TRANSPLANTACE JATER
PRO HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM (HCC)

Vladimír Mejzlík

1. Edukační symposium ČTS
„Cesta do čekací listiny k transplantaci“
7. – 8. října 2019, Plzeň
Pořádá
Česká transplantační společnost
Česká Transplantační Společnost

CKTCH | Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Transplantace jater pro HCC

- Transplantace = „nejlepší onkologická léčba“
  – kompletní odstranění tumoru
- Kde leží hranice transplantability? = definice „přijatelné“ míry rekurence HCC - paradigma nedostatku orgánů a jejich maximálního využití
- Definice a uplatňování selekčních kritérií
- Definice alokačních kritérií pro pacienta s HCC – pořadí ve WL
- Léčba a sledování pacienta zařazeného do WL,
  event. vyřazení z WL při progresi HCC
- Stanovení prognózy po provedené transplantaci – ex post
- ? histol. grading a diferenciace, mikrovaskulární invaze
  (když biopsie většinou není)
- NE u makrovaskulární invaze, postižení region. lymf. uzlin a extrahepat. šíření

HCC a riziko rekurence po TJ

velikost nádoru - zástupný ukazatel biologického chování

(Mazzaferro 1996, 4-leté přežití 75%)

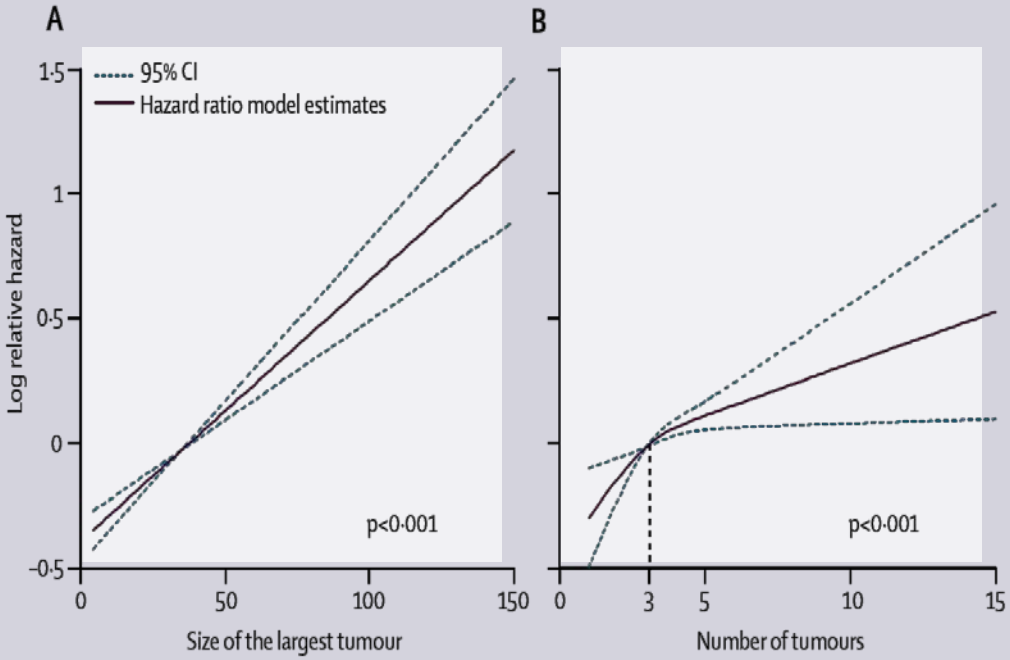
Milánská kritéria

- 1x HCC do 5 cm nebo:
- 2-3 HCC každý do 3 cm,
- bez makrovaskulární invaze

Snahy o definici méně restriktivních kritérií:

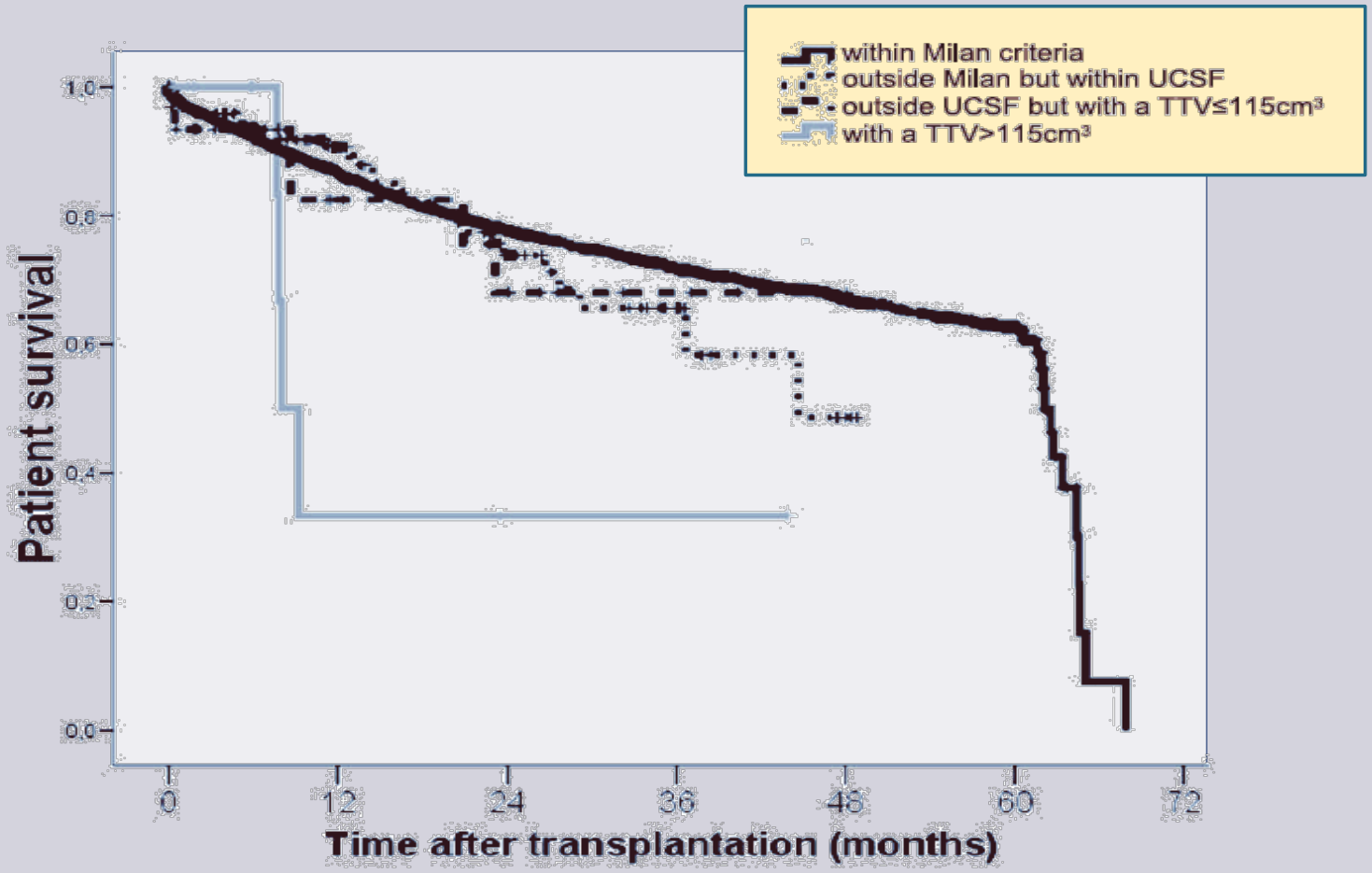
- UCSF – HCC do 6,5 cm nebo do 3 ložisek v součtu do 8 cm
- Objem HCC < 115 cm³ a AFP < 400

Toso, C. , Asthana, S. , Bigam, D. L., Shapiro, A. M. and Kneteman, N. M. (2009), Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. Hepatology, 49: 832-838.



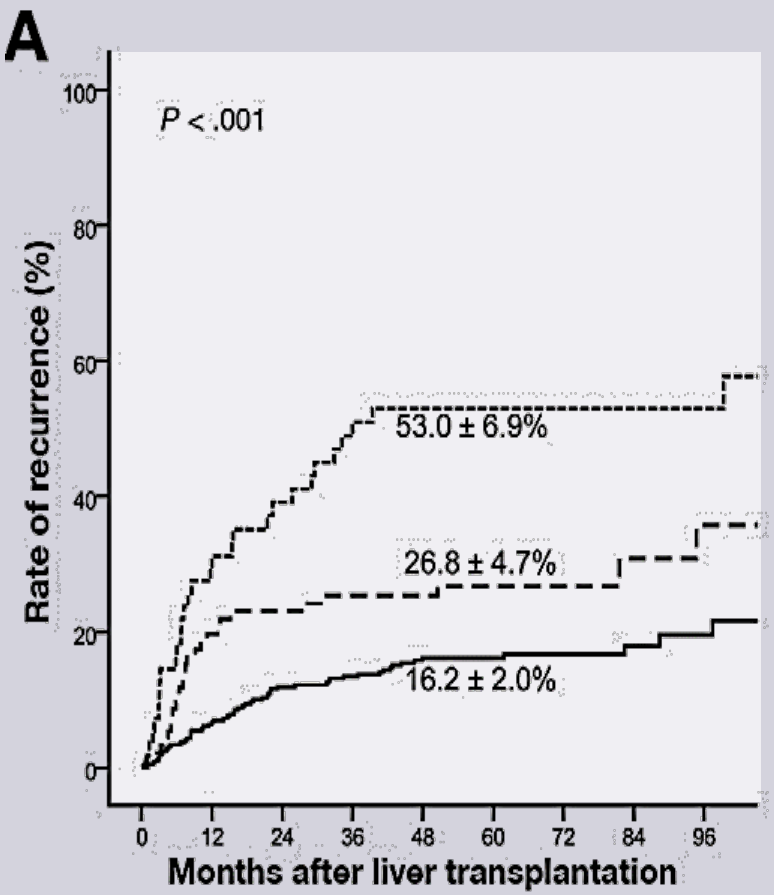
Mazzafero et.al.,
Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis
Lancet Oncology, Volume 10, Issue 1, January 2009, Pages 35-43

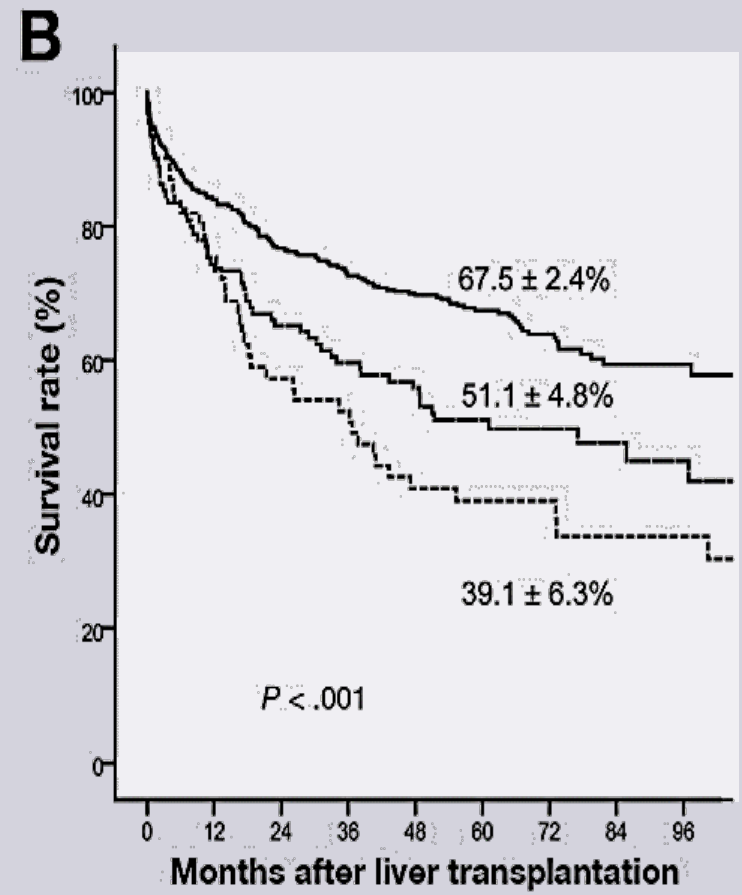
Přežití pacientů dle selekčních kritérií



Toso, C. , Asthana, S. , Bigam, D. L., Shapiro, A. M. and Kneteman, N. M. (2009), Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. Hepatology, 49: 832-838.

Rekurence (A) a přežití (B) dle hladiny AFP





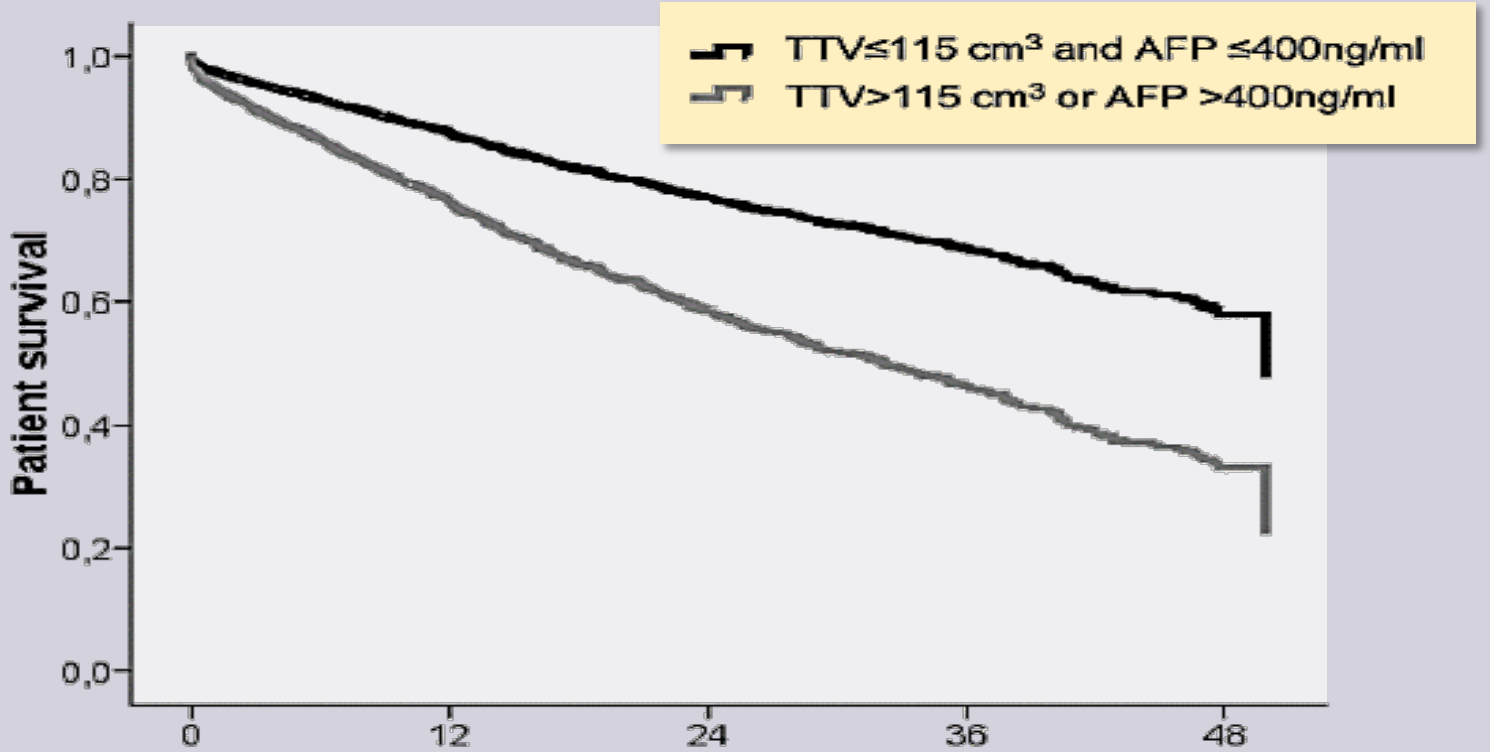
AFP < 100 ng/ml

AFP 101-999 ng/ml

AFP > 1000 ng/ml

Duvoux Ch.et al, Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including - Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria, GASTROENTEROLOGY 2012; 143:986–994

Potransplantační přežití dle celkového objemu tumoru a hladiny AFP

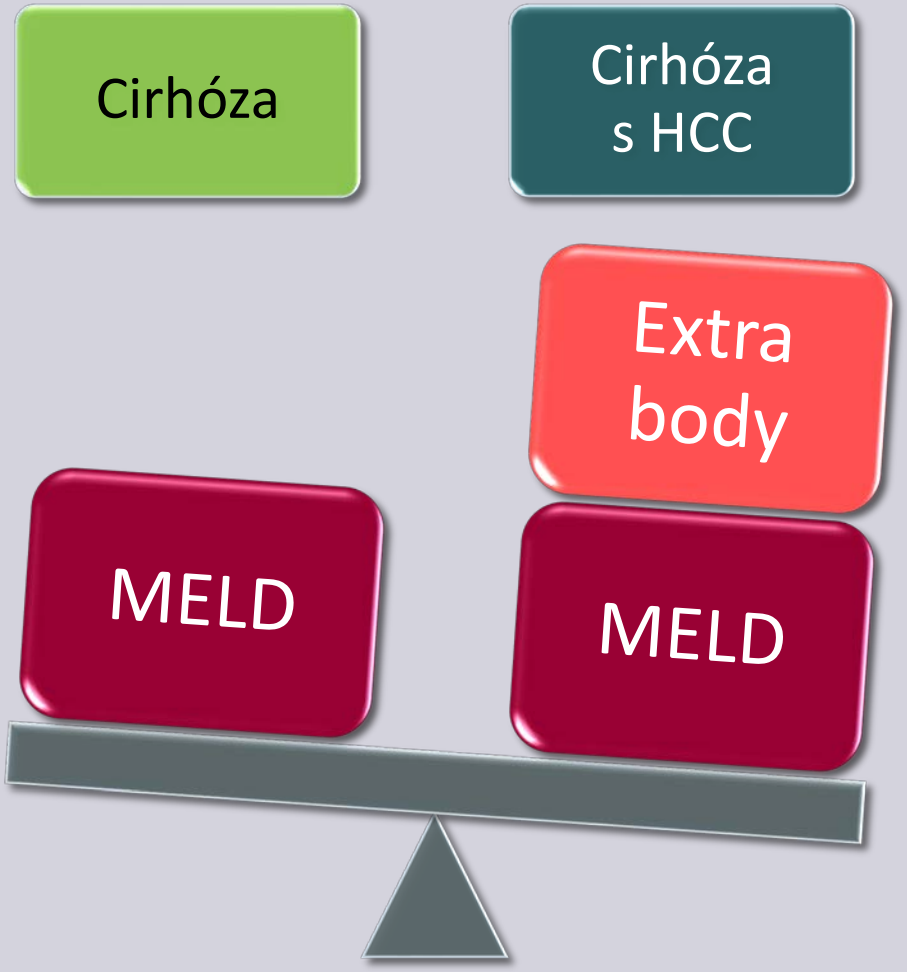


TTV≤115 cm³ and AFP ≤400ng/ml:	4737	2385	1326	541	88
TTV>115 cm³ or AFP >400ng/ml:	480	230	126	43	6

Toso, C. , Asthana, S. , Bigam, D. L., Shapiro, A. M. and Kneteman, N. M. (2009), Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. Hepatology, 49: 832-838.

Alokace jater a pozice pacienta s HCC ve WL

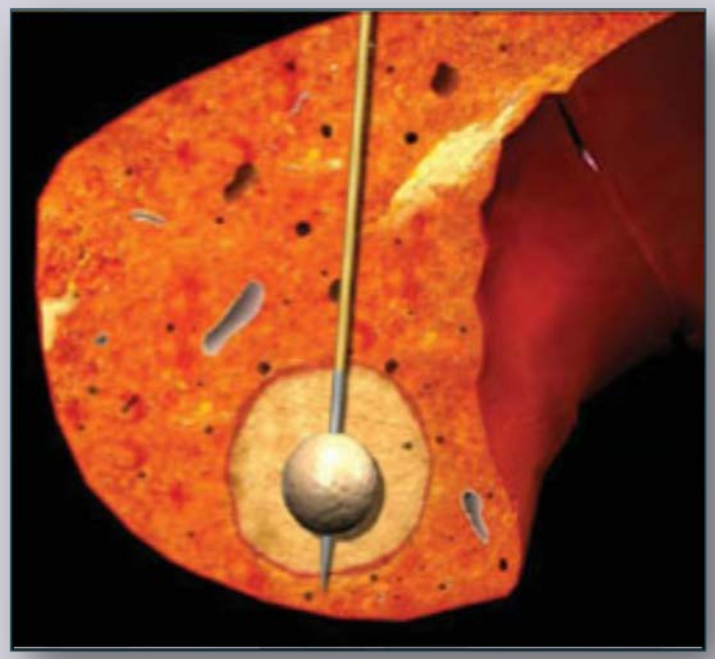
(politika UNOS od 10/2015)



- Snaha vytvořit stejné šance pro pac.s cirhózou a pac. s HCC
- HCC prvních 6 měsíců ve WL = aktuální MELD + 6 extra bodů od 7.měsíce 28 bodů
- Extra body pouze pro stádium II (jeden HCC 2-5 cm nebo 2-3 HCC pod 3 cm a AFP ≤ 1000 ng/ml)

Neoadjuvantní léčba HCC před TJ
- lokální ablace TACE, RFA, PEI, radioembolizace, SBRT

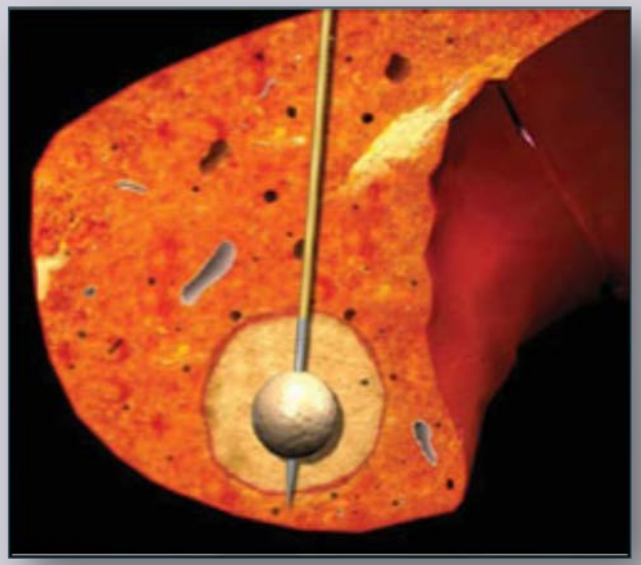
- Cíl - zmenšit a nekrotizovat HCC, zastavit progresi a výpadek z WL, downstaging
- benefit u krátce čekajících na transplantaci není jistý
- zlepšení přežití ?
- (většinou ne „intention to treat“ analýza – selektovaní pacienti a pak lepší výsledky)



Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant:an outcome analysis, Sourianarayanane A., et al.Departments of Gastroenterology and Hepatology,2Transplant Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA and3Division of Transplant and HepatobiliarySurgery, Department of Surgery, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals, Case Medical Center, Cleveland, OH, USA HPB 2012, 14, 325–33

Neoadjuvantní léčba HCC před TJ
- lokální ablace TACE, RFA, PEI

- mnoho center provádí okamžitou RFA po zařazení do WL nebo TACE (u 2-3 ložisek) nebo PEI nebo stereotaktickou radioterapii
- „bridging metody“ zvlášť vhodné u předpokládáné doby čekání nad 6 měsíců
- cca 0,5% riziko rozsevu HCC kolem vpichu RFA (zvl. u subkapsulárních tumorů
- zobrazovací metody přeceňují rozsah dosažené nekrozy
- bias - nižší agresivita ablačních metod u skupiny pacientů čekajících na TJ, benefit „bridging metod“ tak může být ve skutečnosti vyšší
- kompletní nekroza se častěji dosáhne u malých HCC do 3 cm - u RFA nad 50%



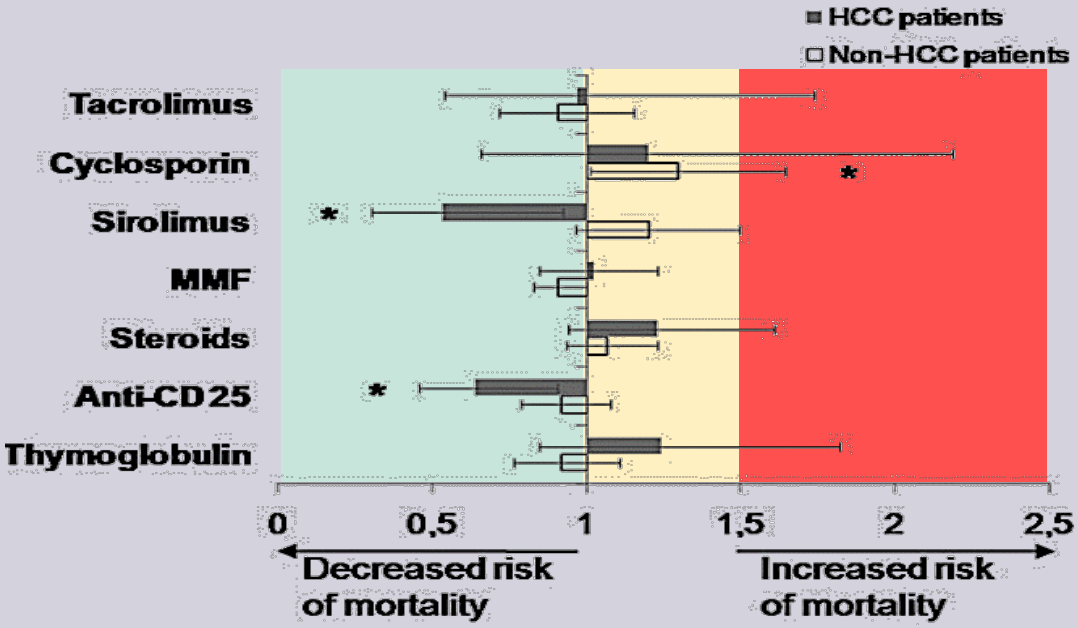
Prognóza po transplantaci – RETREAT skóre 3 statisticky významné prediktory v multivariantní analýze souboru 1061 pac.)

Prediktor		RETREAT body
1. AFP (ng/ml)	0 - 20	0
	21 - 99	1
	100 - 999	2
	≥ 1000	3
2. Mikrovaskulární invaze (z explantátu)	ano	2
	ne	0
3. Průměr největšího viabilního ložiska (cm) + počet viabilních ložisek (z explantátu)	0	0
	1,1 – 4,9	1
	4,9 – 9,9	2
	≥ 10	3

Součet bodů	Riziko rekurence HCC do 5 let
0	2,9%
1	7%
2	11 %
3	16%
4	28%
≥ 5	75,2%

Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant Neil Mehta, et al.

Typ imunosuprese po transplantaci



Multivar. analýza SRTR registru - 2491 příjemců s HCC: HR pro sirolimus 0,53 CI 0,31-0,92

(Toso, C.et a.Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology, 51: 1237-1243)

- **sirolimus (????) – <u>nejsou</u> jednoznačná doporučení – více retrospekt. studií**

  Kneteman, N. M., et al Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl.(2004) 10: 1301-1311.), Pierre-Alain Clavien, et.al, on behalf of the OLT for HCC Consensus Group Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report,Lancet Oncol 2012; 13: e11–22

- **tvrdost a typ imunosuprese**

- **adjuvantní chemoterapie (doxorubicin)-nezlepšuje přežití**

  (Pokorny, H. , Gnant, M. , Rasoul-Rockenschaub, S. , Gollackner, B. , Steiner, B. , Steger, G. , Steininger, R. and Mühlbacher, F. (2005), Does Additional Doxorubicin Chemotherapy Improve Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Liver Transplantation?. American Journal of Transplantation, 5: 788-794)

Screening po transplantaci

- Zobrazovací metoda každých 3-6 měsíců první 2 roky po OTJ, a potom 1x ročně

- Sledování hladiny AFP, pokud byl na začátku zvýšený, každé 3 měsíce po dobu 2 let po OTJ a poté každých 6 měsíců

Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report
Clavien PA et al., Lancet Oncol 2012 13e11

Guidelines dle EASL

- Transplantace jater je terapií první volby u pacientů splňujících Milánská kritéria, kteří nejsou vhodní k resekci (doporučení 1A)
- Shoda o rozšíření Milánských kritérií zatím není.Pacienti po úspěšném downstagingu, kteří splní Milánská kritéria by mohli být zvážení k OTJ (2B)
- Vaskulární invaze a extrahepatální šíření je absolutní kontraindikací k OTJ
- Určení pozice (upřednostnění) ve WL je komplexní proces, a žádný systém není universálně použitelný.Kritérii by měla být masa tumoru, biologické indikátory(AFP), čekací doba a odpověď na léčbu
- Neoadjuvantní (lokoregionální) léčba se doporučuje, protože snižuje riziko vypadnutí z WL a jejím cílem je i snížení rekurence HCC po OTJ

European Association for the Study of the Liver.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J.Hepatol 2018, 69:182

Závěr

Při správné indikaci

je transplantace jater pro hepatocelulární karcinom

potenciálně kurativní procedurou s přijatelnými výsledky.

Děkuji za pozornost

CKTCH | Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie

WEB	facebook	YouTube
www.cktch.cz	/CKTCHBrno	CKTCH Brno