

Transplantace jater u tumorů a alkoholických cirhóz

V. Mejzlík, L. Husová, M. Kuman, S. Štěpánková, J. Ondrášek, P. Němec

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: Léčba hepatocelulárního karcinomu vyžaduje multidisciplinární přístup, transplantace jater je vhodná pouze u menšiny striktně selektovaných pacientů, v CKTCH Brno jsou užívána tzv. milánská kritéria. K 31. 12. 2012 bylo v CKTCH Brno transplantováno 16 pacientů s hepatocelulárním karcinomem v cirhóze se 40% 5letým přežitím a 20% 10letým přežitím po transplantaci. Paradoxem je, že nejdéle (30 let) přežívající pacient v CKTCH Brno byl transplantován pro velký fibrolamelární hepatocelulární karcinom, což ukazuje na prognostický význam histologie tumoru – kritérium zohledňované z praktických důvodů pouze v některých indikačních schématech. Transplantace jater pro cholangiokarcinom se již v CKTCH neprovádí, v minulosti bylo transplantováno 5 pacientů, nejdéle přežil pacient 4 roky po transplantaci. Benigní tumory jater (adenomatóza, cystadenom, hemangiom s útlakovými příznaky) jsou spíše raritní indikace a výsledky transplantace jsou příznivé. Pro karcinoid jater byli transplantováni 4 pacienti, u 1 došlo k rekurenci tumoru. Alkoholická cirhóza jater tvoří nejčastější kompaktní indikaci (24 %, 108 pacientů) k transplantaci jater v CKTCH Brno, přežití těchto pacientů po transplantaci je velmi dobré (5leté 81 % a 10leté 68 %). I zde je snaha selektovat pacienty s nízkým rizikem rekurence abúzu alkoholu po transplantaci, což není příliš úspěšné. K rekurenci nějaké formy abúzu alkoholu došlo u 26 % transplantovaných, 7 pacientů zemřelo na alkoholickou cirhózu štěpu.

Klíčová slova: transplantace jater – hepatocelulární karcinom – karcinoid – alkoholická cirhóza jater – rekurence alkoholizmu po transplantaci

Liver transplants in tumours and alcoholic cirrhoses

Summary: The treatment of hepatocellular carcinoma requires a multidisciplinary approach; liver transplant is suitable only in the minority of strictly selected patients. The CSTC Brno applies the so-called Milan criteria. As of 31 December 2012 the CSTC Brno performed liver transplants in 16 patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis, with a five-year survival rate of 40% and a 10-year survival after transplant of 20%. It is a paradox that the longest living (30 years) patient of CSTC Brno underwent the transplant for a large fibrolamelar hepatocellular carcinoma, which emphasises the prognostic significance of the tumour histology – criterion taken into account for practical reasons only in some indication schemes. Liver transplant for cholangiocarcinoma is no longer being carried out in CSTC. Five patients underwent this operation in the past and the longest living one survived for four years after the transplant. Benign liver tumours (adenomatosis, cystadenoma, hemangioma with compression symptoms) are rather rare indications and transplant results are positive. Four patients were transplanted for liver carcinoid, with one patient experiencing recurrence. The most frequent compact indication for liver transplant in CSTC Brno concerns alcoholic cirrhosis (24%, 108 patients); the survival rate of these patients after transplant is very good (81% 5-year survival and 68% 10-year survival). Likewise, efforts are made to select patients with a low risk of alcohol abuse after the transplant, which is, however, not very successful. The recurrence of some kind of alcohol abuse occurred in 26% transplanted patients, while seven died of alcoholic cirrhosis of the graft.

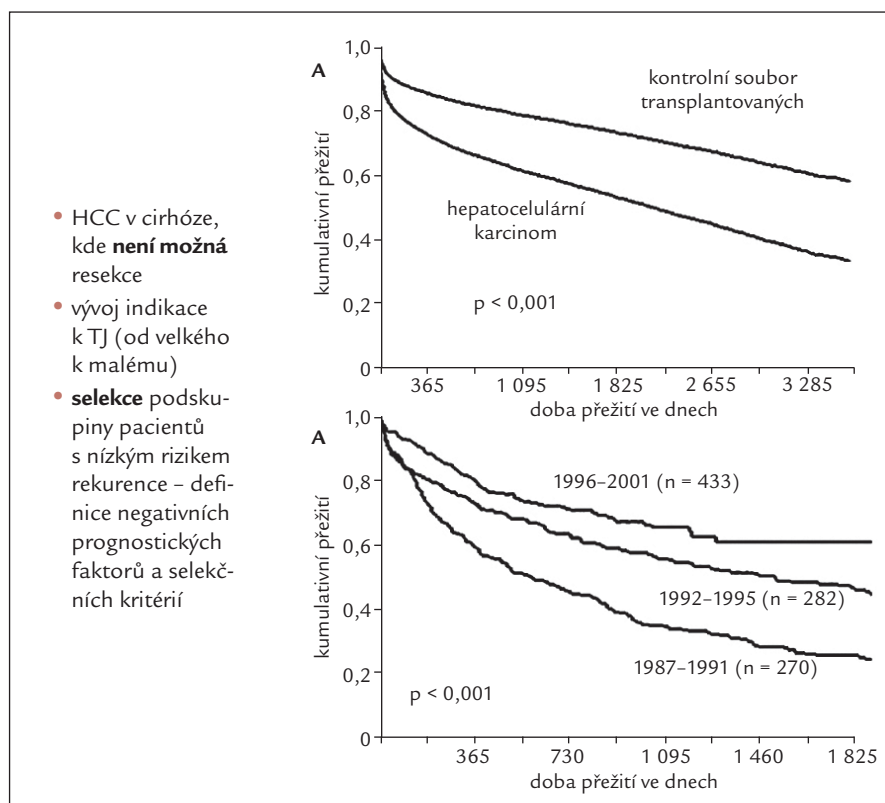
Key words: liver transplant – hepatocellular carcinoma – carcinoid – alcoholic liver cirrhosis – alcoholism recurrence after transplant

Hepatocelulární karcinom (HCC) je tumor, který často vzniká v terénu chronického jaterního onemocnění, především jaterní cirhózy. Tumor se vyskytuje celosvětově, ročně je diagnostikováno kolem 0,5 miliónu případů a nejvyšší prevalence je v Asii. Bez účinného screeningu, který je možný pouze v nejvyspělejších zdravotních systémech, je diagnóza většinou stanovena v pozdním stadiu a velká část případů je inkurabilní s mediánem přežití několik měsíců po stanovení diagnózy. K transplantaci jater je vhodná pouze menšina pacientů, větší část je léčena resekci nebo lokálními

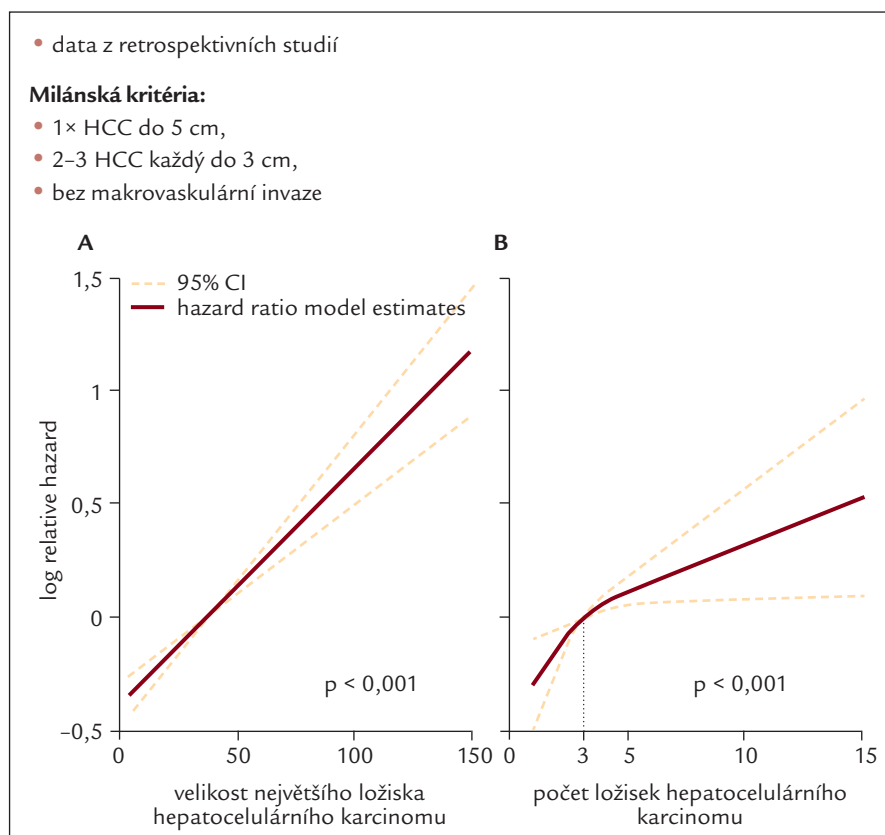
ablačními metodami, jako je transarteriální chemoembolizace (TACE), radiofrekvenční ablace (RFA) nebo perkutánní etanolová injekce (PEI). Nemocní indikovaní k transplantaci jater pro HCC tvoří pouze 2–3 % všech transplantovaných [1].

Obecnou indikací k transplantaci je HCC v cirhotickém terénu, kde není možná resekce jater pro významnou jaterní dysfunkci nebo technickou nemožnost. Transplantace jater tedy v žádném případě nenahrazuje resekci jater, která zůstává standardem léčby. V počátcích transplantace jater v 60. a 70. letech minulého století byl

HCC významnou indikací k transplantaci a byly indikovány velké neresekabilní tumory s dobrou vírou, že se odstraní celá cirhotická játra postižená nádorem. Výsledky těchto transplantací byly ovšem velkým zklamáním, neboť až v 80 % případů došlo k rekurenci HCC v transplantovaných játrech a dlouhodobé přežití bylo výrazně horší než u transplantací jater z jiných indikací [2]. Náhled na indikaci se postupně měnil, když se zjistilo, že přežívání transplantovaných pacientů s malým (někdy náhodně zjištěným až v jaterním explantátu) HCC je výrazně lepší. Retrospektivními studiemi se po-



Graf 1. Indikace hepatocelulárního karcinomu (HCC) k transplantaci jater (TJ) [1].



Graf 2. HCC a riziko rekurence po TJ [4].

Tab. 1. Negativní prognostické faktory přežití po TJ pro HCC [3].

- histologický grade a diferenciaci
- velikost nad 5 cm nebo nad 3 ložiska nad 3 cm
- postižení regionálních lymfatických uzlin a extrahepatální šíření
- postižení obou laloků
- makrovaskulární a mikrovaskulární invaze
- základní diagnóza – hepatitida C

žití po transplantaci se blíží přežití po transplantaci z jiných indikací. Toto zlepšení výsledků transplantace pro HCC ukazují data amerického UNOS (graf 1), kdy je patrné výrazné zlepšení přežívání pacientů transplantovaných na konci 90. let oproti 80. letům minulého století. Prognostické faktory přežití po transplantaci jater pro HCC jsou definovány negativně, tzn. přítomnost faktoru je spojena s vyšším rizikem rekurence HCC po transplantaci a snížením pravděpodobnosti přežití po transplantaci. Nejvýznamnější negativní prognostické faktory shrnuje tab. 1 [3].

V dnešní době je již klasickou studií retrospektivní studie Mazzaferova z roku 1996, která ukázala, že pokud byla transplantace jater provedena u pacientů s časným HCC (definovaným jako 1 ložisko menší než 5 cm, nebo 2–3 ložiska, žádné nepřesahující 3 cm, bez přítomnosti nádorové invaze do velkých cév a bez postižení lokálních lymfatických uzlin či vzdálených metastáz), dosahovalo 4leté přežití 75 % a blížilo se přežití transplantovaných pro jiné indikace. Tato kritéria, nazvaná milánská kritéria, jsou v současné době již klasická a jsou celosvětově užívána k výběru vhodných pacientů s HCC k transplantaci jater (graf 2) [4].

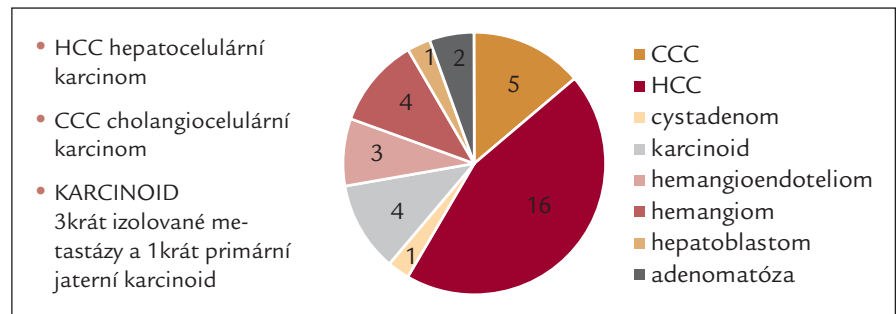
Milánská kritéria byla v menších modifikacích ověřena více retrospektivními studiemi, naposledy např. studií Metroticket publikovanou týmem autorem v roce 2009. Šlo o retrospektivní webový průzkum z 36 převážně

stupně definovala selekční kritéria a negativní prognostické faktory, což umožnilo vybírat k transplantaci vhodné

pacienty s nízkým rizikem rekurence HCC. Pokud jsou tedy k transplantaci vybírání vhodní pacienti, jejich pře-

evropských center, kde byla shromážděna data 1 556 pacientů transplantovaných pro HCC, z nichž větší část (1 112) přesahovala milánská kritéria. Tato studie potvrdila starý známý fakt, že s velikostí tumoru a počtem nádorových ložisek narůstá riziko rekurence po transplantaci jater (graf 2). Pokud pacienti ve studii Metroticket splňovali milánská kritéria, bylo 5leté přežití po transplantaci 73,3 %, pokud nesplňovali, bylo 5leté přežití pod 50 %, což se již považuje u transplantace jater za nepřijatelně nízké vzhledem k nedostatku dárců a zdrojové náročnosti transplantace jater. Studie Metroticket zkoumala též vliv mikrovaskulární invaze tumoru (to bylo ovšem zjištěno až z explantátu postižených jater). Mikrovaskulární invaze tumoru byla významným negativním prognostickým faktorem, který přibližně 2násobně zvyšoval riziko rekurence HCC do transplantovaných jater [5].

Bylo několik pokusů, opět na základě údajů z retrospektivních studií, rozšířit indikační kritéria. Tyto studie pocházejí z vysoce specializovaných významných center a většina návrhů se opět opírá o velikost tumoru a počet nádorových ložisek, což jsou poměrně jednoduše zjistitelné veličiny, na rozdíl např. od histologického hodnocení,



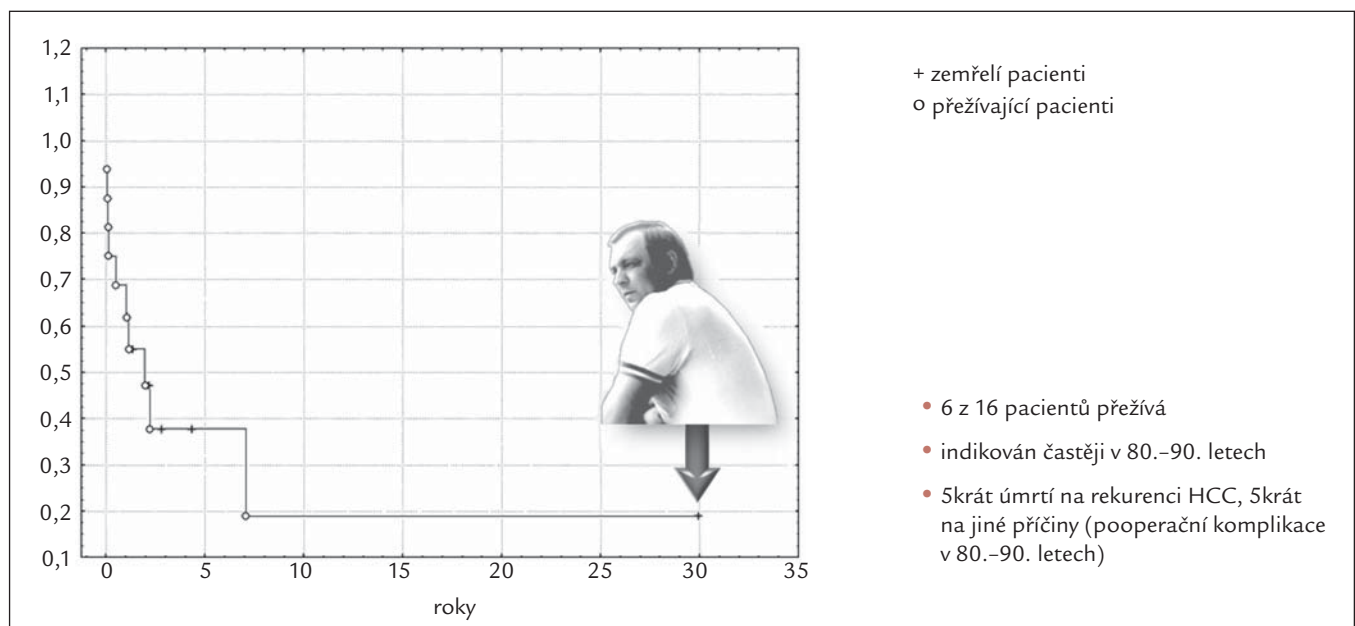
Graf 3. Transplantace jater pro tumory v CKTCH Brno.

kteří vyžaduje biopsii nádorového ložiska. Známa jsou kritéria University of California ze San Franciska, tzv. UCSF kritéria autorů Yao et al. UCSF kritéria akceptují k transplantaci 1 tumor do 6,5 cm nebo do 3 ložisek, z nichž největší nepřesahuje 4,5 cm a součet průměrů všech ložisek nepřesahuje 8 cm. Pacienti, kteří splňovali tato kritéria, měli v Yaově souboru přežití stejné jako pacienti splňující milánská kritéria. Podle těchto autorů jsou milánská kritéria příliš restriktivní [6]. Ačkoli tyto výsledky ukazují na možnost mírného rozšíření indikačních kritérií, nejsou všeobecně přijímány a rozšířená kritéria zatím není vhodné aplikovat mimo rámec dobře připravených klinických studií, které budou tuto problematiku dále studovat.

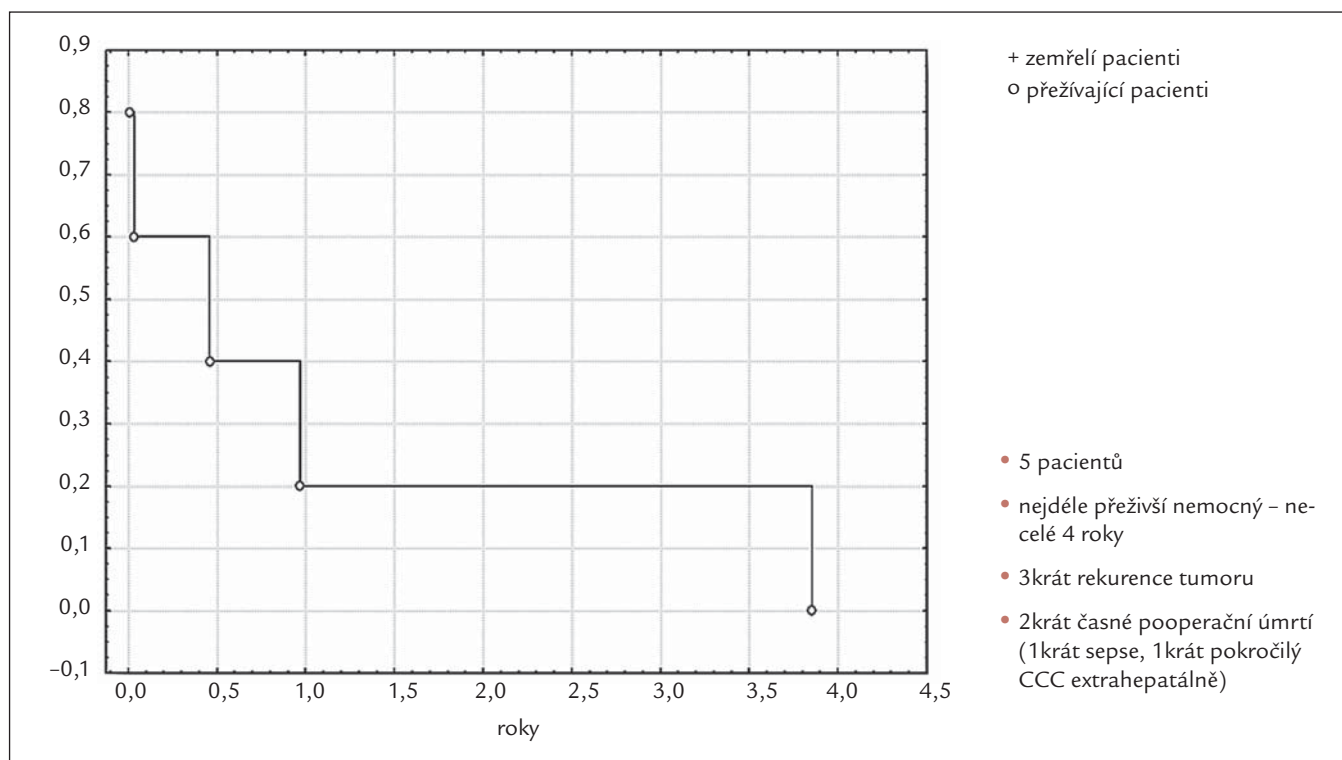
Naše centrum, stejně jako velká část jiných center, indikuje k transplantaci

pacienta splňujícího milánská kritéria uvedená výše. Pacient s hepatocelulárním karcinomem byl v roce 1983 vůbec prvním pacientem transplantovaným v CKTCH Brno. Jednalo se o pacienta s velkým tumorem, v explantátu se jednalo o fibrolamelární hepatocelulární karcinom, což je příznivější varianta HCC. V roce 2013 pacient žije beze známek recidivy tumoru. Na tomto případě je vidět, že histologická skladba tumoru hraje velmi významnou roli, i když ve většině indikačních schémat není z praktických důvodů zohledňována.

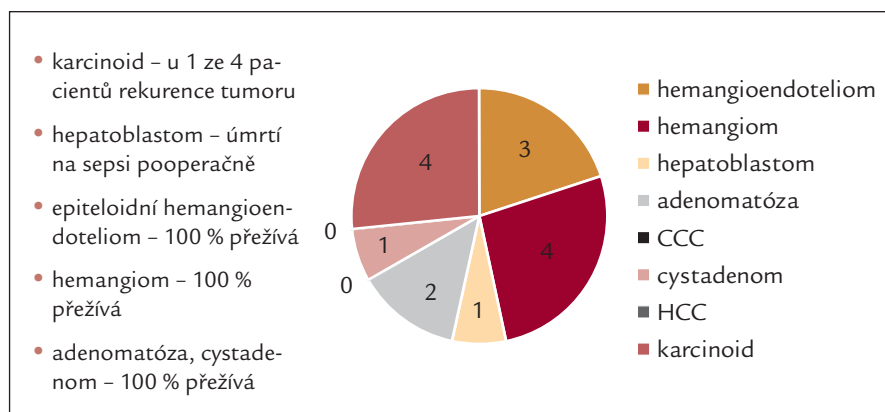
K 31. 12. 2012 bylo v CKTCH Brno transplantováno 16 pacientů s hepatocelulárním karcinomem v cirhóze, 5 pacientů s cholangiokarcinomem, 4 pacienti s karcinoidem (1krát primární jaterní karcinoid a 3krát izolované metastázy karcinoidu po chi-



Graf 4. Transplantace jater v CKTCH Brno pro hepatocelulární karcinom.



Graf 5. Transplantace jater v CKTCH Brno pro cholangiokarcinom.



Graf 6. Transplantace jater v CKTCH Brno pro ostatní tumory.

rurgickém odstranění primárního ložiska), další tumory byly spíše raritní indikací, jak ukazuje graf 3.

Přežití pacientů s HCC po transplantaci ukazuje graf 4. Přežívá 6 z 16 pacientů, 5 pacientů zemřelo na rekurenci HCC, dalších 5 pacientů na jiné příčiny (nejčastěji pooperační komplikace v 80.–90. letech, kdy byl tento tumor, protože tehdy neexistovala restriční indikační kritéria, indikován k transplantaci častěji).

Transplantace jater pro cholangiokarcinom byla v CKTCH provedena u 5 pacientů s nepříznivými výsledky (graf 5), nejdéle přežil pacient necelé

4 roky po transplantaci. Pacienti s cholangiokarcinomem k transplantaci jater již v našem centru neindikujeme.

Výsledky transplantací jater pro ostatní tumory ukazuje graf 6. Benigní tumory (adenomatóza, cystadenom, hemangioid) jsou transplantovány s příznivými výsledky, u karcinoidu došlo u 1 ze 4 transplantovaných pacientů k rekurenci tumoru a úmrtí na diseminaci.

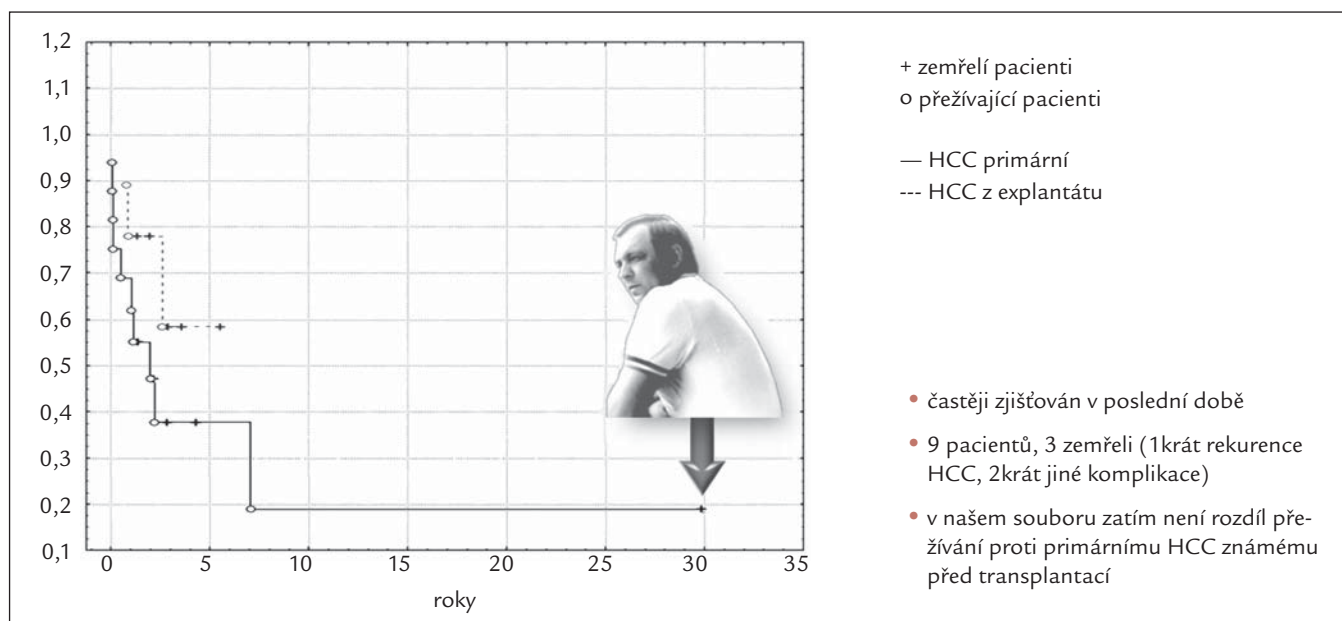
V posledních letech častěji zjišťujeme hepatocelulární karcinom až v explantovaných játrech, z dosavadních 9 takovýchto pacientů 3 po transplantaci zemřeli, z toho 1krát za rekurenci he-

patocelulárního karcinomu. Z takto malého souboru se zatím nedá hodnotit, zda prognóza těchto pacientů je lepší než pacientů s HCC již primárně zjištěným před transplantací, jak ukazuje graf 7.

Ve druhé části svého sdělení se budu zabývat problematikou **transplantace jater u alkoholické jaterní cirhózy**.

Pokročilá alkoholická cirhóza jater (ACJ) tvoří 1 z nejčastějších indikací k ortotopické transplantaci jater (OTJ) ve vyspělých zemích. Výsledky transplantace jater pro tuto diagnózu jsou velmi dobré. Přesto existují specifické problémy v této oblasti:

1. riziko rekurence alkoholizmu po transplantaci,
2. nedostatek dárcovských orgánů a tlak odborné i laické veřejnosti omezovat přístup pacientů s alkoholickou cirhózou k transplantaci,
3. charakteristický profil komorbidit těchto pacientů (chronická pankreatitis, kardiomyopatie, neuropatie, malnutrice a vitaminová deficeience, vyšší výskyt nádorů ORL a plicní oblasti apod.), jak shrnuje tab. 2.



Graf 7. Hepatocelulární karcinom zjištěný z explantovaných cirhotických jater.

Tab. 2. TJ u alkoholické cirhózy.

- riziko rekurence abúzu alkoholu
- nedostatek dárcovských orgánů
- komorbidní onemocnění srdce, pankreas, nervový systém, TBC, malnutrice, deficit vitaminů, nádory

Tab. 3. Rekurence alkoholizmu po TJ [7,8].

- 20–30 % (7–95 %)
- 1/3 „těžcí pijáci“
- střednědobé přežití **stejně** u rekurujících vs nerekurujících (výjimky – HBV a HCV infekce, těžký abúzus)

Tab. 4. Prediktory rekurence alkoholizmu po TJ I [9].

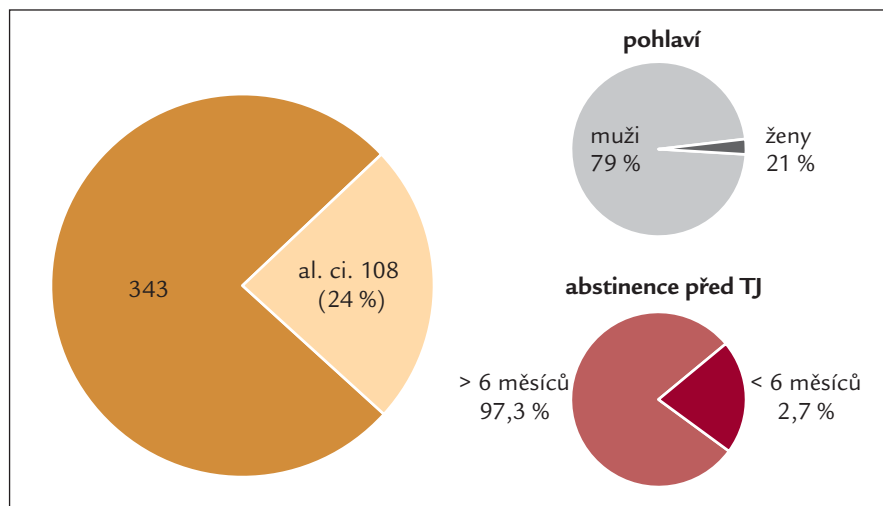
Abstinence před TJ	Rekurence %
< 1/2 roku	66,4
1/2–1 rok	14,3
1–2 roky	13,9
> 2 roky	5,6

Tab. 5. Prediktory rekurence alkoholizmu po TJ II [10,11].

- rodinná zátěž, osaměle žijící, abúzus drog, sebevražedné tendence, nespokojenost pacienta, neléčený alkoholismus

neprokázány

- věk, pohlaví, vzdělání, zaměstnanost, kouření, sociální postavení, HCV infekce



Graf 8. TJ v CKTCH Brno pro alkoholickou cirhózu v období 12/1983–12/2012.

Je proto snaha selektovat pouze vhodné pacienty k transplantaci. Především je žádoucí co nejspolehlivěji předpovědět rekurenci alkoholizmu, aby profit pro pacienta i efektivita vynaložených prostředků byly co největší. Alkoholická jaterní cirhóza je jednou z hlavních indikací k transplan-

taci jater i v našem transplantačním centru.

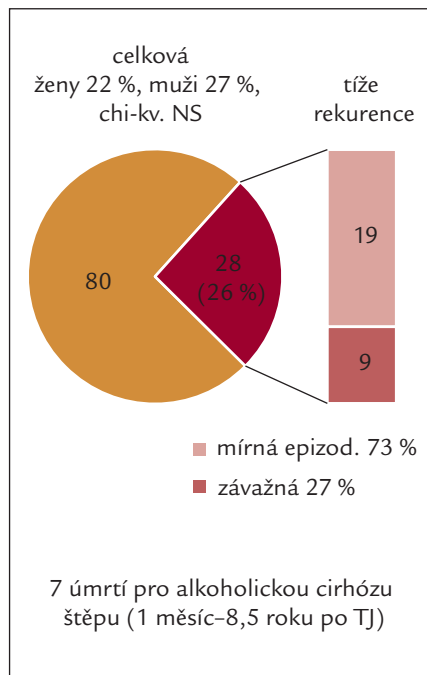
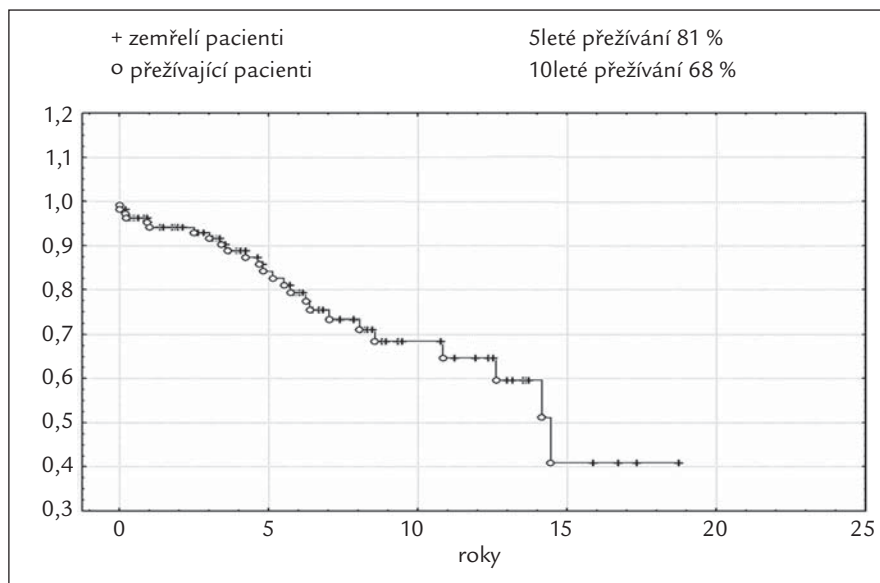
Návrat k abúzu alkoholu po transplantaci není zdaleka neobvyklý, nejčastěji je udáván ve 20–30 % případů, z toho 1/3 tvoří závažný abúzus. Nejčastěji se udává, že rekurence abúzu alkoholu (pokud se nejedná o ex-

trémní abúzus a není přítomna závažná komorbidita, jako např. rekurence hepatitidy C) příliš přežití pacientů po transplantaci neovlivňuje (tab. 3) [7,8].

Nejčastější podmínkou pro zařazení do listiny čekatelů je 6měsíční abstinence v nechráněném prostředí. Toto opatření vychází z výsledků několika studií, které prokázaly, že délka ab-

Tab. 6. Hodnocení rekurence alkoholizmu.

- **biochemické ukazatele** (MCV, GMT, AST, triglyceridy, CDT test)
- **biopsie v nejasných případech**
- **údaje od okolí a anamnestické údaje**

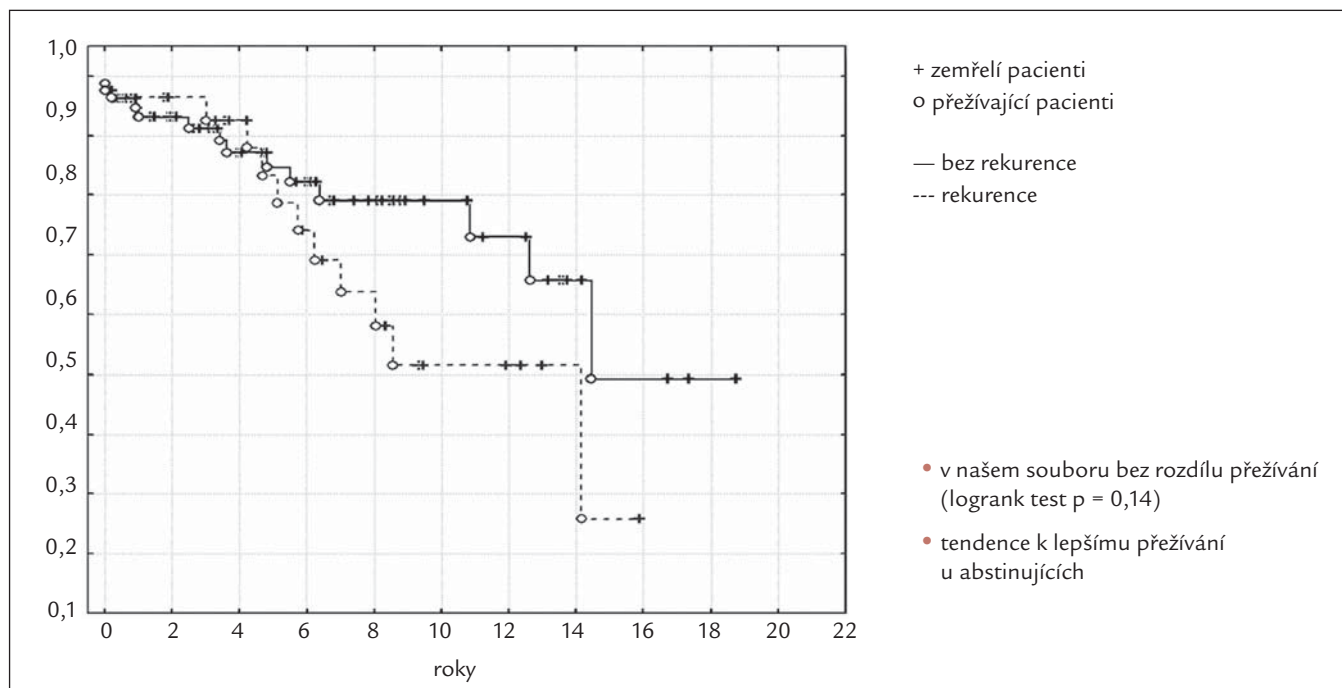
**Graf 9. Rekurence alkoholizmu po TJ v CKTCH Brno.****Graf 10. Celkové přežívání transplantovaných pro alkoholickou cirhózu v CKTCH Brno.**

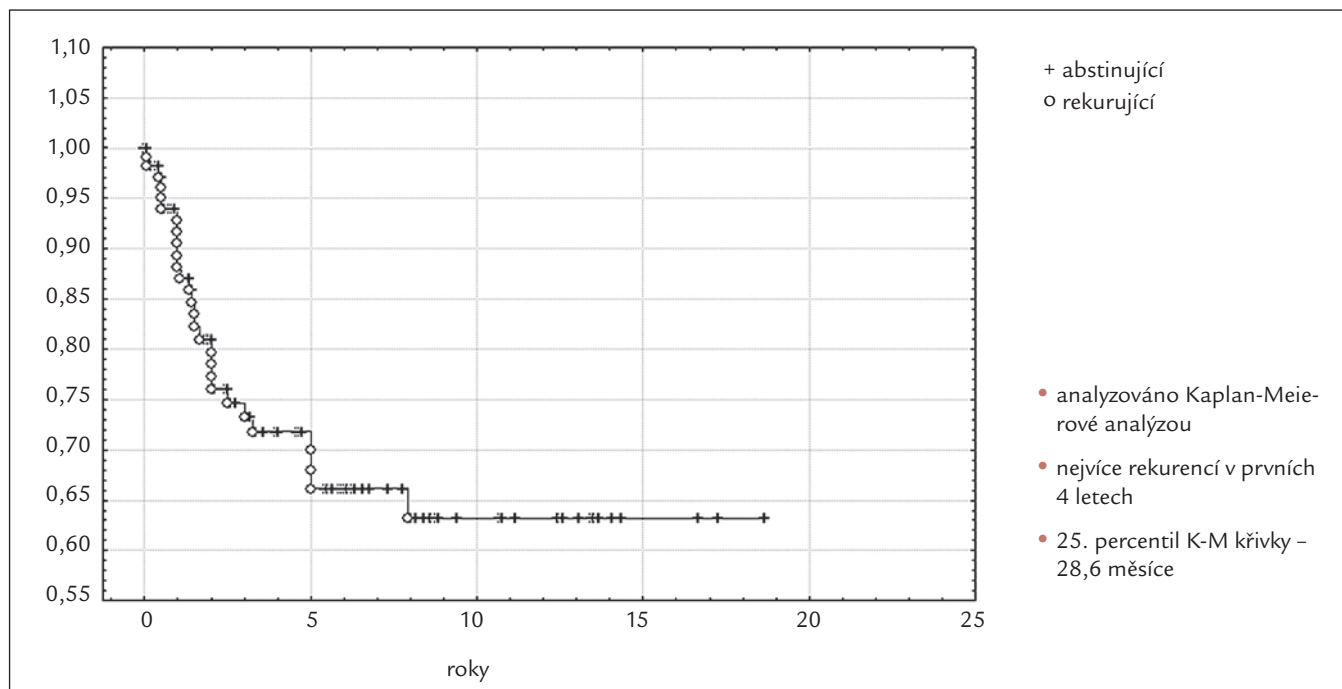
stinence před OTJ inverzně koreluje s pravděpodobností rekurence abúzu alkoholu po OTJ (tab. 4) [9].

Jako další možné rizikové faktory rekurence (tab. 5) byly v různých studiích identifikovány např. rodinná zátěž alkoholizmem, abúzus drog, sebevražedné tendence, osaměle žijící pacient, pacient nedodržující léčebný režim a medikaci [10–12]. Na druhé straně celá řada proměnných nemá vliv na rekurenci alkoholizmu – věk,

pohlaví, vzdělání, zaměstnanost, koinfekce hepatitidou C, kouření, sociální postavení [11,13].

V našem centru bylo v letech 1994–2012 transplantováno 108 pacientů pro alkoholickou cirhózu, což tvoří 24 % všech transplantovaných pacientů v CKTCH. V této skupině převažují muži, kteří tvoří 79 % souboru. Celkem 97,3 % pacientů abstinovalo více než 6 měsíců před provedením OTJ. Tyto výsledky jsou uvedeny v grafu 8.

**Graf 11. Srovnání přežívání navrátivších se k alkoholu po transplantaci jater a abstynujících.**



Graf 12. Doba do rekurence pití alkoholu po transplantaci jater v CKTCH Brno.

Rekurenci abúzu alkoholu po OTJ jsme zjišťovali na základě:

1. anamnestických údajů, včetně údajů od okolí pacienta,
2. biochemických ukazatelů (elevace GMT, vyšší poměr AST/ALT, makrocytóza erytrocytů, hypergammaglobulinemie IgA, elevace karboxydeficientního transferinu),
3. biopsie jaterního štěpu u vybraných pacientů (tab. 6).

Rekurenci jsme na základě těchto údajů hodnotili jako závažnou nebo mírnou epizodickou.

K rekurenci alkoholizmu po OTJ došlo u 28 pacientů, což je 26 % souboru. Mírná epizodická rekurence vznikla u 19 pacientů (73 %) a závažná rekurence u 9 pacientů (27 %). Sedm pacientů zemřelo na alkoholickou cirhózu štěpu 1 měsíc až 8,5 roku po transplantaci. Devatenáct pacientů s mírnou epizodickou rekurencí alkoholizmu má normální funkci štěpu a přežívají bez komplikací. Tyto údaje shrnuje graf 9.

Graf 10 ukazuje křivku přežití transplantovaných pro alkoholickou cirhózu v CKTCH Brno. Pětileté pře-

žití je 81 % a 10leté přežití 68 %. Toto přežití se statisticky významně neliší od přežití všech transplantovaných v CKTCH Brno.

Přežívání abstinujících a rekurujících není též v našem souboru statisticky odlišné, i když je patrná tendence k lepšímu přežívání abstinujících (graf 11).

Při ambulantním sledování transplantovaných jsme se pokusili zjistit, kdy po transplantaci došlo k prvnímu návratu pití alkoholu, a tento časový údaj jsme analyzovali Kaplan-Meierovými analýzami. Z křivky v grafu 12 je vidět, že nejčastěji k rekurenci dojde v prvních 4 letech po transplantaci jater.

Literatura

1. Data United Network for Organ Sharing (UNOS), 2003, 2007.
2. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991; 110: 726–734.
3. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: An update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8: 736–748.
4. 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: 693–699.
5. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the

Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43.

6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403.

7. DiMartini A, Weinreb R, Fireman M. Liver transplantation in patients with alcohol and other substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 195–209.

8. Pageaux GP, Michel J, Coste V et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation even for cases of recidivism. *Gut* 1999; 45: 421–426.

9. Platz KP, Mueller AR, Spree E et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): 127–130.

10. Karman JF, Sileri P, Kamuda D et al. Risk factors for failure to meet listing requirements in liver transplant candidates with alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 2001; 71: 1210–1213.

11. DiMartini A, Weinreb R, Fireman M. Liver transplantation in patients with alcohol and other substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 195–209.

12. Foster PF, Fabrega F, Karademir S et al. Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1469–1477.

13. Mackie J, Groves K, Hoyle A et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: A retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001; 7: 418–427.

MUDr. Vladimír Mejzlík

www.cktch.cz

e-mail: vladimir.mejzlik@cktch.cz

Doručeno do redakce: 25. 3. 2013