

Hepatocellularis carcinomás beteg sikeres májátültetése TACE- és sorafenibkezeléssel elért tumorméret-csökkentés után. Társszakmák sikeres együttműködése

ANDRÁS CSILLA, ÁROKSZÁLLÁSI ANITA, CSIKI EMESE, MATOLAY ORSOLYA, ÁRKOSY PÉTER, JANCsik VIKTOR, NEMES BALÁZS, TÓTH JUDIT, VARGA ENIKŐ

SUCCESSFUL LIVER TRANSPLANTATION OF A PATIENT WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER REDUCTION OF TUMOUR SIZE BY TACE AND SORAFENIB TREATMENT. SUCCESSFUL INTERDISCIPLINARY COLLABORATION

Egy hosszan túlélő primer májrákos nőbeteg tanulságos esetét mutatjuk be. Appendectomy során transzfúziót kapott, 9 év múlva derült ki hepatitis C-vírus- (HCV-) pozitivitása. Az antivirális kezelés akkor sikertelen volt, májcirrhosis alakult ki. A feltételezett HCV-infekciót követően, 24 évvel később hepatocellularis carcinomát állapítottak meg a májban szoliter tumor formájában. Két ciklus transzarteriális kemoembolizáció (transarterial chemoembolization, TACE) után exploratív laparotomiára került sor, azonban a tumoros májhiliusi infiltráció miatt a folyamat sebészileg irreszekálabilisnak bizonyult. Ezt figyelembe véve a multidiszciplináris onkoteam sorafenibkezelést javasolt. A beteg 2,5 évig kapta a sorafenibet, amit jól tolerált, a tumor megkisebbedett. Ezután még egy alkalommal történt TACE-kezelés. A beteg ezt követően alkalmassá vált a májtranszplantációra. Az alkalmazott bridging terápiával, két sikertelen donorriasztás után a májátültetés sikeresen megtörtént. A hosszú túlélést végül a cirrhosis és a HCC problémát is megoldó májátültetés biztosította. Az újabb direkt ható antivirális gyógyszerek hatására a beteg tartósan HCV-negatív lett, és jelenleg csak hepatológiai gondozás alatt áll.

We present an instructive case of a long surviving female patient with primary liver cancer. She received transfusion during appendectomy, and 9 years later HCV positivity was diagnosed. That time the antiviral treatment did not succeed and liver cirrhosis developed. 24 years after the presumed HCV infection, hepatocellular carcinoma was diagnosed as a solitary tumour of the liver. Following two cycles of transarterial chemoembolization (TACE), during the exploratory laparotomy the tumour proved to be non-resectable because of the malignant hepatic hilar infiltration. Considering this, the multidisciplinary oncoteam recommended sorafenib treatment. The patient received sorafenib for 2.5 years that she well tolerated, and the tumour became smaller. After this, another TACE treatment was performed and the patient became suitable for liver transplantation. By the applied bridging therapy, after two unsuccessful donor calls, the liver transplantation was successfully performed. Long survival was finally achieved by the liver transplantation that solved both the cirrhosis and HCC conditions. By the newer direct-acting antiviral drugs, the patient became permanently HCV negative, and she is currently under hepatologi-

dr. ANDRÁS Csilla (levelező szerző/correspondent), dr. ÁROKSZÁLLÁSI Anita, dr. MATOLAY Orsolya, dr. ÁRKOSY Péter, dr. VARGA Enikő: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológiai Klinika/ University of Debrecen, Clinical Centre, Oncology Clinic, Debrecen; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: andras.csilla@med.unideb.hu
dr. CSIKI Emese: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkoradiológiai Klinika/University of Debrecen, Clinical Centre, Oncoradiology Clinic, Debrecen
dr. JANCsik Viktor: Kenézy Kórház, Infektológiai Osztály, Debrecen/Kenézy Gyula Hospital, Department of Infectology, Debrecen
dr. NEMES Balázs: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet/University of Debrecen, Clinical Centre, Department of Surgery, Debrecen
dr. TÓTH Judit: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Orvosi Képfalkotó Klinika, Radiológia/ University of Debrecen, Clinical Centre, Medical Imaging Clinic, Radiology, Debrecen

Érkezett: 2023. február 15. Elfogadva: 2023. április 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0183>

Az eset példa arra, hogy inoperábilis hepatocellularis májrák (HCC) esetén lehetséges a tumor megkisebbitése és a májátültetés. Hangsúlyozzuk, hogy a HCC-ben szenvedő betegek ellátásában fontos a társszakmák együttműködése. Lényeges, hogy olyan intézetekbe irányítsák a beteget, ahol a potenciálisan szóba jövő kezelések teljes skálája elérhető, valamint az alap májbetegség követése, ellátása is megtörténik.

HCC, májátültetés, sorafenib, lokoregionális kezelés, kemoembolizáció (TACE), HCV, túlélés

cal care only. This case is a best example for possible tumour reduction and liver transplantation in inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). We emphasise the importance of interdisciplinary collaboration while caring for patients with HCC. It is essential to delegate the patients to facilities where the full range of potentially relevant treatments, as well as the follow-up and care of the underlying liver disease are available.

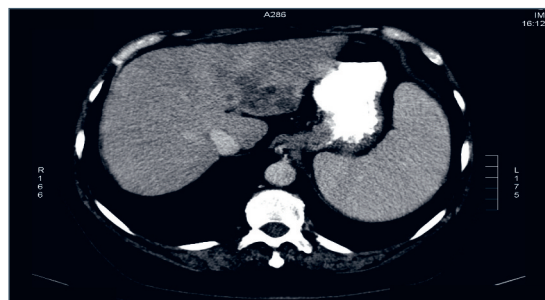
HCC, liver transplantation, sorafenib, locoregional treatment, chemoembolisation (TACE), HCV, survival

A hepatocellularis carcinoma (HCC) rossz prognózisú daganat. Amennyiben nem lehetséges műtét, a diagnózis utáni átlagos túlélés körülbelül 6–20 hónap. A kezelési lehetőségek a korai stádiumban sebészeti reszekció és májtranszplantáció, vagy lokális kezelések (rádiófrekvenciás/mikrohullámú abláció), az intermedier stádiumban pedig transzarteriális kemoembolizáció (TACE). Amennyiben a fent említett kezelések már nem jöhetnek szóba, vagy eleve távoli áttét, illetve vena portae thrombosis van jelen, szisztémás kezelés javasolt. A mindennapi gyakorlatban a Barcelonai Klinika algoritmus (BCLC) az irányadó (1, 2). A kezelési stratégia felállításkor a tumor méretét, szoliter vagy multinodularis voltát, valamint elhelyezkedését veszik figyelembe. Döntő tényező, hogy van-e a májon kívül távoli áttét, van-e érinvázió. A máj működésének felmérésére a mindennapi gyakorlatban a Child–Pugh vagy a MELD (Mayo End stage Liver Disease) pontrendszer használatos. Ezenkívül fontos tényező a beteg általános állapota, életkora, kísérőbetegségei és laborparaméterei (3, 4).

Esetismertetés

Egy hosszan túlélő, primer májrákos nőbeteg esetét mutatjuk be. A malignus betegség diagnózisának időpontjában 56 éves volt. Azóta 14 év telt el.

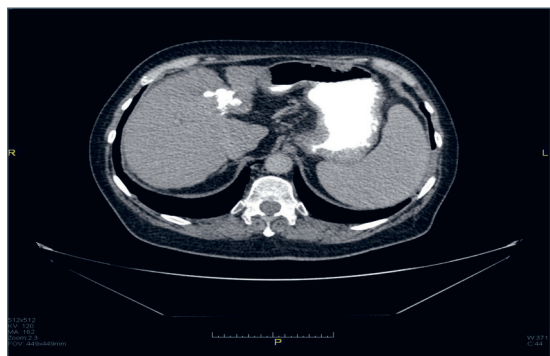
1985-ben vakbélműtét során transzfúziót kapott. 1994-ben diagnosztizálták a hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzöttséget, a májbiopszia krónikus hepatitist igazolt. Hat alkalommal részesült interferon- (IFN-) alapú antivirális kezelésben, sajnos eredménytelenül, a HCV-pozitivitás



1. ábra. CT-felvétel: Sorafenibterápia előtt. 6,5 cm-es májtumor

nem szűnt meg. 2009-ben a gondozás során vették észre ultrahangvizsgálattal, hogy a máj hilusa felett egy terime jelent meg, amiből percutan szövettani mintavétel történt, malignitás viszont nem igazolódott. Mivel a követett képlet növekedett, a már 6,5 cm-es képletből megismételték a májbiopsziát: a szövettani eredmény alátámasztotta a hepatocellularis carcinoma (HCC) diagnózist. Az α -foetoprotein- (AFP-) érték magas volt (807 kU/l).

BCLC B stádiumban, figyelembe véve a daganat méretét és hipervaskularizáltságát, az első választásunk a TACE-kezelés volt. A beteg két ciklus kemoembolizációban részesült (doxorubicinkombinációval). Az 1. ábra mutatja a műtét előtti CT-felvételt. A sebészek a műtét mellett döntöttek, és 2010. január 20-án exploratív laparotomia történt. A máj bal lebenyének alsó felszínén, a III-as szegmentumot teljesen elfoglaló tumor áttért a IV-es szegmentum alsó felszínére, és a máj hilusát is beszűrte. A tumoros hilusi infiltráció miatt a folyamat sajnos irreszekális volt. Figyelembe véve a műtét során talált helyzetet, a BCLC B stádiumot, a multidisz-



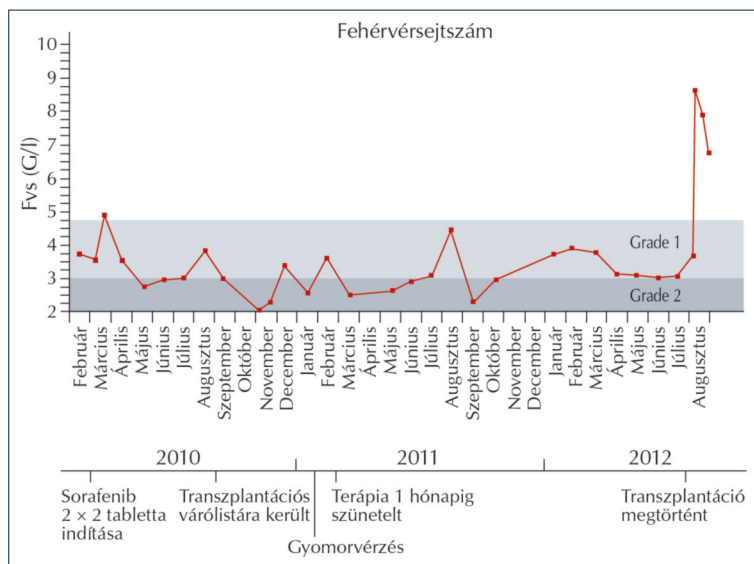
2. ábra. CT-felvétel: Májtranszplantáció előtti állapot. Az intrahepaticusan korábban kezelt térfoglalás helyén lipiodolos lerakódás mutatható ki, a májtumor elmeszesedett, viabilis tumor alig látható

ciplinális onkológiai bizottság sorafenibkezelést javasolt.

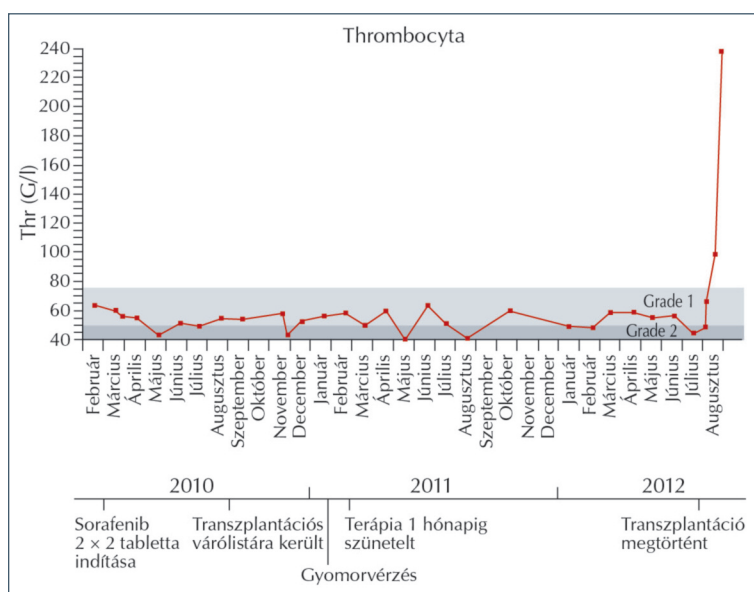
A máj állapota Child–Pugh A stádiumnak felelt meg. A betegnek neutropeniája és thrombopeniája (thrombocyta 64–55 G/l) is volt, ami cirrhoticus betegekben gyakori, és aminek az egyik oka a portalis hipertonia és szekunder hypersplenia. Egy másik ok a trombopoetin (TPO) csökkent termelődése. A thrombopenia más tényezőkkel együtt vérzésekre predisponál. A sorafenib önmagában is hajlamosít vérzésekre, gátolja a tumor angienezisét. A beteg nagyon motivált volt a gyógyulásban, felvilágosítottuk és megértette a sorafenibkezelés mellékhatásait, majd mérlegelve a kockázat/haszon arányt, vállalta a kezelést.

2010 márciusában célzott sorafenibterápiára tértünk át. A beteg redukált dózist, napi 400 mg-ot kapott, amit jól tolerált. Ezután emeltük az adagot 800 mg-ra, majd teljes dózist kapott. A beteg a kezelést jól tolerálta, a 2,5 éves terápia alatt kevés mellékhatás jelentkezett nála: fáradékonyság grade 1–2, hasmenés grade 1, kéz-láb szindróma grade 1. A tumor mérete eközben szignifikánsan csökkent. Még egy alkalommal történt TACE-kezelés, ezzel párhuzamosan pedig az AFP szintje is szignifikánsan csökkent (7 kU/l). 2011. februárban gyomorvérzés miatt konzervatív kezelés történt: a beteg transzfúziót kapott, a hemoglobin (Hb) szintje gyorsan stabilizálódott. A sorafenib adása ekkor átmenetileg szünetelt, ám ezt követően folytatni tudtuk a terápiát. CT-vizsgálattal az intrahepaticusan korábban kezelt térfoglalás helyén lipiodolos lerakódás volt kimutatható, a májtumor elmeszesedett, viabilis tumor alig volt kimutatható (2. ábra).

A milánói kritériumon belüli tumorméretnek köszönhetően a beteg transzplantációs várólistára került. Két alkalommal történt donorriadó,



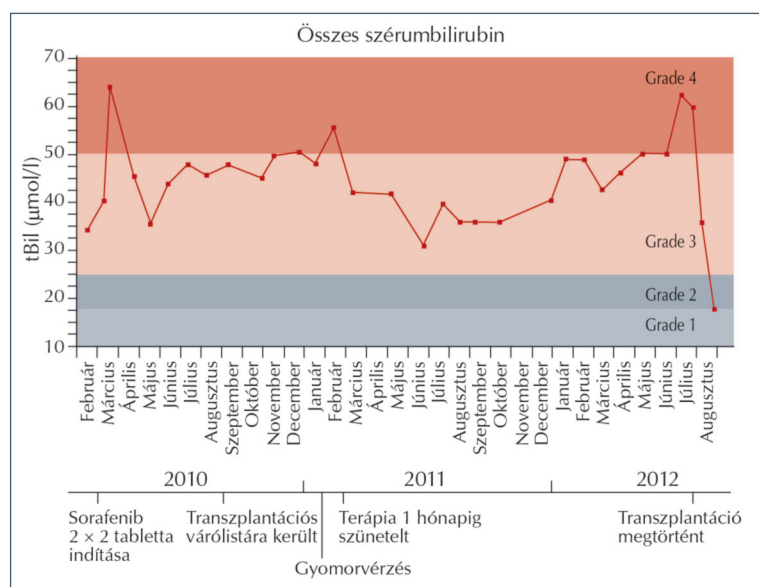
3. ábra. A fehérvérsejtszám változása



4. ábra. A thrombocytaszám változása

azonban a donormáj nem volt alkalmas a beültetésre. Közben folytattuk a sorafenibkezelést.

A májtranszplantációra végül 2012. augusztus 13-án került sor. A májátültetés után két héttel már normális szintű volt a bilirubinszint, a thrombocyta- és fehérvérsejtszám. A 3–5. ábrán mutatjuk be a fehérvérsejt- és thrombocyta-szám, valamint a szérumbilirubin-szint változásait. Nagyon látványos, hogy a májtranszplantáció után gyorsan normálisak lettek az értékek, ami igazolása annak, hogy ezeket a laboreltéréseket a májcirrhosis okozta. A májátültetéssel a beteg mindkét betegségéből, a májcirrhosisból és a HCC-ből is meggyógyult.



5. ábra. A bilirubinszint változása

A CT által követett tumoros területnek megfelelően, az eltávolított májban nem találtak tumorszövetet, azonban a patológiai vizsgálat a máj VII-es szegmentumában 1 cm-es novum HCC-t igazolt. Vénába törés nem volt. Az emelkedő AFP (44,2 kU/l) jelezte a tumorprogressziót. A betegnek szerencséje volt, hogy időben sor került a májátültetésre.

Megbeszélés

A beteg appendectomy során kapott vérkészítményt, kilenc évvel később derült fény a májbetegségére: HCV-pozitivitás, krónikus hepatitis, majd májcirrhosis, további 15 év után pedig HCC-t mutattak ki nála. A májrak sikeres kezelése (TACE, sorafenib, májátültetés) óta 11 év telt el.

A hepatitis C-vírus (HCV) által okozott idült fertőzés a krónikus májbetegségek egyik leggyakoribb oka. Friss epidemiológiai adatok alapján a legtöbb HCV-fertőzött beteg az Egyesült Államokban és Európában intravénás kábítószerhasználat vagy vérátömlesztés útján kapja meg a betegséget, bár ez utóbbi jóval ritkábbá vált, köszönhetően annak, hogy 1992 óta a vérkészítmények HCV-szűrését is elvégzik. A krónikus HCV-fertőzés éveken át progresszív lefolyást mutat, májcirrhosishoz, hepatocellularis carcinomához vezethet.

BCLC B stádiumban lévő májcirrhosisos betegben két ciklus TACE-kezelés után sebészeti exploráció történt, amikor is irrezekabilis viszonyokat találtak. A sorafenib és az elhúzó

lokális lipiodol akkumuláció révén bizonyosan a TACE és a sorafenib is hozzájárult ahhoz, hogy a tumor jelentősen megkisebbedett, a CT-felvételeken már csak minimálisan lehetett viabilis tumorszövetet kimutatni. A beteg bekerülhetett a transzplantációs programba, az alkalmazott bridging terápiával, két sikertelen donorriasztás után a májátültetés sikeresen megtörtént, ezáltal a beteg a HCC-ből és a májcirrhosisból is kigyógyult. Öt évig járt onkológiai gondozásra, azóta a hepatológia gondozza, a májrak nem újult ki nála. Direkt ható antivirális gyógyszerekre (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin) tartós virológiai válaszadó volt, 2017 óta HCV-RNS-negatív.

A sorafenibterápiát thrombopenia mellett vitük végig: a kezelést alacsonyabb dózissal indítottuk, ezt követően emeltük az adagot, amit a beteg jól tolerált. A vérkép, a vérzési paraméterek és a beteg állapota szoros monitorozását is folyamatosan végeztük.

Két mérföldkőnek számító vizsgálat alapján a sorafenib lett az első szisztémás szer, amelyről kimutatták, hogy a legjobb szupportív kezeléssel szemben, előrehaladott HCC-ben javítja a medián túlélést. A túlélési előny a SHARP vizsgálatban medián 10,7 vs. 7,9 hónap, HR 0,69, 95% CI: 0,55–0,87, $p < 0,001$, a III. fázisú ázsiai-csendes-óceáni vizsgálatban pedig medián 6,5 vs. 4,2 hónap, HR 0,68, 95% CI: 0,50–0,93, $p = 0,014$. Megjegyzendő, hogy az ázsiai HCC-s betegek prognózisa rosszabb. A sorafenib egy kis molekula, amely gátolja a daganatsejt proliferációját, a tumor angiogenezisét, és növeli az apoptózis mértékét. A sorafenib számos tirozinkinázal szemben gátló aktivitást mutat, beleértve a VEGFR, PDGFR, KIT, RET, RAF-1, and B-Raf kinázokat. A MAPK-útvonalon több, tumorsejt-proliferációban és túlélésben részt vevő faktort is gátol (B-Raf, B-Raf^{V600E} és Raf-1), amelyeknek szerepük van a HCC patogenezisében (5, 6).

A SHARP és az ázsiai vizsgálatban (5, 6) 60 G/l thrombocytaszám volt a beválasztás feltétele. A SHARP vizsgálatban a grade 3–4 thrombopenia 4%-ban jelentkezett (vs. 1% a placebo-karban $p = 0,006$). Súlyos vérzéses szövődményben (9% vs. 11%) és nyelőcsővarix-vérzésben (2% vs. 4%) nem volt szignifikáns különbség. A szakirodalomban csupán néhány olyan betegről számolnak be, akik 60 G/l alatti thrombocytaszám esetében kaptak sikeresen sorafenibet (7).

Esetünkben a sorafenib- és a TACE-kezelés a tumor megkisebbitése révén tette lehetővé, hogy megtörténhetett a májátültetés. A hosszú túlélést végül a cirrhosist és a HCC problémáját is megoldó transzplantáció biztosította. A szervát-

ültetés legnagyobb nehézsége a szervhiány és az ebből adódó hosszú várólista. A 22 hónap várakozási időt ebben az esetben sorafenibterápiával és TACE-kezelésekkel sikerült áthidalni.

Azon betegeknél, akiknél egyetlen májlaesio (≤ 5 cm) vagy legfeljebb három különálló laesio található, amelyek egyike sem nagyobb 3 cm-nél (a milánói kritériumon belüli értékek), továbbá nincs bizonyíték a makro-érinvázióra, és nincs extrahepaticus távoli metasztázis sem, májtranszplantációval az ötéves túlélési arány – magyarországi adatok alapján – 43%-nak bizonyult. Sajnos a betegek többsége a daganat kiterjedése és a donorszervek hiánya miatt sem reszekcióra, sem transzplantációra nem alkalmas (8).

Közleményünkkel hangsúlyozzuk annak fontosságát, hogy HCC-ben szenvedő betegek kezelésénél fontos a társszakmák képviselőinek (sebész, intervenció radiológus, onkológus, hepatológus, infektológus) együttműködése. A döntés minden terápiás váltásnál onkoteam keretében történik. Lényeges, hogy olyan intézetekben történjen az ellátás, ahol a potenciálisan szóba jövő kezelések teljes skálája elérhető, valamint az alap májbetegség követése, ellátása is megtörténik (8).

A HCC szisztémás kezelése 2017 óta ugrászerű fejlődésnek indult, több első- és másodvonalsbeli terápia is elérhető. Ha a megelőző lokoregionális kezelés már nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg nem alkalmas lokoregionális terápiára, BCLC B, illetve BCLC C stádiumban sikeresen alkalmazható immunterápia VEGF-gátló terápiával kombinációban (atezolizumab + bevacizumab), ami már Magyarországon is elérhető, illetve a kombinált immunterápia (tremelimumab + durvalumab). E kezelések hatékonysága a randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján meghaladja a sorafenibterápia hatékonyságát (9–11).

Esetünk példa a HCV-infekció következtében kialakult hepatocellularis carcinoma májtranszplantációval történő gyógyítására, amit a HCC méretének TACE- és sorafenibkezeléssel elért megkisebbitése tett lehetővé. A direkt ható antivirális gyógyszerekkel tartós vírusmentességet lehetett elérni. Hangsúlyozzuk az egyes specialiták, a hepatológus, a patológus, az intervenció radiológus, az onkológus, az infektológus és a sebész szoros együttműködését. Természetesen a májátültetés és a HCV eradikációja után is szükség van a rendszeres ellenőrzésre.

Irodalom

1. Reig M. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76:681-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
2. A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése. Konszenzuskonferencia, Budapest, 2021. április 24. *Orvosi Hetilap* 2021;162(Suppl 2):2-31.
3. ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Published: 05 March 2021.
4. Forner A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391(10127):P1301-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
5. Lovet JM. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
6. Cheng 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 Oncol* 2009;10(1):25-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7)
7. Wasif SM. Platelet count less than SHARP: what does a case series reveal? *Expert Opinion on Drug Safety* 2010; 9(1):1-8. <https://doi.org/10.1517/14740330903460317>
8. Nemes B, Gelley F, Piros L, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, et al. The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: First 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplantation Proceedings* 2011;43(4):1272-12. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.077>
9. NCCN Guideline 2021 HCC Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(5).
10. Cheng AL. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76(4):862-73. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
11. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022; 11(4):592-6. PMID: 36016731; PMCID: PMC9396100. <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-143>