

Nagyméretű hepatocelluláris karcinóma laparoszkópos reszekciója és a barcelonai kritériumok

KUPCSULIK PÉTER, ÓNODY PÉTER

Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kupcsulik Péter, Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78., tel.: 210-0794, e-mail: sibas@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2017. január 12.

Elfogadva:

2017. február 15.

A hepatocelluláris karcinóma legeredményesebb kezelési módja a sebészi eltávolítás. A reszekcióra alkalmas esetek kiválasztása ellentmondásos. Az Európában általánosan használt barcelonai kritériumok alulértékelik a sebészet lehetőségeit. Részben ennek következménye az elhúzódo kórismézés és a műtéti javallat felállításának bizonytalansága. A közleményben tárgyalt eset arra példa, hogy hosszas diagnosztikai próbálkozások mellett kivételesen nagyméretűvé vált primer májdaganat sikerrel távolítható el laparoszkópos sebészeti módszerrel. Az eset remélhetően segíti a májrák korszerű sebészi kezelési lehetőségeinek széleskörű elfogadását. *Magy Onkol* 61:339–342, 2017

Kulcsszavak: hepatocelluláris karcinóma, laparoszkópos májreszekció, nyeles májtumor, barcelonai kritériumok

Liver resection is the most effective treatment for hepatocellular carcinoma, however, decision for surgery remained confusing. In Europe the most accepted Barcelona staging system sets minimal value on surgical interventions. Long lasting diagnostic steps and uncertainty for indication of resection are possible consequences of this approach. The reported case is an example for the fact that exceptionally large tumor having been grown during time-consuming diagnostic attempts might be removed by laparoscopic surgery. The case hopefully could lead to widespread acceptance of up-to-date surgical treatment of hepatocellular carcinoma.

*Kupcsulik P, Ónody P. Laparoscopic resection of giant hepatocellular carcinoma and the Barcelona staging. *Magy Onkol* 61:339–342, 2017*

Keywords: hepatocellular carcinoma, laparoscopic liver resection, pedunculated liver tumor, Barcelona (BCLC) staging

BEVEZETÉS

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) a világon a hatodik leggyakoribb daganat, a daganatos halálokok között a harmadik helyen áll [1, 2]. Az esetek túlnyomó részében krónikus májbetegség talaján alakul ki. Kelet-Ázsiában és Afrika déli részein a hepatitisz B vírus (HBV), Észak-Amerika, Európa és Japán esetében a hepatitisz C vírus (HCV) a legfontosabb kockázati tényező. Nem elhanyagolható az alkoholfogyasztás, a nem alkoholos szteatohepatitisz, a kövérség és a diabétesz közrehatása sem. Az esetek mintegy 10%-ában „egészséges” májon is kialakulhat. A kórismézés algoritmusai többé-kevésbé kialakultak: ultrahang- (UH) észlelés és biopszia, CT, MRI részletes képi információ [3, 4]. A kezelés kérdése viszont egyre több ellentmondással terhes. Az úgynevezett „barcelona kritériumok” (Barcelona Clinic for Liver Cancer [BCLC]) minimális teret engednek a sebészet számára [5], ezért egyre több kritika éri az ajánlást [6–10].

A közleményben bemutatandó eset a BCLC-feltételeken kívül esik, a tumor mérete miatt a laparoszkopos megoldás is figyelmet érdemel.

ESETISMERTETÉS

A 85 éves férfi bizonytalan hasi panaszok miatt 2014. januárban fordult orvoshoz. A CT- és SPECT-vizsgálatok a máj jobb lebenyében benignusnak ítélt elváltozást találtak. A leletek ismeretében további teendőt kezelőorvosai nem láttak indokoltnak. 2014 decemberében heves jobb bordaív alatti hasi fájdalmak léptek fel, melyek spontán szűntek. Ismételt képalkotó vizsgálatok a tumor növekedését állapították meg. A dignitás tekintetében nem született egyértelmű állásfoglalás.

Korábbi vizsgálatok:

2014. 02. 07. Teljes has és medence natív és kontrasztos CT-vizsgálata. Vélemény: A májban látható elváltozás elsősorban kavernómának felel meg. Kiegészítő szcintigráfiai vizsgálat javasolt.

2014. 03. 20. SPECT-izotóp vizsgálat (Tc-99m pertechnát+Pyron iv. 600 MBq). Vélemény: A szcintigráfiai kép alapján elsősorban benignus jellegű elváltozás, megfelelhet trombotizált kavernómának.

2014. 12. 10. Hasi MR, MR-kolangiográfia. Vélemény: Jellegzetességei alapján elsősorban primer májtumor gyanúja merül fel, leginkább FNH valószínű, de kisebb valószínűséggel HCC vagy adenóma is felmerülhet. Szoliter volta miatt HCC igen kis valószínűségű. A kérdés tisztázására elsősorban izotópvizsgálat javasolt.

2015. 01. 13. Dinamikus koleszcintigráfia (Tc-99m HIDA iv., 400 MBq). Vélemény: A máj 5., 6. szegmentumához csatlakozó, 10 cm átmérőjű terime epe kiválasztást nem mutat, így FNH kizárható, megfelelhet HCC-nek, trombotizált kavernómának.

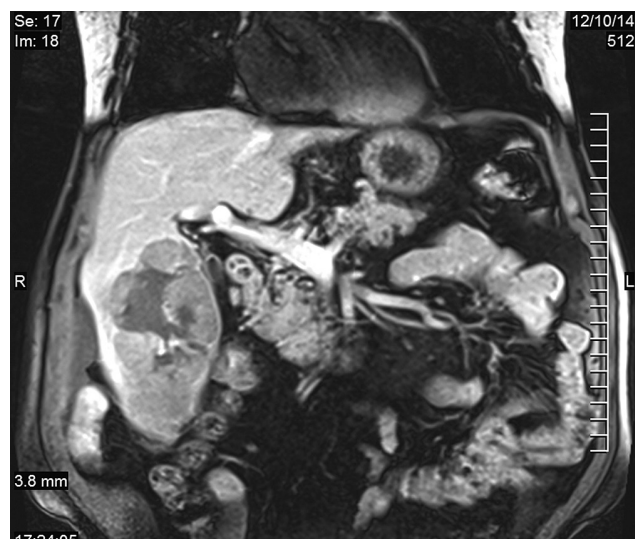
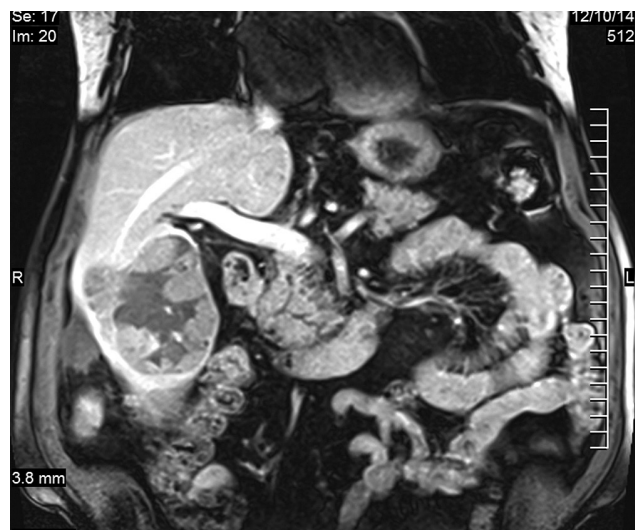
2015. 01. 20. Tumormarkerek: AFP 135 ng/mL (≤ 10), Ca15-3 23,40 U/mL ($\leq 31,3$), PSA 4,63 ng/mL (≤ 4), CEA 1,3 ng/mL (≤ 10), CA 19-9 14,1 U/mL (≤ 37), CA 125 43,8 U/mL (≤ 35), SCC 2,7 ng/mL ($\leq 1,5$).

2015. 01. 22. Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika Hepatológiai ambulancia. Vélemény: A betegnél a máj jobb lebenyében tisztázatlan eredetű májtumort találtak, melynek szövettani vizsgálata indokolt (UH-vezérelt biopszia).

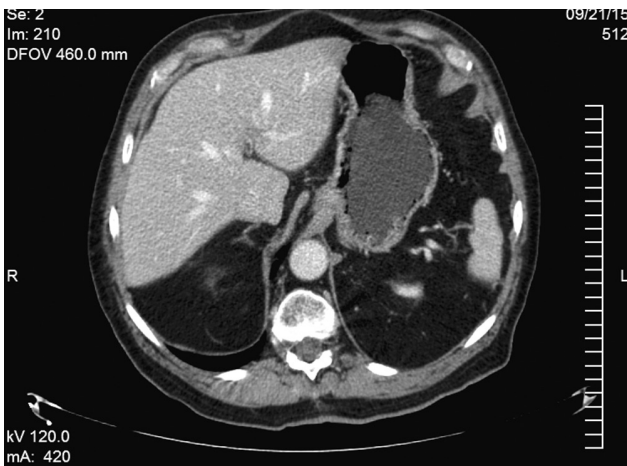
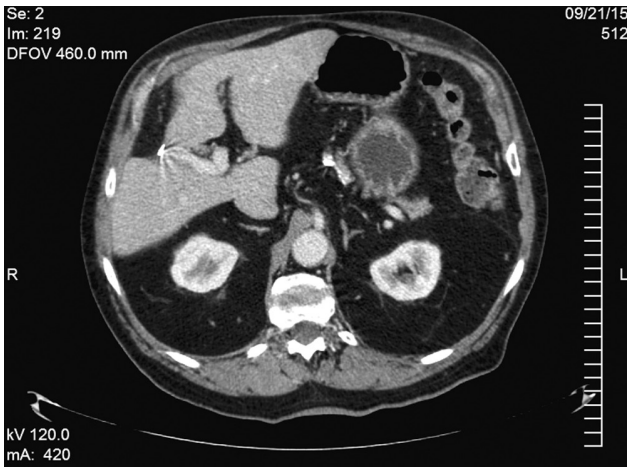
2015. 01. 27. UH-vizsgálat. Vélemény: Normális nagyságú, homogén szerkezetű máj. Epeutak nem tágabbak, körülírt intrahepatikus eltérés látható. A jobb lebenyben egy 12 cm átm. echoszegény, vegyes echogenitású, jól határolt terime látható, mely a májat balra rotálja, ill. diszlokálja. 1%-os lidokain érzéstelenítés után 22 G-s Chiba-tűvel kétszer FNAB a máj jobb lebenyéből.

2015. 02. 04. Szövettani lelet: hepatocelluláris karcinóma.

2015. 02. 11. Laborleletek: Hgb 145 g/L, WBC 7,99 G/L, Ht 0,41 L/L, vvt 4,75 Tera/L, protrombin 93%, INR 0,96, T. bilirubin 12,0 $\mu\text{mol/L}$, D. bilirubin 2,4 $\mu\text{mL/L}$, kreatinin 112



1. ÁBRA. Műtét előtti MRI-felvételek. A máj 6. szegmentumából a kisméretű terjedő nyeles tumor [2014. 12. 10.]



2. ÁBRA. CT-felvételek fél évvel a műtét után. A máj reszekciós felszíne, a tumormentes májállomány (2015. 09. 21.)

$\mu\text{mol/L}$, GOT 30 U/L, GPT 13 U/L, GGT 38 U/L, AP 270 U/L, kolinészteráz 7364 U/L, HCV, HBV negatív.

Gyógyszerek: Nitromint R, Amoryl, Milurit, Co-Renitec, Cardura, Moduxin, Renitec, Aspirin protect.

A beteg klinikai felvételére 2015. 02. 11-én került sor. A tervezett műtétet felső légúti hurutos tünetek miatt aneszteziológiai javaslatra halasztani kényszerültünk.

2015. 02. 27. Műtét: laparoszkoos májreszekció, kolecisztektómia (HALS). Műteti idő: 90 perc. Becsült vérvesztés: 100 ml.

Kórlefolyás: Zavartalan ébredés. Fájdalomcsillapító-igény: a műtét napján Mo 4x3 mg, Voltaren 1x75 mg, az első napon Mo 1x3 mg, Voltaren 2x75 mg.

2015. 03. 01. Laborleletek: Hgb 112 g/L, WBC 10,7 G/L, Ht 0,35 L/L, vnt 3,7 Tera/L, protrombin 64%, INR 1,22, T. bilirubin 15,5 $\mu\text{mol/L}$, D. bilirubin 4,3 $\mu\text{mol/L}$, kreatinin 77 $\mu\text{mol/L}$, GOT 185 U/L, GPT 195 U/L, GGT 44 U/L, AP 243 U/L.

2015. 03. 11. Műteti preparátum szövettani lelete: 20x14,5x12 cm-es májrészlet, 21x9,5 cm-es reszekciós fel-

színnel. Az ép máj kissé szerezcsendió rajzolatú, cirrózis nem látható. Az elváltozás a kimetszés szélét nem éri el. A daganatban nekrózis látható. A daganatot övező gyulladós beszűrődés enyhe. A daganat érbetörést nem mutat. Grade II, T1 hepatocelluláris karcinóma.

A laparoszkoos műtét a 6 cm-es hasfali nyíláson át bevezetett bal kéz asszisztenciájával (HALS) történt. A tumor átmérője kb. 15-20 cm volt (ld. szövettani leírást). A daganatos májrészletet és a jobb lebenyt viszonylag vékony májállomány („nyél”) kötötte össze [1. ábra], megkönnyítve a reszekciót. A beteg posztoperatív kórlefolyása zavartalan volt, a műtét utáni 6. napon távozott otthonába. Jelenleg panasz- és tünetmentes [2. ábra].

MEGBESZÉLÉS

A műteti javallat felállítása nem okozott gondot. A tumor mérete ugyan többszörösen meghaladta a BCLC-kritériumok szerinti méretet, de a máj a képalkotó felvételek alapján és klinikailag ép volt, a lokalizáció sebésztechnikai szempontból kedvező. A laparoszkoos megoldás önmagában nem tekinthető kivételesen eredetinek, de a tumor mérete miatt a kezelés lényeges eleme. A legfontosabb feltétel teljesült, a műtétet követően maradó májtérfogat (FLR) – minden követelményt kielégítően – 70% felett volt. Az eset ismertetése elsősorban azért fontos, hogy érzékeltethető legyen a BCLC-feltételrendszer pontatlansága.

A HCC kezelésére vonatkozó számos algoritmus közül Európában a barcelonai ajánlás (BCLC) terjedt el. Az összeállítás magában foglalja a diagnosztikai lépéseket és a kezelési lehetőségeket. A kórismézésre vonatkozó rész lényegében általánosan elfogadott, jóllehet a máj állapotának meghatározása minimum felületes. A további teendők meghatározása szempontjából csak a Child–Pugh beosztást veszi alapul. Nem veszi figyelembe a virológiai státust, sőt azt sem, fennáll-e cirrózis. A Child–Pugh staging szerinti „A” stádiumú beteg műteti teherbírása nem azonos akkor,

1. TÁBLÁZAT. A Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC) stádium-beosztása (10)

BCLC-stádium	Általános állapot	Tumorméret, szám, invazivitás	Child–Pugh
0 (nagyon korai)	0	≤ 2 cm	A
A (korai)	0	szoliter vagy ≤ 3 , mindegyik ≤ 3 cm	A és B
B (átmeneti)	0	nagy vagy multifokális	A és B
C (előrehaladott)	1–2	érinvázió és/vagy extrahepatikus terjedés	A és B
D (végállapotú)	3–4	bármelyik előbbi	C

ha nincs májzsugora, vagy ha van; hogy „B” vagy „C” vírus-hordozó-e, vagy nem. A BCLC igazi hibája azonban az, hogy a rendszer szerint a sebészi kezelés lehetőségei rendkívül korlátosak. Reszekciót csak a korai (A) stádiumban enged meg, akkor, ha a szoliter daganat 3 cm-nél kisebb, és a bilirubinérték normális (1. táblázat). A Lancetben 2012-ben megjelent elemzésben (2) a BCLC-táblázat változatlan, de a reszekció lehetőségeinek tárgyalásakor a barcelonai szerzők elfogadják, hogy cirrózismentes májon nagyobb reszekciók is elvégezhetők. A műtét után a recidíva, vagy a *de novo* daganatkeletkezés 5 évnél 70% körüli lehet. Torzilli véleménye szerint a BCLC-kritériumok sebészi szempontból rosszak. Az általa végzett 113 májreszekció közül 46% „B”-„C” stádiumban történt. Mortalitás 0,9%, 3 éves túlélés 81%. Különösen aláhúzza az eredmények értékét, hogy a 28 „C” stádiumú reszekció közül 18 (64%) maior reszekció volt (9). Torzilli anyagából legfontosabb a reszekció utáni reziduális májtérfogot (FLR) említése, illetve annak a lehetőségnek figyelembevétele, hogy az FLR preoperatív portális emboli-

zációval vagy ligatúrával növelhető. A HCC-kezelések késői eredményeinek értékelése a közlések heterogenitása miatt bizonytalan. Emiatt került sor Houston, Hongkong, Clichy, Creteil májsebészeti osztályain 1981–2008 között kiterjesztett májreszekcióval operált 1115 HCC-eset utánvizsgálatára. Az 5 éves túlélés 40% felett volt, ami – tekintetbe véve a reszekciók méretét – kiváló eredmény (12). Egyes adatok szerint a BCLC „B” stádium műtéti eredményei jobbakként, mint az „A” stádiumban elérhetőek (13).

A BCLC nem ismeri a „nyeles májrák” (peduncular HCC) fogalmát. A Távol-Kelet országaiiban a HCC-esetek 0,5–3%-át teszi ki (14), de Európában is előfordul (15). A bemutatott eset is ezt bizonyítja. A pedunkuláris HCC-re jellemző a vaszkuláris invázió hiánya, ezzel magyarázható a saját eset patológiai T1 stádiuma. Több szerző szerint ez a HCC-típus önálló entitás-ként kezelendő (16–18).

Az eset ismertetése remélhetően hozzájárul ahhoz, hogy a BCLC-kritériumokon kívül eső májdaganatok esetén is felmerüljön a sebészi ellátás lehetősége.

IRODALOM

1. WHO International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr/to-day/> 2012
2. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379:1245–1255, 2012
3. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB* 12:302–310, 2010
4. Poon D, Anderson B, Chen L, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit. *Lancet Oncol* 10:1111–1118, 2009
5. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 30:61–74, 2010
6. Chow PKH. Resection for hepatocellular carcinoma: Is it justifiable to restrict this to the American Association for the Study of the Liver/Barcelona Clinic for Liver Cancer criteria? *J Gastroenterol Hepatol* 27:452–457, 2012
7. Wei SH, Zhan X, Xiong D, et al. Are surgical indications of Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification justified? *J Huazhong Univ Sci Technol Sci* 31:637–641, 2011
8. Livraghi T, Brambilla G, Carnaghi C, et al. Is it time to reconsider the BCLC/AASLD therapeutic flow-chart? *J Surg Oncol* 102:868–876, 2010
9. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, et al. Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: results of a prospective analysis. *Arch Surg* 143:1082–1090, 2008
10. Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 36(Suppl S1):124–129, 2016
11. Ho MC, Hasegawa K, Chen XP, et al. Consensus statement surgery for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a consensus report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver Cancer* 5:245–256, 2016
12. Andreou A, Vauthey JN, Chergui D, et al. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 17:66–77, 2013
13. Jung YK, Jung CH, Seo YS, et al. BCLC stage B is a better designation for single large hepatocellular carcinoma than BCLC stage A. *J Gastroenterol Hepatol* 31:467–474, 2016
14. Horie Y, Shigoku A, Tanaka H, et al. Prognosis for pedunculated hepatocellular carcinoma. *Oncology* 57:23–28, 1999
15. Karatzas T, Smirnis A, Dimitroulis D, et al. Giant pedunculated hepatocellular carcinoma with hemangioma mimicking intestinal obstruction. *BMC Gastroenterol* 11:99, 2011
16. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, et al. Pedunculated hepatocellular carcinoma: clinicopathologic study of 18 surgically resected cases. *World J Surg* 26:1133–1138, 2002
17. Jung HI. Giant pedunculated hepatocellular carcinoma masquerading as a pelvic mass: a case report. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 18:56–59, 2014
18. Yang LY, Fang F, Ou DP, et al. Solitary large hepatocellular carcinoma. A specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 249:118–123, 2009