

A májátültetés szerepe a májdaganatok kezelésében

FEHÉRVÁRI IMRE, PIROS LÁSZLÓ, VÉGSŐ GYULA, MÁTHÉ ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Fehérvári Imre, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Baross utca 23–25., tel.: (1)267-6000, e-mail: fehervari.imre@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2018. január 9.

Elfogadva:

2018. január 29.

A májátültetés indikációs területe az elmúlt évtizedek során általánosan elfogadottá vált. Az utóbbi évtizedben azonban ez a terület megváltozni, kibővílni látszik. Egyre több, korábban ellenjavallatnak minősülő terület vált javallattá, mint például a kolangiokarcinóma vagy a kolorektális rák májmetasztázisa. A jelen irodalomkutatás során a régi és újabb onkológiai indikációk áttekintését végeztük el, melyek eredményeikkel már nem térnek el az egyéb okok miatt végzett májátültetésektől. *Magy Onkol* 62:26–28, 2018

Kulcsszavak: transzplantáció, máj, onkológiai, kontraindikáció, metasztázis

The indications for liver transplantation have become generally accepted over the last decades. However, in the last ten years, this indication area changes, it seems to be enlarged. Increasingly, previously classified as contraindications have become indications like cholangiocarcinoma or colorectal cancer liver metastases in selected cases. We have reviewed the old and new oncologic indications, whose survival rates do not differ from liver transplants due to other indications.

Fehérvári I, Piros L, Végső G, Máthé Z. Liver transplantation in the treatment of hepatic tumors. Magy Onkol 62:26–28, 2018

Keywords: transplantation, liver, oncologic, contraindication, metastases

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedek során a májátültetés általánosan elfogadott életmentő sebészeti beavatkozássá vált, és mára kiterjedt indikációs területtel rendelkezik. Elvégzésének a kezdetektől népszerű javallata volt a máj daganatos megbetegedése – igen mérsékelt eredménnyel. Érdemi áttörést jelentett, amikor 1996-ban Mazzaferro publikálta [1] eredményeit a hepatocelluláris karcinóma (HCC) miatt végzett transzplantációkról, melyek restriktív kritériumok alkalmazásával történtek. Eszerint májátültetés a hepatocelluláris karcinóma esetén akkor történhet, ha a beteg tumora egygócú: ekkor nem lehet nagyobb, mint 5 cm, vagy legfeljebb 3 góc lehet, melyek közül egyik sem lehet nagyobb 3 cm-nél, és nincs távoli tumorterjedés (sem vaszkuláris, sem limfogén). Így munkacsoportja 75%-os 4 éves betegtúlélést és 85%-os 4 éves recidívamentes periódust ért el 48 betegnél. Az általa alkalmazott kritériumrendszer „Milanói kritériumok” néven vált általánosan ismertté és vonult be a gyakorlatba, majd hamarosan mérföldkővé vált az onkológiai indikációk miatt végzett májátültetésekben.

A jelen dolgozat célja az utóbbi évtized változásainak áttekintése a primer és szekunder májdaganatok transzplantációval történő gyógyításával kapcsolatban.

ELSŐDLEGES MÁJDAGANATOK

Hepatocelluláris karcinóma

A 22 évvel ezelőtt publikált kritériumrendszer mind a mai napig használt és elfogadott a világ számos transzplantációs központjában. Ugyanakkor hamar megjelent a rendszer kritikája is: túl sok beteg szorult ki a szelekció során és igen jelentős volt a transzplantációra várakozás során kieső betegek száma is. Ezért a rendszer „lazítására” számos kísérlet történt, népszerűséget a Yao által 2002-ben közölt [2] UCSF (University of California San Francisco) feltételrendszer ért el. Ennek alapján a transzplantáció elvégezhető, ha egyedüli tumor esetén a tumor nem nagyobb, mint 6,5 cm, vagy legfeljebb 3 tumor van, melyek közül a legnagyobb kisebb mint 4,5 cm és a teljes tumormassza nem nagyobb mint 8 cm. E szelekciót alkalmazva nem romlott jelentősen a betegek recidívamentes túlélése, de lényegesen megnőtt a transzplantációra kerülő betegek száma. Napjainkra mindkét kritériumrendszer alkalmazása általánosan elfogadottá vált [3]. Ma általánosságban azt mondhatjuk, hogy egy központ eredményei akkor elfogadhatók, ha az általa alkalmazott kritériumrendszer mellett a HCC miatt transzplantált betegek 5 éves túlélése meghaladja a 70%-ot [4].

Alapvetően más megközelítést alkalmaztak a délkelet-ázsiai országokban. Az endémiás hepatitisz C és B vírusfertőzések miatt rendkívül magas a hepatocelluláris karcinóma előfordulása ebben a régióban. A restriktív kritériumok helyett sokkal inkább a daganat biológiai tulajdonságaira utaló paramétert kerestek: a desz-karboxi-protrombin (DCP) – más néven: prothrombin induced in absence of vitamin K, PIVKA – mint tumormarker alkalmas a daganat vaszkuláris inváziós tulajdonságának előjelzésére: magasabb érték fokozottabb vaszkuláris inváziós készséget jelez. Ennek alapján japán

központokban a tumoros májgócok számától függetlenül elvégzik a transzplantációt, ha az 400 mU/l alatti DCP-koncentrációval jár [4].

Az eddigi restriktív szelekció kritikájaként és a daganat biológiai tulajdonságait mérlegelő új megközelítésként került egy kanadai munkacsoport közleményében [5] megalkotásra 2016-ban az úgynevezett Extended Toronto Criteria (ETC). Bár a 66%-os 5 éves túlélési eredményeket 69 betegnél érték el, és a hosszú távú eredmények megerősítése folyamatban van, mindenképpen jelentős változás, hogy a tumorbiológiát veszik alapul. Eszerint HCC-s betegnél akkor végezhető májátültetés, ha a kötelező pretranszplant biopsziánál a daganat sem vaszkuláris, sem kanalikuláris progressziót nem mutat, nincs távoli áttét. Emellett feltétel, hogy a betegnél ne legyenek jelen általános daganattünetek, például jelentős, 3 hónapon belüli, 10 kg-ot meghaladó fogyás. Figyelemre méltó, hogy a korábbi igen szigorú kritériumokkal szemben e rendkívül megengedő szabályozás nem járt az eredmények lényeges romlásával, így óhatatlanul felveti az eddigi szelekció újragondolásának igényét.

Kolangiokarcinóma

A 2000-es évek elejéig a kolangiokarcinóma jelenléte – legyen az akár hiláris, akár intrahepatikus – egyet jelentett a májátültetés kontraindikációjával. Az utóbbi évtizedben azonban a kombinált neoadjuváns kezelés mellett a hilusi kolangiokarcinóma kezelésében igen jelentős szerepet kapott a májátültetés. A jelenlegi közlemények 65–70%-os 5 éves túlélésről számolnak be nem reszekálható hilusi tumoroknál [6]. A kiváló eredmények eléréséhez azonban multimodális megközelítés szükséges: a rendkívül szigorú betegszelekció (korábbi reszekciós kísérlet hiánya, 3 cm alatti tumortömeg, távoli áttét hiánya) mellett radio-kemoterápia: 4500 cGy össz dózisú hilusbesugárzás 3 héten át 5-fluorouracil-infúzió mellett, majd 2000 cGy endoluminális irradiáció, melyet követően orális kapecitabin a transzplantációig szükséges [7]. Ilyen feltételek Európában az Eurotransplant országai között csak klinikai vizsgálatok során adottak, eredményeink döntően az Egyesült Államokból származnak. Ám az utóbbi évtized eredményei alapján várhatóan kontraindikációból lassan indikáció válik [8].

Hepatoblasztóma

A leggyakoribb gyermekkori májdaganat kezelésében is jelentős szereppel bír a májátültetés. Bár érdemi különbség van a kemoterápiát követően reszekált, majd transzplantált és a primeren transzplantált gyermekek túlélése között ez utóbbiak javára, ma elsősorban a kemoterápiát követő reszekciót tekintjük elsődleges kezelésnek, és irreszekabilitás esetén merül fel a transzplantáció. A mindkét csoportra vonatkozó 75%-os 5 éves túlélés transzplantáció esetén az elvárt eredmény [9, 10].

A MÁJ MÁSODLAGOS DAGANATAI

Bár a transzplantációs éra kezdetén kézenfekvőnek tűnt a másodlagos májdaganatok miatti májátültetés, az igen lehangoló túlélési eredmények (20% körüli 5 éves túlélés)

miatt gyakorlatilag csak a neuroendokrin tumorok (NET) izolált májjáttétei miatt végzett transzplantációk váltak általánossá a 2000-es évek elejére.

Neuroendokrin májjáttét

A mind sikeresebb kemoterápia ellenére az izolált NET-áttétek túlélése jelentősen rosszabb, mint az elsődleges májtumorok miatt végzett transzplantációké. Az 5 éves recidívamentes túlélés csak 50%-ra tehető. Rosszabbak az eredmények, ha a primer tumor hasnyálmirigy-eredetű volt, míg a bél primer tumora inkább kedvező prognózissal jár. Az eddigi eredmények alapján a transzplantáció 5 éves túlélését illetően pozitív prediktív értéke van, ha a primer tumor a transzplantációt megelőzően eltávolításra került, a primer tumor jól differenciált volt, alacsony Ki67-aktivitással (<10%), és a máj összvolumenének kevesebb mint 75%-át érintette az áttétképződés. A fenti szigorú feltételek mellett is a májátültetés elsősorban a szomatostatinanalóg- és kemoterápiás kezelés sikertelensége esetén jön szóba, amennyiben a kezelés folytatásától regresszió nem várható [11, 12].

Kolorektális rák áttétei

A kolorektális karcinóma (CRC) májjáttétei miatti transzplantáció évtizedekig kísérletes beavatkozásként szerepelt a közleményekben a 20% alatti 5 éves túlélési eredmények miatt. 1997-ig Európában 58 ilyen indikációjú májátültetés történt, döntően a bécsi központ aktivitásának köszönhetően. Ám a túlélési adatok lehangoló volta miatt sokáig fel sem merült napi szintű alkalmazása. Az elmúlt két évtized azonban olyan gyökeres változást hozott a CRC kemoterápiájában, hogy az új terápiás lehetőségek alkalmazása ismételten látótérbe hozta a CRC-metasztázisok miatti transzplantációt.

Mérföldkőnek számít az oslói transzplantációs központ SECA (Secunder Cancer) nevű klinikai vizsgálata, melynek során 21 betegnél végeztek CRC miatt májátültetést 60%-os 5 éves túlélés mellett [13]. Ez szignifikánsan jobb volt, mint a kontrollcsoport 9%-os túlélése. Vizsgálatuk során a túlélést befolyásoló negatív prediktív faktornak találták az 5,5 cm-nél nagyobb metasztázis miatti műtétet, ha a primer kolorektális

műtétet követő 2 éven belül alakult ki a májjáttét, továbbá a 80 µg/l feletti CEA-szinttel járó progrediáló betegséget.

Eredményeiket az első posztoperatív naptól alkalmazott folyamatos, mTOR-inhibitor alapú immunszuppresszióval érték el [14], egy technikai újítás mellett: kétlépéses transzplantációt végeztek, előbb élőből vagy elhunytból származó 2–3-as májszegmentum transzplantációját végezték az eredeti máj 1–3-as szegmentuma helyére és a portális keringés módosításával a transzplantált szegmentumok növekedését idézték elő, majd mikor ennek volumene önmagában elegendő volt (tömege elérte a testtömeg 1%-át), elvégezték az eredeti saját máj eltávolítását. E technikailag nagy kihívást jelentő beavatkozássorozat az eredmények alapján indokoltan tűnik, bár számos kritika érte. Ezek döntő oka az volt, hogy nem kellő hatékonyságú beavatkozásra használtak fel transzplantációra alkalmas májakat. Noha a jelenleg még széles körben nem alkalmazott indikáció valóban hordozhat buktatókat, eredményei kétségtelenül figyelmet érdemelnek.

MEGBESZÉLÉS

A 80-as évek a májátültetés kialakulásának és elterjedésének évtizede volt a világon. Letisztultak az indikációk, eredményei a metodika standardizálásának és az immunszuppresszió fejlődésének köszönhetően javultak. Eközben az itt alkalmazott technika a sebészet innovatív ágazatává tette. Számos eljárás a sebészet széleskörűen alkalmazott technikai megoldásává vált, integrálódott az általános sebészetbe.

Az elmúlt évtized a tabuk megdöntésének évtizedévé vált. Korábban elképzelhetetlen módon daganatos betegek mind szélesebb tömegei számára vált elérhetővé a transzplantáció a már megszokott kiváló túlélési eredményekkel. A májátültetés elfogadottá vált korábban definitív kontraindikációnak tartott betegségben is. E fejlődést a szervátültetésben is megjelenő multimodális ellátás tette lehetővé. A mai onkológiai-transzplantációs ellátás része a szemléletváltás, mely egyre inkább a központba helyezi a daganatok biológiájának megismerését és az eredmények napi gyakorlatba történő beépülését csakúgy, mint az onkológus egyre hangsúlyosabb részvételét a transzplantációban.

IRODALOM

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693–699, 1996
2. Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 8:765–772, 2002
3. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 7:2587–2596, 2007
4. Hibi T, Itano O, Shinoda M, Kitagawa Y. Liver transplantation for hepatobiliary malignancies: a new era of „Transplant Oncology” has begun. *Surg Today* 47:403–415, 2017
5. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 64:2077–2088, 2016
6. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 17:691–699, 2015
7. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for „very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 64:1178–1188, 2016

8. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Adam R, et al. Strict selection alone of patients undergoing liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma is associated with improved survival. *PLoS One* 11:e0156127, 2016
9. Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos GS, et al. Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: new trends and future opportunities. *Surgery* 153:150–159, 2013
10. Hamiltonye YC, Balogh J, Nguyen DT. Liver transplantation for primary hepatic malignancies of childhood: The UNOS experience. *J Ped Surg* 53:163–168, 2018
11. Chung C. Management of neuroendocrine tumors. *Am J Health-Syst Pharm* 73:1729–1744, 2016
12. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 162:525–536, 2017
13. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal metastases: revisiting the concept. *Transpl Int* 23:679–685, 2010
14. Line PD, Hagness M, Berstad AE, et al. Novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: The RAPID concept. *Ann Surg* 262:5–9, 2015