

Tumory a transplantace jater

Vladimír Mejzlík, Libuše Husová, Milan Kuman, Soňa Štěpánková, Jiří Ondrášek, Petr Němec

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

Souhrn

Transplantaci jater jako kurativní léčebnou metodu je možno použít u vybraných primárních tumorů jater, především u hepatocelulárního karcinomu a vzácnějších semimaligních tumorů, jako je epitelioidní hemangioendoteliom, dále u infiltrace jater metastázami neuroendokrinních tumorů (za předpokladu, že metastázy jsou lokalizovány pouze v játrech a primární tumor byl odstraněn) a u benigních tumorů (hemangiomů a adenomů) s útlakovými příznaky a velikostní progresí. Cholangiokarcinom není v CKTCH Brno k transplantaci jater indikován. V posledních letech dochází k nárůstu transplantací jater pro hepatocelulární karcinom a hepatocelulární karcinom se také častěji nachází až ex post v explantovaných játrech. Transplantace jater je indikována u vybraných pacientů, u nichž je dobrá šance na dlouhodobé přežití po transplantaci jater (přijímanou hranicí je 50% 5leté přežití po transplantaci). V CKTCH Brno bylo k 20. 3. 2015 transplantováno 38 pacientů – u 25 z nich byl hepatocelulární karcinom diagnostikován před transplantací a u 13 byl zjištěn z explantátu jater. 5leté přežití po transplantaci je u této kohorty pacientů 53 %. Chronickou hepatitidou C trpělo 32 % pacientů. Nejdéle (32 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. Benigni tumory jater (adenomatóza, cystadenom, hemangiom s útlakovými příznaky) jsou spíše raritní indikace a výsledky transplantace jsou příznivé. Pro infiltraci jater karcinoidem byli transplantováni 4 pacienti, u 1 došlo k rekurenci tumoru.

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom – karcinoid – přežití – transplantace jater

Tumours and liver transplants

Summary

Liver transplantation as a curative treatment method can be used for selected primary liver tumours, in particular for hepatocellular carcinoma and rather rare semi-malignant tumours such as epithelioid hemangioendothelioma, further for infiltration of liver by metastatic neuroendocrine tumours (provided that metastases are only located in the liver and the primary tumour was removed) and for benign tumours (hemangiomas and adenomas) with oppression symptoms and size progression. Cholangiocarcinoma is not indicated for liver transplantation at the CKTCH Brno. In recent years liver transplants for hepatocellular carcinoma have increased and hepatocellular carcinoma has also been more frequently found ex post, in the explanted livers. Liver transplantation is indicated in selected patients with a good chance of long-term survival after liver transplantation (a generally accepted limit is 5year survival of 50 % after transplantation). By 20 March 2015 there were liver transplants carried out on 38 patients – in 25 of them was hepatocellular carcinoma diagnosed before transplantation and in 13 it was found in the liver explants. 5year survival following transplantation is reached by 53 % of this cohort. 32 % patients suffered from chronic hepatitis C. The longest surviving (32 years) patient at CKTCH Brno had liver transplanted for a big fibrolamellar hepatocellular carcinoma, which points to the prognostic significance of tumour histology: the criterion only considered in some indication schemes for practical reasons. Benign liver tumours (adenomatosis, cystadenoma, hemangioma with oppression symptoms) are rather rare indications and the transplantation results are favourable. 4 patients underwent transplantation for infiltration of liver by carcinoid, tumour recurrence occurred in one.

Key words: hepatocellular carcinoma – carcinoid – survival – liver transplant

Úvod

Hepatocelulární karcinom (HCC) často vzniká v terénu chronického jaterního onemocnění, především jaterní cirhózy. Vyskytuje se celosvětově, ročně je diagnostikováno kolem půl miliónu případů a nejvyšší prevalence je

v Asii. Bez účinného screeningu, který je možný pouze ve vyspělých státech, je diagnóza stanovena v pozdním stadiu a velká část případů je inkurabilní s mediánem přežití několik měsíců. Standardem léčby je resekce a lokální ablační metody (RFA – radiofrekvenční ablace,

TACE – transarteriální chemoembolizace, PEI – perkutánní etanolová injekce nebo stereotaktická radioterapie). Pouze menší část pacientů je vhodná k transplantaci jater – jsou to ti pacienti, u nichž je dobrá šance na dlouhodobé přežití po transplantaci bez rekurence tumoru do transplantovaných jater [1].

Indikace k transplantaci

Obecnou indikací k transplantaci je HCC v cirhotickém terénu, v němž není možná resekce jater pro významnou jaterní dysfunkci nebo technickou nemožnost. Transplantace jater tedy nenahrazuje resekci jater, která zůstává standardem léčby. V počátcích transplantace jater byly k transplantaci indikovány velké neresekabilní tumory s dobrou vírou, že se odstraní celá cirhotická játra postižená nádorem. Velmi často ovšem došlo k rekurenci HCC v transplantovaných játrech a dlouhodobé přežití bylo výrazně horší než u transplantací jater z jiných indikací [2].

Indikační kritéria se postupně vyvíjela na základě údajů z retrospektivních studií – zjistilo se totiž, že přežívání transplantovaných pacientů s malým (někdy náhodně zjištěným až v jaterním explantátu) HCC je výrazně lepší. Retrospektivními studiemi se postupně definovala selekční kritéria a negativní prognostické faktory, což umožnilo vybírat k transplantaci vhodné pacienty s nízkým rizikem rekurence HCC. Pokud jsou tedy k transplantaci vybíráni vhodní pacienti, jejich přežití po transplantaci by mělo být podobné jako přežití po transplantaci z jiných indikací. 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. Základní údaje pocházejí z retrospektivní studie z Milána zveřejněné Mazzaferem v roce 1996. Tato studie prokázala, že pokud byla transplantace jater provedena u pacientů s časným HCC (definovaným jako 1 ložisko < 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 %, což se blížilo přežití transplantovaných pro jiné indikace. Tato kritéria, nazvaná Milánská kritéria, jsou v současné době již klasická a více než polovina světových transplantáčních center je stále používá [4]. Milánská kritéria slouží v mnoha případech jako standard, se kterým se porovnávají i nověji formulovaná kritéria. Velikost tumorové masy a počet nádorových ložisek je tedy hlavním zástupným faktorem biologického chování HCC, což bylo ověřeno dalšími studiemi, např. studií Metroticket, publikovanou Mazzaferem v roce 2009 [5]. Podle některých autorů jsou Milánská kritéria příliš restriktivní a některá pracoviště se snažila indikační kritéria rozšířit a zohlednit vedle velikosti HCC a počtu ložisek i histologický grading tumoru (což ovšem vyžaduje biopsii ložiska, stejně jako další biologické markery – např. EpCAM, miR-26a). Hladina sérového AFP > 400 µg/l je též zřejmě spojena

s agresivnějším biologickým chováním HCC. Z novějších extendovaných kritérií jsou známá kritéria University of California ze San Francisca, tzv. UCSF kritéria autorů Yao et al. UCSF kritéria akceptují k transplantaci 1 tumor < 6,5 cm nebo přítomnost 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 Yaoově souboru přežití stejné jako pacienti splňující Milánská kritéria [6]. Jiné pracoviště (Toronto group) nebere v úvahu počet a velikost ložisek a největší důraz klade na histologii HCC. Pokud je tumor velký, nesmí být níže diferencovaný, aby bylo možno pacienta indikovat k transplantaci. Tato extendovaná kritéria nejsou všeobecně přijímána a není vhodné je aplikovat mimo rámec dobře připravených klinických studií, která budou tuto problematiku dále studovat.

Léčba pacienta s HCC čekajícího na transplantaci

Samostatnou problematikou je léčba pacienta s HCC, který již čeká na transplantaci jater. Cílem této léčby je zmenšit, event. zněkrotizovat ložisko HCC, a tím zastavit progresi onemocnění v době čekání na transplantaci. Většinou se používá radiofrekvenční ablace (RFA), zvláště u menších ložisek, u nichž je možno dosáhnout kompletní nekrózy, dále TACE (transarteriální chemoembolizace), perkutánní etanolová injekce (PEI) nebo stereotaktická radioterapie. Není jasné, zda užití těchto metod zlepšuje přežití pacienta, zvláště za situace, pokud se transplantace uskuteční brzy od indikace. Přesto mnoho center používá tyto „bridging“ metody, zvláště pokud je předpoklad delšího čekání na transplantaci [7–9].

Diskutuje se i typ imunosuprese těchto pacientů po transplantaci, dle některých studií je vhodné jako imunosupresivum užívat m-TOR inhibitor sirolimus nebo everolimus pro jejich protinádorové účinky prokázané in vitro. Je také snaha udržovat imunosupresi co nejnižší [10,11].

Zkušenosti CKCHT Brno

CKTCH Brno indikuje k transplantaci jater 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 byl fibrolamelární hepatocelulární karcinom, což je příznivější varianta HCC. V roce 2015 pacient žije beze známek recidivy tumoru. Na tomto případě je vidět, že histologická skladba tumoru hraje velmi významnou roli, i když ve většině indikačních schématach není z praktických důvodů zohledňována.

K 20. 3. 2015 bylo v CKTCH Brno transplantováno 38 pacientů s HCC v cirhóze (z toho 25 s HCC zjištěným před transplantací a 13 s HCC zjištěným z explantátu). 5leté přežití po transplantaci u této kohorty pacientů je 53 %, výsledky jsou horší než po transplantaci z jiných indikací. U dvou třetin pacientů byla příčinou smrti re-

kurence HCC do transplantovaných jater. 32 % pacientů trpělo před transplantací jater chronickou hepatitidou C ve stadiu pokročilé cirhózy.

Další indikace k transplantaci jater

Cholangiokarcinom není ve většině center k transplantaci jater indikován pro špatné výsledky transplantace a častou rekurenci tumoru. Výjimku tvoří několik špičkových center, např. UCLA v Los Angeles nebo Mayo Clinic. Tato centra mají propracované léčebné protokoly, v nichž se kombinuje radiační léčba, histologické zhodnocení tumoru, chemoterapie a explorativní laparotomie, a u takto vysoce selektovaných pacientů se udávají dobré výsledky.

V CKTCH byla transplantace pro cholangiokarcinom provedena u 5 pacientů s nepříznivými výsledky, u 3 pacientů došlo k rychlé rekurenci tumoru, nejdéle přežil pacient necelé 4 roky po transplantaci. Pacienty s cholangiokarcinomem k transplantaci jater již v CKTCH Brno neindikujeme.

Neuroendokrinní tumory (NET), především karcinoid (buď primární jaterní karcinoid nebo častěji infiltrace jater metastázami primárního tumoru, který se nachází v GIT) mohou být indikací k transplantaci jater. Je nutné histologické ověření (nízce diferencované a malobuněčné tumory se neindikují), musí být kompletně odstraněn primární tumor z GIT, který musí mít drenáž do portálního řečiště a jaterní postižení není řešitelné resekcí.

V CKTCH Brno byli transplantováni 4 pacienti s NET (1krát primární karcinoid jater a 3krát infiltrace jater metastázami primární tumoru z GIT, který byl již delší dobu předtím kompletně odstraněn chirurgicky), 1 pacient zemřel na rekurenci NET do transplantovaných jater a 3 přežívají více let bez rekurence tumoru.

Další tumory jsou spíše raritní indikací. **Epiteloidní hemangioendotelium** má nejasné biologické chování a jeho indikace k transplantaci jater se diskutuje. V CKTCH byli transplantováni 3 pacienti a všichni dlouhodobě přežívají bez známek rekurence tumoru.

Z benigních nádorů může být indikací k transplantaci **hemangiom**, pokud narůstá a je spojen s tlakovými příznaky a rizikem ruptury. V CKTCH byli takto transplantováni 4 pacienti s výbornými výsledky, všichni dlouhodobě přežívají. **Adenomatóza a cystadenomatóza** jater může být též indikací, pokud jsou tlakové příznaky, nemožnost resekce a progresse velikosti – v CKTCH byli

takto transplantováni 3 pacienti se 100% dlouholetým přežíváním.

Závěr

Závěrem je tedy možno říci, že pokud je transplantace jater správně indikována, může u vybraných nádorů jater vést k trvalému vyléčení pacienta.

Literatura

1. Data UNOS 2003, 2007. Informace dostupné z WWW: <<https://www.unos.org/data/>>.
2. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991; 110(4): 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(9): 736–748.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996; 334(11): 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(1): 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(6): 1394–1403.
7. Venook AP, Ferrell LD, Roberts JP et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results with preoperative chemoembolization. *Liver Transpl Surg* 1995; 1(4): 242–248.
8. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11(7): 767–775.
9. Pompilli M, Mirante VG, Rondinaro G et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11(9): 1117–1126.
10. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11(5): 497–503.
11. Kneteman NM, Oberholzer J, Saghier M et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(10): 1301–1311.

MUDr. Vladimír Mejzlík

✉ vladimir.mejzlik@cktch.cz

Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno
www.cktch.cz

Doručeno do redakce 5. 5. 2015

Přijato po recenzi 25. 5. 2015