

lek. Jakub Franke

***Predyktory przeżycia u pacjentów poddawanych termoablacji
mikrofalowej przerzutów raka jelita grubego do wątroby***

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

Promotor: Prof. dr hab. Andrzej Cieszanowski

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Grzegorz Rosiak

II Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Streszczenie w języku polskim

Rak jelita grubego (CRC) należy do najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie i stanowi istotny problem zdrowotny również w Polsce. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu, znaczna liczba pacjentów rozwija przerzuty odległe, które najczęściej lokalizują się w wątrobie. Leczenie pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby (CLM) wymaga spersonalizowanego podejścia. Chociaż przez długi czas leczenie chirurgiczne pozostawało złotym standardem, obecnie coraz większą rolę odgrywają techniki małoinwazyjne, takie jak przezskórna termoablacja mikrofalowa (MWA), zwłaszcza u pacjentów z chorobą oligometastatyczną.

Od dawna próbowano zidentyfikować kliniczne i laboratoryjne czynniki prognostyczne u pacjentów onkologicznych, które mogłyby przewidywać całkowity czas przeżycia (OS) oraz miejscową kontrolę. Badane biomarkery mogą obejmować bezpośrednie markery związane z nowotworem, na przykład antygen karcynoembrionalny (CEA) w przypadku raka jelita grubego oraz pośrednie, do których zaliczyć można wskaźniki aktywności układu immunologicznego wyliczane z rutynowych badań krwi – takie jak stosunek limfocytów do monocytów (LMR), neutrofili do limfocytów (NLR), płytek krwi do limfocytów (PLR) oraz stosunek albumin do globulin (AGR). Choć ich wartość prognostyczna była oceniana u pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA), niewiele badań skupia się na ich roli w przypadku pacjentów leczonych metodą MWA z powodu CLM.

Niniejsza rozprawa stanowiąca cykl publikacji, analizuje potencjał prognostyczny prostych biomarkerów z krwi obwodowej u pacjentów z CLM poddanych termoablacji mikrofalowej. Przedstawia również aktualny stan wiedzy na temat skuteczności, bezpieczeństwa oraz czynników wpływających na przeżycie całkowite i czas przeżycia wolnego od progresji miejscowej.

Franke J, Rosiak G, Milczarek K, Konecki D, Wnuk E, Cieszanowski A. Biomarkers of Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Percutaneous Microwave Ablation. Cancers 2025, 17, 1112.

W tym badaniu oceniono wartość prognostyczną łatwo dostępnych biomarkerów z krwi obwodowej u 57 pacjentów z CLM leczonych MWA. Analiza obejmowała poziom CEA, gęstość CEA (wartość CEA w odniesieniu do objętości zmian), a także wskaźniki NLR, LMR, PLR i AGR. Wyznaczono istotne wartości progowe dla poszczególnych wskaźników i wykorzystano je w analizie jednoczynnikowej i wieloczynnikowej.

Podwyższone stężenie CEA, wysoka gęstość CEA oraz zwiększony LMR były związane z krótszym całkowitym czasem przeżycia, natomiast wyższe wartości NLR i lewostronna lokalizacja guza pierwotnego korelowały z lepszymi wynikami leczenia. W analizie wieloczynnikowej istotnie statystycznie pozostały jedynie poziom CEA, NLR i lokalizacja guza pierwotnego, podczas gdy LMR stracił niezależną wartość prognostyczną. Najsilniejszym negatywnym czynnikiem prognostycznym okazał się poziom CEA > 29,1 ng/mL (HR = 4,10). Z kolei wartość NLR > 2,05 miała działanie ochronne (HR = 0,29), a nowotwory lewostronne wiązały się z lepszym przeżyciem (HR = 0,25). Wyniki te podkreślają znaczenie prostych biomarkerów oraz markerów nowotworowych w prognozowaniu przeżycia.

Franke J, Rosiak G, Konecki D, Milczarek K, Cieszanowski A.

Technical Aspects, Methodological Challenges and Factors Predicting Outcome of Percutaneous Ablation for Colorectal Liver Metastases. Pol J Radiol. 2025;90:279–285.

Artykuł ten stanowi przegląd literatury dotyczącej technicznych, klinicznych i biologicznych czynników wpływających na wyniki przezskórnej ablacji przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Zestawiono ze sobą metody RFA, MWA oraz nieodwracalną elektroporację (IRE), wskazując ich zalety i ograniczenia, kładąc nacisk na metody termoablacji, z racji ich powszechniejszego stosowania. Choć MWA wykazuje pewne przewagi techniczne nad RFA, to efekty kliniczne – w zakresie miejscowej progresji i całkowitego przeżycia – są generalnie porównywalne.

Kluczowym czynnikiem skutecznej kontroli miejscowej jest uzyskanie odpowiedniego marginesu ablacyjnego. Badania jednoznacznie wskazują, że margines ≥ 5 mm, a najlepiej > 10 mm, znacząco obniża ryzyko wznowy. Wprowadzenie oprogramowania do trójwymiarowej oceny marginesu ablacji zwiększa precyzję oceny doszczętności zabiegu w porównaniu do tradycyjnej oceny 2D metodą „na oko”, polegającej na porównaniu obrazów przed i po

zabiegu. Dodatkowo zaawansowane techniki obrazowania, takie jak tomografia komputerowa z arteriografią wątrobową, poprawiają wizualizację zmian podczas zabiegu oraz ocenę marginesów po ablacji, co dodatkowo zmniejsza ryzyko progresji miejscowej.

Biologia guza również istotnie wpływa na wyniki leczenia. Mutacje genetyczne, zwłaszcza w genach RAS, BRAF oraz obecność niestabilności mikrosatelitarnej, wpływają zarówno na kontrolę miejscową, jak i przeżycie. Przykładowo, pacjenci z mutacjami RAS osiągają gorsze wyniki, nawet przy technicznie udanych zabiegach. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą większy rozmiar guza, lokalizacja okołonaczyniowa lub podtorebkowa.

Aktualne badania kliniczne, w tym zakończone niedawno badanie COLLISION, potwierdzają skuteczność ablacji u starannie dobranych pacjentów. Dla małych przerzutów ablacja osiąga porównywalne przeżycie długoterminowe w porównaniu do resekcji chirurgicznej, przy jednocześnie niższym ryzyku powikłań.

Wnioski

Przedstawione publikacje dowodzą, że wybrane markery laboratoryjne mają znaczenie prognostyczne u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczonych metodą MWA. Wysoki poziom CEA wiąże się z krótszym przeżyciem, natomiast podwyższony wskaźnik NLR koreluje z lepszymi wynikami. Inne wskaźniki, takie jak AGR, LMR i PLR, nie wykazują istotnej wartości prognostycznej. Lokalizacja guza pierwotnego również wpływa na przeżycie – pacjenci z lewostronnym guzem pierwotnym rokują korzystniej niż z prawostronnym.

Skuteczność leczenia zależy w dużej mierze od aspektów technicznych, zwłaszcza uzyskania odpowiedniego marginesu ablacyjnego (ablacja A0), który jest kluczowy zarówno dla przeżycia całkowitego, jak i miejscowej kontroli choroby. W tym kontekście zaawansowane oprogramowanie do oceny marginesów ablacyjnych staje się istotnym elementem zabiegu, oferując dokładniejsze i bardziej wiarygodne wyniki niż tradycyjne metody analizy porównawczej obrazów.