

Hepatocellularis carcinoma és májtranszplantáció

FEHÉRVÁRI IMRE DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A szerző áttekinti a hepatocellularis carcinoma májátültetéssel történő gyógyításának eredményeit. A restriktív kritériumok alkalmazásával elért eredmények mára már meghaladják a sebészi reszekciók eredményeit több központban. Fontos: a daganat biológiai tulajdonságait jellemző marker, a des-karboxi-protrombin használatával ázsiai központok jelentősen módosították a jelenlegi kritériumrendszert. Áttekinti a szerző a várólistán lévő betegek kezelésének lehetőségeit, valamint a jelenleg elvégezhető technikákat, amelyekkel a betegek alkalmassá válhatnak transzplantációra.

Kulcsszavak: májátültetés, MELD, hepatocellularis carcinoma, várólista

Hepatocellular carcinoma and liver transplantation

In this review article author analyzes the results of liver transplantation in hepatocellular carcinoma. Due to the restrictive criteria, long term survival exceeds the results of surgical resections in many centers. With the use of biomarker des-carboxy-prothrombin, Asian transplant centers have significantly modified the previous restrictions. Author overviews the possible therapies of patients on the waiting list, as well as bridging and down staging modalities.

Keywords: liver transplantation, MELD, hepatocellular carcinoma, waiting list

(Beérkezett: 2010. március 16.; elfogadva: 2010. május 26.)

Rövidítések

HCC = hepatocellularis carcinoma; MELD = (model for end stage liver disease) végstádiumú májbetegségek matematikai modellje; TACE = transzarteriális kemoembolizáció; RFA = rádiófrekvenciás ablatio; PEI = percutan etanolos infiltráció; UNOS = az Egyesült Államok transzplantációs szervezete

A májtranszplantációs éra kezdetén a tumor miatt végzett májátültetés kézenfekvő és meglehetősen népszerű indikáció volt – igen katasztrofális eredményekkel. Az amerikai transzplantációs regiszter (UNOS) adatai alapján a 80-as évek végén, a 90-es évek elején az ilyen indikációval végzett májátültetések 5 éves túlélése mindössze 25% volt [1]. Az egyéb indikációk miatt végzett májátültetések ettől lényegesen jobb és egyre javuló eredményei mellett ez vállalatlan volt. Egyértelművé vált, hogy a HCC stádiuma és annak biológiai tulajdonságai alapvetően meghatározzák a betegek túlélését.

Transzplantációs mérföldkövek

Az első mérföldkő az úgynevezett Milánói Kritériumok bevezetése és általánosan elfogadottá válása volt a gya-

korlatban. 1996-ban *Mazzaferro* és munkatársai [2] közölték 75%-os 4 éves túlélést és 85%-os daganatmentes 4 éves periódust 48 betegnél. Az általuk alkalmazott szelekciós kritériumok váltak ismertté Milánói Kritériumok néven. Eszerint a tumor, ha egyedüli: nem lehet nagyobb, mint 5 cm, vagy legfeljebb 3 tumor, amelyek közül egyik sem nagyobb 3 cm-nél, és nincs távoli tumorterjedés (sem vascularis, sem limfogén). A következetes szelekció eredményeként a Milánói Kritériumok alapján végzett transzplantációk eredménye egyértelmű, jelentős javulást mutatott. Az UNOS adatai alapján az 5 éves túlélés ebben a betegcsoportban az 1987–1991 közötti időszakban észlelt 25,3%-ról az 1997–2001 közötti időszakban 61,1%-ra emelkedet [1]. Az eredmények hatására egymás után jelentek meg a különböző restriktív kritériumok, amelyekben a tumor mérete és a tumoros góccok száma jelentette a szelekciós szempontokat.

Az elért sikerek egyúttal ismételtelen népszerűvé tették a transzplantáció végzését HCC esetében. A gondot az jelentette, hogy a daganat felismerésének idején a betegek jelentős része már túl volt a Milánói Kritériumokon, és így nem kerülhetett transzplantációra. Egyre elkerül-

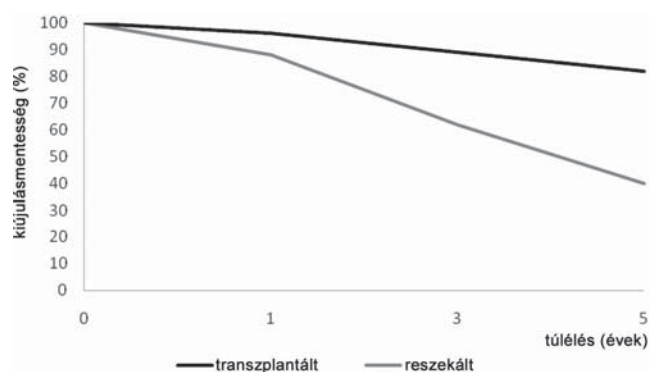
hetetlenebbé vált a kritériumrendszer bővítése. 2001-ben *Busuttill* 76, HCC miatt transzplantált beteg kórtörténetének statisztikai elemzését végezte el. Ennek alapján a tumorméret vizsgálatánál uni- és multivariációs analízisben is a 8 cm-es tumornagyságot találta cut-off pontnak, azaz e méret alatt a betegek túlélése nem romlott szignifikánsan. Ez vezetett a *Yao* által publikált [3] és mára San Franciscó-i (UCSF) Kritériumok néven ismertté és elfogadottá vált szelektív rendszer kidolgozásához. Ennek alapján a transzplantáció elvégezhető, ha egy tumor esetén a tumor nem nagyobb, mint 6,5 cm, vagy legfeljebb 3 tumor van, amelyek közül a legnagyobb kisebb, mint 4,5 cm és a teljes tumormassza nem nagyobb, mint 8 cm.

Napjainkra mindkét kritériumrendszer alkalmazása általánosan elfogadottá vált [4]. Ma általánosságban azt mondhatjuk, hogy egy központ eredményei akkor elfogadhatóak, ha az általa alkalmazott kritériumrendszer mellett a HCC miatt transzplantált betegek 5 éves túlélése meghaladja az 50%-ot.

Ugyanakkor számos ponton a betegszelektív elvégzése még a korszerű diagnosztikai háttér alkalmazása mellett is gondot okoz. A transzplantáció elvégzését követően az explantált májak részletes patológiai feldolgozásából tudjuk, hogy a daganat mérete és a góccok száma mintegy 20%-ban aluldiagnosztizált. Ugyancsak nincs összefüggés a daganat mérete és a vascularis invázió jelenléte vagy hiánya között, azaz a tumor biológiai tulajdonságait illetően meglehetősen mérsékelt preoperatív ismeretanyaggal rendelkezünk. Ez utóbbiban mutatkozik áttörés japán kutatók munkásságának eredményeként. Az elmúlt néhány évben kapott szerepet a deskarboxi-protrombin (DCP), amelynek vizsgálata során kiderült, hogy a transzplantációt megelőzően a szérumban mért koncentrációja szignifikáns összefüggést mutat a daganat vascularis inváziójával, amely mind a mai napig alapvető kritérium – sajnos gyakran csak posztoperatív felismert – a transzplantálhatóság elbírálásában. Jelentőségét mutatja, hogy a napjainkban Kiotóban alkalmazott kritériumrendszerben akár 10(!) góc mellett is elvégzik a transzplantációt, ha az 400 mU/l alatti DCP-koncentrációval jár együtt [5]. Ilyen kritériumrendszer mellett eredményeik elérik vagy meghaladják a nyugati világban általánosan használt UCSF vagy Milánói Kritériumok alkalmazásával elért eredményeket.

Reszekció vagy transzplantáció?

Évek óta folyik polémia a szakirodalomban, hogy vajon a reszekciós műtét vagy a transzplantáció a választandó módszer a HCC kezelésében. Mindkét oldal mellett érvelőknek kemény tények sorakoznak az oldalukon. Ha figyelembe vesszük, hogy a HCC mintegy 80%-a parenchymalisan ledált máj mellett alakul ki (döntően HBV vagy HCV talaján), akkor egyértelmű, hogy a májátültetés egyúttal a parenchymát érintő májbetegséget is hosszú távon gyógyítja. Ugyanakkor a hosszú távú eredmé-



1. ábra | A reszekált és transzplantált betegcsoport rekurrenciamentes túlélése (évek) (Bellavance és mtsai, *J. Gastrointest. Surg.*, 2008, 12, 1699–1708.)

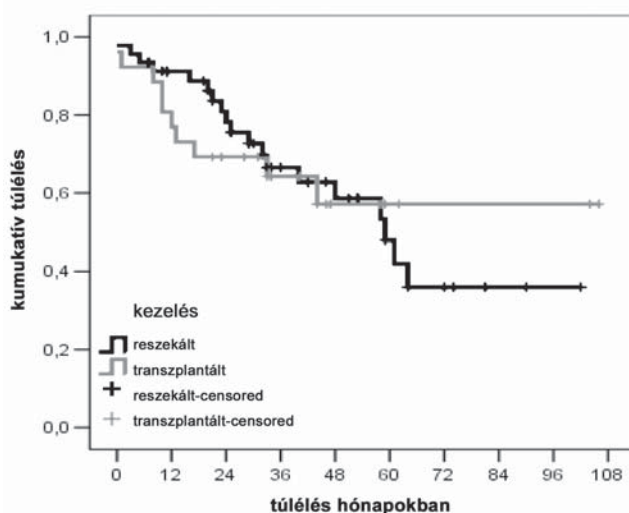
nyek mellett óhatatlanul fel kell hogy merüljenek az élethossziglan tartó immunszuppresszió veszélyei és nem utolsósorban költsége. Ugyancsak nem szabad megfeledkezni a beültetésre alkalmas szervek hiányáról és a következményes hosszú várakozási időről sem.

A gyakorlatban a reszekciós műtét elvileg 3 különböző scenárióban végezhető el [6]:

1. Kis tumor és megtartott parenchymás funkciójú máj mellett anatómiai reszekció, transzplantáció végzése csak recidíva esetén.
2. Reszekció végzése, alapvetően staging és pontos patológiai vizsgálat végzése az optimális recipiens kiválasztása céljából – azaz a vascularis terjedés kizárása.
3. A már listán lévő betegeknél „bridge” reszekció végzése, azaz a tumor excíziója.

Bár a legattraktívabb az első megoldás, azonban az 5 éves 50%-os túlélés mellett megjelenő recidíva, sajnos, a daganat agresszív biológiai tulajdonságaira utal, és a részletes patológiai vizsgálat igazolja a vascularis terjedést, ez pedig a transzplantáció végzésének kontraindikációja. Ezért jelentős az a tanulmány, amelyben [7] hat nagy amerikai és olasz központból származó adatok alapján vizsgálták a kompenzált stádiumú cirrhosis talaján kialakult korai HCC gyógyítását reszekcióval és transzplantációval. A korai stádiumú HCC vizsgálatuk során azt jelentette, hogy a betegek a Milánói Kritériumoknak megfeleltek. Kompenzált cirrhosisuk MELD 9 átlagos pontszámot jelentett a reszekcióra kerülőknél, míg 11-es átlagot a transzplantáltaknál, azaz betegek túlnyomó többsége Child-A stádiumú volt. A transzplantált betegek perioperatív szövődményeinek gyakorisága ugyan szignifikánsan magasabb volt, azonban ez a különbség a 60 napos mortalitás tekintetében már eltűnt. A rekurrencia megjelenésének medián értéke 2,5 év volt, azonban szignifikánsan gyakrabban (50%) jelent meg a reszekáltaknál, mint a transzplantáltaknál (14%). A HCC-kiújulás nélküli túlélés jelentősen jobb volt a transzplantáltaknál (1, 3, 5 éves túlélés 96%, 89%, 82%, szemben a reszekáltak 88%, 62%, 40% túlélésével), mint a reszekción átesett betegeknél, és ez a különbség vala-

Kaplan-Meier-görbe



2. ábra | HCC miatt transzplantált (n = 28) és reszekált betegek (n = 46) túlélése

mennyi időpontban szignifikánsnak bizonyult (1. ábra). A multicentrikus vizsgálat meggyőző, nagy beteganyaggon bizonyította, hogy ezen a betegcsoporton a korai transzplantáció lényegesen jobb túlélést biztosít, mint a reszekációs műtét. Ugyanakkor a tanulmány kritikája, hogy a betegek a transzplantáció időpontjában voltak a Milánói Kritériumoknak megfelelőek, de nem szól arról a betegcsoportról, akik a várólistán eltöltött idő alatt estek ki a tumor növekedése miatt.

Saját anyagunkban 28 HCC, mint primer diagnózis miatt transzplantált és azonos időszakban 46, HCC miatt reszekált beteg anyagának összehasonlítása során a transzplantált csoport medián túlélése 68 hónapnak, míg a reszekált csoport túlélése 60 hónapnak adódott (2. ábra). Noha a vizsgált csoportok túlélési különbsége statisztikailag nem volt szignifikáns, ezt alapvetően a kis esetszámnak tudjuk be, és betegeinknek a nemzetközi adatok tükrében a transzplantációt javasoljuk, amennyiben az általunk alkalmazott Milánói Kritériumoknak megfelelnek.

Down stage

Az előzőekben elmondottak miatt van jelentősége és szentel egyre nagyobb figyelmet az irodalom a különböző „down stage” technikáknak, amelyekkel elérhető, hogy a tumor stádiuma kedvező irányba változzon a várólistán eltöltött idő alatt, azaz a beteg alkalmas maradjon, vagy (ritkábban) alkalmassá váljon a májátültetésre.

A gyakorlatban e célra jelenleg 3 módszer áll rendelkezésünkre. A percutan etanolos infiltráció (PEI) mint minimálisan invazív beavatkozás mintegy 3 cm-es tumornagyságig megfelelő ellátást biztosít, és a beteg számára nem jár érdemi terheléssel. A rádiófrekvenciás ablatio (RFA) alkalmazásával szintén körülbelül 3 cm-ben adja

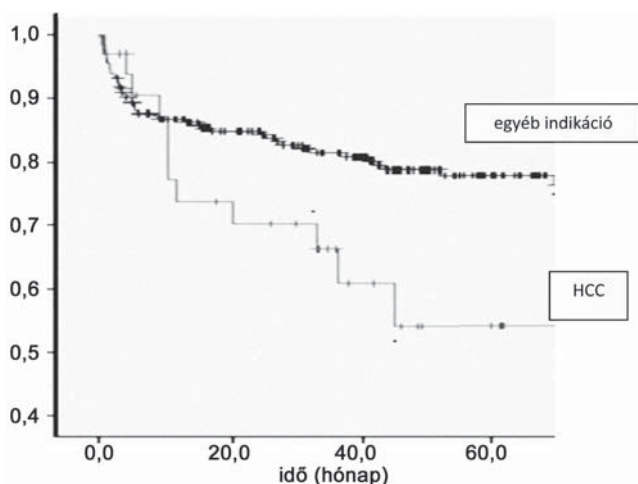
meg az irodalom azt a méretet, amellyel gyakorlatilag a reszekcióval azonos túlélést lehet elérni. E mérettartomány fölött azonban ezek a modalitások sajnos jelentőségüket veszítik. Az évek óta ismert és használt transzarteriális kemoembolizáció (TACE) azonban egyre nagyobb jelentőségre tesz szert a down stage területén.

2008-ban közölte eredményeit egy amerikai munkacsoport [8], amelynek során 76, az előrehaladott (American Liver Tumor Study Group III–IV. stádiumú) HCC miatt potenciálisan transzplantációra kerülő beteg down stage-elési lehetőségeit vizsgálták TACE alkalmazásával. Betegeiknél a tumor legfeljebb a máj 50%-át(!) érinthette, de számuk és abszolút méretük nem volt korlátozva. Ugyancsak nem volt kizáró ok az intrahepaticus portáágak involvációja. A betegek 1–5 TACE-kezelést kaptak: 50 mg cisplatin, 50 mg doxorubicin és 10 mg mitomycin-c perfúziót 3 ml-es lépésekben, majd gelfoamembolisatio következett a stasis eléréséig.

Tizennyolc betegnél (23%) tudtak olyan jelentős regressziót elérni, hogy a betegek a Milánói Kritériumoknak megfeleltek, így transzplantációra kerülhettek. Huszonhét betegnél értek el részleges regressziót, 22 betegnél a tumornövekedés stagnálását észlelték, míg 27 betegnél a tumor a kezelés ellenére rapidan progrediált. Transzplantációra került, TACE-kezelésben részesített betegek túlélése nem rosszabb, mint a korai stádiumú (azaz a Milánói Kritériumokat soha meg nem haladó, neoadjuváns kezelésben nem részesített) betegek rekurrenciamentes túlélése. Bár a 23%-ban transzplantációt eredményező regresszió első ránézésre nem tűnik rendkívüli eredménynek, mégis, ha az igen előrehaladott tumorstádiumot magába foglaló szelekciót tekintjük, igen jelentős előrelépésnek mondhatjuk eredményeiket. A fentiek tükrében óhatatlanul felmerül eddigi kezelési stratégiánk újragondolása, azaz a neoadjuváns TACE-kezelés szabadabb alkalmazása.

Megbeszélés

A hepatocellularis carcinoma májátültetéssel történő gyógyítása az elmúlt két évtizedben jelentősen megváltozott. A rendkívül gyenge kezdeti eredményektől a méretbeli restriktiók alkalmazásával sikerült a reszekciók eredményeit meghaladó szintre eljutni. Mindez azonban döntően a betegszelekciónak tudható be. Noha rendkívül fontos lenne éppen a jobb eredmények elérése céljából a daganat biológiai tulajdonságainak ismerete, a biológiai markerek használata a nyugati világban még kevésbé elterjedt. Az ázsiai központokban napjainkban bevezetett DCP az első ilyen marker, és úgy tűnik, a jövőben várhatóan több központ protokolljába is beépül majd. Ugyanakkor egyre nyomasztóbb a HCC miatt transzplantációra várók egyre jelentősebb tömege. Franciaországban például e betegek már a várólistán lévőek 22%-át jelentik [9]! A cadaverdonációk és az ebből elérhető beültethető májak száma mindenütt a világon jelentős probléma. A fokozódó igény oly mértékben szük-



3. ábra Májátültetettek túlélése a Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinikán HCC (n = 28) és egyéb indikáció (n = 277) miatt transzplantált betegeknél, 2001–2009

ségessé teszi a marginális cadavermájak felhasználását, hogy a határok megszabása már nem csak finánciális, hanem etikai kérdéseket is felvet [10]. Természetes következménye ennek az élő donoros donációk számának egyre jelentősebbé válása. Ugyancsak ez hozta magával a különböző, várólistán alkalmazható, döntően invazív radiológiai beavatkozások (PEI, RFA, TACE) jelentős fejlődését, amelyek a várólistás „híd” szereptől mára egyre inkább az önálló down grade beavatkozás kategóriájába sorolódnak, lehetővé téve a megelőzően transzplantálhatatlan beteg sikeres májátültetését.

Ugyanakkor a mai magyar valóság ettől lényegesen rosszabb képet mutat. Betegeink túlnyomó többsége már messze meghalad minden kritériumrendszert, amikor egyáltalán felmerül valamilyen sebészi beavatkozás szükségessége. Ha több-kevesebb nehézséggel is, de valamennyi kezelési lehetőség rendelkezésre áll, és a hazai elvégzett transzplantációk eredményei a HCC területén is megfelelnek a nemzetközi standardoknak (3. ábra). Gyakorlatunkban igyekeztünk a Milánói Kritériumokhoz tartani magunkat, de néhány esetben sajnos az explantált májból már ezt meghaladó méretű tumor igazolódott. Ám a 2001–2009 közötti időszakot (amikor a Milánói Kritériumokat általánosan alkalmaztuk) vizsgálva betegeink túlélése még így is 5 évnél meghaladja az 50%-ot. A 28, HCC miatt transzplantált betegünk túlélése azonban szignifikánsan ($p = 0,037$) rosszabb, mint

az azonos időszakban egyéb indikációval történt 277 primer májátültetett túlélése. Ez utóbbi közel 80%-ot ér el 5 évnél, amely nemzetközi viszonylatban is igen jó eredmény.

Sajnos azonban tudjuk azt, hogy a mindennapi gyakorlatban csak a betegek töredéke kap időben korszerű ellátást. Ennek rendkívül szerteágazó okainak elemzése messze meghaladja e tanulmány kereteit.

Irodalom

- [1] *Yoo, H. Y., Patt, C. H., Geschwind, J. F. és mtsai:* The outcome in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly in time. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 4329–4335.
- [2] *Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R. és mtsai:* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 693–699.
- [3] *Yao, F. Y., Ferrel, L., Bass, N. M. és mtsai:* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.*, 2002, 8, 765–774.
- [4] *Yao, F. Y., Xiao, L., Bass, N. M. és mtsai:* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am. J. Transplant.*, 2007, 7, 2587–2596.
- [5] *Ito, T., Takada, Y., Ueda, M. és mtsai:* Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 1637–1644.
- [6] *Hwang, S., Lee, S. G., Belghiti, J.:* Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, Published online: 2009 Nov 3. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00534-009-0241-0
- [7] *Bellavance, E. C., Lumpkins, K. M., Mentha, G. és mtsai:* Surgical management of early-stage hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J. Gastrointest. Surg.*, 2008, 12, 1699–1708.
- [8] *Chapman, W. C., Majella Doyle, M. B., Stuart, J. E.:* Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann. Surg.*, 2008, 248, 617–625.
- [9] *Scotton, O., Liddo, G., Belghiti, J.:* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current topics in France. *J. Hepato-Biliary Pancreatic Sciences*, Published online: 18 September 2009. DOI: 10.1007/s00534-009-0164-9
- [10] *Hameed, B., Lake, J. R.:* Using higher risk organs for liver transplantation: in whom and at what price? *Gastroenterology*, 2008, 135, 1452–1454.

(Fehérvári Imre dr.,
Budapest, Baross utca 23–25., 1082
e-mail: fehevar@trans.sote.hu)

Az Orvosi Hetilap 2009, 151, 1120. oldalán megjelent OH-KVÍZ-re (2010. 27. szám) helyes megfejtés nem érkezett.