszych badań w pierwszej linii przedstawiono w tabeli 2.

LECZENIE DRUGIEJ LINII CHOROGE Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM

W przypadku progresji aHCC w trakcie leczenia sorafenibem zalecenia EASL i ESMO zgodnie rekomendują dwa preparaty (I, S+ i I, A): regorafenib i kabozantynib.

TABELA 2. Wybrane badania III fazy z inhibitorami kinaz, cząsteczkami anti-PD-1/PD-L1 i anti-VEGF w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (opracowane przez autorów na podstawie publikacji dostępnych w bazie PubMed)

Lek	Nazwa badania	Mediana OS [miesiące]	Wartość <i>p</i>	HR
sorafenib vs placebo	SHARP	10,7 vs 7,9	0,001	0,69
sorafenib vs placebo	Asia-Pacific	6,5 vs 4,2	0,01	0,68
sunitynib vs srafenib	SUN1170	7,9 vs 10,2	0,001	1,3
linifanib vs sorafenib	LIGHT	9,1 vs 9,8	NS	1,04
briwanib vs sorafenib	BRISK-FL	9,5 vs 9,9	NS	1,06
sorafenib + erlotynib vs sorafenib	SEARCH	9,5 vs 8,5	NS	0,92
sorafenib + doksorubicyna vs sorafenib	ALLIANCE	9,3 vs 10,5	NS	1,06
lenwatynib vs sorafenib	REFLECT	13,6 vs 12,3 (PFS 7,3 vs 3,6)	NS ($< 0,0001$)	0,92 (0,64)
niwolumab vs sorafenib	*CHECKMATE 459	16,4 vs 14,7	0,0752	0,85
atezolizumab + bewacyzumab vs sorafenib	IMbrave 150	NR vs 13,2	0,0006	0,79

HR – współczynnik ryzyka, NS – nieznamienny statystycznie, NR – nieosiągnięty (ESMOAsia19 LBA3); *nie osiągnięto pierwotnego punktu końcowego.

Regorafenib

Regorafenib hamuje receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE-2, PDGFR α /b, FGFR, KIT, RET, CSFR1 oraz cytoplazmatyczne kinazy serynowo-treoninowe RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}. W badaniu RESORCE potwierdzono, że regorafenib znacząco wydłuża OS w porównaniu z placebo (mediana OS: 10,6 vs 7,8, HR = 0,63, 95% CI: 0,50–0,79, $p < 0,0001$). Statystycznie istotną korzyść ze stosowania regorafenibu uzyskano także dla przeżycia wolnego od progresji (PFS: HR = 0,46 95% CI: 0,37–0,56; $p < 0,0001$) i czasu do progresji (TTP: HR = 0,44, 95% CI: 0,36–0,55, $p < 0,0001$) [14]. Późniejsze analizy podgrup wykazały, że największą korzyść uzyskują chorzy, u których mediana odpowiedzi na wcześniejsze leczenie sorafenibem oscyluje wokół 7 miesięcy, co pozwala wydłużyć medianę OS łącznie do 26,0 miesiąca [15]. Podobny czas przeżycia całkowitego (mediana OS 25,7 miesiąca) osiągają chorzy odpowiadający klinicznie na leczenie lenwatynibem i po progresji otrzymujący terapię drugiej linii [15].

Ze względu na duże podobieństwo objawów niepożądanych i mechanizmów działania pomiędzy sorafenibem i regorafenibem pacjenci, którzy nie tolerują lub szybko doświadczają progresji HCC w trakcie podawania tego pierwszego leku, nie powinni otrzymywać w terapii drugiej linii regorafenibu [15], zwłaszcza że w armamentarium dostępny jest kabozantynib.

Kabozantynib

Kabozantynib hamuje kinazy MET, GAS6/AXL/TYRO3/MER, ROS1 i TRKB oraz receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR, RET, KIT, FLT3 i TIE-2. Hamowanie szlaków GAS6/AXL (także MER i TYRO3) oraz HGF/MET uważa się za istotne w przełamywaniu oporności na inhibitory kinaz hamujące angiogenezę, np. sorafenib i lenwatynib [16]. Dlatego kabozantynib zaleca się zwłaszcza tym chorym, u których podawanie sorafenibu w pierwszej linii nie przekroczyło 7 miesięcy [17].

Badanie CELESTIAL bezspornie wykazało przewagę kabozantynibu nad placebo w drugiej linii leczenia aHCC u chorych z progresją po sorafenibie lub innych terapiach pierwszej linii. Obserwacja ta jest cenna, tym bardziej że ok. 85% chorych w każdym z ramion tego badania miało niekorzystne rokowanie ze względu na obecność rozsiewu pozawątrobowego (EHS+) i/lub makroskopowego zajęcia naczyń (MVI+). W ramieniu z kabozantynibem mediana OS wyniosła 10,2 miesiąca w porównaniu z ramieniem z placebo 8,0 miesiąca (OS: HR = 0,76, 95% CI: 0,63–0,92, $p = 0,005$), a mediana PFS odpowiednio 5,2 miesiąca vs 1,9 miesiąca (PFS: HR = 0,44, 95% CI: 0,36–0,52, $p < 0,001$) [16].

Dodatkowe analizy przedstawione w 2018 r. na zjeździe American Society of Clinical Oncology (ASCO) dotyczące chorych otrzymujących w pierwszej linii wyłącznie sorafenib wykazały, że różnica OS na korzyść kabozantynibu jest jeszcze większa (mediana OS: 11,3 vs 7,2) i względne obniżenie ryzyka zgonu wyniosło 30% (OS: HR = 0,70, 95% CI: 0,55–0,88). Obserwacja ta jest o tyle istotna, że w Polsce w pierwszej linii NFZ finansuje wyłącznie leczenie sorafenibem, i to u chorych lepiej rokujących, tj. bez rozsiewu pozawątrobowego (EHS–).

Ramucyrumab

Z obowiązku należy wspomnieć o preparacie ramucyrumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 hamującym angiogenezę poprzez przyłączenie

TABELA 3. Wybrane badania III fazy z inhibitorami kinaz, cząsteczkami anti-VEGFR i anti-PD-1 w leczeniu drugiej linii zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (opracowane przez autorów na podstawie publikacji dostępnych w bazie PubMed)

Lek	Nazwa badania	Mediana OS [miesiące]	Wartość p	HR
regorafenib vs placebo	RESORCE	10,6 vs 7,8	0,0001	0,63
kabozantynib vs placebo	CELESTIAL	10,2 vs 8,0	0,0049	0,76
briwanib vs placebo	BRISK-PS	9,4 vs 8,2	NS	0,89
ewerolimus vs placebo	EVOLVE-1	7,6 vs 7,3	NS	1,05
ramucyrumab vs placebo	REACH REACH-2	9,2 vs 7,6 8,5 vs 7,3	NS 0,0199	0,86 0,71
tiwantynib vs placebo	METIV-HCC	8,4 vs 9,1	NS	0,97
pembrolizumab vs placebo	*KEYNOTE 240	13,9 vs 10,6	0,0238	0,78

HR – współczynnik ryzyka, NS – nieznamienne statystycznie; *nie osiągnięto pierwotnie zaplanowanej znamiennej statystycznej HR.

TABELA 4. Główne objawy niepożądane (AEs) występujące po zastosowaniu inhibitorów kinaz, leków anti-VEGFR i leków anti-PD-1 (opracowane przez autorów na podstawie publikacji dostępnych w bazie PubMed)

Sorafenib (≥ 20%)	Lenwatinib (≥ 20%)	Regorafenib (≥ 20%)	Kabozantynib (≥ 20%)	Ramucyrumab (≥ 20%)	Niwolumab/pembrolizumab (≥ 10%)
– biegunka – męczliwość – infekcja – łysienie – HFRS, wysypka – nudności, brak apetytu – nadciśnienie – krwawienie	– nadciśnienie – męczliwość – biegunka, nudności, brak apetytu, ból brzucha – artralgia, mialgia – chudnięcie – HFRS – białkomocz – dysfonia – krwawienie – hipotyreoza	– ból – HFRS, wysypka – astenia męczliwość – biegunka, nudności, brak apetytu, ból brzucha – nadciśnienie – infekcja – dysfonia – hiperbilirubinemia – gorączka – zapalenie jamy ustnej – chudnięcie	– biegunka – męczliwość – brak apetytu, nudności, wymioty – HFRS – nadciśnienie	– męczliwość – obrzęki – nadciśnienie – ból brzucha, brak apetytu, nudności – białkomocz – małopłytkowość – zmniejszenie albumin – hiponatremia	– astenia – świerzbica, pemfigoid – biegunka – reakcje (< 10%) z autoimmunizacji: niewydolność tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, zapalenie nerek, zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka

HFRS (hand-foot skin reaction) – zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodysestezja dłoniowo-podeszwy).

nie do VEGFR-2. W badaniu REACH-2 ramucyrumab wydłużył OS o 1,22 miesiąca ponad placebo w grupie chorych z nieresekcyjnym HCC opornych lub nietolerujących sorafenibu i u tych, u których stężenie AFP nie było poniżej 400 ng/ml (OS: HR = 0,710, 95% CI: 0,531–0,959, $p = 0,0199$) [18].

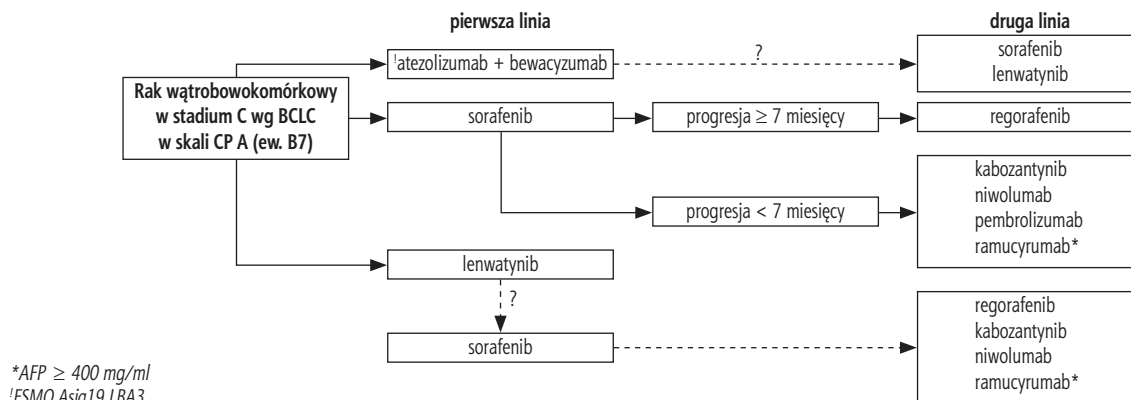
Immunoterapia

Nadzieje chorych na zaawansowanego HCC budzi też immunoterapia, zwłaszcza z użyciem przeciwciał monoklonalnych hamujących receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1), takich jak niwolumab (ludzkie, IgG4), pembrolizumab (humanizowane, IgG4) i kamrelizumab (humanizowane, IgG4). Immunoterapia wydaje się niezwykle cenna z powodu korzystniejszego niż inhibitory kinaz profilu toksyczności, szczególnie u tych chorych, u których głównym objawem jest ciężkie nadciśnienie tętnicze (pierwotne lub polekowe). Cechą charakterystyczną terapii czą-

steczkami anti-PD-1 jest utrzymywanie się długo-trwałej odpowiedzi klinicznej (ORR) u chorych, którzy ją osiągnęli (niwolumab: ORR = 15% przy medianie 17 miesięcy; pembrolizumab: ORR = 16,3% i ciągłość odpowiedzi u 94% po 6 miesiącach). W przypadku niwolumabu lepszą odpowiedź (ORR = 26%) uzyskuje się, jeśli ekspresja liganda (PD-L1) na komórkach nowotworach wynosi $\geq 1\%$ [17].

Zastosowanie niwolumabu w badaniu CHECKMATE-040 I/II fazy u chorych z nieresekcyjnym HCC spowodowało osiągnięcie mediany OS 15,6 miesiąca w grupie leczonej wcześniej sorafenibem i 28,6 miesiąca u osób, którzy nie otrzymywali sorafenibu. Zastosowanie pembrolizumabu po niepowodzeniu terapii sorafenibem pozwoliło w badaniu KEYNOTE-224 II fazy uzyskać medianę OS 12,9 miesiąca [17, 19].

Jednak badania z randomizacją u chorych na nieresekcyjnym HCC, w którym porównywano niwolumab z sorafenibem w pierwszej linii (CHECKMATE-459) i pembrolizumab z placebo w drugiej linii



RYCINA 1. Algoritm terapeutyczny w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym (opracowany przez autorów na podstawie publikacji dostępnych w bazie PubMed)

(KEYNOTE-240), wypadły negatywnie, ponieważ nie spełniły zaplanowanych pierwotnie założeń statystycznych, mimo że uzyskane mediany OS przy leczeniu anty-PD-1 okazały się dłuższe o ok. 2–3 miesiące w stosunku do ramion kontrolnych [15, 20].

Oprócz wymienionych powyżej cząsteczek anty-PD-1 kliniczne zastosowanie w leczeniu zaawansowanego HCC znalazły przeciwciała monoklonalne anty-PD-L1, takie jak atezolizumab (humanizowane, IgG1) i durwalumab (ludzkie, IgG1k), a także anty-CTLA-4 – ipilimumab (ludzkie, IgG1) i tremelimumab (ludzkie, IgG2) [19]. Badania z ich wykorzystaniem oraz w układach anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4 lub anty-PD-1/PD-L1 + inhibitory kinaz nie zostały zakończone, a ich wstępne wyniki nie upoważniają autorów do przedstawienia w niniejszej pracy.

Wyniki najważniejszych badań w drugiej linii przedstawiono w tabeli 3. Najczęstsze objawy niepożądane występujące po podaniu cząsteczek stosowanych w pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego HCC zestawiono w tabeli 4.

W styczniu 2020 r. opublikowano uaktualnienie (*e-Update*) zaleceń ESMO 2018, w którym usunięto cząsteczki anty-PD-1 z pierwszej i drugiej linii leczenia aHCC [21], prawdopodobnie z powodu wyników badań CHECKMATE-459 i KEYNOTE-240. W wersji z 2018 r. niwolumab i pembrolizumab miały III poziom i stopień B/C dowodu naukowego. Pozostałe leki celowane molekularnie zachowały swoje pozycje w zaleceniach ESMO. Zalecenia EASL 2018 nie zostały dotąd zmienione.

PODSUMOWANIE

Na rycinie 1 autorzy niniejszej pracy przedstawili własny algorytm leczenia chorych na zaawansowanego i nieresekcyjnego HCC. Linią przerywaną zaznaczono potencjalne ścieżki terapeutyczne, mające podstawy teoretyczne, ale do których można mieć wątpliwości,

czy z różnych powodów się ziszczą (dlatego znak zapytania), i których zasadność nie została jeszcze potwierdzona w prospektywnych badaniach III fazy z randomizacją.

Niestety w Polsce w leczeniu aHCC, poza komercyjnymi badaniami klinicznymi, leki inne niż sorafenib nie są dostępne. Nawet sorafenib, choć jest obecny na polskim rynku od ponad 10 lat, nie uzyskał finansowania ze środków publicznych u chorych na zaawansowanego i nieresekcyjnego HCC, u których doszło do rozsiewu pozawątrobowego, co jest trudne do wy tłumaczenia na gruncie EBM.

Powyższe rozważania poświęcone terapii aHCC nie dotyczą przypadków, w których rak wykazuje mieszane utkanie histologiczne (*combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma*) oraz podtypu włókniisto-błaskowego HCC (*fibrolamellar HCC*).

KONFLIKT INTERESÓW

A. Deptała – Bayer, Ipsen – honoraria za wykłady i badania kliniczne. Pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Galle P, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182-236.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Raport Krajowego Rejestru Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia 2019.
3. IARC, Global Cancer Observatory 2018 https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=-total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D.

4. Deptała A, Piotrkowicz N. Specyfika i podstawowe zasady chemioterapii i radioterapii w leczeniu nowotworów wątroby i dróg żółciowych. W: Chirurgia onkologiczna. Tom 3. Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W (red.). PZWL, Warszawa 2019; 1147-55.
5. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238-55.
6. Deptała A. Chemioterapia rakawątrobowokomórkowego. W: Rak wątrobowo komórkowy. Krawczyk M. (red.). PZWL, Warszawa 2015.
7. Deptała A. Możliwości zastosowania chemioterapii i immunoterapii u chorych na raka wątrobowokomórkowego. *Wcz Onkol* 2014; 1 (suppl 1): 47-50.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
9. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 10: 25-34.
10. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-9.
11. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, et al. Prognostic factor and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma; analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999-1008.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-73.
13. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *ESMOAsia2019 Congress. Ann Oncol* 2019; 30 (suppl. 9): LBA3.
14. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66.
15. Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 789-807.
16. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
17. Contratto M, Wu J. Targeted therapy or immunotherapy? Optimal treatment in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 10: 108-14.
18. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al.; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-96.
19. Okusaka T, Ikeda M. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *ESMO Open* 2018; 3: e000455.
20. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 193-202.
21. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Algorithms. Published: 14 January 2020.

PRACA POGLĄDOWA

Rak wątrobowokomórkowy u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby

Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Wojciech Straś¹, Piotr Małkowski², Olga Tronina³¹Bluefish Pharma Sp. z o.o. w Warszawie²Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny³Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Piotr Małkowski, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, e-mail: piotr.malkowski@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Autorzy przedstawiają aktualne dane dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka, zapobiegania oraz leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). Ostatnio na świecie stwierdza się szybki wzrost występowania zespołu metabolicznego, otyłości i cukrzycy. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby towarzyszące tym schorzeniom jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia marskości wątroby oraz HCC. U chorych z marskością wątroby w przebiegu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) rak wątrobowokomórkowy stanowi najczęstszą przyczynę zgonu. Znaczny odsetek raków u pacjentów z NAFLD powstaje bez marskości. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka przemiany NASH w HCC są: stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby, cukrzyca, oporność na insulinę, otyłość, wiek oraz płeć męska. Redukcja wskaźnika masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej ograniczają ryzyko powstania HCC. Ponadto leczenie cukrzycy metforminą i stosowanie statyn działa potencjalnie przeciwnowotworowo. Brakuje w piśmiennictwie doniesień o specjalnych metodach leczenia HCC u pacjentów z NAFLD. Chorzy powinni być leczeni zgodnie z klasyfikacją BCLC. Odległe wyniki terapii HCC w przebiegu NAFLD są podobne do wyników leczenia raka o innej etiologii, chociaż u chorych z zespołem metabolicznym występuje wysokie ryzyko okołoperacyjne i z tego powodu wymagają oni precyzyjnego przygotowania, szczególnie kardiologicznego, w celu uniknięcia tego ryzyka.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, rak wątrobowokomórkowy.

ABSTRACT

In the current years there is an increase in the number of patients with metabolic syndrome, globally. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) has become the dominant factor of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The authors present the risk factors for HCC development in obese and diabetic patients, diseases accompanying the metabolic syndrome and methods of HCC treatment.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma.

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest najczęstszym pierwotnym rakiem wątroby. Występuje na całym świecie. W 2015 r. był czwartym na świecie nowotworem złośliwym pod względem śmiertelności, a szóstym pod względem występowania. Liczba nowych przypadków w 2015 r. wzrosła o 75% w porównaniu z 1990 r. Największe natężenie występowania dotyczy krajów azjatyckich

i subsaharyjskiego regionu Afryki. Zasadniczymi czynnikami etiologicznymi rozwoju HCC są marskość pozapalna wywołana wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz C, a także marskość alkoholowa oraz każda marskość wątroby, niezależnie od etiologii [1–3]. W ostatnich latach na świecie stwierdzono szybki wzrost występowania zespołu metabolicznego, otyłości i cukrzycy. Niealkoholowe stłuszczenie wątro-

by towarzyszące tym schorzeniom według większości autorów jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia marskości wątroby oraz HCC [4, 5]. Zwiększająca się częstość występowania, globalny zasięg oraz wielochorobowość towarzysząca wspomnianym patologiom stanowią prawdziwe wyzwanie zarówno dla lekarzy zajmujących się rozpoznaniem i leczeniem HCC, jak i pracowników szeroko rozumianego sektora zdrowia publicznego [6].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) dotyczy 1/4 światowej populacji. Towarzyszą jej różne choroby i stany patologiczne, takie jak otyłość (51% przypadków), cukrzyca typu 2 (41% przypadków), hiperlipidemia (69% przypadków), nadciśnienie tętnicze (39% przypadków) i wszystkie składowe zespoły metabolicznego (42% przypadków) [7, 8]. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), bardziej aktywna i agresywna postać NAFLD, dotyczy 1,5–6,5% populacji ogólnej, co stanowi ok. 10–20% pacjentów z NAFLD. W pracach opartych na wynikach biopsji wątroby transformację NAFLD w NASH stwierdzano znacznie częściej, bo aż w 59% przypadków [5]. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby charakteryzuje się typowym obrazem histopatologicznym, takim jak zwyrodnienie balonowate i zapalenie hepatocytów, i stanowi przyczynę postępującego włóknienia i marskości wątroby oraz HCC [5–8]. Przyjmuje się, że śmiertelność spowodowana chorobami wątroby oraz śmiertelność ogólna u pacjentów z NAFLD wynosi odpowiednio 0,77 i 11,7 na 1000 osobolat, podczas gdy identyczne wskaźniki w przypadku chorych z NASH są zdecydowanie wyższe i wynoszą odpowiednio 15,44 i 25,56 na 1000 osobolat [8]. Główną przyczyną zgonów chorych na NAFLD lub NASH są choroby sercowo-naczyniowe (48%), drugą przyczyną – pozawątrobowe nowotwory złośliwe: rak żołądka, trzustki, jelita grubego, jajnika, płuca, sutka (22%), a trzecią – powikłania wątrobowe: marskość i HCC (10%) [5, 9]. Stwierdzono, że pacjenci z NAFLD mają o 64% zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, zawału serca, udaru mózgu i choroby wieńcowej. Ryzyko zgonu z powodu chorób serca u tych osób oscyluje między 1,55 a 1,85 i jest zdecydowanie wyższe w porównaniu z chorymi z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) [5, 10–14]. Związek pomiędzy NAFLD a miażdżycą, będącą podłożem chorób sercowo-naczyniowych, wydaje się logiczny. Dyslipidemia z wysokim stężeniem trójglicerydów i zmniejszonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu w połączeniu z opornością na insulinę u chorych z NAFLD przyspiesza powstawanie miażdżycy [15].

Opisywane w licznych pracach [5, 6, 16–18] niesprecyzowany odsetek przemiany NAFLD w NASH, wolna progresja NASH do marskości, niedoceniane przez większość lekarzy rozprzestrzenianie się otyłości i zespołu metabolicznego na świecie oraz ich skutków powodują, że 38–45% przypadków marskości wątroby w przebiegu NAFLD rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanej niewydolności wątroby [5, 19]. Ponadto rak wątroby powstały w przebiegu NASH diagnozowany jest później i w bardziej zaawansowanym stadium niż raki wątrobowokomórkowe o innej etiologii [5, 15]. Wielu autorów uważa, że znaczny odsetek (nawet 30–75%) tzw. marskości kryptogennych może stanowić postać marskości wątroby wywołanej NASH [5, 20, 21]. Ma to istotne znaczenie rokownicze, ponieważ powinowactwo tego rodzaju marskości do HCC jest zdecydowanie wyższe w porównaniu z marskościami o innej etiologii [5, 22, 23].

U chorych z marskością wątroby w przebiegu NASH rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszą przyczyną zgonu, nie tylko z powodu samego nowotworu, lecz także wieku chorych i licznych schorzeń towarzyszących [5, 24, 25]. Wielu autorów odnotowuje wzrost zachorowań na HCC w przebiegu NAFLD. W Wielkiej Brytanii w latach 2000–2010 odsetek raków wywołanych NASH wzrósł z 21,5% do 34,8%. W USA pomiędzy 2004 a 2009 r. roczny przyrost udziału NASH w powstawaniu HCC wyniósł 9%. W Azji odsetek niewirusowych przypadków HCC w latach 1991–2010 zwiększył się z 10%, do 24,1% [5, 26, 27]. Skumulowana roczna częstość występowania HCC u chorych z marskością na tle NAFLD wynosi od 2,4% do 12,8%, podczas gdy roczne ryzyko przemiany NASH w raka wątroby ocenia się na 0,3% [24, 28, 29]. Obserwuje się również stały wzrost odsetka HCC powstałego w przebiegu NASH bez towarzyszącej marskości wątroby, sięgający 37% przypadków [24, 29, 30].

Najistotniejszymi czynnikami ryzyka przemiany NASH w HCC według większości autorów są: stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby, cukrzyca, oporność na insulinę, otyłość, wiek i płeć męska [24, 29]. Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem, który 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia HCC. W jej przebiegu 1,56-krotnie wzrasta ryzyko zgonu z powodu HCC [31–33]. Podobnie otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia HCC. Chorzy z tym rakiem w przebiegu NASH mieli wyższy wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI; 27 kg/m²) niż chorzy z HCC wywołanym HCV (24 kg/m²). Przy BMI powyżej 30 kg/m² ryzyko rozwoju raka wzrasta niemal 2-krotnie, a przy BMI przekraczającym 35 kg/m² – 4-krotnie [24, 29, 31]. Związek występowania HCC z zespołem metabolicznym, cukrzycą, otyłością i hipercholesterolemią jest wyraźnie widoczny. Wśród chorych z HCC

w przebiegu NAFLD przeważają pacjenci z cukrzycą i otyłością. Ryzyko wystąpienia HCC u chorych z zespołem metabolicznym i cukrzycą jest 5-krotnie większe niż u osób bez tych schorzeń [31]. Niewydolność nerek, często współistniejąca z zespołem metabolicznym, jest przyczyną zwiększającej się liczby jednoczesnych transplantacji wątroby i nerki [16]. Nie wszyscy chorzy, u których występują objawy zespołu metabolicznego, takie jak cukrzyca, dyslipidemia i stłuszczenie wątroby, są otyli. Dotyczy to 10–20% osób rasy kaukaskiej z BMI mniejszym niż 25 kg/m², u których zwłóknienie wątroby większe od F2 stwierdza się w ok. 27% przypadków. Postęp choroby wątroby u szczupłych chorych z metaboliczną otyłością może również prowadzić do marskości i raka wątroby [31]. Kryptogenna marskość wątroby w porównaniu z marskością alkoholową i pozapalną znacznie częściej współistnieje z: cukrzycą (w 56% przypadków w porównaniu z odpowiednio 17% i 11%), otyłością (w 50% przypadków w porównaniu z odpowiednio 17% i 14%) i stłuszczeniem wątroby, przekraczającym 20% (w 61% przypadków w porównaniu z odpowiednio 17% i 19%) [24, 31]. Na podstawie tych wyników stwierdzono, że marskość kryptogenna w znacznym odsetku przypadków jest zaawansowaną postacią marskości na tle niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Wykazano również, że marskość kryptogenna u chorych z otyłością może być powikłana HCC w 27% przypadków [5, 22–24, 31]. Przeprowadzono liczne badania dotyczące demografii i zagrożeń z niej wynikających. W Japonii stwierdzono starszy wiek chorych na HCC w przebiegu NASH w porównaniu z wiekiem chorych na raka wywołanego HCV. Prawidłowość ta dotyczyła zarówno kobiet, jak i mężczyzn [31, 34]. Wśród chorych na HCC przeważają mężczyźni, ale nie potwierdzono takiej istotnej statystycznie zależności w grupie chorych na HCC w przebiegu NASH [24, 35]. Spośród innych czynników ryzyka rozwoju HCC w NASH wymienia się zwiększenie wewnątrzwątrobowej zawartości żelaza oraz spożywanie alkoholu. Zwiększone stężenie żelaza w hepatocytach stwierdzono u chorych na raka wątroby w przebiegu NASH w porównaniu z chorymi jedynie ze stłuszczeniem niepowikłanym HCC [24, 29]. Przewlekłe spożywanie alkoholu ponad 3-krotnie zwiększa ryzyko przemiany NASH w HCC [24, 36].

Wymienione czynniki ryzyka, które wpływają na wzmocnienie onkogenezy u chorych z NAFLD, dały podstawy do licznych badań nad poznaniem jej patomechanizmów. Przemiana stanu dysplazji w raka może być wywołana wieloma mechanizmami kancerogennymi. Liczne szlaki i wieloczynnikowe mechanizmy patogeniczne, takie jak zapalenie, marskość, cukrzyca, insulinooporność, zaburzenia przemian tłuszczowych, dysbioza jelitowa oraz zaburzenia genetyczne w posta-

ci polimorfizmów, zdaniem wielu autorów odgrywają rolę w powstawaniu HCC [24, 29, 31, 37–39].

Zgodnie z rekomendacjami American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) wszyscy chorzy z marskością wątroby, także w przebiegu NASH, powinni być objęci badaniami przesiewowymi w kierunku HCC. Wykonywanie ultrasonografii (USG) wątroby co 6 miesięcy wraz z oceną stężenia α -fetoproteiny (AFP) jest obowiązkowe [40]. Nie dotyczy ono chorych z NAFLD lub NASH bez marskości wątroby. Wykrywanie coraz większej (nawet 50%) liczby przypadków HCC spowodowanego NASH bez marskości oraz późniejsze w porównaniu z innymi etiologiami HCC rozpoznawanie raka skutkujące opóźnieniem leczenia obliuguje do ustalenia zasadności przeprowadzania badań przesiewowych w tej grupie chorych oraz efektywności kosztowej [24, 41–44].

Negatywny wpływ zespołu metabolicznego, który zwiększa ryzyko przemiany nowotworowej u chorych z NASH, utorował drogę do początkowo intuicyjnych, a później udowodnionych zachowań i różnorodnych terapii służących profilaktyce raka. Wykazano, że intensywne ćwiczenia fizyczne zmniejszają ryzyko wystąpienia HCC [44, 45]. Leczenie cukrzycy z zastosowaniem metforminy redukuje o 7% rocznie ryzyko powstania raka. Również terapia statynami przeciwdziała kancerogenezie [46, 47]. Zmniejszenie BMI osiągnięte poprzez zmianę diety lub operacje bariatryczne redukuje częstość występowania cukrzycy. Także zmniejszenie stopnia zwłóknienia wątroby obniża ryzyko wystąpienia HCC [48–50]. W odróżnieniu od alkoholu spożywanie więcej niż 2 filiżanek kawy dziennie zmniejsza o 27% ryzyko powstania raka wątroby [50, 51]. Pojawiają się prace, w których stwierdza się potencjalne profilaktyczne działanie innych leków, takich jak rozgałęzione aminokwasy, interferon, leki przeciwwzapalne (aspiryna) i przeciwwzakrzepowe [50].

Nie ma w piśmiennictwie doniesień o specjalnych metodach leczenia HCC u chorych z NAFLD [15, 24]. Chorzy powinni być leczeni zgodnie z klasyfikacją BCLC [52]. Według Bruix [53], eksperta w terapiach stosowanych w HCC, kandydatami do resekcji wątroby powinni być chorzy z pojedynczym, nie większym niż 5 cm guzem, u których nie stwierdza się cech dekompensacji marskiej wątroby, takich jak wodobrzusze, żółtaczka i nadciśnienie wrotne, a liczba płytek krwi przekracza 100 000/mm³. Do transplantacji wątroby należy kwalifikować chorych, którzy ze względu na niewydolność wątroby nie mogą mieć wykonanej resekcji i spełniają kryteria mediolańskie (jeden guz do 5 cm lub maksymalnie trzy zmiany, z których żadna nie przekracza 3 cm, bez naciekania naczyń wątroby). Termoablacja guzów jest obecnie najczęściej wykorzystywaną strategią w leczeniu zabiegowym HCC. Ogra-

niczeniem jej zastosowania jest niewydolność wątroby pacjenta oraz niekorzystne położenie guza. U chorych z wieloma ogniskami raka bez rozsiewu pozawątrobowego przeprowadza się chemoembolizację guzów (*transarterial chemoembolisation* – TACE). Sorafenib, regorafenib i leki immunologiczne wydłużają przeżycie chorych w zaawansowanych przypadkach HCC, niekwalifikujących się do powyższych terapii [53]. Podstawowym celem leczenia chirurgicznego jest radykalne usunięcie guza i przeciwdziałanie nawrotom. Pięcioletnie przeżycie po resekcjach wynosi ok. 60%, przy niskiej, mniejszej niż 3% śmiertelności okołoooperacyjnej. Problemem są częste nawroty raka, sięgające 70% w ciągu 5 lat [54, 55]. Odległe wyniki termoablacji guzów o wielkości do 2 cm są zbliżone do wyników resekcji wątroby [54, 55]. Po transplantacji z powodu HCC u chorych spełniających kryteria mediolańskie nawroty raka występują w 10–15% przypadków. Przy poszerzeniu kryteriów kwalifikacyjnych nawroty stwierdza się znacznie częściej w większych guzów [55, 56]. W celu poprawy wyników transplantacji wątroby wiele ośrodków przyjęło różne kryteria pomocnicze, w tym stężenie AFP w surowicy, które okazały się pomocne w ustalaniu ryzyka nawrotu i w ocenie rokowania. Uzupełnienie kryteriów mediolańskich o stężenie AFP w surowicy pozwala zdaniem wielu autorów na wykluczenie chorych z agresywną postacią raka, skutkującą wysokim odsetkiem nawrotów. Za graniczne stężenie AFP, powyżej którego ryzyko nawrotów jest bardzo wysokie, przyjęto 1000 ng/ml, chociaż niektóre ośrodki wskazują wartość 400 ng/ml [56]. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest obecnie drugim pod względem częstości wskazaniem do przeszczepienia wątroby w USA [57]. Niewydolność nerek, często towarzysząca zespołowi metabolicznemu oraz cukrzycy u chorych z niewyrównaną marskością na tle NASH, spowodowała wzrost liczby symultanicznych transplantacji nerki i wątroby. Ich odsetek wzrósł od 2003 do 2011 r. w USA odpowiednio z 6,3% do 19,2% [15]. Ponadto NASH jest coraz częstszym wskazaniem do transplantacji wątroby z powodu HCC, co ma wiele implikacji klinicznych [55]. Chorzy z NASH i potwierdzonym rakiem wątroby kierowani na leczenie chirurgiczne są z reguły w starszym wieku, mają liczne schorzenia współistniejące, słabiej wyrażoną niewydolnością wątroby i przeważnie większe guzy w porównaniu z chorymi na HCC o innej etiologii. Spóźnione rozpoznanie raka jest wynikiem nieprzeprowadzenia badań przesiewowych u pacjentów z NAFLD, u których nie doszło jeszcze do marskości, jak również trudności z oceną ultrasonograficzną małych zmian ogniskowych w stłuszczonej wątrobie. Wydłuża się czas diagnostyki raka, co opóźnia decyzję o leczeniu. Po zakwalifikowaniu do transplantacji w

troby często czas oczekiwania na zabieg u chorych z rakiem na tle NAFLD jest dłuższy niż u chorych z marskością wątroby o innej etiologii ze względu na niższy wskaźnik MELD, który obrazuje mniejszy stopień niewydolności wątroby. Skutkuje to zwiększonym odsetkiem skreśleń z listy oczekujących na transplantację wątroby spowodowanym po pierwsze rozwojem nowotworu przekraczającym kryteria mediolańskie, a po drugie śmiertelnością wywołaną chorobami współistniejącymi. Dodatkowym czynnikiem uniemożliwiającym wykonanie transplantacji jest częstsze występowanie zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z NAFLD niż w innych typach marskości, wynoszące 10,1% [15, 24, 58–61]. Z tych powodów większość chorych na HCC w przebiegu NAFLD ma wykonywane resekcje wątroby, a niewielki odsetek kwalifikowany jest do transplantacji [24, 30]. Trzyletnie oraz pięcioletnie przeżycie pacjentów z NAFLD po transplantacji wątroby nie odbiega znacząco od wyników transplantacji wątroby z innych powodów [15, 59, 62–64]. Nie zmienia to faktu, że w pierwszych 2 latach po przeszczepieniu główną przyczyną zgonów są: choroby sercowo-naczyniowe, sepsa oraz otyłość znacznego stopnia [15, 59, 65]. Pięcioletnie przeżycia po transplantacji wątroby biorców bez otyłości i biorców z BMI powyżej 40 kg/m² wynoszą odpowiednio 78,8% i 51,3%. Połowa chorych z BMI większym niż 35 kg/m² oraz cukrzycą umiera w ciągu roku po transplantacji wątroby. Niekiedy chorzy z ogromną otyłością nie mogą być zakwalifikowani do transplantacji wątroby ze względu na wysokie ryzyko zgonu [15, 59, 65]. Wymienione czynniki ryzyka obliwiają do wnikliwej diagnostyki kardiologicznej chorych z NAFLD kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Zaleca się wykonywanie koronarografii z następczym stentowaniem tętnic wieńcowych, ponieważ 70% powikłań sercowych występujących w okresie okołoooperacyjnym jest przyczyną 50% zgonów po transplantacji wątroby [15, 59]. Ze względu na liczne czynniki ryzyka kwalifikowanie chorych z rakiem wątroby w przebiegu NAFLD do leczenia operacyjnego stanowi prawdziwe wyzwanie dla zespołu medycznego, który musi być interdyscyplinarny.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–76.

3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. the burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683-91.
4. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 656-65.
5. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J* 2020; 50: 1038-47.
6. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-86.
7. Castera I, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-81.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metaanalytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
9. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun* 2017; 2: 199-210.
10. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-23.
11. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617-49.
12. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40.
13. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-53.
14. Lindenmeyer CC, McCollough A. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease - an evolving view. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 11-21.
15. Mikolasevic I, Filipce-Kanizaj T, Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1491-506.
16. Cai J, Zhang XJ, Li H. Progress and challenges in the prevention and control of nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Res Rev* 2019; 39: 328-38.
17. Patel PJ, Banh X, Horsfall, LU, et al. Underappreciation of non-alcoholic fatty liver disease by primary care clinicians: limited awareness of surrogate markers of fibrosis. *Intern Med J* 2018; 48: 144-51.
18. Van Asten M, Verhaegh P, Koek G, Verbeek J. The increasing burden of NAFLD fibrosis in the general population: time to bridge the gap between hepatologist and primary care. *Hepatology* 2017; 65: 1078.
19. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016; 65: 1245-57.
20. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
21. Van der Porter D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M, et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013; 57: 2180-8.
22. Yoshioka Y, Hashimoto E, Yatsuji, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: cirrhosis, hepatocellular, and burnt-out NASH. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1215-8.
23. Ratziu V, Bonyhay I, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.
24. Cholanterii G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: current knowledge and implications for management. *World J Hepatol* 2017; 9: 533-43.
25. Akuta N, Kawamura Y, Arase Y, et al. Hepatocellular carcinoma is the most common liver-related complication in patients with histopathologically-confirmed NAFLD in Japan. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 165.
26. Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open* 2018; 2: 235-41.
27. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110-7.
28. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-59.
29. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism Clin Exp* 2016; 65: 1151-60.
30. Bengtsson B, Stal P, Wahlin S, et al. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39: 1098-108.
31. Berkan-Kawinska A, Piekarska A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease – changing trends and specific challenges. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 235-43.
32. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639-48.
33. Chettouh H, Lequoy M, Fartoux L, et al. Hyperinsulinaemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015; 35: 2203-17.
34. Yatsuj S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248-54.
35. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12945-55.
36. Tobari M, Hashimoto E, Taniai M, et al. The characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 862-9.
37. Takakura K, Oikawa T, Nakano M, et al. Recent insights into the multiple pathways driving non-alcoholic steatohepatitis derive hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 762.
38. Desterke C, Chiappini F. Lipid related genes altered in NASH connect inflammation in liver pathogenesis progression to HCC: a canonical pathway. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5594.
39. Brandi G, De Lorenzo S, Candela M, et al. Microbiota, NASH, HCC and potential role of probiotics. *Carcinogenesis* 2017; 38: 231-40.
40. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-50.
41. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 594-601.

42. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 361-79.
43. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016; 36: 317-24.
44. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020; 40 (Suppl. 1): 72-6.
45. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: a multinational cohort study. *J Hepatol* 2019; 70: 885-92.
46. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606-15.
47. Kim G, Jang SY, Nam CM, Kang ES. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol* 2018; 68: 476-84.
48. Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB, et al. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: a propensity matched analysis. *Am J Surg* 2020; 219: 504-7.
49. Yang Y, Zhang D, Feng N, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1031-42.
50. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018; 68: 526-49.
51. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013739.
52. Kikuchi L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, et al. Hepatocellular carcinoma management in nonalcoholic fatty liver disease patients: applicability of the BCLC Staging System. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 428-32.
53. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-14.
54. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1450-62.
55. Nahon P, Vibert E, Nault JC, et al. Optimizing curative management of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2020; 40 (Suppl. 1): 109-15.
56. Kim B, Kahn J, Terrault NA. Liver transplantation as therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2020; 40 (Suppl 1): 116-21.
57. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014; 59: 2188-95.
58. Muthiah MD, Sanyal AJ. Current management of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2020; 40 (Suppl. 1): 89-95.
59. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121-40.
60. Young K, Aguilar M, Gish R, et al. Lower rates of receiving model for end-stage liver disease exception and longer time to transplant among nonalcoholic steatohepatitis hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2016; 22: 1356-66.
61. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 45-56.
62. Castello B, Aquilera V, Blazquez MT, et al. Post-transplantation outcome in non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: comparison with alcoholic cirrhosis. *Ann Hepatol* 2019; 18: 855-61.
63. Conzen KD, Vachharajani N, Collins KM, et al. Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis. *HPB* 2015; 17: 251-7.
64. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017 – part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 86-98.
65. Conzen KD, Vachharajani N, Collins KM, et al. Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis. *HPB* 2015; 17: 251-7.

PRACA POGLĄDOWA

Przeszczepianie wątroby w Polsce w ostatnich pięciu latach – funkcjonowanie systemu i analiza danych z rejestrów. Trendy i perspektywy

Liver transplantation in Poland in the last five years – functioning of the system and the analysis of data from the transplant registers. Trends and perspectives

Roman Danielewicz^{1,2}¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – Szpital Dzieciątka Jezus w Warszawie²Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Roman Danielewicz, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, e-mail: rodanielewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Pierwsze przeszczepienie wątroby w Polsce przeprowadzono w Centrum Zdrowia Dziecka w 1990 r. Od tego czasu wykonano ponad 5000 takich procedur. Właściwa legislacja i organizacja medycyny transplantacyjnej zapewnia sprawne działanie systemu, jednak podobnie jak na świecie głównym problemem pozostaje niedostateczna liczba narządów dostępnych do przeszczepienia. W 11 ośrodkach transplantacyjnych wykonywanych jest rocznie ok. 350 przeszczepień wątroby, w tym przeszczepianie fragmentów wątroby dzieciom od spokrewnionych dawców żywych oraz w ostatnich latach przeszczepienia wielonarządowe wątroby i serca czy płuca. Czas oczekiwania biorców na przeszczepienie wątroby jest relatywnie krótki, a wyniki mierzone przeżyciem przeszczepów i biorców są bardzo dobre, porównywalne z osiąganymi w innych krajach europejskich. W artykule omówiono organizację systemu, zasady zgłaszania biorców na listę oczekujących, aktywność ośrodków transplantacyjnych oraz wyniki leczenia. Rozwój tej dziedziny medycyny transplantacyjnej, oprócz dalszego zdobywania doświadczenia i aktywności ośrodków transplantacyjnych, zależy od zwiększenia liczby narządów pozyskiwanych do przeszczepienia.

SŁOWA KLUCZOWE: organizacja medycyny transplantacyjnej, przeszczepianie wątroby, lista oczekujących na przeszczepienie wątroby, rozwój ośrodków przeszczepiających wątrobę.

ABSTRACT

The first liver transplant in Poland took place at the Children's Health Centre in 1990 and since then more than 5,000 such procedures have been performed. Proper legislation and organization of the transplantation ensures the smooth operation of the system, but as in the world, the main problem remains the shortage of organs available for transplantation. Around 350 liver transplants are performed annually in 11 transplant centres, including transplantation of liver fragments to children from related living donors as well as multi-organ liver and heart or lung transplants in recent years. The waiting time for recipients for liver transplantation is relatively short and the transplant results measured by the survival of transplants and recipients are very good, comparable to those achieved in other European countries. The article discusses the organization of the system, the rules for referring recipients to the waiting list, the activity of transplant centers and the results of treatment. Further development of this field of transplantation medicine, in addition to further acquiring the experience and increasing activity of transplant centres, is dependent of increasing number of organs for transplantation.

KEY WORDS: organization of transplantation medicine, liver transplantation, waiting list for liver transplantation, development of liver transplant centers.

WPROWADZENIE

Statystyki w zakresie pobierania i przeszczepiania narządów w Polsce w ostatnich kilku latach nie napawają optymizmem. Polska, podobnie jak inne kraje mające aktywne programy transplantacyjne, stale mierzy się z niedoborem narządów do przeszczepienia. W ostatnich 4 latach niedobór ten w Polsce jest szczególnie dostrzegany w związku z brakiem zwiększenia liczby pozyskiwanych narządów. Liczba narządów pobieranych od zmarłych dawców jest w Polsce wprawdzie na „średnim europejskim poziomie”, jednak nie obserwuje się w tym zakresie oczekiwanej poprawy pomimo wdrożenia właściwego prawa i systemu organizacji przestrzeni transplantacyjnej, które są zgodne z trendami światowymi i wymaganiami Unii Europejskiej.

Największą liczbę rzeczywistych zmarłych dawców odnotowano w 2012 r. – 16 dawców na milion mieszkańców (*per milion population* – pmp), jednak w latach 2018 i 2019 wskaźnik ten wyniósł jedynie 13,1 pmp [1]. W ślad za tym niedostateczna jest liczba przeszczepianych narządów – w 2019 r. przeszczepiono od dawców zmarłych 1473 narządy, w tym 907 nerek, 331 wątrób, 145 serc, 57 płuc, 24 nerki z trzustką i 10 trzustek. Jest to niewielki wzrost w stosunku do roku poprzedniego, kiedy liczby te wynosiły odpowiednio 1390, 884, 295, 147, 43 i 21. Stopniowo rosnący wskaźnik pobrań wielonarządowych (z 63% w 2013 r. do 75% w 2019 r.) potwierdza poprawiającą się jakość opieki nad zmarłymi dawcami i pozwala na utrzymanie liczby przeszczepień pomimo braku zwiększenia liczby dawców rzeczywistych. Zmniejszenie liczby pobieranych i przeszczepianych wątrób w Europie można potwierdzić na podstawie rejestru ELTRA (*European Liver Transplant Registry*), który wskazuje 7347 przeszczepień w 2011 r. i 6849 w 2015 r. [2]. W 2019 r. 52 przeszczepione nerki pochodziły od dawców żywych i dokonano 21 przeszczepień fragmentu wątroby od dawców rodzinnych. W Polsce przeszczepienia fragmentu wątroby wykonywane są jedynie w Centrum Zdrowia Dziecka (które *notabene* w lutym 2020 r. obchodziło 30-lecie pierwszego udanego przeszczepienia wątroby wykonanego w CZD i w Polsce). Dzięki wdrożeniu tego trudnego wariantu – przeszczepienia fragmentu wątroby pobranego od żyjącego, spokrewnionego, dorosłego dawcy, dzieci krócej czekają na przeszczepienie wątroby, co ma znaczący wpływ na wyniki ich leczenia. Jest to niewątpliwie mocna strona polskiej transplantologii, w której przeszczepienia rodzinne nerki i fragmentu wątroby stanowią istotną część woluminu przeszczepianych narządów (w niektórych latach niemal 50% przeszczepień wątroby), przy niestety bardzo niskim odsetku globalnym przeszczepień nerki od żywego dawcy w Polsce, tj. ok. 5%. Należy także podkreślić, że

jedynie w tym ośrodku wykonywane są w naszym kraju przeszczepienia fragmentu wątroby. Ośrodki leczące osoby dorosłe nie wykonują przeszczepów podzielonej wątroby (*split liver transplant*).

DONACJA NARZĄDÓW

Liczba przeszczepień zależy bezpośrednio od donacji. Liczba zgłoszonych do Poltransplantu potencjalnych zmarłych dawców narządów w 2019 r. wyniosła 639 i była niemal identyczna z liczbą z roku poprzedniego (638) i znacząco niższa w porównaniu z rokiem 2017, kiedy wyniosła 720. Liczba dawców rzeczywistych wyniosła 504, była podobna do roku poprzedniego (498) i wyraźnie niższa niż w roku 2017 (560). W 2019 r., podobnie jak w roku poprzednim, wskaźnik pobrań od zmarłych dawców wyniósł 13,1 pmp. Jest on najniższy w ciągu ostatnich kilku lat. Niemal u wszystkich zmarłych dawców śmierć stwierdzano na podstawie kryteriów neurologicznych (śmierć mózgu). W ostatnich 5 latach przyczyną śmierci dawców w 53–59% przypadków były choroby naczyń mózgu, w 29–34% przypadków urazy czaszkowo-mózgowe i w 8,5–15% inne przyczyny, takie jak zatrucie, asfiksja czy łagodne guzy mózgu. W 2019 r. średni wiek zmarłych dawców wyniósł ok. 46,4 roku, ponad 96% dawców to osoby powyżej 17. roku życia, ponad 84% dawców było po 30. roku życia. Zdecydowanie rzadziej dawcami były kobiety (37%) niż mężczyźni (63%).

Pobrania narządów od dawców po zatrzymaniu krążenia w naszym kraju wciąż należą do rzadkości. W 2019 r. wykonano jedno takie pobranie, w 2018 r. cztery, w 2017 r. dwa, w 2016 r. dziewięć (wówczas stanowiło to 1,3% pobrań). Nadal bardzo nierównomierny jest rozkład częstości zgłoszeń i pobrań narządów w poszczególnych województwach, wskaźnik pmp wynosi od 1,9 do 27,6. Z uwagi na te różnice, a także mieszaną alokację narządów w przypadku przeszczepienia wątroby (alokacja na biorcę w przypadkach pilnych, alokacja na ośrodek w przypadkach planowych), ośrodki transplantacyjne przeszczepiające wątrobę nierzadko muszą dokonywać pobrania narządu poza swoim regionem, w ośrodku zgłaszającym dawcę kilkaset kilometrów od siedziby zespołu. Dla sprawnie działających zespołów wynikające z tego trudności logistyczne nie stanowią już obecnie istotnego ograniczenia, więc różnice regionalne co do liczby zgłaszanych dawców i trendy w tym zakresie nie będą szczegółowo omawiane w tym opracowaniu.

W ostatnich kilkunastu latach w Polsce, pomimo rozwoju sieci koordynatorów transplantacyjnych, nie udało się zwiększyć aktywności wszystkich szpitali z potencjałem donacyjnym. W 2019 r. pobrania odbyły się w 133 szpitalach spośród 388 z potencjałem dona-

cyjnym. W zaledwie 12 najaktywniejszych jednostkach, zgłaszających 11 lub więcej zmarłych dawców rocznie, pobrano 594 narządy, co stanowi ponad 36% wszystkich narządów pozyskanych do przeszczepienia w 2019 r. Jak podaje Poltransplant, 75% pobrań stanowiły pobrania wielonarządowe, co należy uznać za wysoki odsetek, wskazujący na dobrą jakość opieki nad zmarłymi dawcami. Nadal jednak nie należy do rzadkości pobranie od dawcy jedynie nerek (115 dawców) lub w rzadkich przypadkach innych „pojedynczych” narządów (w 2019 r. od 6 dawców pobrano tylko wątrobę, od 3 dawców tylko serce, w 1 przypadku tylko serce i wątrobę). W czasie 200 pobrań pozyskiwano nerki i wątrobę, w 70 pobraniach nerki, serce i wątrobę, 18 razy nerki i serce, 20 razy nerki, serce, wątrobę i płuca, a 10 razy nerki, wątrobę i płuca. Opisana charakterystyka pobrań nie zmieniła się istotnie w ostatnich latach, poza wzrastającym odsetkiem pobrań wielonarządowych. Jak wynika z danych, wątroba jest obok nerek najczęściej pozyskiwanym przeszczepem w pobraniach wielonarządowych. W grupie najaktywniejszych szpitali donacyjnych wskaźnik liczby wykorzystanych narządów od jednego dawcy waha się od 2,4 do 4,4. W odniesieniu do pobrania wątroby – w ostatnich latach pozyskano do przeszczepienia, odpowiednio od 2015 r.: 334, 343, 382, 334 i 346 narządów. Zmniejszenie po 2017 r. liczby pobieranych wątrób jest zgodne z ogólnym trendem zmniejszenia liczby narządów pozyskiwanych do przeszczepienia. Spośród pobranych do przeszczepienia wątrób z różnych względów ośrodki transplantacyjne na podstawie wyników badań histopatologicznych zdyskwalifikowały 15 narządów [1].

WYMIANA NARZĄDÓW Z INNYMI KRAJAMI

Podobnie jak w latach ubiegłych wobec dużych potrzeb i aktywności ośrodków transplantacyjnych jedynie w pojedynczych przypadkach nie było możliwe wykonanie w Polsce pobrania i przeszczepienia wątroby, co powinno skutkować przekazaniem narządów do przeszczepienia w innych krajach (głównie Unii Europejskiej). Od 2015 do 2019 r. w ramach współdziałania państw Unii Europejskiej (*European Organ Exchange Organization*) za zgodą dyrektora Poltransplantu przekazano do ośrodków z obszaru Eurotransplantu 2 wątroby do przeszczepienia. Analiza danych z poprzednich lat (dostępne w biuletynach Poltransplantu) pokazuje wyraźnie, że od 2002 r. w celu przeszczepienia wywożone były za wiedzą i zgodą dyrektora Poltransplantu pojedyncze wątroby (najwięcej w tym okresie to 4 w 2005 r., w latach 2002–2019 w sumie 17 wątrób). W całym okresie działania Poltransplantu do Polski przywieziono do przeszczepienia wątrobę tylko raz, natomiast nie otrzymaliśmy z zagranicy do prze-

szczepienia innych narządów. Uprawnione jest zatem stwierdzenie, że po kilku latach od uruchomienia aktywnych programów przeszczepiania wątroby w Polsce większość wątrób zakwalifikowanych wstępnie do pobrania była wykorzystywana w naszych ośrodkach do przeszczepienia pacjentom z krajowej listy osób oczekujących.

W poprzednim okresie (1996–2001) udostępniano do przeszczepienia w krajach Eurotransplantu więcej narządów, nawet do 15 rocznie, a w sumie 50 wątrób. Należy zaznaczyć, że był to okres rozwijania programów przeszczepiania wątroby w Polsce i jednocześnie zwiększała się pula narządów dostępnych do pobrania i biorców oczekujących na przeszczepienie. Nierzadko propozycje udostępnienia narządu do przeszczepienia do krajów Unii Europejskiej czy Eurotransplantu wiązały się ze współpracą rozwijających się polskich ośrodków z ośrodkami europejskimi, gdzie polscy transplantolodzy się szkolili, a także kierowani byli polscy biorcy wątroby na przeszczepienie. Udostępnianie tych narządów, co jeszcze raz należy podkreślić, odbywało się zgodnie z polskim prawem, w sytuacjach kiedy ich wykorzystanie dla naszych pacjentów nie było możliwe.

OŚRODKI PRZESZCZEPIAJĄCE WĄTROBĘ W POLSCE

Zgodnie z ustawą z 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu narządów w Polsce możliwe jest wykonywanie procedur transplantacyjnych (w tym kwalifikacji do przeszczepienia) pod warunkiem spełnienia szczegółowych wymogów określonych w przepisach wykonawczych, po przeprowadzeniu kontroli w ośrodku i uzyskaniu pozwolenia ministra zdrowia [2]. W 2019 r. w Polsce funkcjonowało 11 ośrodków posiadających pozwolenie ministra zdrowia na przeszczepianie wątroby. Aktualną listę tych ośrodków można znaleźć na stronie internetowej Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji Poltransplant [3]. Jednostki te, poza jednym wyjątkiem, afiliowane są przy ośrodkach akademickich i zlokalizowane w Bydgoszczy, Gdańsku, Katowicach, Szczecinie, Warszawie (4 ośrodki, w tym jedyny w Polsce ośrodek wykonujący przeszczepienia nerek i wątroby u dzieci), we Wrocławiu (2 ośrodki) i w Zabrzu. Wykazują one różną aktywność co do liczby wykonywanych procedur (od 1 do 147 przeszczepów), co po części jest związane z późniejszym utworzeniem niektórych ośrodków i stopniowym zwiększaniem ich aktywności lub wykonywaniem rzadkich przeszczepień wielonarządowych.

PRZESZCZEPIANIE WĄTROBY W POLSCE

Zgodnie z przepisami ustawy transplantacyjnej warunkiem uzyskania przeszczepu w Polsce jest wpisanie

biorky na krajową listę osób oczekujących na przeszczepienie (tzw. KLO, odpowiednik ang. *waiting list*). Wpisania biorky na listę, po wykonaniu badań wymaganych w procesie kwalifikacji do przeszczepienia, dokonuje ośrodek transplantacyjny kwalifikujący biorkę. Ze względu na stopień trudności i specyfikę przeszczepienia wątroby uznano, że przeszczepienie wątroby danego biorky będzie się odbywało w ośrodku kwalifikującym (zasada ta nie obowiązuje w naszym kraju jedynie w odniesieniu do przeszczepienia nerki). Jak wynika z tabeli 1, czas oczekiwania na przeszczepienie wątroby w Polsce nie zmienił się istotnie w ostatnich 5 latach. Przy wykonywanej w Polsce stabilnej liczbie przeszczepień przekraczającej 300 wątrób, czas ten oscyluje pomiędzy 116 a 137 dniami w przypadku przeszczepień planowych i pomiędzy 4 a 8 dniami w przypadku przeszczepień pilnych.

Wśród danych prezentowanych przez Poltransplant nie są dostępne informacje o przyczynach uszkodzenia wątroby u pacjentów wpisywanych na listę osób oczekujących, zatem trudno odnosić się do częstości zgłaszania i wykonywania transplantacji u pacjentów z marskością wynikającą z zakażenia wirusami HBV i HCV, marskością wynikającą z ALD, pacjentów z nowotworami czy z innymi wskazaniami.

ALOKACJA I DYSTRYBUCJA NARZĄDÓW DO PRZESZCZEPIENIA

Wybór biorky wątroby z krajowej listy osób oczekujących następuje w ośrodku, który danego biorkę zakwalifikował i zgłosił do przeszczepienia. Zasady alokacji narządów ustalane są przez Poltransplant na podstawie umocowania prawnego do realizacji zadań krajowej listy oczekujących przez tę instytucję i co kilka lat aktualizowane. Zasady te są uzgadniane z kierownikami ośrodków transplantacyjnych i opiniowane przez Krajową Radę Transplantacyjną [4]. Obecnie obowiązujące zasady alokacji i dystrybucji wątroby wprowadzono 1 lipca 2018 r. i są one wiążące dla wszystkich ośrodków transplantacyjnych. Ustalono w nich m.in.

wskazania do przeszczepienia wątroby w trybie pilnym (np. ostra niewydolność wątroby w przebiegu zatrucia paracetamolem, w przypadku której obowiązują kryteria King's College Hospital, czy ostra niewydolność wątroby w wyniku zakażeń wirusowych, w przypadku której obowiązują kryteria Clichy itd.). Określono także tryb zgłaszania do pilnego przeszczepienia, ewentualne odstępstwa w zgłoszeniu od szczegółowych kryteriów, jeżeli uzasadnia to sytuacja kliniczna biorky (takie zgłoszenie powinno zostać ocenione i zaakceptowane przez ekspertów z pozostałych ośrodków) i zasadę aktualizacji zgłoszenia (co 72 godziny) oraz dystrybucji narządu do ośrodka zgłaszającego.

W przypadkach planowych dystrybucja zgłoszeń o możliwości pobrania wątroby odbywa się wg parytetu 1-1-1-1, z równym dostępem do narządów dla wszystkich ośrodków. Pierwszeństwo do otrzymania przeszczepu mają biorky zakwalifikowani do pilnych przeszczepień i dzieci do 18. roku życia. Pierwszeństwo do pobrań planowych w danym regionie (województwie) ma ośrodek lokalny. Po akceptacji przez ośrodek transplantacyjny narządu do pobrania i przeszczepienia kierownik ośrodka lub osoba przez niego upoważniona wybiera biorkę z listy biorków danego ośrodka, kierując się kryteriami alokacji. Do kryteriów tych należą pilność przeszczepienia, wykluczenie albo dopuszczenie niezgodności immunologicznej między potencjalnym dawcą a potencjalnym biorką, dobór anatomiczny potencjalnego dawcy i potencjalnego biorky, wiek potencjalnego dawcy i potencjalnego biorky, przewidywane efekty przeszczepienia, czas oczekiwania na przeszczepienie, aktualny stan zdrowia potencjalnego biorky oraz inne kryteria szczegółowe obowiązujące w danym ośrodku. System alokacji i dystrybucji jest nadzorowany i monitorowany przez Poltransplant, a ośrodki transplantacyjne mają obowiązek sprawozdawania wykorzystania narządów, m.in. poprzez przekazanie do Poltransplantu dokumentacji w postaci karty biorky narządu, wpisów do rejestrów transplantacyjnych (www.rejestrtyx.gov.pl), protokołu wyboru biorky narządu i innych raportów.

TABELA 1. Liczba osób oczekujących na przeszczepienie wątroby na krajowej liście oczekujących na przeszczepienie narządów i czas oczekiwania w latach 2015–2019 (na 31 grudnia) (opracowanie własne na podstawie biuletynów Poltransplantu z lat 2016–2019)

Wyszczególnienie	2015	2016	2017	2018	2019
ogółem wszystkie narządy	1602	1724	1765	1998	1947
wątroba	171	173	147	158	128
wątroba i nerka	1	5	3	1	3
wątroba i jelito	–	–	–	1	–
wątroba i serce	–	–	–	2	1
średni czas oczekiwania (dni):					
przeszczepienie planowe	120	134	137	116	128
przeszczepienie pilne	brak danych	5	4	8	7

Realizację zasad alokacji w 2018 r. (nie podano takich danych za rok 2019) obrazuje tabela 2, którą przytoczono w całości za „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” z 2019 r. [5]. Analiza zawartości tabeli wskazuje, że w 2018 r. aktywność wykazało 8 spośród 9 ośrodków przeszczepiania wątroby i była ona znacząco różna w poszczególnych ośrodkach (podobnie jak w latach poprzednich). Dane przedstawiają realizację zasady równego dostępu do możliwości pozyskania narządu do przeszczepienia. Widać jednak, że liczba ofert pobrania jest zbliżona (choć nie jest równa) dla wszystkich ośrodków (od 86 do 142 ofert), natomiast bardzo duże są różnice w ich wykorzystaniu przez poszczególne ośrodki (akceptacja oferty od 4 do 135 przypadków). Respektowana jest także zasada pierwszeństwa dla ośrodka, który zgłosił biorcę do przeszczepienia w trybie pilnym.

W 2019 r. w Polsce pobrano do przeszczepienia 346 wątrób, z czego przeszczepiono 331 (15 wątrób zdyskwalifikowano na podstawie badania histopatologicznego). Te 331 wątrób przeszczepiono w 11 ośrodkach, z czego w 5 wykonano 28–147 przeszczepień wątroby, a w pozostałych 1–15 przeszczepień. Największą liczbę 147 przeszczepień wykonał zespół Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i 75 zespół Samodzielnego Publicznego Szpitala Zespołowego w Szczecinie.

Ponadto czterokrotnie wykonano jednoczesne przeszczepienie wątroby i serca (po raz pierwszy w Polsce w 2018 r., co jest wynikiem współpracy zespołów Instytutu Kardiologii w Warszawie-Aninie i Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby UCK WUM w Warszawie). Pięciokrotnie wykonano przeszczepienie wątroby i nerki (5 razy w SPWSZ w Szczecinie i raz w UCK WUM w Warszawie). W 2019 r. po raz pierwszy w Polsce wykonano jednoczesne przeszczepienie płuc i wątroby (Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu przy współudziale zespołu Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). Te ostatnie dokonania wyraźnie wskazują na dojrzałość naszych zespołów transplantacyjnych, które podejmują się przeszczepień wielonarządowych, które do niedawna wykonywane były w Polsce sporadycznie.

W 21 przypadkach przeszczepiono fragment wątroby w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Przeszczepy te pobierano od dorosłych, żywych dawców spokrewnionych w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby CSK WUM w Warszawie. Współpraca tych ośrodków pozwala na wykonywanie takich złożonych procedur u dzieci.

KWALIFIKACJA DO PRZESZCZEPIONIA WĄTROBY

W ostatnich 5 latach na listę oczekujących na przeszczepienie wątroby zgłaszanych jest ok. 400 nowych biorców rocznie (tab. 3). Przeciętnie na liście osób aktywnie oczekujących na przeszczepienie znajduje się ok. 150–170 biorców. W 2019 r. w Polsce zgłoszono na listę oczekujących 407 nowych biorców, w tym 35 w wieku poniżej 18 lat. W ciągu całego roku liczba osób umieszczonych na liście oczekujących to 675. Niestety corocznie kilkadziesiąt osób umiera w trakcie oczekiwania na przeszczepienie (w 2018 r. było to 27 biorców, w 2019 r. 22).

W omawianych latach liczba przeszczepianych narządów jest stabilna, lecz bez jednoznacznej, oczekiwanej tendencji wzrostowej – pomiędzy 317 a 373 wątroby, co przy obecnym poziomie liczby zgłoszeń zapewnia leczenie większości pacjentów zgłoszonych do przeszczepienia. Stabilna jest również liczba przeszczepień fragmentu wątroby od żywych dawców, która u dzieci jest dwukrotnie wyższa od liczby przeszczepień narządów pochodzących od dawców zmarłych, przy ogólnej liczbie 32–39 przeszczepień pediatrycznych w omawianych latach (tab. 3). Jak już zaznaczono, ten wariant przeszczepienia jest wykonywany jedynie w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD, gdzie dawcami dla chorego dziecka są rodzice lub najbliżsi krewni.

Zgodnie z danymi z rejestrów transplantacyjnych [7] i biuletynów Poltransplantu w polskich ośrodkach mających pozwolenie ministra zdrowia na przeszczepianie wątroby (lub wątroby i innego narządu) wykonano ponad 5164 przeszczepienia wątroby. Największą liczbę przeszczepień wątroby wykonują: ośrodek warszawski Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM (2273 przeszczepienia), Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej SPWSZ w Szczecinie (876 przeszczepień), Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD (792 przeszczepienia), Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM w Warszawie (687 przeszczepień) i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej SUM w Katowicach (387 przeszczepień). Aktywność Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM (ośrodek na Banacha) z ponad 130 przeszczepieniami rocznie wysoko plasuje tę jednostkę również w porównaniu z najaktywniejszymi ośrodkami europejskimi.

WYNIKI PRZESZCZEPIONIA WĄTROBY

Dane dotyczące samego przeszczepienia i losów odległych biorców i przeszczepów (leczenie, badania czynności wątroby itd.) w ramach obowiązków ośro-

TABELA 2. Dystrybucja ofert pobrania wątroby w 2018 r. (przytoczona za „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” z 2019 r. [5])

Ośrodek	Liczba ofert w 1. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 2. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 3. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 4. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 5. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 6. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 7. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert w 8. kolejności Liczba akceptacji	Liczba ofert łącznie Liczba akceptacji
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej SUM, Katowice	40	20	13	12	10	6	1	1	103
	20	3	3	2	0	1	0	1	30
Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej SPWSZ w Szczecinie	39	23	19	13	8	7	3	0	112
	34	11	9	5	6	3	1	0	69
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej CSK WUM, CSK w Warszawie	37	20	17	17	14	13	11	13	142
	37	16	15	17	13	13	11	13	135
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej CSK WUM, Szpital Dzieciątka Jezus w Warszawie	37	18	19	8	7	4	1	0	94
	17	7	3	2	1	0	0	0	30
Klinika Chirurgii Wątroby i Chirurgii Ogólnej w Bydgoszy	34	19	10	7	9	5	2	0	86
	6	0	0	0	0	0	0	0	6
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	35	21	11	8	2	3	4	0	84
	3	1	0	0	0	0	0	0	4
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD	37	17	18	10	10	0	2	0	94
	10	0	0	0	0	0	0	0	10
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej UM we Wrocławiu	35	22	13	14	3	5	2	0	94
	7	2	1	0	0	0	0	0	10
Wszystkie ośrodki łącznie	294	160	120	89	63	43	26	14	809
	134	40	31	26	20	17	12	14	294

TABELA 3. Liczba przeszczepień wątroby w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych w ostatnich latach. Opracowanie własne na podstawie biuletynów Poltransplantu z lat 2016–2019

Wyszczególnienie	2015	2016	2017	2018	2019	Wszystkie wykonane przeszczepienia w ośrodku
zgłoszenia nowych biorców na listę	404	398	417	401	407	
przeszczepienia wątroby – łącznie wszystkie ośrodki	332 CD – 310 LD – 22	345 CD – 317 LD – 28	373 CD – 349 LD – 24	316 CD – 294 LD – 22	352 CD – 331 LD – 21	
Klinika Chirurgii Wątroby i Chirurgii Ogólnej w Bydgoszczy	w tych latach nie wykonywano przeszczepień w tym ośrodku		6	6	4	16
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	w tych latach nie wykonywano przeszczepień w tym ośrodku			4	11	15
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej SUM w Katowicach	33	42	41	31	29	387
Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, SPWSZ w Szczecinie	62	73	83	68	75	876
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM w Warszawie	148	140	152	134	147	2273
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD w Warszawie	CD – 12 LD – 22	CD – 11 LD – 28	CD – 12 LD – 24	CD – 10 LD – 22	33	792 (w tym 379 fragmentów wątroby)
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM w Warszawie	43	37	45	30	28	687
Narodowy Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie	w tych latach nie wykonywano przeszczepień w tym ośrodku – pozwolenie na jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby			1	4	5
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej UM we Wrocławiu	12	14	10	10	15	107
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu	w tych latach nie wykonywano przeszczepień w tym ośrodku				5	5
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu	w tych latach nie wykonywano przeszczepień w tym ośrodku				1	1

CD – przeszczepienie wątroby od dawcy zmarłego, LD – przeszczepienie wątroby od dawcy żywego.

TABELA 4. Wyniki przeszczepiania wątroby pobranej od dawców zmarłych (dane wszystkich ośrodków). Opracowanie własne na podstawie „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” z 2019 r.

Badany okres (lata)	Liczba biorców objętych obserwacją		Odsetek badanych biorców – kompletność (%)		Przeżycie biorcy (%)		Przeżycie przeszczepu (%)	
	1996–2007	2008–2018	1996–2007	2008–2018	1996–2007	2008–2018	1996–2007	2008–2018
5	1284	1 569	97	100	74	73	70	71
10	1284	224	97	100	64	68	59	65
15	546	–	89	–	55	–	49	–

ków transplantacyjnych wpisywane są do rejestrów w części „rejestr przeszczepień”. Należy podkreślić, że w odniesieniu do przeżycia 5-, 10- i 15-letniego udało się w rejestrach zgromadzić dane z kompletnością co najmniej 89%, w wielu miejscach osiągającą 100%. Kilkunastoletnia obserwacja tej grupy pacjentów pozwala na wyliczenie przeżycia 5-, 10- i 15-letniego, co

Poltransplant przedstawia jako wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby w postaci odsetków przeżycia biorców i przeszczepów. Dane te w odniesieniu do przeszczepiania wątroby od dawców zmarłych i żywych przedstawione są w tabelach 4 i 5. Zaprezentowano je w dwu okresach – od 1996 (lub 1999) do 2008 r. (pierwszy okres przeszczepiania wątroby w Polsce)

TABELA 5. Wyniki przeszczepiania wątroby pobranej od dawców żywych (w większości z materiału Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie). Opracowanie własne na podstawie „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” z 2019 r.

Badany okres (lata)	Liczba biorców objętych obserwacją		Odsetek badanych biorców – kompletność (%)		Przeżycie biorcy (%)		Przeżycie przeszczepu (%)	
	1999–2007	2008–2018	1999–2007	2008–2018	1999–2007	2008–2018	1999–2007	2008–2018
5	123	113	98	95	83	87	80	84
10	123	21	94	100	82	86	77	81
15	51	–	98	–	80	–	76	–

oraz od 2008 do 2018 r. W 2019 r. Poltransplant podał jedynie przeżycia 10-letnie, które dla biorców wyniosły 66%, a dla przeszczepów 62%.

Jak widać z przedstawionych danych (tab. 4), wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby są w naszym kraju bardzo dobre, 5-letnie przeżycie biorców narządów od osób zmarłych wynosi 73%, a przeżycie przeszczepów 71%. Tę ostatnią informację należy interpretować jako wykładnik dobrej opieki odległej nad biorcami przeszczepów. Przeżycie 10-letnie dla biorcy i dla przeszczepu wyniosło odpowiednio 68% i 65%, natomiast 15-letnie (które z oczywistych względów może być wyliczone jedynie dla pierwszego okresu) odpowiednio 55% i 49%. Porównanie dwu okresów przeszczepiania wskazuje również na poprawę wyników wraz ze zwiększaniem się doświadczenia zespołów i liczby przeszczepień. Według rejestru europejskiego ELTR [2] przeżycie przeszczepu wątroby przeszczepianej ze wszystkich wskazań wynosiło po 5, 10, 15 i 20 latach odpowiednio 71%, 61%, 51% i 41%. Jak widać, model opieki nad biorcami przeszczepów jedynie w ośrodkach transplantacyjnych daje lepsze wyniki niż te przedstawione przez ELTR.

W odniesieniu do przeszczepiania wątroby od dawców żywych (tab. 5) zarówno przeżycia biorców, jak i przeszczepów w okresach 5- i 10-letnich są lepsze niż w przypadku przeszczepiania wątroby od dawców zmarłych o ok. 10%, a 15-letnie przeżycie biorcy jest wyższe o 25% i osiąga 80%, natomiast przeżycie przeszczepu jest wyższe o 27% i osiąga 76%.

ISTOTNE ZDARZENIA I REAKCJE NIEPOŻĄDANE

Ostatnim zagadnieniem, które należy omówić w tym opracowaniu z zakresu funkcjonowania systemu organizacji pobierania i przeszczepiania narządów, jest zgłaszanie istotnych zdarzeń i reakcji niepożądanych w związku z przeszczepianiem wątroby. Zgodnie z ustawowym obowiązkiem zgłaszania ww. wydarzeń zespoły transplantacyjne przesyłają zgłoszenia do Poltransplantu za pośrednictwem modułu „Rejestracja zdarzeń i reakcji niepożądanych” w www.rejestrtyx.gov.pl.

Raporty te są analizowane przez dyrektora medycznego Poltransplantu, konsultanta krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej i przewodniczącego Krajowej Rady Transplantacyjnej. Do decyzji tych osób pozostaje ewentualna potrzeba pogłębienia analizy danego zdarzenia lub reakcji czy wdrożenie działań kontrolnych, a nawet mających na celu zawieszenie działalności ośrodka. Według wiedzy autora gremium to nie sięgało po tak drastyczne środki, nie widząc takiej potrzeby w świetle zgłaszanych powikłań. Zbieranie informacji o zdarzeniach i reakcjach niepożądanych ma na celu przede wszystkim gromadzenie informacji i wyciąganie wniosków na przyszłość, aby unikać podobnych sytuacji w przyszłości w innych ośrodkach. Raporty zbiorcze są publikowane w biuletynach Poltransplantu i omawiane na spotkaniach kierowników ośrodków przeszczepiających wątrobę.

Jak wynika z „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” z 2020 r. w odniesieniu do przeszczepiania wątroby zgłoszono 6 istotnych zdarzeń niepożądanych w latach 2012–2016, natomiast nie było zgłoszeń w latach 2017–2019. Raportowane zdarzenia niepożądane to „przeszczepienie narządu o niepełnej lub błędnej charakterystyce”, „przeszczepienie narządu od dawcy z zakażeniem wirusowym” i w 4 przypadkach „przeszczepienie narządu od dawcy z nowotworem złośliwym” (trzykrotnie rak prostaty, raz rak jasnokomórkowy nerki).

W wymienionych wyżej okresach zgłoszono do Poltransplantu łącznie 102 istotne reakcje niepożądane (55 w latach 2012–2016, 20 w 2017 r., 18 w 2018 r. i 9 w 2019 r.). Najczęściej zgłaszaną istotną reakcją niepożądaną był „zgon biorcy w okresie 30 dni od przeszczepienia lub w czasie pierwszej hospitalizacji związanej z przeszczepieniem” – odpowiednio w kolejnych okresach: 46, 18, 17 i 9. Druga zgłaszana reakcja to „pierwotny brak czynności przeszczepu” – 3 razy w latach 2012–2016 i raz w 2017 r. Kolejna reakcja niepożądana to „utrata przeszczepu w okresie 30 dni od przeszczepienia lub w czasie pierwszej hospitalizacji związanej z przeszczepieniem” zgłoszona 6-krotnie w latach 2012–2016 i raz w 2017 r. Ostatnią ze zgłaszanych reakcji niepożądanych była „rezygnacja z prze-

szczepienia z powodu uszkodzenia narządu w czasie pobrania od dawcy żywego” zgłoszona raz w 2018 r.

Spośród wymienionych powyżej raportów w opinii autora najbardziej niepokojące są zgłoszenia przeszczepienia wątroby od dawcy ze stwierdzonym *ex post* nowotworem. Zbieranie charakterystyki dawcy jest wymagającym i sformalizowanym procesem, pomimo to nie udało się uniknąć tych zdarzeń, których częstość w zestawieniu z wykonaną w tych latach liczbą przeszczepień jest jednak niewielka. Najczęściej raportowaną istotną reakcją niepożądaną był „zgon biorcy w okresie 30 dni od przeszczepienia lub w czasie pierwszej hospitalizacji związanej z przeszczepieniem”. W ciągu 7 ocenianych lat raportowano 90 takich wydarzeń. Brakuje materiału porównawczego co do podobnych zgłoszeń w innych systemach, niemniej biorąc pod uwagę liczne powikłania wielonarządowe niewydolności wątroby i często ciężki stan biorców, taka częstość zgonów najciężej chorych biorców nie wydaje się szczególnie niepokojąca. Według wiedzy autora tylko w jednym przypadku gremium oceniające reakcje niepożądane zdecydowało o rekomendowaniu ministrowi zdrowia przeprowadzenia kontroli ośrodka transplantacyjnego w takiej sytuacji.

PODSUMOWANIE

W Polsce system medycyny transplantacyjnej (także w odniesieniu do przeszczepiania wątroby) jest oparty na ustawie transplantacyjnej i rozporządzeniach wykonawczych, które definiują go w sposób zgodny z trendami światowymi i wymaganiami Unii Europejskiej. Funkcjonowanie Poltransplantu jako jednostki centralnej odpowiedzialnej m.in. za koordynację pobierania i przeszczepiania narządów, alokację narządów, prowadzenie rejestrów transplantacyjnych (w tym listy oczekujących na przeszczepienie) i funkcjonowanie sieci koordynatorów transplantacyjnych jest niezbędne dla sprawności całego systemu.

Obecnie przeszczepienia wątroby i przeszczepienia wielonarządowe z tym narządem wykonywane są w 11 ośrodkach transplantacyjnych, z których 5 wykonało już 400 lub więcej takich zabiegów. Zdobywanie doświadczenia w naszych ośrodkach i opieka nad pacjentami po przeszczepieniu w ośrodkach transplantacyjnych sprawia, że wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby w Polsce są bardzo dobre, nawet nieznacznie lepsze niż w ośrodkach przekazujących swoje dane do rejestru ELTR.

Problemem polskiej i światowej medycyny transplantacyjnej pozostaje niedobór narządów dostępnych do pobrania i przeszczepienia. Konieczne jest dalsze prowadzenie edukacji społeczeństwa i środowiska medycznego, od którego zależy zwiększenie liczby zgło-

szeń potencjalnych dawców, których narządy mogą uratować osoby z nieodwracalnie uszkodzoną wątrobą.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Antoszkiewicz K, Czerwiński J. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2019 r. Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2020; 29: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (dostęp: 22.09.2020).
2. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int 2018; 31: 1293-317.
3. Ustawa o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów z dnia 1 lipca 2005 r. <http://isip.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001405/O/D20191405.pdf> (dostęp: 21.02.2019).
4. Poltransplant. <http://www.poltransplant.org.pl/watroba.html> (dostęp: 21.02.2020).
5. <http://www.poltransplant.org.pl/alokacja2.html#watroba01072018> (dostęp: 21.02.2020).
6. Antoszkiewicz K, Czerwiński J. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2018 r. Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2019; 28 10.
7. <https://rejestr.tx.gov.pl/tx/> (dostęp: 26.02.2020).

PRACA POGLĄDOWA

Problemy ginekologiczne i położnicze u pacjentek po transplantacji wątroby

Gynecological and obstetric issues in patients after liver transplantation

Bronisława Pietrzak¹, Damian Warzecha¹,
Paweł Krajewski²

¹Oddział Położnictwa i Ginekologii, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Oddział Neonatologii, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. Bronisława Pietrzak, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa, tel.: +48 22 583030, faks: +48 22 5830302, e-mail: bpietrzak@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Transplantacja wątroby (LTx) jest uznaną metodą leczenia w przypadku schyłkowej niewydolności tego narządu. Problemy ginekologiczne nie stanowią podstawowych zaburzeń zdrowotnych u pacjentek po LTx, lecz nieleczone lub zbyt późno wykryte mogą się przyczyniać do skrócenia czasu przeżycia biorczyń. Immunosupresja to istotny czynnik ryzyka nowotworzenia oraz zakażeń w obrębie narządów płciowych. Przy wyborze metody leczenia należy wziąć pod uwagę trudniejszą eliminację czynnika chorobotwórczego oraz potencjalne interakcje z lekami immunosupresyjnymi. U kobiet po LTx istotnie wzrasta ryzyko rozwoju nowotworów szyjki macicy oraz okolicy anogenitalnej. Większość z nich związana jest z przewlekłym zakażeniem wysokoonkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Immunosupresja nie zwiększa ryzyka transmisji HPV, ale utrudnia jego eliminację z organizmu. Regularny skrining cytologiczny umożliwia wczesne wykrycie stanów przednowotworowych, przyczyniając się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. Przyjmowanie pewnych grup leków immunosupresyjnych może korelować ze zwiększonym ryzykiem występowania rozrostów endometrium, dlatego należy możliwie wdrożyć diagnostykę nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych. Leczenie nowotworów narządu rodowego u kobiet po LTx podlega tym samym zasadom co w populacji ogólnej, ale musi uwzględniać potencjalną hepatotoksyczność zastosowanej terapii. U większości kobiet ze stabilną czynnością przeszczepionej wątroby obserwuje się powrót samoistnych, regularnych miesiączek w ciągu 6 miesięcy po zabiegu. Funkcja graftu jest istotnym czynnikiem wpływającym na działanie osi podwzgórze–przysadka–jajniki (*hypothalamic–pituitary–ovarian* – HPO). Zastosowane leczenie immunosupresyjne może dodatkowo zaburzać jej funkcjonowanie. Ciąża u kobiet po LTx powinna być planowana minimum 12 miesięcy po transplantacji i przypadać na okres stabilnej funkcji graftu. Do tego czasu można zaproponować pacjentce praktycznie każdą dostępną metodę antykoncepcji, uwzględniając przeciwwskazania dla populacji ogólnej. Wybór metody antykoncepcji powinien być dostosowany do wydolności graftu, chorób współistniejących oraz preferencji kobiety. Uznaje się, że antykoncepcję hormonalną można bezpiecznie rozpocząć 6–8 miesięcy po LTx. Mimo wcześniejszych obaw wkładka wewnątrzmaciczna nie jest przeciwwskazana i nie zwiększa chorobowości w tej grupie. Odsetek zaburzeń płodności u kobiet po LTx jest zbliżony do populacji ogólnej. Brakuje szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia niepłodności. Na etapie planowania ciąży należy przede wszystkim wykluczyć leki o wysokim potencjale teratogennym. Wszelkie zaburzenia czynności wątroby zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań położniczych, do których zalicza się: nadciśnienie indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy, cukrzycę ciążową i poród przedwczesny, a w przypadku płodu – wcześniactwo i niską urodzeniową masę ciała. Najkorzystniejszą drogą porodu u biorczyń narządu jest droga naturalna, a cięcie cesarskie powinno być wykonywane wyłącznie ze wskazań położniczych.

SŁOWA KLUCZOWE: transplantacja wątroby, immunosupresja, rak szyjki macicy, antykoncepcja, ciąża.

ABSTRACT

Liver transplantation (LTx) is a well-known treatment method for end-stage liver disease. Gynecological problems are not the basic health aspects in this group of patients, but if untreated or detected too late may contribute to shortening the survival of recipients. Immunosuppression is an important risk factor for cancerogenesis and genital infections. Choosing an appropriate therapy, attention should be paid to the more difficult elimination of the pathogen and potential interac-

tions with immunosuppressants. Women after LTx are at increased risk of cervical and anogenital cancers. Most of them are associated with chronic infection with high-oncogenic types of human papillomavirus (HPV). Immunosuppression does not increase the risk of HPV transmission, however hinders its elimination. Regular cytological screening enables early detection of precancerous conditions, contributing to a reduction in morbidity and mortality from cervical cancer. Certain groups of immunosuppressive drugs may correlate with an increased risk of endometrial hyperplasia, therefore the investigation of abnormal vaginal bleeding should be implemented as early as possible. Treatment of genital tract cancers in women after LTx follows the same principles as in the general population, but the potential hepatotoxicity of the therapy should be taken into account. Most women with stable liver transplant function resume spontaneous, regular menstrual periods within 6 months after surgery. Graft's function and immunosuppressive agents are an important factors affecting the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Pregnancy in women after LTx should be planned for at least 12 months after successful transplantation and fall within a period of stable graft function. Until then, the patient can be offered any of available contraceptive method, taking into account the contraindications for the general population. The choice of the appropriate contraception should base on the graft function, comorbidities and patient preferences. It is though that hormonal contraceptives could be safely introduced 6–8 months after LTx. Despite previous concerns, the intrauterine device is not contraindicated and does not increase morbidity in this group. The percentage of fertility disorders in women after LTx is similar to that observed in the general population. However, there are no specific recommendations for infertility treatment. During planning the pregnancy, first of all, drugs with high teratogenic potential should be withdrawn. Any impairment of liver function increases the risk of obstetric complications, which include: pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, gestational diabetes and preterm labor, and in the case of the fetus - prematurity and low birth weight. The most beneficial route of delivery for female organ recipients is the natural route and Caesarean section should be performed only for obstetric indications.

KEY WORDS: liver transplantation, immunosuppression, cervical cancer, contraception, pregnancy.

WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost liczby przeszczepień narządów litych (*organ transplantation* – OTx), a procedury te stały się uznaną metodą leczenia schyłkowej niewydolności wielu narządów. Również przeszczepienie wątroby (*liver transplantation* – LTx) znalazło swoje miejsce we współczesnej transplantologii, a poprawa rokowania oraz wydłużenie przeżywalności w tej grupie pacjentów powodują, że coraz częściej w gabinecie ginekologicznym spotyka się pacjentki po LTx. Problemy ginekologiczne wciąż pozostają niedocenianą kwestią w opiece nad tymi kobietami. W większości nie stanowią one podstawowych problemów zdrowotnych, jednak istotnie ograniczają jakość życia, a nieleczone lub zbyt późno wykryte przyczyniają się do skracania czasu przeżycia biorczyń. Pacjentki po transplantacji narządów litych należą do grupy zwiększonego ryzyka chorobowości z powodu schorzenia podstawowego, przebycia schyłkowej niewydolności narządu (niekiedy wieloletniej) oraz przewlekłego leczenia immunosupresyjnego po zabiegu. Najczęstszymi powikłaniami są choroby infekcyjne i nowotworowe. Większość ostrych powikłań infekcyjnych pojawia się w ciągu pierwszych miesięcy po transplantacji. W pierwszym miesiącu występują zakażenia związane z przebytem zabiegiem, typowe dla chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii, związane z obecnością drenów i cewników oraz zakażenia miejsca operowanego. Zakażenia występujące w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji

obejmują infekcje o etiologii cytomegalowirusowej oraz oportunistyczne wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus fumigatus* czy *Listeria monocytogenes* [1]. Po tym czasie częstość występowania powikłań infekcyjnych ulega istotnej redukcji, osiągając u 90% chorych poziom porównywalny z populacją ogólną. Pacjentki poddawane przewlekłej immunosupresji mogą mieć zmienioną symptomatologię omawianych powikłań, co utrudnia proces diagnostyczny. Jednak wraz z czasem ekspozycji na leczenie immunosupresyjne zwiększa się ryzyko nowotworzenia. W związku z poprawą przeżywalności biorców narządów litych należy spodziewać się w przyszłości większej zapadalności na choroby onkologiczne. Z tego powodu tak istotna jest edukacja pacjentki w zakresie objawów alarmowych oraz regularne wykonywanie badań skriningowych.

Wydłużenie okresu prawidłowej czynności przeszczepionej wątroby oraz poprawa dobrostanu biorczyny to nowe wyzwania stojące przed personelem medycznym. W przypadku kobiet w okresie rozrodczym na pierwszy plan zaczyna wysuwać się potrzeba macierzyństwa. Ewentualne zaburzenia płodności w tej grupie zwiększają ryzyko wystąpienia epizodów depresyjnych i lękowych, wpływając negatywnie na jakość życia. Z tego powodu należy odpowiednio wcześniej kierować pacjentki do specjalisty w zakresie leczenia niepłodności. Ocena wydolności przeszczepionego narządu oraz ogólnego stanu zdrowia pacjentki jest kluczowa w przypadku wyboru odpowiedniego momentu na zaiscie w ciążę.

NOWOTWORY U BIORCZYŃ WĄTROBY

Nowotwory, obok incydentów sercowo-naczyniowych, należą do późnych powikłań leczenia immunosupresyjnego. Ich odsetek wzrasta z liczbą przebytych przeszczepień – jest wyższy po drugim i kolejnych przeszczepieniach narządu. Biorcy przeszczepów litych mają trzykrotnie zwiększone ryzyko nowotworzenia w porównaniu z populacją zdrowych rówieśników. Do najczęstszych problemów onkologicznych w tej grupie należą choroby limfoproliferacyjne, nowotwory skóry oraz okolicy anogenitalnej [2]. Choroby nowotworowe nie są najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów po OTx, jednak w ostatnich dekadach nastąpił ich istotny wzrost – z 1,2% do 13,2% [3–5]. Obserwuje się, że wprowadzane do leczenia nowe leki immunosupresyjne istotnie redukują ryzyko odrzucenia przeszczepu i poprawiają wyniki transplantacji, jednak konsekwencją są coraz dłużej trwające okresy jatrogennej immunosupresji, co zwiększa ryzyko nowotworzenia.

NOWOTWORY OKOLICY ANOGENITALNEJ I RAK SZYJKI MACICY

U kobiet po transplantacji wątroby istotnie wzrasta ryzyko rozwoju nowotworów okolicy anogenitalnej, do których zalicza się raka pochwy, sromu i odbytu. Ryzyko to rośnie zwłaszcza w przypadku raków związanych z zakażeniem typami wysokoonkogennymi wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) oraz przewlekłej immunosupresji. Występowanie raka szyjki macicy również wiąże się z przetrwałą infekcją HPV. Obserwuje się, że regularny skrining cytologiczny połączony z badaniami w kierunku obecności wirusa brodawczaka ludzkiego umożliwiające leczenie stanów przedrakowych, przez co zmniejsza się istotnie częstość występowania inwazyjnych postaci nowotworu. Zakażenia wirusami niskiego ryzyka onkogenego (np. typ 6, 11) są związane z powstawaniem brodawek i kłykców kończystych, podczas gdy wirusy wysokiego ryzyka (m.in. typ 16, 18, 31, 33, 45) mogą prowadzić do rozwoju zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy, sromu, pochwy, prącia, odbytu i jamy ustnej. Ogólnie do czynników ryzyka transformacji nowotworowej zaliczane są: wczesne rozpoczęcie współżycia, posiadanie wielu partnerów seksualnych, liczne porody, nikotynizm oraz przewlekła immunosupresja [6]. Udowodniono, że częstość występowania wysokoonkogennych genotypów wirusa brodawczaka ludzkiego w grupie pacjentek po transplantacji narządu jest porównywalna z częstością w populacji ogólnej [7, 8]. Obecnie uważa się, że sama immunosupresja nie zwiększa ryzyka transmisji HPV, ale utrudnia jego eliminację z organizmu i sprzyja utrzymywaniu się

przewlekłych zakażeń prowadzących do nowotworzenia. W przypadku obecności podejrzanych zmian nowotworowych w pochwie lub na sromie możliwe jest wykonanie celowanego rozmazu cytologicznego ścian pochwy, waginoskopii, wulwoskopii lub biopsji guza. Należy pamiętać, że ryzyko raka pochwy u biorczyń narządów wzrasta kilkadziesiąt razy w stosunku do populacji ogólnej. Zwykle o wysokim ryzyku wystąpienia tego rzadkiego nowotworu u stosunkowo młodych kobiet pamiętają głównie lekarze, którzy mają częstszy kontakt z tą grupą pacjentek, a więc transplantolodzy, rzadziej ginekolodzy. Złotym standardem w wykrywaniu stanów przedrakowych i raka szyjki macicy jest od wielu lat badanie cytologiczne, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego wyniku cytologii w dalszej diagnostyce należy uwzględnić kolposkopię z celowaną biopsją i oceną histopatologiczną podejrzanych ognisk. Leczenie zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby i powinno być prowadzone przez doświadczonego ginekologa-onkologa.

INNE NOWOTWORY UKŁADU PŁCIOWEGO

W przeciwieństwie do nowotworów sromu i stanów przedrakowych szyjki macicy u kobiet po transplantacji wątroby nie stwierdzono wzrostu ryzyka raka endometrium. W badaniu obejmującym prawie 80 tys. biorców wszystkich narządów z 11 ośrodków Wang i wsp. nie wykazali częstszego występowania tego nowotworu, standaryzowany współczynnik zapadalności (*standardized incidence rate* – SIR) wynosił 1,22, a wyniki były jednorodne we wszystkich badanych grupach. Międzynarodowy Rejestr Nowotworów Biorców Narządów (*Israel Penn International Transplant Tumor Registry*) podaje także niski odsetek występowania raka jajnika u pacjentek po przeszczepieniu narządu. Najczęściej stwierdza się go u biorczyń nerek (3,0%), nieco rzadziej u biorczyń serca (2,0%) i wątroby (1,6%). W raporcie Boardman i wsp. rak jajnika stanowił 2% nowotworów złośliwych u biorczyń narządów, podczas gdy w populacji ogólnej stanowi on 4% wszystkich nowotworów u kobiet. Należy jednak zwrócić uwagę, że rak jajnika po transplantacji narządu jest rozpoznawany u młodszych kobiet niż w populacji ogólnej, w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego i różnicowania histopatologicznego, z istotnie krótszym okresem przeżycia. Rzadkie występowanie tego nowotworu u biorczyń narządu można także tłumaczyć zmienionym stanem czynnościowym układu podwzgórze–przysadka–jajnik. Wiadomo, że dysfunkcja gonad jest jednym z powikłań niewydolności wątroby i nerek. Przy nadal aktualnej hipotezie o związku tego nowotworu z owulacją istnieją sugestie, że przewlekły brak owulacji u kobiet ze schyłkową

czynnością narządów może zmniejszać częstość jego występowania w tej grupie w przyszłości.

Ważnym osiągnięciem w diagnostyce guzów jajnika było włączenie do diagnostyki antygenu nowotworowego 125 (Ca-125), glikoproteiny HE4 (*human epididymis protein 4*) oraz algorytmu ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Assessment*) – modelu predykcyjnego połączonych stężeń Ca-125 i HE4 stworzonego w celu oceny ryzyka obecności nowotworu złośliwego u kobiet z guzami przydatków.

Leczenie nowotworów narządu rodowego u kobiet po transplantacji wątroby podlega tym samym zasadom co w populacji ogólnej. W terapii raka sromu i odbytu chirurgia jest podstawową metodą leczenia, a radioterapię lub chemioterapię stosuje się w leczeniu uzupełniającym lub neoadiuwantowym. Również schematy i zasady leczenia pozostałych nowotworów narządu płciowego i stanów przednowotworowych są podobne do powszechnie przyjętych i stosowanych. W przypadku zmian *in situ* nie zaleca się stosowania metod destrukcyjnych w postaci krioterapii albo laseroterapii. Brak materiału do badania histopatologicznego u chorych z grupy częstszego występowania zmian inwazyjnych skłania do stosowania metod chirurgicznych umożliwiających ocenę zaawansowania zmiany i doszczętności przeprowadzonego zabiegu, ze szczególnym uwzględnieniem dokładnej inspekcji górnego piętra jamy brzusznej, która u kobiet po transplantacji wątroby może być znacznie utrudniona.

Istotnym zagadnieniem jest stosowanie chemioterapii u chorych po transplantacji wątroby. W leczeniu takim należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia efektów ubocznych, w tym hepatotoksyczności. Uważa się, że przy prawidłowej funkcji przeszczepionej wątroby nie ma potrzeby ograniczania wielkości dawek, w przeciwnym wypadku powinny być one dostosowane do sytuacji.

PROFILAKTYKA NOWOTWORÓW

Systematycznie wykonywane badania ginekologiczne i ultrasonograficzne pozwalają na wykrycie podejrzanych zmian w obrębie narządu płciowego na wczesnym etapie ich rozwoju. Niezależnie od tego istotną rolę w zmniejszeniu częstości występowania inwazyjnych postaci niektórych nowotworów złośliwych odgrywa profilaktyka. W celu zmniejszenia częstości występowania raka szyjki macicy oraz okolicy anogenitalnej wprowadza się profilaktykę pierwotną, polegającą na szczepieniu dziewcząt przeciwko wirusowi HPV przed rozpoczęciem współżycia płciowego, oraz profilaktykę wtórną. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa z ostatnich lat szczepienie przeciwko HPV powinno być oferowane każdemu pacjentowi

po OTx, bez względu na wiek i płeć [9]. Profilaktyka wtórna, polegająca na regularnym wykonywaniu badania cytologicznego wymazu z tarczy części pochwowej szyjki macicy, jest uznaną i skuteczną metodą wykrywania wczesnych stadiów rozwojowych raka szyjki macicy, o czułości i swoistości na poziomie 55% i 75% [10]. Zgodnie z rekomendacjami badanie cytologiczne należy wykonać już przed planowaną transplantacją i powtarzać raz w roku. Również kobiety po transplantacji wątroby powinny obligatoryjnie podlegać regularnemu skriningowi w kierunku tego nowotworu [11]. Do rozważenia pozostaje uzupełnienie skriningu o badania w kierunku obecności HPV, które w polskich warunkach nie są refundowane w ramach standardowej profilaktyki. Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących rutynowej profilaktyki raka odbytu i skriningu w tym kierunku. W związku z rosnącą liczbą raków odbytu obserwowaną w ostatnich 30 latach, zwłaszcza wśród kobiet, w wielu krajach postuluje się regularne wykonywanie badania *per rectum* oraz wymazów cytologicznych z odbytu.

INFEKcje POCHWY

Infekcje pochwy i sromu są jednymi z najczęstszych problemów, z którymi kobiety zgłaszają się do ginekologa. Do głównych czynników etiologicznych stanów zapalnych tej okolicy zalicza się: zakażenia bakteryjne beztlenowe (*bacterial vaginosis* – BV) i tlenowe (*aerobic vaginosis* – AV), grzybicze (*vulvovaginal candidiasis* – VVC) oraz o etiologii rzęśnistkowej (*Trichomonas vaginalis*) [12, 13]. Epidemiologia omawianych schorzeń jest zróżnicowana i zależy od czynnika wywołującego, regionu oraz indywidualnych predyspozycji pacjentki, w tym obecności chorób współistniejących. Szacuje się, że w USA problem zapaleń pochwy występuje nawet u 39–51% kobiet w okresie rozrodczym [14, 15]. Brakuje jednak opracowań epidemiologicznych dotyczących populacji kobiet po transplantacji wątroby. Do najczęściej wymienianych czynników ryzyka infekcji pochwy należą: zaniedbania higieniczne, antybiotykoterapia, praktyki seksualne, rodzaj stosowanej metody antykoncepcji oraz sytuacje związane ze stanem układu immunologicznego (wrodzone i nabyte). Zazwyczaj zakażenia pochwy nie stanowią poważnego zagrożenia dla pacjentki, ale ze względu na ich symptomatologię i tendencję do nawrotów przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia.

W większości przypadków za pomocą prostych narzędzi klinicznych (wywiad dotyczący dotychczasowych dolegliwości, badanie ginekologiczne, ocena pH pochwy) oraz badań mikrobiologicznych można ustalić najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny infekcji. Czułość i swoistość metod diagno-

stycznych bazujących na powyższych kryteriach oceniane są nawet na 91% (dla obu parametrów), podczas gdy wartość predykcyjna dodatnia na 86% [16]. Właściwa diagnoza jest kluczowym warunkiem powodzenia terapii ukierunkowanej na czynnik wywołujący. Istotnym problemem klinicznym są nadal mieszane zapalenia pochwy wywołane przez co najmniej dwa wymienione wcześniej czynniki etiologiczne (*mixed vaginitis* – MV). Symptomatologia w tym przypadku nie jest już tak charakterystyczna, a osiowe objawy zależą od dominującej flory środowiska pochwy. Nawet 60–80% kobiet z objawami BV jest jednocześnie zarażonych *Trichomonas vaginalis*, 20–30% *Candida albicans*, a ponad połowie przypadków AV towarzyszy VVC, BV lub infekcja rzęsiastką [17, 18]. Uważa się, że problem MV pozostaje niedoszacowany i może mieć bezpośredni związek z nawracającymi infekcjami pochwy (częściej niż 3 razy w ciągu roku) oraz przewlekłym utrzymywaniem się dolegliwości po leczeniu. Mimo odpowiedniego leczenia i przestrzegania zaleceń w samym tylko przypadku BV stwierdzono 28-procentową częstość nawrotów infekcji [19].

Wybór schematów leczenia stanów zapalnych w obrębie narządu płciowego u pacjentek po przeszczepieniu wątroby jest często bardziej złożony niż u kobiet w populacji ogólnej ze względu na możliwą oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, która wzrasta u kobiet z obniżoną odpornością. Należy także brać pod uwagę trudniejszą eliminację czynnika chorobotwórczego oraz potencjalne interakcje z lekami immunosupresyjnymi.

ZABURZENIA HORMONALNE ORAZ ZABURZENIA MIESIĄCZKOWANIA

Wątroba jest kluczowym narządem zaangażowanym w metabolizm hormonów płciowych. Utrata jej funkcji skutkuje występowaniem nieprawidłowych stężeń hormonów steroidowych oraz wiążących je białek. W konsekwencji w takich sytuacjach często dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania osi HPO. Podwyższonym stężeniem hormonu folikulo-tropowego (*follicle stimulation hormone* – FSH), lutropowego (*luteinizing hormone* – LH) i prolaktyny (PRL) towarzyszą zwykle obniżone wartości estradiolu i progesteronu w drugiej fazie cyklu. Te zaburzenia hormonalne mogą być bezpośrednim wynikiem utraty czynnej tkanki wątrobowej, jak też rezultatem choroby podstawowej. Klinicznymi wykładnikami powyższych nieprawidłowości są zaburzenia miesiączkowania oraz współistniejące zaburzenia płodności. U co trzeciej pacjentki ze schyłkową niewydolnością wątroby jednym z podstawowych objawów jest wtórny brak miesiączki, czyli brak miesiączki przez co najmniej 6 miesięcy

[20]. Obserwuje się, że udane przeszczepienie narządu pozwala zwykle na przywrócenie prawidłowej funkcji osi HPO w ciągu kilku miesięcy po zabiegu [21]. U większości kobiet ze stabilną czynnością przeszczepionej wątroby obserwuje się powrót samoistnych, regularnych miesiączek w ciągu 6 miesięcy po zabiegu, a po roku regularnie miesiączkuje 70–80% kobiet w wieku rozrodczym [22]. Mimo to cykle owulacyjne występują jedynie u niespełna połowy biorczyń, co wskazuje na istotną, aczkolwiek niezupełną poprawę funkcjonowania osi HPO. W okresie stabilnej czynności przeszczepionej wątroby obserwuje się istotną poprawę w zakresie funkcji seksualnych i poprawę libido. Zaburzenia tego rodzaju występują jedynie u co czwartej pacjentki po LTx w porównaniu z 80% kobiet z przewlekłą chorobą wątroby [23]. W okresie stabilnej funkcji graftu następuje również istotna poprawa funkcji seksualnych oraz libido [24]. Opisywana zależność ma ścisły związek z przywróceniem prawidłowych stężeń testosteronu, androstendionu i dehydroepiandrosteronu we krwi. W związku z powyższym w ramach poradnictwa wszystkim pacjentkom po transplantacji należy proponować stosowanie skutecznej i bezpiecznej antykoncepcji.

Wiadomo, że podstawowa funkcja graftu jest istotnym czynnikiem wpływającym na czynność układu HPO, jednakże zastosowane leczenie immunosupresyjne może zmieniać jego funkcjonowanie. Cyklosporyna i takrolimus, podstawowe leki podawane w celu utrzymania czynności przeszczepionej wątroby, istotnie wpływają na zdolność wiązania receptorów estrogenowych w tkankach obwodowych. Wykazano także, że sirolimus, inhibitor kinazy m-TOR, może oddziaływać toksycznie na tkankę gonad, zwiększając ryzyko przedwczesnego wygasania funkcji jajników (*premature ovarian insufficiency* – POI) [25].

DOSTĘPNE METODY ANTYKONCEPCJI

W związku z szybkim powrotem płodności po transplantacji wątroby należy z każdą pacjentką w wieku rozrodczym przeprowadzić rozmowę edukacyjną oraz proponować wybór skutecznej i zarazem bezpiecznej metody antykoncepcji. Obserwacje wskazują, że ponad 70% biorczyń wątroby jest aktywnych seksualnie, a ciąża u nich powinna być zaplanowana, zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych optymalnie po 12–24 miesiącach od zabiegu [26]. Obserwuje się, że krótszy odstęp między transplantacją a ciążą zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań oraz niepowodzeń ciąży. U pacjentki, która przeżyła LTx, można rozważyć praktycznie każdą dostępną metodę antykoncepcji, uwzględniając obecność ewentualnych przeciwwskazań odnoszących się do populacji ogólnej.

Dodatkowo wybór metody antykoncepcji powinien być dostosowany do wydolności graftu, chorób współistniejących oraz preferencji pacjentki. Uznaje się, że antykoncepcję hormonalną można bezpiecznie rozpocząć 6–8 miesięcy po LTx, o ile funkcja wątroby jest stabilna. Z uwagi na kluczową rolę wątroby w metabolizmie hormonów płciowych oraz cholestatyczny efekt działania estrogenów powstają obawy o bezpieczeństwo stosowania tego rodzaju antykoncepcji, szczególnie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA). Ocena parametrów wątrobowych (AST, ALT, bilirubina) powinna być dokonywana w z góry zaplanowanych, regularnych odstępach czasowych. Trzeba także brać pod uwagę możliwość potencjalnych interakcji między DTA a stosowanymi lekami immunosupresyjnymi. Hormony płciowe zawarte w DTA mogą bowiem zwiększać stężenie glikokortykosteroidów, cyklosporyny i takrolimusu we krwi poprzez wpływ na metabolizm wątrobowy. W podobnym mechanizmie DTA zwiększa hepatotoksyczność azatiopryny. Nie ma takiego zagrożenia w przypadku stosowania antykoncepcji jednoskładnikowej (progestagenowej). Istnieje jednak kilka szczególnych sytuacji, w których najpopularniejsza metoda antykoncepcyjna, czyli DTA, jest przeciwwskazana. Zalicza się do nich: aktywną chorobę wątroby przebiegającą z cholestazą, podwyższone ryzyko zakrzepowo-zatorowe, obecność guzów wątroby o charakterze gruczolaka lub raka wątrobowokomórkowego oraz obecność lub przebiecie nowotworu estrogenozależnego [27]. U kobiet z obecnością takich powikłań najbezpieczniejszą antykoncepcją są metody barierowe, które są łatwo dostępne i cechują się niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [26]. Ze względu na ich zawodność zasadne jest dołączenie do nich środków plemnikobójczych w postaci globulek lub kremów dopochwowych. Inną metodą antykoncepcji polecaną tej grupie chorych jest podwiązanie jajowodów [28]. Należy jednak zaznaczyć, że ta metoda, charakteryzująca się wysoką skutecznością, może być zaproponowana wyłącznie pacjentkom, które nie pragną w przyszłości zająć w ciążę, a w Polsce jest prawnie zabroniona. Bezpieczną i skuteczną metodą antykoncepcji jest również wkładka wewnątrzmaciczna (*intrauterine device* – IUD). Mimo ograniczonych danych literaturowych dotyczących pacjentek po przeszczepieniu wątroby i innego narządu litego systemy wewnątrzmaciczne wydzielające lewonorgestrel (LNG) lub miedź wydają równie skuteczne i bezpieczne jak w grupie zdrowych kobiet. Nie zaobserwowano, aby u biorczyń wątroby ten rodzaj antykoncepcji był odpowiedzialny za częstsze występowanie stanów zapalnych w obrębie żeńskich narządów płciowych (zapalenie przydatków lub błony śluzowej macicy) albo

ciąż pozamaciczych [29]. Wykazano natomiast, że skuteczność IUD niezawierającej preparatów hormonalnych mogą osłabiać stosowane leki immunosupresyjne, wpływając bezpośrednio na jej podstawowy mechanizm działania, czyli indukowany obecnością ciała obcego lokalny stan pseudozapalny [30].

NIEPRAWIDŁOWE KRWAWIENIA Z DRÓG RODNYCH

Nieprawidłowe krwawienia maciczne (*abnormal uterine bleeding* – AUB) rozpoznaje się wówczas, gdy krwawienie występuje bez związku z regularnym cyklem miesięczkowym lub jego objętość i czas trwania odbiega od ogólnie przyjętych norm. Jedną z ich przyczyn są rozrosty endometrium, w tym stany przednowotworowe (rozrost prosty i złożony endometrium z atypią) oraz rak trzonu macicy. Wobec powyższego każdej pacjentce z AUB należy zaproponować odpowiednią diagnostykę. Badaniem pierwszego wyboru jest zwykle ultrasonografia przezpochwowa z oceną grubości i jakości endometrium. Górna granica grubości endometrium zależy od aktualnego statusu hormonalnego pacjentki i wynosi poniżej 16 mm u kobiet w okresie rozrodczym, w zależności od fazy cyklu, poniżej 8 mm u kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą i poniżej 5 mm po menopauzie bez takiej terapii. Biopsja endometrium oraz weryfikacja histopatologiczna pobranego materiału z kanału szyjki i jamy macicy jest niezbędna do prawidłowego rozpoznania. Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia rozrostu endometrium zalicza się zaburzenia hormonalne związane z niedoborem progesteronu oraz otyłość. O ile indeks masy ciała jest osobniczo zmienny i w pewnym zakresie można go modyfikować, to kwestia zaburzeń hormonalnych jest już bardziej skomplikowana, a częstość ich występowania ściśle zależy od czynności przeszczepionej wątroby. Wiadomo, że u kobiet po transplantacji narządu częściej niż w populacji ogólnej występują bezowulacyjne cykle płciowe i tym samym niedobory progesteronu w okresie przedmiesiączkowym. Zależność ta tłumaczy zwiększoną częstość występowania rozrostów endometrium u kobiet po transplantacji nerki [31], ale nie potwierdzono jej w przypadku pacjentek po transplantacji wątroby. Stwierdzono natomiast, że przyjmowanie pewnych grup leków immunosupresyjnych może korelować ze zwiększonym ryzykiem występowania rozrostów endometrium. Z tego powodu u pacjentek obciążonych wysokim wyjściowym ryzykiem rozrostów endometrium należy rozważyć leczenie oparte na sirolimusie, który jest lekiem o najmniejszym związku z powyższymi zaburzeniami [32].

NIEPŁODNOŚĆ

Niepłodność oznacza brak możliwości uzyskania ciąży pomimo 12-miesięcznego okresu regularnego współżycia bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych [33]. Około 20–30% kobiet poddawanych przeszczepieniu narządu jest w okresie rozrodczym, dlatego planując u nich leczenie choroby podstawowej, należy wziąć pod uwagę przyszłe plany prokreacyjne. Jak pokazują dotychczasowe badania, chęć posiadania potomstwa w grupie biorczyń wątroby jest porównywalna z populacją ogólną [28, 34]. Częstość występowania niepłodności w populacji ogólnej kobiet w okresie rozrodczym wynosi 10% [35], a w grupie pacjentek ze schyłkową niewydolnością wątroby sięga nawet 50%. Sytuacja taka ma niewątpliwie związek z opisanymi powyżej zaburzeniami funkcjonowania osi HPO [36, 37]. Należy pamiętać, że w okresie starania się o ciążę bardzo istotne jest stosowanie leczenia immunosupresyjnego o najmniejszym potencjale teratogennym, przeciwwskazane są mykofenolany i sirolimus. Według opinii ekspertów rozmowa na temat planów prokreacyjnych i poradnictwo przedkonceptyjne powinny być przeprowadzone jeszcze na etapie przygotowania do transplantacji przez zespół wielospecjalistyczny w składzie: hepatolog, transplantolog, ginekolog [38, 39]. W piśmiennictwie mało jest danych dotyczących leczenia niepłodności u chorych po transplantacji i dlatego zalecenia dla populacji ogólnej muszą być brane pod uwagę i modyfikowane w zależności od sytuacji biorczyny wątroby. Również optymalny czas zajścia w ciążę powinien być ustalany indywidualnie w zależności od wyjściowego stanu pacjentki i funkcji przeszczepionego narządu [40]. Skuteczność zastosowanego leczenia zależy od wielu czynników, z których najważniejszymi są wiek pacjentki i tzw. rezerwa jajnikowa. Wraz z wiekiem obniża się bowiem potencjał reprodukcyjny kobiety i pogarsza jakość materiału genetycznego zawartego w oocytach, co zmniejsza szansę na uzyskanie ciąży.

Diagnostykę niepłodności u kobiet należy rozpocząć od monitorowania owulacji za pomocą ultrasonografii przeponowej lub oceny stężenia progesteronu w drugiej fazie cyklu. Inne badania obejmują ocenę czynności tarczycy, stężenia prolaktyny i gonadotropin, szczególnie zalecane w przypadku nieregularnych cykli miesięczkowych. Sugeruje się, że 4–20% biorczyń narządu może doświadczać objawów przedwczesnej niewydolności jajników (wystąpienie menopauzy przed 40. rokiem życia), dlatego ocena rezerwy jajnikowej ma w tym przypadku kluczowe znaczenie. Wydaje się, że wiek w momencie transplantacji i przywrócenie regularnych cykli miesięczkowych są niezależnymi predyktorami spontanicznego zajścia w ciążę [17]. Mishra i wsp. stwierdzili, że meno-

pauza pojawia się średnio 4,5 roku wcześniej u biorczyń przeszczepów niż w populacji ogólnej [14]. Przyczyny powyższych obserwacji nie są dobrze wyjaśnione poza sytuacjami, w których pacjentki przebyły terapię lekami o wysokim działaniu gonadotoksycznym, np. cyklofosfamidem. Obserwuje się, że terapia immunosupresyjna takimi lekami jak glikokortykosteroidy, azatiopryna i inhibitory kalcyneuryny, nie wpływa na płodność kobiet. Opisano natomiast, że u kobiet leczonych sirolimusem, który może zwiększać stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH), częściej występują cykle bezowulacyjne [18]. Należy także pamiętać, że z racji wysokiego ryzyka teratogenności i niepowodzenia ciąży mykofenolan mofetylu (MMF) jest przeciwwskazany w czasie ciąży i powinien być odstawiony już na etapie jej planowania [19].

CIĄŻA PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

Ciąża u kobiety ze schyłkową niewydolnością wątroby jest rzadkością ze względu na opisywane powyżej zaburzenia funkcjonowania osi HPO i częste bezowulacyjne cykle płciowe. Większość z nich jest nieplanowana i wiąże się z wysokim ryzykiem wczesnych niepowodzeń oraz powikłań matczyno-płodowych. Obejmują one zwiększone ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i cukrzycy ciężarnych, a w przypadku płodu – porodu przedwczesnego, wcześniactwa i niskiej urodzeniowej masy ciała [41]. Pierwsza ciąża zakończona sukcesem u kobiety po LTx została opisana w 1978 r. przez Walcotta i wsp. [42], od tego czasu wiele kobiet z przeszczepioną wątrobą urodziło zdrowe dzieci przy zachowanej dobrej czynności przeszczepu. Zaobserwowano, że lepsze wyniki położnicze można uzyskać w okresie dobrej czynności wątroby, bez cech odrzucania, optymalnie co najmniej 12 miesięcy po transplantacji, a więc powinna to być ciąża planowana [43]. Z tego powodu pacjentka powinna być poinformowana o konieczności stosowania leków immunosupresyjnych o najmniejszym potencjale teratogennym. Inhibitory kalcyneuryny (*calcineurine inhibitors* – CNI) są główną klasą leków immunosupresyjnych wśród biorców narządów na całym świecie i obok azatiopryny oraz glikokortykosteroidów są uważane za bezpieczne dla płodu. W większości ośrodków prowadzących pacjentki po LTx takrolimus jest lekiem preferowanym ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz istotną poprawę wskaźników przeżycia [44]. Inhibitory kalcyneuryny z uwagi na wysoki potencjał neuro- i nefrotoksyczny mają wąskie okno terapeutyczne wymagające ścisłego monitorowania stężenia w surowicy zarówno podczas ciąży, jak i połogu. Najczęściej obserwowane działania niepożądane podczas ciąży

to wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction* – IUGR) oraz poród przedwczesny [45]. Cyklosporyna silniej niż takrolimus i azatiopryna zwiększa ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą i cukrzycy ciążowej [46–51]. W przypadku stosowania azatiopryny występuje zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego i IUGR [52], częściej także pojawia się ciężka niedokrwistość, wymagająca niekiedy, obok typowego leczenia preparatami żelaza, przetaczania koncentratu krwinek czerwonych i stosowania erytropoetyny. Ze względu na wysokie ryzyko teratogenności i niepowodzenia ciąży MMF jest bezwzględnie przeciwwskazany [53]. Stosowanie tego leku należy zakończyć co najmniej 6 tygodni przed planowaną ciążą, a w przypadku nieplanowanej niezwłocznie go odstawić.

PORÓD I POŁÓG

Obecnie uważa się, że najkorzystniejszą drogą porodu u biorczyń narządu jest droga naturalna, a cięcia cesarskie powinny być wykonywane tylko ze wskazań położniczych. Poród drogą pochwową wiąże się z mniejszym ryzykiem zakażenia, mniejszą utratą krwi i szybszym powrotem do zdrowia. Biorczynie wątroby rzadziej niż biorczynie innych narządów rodzą poprzez cięcie cesarskie, ale i tak odsetek cięć cesarskich jest u nich wysoki (ponad 50%) i wiąże się z obecnością licznych powikłań ciąży, takich jak nadciśnienie tętnicze i stan przedrzucawkowy, cukrzyca, cholestaza oraz wewnątrzmaciczna hipotrofia płodu, co niekiedy wymaga przedwczesnego ukończenia ciąży. Porody u tych pacjentek powinny odbywać się na oddziałach położniczych, które mają możliwość bezpośredniej współpracy z ośrodkami opiekującymi się pacjentami po transplantacjach, mogącymi dodatkowo zapewnić wyspospecjalistyczną opiekę nad noworodkiem. Ciąża u pacjentek po transplantacji narządu jest ciążą wysokiego ryzyka, dlatego poród u nich należy traktować szczególnie i zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników prowadzić stały nadzór kardiotokograficzny przez cały czas jego trwania. Podczas porodu stosuje się profilaktycznie antybiotyk (zwykle cefalosporynę) oraz „stresową” dawkę glikokortykosteroidów u rodzących, które w ramach leczenia immunosupresyjnego przyjmują prednizon lub metyloprednizolon. Po porodzie modyfikuje się dawki leków immunosupresyjnych z uwagi na zmiany ich stężenia we krwi w związku ze zmniejszeniem jej objętości.

KARMIENIE NATURALNE

Karmienie naturalne przez kobiety po przeszczepieniu narządu stosujące przewlekłe leki immunosu-

presyjne jest nadal zagadnieniem kontrowersyjnym. Do niedawna w większości ośrodków położniczych na świecie biorczynom narządu odradzano karmienie naturalne i od porodu zlecano im blokowanie laktacji poprzez podawanie bromokryptyny, chinagolidu lub kabergoliny. W ostatnich latach, wraz z pojawianiem się danych o szczególnym znaczeniu karmienia piersią dla prawidłowego rozwoju noworodka, podejście do tego problemu ulega zmianie. W piśmiennictwie z ostatnich lat znajdują się publikacje wskazujące na zawartość skrajnie niskich ilości leków immunosupresyjnych i ich metabolitów w sianie i mleku kobiet stosujących taką terapię. Te zachęcające obserwacje obejmują niestety nieliczne grupy chorych, w związku z czym pacjentki muszą być informowane o nadal niejasnym stanowisku odnośnie do karmienia naturalnego [54].

PODSUMOWANIE

Konsultację ginekologiczną należy zaproponować pacjentce już na etapie przygotowania jej do przeszczepienia wątroby. Powinna ona uwzględniać edukację pacjentki na temat wpływu nieplanowanej ciąży na funkcję graftu i potencjału teratogenności leków immunosupresyjnych, poradnictwo antykoncepcyjne oraz informację o profilaktyce nowotworów. Nieodłącznym elementem opieki nad pacjentką przygotowywaną do LTx jest skrining cytologiczny w kierunku raka szyjki macicy oraz USG narządu płciowego, które powinny być regularnie powtarzane po transplantacji. Większość zaburzeń miesiączkowania obserwowanych w grupie kobiet ze schyłkową niewydolnością wątroby ustępuje w ciągu kilku miesięcy po udanym przeszczepieniu wątroby. Pogłębioną diagnostykę należy wdrożyć w przypadku utrzymywania się opisanych objawów po roku od LTx lub współistnienia niepłodności. W grupie biorczyń wątroby niepłodność występuje nieznacznie częściej w porównaniu z populacją zdrowych rówieśniczek. Nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych wymagają weryfikacji histopatologicznej, szczególnie u kobiet po menopauzie. Ciąża u pacjentek po LTx jest ciążą podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań położniczych. Powinna być planowana w okresie stabilnej funkcji graftu, optymalnie po 12 miesiącach od transplantacji. Każda pacjentka planująca ciążę wymaga opieki wielospecjalistycznej, aby zminimalizować ryzyko ewentualnych powikłań. Również opieka nad ciężarną po LTx powinna być sprawowana przez doświadczonego położnika i transplantologa w ośrodku III stopnia referencyjności, mogącym zapewnić wysokokwalifikowaną opiekę neonatologiczną [55].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.
2. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125: 1747-54.
3. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1923-8.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86.
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e191-e203.
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-91.
7. Mazanowska N, Pietrzak B, Kaminski P, et al. Prevalence of cervical high-risk human papillomavirus infections in kidney graft recipients. *Ann Transplant* 2013; 18: 656-60.
8. Pietrzak B, Mazanowska N, Ekiel AM, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virol J* 2012; 9: 117.
9. Vinkenes E, Nielsen MA, Blaakaer J. Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 4: 100015.
10. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct* 2019; 49: 34-9.
11. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13: 3202-9.
12. Mulu W, Yimer M, Zenebe Y, et al. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health* 2015; 15: 42.
13. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 114-20.
14. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 505-23.
15. Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 967-76.
16. Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, et al. Diagnostic value of Amsel's clinical criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *Glob J Health Sci* 2014; 7: 8-14.
17. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, et al. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 104-8.
18. Fan A, Yue Y, Geng N, et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 329-35.
19. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 777-86.
20. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 388-94.
21. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 119-25.
22. Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, et al. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age. *Transplant Proc* 2009; 41: 1735-9.
23. Elshimi E, Morad W, Mohamad NE, et al. Female sexual dysfunction among Egyptian patients with chronic hepatitis C. *J Sex Med* 2014; 11: 768-75.
24. Ghahramani N, Behzadi A, Gholami S, et al. Postrenal transplant improvement of sexual function. *Transplant Proc* 1999; 31: 3144.
25. Liu J, Wu DC, Qu LH, et al. The role of mTOR in ovarian neoplasms, polycystic ovary syndrome, and ovarian aging. *Clin Anat* 2018; 31: 891-8.
26. Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89: 1425-9.
27. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. Removing medical barriers to contraception – evidence-based recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, 2016. *Contraception* 2016; 94: 579-81.
28. Mass K, Quint EH, Punch MR, et al. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 476-9.
29. Gordon C, Harken T. Controversies in family planning: intra-uterine device placement in solid organ transplant patients. *Contraception* 2019; 100: 250-2.
30. Connolly TJ, Zuckerman AL. Contraception in the patient with liver disease. *Semin Perinatol* 1998; 22: 178-82.
31. Bobrowska K, Kaminski P, Cyganek A, et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc* 2006; 38: 177-9.
32. Tohma YA, Akilli H, Kirnap M, et al. Possible impact of immunosuppressive therapy regimens on histopathologic outcomes of abnormal uterine bleeding in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2018; 32: e13305.
33. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S60.
34. Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Madej A, et al. Reproductive life planning in women after kidney or liver transplantation. *Clin Transplant* 2018; 32: e13378.
35. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 1144-7.
36. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1138-43.
37. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Khatami MR, et al. Infertility among female renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 387-90.
38. Mishra VV, Nanda SS, Mistry K, et al. An overview on fertility outcome in renal transplant recipients. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66 (Suppl 1): 330-4.
39. Benagiano G, Brosens I. The multidisciplinary approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 1114-22.
40. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1592-9.

41. Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15 Suppl 2: S50-6.
42. Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, et al. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 340-1.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-85.
44. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005161.
45. Kim H, Jeong JC, Yang J, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015; 29: 142-8.
46. Venkataramanan R, Koneru B, Wang CC, et al. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988; 46: 468-9.
47. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-5.
48. Nulman I, Sgro M, Barrera M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 113-22.
49. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36: 279-94.
50. Casale JP, Doligalski CT. Pharmacologic considerations for solid organ transplant recipients who become pregnant. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 971-82.
51. Saavedra MA, Sanchez A, Morales S, et al. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1211-6.
52. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696-701.
53. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698-702.
54. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, et al. Low transfer of tacrolimus and its metabolites into colostrum of graft recipient mothers. *Nutrients* 2018; 10: 267.
55. Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver. AISF position paper on liver transplantation and pregnancy: Women in Hepatology Group, Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis* 2016; 48: 860-8.

PRACA POGLĄDOWA

Alkoholowa choroba wątroby w Polsce – epidemiologia i rokowanie

Alcoholic liver disease in Poland – epidemiology and prognosis

Monika Pazgan-Simon, Justyna Janocha-Litwin,
Krzysztof Simon

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
I Oddział Zakaźny Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Monika Pazgan-Simon, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, I Oddział Zakaźny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. J. Gromkowskiego, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: monika.pazgan.simon@gmail.com

STRESZCZENIE

Alkohol etylowy w wielu regionach świata jest najczęstszym czynnikiem powodującym choroby wątroby, w tym alkoholowe zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, włóknienie i marskość wątroby. Ostre alkoholowe zapalenie wątroby i niewyrównana poalkoholowa marskość wątroby są obciążone wysoką śmiertelnością (ok. 50% w ostrym alkoholowym zapaleniu wątroby), a szacowany średni czas przeżycia od momentu rozpoznania w obydwu tych zespołach chorobowych wynosi ok. 1–2 lat. Ponadto alkoholowa choroba wątroby jest tylko częścią bardziej złożonego socjoklinicznego problemu, jakim jest choroba alkoholowa, inaczej zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu etylowego.

SŁOWA KLUCZOWE: alkohol etylowy, alkoholowa choroba wątroby, choroba alkoholowa.

ABSTRACT

Ethyl alcohol is in many parts of the world the most frequent cause of liver disease; including alcoholic hepatitis, steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. Acute alcoholic hepatitis and liver cirrhosis are associated with high mortality (about 50% in acute alcohol hepatitis), and the median survival time of patients with advanced liver cirrhosis can be as low as 1–2 years. Moreover the alcoholic liver disease or alcohol related liver disease is only part of broad socioclinical problem: alcoholic disease, alcohol use disorder.

KEY WORDS: ethyl alcohol, alcoholic liver disease, alcoholic disease.

WSTĘP

Pod względem chemicznym alkohol etylowy jest alkoholem monohydroksylowym, a więc prostym w budowie związkiem organicznym, bardzo często spotykanym w naszym życiu codziennym. Alkohol etylowy, zwany dalej alkoholem, jest jednocześnie używką, lekiem, rozpuszczalnikiem i środkiem konserwującym. Jego spożywanie jest elementem stylu życia, diety, zwyczajów kulturowych. Spożywany w niewielkich dawkach działa pobudzająco, odprężająco, powoduje spadek lęku i napięcia, wzmożenie zdolności umysłowych i fizycznych, zmiany postrzegania i zachowania. Spożywany nadmiernie i dłużej staje się toksyczny (różne postacie uszkodzeń wielonarządowych). Dawka 6–8 g/kg m.c. uważana jest za dawkę śmiertelną, jednak w tym zakresie istnieje duże zróżnicowanie rasowe i regionalne. Systematyczne nadużywanie

alkoholu z reguły prowadzi do nałogu i uzależnienia psychicznego i fizycznego, a ostatecznie zaburza funkcjonowanie w społeczeństwie, pracy, rodzinie. Ponadto jest związane z rozwojem ponad 200 chorób, m.in. chorób sercowo-naczyniowych, chorób przewodu pokarmowego, szczególnie wątroby i trzustki, w tym nowotworów tych narządów, sprzyja szerzeniu się chorób zakaźnych, w tym chorób wenerycznych, wirusowych zapaleń wątroby, zakażeń *herpesviridae*, HPV, HIV/AIDS, a także gruźlicy. Sprzyja też ujawnianiu się chorób psychicznych. Nadużywanie alkoholu przez kobiety w ciąży powoduje uszkodzenie płodu [1, 2].

CHOROBA ALKOHOLOWA WĄTROBY

Choroba alkoholowa wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD, współcześnie określana jako *alcohol related liver disease*) definiowana jest jako zespół objawów klinicz-

nych i zmian histopatologicznych w wątrobie związany z nadużywaniem alkoholu etylowego. Patologia wątroby współistnieje z czynnościowym i organicznym (o różnym stopniu zaawansowania) uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), peryferycznego układu nerwowego (PUN), trzustki, nerek, serca, naczyń i szeregu innych narządów i tkanek.

Alkoholowa choroba wątroby stanowi element złożonego zespołu klinicznego, jakim jest choroba alkoholowa (toksykomania alkoholowa, obecnie określana jako zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu etylowego – *alcohol use disorder* – AUD). Pojęcie AUD łączy problemy uzależnienia alkoholowego z opilstwem alkoholowym. Pacjent z chorobą alkoholową odczuwa silny, niezależny od woli, fizyczny i psychiczny przymus spożycia alkoholu. Jednocześnie traci kontrolę nad ilością spożywanego alkoholu, i to niezależnie od rodzaju napoju (problemem jest alkohol etylowy zawarty w napojach alkoholowych). Tolerancja ilości i jakości spożywanego alkoholu jest indywidualnie i rasowo zróżnicowana, jednak jego nadużywanie zwykle prowadzi (w różnym stopniu nasilenia pod względem ilościowym i jakościowym) do:

- zapalenia błony śluzowej przełyku i żołądka,
- choroby alkoholowej wątroby,
- uszkodzenia OUN (zespół majaczeniowy, halucynoz, zespół Korsakowa, encefalopatia Wernickego),
- uszkodzenia obwodowego układu nerwowego (polineuropatia i miopatia),
- niedożywienia i wręcz wyniszczenia, szczególnie u pacjentów z dokonaną marskością wątroby,
- ostatecznie do śmierci (dawka śmiertelna alkoholu u dorosłych to > 5 g/kg m.c., u dzieci > 3 g/kg m.c., choć występuje znaczne zróżnicowanie osobnicze, szczególnie u osób przewlekłe nadużywających alkoholu).

Ponadto choroba alkoholowa powoduje istotne problemy społeczne, rodzinne i socjalne [1–6].

POZYTYWNE DZIAŁANIE ALKOHOLU ETYLOWEGO

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że spożywanie alkoholu ma też pewne pozytywne skutki, ponieważ zmniejsza ogólną śmiertelność (dotyczy to osób „pijących umiarkowanie”, tzn. 9 standardowych drinków tygodniowo w przypadku kobiet i 12–14 w przypadku mężczyzn, standardowy drink to np. 355 ml piwa z 5% alkoholu). Zależność ta jest prawdziwa także po uwzględnieniu stylu życia, osobowości i stanu zdrowia. Umiarkowane picie redukuje ryzyko zachorowania na ponad 20 chorób, w tym osteoporozę i chorobę Parkinsona, a więc ma charakter lęku, poprawia funkcjonowanie śródbłona (co zmniejsza ryzyko

chorób układu krwionośnego), redukuje stres, pozytywnie wpływa na socjalizację, zmniejsza zawartość cukru we krwi i częstość peroksydacji lipidów. Alkohol w różnych stężeniach jest środkiem dezynfekcyjnym i konserwującym. Doguzowe iniekcje alkoholu, np. w raku wątrobowokomórkowym (*hepatocellular carcinoma* – HCC), są jednym ze sposobów postępowania terapeutycznego alternatywnego do termoablacji [1, 2, 6–9].

ETIOPATOGENEZA

Alkohol etylowy jest wyłącznym czynnikiem sprawczym choroby alkoholowej, niemniej inne substancje występujące w różnych gatunkach alkoholu mogą także negatywnie wpływać na organizm człowieka. Trzeba jednak podkreślić, że podstawowym związkiem toksycznym dla wątroby oraz innych organów jest nie sam alkohol etylowy, ale jego metabolit – aldehyd octowy. Spożyty alkohol, absorbowany do krwi z przewodu pokarmowego, nie może być zmagazynowany i w 90% ulega procesom metabolicznym w wątrobie, reszta zostaje wydalona z wydychanym powietrzem i moczem.

W wątrobie alkohol jest metabolizowany głównie przez dehydrogenazę alkoholową oraz enzymy mikrosomalne (mikrosomalny system oksydacji etanolu). Głównym produktem katabolicznym rozpadu alkoholu z udziałem dehydrogenazy alkoholowej jest aldehyd octowy, który jest następnie utleniany do octanu lub acetylo-CoA (pośredniczy NADH). Alkohol podwyższa potencjał oksydoredukcyjny wątroby, co prowadzi do upośledzenia metabolizmu cukrów, lipidów oraz pośrednio szeregu innych związków. Konsekwencje zróżnicowane: kwasica, hipoglikemia, hiperlipidemia i gromadzenie tłuszczów w wątrobie, ketonemia, zahamowanie syntezy białek, wzmożona peroksydacja lipidów. U alkoholików i ludzi nadużywających alkoholu często wykształcają się jednak istotne mechanizmy adaptacyjne [3–8].

EPIDEMIOLOGIA

Na ostatnim kongresie AASLD (Boston, USA, 2019) M. Balakrishan z Baylor College of Medicine w USA (prezentacja ustna) omówiła dane epidemiologiczne dotyczące chorób wątroby i przedstawiła problemy z precyzyjną oceną liczby pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby na świecie. Wiele z tych przypadków przebiega subklinicznie lub współistnieje z innymi chorobami, co często maskuje obraz współistniejącej choroby wątroby. Liczbę pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby na świecie szacuje się obecnie na 1,5 mld, przy czym większość jest konse-

kwencją niealkoholowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), ALD, zakażenia HBV czy HCV. Niestety liczba zgonów z powodu chorób wątroby wzrosła w ciągu ostatnich 40 lat dwukrotnie. Jednocześnie koszty opieki nad pacjentami z przewlekłymi chorobami wątroby tylko w USA wynoszą ok. 30 mld dolarów, a z marskością ponad 10 mld dolarów. Za najważniejsze przyczyny tak porażających danych epidemiologicznych autorka uważa:

- złe standardy opieki zdrowotnej w wielu regionach świata,
- objęcie programem szczepień przeciwko HBV ok. 35% noworodków (przy wyszczepialności 90%),
- znaczny wzrost liczby pacjentów przyjmujących dożylnie środki odurzające i podejmujących ryzykowne zachowania seksualne, szczególnie wśród mniejszości seksualnych (MSM), co powoduje wzrost liczby przypadków zakażenia HCV,
- wzrost liczby pacjentów z ALD w młodszych grupach wiekowych (np. USA, Chiny, ale też Dania),
- gwałtowny wzrost liczby pacjentów z NAFLD i jej konsekwencjami (np. Chiny, USA, Francja).

Ocenia się, że na całym świecie z powodu skutków nadużywania alkoholu cierpi obecnie ok. 237 mln mężczyzn i 46 mln kobiet, a choroba alkoholowa jest przyczyną 3,8% zgonów. W Europie (dane za 2016 r.) aż 58 mln osób nadużywa alkoholu (obecnie za takich uważa się mężczyzn spożywających > 40 g/dobę i kobiety spożywające > 20 g/dobę czystego alkoholu). Dotyczy to 14,8% mężczyzn i 3,5% kobiet (w Ameryce Północnej 11,5% mężczyzn i 5,1% kobiet). W przeliczeniu na jednego mieszkańca Europa ma najwyższe spożycie czystego alkoholu w świecie (11 l na mieszkańca > 15. roku życia). Nadużywanie alkoholu jest przyczyną 6,5% wszystkich zgonów w Europie (11% wśród mężczyzn i 1,8% wśród kobiet), częściej dotyczy to ludzi młodych (25% wśród mężczyzn i 10% wśród kobiet). Ostatnio śmiertelność z powodu alkoholowej choroby wątroby zmienia się w poszczególnych krajach: zmniejsza się w Austrii, Francji, Niemczech, Włoszech, Portugalii, Hiszpani, na Węgrzech i w Rumunii (we Francji spożycie zmniejszyło się z 19 l do 12, we Włoszech z 16 l do 7), natomiast zwiększa się w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Estonii, na Litwie, w Polsce i Rosji (w Polsce nastąpiło zwiększenie spożycia z 8 l do 11) [1, 10–12].

Według Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych większość społeczeństwa spożywa alkohol w różnych postaciach, a nadużywa ok. 4,4 mln osób, z tego 75% to mężczyźni. Liczbę alkoholików, czyli osób uzależnionych od alkoholu, ocenia się na 600–900 tys. Nadużycie alkoholu jest przyczyną 25% przyjęć do szpitali, niestety wciąż najczęstszą przyczyną wypadków drogowych, przemocy domowej

i zabójstw. Do tego głównym wzorcem spożywania alkoholu staje się jego jednorazowe wypijanie w dużych ilościach, tzw. *binge drinking*, a więc szczególnie szkodliwy sposób picia. Kolejnym problem, często pomijanym przy ocenie skutków nadużywania alkoholu, są jego interakcje z lekami. Polska zajmuje jedno z czołowych miejsc na świecie, jeśli chodzi o ilość przyjmowanych leków, a nasz rynek farmaceutyczny jest jednym z największych w Europie [13, 14].

ALKOHOL ETYLOWY A PIERWOTNY RAK WĄTROBY

W większości krajów alkohol jest jednym z 3–4 głównych czynników powodujących rozwój marskości wątroby ze wszystkimi typowymi, złożonymi konsekwencjami i powikłaniami, łącznie z pierwotnym rakiem wątroby. W jednym z badań prowadzonych we Francji, gdzie alkohol stanowi główną przyczynę marskości wątroby, stwierdzono, że roczna zapadalność na HCC wynosiła ok. 3%, bez statystycznej różnicy w zależności od dalszej konsumpcji alkoholu czy obecności zespołu metabolicznego. Jest więc nieco niższa niż w marskości pozapalnej (związanej z zakażeniem HBV i HCV). Oczywiście ryzyko rozwoju HCC wzrasta przy kumulacji czynników ryzyka i kofaktorów, np. marskość plus zakażenie HBV plus nadużywanie alkoholu (ryzyko wzrasta o ok. 1000 razy). Ponadto nadużywanie alkoholu prowadzi do dysbiozy w obrębie przewodu pokarmowego. Etanol i jego metabolity (kwas octowy, aldehyd octowy) mają niszczący wpływ na barierę jelitową. Toksyczne działanie etanolu powoduje zaburzenia w składzie bariery jelitowej poprzez przerywanie międzykomórkowych połączeń ścisłych (*tight junction* – TJ) oraz połączeń przylegających (*adherens junction* – AJ). Endotoksemia i zaburzenia w barierze jelitowej prowadzą do progresji ALD, rozwoju włóknienia i marskości wątroby, a w konsekwencji zwiększają ryzyko rozwoju HCC [15, 16].

POSTACIE KLINICZNE ALKOHOLOWEJ CHOROBY WĄTROBY

Wiele czynników predysponuje do rozwoju alkoholowej choroby wątroby, do najważniejszych należą:

- czynniki genetyczne (polimorfizm HLA, izoenzymy ADH i ALDH, CYP2E1, TNF),
- płeć żeńska,
- nieodpowiednia dieta (zarówno gorsze odżywianie, jak i nadmiar pokarmu),
- otyłość,
- współistniejące choroby wątroby, np. koinfekcja HCV czy HBV,
- sposób spożywania alkoholu:

- mężczyźni > 60–80 g/dobę przez wiele lat, ale kobiety > 20–40 g/dobę przez wiele lat,
- picie codzienne (5–7 dni w tygodniu) vs weekendowe (1–4 dni w tygodniu),
- liczba drinków (1 drink – 14 g alkoholu) – spożywanie < 14 drinków na tydzień vs 28–42 drinków na tydzień (HR = 2,33 M/3,49 K vs 6,98 M/6,2 K),
- typ spożywanego alkoholu – wino (mniejsze ryzyko!) vs piwo i mocniejsze alkohole,
- szczególnie whisky.

W poszczególnych krajach dopuszczalne prawnie dzienne spożycie alkoholu jest bardzo zróżnicowane, np.: na Fidżi – mężczyźni 4,3 drinka, kobiety 2,9 drinka, we Francji mężczyźni 2,1, kobiety 1,4, w Niemczech mężczyźni 1,7, kobiety 0,9, w Holandii mężczyźni 0,7, kobiety 0,7.

Obraz kliniczny choroby alkoholowej jest wybitnie zróżnicowany, a poszczególne jej stadia często nakładają się na siebie. W ostatnich rekomendacjach EASL zmieniła się też nomenklatura poszczególnych stadiów alkoholowej choroby wątroby. Pierwszą i najczęstszą postacią jest alkoholowe stłuszczenie wątroby (*alcoholic fatty liver disease* – AFLD), które może przejść w alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*alcoholic steatohepatitis*, obecnie *steatohepatitis due to ALD*), choć jest to pojęcie zasadniczo histopatologiczne. W przypadkach ostrych alkoholowe zapalenie wątroby (*alcoholic hepatitis* – niemniej z kolei pojęcie jest w trakcie redefinicji w kontekście pozostałych postaci alkoholowej choroby wątroby) nałożone na współistniejącą chorobę wątroby lub pojawiające się jako schorzenie pierwotne stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i może w krótkim czasie prowadzić do zgonu. W pozostałych przypadkach dochodzi do postępującego włóknienia wątroby (*liver fibrosis*, obecnie *fibrosis due to ALD*), a następnie do marskości poalkoholowej wątroby (*liver cirrhosis*, obecnie *cirrhosis due alcohol related liver disease*), z wysokim ryzykiem rozwoju pierwotnego HCC. Etiologię alkoholową należy zawsze podejrzewać u każdego pacjenta, szczególnie z przewlekłą chorobą wątroby, jednak wywiad chorobowy jest stosunkowo mało przydatny. Duży odsetek pacjentów wbrew informacjom rodziny lub bliskich zaprzecza nadużywaniu alkoholu (z praktyki własnej – częściej czynią to kobiety oraz pacjenci o wysokim statusie materialno-społecznym). Jednocześnie dla wielu osób, zwykle o niskim poziomie edukacji, codzienne picie piwa i wina nie jest nadużywaniem alkoholu [1, 2, 4, 6, 9].

Obraz kliniczny choroby wątroby związanej z nadużywaniem alkoholu zasadniczo nie różni się od obrazu innych chorób wątroby. Pacjenci z mało zaawansowaną ALD (szczególnie z poalkoholowym stłuszczeniem), rzadziej z dokonaną marskością, zwykle nie zgłaszają jakichkolwiek dolegliwości subiektywnych. Jednocześnie wyniki badania fizykalnego są takie same jak w różnych

stadiach choroby wątroby o innej etiologii, a więc nie ułatwiają określenia przyczyny. Pomocne lub jednoznacznie definiujące rozpoznanie są i powinny być wyniki badań laboratoryjnych, histopatologicznych, obrazowych (USG, NMR techniką PDFF) czy nieinwazyjne techniki oceny stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, np. elastografia techniką FibroScan. Istotnym postępem diagnostycznym są wprowadzane od kilku lat testy spożywania/nadużywania alkoholu (oczywiście poza oznaczaniem samego alkoholu we krwi) oparte na śladowo, choć długotrwale występujących w organizmie metabolitach alkoholu etylowego, np. ilościowa ocena stężenia metabolitów alkoholu we włosach, w tym estrów etylowych kwasów tłuszczowych (więcej informacji pod adresem: <http://www.soht.org>), ocena stężenia etyloglikuronidu i etylosulfidu w surowicy, fosfatydyloetanolu w krwi pełnej. Metody te umożliwiają precyzyjne monitorowanie uzależnienia od alkoholu, szczególnie w przypadku procedur i decyzji kwalifikujących do przeszczepiania wątroby u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby [1, 2, 17–21].

ROKOWANIE

Alkoholowe stłuszczenie wątroby nie stanowi zagrożenia życia, niemniej z nie do końca poznanych przyczyn może przejść – i to w różnym odsetku i czasie (oczywiście dalsze nadużywanie alkoholu przyspiesza progresję, natomiast całkowita abstynencja może wpłynąć, choć nie u wszystkich pacjentów, na redukcję stłuszczenia mięszu wątroby oraz zahamowanie progresji alkoholowej choroby wątroby) – w alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

Alkoholowe zapalenie wątroby, szczególnie jeśli nakłada się na współistniejącą chorobę wątroby, jest obarczone wysoką, prawie 50-procentową śmiertelnością w obserwacji 3-miesięcznej. Istnieje szereg skal pozwalających ocenić ryzyko zgonu u pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby (MELD, Madrey, GAHS, ABIC, Lille), co ułatwia postępowanie terapeutyczne. Zabiegiem ratującym życie może być przeszczepienie wątroby, jednak w większości ośrodków wymagany jest 6-miesięczny okres abstynencji. W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji wskazujących, że u niewielkiego odsetka spośród tych pacjentów wczesne przeszczepienie wątroby jest postępowaniem celowym, bezpiecznym i wysoce efektywnym.

POALKOHOLOWA MARSKOŚĆ WĄTROBY

U pacjentów z dokonaną alkoholową marskością wątroby niezależnie od abstynencji i leczenia (chyba że doszło do przeszczepienia wątroby) roczne ryzyko zgonu wynosi 30%, a 5-letnie aż 60%. Dalsze nad-

używanie alkoholu, przewlekły nikotynizm i choroby współistniejące istotnie zwiększają to ryzyko. Według innych statystyk ryzyko zgonu u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby (bez zdefiniowania stopnia zaawansowania) w obserwacji 5-letniej wynosi ok. 13%, natomiast u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i dokonaną marskością (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi 43%. Także u pacjentów z marskością większość programów przeszczepowych wymaga 6-miesięcznego okresu abstynencji przed wpisaniem na listę. Natychmiastowe wpisanie na listę oczekujących na przeszczep (bez okresu obserwacji) nie jest lepszym postępowaniem niż leczenie zachowawcze u pacjentów w klasie B wg skali Childa. Problem przestrzegania 6-miesięcznego okresu abstynencji przed przeszczepianiem wątroby u pacjentów w terminalnej fazie choroby wątroby (ostra niewydolność wątroby, brak skuteczności 7-dniowej farmakoterapii u pacjentów z alkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, marskością wątroby w stadium C wg klasyfikacji CPT czy HCC spełniającym kryteria kwalifikacji do LTR, ale nieprzestrzegających abstynencji) jest nie tylko problemem klinicznym, lecz także etycznie-moralnym, również w aspekcie ograniczeń dostępności wątroby nadających się do przeszczepienia. Nawrót do alkoholizmu obserwuje się aż u 33–55% pacjentów z tej grupy poddanych LTR. Częściej też obserwuje się u nich choroby układu sercowo-naczyniowego niż w grupie poddanej przeszczepieniu z innych przyczyn (8% vs 5,3%). Niemniej wyniki LTR osób, które utrzymały abstynencję, są wysoce zachęcające: przeżycie roczne – 84%, 3-letnie – 78%, 5-letnie – 73%, 10-letnie – 58%. Wyniki są zatem lepsze niż u pacjentów zakażonych HBV, HCV czy z marskością kryptogenną [22–26].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-81.
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primeres* 2018; 4: 16.
3. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanism of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 231-42.
4. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 445-56.
5. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res* 2017; 38: 147-61.
6. Rusyn I, Bataller R. Alcohol and toxicity. *J Hepatol* 2013; 59: 387-8.
7. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut* 2012; 61: 150-9.
8. Rutkowska M. Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje alkoholu etylowego z lekami. W: *Postępy i kontrowersje w farmakoterapii*. Książczyzna D (red.). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2018; 107-26.
9. Simon K, Pazgan-Simon M, Janocha-Litwin J. Alkoholowa choroba wątroby. W: *Zaawansowane choroby wątroby*. Patofizjologia, obraz kliniczny, leczenie. Pazgan-Simon M, Simon K (red.). Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2019; 65-76.
10. Epidemiologia chorób wątroby (Boston ASSLD November 9, 2019). Materiały z Kongresu AASLD Boston, USA, 2019.
11. WHO. Global status report on alcohol and health 2018, https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
12. Alcohol in Europe – Public Health Perspective: Report summary. Anderson P, Baumberg B. <https://doi.org/10.1080/09687630600902477>
13. <https://www.fly4free.pl/ile-pijemy-ranking-narodow-polska-daleko/Ile-pijemy?Ranking-narodow!Nie-jest-ze-Polska-daleko>.
14. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015; 62: 1061-7.
15. West J, Card TR, Aithal GP, et al. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 983-90.
16. Teschke R, Zhu Y. Opinion: intestinal microbiome, endotoxins, cytochrome P450 2E1, and the gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterol Dig Syst* 2019; 6: 66-7.
17. Masson S, Emmerson I, Henderson E, et al. Clinical but non histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver diseases. *Liver Int* 2014; 34: 235-42.
18. Kummer N, Lambert WE, Samyn N, et al. Alternative sampling strategies for the assessment of alcohol intake of living persons. *Clin Biochem* 2016; 49: 1078-91.
19. Brevet M, Grignon P, Lion S, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1188-98.
20. Crunelle CL, Yegles M, van Nuijs ALN, et al. Hair ethyl glucuronide levels as marker for alcohol use and abuse. A review of the current state of the art. *Drug Alcohol Depend* 2014; 134: 1-11.
21. Walther L, Hannson T, Anderson A, et al. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 2200-08.
22. Lucey MR, Rice JP. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis crosses the Atlantic. *Am J Transplant* 2016; 16: 739-40.
23. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016; 100: 981-7.
24. Stroh G, Rossel T, Dong F, et al. Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public view and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1598-604.
25. Donckier V, Lucidi V, Gustot T, et al. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J Hepatol* 2014; 60: 866-71.
26. Faure S, Herero A, Jung B, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012; 57: 306-12.

PRACA POGLĄDOWA

Powikłania wątrobowe żywienia pozajelitowego i rola żywienia drogą przewodu pokarmowego

Hepathological complications of parenteral nutrition and implications of enteral nutrition

Karolina Dąbrowska^{1,2}, Karolina Ptaszyńska^{1,2},
Zuzanna Zaczek^{1,2}, Krystyna Majewska¹,
Jacek Sobocki¹

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego, Centrum
Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: Jacek Sobocki, Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, e-mail: jsobocki@mp.pl

STRESZCZENIE

Żywienie pozajelitowe jest stosowane u milionów pacjentów na całym świecie. Jest to terapia ratująca życie, jednak wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, w tym z uszkodzeniem wątroby. Powodów zaburzeń pracy wątroby może być wiele, m.in. nawracająca sepsa odcewnikowa, niewystarczające spożycie doustne i przerost bakterii jelitowych oraz przyczyny związane z żywieniem pozajelitowym, takie jak nadmiar kalorii, nadmiar tłuszczu lub węglowodanów oraz niedobory innych składników odżywczych. Istotne jest regularne monitorowanie parametrów wątrobowych i szybkie przeciwdziałanie zaburzeniom. Nie ma obecnie wytycznych wskazujących rutynowe postępowanie w celu uniknięcia choroby wątroby związanej z niewydolnością jelit.

SŁOWA KLUCZOWE: żywienie pozajelitowe, choroba wątroby związana z niewydolnością jelit, uszkodzenie wątroby związane z żywieniem pozajelitowym, choroba wątroby.

ABSTRACT

Parenteral nutrition is a life-saving therapy used worldwide. However it may cause significant side effects, including liver injury. Several factors may induce liver dysfunction: sepsis, insufficient oral intake and intestinal hyperplasia testing, and PN-related such as excess of calories or carbohydrates and nutrient deficiencies. Monitoring of biochemical parameters related to liver function is mandatory.

KEY WORDS: parenteral nutrition, intestinal failure associated liver disease, parenteral nutrition associated liver disease, liver disease.

WSTĘP

Żywienie pozajelitowe (*parenteral nutrition* – PN) to terapia ratująca życie stosowana zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i w programie żywienia pozajelitowego w domu (*home parenteral nutrition* – HPN). Na całym świecie pozostaje standardowym narzędziem dostarczania składników odżywczych noworodkom, dzieciom i dorosłym. Polega na podaży energii (w postaci węglowodanów i tłuszczu), białka, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną. Jest to podstawowy sposób leczenia pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością jelit, gdy nie-

możliwe jest dostarczenie niezbędnych składników odżywczych drogą enteralną [1]. Niewydolność jelit może być spowodowana wadami wrodzonymi, na przykład zarośnięciem jelit, lub nabytymi nieprawidłowościami: niedrożnością przewodu pokarmowego, martwiczym zapaleniem jelit, aktywną nieswoistą chorobą jelit, skrętem jelit, wysoko wydzielającą przetoką lub zakrzepicą krezki. Zastosowanie szczegółowego protokołu aseptycznego w opiece nad dostępem do żył centralnych zapewnia bezpieczeństwo pacjenta i pozwala na uzyskanie długoterminowych wyników leczenia [1, 2].

Żywienie pozajelitowe wiąże się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań: m.in. hiperglikemii, dys-

elektrolitemii, zakażenia odcewnikowego, uszkodzenia wątroby. Pacjenci otrzymujący PN mogą cierpieć na poważną cholestazę spowodowaną zaburzeniem wydzielania hepatocytu w kacie żółciowym w wyniku przeładowania streolami. Wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań może zapobiec ich trwałym skutkom. W przypadku krótkoterminowego PN w warunkach szpitalnych badania kontrolne wykonywane są 2–3 razy w tygodniu, natomiast w przypadku przewlekłego PN pacjenci powinni być poddawani kontroli przez 1–2 tygodnie po wypisaniu ze szpitala, a następnie co najmniej raz na 3 miesiące. Ograniczone dowody nie wykazały zwiększonego odsetka powikłań u osób badanych rzadziej, chociaż częstość wizyt kontrolnych należy ustalać indywidualnie, w zależności od stabilności klinicznej i potrzeb pacjenta [1–3].

USZKODZENIE WĄTROBY

W pierwszych latach stosowania PN za główne powikłanie uznano uszkodzenie wątroby i dróg żółciowych. Peden i wsp. w 1971 r. jako pierwsi opisali ciężką cholestazę u niemowlęcia, które otrzymywało całkowite żywienie pozajelitowe (*total parenteral nutrition* – TPN) przez 2,5 miesiąca i zmarło z powodu niewydolności wątroby [4].

Uszkodzenie wątroby związane z żywieniem pozajelitowym (*parenteral nutrition associated liver disease* – PNALD) może się rozwinąć w ciągu kilku-nastu dni żywienia w szpitalu lub wielu lat żywienia w domu [5–7], jego stopień zależy od czasu działania czynnika uszkadzającego. Uszkodzenie wątroby może objawiać się jedynie wzrostem stężenia transaminaz, γ -glutamylotransferazy (GGTP) i bilirubiny lub zmianami morfologicznymi w postaci stłuszczenia, zwłóknienia i marskości. Na rozwój PNALD wpływa nie tylko PN, lecz także szereg innych czynników związanych z tą terapią lub towarzyszących, np. niewydolność jelit (IF) i związane z nią powikłania [8]. Choroba wątroby związana z niewydolnością jelit (*intestinal failure associated liver disease* – IFALD) jest definiowana jako uszkodzenie wątroby w wyniku jednego lub więcej czynników związanych z niewydolnością jelit i jest pojęciem szerszym niż PNALD. Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu zaleca, aby rozpoznanie IFALD odnosiło się do uszkodzenia wątroby w wyniku jednego lub więcej czynników związanych z IF, w tym PN występującego przy braku innej pierwotnej patologii miąższowej wątroby (np. wirusowe lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby), innych czynników hepatotoksycznych (np. alkohol, narkotyki) lub niedrożności dróg żółciowych [9].

ROZPOZNANIE

Diagnoza u dorosłych opiera się przede wszystkim na eliminacji innych przyczyn uszkodzenia wątroby. Obraz kliniczny może obejmować jeden lub więcej z poniższych objawów: żółtaczką, stłuszczenie wątroby, kamica żółciowa, zwłóknienie wątroby. Nieleczona PNALD prowadzi do poważnych konsekwencji, takich jak marskość wątroby i jej niewydolność oraz związane z nią powikłania: nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, splenomegalia, encefalopatia wątrobową. Brak leczenia prowadzi do śmierci w ciągu 6 miesięcy [10].

Kryteria rozpoznania IFALD i PNALD obejmują: cholestazę i utrzymujące się podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych, bilirubiny sprzężonej i fosfatazy alkalicznej oraz GGTP $\geq 1,5$ powyżej górnej granicy normy, która utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy u dorosłych i przez co najmniej 6 tygodni u dzieci [11, 12].

Nieprawidłowy obraz mikroskopowy wątroby nie jest konieczny do rozpoznania IFALD, a decyzja o wykonaniu biopsji wątroby powinna być podejmowana indywidualnie [5, 9]. Z uwagi na ryzyko biopsja wątroby nie powinna stanowić elementu rutynowego monitorowania, chociaż może być stosowana w wybranych przypadkach [9, 13].

Badanie biochemicznych wskaźników czynności wątroby jest standardem monitorowania bezpieczeństwa PN zarówno w szpitalu (minimum raz na tydzień), jak i w warunkach domowych (minimum raz na 3 miesiące). Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z nieprawidłowymi i stopniowo pogarszającymi się wynikami. Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy powinno skłonić do dalszych badań w celu wykluczenia współistniejących infekcji, a także chorób dróg żółciowych. W przypadku narastania nieprawidłowości w badaniach biochemicznych konieczne jest pilne przeprowadzenie diagnostyki obrazowej (ultrasonografia i cholangiopankretografia rezonansu magnetycznego), aby wykluczyć niedrożność dróg żółciowych [9, 13] oraz zidentyfikować i wyeliminować przyczynę zaburzeń.

W badaniu Sasdelli i wsp. zakres częstości występowania objawów IFALD u dorosłych wynosił 5–15% dla cholestazy, 17–43% dla stłuszczenia i 10–20% dla zwłóknienia [14]. W innym badaniu tych samych autorów wśród pacjentów stosujących HPN wykazano występowanie przewlekłej cholestazy u 7% badanych, stłuszczenia wątroby u 27–90% i zwłóknienia u 2–5%, chociaż wynik był uzależniony od zastosowanych kryteriów diagnostycznych [15]. W badaniu Luman i wsp. wykazano, że 39% pacjentów z niewydolnością jelit miało podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej [13].

Charakterystycznymi cechami IFALD są cholestaza i stłuszczenie. Cholestaza występuje częściej u niemowląt, a stłuszczenie i stłuszczeniowe zapalenie wątroby – u starszych dzieci i dorosłych. Niemowlęta mają zwykle szybszą progresję do zwłóknienia i marskości wątroby. Przebieg PNALD u hospitalizowanych dorosłych otrzymujących krótkotrwałe PN różni się od przebiegu u pacjentów, którzy są leczeni długo- trwale PN. W przypadku długotrwałego żywienia pozajelitowego PNALD objawia się głównie przewlekłym uszkodzeniem wątroby i może prowadzić do ciężkiego zwłóknienia i przewlekłej niewydolności wątroby, podczas gdy PNALD w krótkotrwałym PN jest zwykle ostra i może być odwracalna po odstawieniu PN [16].

CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO USZKODZENIA WĄTROBY ZWIĄZANEGO Z ŻYWIENIEM POZAJELITOWYM

W piśmiennictwie opisano wiele czynników, które mają wpływ na występowanie PNALD i IFALD (ryc. 1). Są wśród nich sepsa, niewystarczające do prawidłowego funkcjonowania wątroby spożycie doustne i przerost bakterii jelitowych. Druga grupa to czynniki związane z mieszanią żywności, takie jak nadmiar kalorii, nadmiar tłuszczu, nadmiar węglowodanów i niedobory niektórych składników odżywczych [16]. Niedobory choline, karnityny i tauryny są związane z zaburzeniami czynności wątroby, a przekarmienie

glukozą i lipidami, zwłaszcza na bazie oleju sojowego (wykazują działanie prozapalne), może prowadzić do ostrego lub przewlekłego uszkodzenia wątroby [9].

Warto zauważyć, że zespół krótkiego jelita wiąże się z występowaniem przewlekłej cholestazy i/lub zwłóknienia wątroby, natomiast zachowanie pasażu przez okrężnicę zmniejsza ryzyko cholestazy [9].

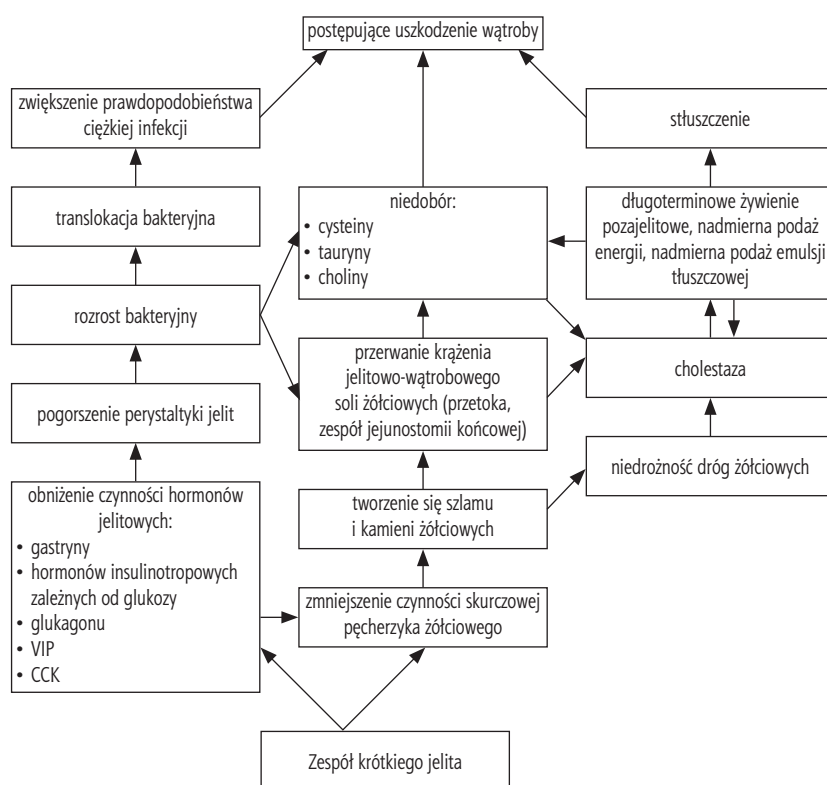
Sepsa

Incydenty sepsy są jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju PNALD. Najczęstszym źródłem zakażenia jest linia żylna. Każdy epizod septyczny wiąże się ze 3,2-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia PNALD [17].

Sepsa może skutkować uwalnianiem endotoksyny, która hamuje transportery kwasów żółciowych (BA) w wątrobie i powoduje cholestazę [18].

Brak żywienia dojelitowego

Brak żywienia dojelitowego może prowadzić do atrofii błony śluzowej, rozrostu flory bakteryjnej przewodu pokarmowego i zwiększonej przepuszczalności jelit. Przyczynia się to do translokacji bakteryjnego lipopolisacharydu, związku hepatotoksycznego, który powoduje uszkodzenie wątroby poprzez aktywację receptorów toll-podobnych i produkcję endotoksyn, sprzyja stanom zapalnym i fibrogenezie [5, 7].



RYCINA 1. Mechanizm uszkodzenia wątroby u pacjentów z zespołem krótkiego jelita

Zmiany w mikrobiomie

Mikrobiom jelitowy wykazuje zmniejszenie różnorodności bakteryjnej przy większej obfitości *Proteobacteria* i *Lactobacillus*. Proteobakterie są związane ze stłuszczeniem i zwłóknieniem wątroby. *Lactobacillus* również wiąże się z biegunką, kwasicą mleczanową i stłuszczeniem, które uważa się za spowodowane nadmierną dekonjugacją BA [13, 18, 19].

Kwasy tłuszczowe

Istotne znaczenie ma rodzaj podawanego w mieszaninie tłuszczu. Kwas tłuszczowy omega-6 może inicjować lub nasilać stan zapalny poprzez aktywację komórek Kupffera. Może być metabolizowany do prozapalnych eikozanoidów, takich jak prostaglandyny i leukotrieny. Fitosterole działają jako antagoniści jądrowych receptorów żółciowych i spowalniają transport kwasów żółciowych w hepatocycie. Sprzyja to pojawieniu się cholestazy oraz tworzeniu kamieni żółciowych [16].

Źródłami lipidów w emulsjach tłuszczowych są olej sojowy, olej z oliwek, olej kokosowy i olej rybi. W badaniach częstość występowania PNALD nie różniła się istotnie u pacjentów otrzymujących 20% roztwór lipidów Clinoleic[®] i SMOF[®]. Emulsje tłuszczowe na bazie oleju rybiego mają działanie ochronne na wątrobę w przebiegu PNALD. Olej rybi jest bogatym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) n-3, ma niższą zawartość fitosteroli, a wyższą α -tokoferolu. Ponadto zawiera on wysokie stężenia kwasów dokozaheksaenowego (DHA) i eikozapentaenowego (EPA), które mają działanie przeciwzapalne – immunosupresyjne. W ostatnich latach emulsje z dodatkiem n-3 PUFA zyskały popularność. Stosowane są również w celu odwrócenia zaburzeń wątrobowych w HPN [20].

Niedożywienie

Pacjenci niedożywieni są bardziej narażeni na niedobory składników odżywczych, które mogą być jedną z przyczyn PNALD, ponieważ niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych (EFAD) może prowadzić do upośledzenia tworzenia lipoprotein i wydzielania triglicerydów z wątroby, co powoduje stłuszczenie wątroby [16]. Ważną rolę w metabolizmie lipidów odgrywają również karnityna, cholina i tauryna. Sugeruje się, że biosynteza choliny różni się w zależności od tego, czy metionina jest podawana w sposób parenteralny, czy przechodzi przez żyłę wrotną do wątroby. Dodanie choliny do mieszanek odżywczych powoduje jednak uzupełnienie niedoborów. Zaobserwowano również niedobory tauryny u chorych żywionych przewlekle pozajelitowo.

U starszych niemowląt i dorosłych ten aminokwas również jest syntezowany z metioniny z udziałem enzymu cystationazy. Dlatego niedobór tauryny częściej obserwowany jest u noworodków żywionych parenteralnie, u których ta synteza jest ograniczona [7].

U pacjentów poważnie niedożywionych lekarze muszą zachować ostrożność i intensywnie monitorować PNALD.

Węglowodany

Nadmiar węglowodanów stymuluje wydzielanie insuliny i hamuje utlenianie mitochondrialnych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do stłuszczenia wątroby. Należy unikać nadmiernej ilości węglowodanów i rozważyć podanie ich w ilościach mniejszych niż 4 g/kg m.c./dobę [16, 21]. O maksymalnej podaży węglowodanów decyduje ostatecznie limit metaboliczny wyliczony na podstawie dobowego profilu glikemii.

Ciągły wlew mieszaniny odżywczej przekraczającej limity metaboliczne powoduje hiperinsulinemię, która predysponuje do lipogenezy i stłuszczenia wątroby. W takiej sytuacji przerwanie infuzji TPN, na ok. 8 godzin w ciągu doby reguluje stężenie insuliny i redukuje transaminazy [22]. Mieszaninę żywieniową należy komponować w taki sposób, aby nie powodowała zaburzeń metabolicznych i mogła być bezpiecznie toczona 24 godziny na dobę, utrzymując stan homeostazy i wspierając walkę z chorobą u pacjentów hospitalizowanych. U pacjentów żywionych pozajelitowo w domu okres przetwarzania PN może być skrócony do 16 godzin. Dalsze skracanie wlewu i jego przyspieszanie znacząco zwiększa ryzyko PNALD.

Zmiany w krążeniu jelitowo-wątrobowym

Zmiany w krążeniu jelitowo-wątrobowym BA prowadzą do zaburzenia sygnalizacji receptora farnezoidu X (FXR)/czynnika wzrostu fibroblastów-19 (FGF19). Sygnalizacja FXR/FGF19 zapewnia negatywne sprzężenie zwrotne dla syntezy BA w wątrobie, kontroluje import i wypływ BA w wątrobie oraz utrzymuje przepuszczalność jelit. Występuje również zmniejszenie wydzielania cholecystokininy, co skutkuje gromadzeniem się żółci, niekamicznym zapaleniem pęcherzyka żółciowego, a następnie niedrożnością dróg żółciowych z bezpośrednią toksycznością dla hepatocytów [23].

Wcześniactwo

Wcześniaki z niską masą urodzeniową mają wysoką zapadalność na IFALD, przy czym najwięcej przypadków występuje u niemowląt urodzonych przed 34. tygodniem ciąży i ważących poniżej 2 kg. Wyni-

ka to z niedojrzałości wątroby, zmniejszonej puli soli żółciowych, zmniejszonego wychwytu wątrobowego i syntezy soli żółciowych oraz zmniejszonego krążenia jelitowo-wątrobowego [24, 25].

OBRAZ MIKROSKOPOWY

W przypadku IFALD nie wyróżniono specyficznych zmian histologicznych. Najczęściej opisywane w piśmiennictwie zmiany obserwowane są u niemowląt. W tym wypadku zwykle występuje cholestaza, często w postaci cholestazy kanałowej. Inne powiązane objawy obejmują obturację dróg żółciowych z reakcją przewodową i rozszerzaniem się włókien wrotnych, co może stosunkowo szybko prowadzić do marskości żółciowej. Zgłaszano również rzadkie przypadki raka wątrobowokomórkowego. U dorosłych częściej obserwuje się stłuszczenie i stłuszczeniowe zapalenie wątroby [1, 9, 18].

Nieprawidłowa histologia wątroby nie jest konieczna do rozpoznania IFALD. Decyzję o wykonaniu biopsji wątroby należy zawsze rozważać indywidualnie. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których utrzymuje się nieprawidłowy wynik bilirubiny sprzężonej bez cholestazy w badaniu radiologicznym oraz u których utrzymuje się bądź nasila hiperbilirubinemia [9, 18].

LECZENIE

W celu zminimalizowania prawdopodobieństwa rozwoju i progresji IFALD należy podjąć następujące działania:

- zapobieganie i niezwłoczne leczenie sepsy,
- unikanie środków hepatotoksycznych, w tym leków i alkoholu,
- próby zachowania jak najdłuższego jelita i/lub utrzymanie ciągłości okrężnicy (zabiegi rekonstrukcyjne przewodu pokarmowego),
- utrzymanie żywienia enteralnego (jeśli to możliwe),
- utrzymanie stałego wlewu PN całodobowo,
- unikanie przekarmiania i ograniczenie podaży lipidów w ilości przekraczającej limity metaboliczne [9].

U pacjentów leczonych w szpitalu najlepszym sposobem uniknięcia PNALD jest przejście na żywienie drogą przewodu pokarmowego tak szybko, jak to możliwe. U większości pacjentów w programie HPN jest to terapia ratująca życie i rezygnacja z niej oznaczałaby dla nich śmierć. W takiej sytuacji należy zadbać, aby podawana mieszanina była zindywidualizowana i jak najlepiej dostosowana do potrzeb pacjenta. Badania potwierdzają zasadność stosowania emulsji lipidowych na bazie oleju rybiego w preparatach TPN w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i progresji PNALD.

Emulsja lipidowa na bazie oleju rybiego o wysokim stężeniu kwasów tłuszczowych omega-3, wykazała działanie protekcyjne i odwrócenie uszkodzenia wątroby w modelach zwierzęcych i u ludzi [26]. W Boston's Children Hospital opublikowano wyniki uzyskane u 60 pacjentów, u których w wyniku zastosowania oleju rybiego uzyskano ustąpienie cholestazy mierzonej za pomocą bilirubiny bezpośredniej w surowicy [9, 18, 27]. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie schematów bez lipidów w leczeniu IFALD [9, 18, 28]. Lipidy są niezbędnym do funkcjonowania organizmu źródłem energii, składnikiem budulcowym (np. błon komórkowych) oraz uczestniczącym w procesach regulatorowych (np. zapalnych).

Zmiany w składzie diety, suplementacja lub wprowadzenie modyfikacji diety mogą być pomocne w przeciwdziałaniu PNALD. Regularna stymulacja przepływu żółci u pacjentów żywionych doustnie lub dojelitowo działa ochronnie na pęcherzyk i drogi żółciowe. Regularne spożywanie nawet minimalnych ilości pokarmów (żywienie troficzne) zmniejsza ryzyko atrofii błony śluzowej jelita i rozwoju patogennej flory bakteryjnej [29]. W takich przypadkach zastosowanie znajdują również probiotyki, które częściowo przywracają mikroflorę jelitową, zmniejszają ryzyko translokacji i poprawiają barierę jelitową [7]. Należy pamiętać o specyficzności szczepów bakteryjnych oraz zastosowaniu odpowiedniej dawki.

Nie ma obecnie wytycznych dotyczących rutynowego postępowania w celu uniknięcia rozwoju IFALD. Działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia IFALD to:

- optymalizacja żywienia enteralnego,
- zminimalizowanie prawdopodobieństwa przekarmienia kalorycznego,
- zachowanie odpowiednich proporcji kwasów omega-3 do omega-6,
- ograniczenie strat z przewodu pokarmowego [9].

PODSUMOWANIE

Zaleca się rutynowe wykonywanie testów czynności wątroby co najmniej raz na 3 miesiące. Pacjenci wykazujący nieprawidłowości w parametrach czynności wątroby powinni być badani zgodnie ze standardowymi wytycznymi, z badaniami radiologicznymi w celu wykluczenia przyczyny strukturalnej [9, 13]. Inne czynniki sprawcze, w tym posocznice, również należy przeanalizować i wykluczyć na podstawie oceny klinicznej i serologicznej [9, 13].

Jeśli niewydolność wątroby i jelit stale postępuje, występuje zwłóknienie wątroby lub jawna niewydolność, należy przemyśleć leczenie operacyjne i możliwość wykonania przeszczepu [9, 13].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, et al. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury. *Nutr Clin Pract* 2020; 35: 63-71.
2. Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego Dojelitowego i Metabolizmu. Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica, Kraków 2014.
3. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 171-80.
4. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78: 180-1.
5. Jain AK, Teckman JH. Newly identified mechanisms of total parenteral nutrition related liver injury. *Adv Hepatol* 2014; 621380.
6. Karwowska K, Kunecki M, Zmarzły A (red.). Domowe żywienie pozajelitowe. Continuo, Wrocław 2015.
7. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 586-93.
8. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral nutrition-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. *Hepatology* 2006; 4: 9-19.
9. Lal S, Pironi L, Wanten G, et al. Clinical approach to the management of intestinal failure associated liver disease (IFALD) in adults: a position paper from the home artificial nutrition and chronic intestinal failure special interest group of ESPEN. *Clin Nutr* 2018; 37: 1794-7.
10. Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev* 2010; 86: 683-7.
11. Beath SV, Kelly DA. Total parenteral nutrition-induced cholestasis: prevention and management. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 159-76.
12. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, et al. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 272-83.
13. Dibb M, Lal S. Monitoring long-term parenteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 119-25.
14. Sasdelli AS, Agostini F, Pazzeschi C, et al. Assessment of intestinal failure associated liver disease according to different diagnostic criteria. *Clin Nutr* 2019; 38: 1198-205.
15. Sasdelli AS, Pironi L. Intestinal failure-associated liver disease. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 279-91.
16. Lakananurak N, Tienchaib K. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in hospitalized adults: a prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 34: 81-6.
17. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. *Nutrition* 2012; 29: 356-8.
18. Meyerson C, Naini BV. Something old, something new: liver injury associated with total parenteral nutrition therapy and immune checkpoint inhibitors. *Hum Pathol* 2020; 96: 39-47.
19. Cahova M, Bratova M, Wohl P. Parenteral nutrition-associated liver disease: the role of the gut microbiota. *Nutrients* 2017; 9: 987.
20. Bharadwaj S, Gohel T, Deen OJ. Fish oil-based lipid emulsion: current updates on a promising novel therapy for the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 2: 110-4.
21. Gabe SM, Culkin A. Abnormal liver function tests in the parenteral nutrition fed patient. *Frontline Gastroenterol* 2010; 1: 98-104.
22. Abu-Wasel B, Molinari M. Liver disease secondary to intestinal failure. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 968357.
23. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130: 70-7.
24. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 604-6.
25. Mullick FG, Moran CA, Ishak KG. Total parenteral nutrition: a histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Mod Pathol* 1994; 7: 190-4.
26. Venick RS, Calkins K. The impact of intravenous fish oil emulsions on pediatric intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 306-11.
27. Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395-402.
28. Gura KM, Lee, Valim SC, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008; 121: e678-86.
29. Bielawska B, Allard JP. Parenteral nutrition and intestinal failure. *Nutrients* 2017; 9: 466.

ISSN 1730-5039



9 771730 503017