

# Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom v České republice

Martin Oliverius<sup>1</sup>, Pavel Studeník<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika transplantační chirurgie, Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup> Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Fakultní nemocnice U svaté Anny, Brno

*Oliverius M, Studeník P. Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S69 – S77.*

**Souhrn.** Transplantace jater představuje významnou radikální chirurgickou léčbu hepatocelulárního karcinomu. Cílem našeho sdělení je sumarizovat dosavadní poznatky publikované v literatuře z hlediska indikace k transplantaci jater. Upřesnit místo transplantace jater v algoritmu ostatních léčebných metod. Na vlastním souboru dokumentovat stav problematiky v České republice.

**Klíčová slova:** transplantace jater, jaterní resekce, hepatocelulární karcinom, milánská kritéria

*Oliverius M, Studeník P. Liver transplantation for hepatocellular cancer. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S69 – S77.*

**Abstract.** Liver transplantation plays an important role in hepatocellular carcinoma treatment. The aim of this article is to present the up to date information published in current literature and to specify the place of liver transplantation in the treatment options algorithm. The database of our patients presents the current situation in the Czech Republic.

**Key words:**

Hepatocelulární karcinom (HCC) a jeho fibrolamelní varianta představují zhoubný novotvar primárně vycházející z hepatocytů. Ačkoliv toto onemocnění nepatří mezi nejčastější malignity, jeho incidence v poslední době plynule celosvětově narůstá, což je spojeno se zvyšujícím se počtem jaterních onemocnění. Jaterní cirhóza na podkladě hepatitidy a celosvětově se zvyšující konzumace alkoholu jsou nepochybnou příčinou tohoto nárůstu.

Základní podmínkou pro volbu správné léčebné strategie je stratifikace pacientů v rámci klinického a patologického stagingu. Ideální univerzální schéma dosud neexistuje a každá z dosud používaných metod (Child-Pugh skóre, MELD, TNM(ACJC), Okuda systém, CLIP skóre, UCSF, BCLC, ...) má své limity, dané parametry, které používá.

Zvolení vhodné léčby, ať ve smyslu kurabilním nebo paliativním, by mělo vycházet z rozsahu postižení, celkového stavu pacienta, očekávaného prognostického

efektu léčby z hlediska pětiletého přežití a četnosti rekurence a v neposlední řadě i z hlediska "cost-effective" léčby. Díky stále se zlepšujícím výsledkům transplantační léčby hepatocelulárního karcinomu se poslední dobou do popředí dostávají i otázky sociálně-etické, které se týkají individuálních nároků jednotlivce z hlediska kurability jeho onemocnění v kontrastu s celospolečenskou potřebou co nejlepšího uplatnění transplantovaného orgánu z hlediska jejich nedostatku.

## Epidemiologie hepatocelulárního karcinomu

V posledních desetiletích celosvětově narůstá incidence HCC. Ta se poslední dobou pohybuje mezi 5-15 případy na 100 000 obyvatel za rok [1]. HCC tak představuje 4. nejčastější příčinu úmrtí pro maligní novotvary. Ve Spojených státech bylo diagnostikováno 17 300 nových onemocnění za rok 2003 a ve stejném roce zemřelo 14 400 pacientů [2]. Pro srovnání ve Velké Británii to bylo 1500 úmrtí za rok [3].

V České republice dle údajů ÚZIS za rok 2002 bylo hlášeno 304 nových případů HCC; zemřelo 280 pacientů. Tj. incidence představuje 8 nových případů na 100 tis. obyvatel.

### **Etiologické faktory vzniku hepatocelulárního karcinomu**

V 90 až 95% HCC vzniká u pacientů s jaterní cirhózou [3,4], nejčastěji na podkladě HBV a HCV. Infekce v kombinaci s jaterní cirhózou představuje 3-5% riziko vzniku HCC za rok [5]. Vysoký výskyt HCC nacházíme u pacientů s cirhózou na podkladě hemochromatózy, jejichž riziko dosahuje 7-9% za rok [6]. Údaje týkající se úmrtnosti na HCC v cirhóze u alkoholiků lze obtížně vysledovat vzhledem k vysoké komorbiditě a úmrtnosti těchto pacientů na pokračující příjem alkoholu a kardiovaskulární choroby. Současná data naznačují, že ani abstinence při již vzniklé jaterní cirhóze nechrání před vznikem HCC a výskyt HCC u těchto pacientů je podobný jako u pacientů s HBV a HCV tj. 1-4% za rok [7]. Větší studie týkající se rozvoje HCC u primární biliární cirhózy a Wilsonovy choroby nejsou k dispozici.

### **Skríning a diagnostika hepatocelulárního karcinomu**

Neléčený hepatocelulární karcinom má velmi špatnou prognózu s mediánem přežití 6-9 měsíců [8]. Kurativní léčebné možnosti ve smyslu jaterní resekce nebo transplantace jater lze nabídnout jen omezené skupině pacientů v závislosti na časném záchytu onemocnění. Vzhledem k nepochybné souvislosti s jaterní cirhózou jako hlavního etiopatogenetického faktoru vzniku HCC, vzniká logicky potřeba dispenzarizace těchto pacientů s cílem včasného záchytu a léčby HCC. Efektivitu skríningového programu lze posuzovat na základě proporcí pacientů, kteří jsou odesláni ke kurabilní léčbě do referenčních center. Ve vyspělých evropských zemích se efektivita pohybuje mezi 30-40%, v Japonsku to je 60-90% [1]. Údaje v České republice nejsou k dispozici, jednak pro nepřítomnost referenčního centra pro léčbu hepatocelulárního karcinomu, jednak pro nedostatek literárních údajů v této oblasti. Na neuspokojivý stav problematiky v našich zemích můžeme nepřímo usuzovat z množství pacientů primárně indikovaných k transplantaci jater pro HCC v České republice. Od roku 1983, kdy byla v Čechách prvně provedena transplantace jater, shodou okolností u pacienta s hepatocelulárním karcino-

mem, bylo elektivně pro tuto diagnózu ve specializovaných centrech transplantováno celkem 14 pacientů. Při průměrném výskytu HCC v České republice 250-300 pacientů ročně to za posledních dvacet let činí 14 transplantovaných pacientů z přibližně 5000-6000 pacientů s nově vzniklým nádorem.

Intenzivní skríning by tak měl být vyhrazen všem pacientům, kteří mohou profitovat z kurabilní léčby. Pacienti, kteří jsou vlivem svého celkového stavu nebo pokročilosti jaterního onemocnění pro léčbu nevhodní, nespádají do tohoto programu. V současné době existuje několik doporučení pro skríning pacientů s jaterní cirhózou, která vychází ze zkušeností velkých pracovišť [1,9]. Počátkem letošního roku vydala Česká hepatologická společnost na svých stránkách doporučení pro diagnostický postup u pacientů s jaterní cirhózou. Základní dvě skríningová vyšetření jsou ultrazvuk a hladina AFP. Jakékoli ložisko v cirhotických játrech může představovat jak HCC, tak regenerativní nízce nebo vysoce dysplastický uzal [10]. Pravděpodobnost, že zobrazené ložisko v terénu cirhózy je HCC, je dána jeho velikostí a radiologickými charakteristikami. Léze < 1cm mají být sledovány s odstupem 3 měsíců, léze mezi 1-2 cm, u kterých vyplývá nutnost včasné kurabilní léčby, by měly být co nejdříve diagnosticky uzavřeny, k čemuž může dopomoci biopsie. V této souvislosti je nutné připomenout celosvětovou tendenci vyhnout se zbytečným biopsiím [1,3,11]. Rizika biopsie jsou především nebezpečí krvácení u pacientů s již narušenou koagulací a nebezpečí diseminace nádorových buněk, které se pohybuje mezi 1-2%. V neposlední řadě fakt, že biopsie u lézí menších než 3 cm mají až ve 30% falešně negativní nález [12,13]. Kromě ultrazvuku je nutné použít k potvrzení diagnózy další zobrazovací vyšetření, CT nebo NMR.

Ultrazvuk má vysokou senzitivitu a specificitu. Schopnost detekce lézí 3-5cm velkých se pohybuje kolem 85-95% a u uzlů kolem 1cm je senzitivita detekce až 60-80%. S použitím nových kontrastních látek lze očekávat výtěžnost ještě vyšší.

Spirální CT vyšetření s kontrastem nebo NMR s podaným kontrastem (železo nebo gadolinium) mají taktéž vysokou výtěžnost a jsou dobrou diagnostickou metodou k posouzení mikro a makroangioinvasze a případného extrahepatálního šíření nádoru. V arteriální fázi vyšetření dochází vlivem hypervaskularizace k zvýraznění ložiska, které se ve fázi nekontrastní a portální zobrazuje jako hypodenzní.

## Léčba hepatocelulárního karcinomu

Základní podmínkou pro stanovení správné strategie léčby HCC je určení přesného stadia onemocnění, z kterého vychází prognostická kritéria kurability. Dosud neexistuje ideální stagingový systém. K posouzení funkčního stavu jater slouží nejčastěji Child-Turcotte-Pugh klasifikace. Základními parametry jsou hladina bilirubinu, albumin, INR, přítomnost ascitu, přítomnost encefalopatie. Podle hodnot těchto ukazatelů dostává pacient body ve třech kategoriích hodnot a jejich součtem získáme klasifikaci A: 5-6 bodů; B: 7-9 bodů a C: 10-15 bodů. Tato klasifikace celkem kvalitně posuzuje tíži jaterního onemocnění, ale ve vztahu k HCC neinformuje o prognostických kritériích přežití a rekurenci nádoru po kurabilní léčbě. Ty jsou závislé na třech základních ukazatelích: velikosti nádoru, počtu ložisek a vaskulární invazi. Zmíněné tři faktory spolu úzce souvisejí a vycházejí z přirozeného vývoje nádoru.

Se zvětšující se masou nádorových buněk dochází k většímu prorůstání do okolních cév a vzniku satelitních metastatických ložisek. Multicentricita nádoru je však daná také mnohočetným kancerogenním potenciálem cirhotické jaterní tkáně, kde může současně vzniknout několik nádorů de novo. K posouzení stadia nádoru ve vztahu k jaterní funkci lze použít Okudův skórovací systém, který do určité míry kombinuje

posouzení funkčnosti jaterního parenchymu a velikost nádoru. Základními kritérii jsou ascites, sérový albumin, sérový bilirubin a velikost nádoru. Pacienti jsou rozděleni do třech stadií I, II a III. Přežití pacientů bez léčby v jednotlivých stadiích se pohybuje 8.3; 2.0 a 0.7 měsíce [15]. Tento systém široce používaný v Japonsku je více zaměřený na stav primárního jaterního onemocnění než na rozsah nádorového postižení a těžko lze podle něho posoudit vhodnost nemocného k transplantaci [11].

K posouzení rozsahu nádoru co do velikosti a event. možnosti postižení lymfatických uzlin slouží TNM systém formulovaný American Joint Committee on Cancer [16], na jehož základě přijala American Liver Tumor Staging Group nový systém stagingu pro HCC [17]. **Tab. 1.**

K dalším populárním skórovacím systémům používaným zejména v Evropě patří CLIP skóre a BCLC skóre. CLIP skóre vytvořené Liver Italian Program Investigators v sobě shrnuje Child-Pugh skóre, nádorovou morfoloii a rozsah postižení, přítomnost nebo nepřítomnost vaskulární invaze portální žíly a hodnoty sérového AFP. Na základě tohoto skórovacího systému ověřeného několika klinickými pokusy lze přesněji stanovit prognózu a lépe odhadnout pravděpodobnost pětiletého přežití [18]. **Tab.2.**

Poslední dobou se na některých pracovištích více používá skórovací systém, který pochází ze Španělska od Barcelona Clinic Liver Cancer study group (BCLC) [19]. Tento systém rozděluje pacienty do čtyř kategorií podle rozsahu postižení jater ve vztahu k jaternímu onemocnění a vytváří předpoklady k stratifikaci těchto pacientů pro základní typy léčby. BCLC kategorie pacientů s HCC dobře korelují s výsledky konsenzu přijatého European Society for the Study of the Liver (EASL) [20]. Barcelonská skupina rozděluje pacienty do čtyř skupin. Skupina A – pacienti s časným stadiem HCC, tzv. časná stadium choroby s asymptomatickým tumorem, kteří jsou vhodní kandidáti jaterní resekce, transplantace jater

Tab. 1  
**Staging hepatocelulárního karcinomu dle American Liver Tumor Staging Group.**  
**The American Liver Tumor Staging Group classification of hepatocellular carcinoma.**

T1	Jeden uzal ≤ 1.9 cm
T2	Jeden uzal 2-5 cm Dva nebo tři uzle všechny ≤ 3.0 cm
T3	Jeden uzal > 5 cm Dva nebo tři uzle ≤ 3.0 cm
T4a	Čtyři nebo více uzlů jakékoli velikosti
T4b	Jakéko-li T s významnou vaskulární invazí do porty nebo jaterních žil na zobrazovacích vyš (UZ, CT nebo NMR)

Tab. 2  
**CLIP skóre.**  
**CLIP Score.**

CLIP score	Median přežití.(MM)	1-leté přežití (%)
0	35.7	84
1	22.1	66
2	8.5	45
3	6.9	36
4-6	3.2	9

nebo perkutánní léčby. Pacienti zařazení do skupiny B mají multinodulární asymptomatický nádor a jejich léčba je především v chemoembolizaci ložisek nebo v rámci výzkumných protokolů jednotlivých pracovišť. Pacienti ve skupině C mají symptomatický nádor nebo nádor se známkami vaskulární invaze nebo extrahepatálního šíření. Nejsou-li známky pokročilé vaskulární invaze do porty, známky extrahepatálního šíření a pozitivních lymfatických uzlin, lze zvažovat chemoembolizaci, v ostatních případech jde spíše o léčbu v rámci protokolů nebo léčbu symptomatickou. Pacienti ve skupině D představují skupinu s terminálním stadiem jaterního onemocnění, kteří mají minimální prognózu delšího přežívání a vyžadují pouze symptomatickou léčbu [1,2].

Jedinou potenciálně kurabilní léčebnou metodou hepatocelulárního karcinomu je chirurgické odstranění nádoru [3]. Z chirurgického hlediska připadají v úvahu chirurgická resekce nádoru s dostatečným lemem zdravé jaterní tkáně nebo transplantace jater. Vzhledem k charakteru růstu a metastazování se upřednostňují segmentární resekce před neanatomickými.

Před indikací je nutné dobře posoudit stav jaterního parenchymu z hlediska event. jaterního onemocnění, funkční kapacitu zejména ve vztahu k zbylému parenchymu pro jaterní resekci. V případě potřeby lze u některých pacientů indikovat částečnou embolizaci porty za účelem zvětšení reziduálního parenchymu po resekci. K posouzení stavu jater slouží zobrazovací metody, laboratoř a funkční jaterní testy např. s indocyaninovou zelení nebo lidokainový test. Pro správné posouzení reziduálního parenchymu při plánování rozsáhlejší jaterní resekce je nezbytné provést CT volumometrii.

Chirurgická resekce je metodou první volby v indikovaných případech HCC [1,2,3,21], ale z celkového množství pacientů s HCC je k této léčbě vhodná jen necelá třetina [15,22].

Výsledky resekční léčby na základě velkých studií jsou v indikovaných případech (pacienti s normálním bilirubinem bez portální hypertenze) uspokojivé, s peroperační mortalitou do 10% a pětiletým přežíváním dosahujícím 60% [1,2,3,4].

Kdo jsou tedy pacienti primárně vhodní k resekční léčbě?

V první řadě všichni pacienti, u kterých hepatocelulární karcinom vznikl bez souvislosti s jaterním onemocněním v tzv. zdravých játrech, splňující kritéria resekce bez známek extrahepatálního šíření nádoru.

V souboru pacientů s jaterní cirhózou jsou primárně indikováni k jaterní resekci pacienti funkčně Child-Pugh A s normálním bilirubinem bez známek portální hypertenze, splňující podmínky lokalizovaného nemetastázujícího onemocnění. Rekurence po resekci jater u pacientů s jaterní cirhózou je dána maligním potenciálem zbylého jaterního parenchymu [22].

Logicky ideálním způsobem léčby, který řeší jak nádor, tak onemocnění jater, se jeví transplantace. Počáteční výsledky transplantace jater pro HCC byly neuspokojivé pro vysokou rekurenci a nízké přežívání pacientů. Milníkem v léčbě HCC transplantací jater se stala kritéria uveřejněná Mazzaferem v Miláně, která jsou obecně známá jako milánská kritéria pro indikaci pacientů k transplantaci jater s HCC. Tato kritéria jsou definována jako jeden tumor do 5 cm nebo maximálně tři tumory menší než 3 cm, bez známek vaskulární invaze. U těchto nádorů je přežívání pacientů podobné jako přežívání pacientů po transplantaci jater bez HCC. Nepochybnou výhodou takové léčby je současná léčba jaterního onemocnění. Na druhou stranu je třeba zvažovat nevýhody a vedlejší následky trvalé imunosuprese. Zdokonalující se zobrazovací metody a retrospektivní studie výsledků pacientů transplantovaných pro HCC vedly mnoho autorů k poznatkům, že lze dosáhnout u některých pacientů uspokojivého 5-letého přežití a dlouhodobého "disease free survival" i při překročení milánských kritérií. To vedlo k intenzivnímu hledání nezávislých prognostických faktorů, podílejících se významně na výsledcích léčby.

K základním faktorům patří vaskulární invaze a s ní spojený metastatický potenciál nádoru.

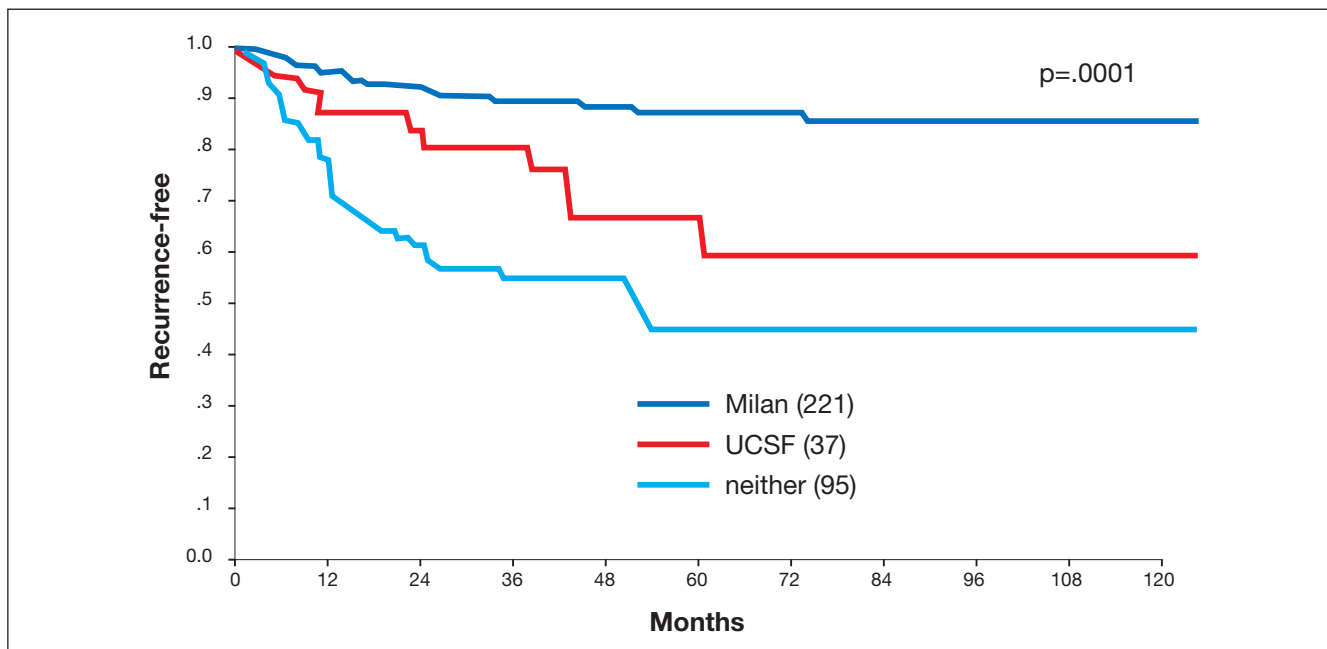
V zásadě lze rozeznávat mikrovaskulární invazi detekovatelnou jen histologickým vyšetřením preparátu a makrovaskulární invazi, která je zachytitelná běžnými zobrazovacími metodami. Na vaskulární invazi lze nepřímě usuzovat z velikosti nádoru, gradingu a počtu ložisek [24]. Obecně platí, že malé nádory s vyvinutou kapsulou do 3 cm mají velmi zřídka přítomnou vaskulární invazi, zatímco u nádorů  $\geq 5$  cm bývá mikrovaskulární invaze do okolních portálních cév a lymfatick zjišťována [23]. Grading tumoru vzrůstá s jeho velikostí, takže malé nádory jsou obvykle dobře diferencované, zatímco nádory větší spějí k střední až nízké diferenciaci [25]. Multiplicita tumoru souvisí s nárůstem pravděpodobnosti metastázování [11]. Dalším významným ukazatelem prognózy je hladina AFP [26].

Jedním z průkopníků rozšiřování kritérií v indikaci pro HCC je Yao z Univerzity v Californii, San Francisco (UCSF). Na základě review 70 transplantovaných pacientů, v korelaci s jejich definitivním histologickým nálezem a klinickým průběhem z hlediska pětiletého přežití a rekurence nádoru, stanovil nová kritéria známá jako UCSF extendovaná kritéria pro transplantaci jater u HCC. Na podkladě UCSF studie pacienti s jedním nádorem do 6,5cm nebo s třemi nádory, z nichž největší nepřesahuje 4,5cm a celkový průměr

všech ložisek nepřesahuje 8 cm, měli výsledky srovnatelné s pacienty splňujícími milánská kritéria [27].

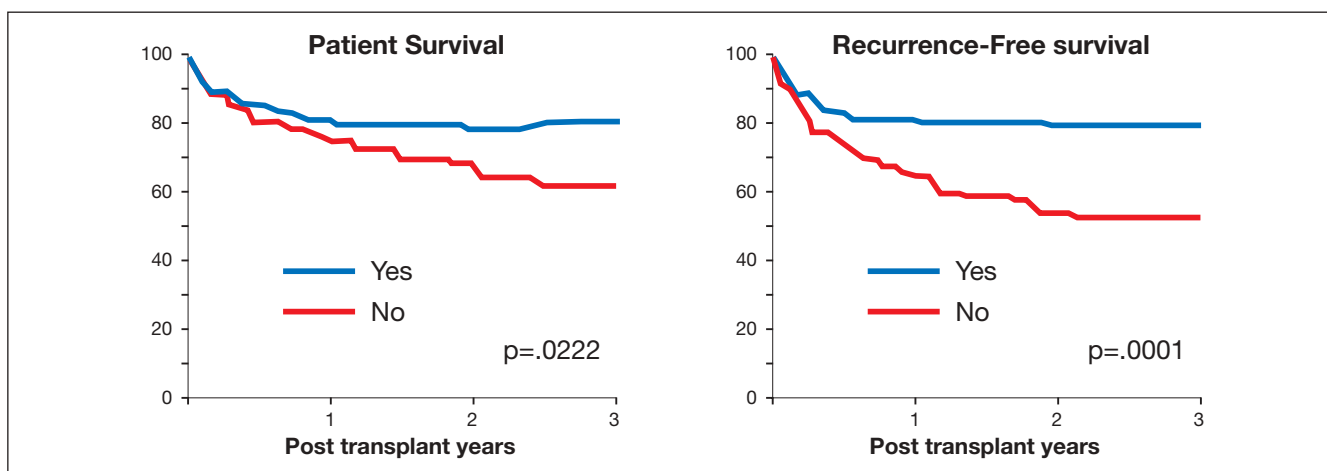
Schwartz et al. z Mount Sinai Hospital testovali UCSF kritéria na vlastním souboru 353 transplantovaných pacientů, z nichž 221 splňovalo milánská kritéria a 37 UCSF kritéria a 95 nesplňovalo žádné z nich. Přežití v prvních dvou skupinách bylo podobné s vyšším výskytem rekurencí [11]. **Graf 1.**

Jedna z posledních studií na toto téma je z Japonska. Todo et al. provedli 316 transplantací u pacientů



Graf 1 / Figure 1

Pacienti bez známek rekurence po transplantaci jater pro hepatocelulární karcinom v studii s milánskými a UCSF kritérii (převzato z Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Gastroenterology 2004;127:S268-276).  
Recurrence free interval among patients after liver transplantation fulfilling Milano kriteria, or USCF criteria or neither.  
(From Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Gastroenterology 2004; 127:S268-276).



Graf 2 / Figure 2

Tříleté přežití a tříleté přežití bez recidivy nádoru u pacientů transplantovaných pro hepatocelulární karcinom splňující milánská kritéria (horní křivka – YES) a nesplňující milánská kritéria (dolní křivka – NO). (Převzato z Todo S et al Living Donor Liver Transplantation for Adult Patients with Hepatocellular Carcinoma Experience in Japan Ann Surg 2004;240(3):451-461)  
Three-years patients survival and recurrence free survival for patients transplanted for HCC fulfilling Milano kriteria (Yes) or more advanced tumors (No). From: Todo S et al: Living Donor Liver Transplantation for Adult Patients with Hepatocellular Carcinoma Experience in Japan Ann Surg 2004;240(3):451-461.



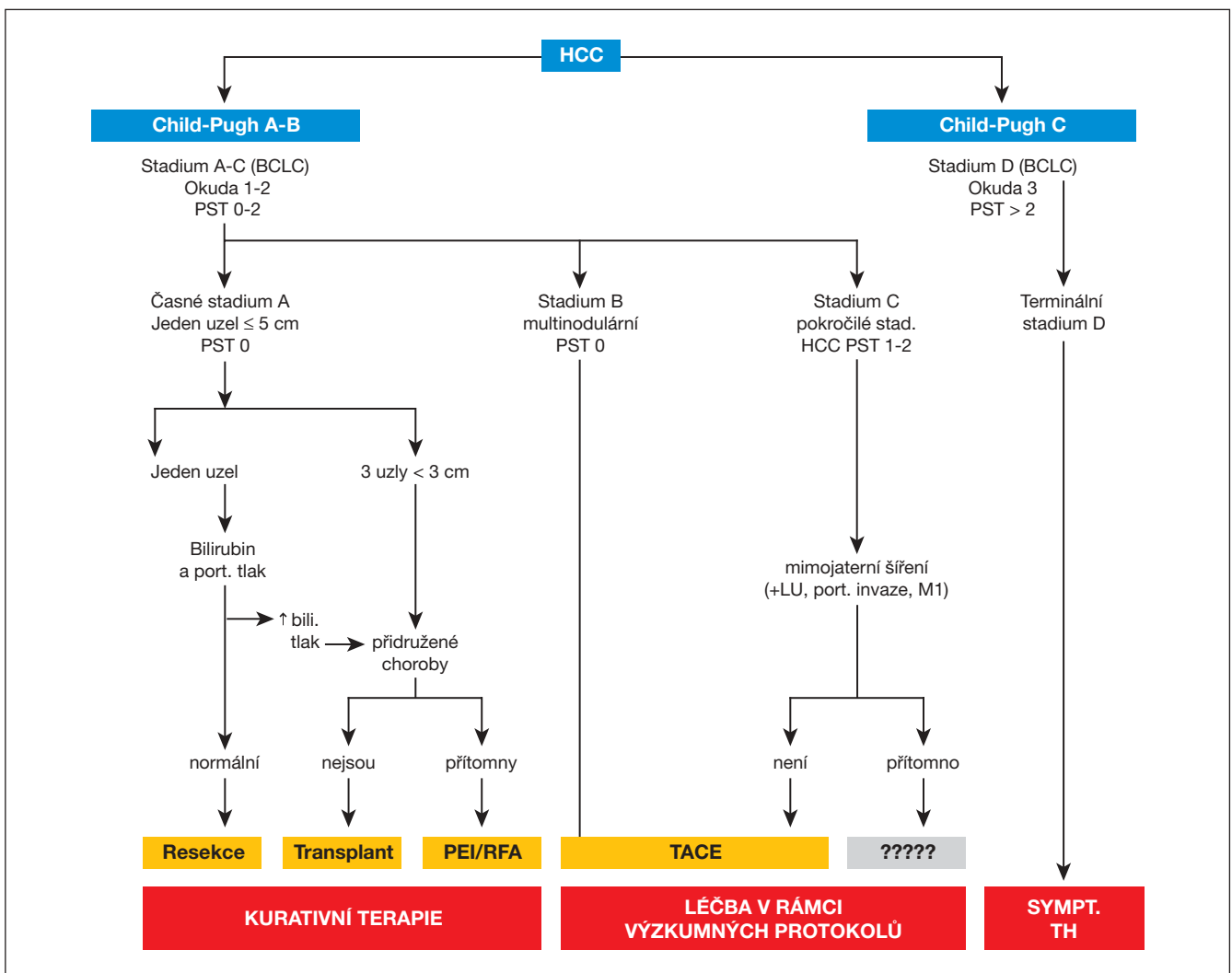
s HCC. 138 (43.7%) splňovalo milánská kritéria a 171 (54.1%) je nesplňovalo. Jednoleté a tříleté přežití bylo 81% a 79% versus 75% a 60%. Ve skupině splňujících milánská kritéria se objevily pouze 2 (1.4%) rekurence, ve druhé skupině jich bylo 38 (22,2%) [26].

### Graf 2.

Potenciální alternativou chirurgické terapie pacientů s HCC, kteří nejsou vhodnými kandidáty chirurgické resekcce nebo transplantace, jsou perkutánní ablační techniky - alkoholizace a radiofrekvenční ablace. Radiofrekvenční ablace spočívající v destrukci ložiska na podkladě koagulační nekrózy ve srovnání s alkoholizací se ukazuje jako metoda vhodnější zejména tam, kde limitovaná extrakapsulární invaze zabraňuje dokonalé destrukci alkoholem. Metoda je vhodná pro ložiska do 6cm, která neleží v blízkosti větších kmenů

porty a jaterních žil, které se podílí na ochlazování protékající krví při destrukci a v blízkosti větších žlučovýchodů pro nebezpečí jejich poškození [29]. Naopak alkoholizace je vhodnější u povrchně uložených ložisek s nebezpečím jejich ruptury při RFA a ložisek v blízkosti biliárního stromu [1].

Arteriální chemoembolizace nabývá zejména na významu v stabilizaci choroby u pacientů zařazených na waiting list k zabránění progresu nádorů. Podobně lze TACE event. v kombinaci s ablačními technikami použít k dosažení downstagingu tumorů a umožnění jejich zařazení k radikální chirurgické léčbě. Problematika vhodné indikace k léčbě u hepatocelulárního karcinomu je složitá a vychází ze správného rozvrstvení pacientů do skupin podle rozsahu jejich onemocnění. **Graf 3.**



Graf 3 / Figure 3

**Modifikované schéma vycházející z návrhu BCLC.**

Zkratky: BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer; Okuda - staging dle Okuda schematu; PST - performance status; PEI - alkoholizace; RFA - radiofrekvenční ablace; TACE - intraarteriální chemoembolizace.

**Modified BCLC schema.**

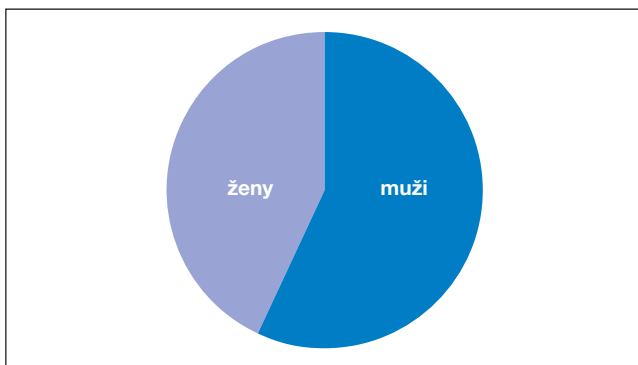
Abbreviations: BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer; Okuda - staging by Okuda; PST - performance status; PEI - percutaneous alcohol injections; RFA - radiofrequency ablation; TACE - transarterial chemoembolisation.

Tab. 3

Poměr mužů a žen elektivně indikovaných v jednotlivých letech k transplantaci pro hepatocelulární karcinom.

Men and females transplanted electively for primary indication HCC in CKTCH Brno and IKEM Prague, 1983 – 2004.

Rok narození	Pacient	Pohlaví	Datum transplantace
46	MJ	M	2. 2. 1983
27	DJ	M	22. 2. 1983
57	ZI	Ž	1. 12. 1988
74	KM	Ž	10. 1. 1994
40	FB	Ž	30. 10. 1995
43	DL	M	11. 2. 1997
51	FJ	M	15. 7. 1998
51	HJ	M	21. 11. 1998
42	KS	M	22. 3. 1999
38	KJ	Ž	18. 2. 2000
66	KV	M	14. 10. 2001
65	NI	Ž	8. 11. 2001
48	PV	M	13. 4. 2004

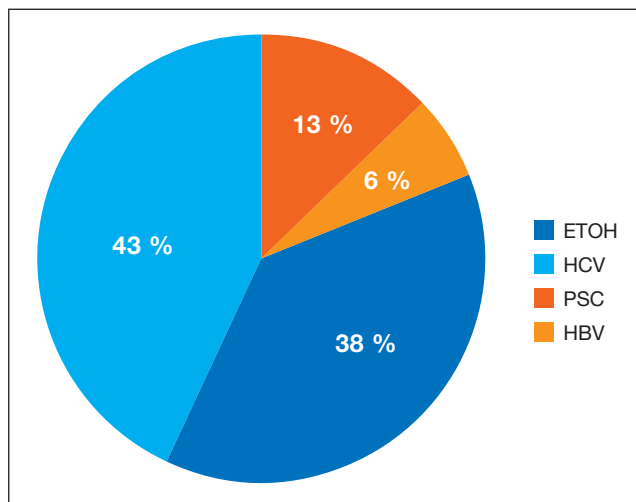


### Vlastní soubor pacientů

Na klinice transplantální chirurgie IKEM Praha a v Centru kardiovaskulární a transplantální chirurgie Brno – pracovištích, které se zabývají transplantací jater z indikace hepatocelulární karcinom, bylo od roku 1983, kdy byl transplantován první pacient, elektivně zařazeno na waiting list a následně odtransplantováno celkem 14 pacientů. Podíl mužů k ženám v souboru je 8 : 6. **Tab. 3.**

Jako náhodný nález u pacientů transplantovaných z jiné příčiny byl hepatocelulární karcinom nalezen v preparátu celkem u dalších 16 pacientů ve sledovaném období. Důvody k zařazení k transplantaci u pacientů s incidentalomem byly nejčastěji etylická cirhóza a hepatitida C. **Graf 4.**

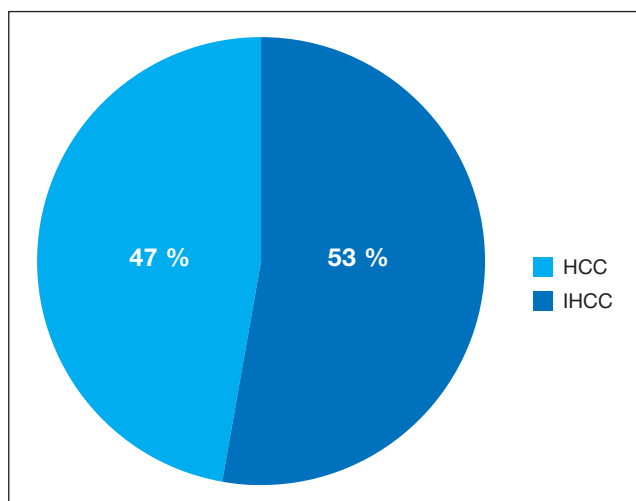
Celkově tedy bylo odtransplantováno v České republice od roku 1983 třicet pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Podíl pacientů zařazených elektivně s diagnózou HCC k pacientům zařazeným z jiné příčiny je 14 : 16. **Graf. 5.**



Graf 4 / Figure 4

Primární indikace k LTx u pacientů s incidentalomem při zařazení na čekací listinu (ETOH – etylická jaterní cirhóza; HBV – cirhóza na podkladě hepatitis B; HCV – cirhóza na podkladě hepatitis C; PSC – primární sklerotizující cholangitida).

Primary indications for LTx in patients with incidental HCC (ETOH – alcoholic liver cirrhosis, HBV – liver cirrhosis type B, HCV – liver cirrhosis type C, PSC – primary sclerosing cholangitis).



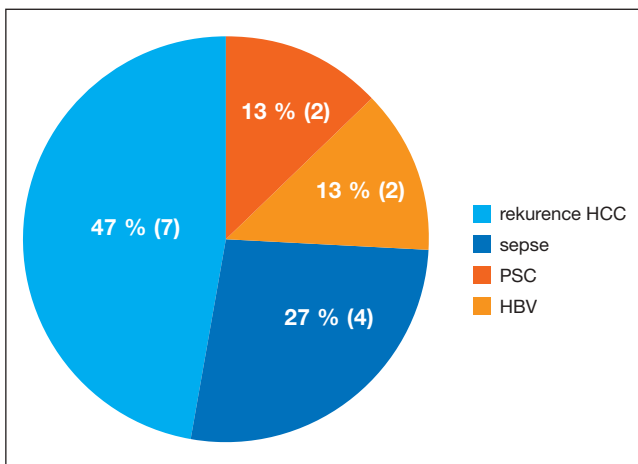
Graf 5 / Figure 5

Pacienti indikovaní k transplantaci jater pro hepatocelulární karcinom a pacienti s incidentalomem. Patients transplanted for known and incidental HCC in CKTCH Brno and IKEM Prague, 1983 – 2004.

V tomto souboru zemřelo sedm pacientů na rekurenci hepatocelulárního karcinomu. Osm pacientů zemřelo z jiných příčin než rekurence hepatocelulárního karcinomu. Nejčastějším důvodem byla sepse (4), selhání štěpu (2), ve dvou případech šlo o jiné příčiny.

### Graf 6.

Kumulativní křivku mortality na hepatocelulární karcinom v našem souboru 22 pacientů zobrazuje graf 7. Nejdéle žijící pacient přežívá celkem dvacet dva let od transplantace.



Graf 6 / Figure 6

**Příčiny úmrtí všech sledovaných pacientů v souboru. Causes of deaths among recipients transplanted for HCC in CKTCH Brno and IKEM Prague, 1983 – 2004.**

### Závěr

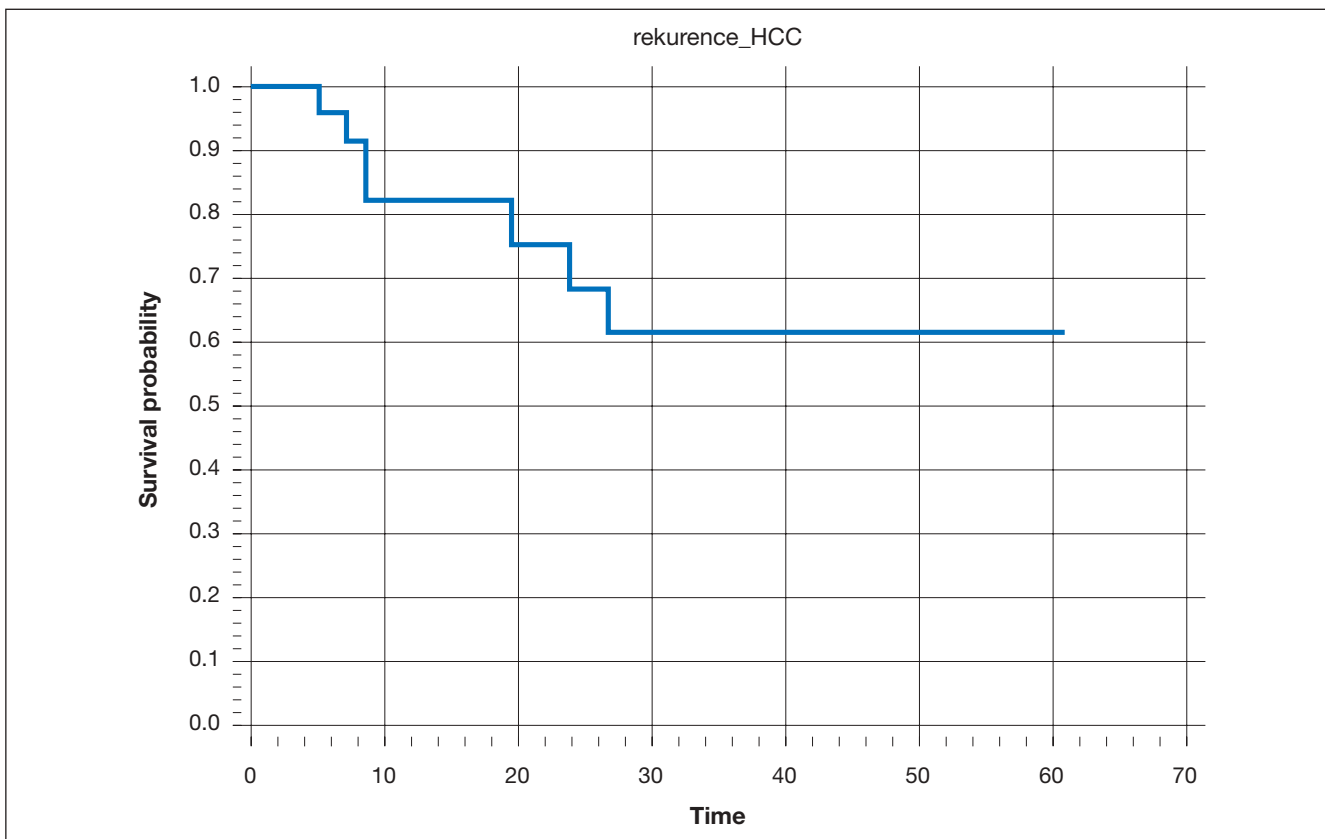
Závěrem lze konstatovat, že transplantace jater je optimální léčebnou metodou pro pacienty s jaterním onemocněním, kteří nejsou vhodní pro jaterní resekci a splňují tzv. milánská kritéria. Mimo tato kritéria lze dosáhnout u pacientů bez jasné vaskulární invaze a známek extrahepatálního šíření tumoru při celkovém stavu pacienta, který nekontraindikuje transplan-

taci uspokojivých výsledků zejména co do zlepšení doby přežívání, ale s vyšším výskytem lokálních rekurencí [1,2,3,4,11,23,26,27,28].

Stav v České republice je z hlediska časného zachytu pacientů a jejich indikace k transplantaci jater neuspokojivý, i když naše výsledky, byť na malém souboru ve shodě s literárními údaji, ukazují na kvalitní vyhlídky pětiletého přežívání pacientů splňujících milánská kritéria.

### LITERATURA

1. Majno P, Mentha G, Giostra E. Treatment of hepatocellular carcinoma at the dawn of the third millennium: liver transplantation and its alternatives *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 206-222.
2. Pawlik TM, Scoggins Ch, Thomas MB. Advances in the Surgical Management of Liver Malignancies *Cancer J* 2004; 10: 74-87.
3. Ryder SD Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults *Gut* 2003; 52: 1-8.
4. Yu AS, Keeffe EB Management of Hepatocellular Carcinoma *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 8-24.
5. Tsukuma H, Hiyami T, Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-801.
6. Yang Q, Mc Donnell SM, Khoury MJ, Haemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998; 129: 946-53.



Graf 7 / Figure 7

**Kumulativní křivka mortality na rekurenci hepatocelulárního karcinomu v našem souboru (hodnoceno metodou Kaplan-Meier). Cumulative mortality on hepatocellular cancer recurrence in CKTCH Brno and IKEM Prague, 1983 – 2004 (Kaplan-Meier method).**



7. Miyakawa H, Izumi N, Maruno F, Roles of alcohol, hepatitis viruses infection and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 91-4A.
8. Barbara L, Benzi G, Gaiani S Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-137.
9. Llovet JM. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
10. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995; 17: 27-35.
11. Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S268-S276.
12. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254-258.
13. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl* 2000; 6: 67-72.
14. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986; 6: 729-38.
15. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
16. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott 1998; 3: 87-92.
17. United Network for Organ Sharing. Liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma (HCC) Policy 3.6.4.4.2002.
18. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-755.
19. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
20. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical Management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona – 2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
21. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E. Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma. Post-operative Outcome and Long-term Results in Europe: An Overview *Liver Transpl* 2004; 10: S5-S63.
22. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2003; 31: 1019-1021.
23. Schwartz M. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004; 10: S81-S85.
24. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-1536.
25. Sugihara S, Nakashima O, Kojiro M. The morphologic transition in hepatocellular carcinoma. A comparison of the individual histologic features disclosed by ultrasound-guided fine-needle biopsy with those of autopsy. *Cancer* 1992; 70: 1488-1492.
26. Todo S, Furukawa H. Living Donor Liver Transplantation for Adult Patients With Hepatocellular Carcinoma *Ann Surg* 2004; 240(3): 451-461.
27. Yao FY, Ferrell L, Bass NM. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
28. Yedibela S, Förtsch T, Hohenberger W. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single European centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 104-109
29. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S. Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation *Ann Surg* 2004; 240: 900-909.

**Adresa pro korespondenci / correspondence to:**

MUDr. Martin Oliverius,  
 Klinika transplantační chirurgie IKEM, Vídeňská 1958/9,  
 140 21 Praha 4  
 e-mail: martin.oliverius@ikem.cz