

DOWNSTAGING HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU PŘED TRANSPLANTACÍ JATER

DOWNSTAGING OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BEFORE LIVER TRANSPLANTATION

původní práce

Jarmila Laštovičková
Jan H. Peregrin

Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM, Praha

Přijato: 16. 4. 2018.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jarmila Laštovičková, Ph.D.
IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: lastovickova@ikem.cz

Hlavní stanovisko práce

Úspěšný downstaging umožňuje pacientům s hepatocelulárním karcinomem, původně překračujícím obecně uznávaná kritéria pro transplantaci jater, zařazení na čekací listinu a stejné přežití po transplantaci jako u pacientů, kteří splňují milánská kritéria bez downstagingu.

SOUHRN

Laštovičková J, Peregrin JH. Downstaging hepatocelulárního karcinomu před transplantací jater

Cíl: Uvést naše zkušenosti s downstagingem hepatocelulárního karcinomu (HCC) u pacientů původně překračujících obecně uznávaná kritéria pro transplantaci jater.

Metoda. V letech 2013–2017 bylo 13 pacientů s HCC překračujícím milánská i UCSF kritéria k transplantaci léčeno transarteriální chemoembolizací s cílem downstagingu. U všech nemocných byla provedena drug-eluting bead superselektivní chemoembolizace, do přírodní tepny tumoru byly aplikovány částice DC bead 100–300 µm s navázaným doxorubicinem.

Výsledky: Downstaging byl úspěšný u všech nemocných. Odpověď nádoru na embolizaci byla hodnocena dle modifikovaných RECIST kritérií na CT, všichni pacienti splňovali Milánská kritéria a byli zařazení na čekací listinu k transplantaci. Deset nemocných bylo úspěšně transplantováno.

Závěr: Drug-eluting bead TACE je vhodnou metodou pro dosažení úspěšného downstagingu do Milánských kritérií u vybraných pacientů.

Klíčová slova: downstaging, transarteriální chemoembolizace, DC Bead, hepatocelulární karcinom, transplantace jater.

Major statement

Successful downstaging allows patients with hepatocellular carcinoma originally exceeding current liver transplant criteria to join the waiting list and achieve the same survival rate after transplantation as patients meeting Milan criteria without downstaging.

SUMMARY

Laštovičková J, Peregrin JH. Downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation

Aim: Presentation of our experience with downstaging of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients originally exceeding current liver transplant criteria.

Method: Between 2013 and 2017 thirteen patients with HCC exceeding Milan and UCSF liver transplant criteria were treated by transarterial chemoembolization (TACE) as downstaging method. Superselective embolization with drug-eluting beads was performed in all patients, doxorubicin loaded DC beads 100–300 µm were applied to tumor feeding artery.

Results: Downstaging was successful in all patients. Tumor response to embolization was evaluated by modified RECIST criteria on CT, all patients met Milan criteria and joined the waiting list for transplantation. Ten patients were successfully transplanted.

Conclusion: Drug-eluting bead TACE is acceptable method to achieve successful downstaging of HCC to Milan criteria in selected patients.

Key words: downstaging, transarterial chemoembolization, DC Bead, hepatocellular carcinoma, liver transplantation.

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Transplantace jater je dnes standardní život zachraňující léčebnou metodou pro pacienty s akutním nebo chronickým selháním jater. Nádorová onemocnění jsou obecně považována za kontraindikaci zařazení pacienta do transplantačního programu, jedinou výjimku představují některé primární nádory jater, nejčastěji hepatocelulární karcinom (HCC). Výborných výsledků dosahuje i transplantace u pacientů s epiteloidním hemangioendoteliomem a hepatoblastomem, naopak pro velmi špatné výsledky není indikována transplantace u nemocných s cholangiogenním karcinomem. K transplantaci nejsou indikovány ani metastatická onemocnění jater, kromě některých neuroendokrinních nádorů, zejména karcinoidu vycházejícího z gastrointestinálního traktu (1).

Hepatocelulární karcinom je primární nádor jater vycházející z hepatocytů. Vzniká nejčastěji u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, v 80–90 % je diagnostikován u nemocných s cirhózou jater na podkladě hepatitidy B, C nebo abúzu alkoholu. Metodou volby v léčbě časného stadia HCC je resekce tumoru, ale pro poškození jaterních funkcí, přítomnost portální hypertenze i rozsah tumoru je resekce možná jen u 10–20 % pacientů (2). Ostatním nemocným nabízí transplantace jater nejen léčbu HCC s odstraněním postiženého orgánu, ale zároveň i řešení základního jaterního onemocnění. V současné době je 20–30 % transplantací jater prováděno pro HCC (3).

Pacienti s HCC musí pro zařazení na čekací listinu k transplantaci jater splňovat určitá kritéria. Zlatým standardem, který je dodržován ve většině transplantačních center, jsou Milánská kritéria, stanovená v roce 1996 Mazzaferem v Miláně: jedno ložisko tumoru do 5 cm v průměru nebo nejvíce tři ložiska do 3 cm v průměru, bez známek vaskulární invaze a/nebo extrahepatálních metastáz (4). Pokud jsou dodržena tato indikační kritéria, jsou výsledky transplantací stejné jako u pacientů bez nádorového onemocnění, tedy pětileté přežití kolem 75–80 % s rekurencí nádorového onemocnění do 10 % (3, 4). V roce 2006 byla definována rozšířená kritéria pro transplantaci jater na Univerzitě v Kalifornii, San Francisco (UCSF): jeden tumor do 6,5 cm v průměru nebo tři nádory, z nichž největší nepřesahuje 4,5 cm a průměr všech ložisek nepřesahuje 8 cm, s vyloučením cévní invaze a/nebo mimojaterního šíření. Pětileté přežití u těchto pacientů je udáváno kolem 70 %, ale s vyšším počtem rekurencí tumoru (5). Existují i další modifikace těchto kritérií, například „up to seven“: sedm je výsledek součtu průměru ložisek a počtu lézí, opět bez vaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření. Pětileté přežití u těchto pacientů je kolem 60 % (3).

Většina pacientů s hepatocelulárním karcinomem je před transplantací indikována k neoadjuvantní terapii – výkonu, který je prováděn před hlavní léčbou, jehož cílem není vyléčit, ale zvýšit pravděpodobnost úspěchu hlavní metody. Úkolem neoadjuvantní terapie je: za prvé omezit růst nádoru a vaskulární invazi u pacientů na čekací listině a snížit tak riziko vyřazení pro progresi nádoru, za druhé snížit riziko rekurence tumoru po transplantaci, za třetí downstaging – umožnit zařazení pacientů původně přesahujících kritéria pro transplantaci na čekací listinu. Nejčastěji užívanou neoadjuvantní terapií je transarteriální chemoembolizace (2).

Downstaging (downsizing) je tedy definován jako redukce velikosti/počtu ložisek viabilního tumoru pomocí loko-

regionální terapie s cílem dosáhnout stanovená kritéria pro transplantaci a stejné přežití po transplantaci jako u pacientů, kteří splňují Milánská kritéria bez downstagingu (3). Dříve byl downstaging spíše pouze teoretickou možností, dnes se dostává do běžné praxe transplantačních center.

METODIKA

Na našem pracovišti bylo k neoadjuvantní terapii s cílem downstagingu od roku 2013 do roku 2017 indikováno 13 pacientů s neresekabilním hepatocelulárním karcinomem přesahujícím Milánská i rozšířená (UCSF) kritéria pro transplantaci jater. Indikace byla provedena na multioborovém semináři s posouzením rozsahu nádoru, vaskularizace, funkčního stavu jater (Childova-Pughova klasifikace) i hladiny alfa-fetoproteinu (AFP). Jako neoadjuvantní terapie byla zvolena transarteriální chemoembolizace (TACE). Byly respektovány obecné kontraindikace TACE včetně kontraindikací katetrizačního výkonu a aplikace cytostatika.

Všechna nádorová ložiska byla hypervaskulární.

Jednalo se o jedenáct mužů a dvě ženy ve věku 55–71 let, průměrný věk byl 64,9 let. Základním jaterním onemocněním byla u 12 pacientů cirhóza, 1× na podkladě hepatitidy C, 7× etylická, 1× kryptogenní, 3× na podkladě nealkoholické steatohepatitidy. U jednoho nemocného byl tumor v necirhotických játrech.

Diagnóza hepatocelulárního karcinomu byla stanovena na základě histologické verifikace při biopsii v sedmi případech, na základě typického obrazu dvou vyšetřovacích metod v šesti případech.

Žádný z pacientů nesplňoval Milánská ani rozšířená UCSF kritéria pro transplantaci. U deseti nemocných bylo přítomné solitární ložisko tumoru o průměru 7–8 cm, u tří pacientů se jednalo o multifokální tumor (dvě až tři ložiska), největší z ložisek bylo o průměru 3,5–5 cm.

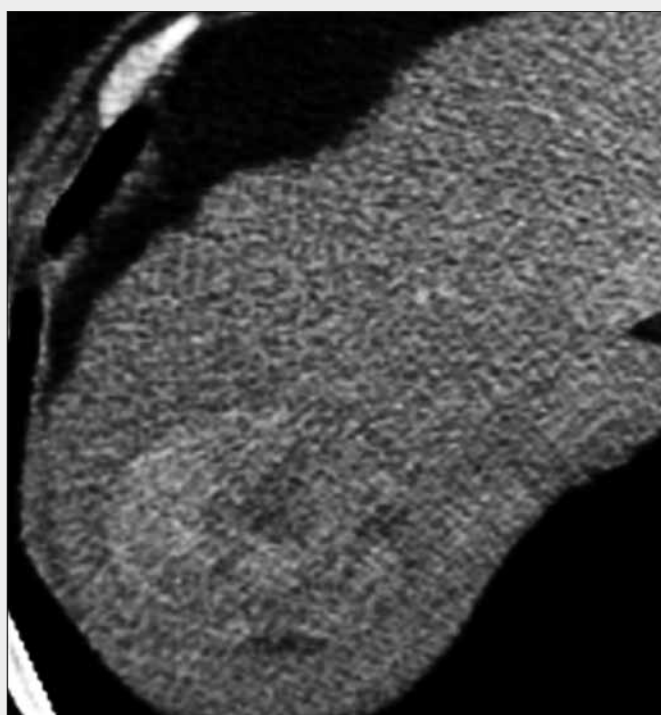
Alfa-fetoprotein byl u šesti nemocných v normě, u čtyř nemocných mírně zvýšen (10–15 µg/l), u tří nemocných zvýšen na 120–315 µg/l.

U všech nemocných bylo provedeno CT břicha a CTA viscerálních tepen na našem pracovišti.

Jaterní tepna zásobující ložiska tumoru odstupovala u jedenácti pacientů typicky z truncus coeliacus, u dvou nemocných odstupovala pravá jaterní tepna zásobující ložisko tumoru z a. mesenterica superior. Všichni pacienti měli volně průchodnou portální žílu.

Standardně byla profylakticky podávána širokospektrá antibiotika.

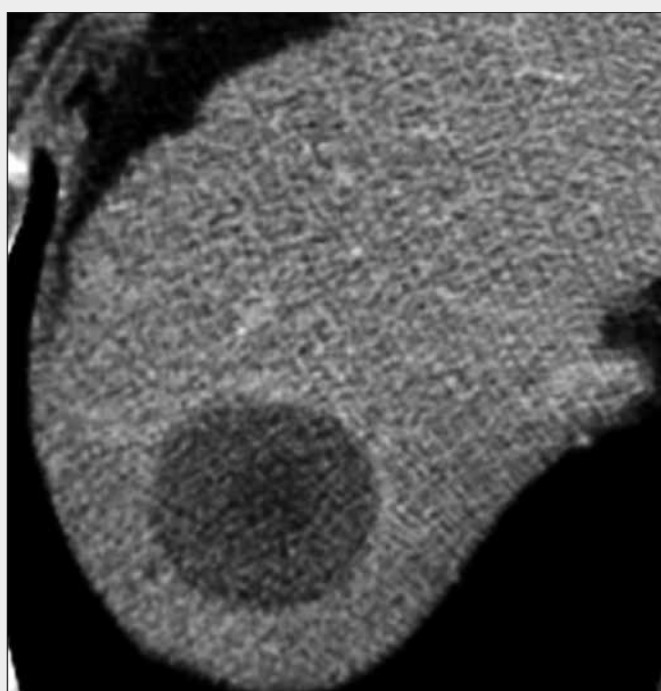
TACE byla u všech pacientů provedena přístupem z pravé společné femorální tepny v místním znecitlivění. Do a. femoralis communis byl zaveden 5 F sheath, truncus coeliacus (případně a. mesenterica superior) a a. hepatica byla sondována katétre Simmons o velikosti 5 F. K superselektivní katetrizaci větve jaterní tepny zásobující ložiska tumoru byl použit mikrokátér Progreat (Terumo, Japonsko) o velikosti 2,7 F. U jednoho pacienta byla stejným katétre embolizována kromě větve a. hepatica ještě jedna větev pravé brániční tepny. U všech nemocných byla provedena drug-eluting bead chemoembolizace (DEB TACE): aplikovány byly embolizační polyvinylalkoholové částice DC Bead (Biocompatibles, UK) o velikosti 100–300 µm s navázaným cytostatikem doxorubicinu.



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C

Obr. 1. Pacient s ložiskem HCC 8 cm (A), DEB TACE 2013 (B), CT bez známek syčení ložiska (C). Transplantace jater 2014, bez recidivy tumoru.
Fig. 1. Patient with HCC 8 cm (A), DEB TACE 2013 (B), CT without tumor enhancement (C). Liver transplantation 2014, without tumor recurrence.

bicinem v dávce 75 mg/jednu dávku (lahvičku) DC Bead. U prvních tří pacientů byly použity ještě v kombinaci s DC Bead 300–500 μm . Byla respektována maximální doporučená dávka doxorubicinu 150 mg/pacienta (75 mg/ m^2 povrchu těla) při jedné etapě TACE. U třech výkonů byla embolizace dokončena jednou stříkačkou Embosphere 500–700 μm (Merit Medical Systems, Inc, Netherlands). TACE byla ukončena při dosažení zástavy toku v tepnách nádorového ložiska a oblenění toku v přírodní tepně. U šesti pacientů byly provedeny dvě etapy chemoembolizace, u jednoho nemocného etapy tři.

Místo vpichu v tříse bylo ošetřeno uzavíracím zařízením Mynx Grip (Cordis, Switzerland).

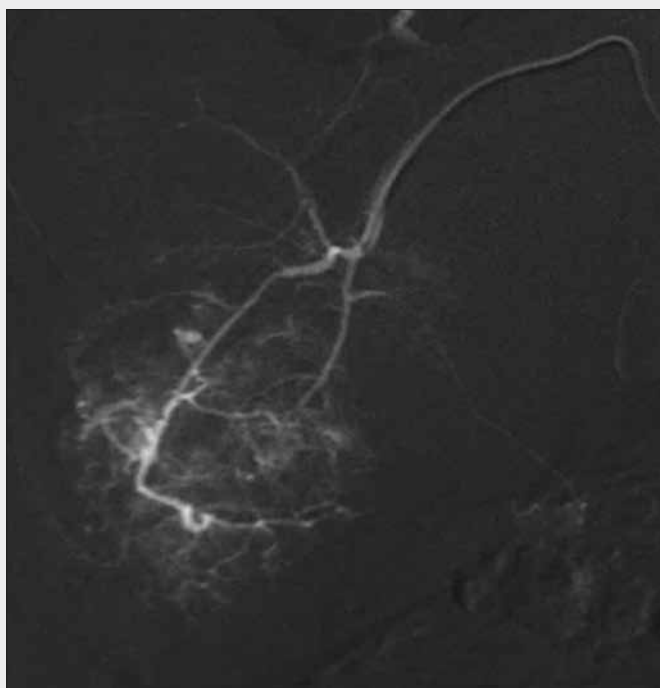
U všech nemocných se po výkonu rozvinul v různé míře vyjádřený postembolizační syndrom. Bolest v pravém podžebří, teplota, nauzea a zvracení byly zvládnuty analgetiky a antiemetiky. Po propuštění byli nemocní ambulantně kontrolováni dle standardního protokolu pro pacienty před transplantací jater. Kontrolní CT břicha bylo prováděno za 4–6 týdnů po výkonu, další CT kontroly pak po 3 měsících.



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

Obr. 2. Pacient s ložiskem HCC 7 cm (A), po první etapě DEB TACE částečné sycení ložiska na CT (B), po druhé etapě DEB TACE (C) ložisko zcela nekrotické na CT (D). Pacient zařazen na čekací listinu, transplantován v lednu 2018.

Fig. 2. Patient with HCC 7 cm (A), after first DEB TACE procedure with partial response on CT (B), after second DEB TACE procedure (C) complete necrosis on CT (D). Patient joined the waiting list, transplanted in January 2018.

VÝSLEDKY

Všechny výkony byly technicky úspěšné.

Reakce tumoru na chemoembolizaci byla hodnocena dle modifikovaných RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), která byla stanovena v roce 2008 pro

hodnocení odpovědi nádoru v případě HCC (6). Kritériem je sycení ložiska v arteriální fázi CT vyšetření. Kompletní odpověď na léčbu je definována jako vymizení intratumorálního arteriálního sycení kontrastní látkou. Částečná odpověď je definována jako nejméně 30% úbytek rozsahu sytíciho se ložiska. Při dosažení kompletní odpovědi po jedné

etapě TACE na CT za 4–6 týdnů po výkonu bylo indikováno další CT vyšetření za 3 měsíce. Při částečné odpovědi byla indikována další etapa TACE. Kompletní nebo téměř kompletní odpovědi (více než 95 %) bylo dosaženo u jedenácti pacientů (po jedné nebo více etapách TACE). U zbylých dvou nemocných byla odpověď částečná, ale vždy více než 50%. U pacientů s multifokálními tumory bylo embolizováno vždy největší ložisko, u nemocného se dvěma ložisky byla ošetřena obě.

Nejčastější komplikací po DEB TACE je jaterní selhání a absces, procento komplikací bývá do 10 %. Jaterní selhání se neobjevilo u žádného z nemocných, u většiny bylo pouze přechodně patrné mírné zvýšení jaterních enzymů. Absces se v tumoru po TACE vytvořil u dvou pacientů, ke zhojení došlo na antibiotické léčbě bez nutnosti drenáže ložiska. Rovněž pleurální výpotek, který se objevil u dvou nemocných, ustoupil při konzervativní léčbě.

Vysoká hodnota AFP (před TACE u tří pacientů) poklesla po výkonu u dvou nemocných pod 100 µg/l.

Dle hodnocení počtu a velikosti viabilního ložiska/ložisek splňovali všichni pacienti po downstagingu Milánská kritéria. Po uplynutí nejméně 3 měsíců (kromě jednoho nemocného, který byl zařazen dříve) byli všichni pacienti zařazeni na čekací listinu. Transplantováno bylo již deset pacientů ze souboru. Všichni jsou bez prokázané recidivy tumoru, doba sledování od transplantace je 2–46 měsíců, průměrně 17,1 měsíce. Bylo provedeno histopatologické vyšetření všech deseti explantátů jater. Nekróza tumoru po TACE byla hodnocena v osmi případech jako kompletní nebo téměř kompletní (více než 95 %), ve dvou případech byl nádor částečně nekrotický (více než 80 %).

DISKUSE

TACE spojuje efekt ischemizace nádoru s lokálním cytotoxickým efektem vysokých koncentrací chemoterapeutika. Je indikována u hypervaskularizovaných tumorů a využívá jejich predilekčního zásobení krví z jaterní tepny. Drug-eluting bead TACE je doporučována jako nejvhodnější neoadjuvantní terapie lézí nad 3 cm. Je prokázán větší efekt DEB TACE u větších ložisek zásobených širokou tepnou, neboť 90 % nádorových ložisek, která vykazovala v explantátu jater po chemoembolizaci kompletní nekrózu, bylo zásobeno tepnou širší než 0,9 mm (6). DEB TACE se tedy nabízí jako vhodná terapie pro downstaging.

První downstaging byl popsán v roce 1997 (7). V literatuře jsou však dosud publikovány převážně malé skupiny pacientů s různorodými, často zcela nesrovnatelnými protokoly a krátkou dobou sledování. Proto i úspěšnost downstagingu je udávána v širokém rozmezí 24–71 %, stejně tak počty transplantovaných pacientů (10–67 %) a pětileté přežití po transplantaci (54–93 %). Ve většině prací je však shodně udávána vyšší rekurence tumoru po transplantaci než u nemocných primárně splňujících Milánská kritéria (6,8). Větší soubor 118 pacientů publikuje Yao: po downstagingu bylo transplantováno 54 % nemocných s rekurencí HCC 7,5 % a pětiletým přežitím 56 % (3). Ve studii nebyla prováděna DEB TACE, ale konvenční chemoembolizace Lipiodolem s různými cytostatiky. Retrospektivní studii 22 pacientů, kterým bylo provedeno celkem 48 výkonů DEB TACE publikuje Green. Udává 77% úspěšnost

downstagingu při použití polyvinylakrylových částic velikostí 100–700 µm s doxorubicinem, transplantována byla ⅓ nemocných (9).

Jako pozitivní prognostický faktor úspěšnosti downstagingu je udávána příznivá reakce na léčbu, která koreluje s příznivou biologickou povahou tumoru, AFP do 100 µg/l a celkový objem ložisek do 200 cm³. Za negativní prognostický faktor bývá označován infiltrativní růst tumoru (10). Snaha o stanovení indikačních kritérií vedla k vytvoření UCSF downstaging protokolu: indikováni mají být nemocní se solitárním tumorem do 8 cm v průměru nebo dvěma až třemi ložisky do průměru 5 cm, celkově v součtu do 8 cm, s vyloučením pacientů se čtyřmi až pěti ložisky. Nemocní s hladinou AFP nad 1000 µg/l nemají být transplantováni, pokud hladina AFP neklesne po downstagingu na méně než 500 µg/l (3). Existují ale i jiná doporučená vstupní kritéria: solitární tumor do 8 cm, celkově do pěti nádorů do 4 cm v průměru, ale součet průměrů do 12 cm, pokles AFP pod 400 µg/l (2). Murali udává celkový objem ložisek jako nezávislý faktor predikující úspěšný downstaging. K výkonu indikuje pacienty s celkovým objemem ložisek do 200 cm³ bez ohledu na počet ložisek. AFP nepovažuje za kritérium úspěšnosti downstagingu, neboť existují HCC, které AFP neprodukují, u nemocných je jeho hladina trvale nízká. Doporučuje individuální přístup k indikaci u každého pacienta, který je lepší než striktní dodržování jakéhokoli protokolu (10).

Hodnocení úspěšnosti downstagingu vychází z modifikovaných RECIST kritérií. Ložiska, která jsou kompletně inaktivní při vyšetření zobrazovacími metodami, se nepočítají, hodnocena jsou pouze viabilní ložiska. V některých studiích jsou akceptováni i pacienti s částečnou odpovědí, tedy 30 až 50 % úbytku rozsahu viabilního ložiska (2, 6). Většina prací považuje za úspěšný downstaging dosažení Milánských kritérií (2).

Před zařazením na čekací listinu k transplantaci se doporučuje čekací doba nejméně 3 měsíce, která umožní posouzení stability tumoru před transplantací a odhalí tumory s rychlou rekurencí, vaskulární invazi a metastázy (2, 6). Murali tuto čekací dobu nedodržuje (10).

Neoadjuvantní terapie je zároveň nejlepší paliativní léčbou, kterou pacient obdrží i při neúspěšném downstagingu (2).

U našeho souboru 13 pacientů byly indikace k downstagingu prováděny vždy individuálně u každého pacienta se zohledněním celkového stavu nemocného na multioborovém semináři. Všichni nemocní rozsahem nádorového onemocnění překračovali Milánská a UCSF kritéria k transplantaci, zároveň splňovali UCSF downstaging protokol.

U většiny našich pacientů byl AFP v normě nebo jen mírně zvýšen (do 20 µg/l), pouze u třech nemocných byl před TACE do 400 µg/l, u dvou z nich po chemoembolizaci poklesl pod 100 µg/l.

U všech nemocných byla provedena DEB TACE s použitím DC Bead o velikosti částic 100–300 µm, u několika prvních pacientů v kombinaci s DC Bead 300–500 µm s navázaným doxorubicinem. Po výkonu se u všech nemocných objevil postembolizační syndrom, u dvou pacientů komplikace – absces. Downstaging byl ve všech případech úspěšný, bylo dosaženo splnění Milánských kritérií. Všichni pacienti byli zařazeni na čekací listinu k transplantaci jater.

Kromě jednoho pacienta byla u všech ostatních dodržena i doba sledování 3 měsíce před zařazením na čekací

listinu. Deset pacientů bylo již transplantováno. Pečlivé indikace k downstagingu, superselektivní DEB chemoembolizace a standardní sledování pacientů po výkonu přispěly k technické i klinické úspěšnosti chemoembolizace. Nedostatkem našeho souboru je malý počet nemocných a zejména krátká doba sledování pacientů, neboť pouze pět z transplantovaných pacientů je po transplantaci sledováno více než rok.

ZÁVĚR

Downstaging umožní některým pacientům s HCC překračujícím obecně uznávaná kritéria k transplantaci jater zařazení na čekací listinu k transplantaci. Vhodnou metodou je superselektivní DEB TACE s hodnocením odpovědi dle mRECIST kritérií.

I v případě neúspěchu downstagingu obdrží nemocní optimální paliativní terapii.

LITERATURA

1. **Trunečka P, Adamec M.** Transplantace jater. Praha: Karolinum 2009; 39–194.
2. **Sharr W, Chan S, Lo Ch.** Current status of downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 10–17.
3. **Yao F, Mehta N, Flemming J, et al.** Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968–1977.
4. **Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.** Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patient with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
5. **Mazzarero V, Llovet J M, 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. **Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW.** Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7515–7530.
7. **Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al.** Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolisation on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688–701.
8. **Parikh ND, Waljee AK, Singal AG.** Downstaging hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Liver transplantation* 2015; 21: 1142–1152.
9. **Green TJ, Rochon PJ, Chang S, et al.** Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1613–1622.
10. **Murali AR, Romero-Marrero C, Miller Ch, et al.** Predictors of successful downstaging of hepatocellular carcinoma outside Milan criteria. *Transplantation* 2016; 11: 2391–2397.