

Przeszczepienie wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym

Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma

Piotr Małkowski¹, Dariusz Wasiak¹, Jarosław Czerwiński¹,
Marek Pacholczyk², Beata Łągiewska²

¹ Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

² Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

Summary: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most commonly occurring solid tumors worldwide and is the most frequent of cancer death in some parts of the world (China, Africa). The incidence of HCC appears to be rising in developed western countries as well. The most frequent underlying factors causing HCC are chronic viral hepatitis and cirrhosis. The authors present the current status of liver transplantation (LTx) in patients with HCC, as well as another methods of treatment which can be used in patients waiting for LTx. Because of organ shortage the dropout rate from waiting list for LTx among patients with HCC is high, mostly due to tumor progression. The role of new strategies introduced to the treatment of HCC patients e.g. multi-modality therapy prior to transplantation, the priority in MELD system for HCC patients or genetic studies of the tumor, in reduction of dropout rate from waiting list and decreased of tumor recurrence rate, are discussed.

Słowa kluczowe: transplantacja wątroby w raku wątrobowokomórkowym • leczenia raka wątrobowokomórkowego

Key words: LTx in HCC • treatment of HCC

Adres do korespondencji: Piotr Małkowski, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Oczki 6, 02-007 Warszawa, Polska, e-mail: pmałkowski@qdnnet.pl

Rak wątrobowokomórkowy powstaje najczęściej w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz B i marskości wątroby. Liczba nowych przypadków HCC z roku na rok rośnie, co związane jest z dużą liczbą zakażonych wirusem WZW C w krajach zachodnich i wirusem WZW B w Azji i Afryce [1–4]. Obecnie zapadalność na HCC wynosi 5/100 000 w krajach zachodnich i 100/100 000 w Azji [1,2,4]. Tak więc leczenie HCC stało się nie tylko wyzwaniem dla diagnostów, chirurgów i transplantologów ale również poważnym problemem społecznym.

Pierwsze próby, w latach osiemdziesiątych XX wieku, przeszczepiania wątroby chorym z nowotworem obarczone były złymi wynikami. Pięcioletnie przeżycie nie przekraczało 25%. Powodem było kwalifikowanie do operacji chorych z zaawansowanym nowotworem oraz szybkim jego nawrotem w wątrobie przeszczepionej [1,5].

Skuteczniejszą metodą leczenia okazała się chirurgiczna resekcja wątroby. Obciążona była co prawda wysokim, bo się

gającym 70–80%, odsetkiem nawrotów choroby po pięciu latach [1,3], równocześnie jednak pięcioletnie przeżycie chorych po resekcji wątroby, szczególnie z powodu guzów małych (2–3 cm), oscyływała wokół 50% [6–8].

Po opublikowaniu w roku 1996 przez Mazzafero wyników transplantacji wątroby u chorych z HCC i wprowadzeniu zaproponowanych przez niego kryteriów mediolańskich, LTx stało się najlepszą i najskuteczniejszą metodą leczenia guzów wątrobowokomórkowych [5]. Mazzafero udowodnił, że warunkiem uzyskania lepszych wyników jest kwalifikowanie chorych z jednym guzem nie przekraczającym 5 cm lub z trzema, z których żaden nie przekracza 3cm, ponadto nowotwór nie może naciekać na żyły układu wrotnego [5]. W grupie chorych spełniających powyższe kryteria odsetek przeżyć pięcioletnich po LTx osiągał 65%.

Lata doświadczeń potwierdziły w pełni obserwacje Mazzafero. Równocześnie jednak niektóre ośrodki zaczęły proponować transplantacje wątroby chorym, u których rozwój no-

wotworu przekraczał kryteria mediolańskie. Postępowanie swoje motywując tym, że pomimo 50% ryzyka wznowy nowotworu, dają nadal szansę na pięcioletnie przeżycie 40% pacjentów [3,9,10].

Na podstawie dotychczasowych obserwacji wydaje się, że sukces transplantacji, przejawiający się przeżyciem biorcy i brakiem nawrotu, zależy przede wszystkim od naciekania naczyń przez nowotwór i biologii samego guza [11,12]. Jeśli pierwszy z czynników, będący pochodną wielkości guza, możemy poznać w badaniach przedoperacyjnych lub na podstawie patomorfologii usuniętej wątroby [11], to drugi z nich nie jest obecnie dokładnie zdefiniowany; zależy od pochodzenia komórek nowotworowych jak również od ekspresji genów je reprezentujących [13].

Niezależnie od przyjętych kryteriów kwalifikacji chorych z HCC do LTx istotnym problemem jest długi czas oczekiwania na operację spowodowany ograniczoną liczbą dostępnych narządów.

Poszerzenie puli narządów przez zastosowanie graftów pochodzących z podziału wątroby („split”), czy też pozyskiwanych po przeszczepieniu chorych z amyloidozą („domino”) [14] ma do tej pory marginalne znaczenie. Przeszczepianie wątroby od rodzinnych dawców żywych („living donor LTx”) zapoczątkowane na początku lat 90 ubiegłego wieku zyskuje coraz większą liczbę zwolenników. Początkowo dedykowane transplantologii dziecięcej, znalazło zastosowanie także u dorosłych biorców, w tym u biorców z HCC [3,14]. Zaletą tego rodzaju transplantacji jest krótki czas oczekiwania biorcy z nowotworem na operację oraz możliwość zakwalifikowania biorcy, u którego wielkość i zaawansowanie nowotworu przekracza przyjęte w większości ośrodków kryteria mediolańskie [3,10]. Niektórzy autorzy wskazują jednak na wyższy odsetek nawrotów nowotworu u biorców otrzymujących narząd od żywych dawców [15] Zdaniem Chung Mao Lo u biorców wątroób od żywych dawców nawrót choroby występuje w 40% przypadków, podczas gdy u biorców wątroób od dawców zmarłych jedynie w 10% [15]. Inni autorzy nie potwierdzają tych obserwacji [3,10].

Przeważająca większość ośrodków transplantacyjnych wykorzystuje wątroby pochodzące od zmarłych dawców. Ograniczona liczba narządów, oraz finansowanie leczenia z szeroko pojętych środków publicznych narzuca konieczność wprowadzania zasad alokacji narządów poszczególnym grupom biorców.

W Stanach Zjednoczonych w okresie sprzed stosowania kryteriów MELD, chorych z HCC kwalifikowano do transplantacji wątroby na podstawie parametrów wydolności wątroby (UNOS).

Ten sposób kwalifikacji powodował, że chorzy z HCC stanowili zaledwie 7% wszystkich chorych, którym wykonywano przeszczepienie wątroby. Lista chorych z nowotworem oczekujących na transplantację była długa a i czas oczekiwania przekraczał niekiedy 2 lata [15]. Skutkowało to rozwojem nowotworu i w konsekwencji wykreśleniem chorego z listy oczekujących na transplantację z powodu przekroczenia przyjętych kryteriów mediolańskich.

Wprowadzenie w USA w 2002 roku zasady, że chorzy z rakiem wątrobowokomórkowym, ale spełniający kryteria mediolańskie uzyskuje 29 punktów w kwalifikacji MELD, a cho-

rzy z guzami do 2 cm – 24 punkty, spowodowało, że odsetek transplantacji z powodu HCC wzrósł z 7% do 22% [15]. Wzrastający odsetek transplantacji wykonywanych z powodu HCC wpłynął tym samym na wydłużenie kolejki oczekujących na zabieg kwalifikowanych z innych niż nowotwór powodów. Spowodowało to skrócenie czasu oczekiwania na LTx chorych z HCC i tym samym wzrost śmiertelności wśród pozostałych chorych z niewydolnością wątroby, oczekujących na przeszczepienie. Taka sytuacja była nie do zaakceptowania albowiem faworyzowała grupę chorych obciążonych nowotworem, kosztem chorych z niewydolnością wątroby [15,16]. Ponadto okazało się w badaniach histopatologicznych wątroób usuniętych podczas LTx, że w około 30% przypadków, guzki nie przekraczające 2 cm a oceniane przed transplantacją jako nowotworowe, były zmianami łagodnymi. Dowiedziono tym samym, że znana, 90% skuteczność rozpoznania HCC na podstawie CT, NMR i poziomu AFP w większych guzach, nie przekracza 70% w zmianach o średnicy do 2 cm [3,4].

W roku 2003 powrócono do stanu sprzed 2002 roku i chorych z HCC kwalifikowano jedynie na podstawie MELD wynikającej jedynie ze stopnia niewydolności wątroby. Powrót do dawnych zasad spowodował natychmiast spadek liczby transplantacji wykonywanych z powodu HCC. I tak po roku 2003 odsetek przeszczepień wątroby z powodu HCC spadł do 16% [15].

Doprowadziło to w roku 2006 [15] do kolejnej zmiany polityki w kwalifikowaniu chorych z HCC do LTx w USA. Zdecydowano o powrocie premiowania chorych z większymi guzami, ale nie przekraczającymi kryteriów mediolańskich, tym razem do 22 punktów w skali MELD. Natomiast chorzy z guzami nie przekraczającymi średnicy 2 cm, nie otrzymują dodatkowych punktów a ocena MELD uzależniona jest jedynie od stopnia niewydolności wątroby. Efekt wprowadzonych zmian będzie można prześledzić w przeciągu kilku najbliższych lat.

Innym, związanym z długim oczekiwaniem na przeszczepienie, problemem jest stosowanie leczenia mającego na celu zahamowanie wzrostu nowotworu. Liczne prace dowodzą, że stosowanie przez tętniczej chemoembolizacji, termoabblacji lub alkoholizacji guza spowalnia rozwój choroby [3], a w 18–58% doprowadza do zniszczenia zmiany [17–22]. Wykazano również, że 23–40% chorych nie spełniających, z powodu rozmiaru guza, kryteriów do LTx lub resekcji wątroby, po zastosowaniu leczenia ablacyjnego lub chemioterapii mogło być zakwalifikowanych do operacji [18,19].

Niektórzy autorzy uważają, że chorzy kwalifikowani do transplantacji, mogą być, w pierwszej kolejności poddani resekcji wątroby a w przypadku nawrotu nowotworu ponownie zakwalifikowani do LTX [6]. Badania porównawcze wykazały jednak że resekcja guza wątroby jako „pomost” do transplantacji pogarsza rokowania chorych po przeszczepieniu. Transplantacja wątroby w tej grupie chorych obciążona jest ponad 20% śmiertelnością, ponadto pięcioletnie przeżycie nie przekracza 40% a odsetek nawrotów raka wynosi 54%, podczas gdy po Ltx wykonywanym pierwotnie: śmiertelność nie przekracza kilku procent, pięcioletnie przeżycie wynosi ponad 60% a odsetek nawrotów oscyluje wokół 18% [23].

Postęp jaki dokonał się w ustaleniu kryteriów leczenia chorych z HCC w ciągu ostatnich 40 lat jest ogromny mimo tego

dyskusje dotyczące sposobów kwalifikacji chorych z HCC do LTx, miejsca przeszczepiania wątroby, resekcji wątroby, metod ablastycznych i chemioterapii w leczeniu chorych z rakiem

wątrobowokomórkowym trwają nadal i są jednym z koronnych tematów wszystkich transplantologicznych i hepatologicznych zjazdów naukowych.

Piśmiennictwo:

1. Małkowski P, Pacholczyk M, Łągiewska B i wsp: Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przeegl Epidemiol*, 2006; 60: 731–40
2. Thomas MB: Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2892–99
3. Roberts J: Liver transplantation for HCC: Western perspective w: Controversies in liver transplantation. CME-Accredited Satellite Symposium preceding the 11th Annual International Congress of the ILTS, Los Angeles, July 20, 2005; 44–45
4. Freeman RB: Diagnostic worup for HCC patients w: Controversies in liver transplantation. CME-Accredited Satellite Symposium preceding the 11th Annual International Congress of the ILTS, Los Angeles, July 20, 2005; 39–40
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R i wsp: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 693–99
6. Belghiti J: Debate: is resection a suitable bridge in the transplant candidate? Pro argument w: Controversies in liver transplantation. CME-Accredited Satellite Symposium preceding the 11th Annual International Congress of the ILTS, Los Angeles, July 20, 2005; 49–50
7. Belghiti J, Kianmanesh R: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 42–49
8. Fukuda S, Itsumoto T, Nakahara H i wsp: Clinicopathologic features and prognostic factors of resected solitary small-sized hepatocellular carcinoma *Hepatogastroenterology*, 2005; 52(64): 1163–67
9. Roberts J: Tumor surveillance – what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11(11 Suppl.2): S45–46
10. Freeman RB: LRD/CAD for HCC beyond Milan: How far should you go? W: Expanding the frontiers of liver transplantation. Satellite Symposium to the ILTS 13th Annual International Congress, Rio de Janeiro, Jun 20, 2007: 30–32
11. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN: Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2005; 11(9): 1086–92
12. Busuttill RW: Future evolution of treatment for HCC w: Controversies in liver transplantation. CME-Accredited Satellite Symposium preceding the 11th Annual International Congress of the ILTS, Los Angeles, July 20, 2005; 62–63
13. Ju-Seog Lee Identification of novel prognostic subtype of hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells by comparative functional genomic approach. *Hepatology*, 2005; 42(4 Suppl.1): 238A (104)
14. Małkowski P, Chmura A, Pacholczyk M i wsp: Przeszczepienie wątroby – metody klasyczne i warianty. *Hepatologia 2005 Review* 2005; 5: 119–26
15. G Evans, A Tzakis: Session: Liver transplantation for HCC. 10th Congress of Asian Society of Transplantation, 1–4. December 2007, Pattaya, Thailand
16. Roayaie K, Feng S: Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement? *Liver Transpl*, 2007; 13(11Suppl.2): 536–43
17. Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L i wsp: Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(21): 2952–55
18. Lau WY, Ho SK, Yu SC i wsp: Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2004; 240(2): 299–305
19. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L i wsp: Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*, 2006; 94(7): 572–86
20. Huang GT, Lee PH, Tsang YM i wsp: Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study *Ann Surg*, 2005; 242(1): 36–42
21. Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti E i wsp: Efficacy of transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma as found in pathology *Hepato-Gastroenterology*, 2005; 52(62): 329–32
22. Maluf DG, Stravitz RT, Williams B i wsp: Multimodality therapy and liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: 6 years, single-center experience. *Transplant Proc*, 2007; 39(1): 153–59
23. Adam R, Azoulay D, Castaing D i wsp: Debate: is resection a suitable bridge in the transplant candidate? Con argument w: Controversies in liver transplantation. CME-Accredited Satellite Symposium preceding the 11th Annual International Congress of the ILTS, Los Angeles, July 20, 2005; 52–53