

Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma

Třeška V.

Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzeň

Souhrn

Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu (HCC) je součástí multimodální léčby a spočívá v resekci jater nebo transplantaci. Bohužel jen 30 % nemocných s HCC je primárně chirurgicky řešitelných. Indikace k operaci vychází z biologického stavu pacienta, rozsahu onemocnění, funkce jaterního parenchymu a zbytkového objemu jater. U jaterních resekcí volíme anatomické resekce. U nedostatečného zbytkového objemu jater máme možnost etapových výkonů ke zvýšení resekability HCC. Transplantace jater řeší nejen vlastní HCC, ale i pokročilé základní onemocnění (cirhózu) jater a vychází především z Milánských indikačních kritérií. Dlouhodobé výsledky chirurgické léčby závisí na pokročilosti HCC. U HCC zachycených v počátečním stadiu je 5leté přežití nemocných 60–80 %. U pacientů, u kterých nelze z různých důvodů provést radikální resekci nebo transplantaci jater, jsou možné paliativní, dnes především termoablační metody nebo transarteriální chemoembolizace nebo radioembolizace. U některých nemocných pak lze po embolizačních metodách provést resekci nebo transplantaci jater.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – resekce – transplantace – paliativní chirurgie

Summary

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is part of multimodal treatment and consists of liver resection or transplantation. Unfortunately, only 30% of patients with HCC are primarily surgically treatable. The indication for surgery is based on the patient's biological condition, the extent of the disease, the function of the liver parenchyma and the residual volume of the liver. For liver resections, we choose anatomical resections. In case of insufficient residual volume of the liver, we have a possibility of staged procedures to increase the resectability of HCC. Liver transplantation solves not only the HCC itself, but also advanced underlying liver disease (cirrhosis) and is based primarily on the Milan indication criteria. The long-term results of surgical treatment depend on the progress of HCC. In HCC detected in the initial stage, the five-year survival of patients is 60–80%. In patients in whom radical resection or transplantation of the liver cannot be performed for various reasons, palliative methods, today mainly thermoablation, or transarterial chemoembolization or radioembolization are possible. In some patients, liver resection or transplantation can be performed after embolization.

Key words

hepatocellular carcinoma – resection – transplantation – palliative surgery

Práce vznikla s podporou Výzkumného záměru Univerzity Karlovy v Praze, PROGRES Q 39.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Václav Třeška, DrSc.
Chirurgická klinika
LF UK a FN v Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: treska@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203530

Indikace k chirurgické léčbě hepatocelulárního karcinomu

Základní léčbou hepatocelulárního karcinomu (HCC) jater je chirurgická resekce a transplantace jater. V současnosti je však v době diagnózy HCC jen 30 % nemocných operovatelných. Hlavním kritériem pro chirurgickou resekci je rozsah HCC, biologický stav pacienta a stupeň jaterní rezervy, který je daný zbytkovým objemem jater po resekci (tzv. future liver remnant volume – FLRV) a funkcí jaterního parenchymu (Child-Pugh skóre, funkční testy jater). Jaký typ léčby (resekce jater, transplantace, termoablační techniky, onkologická léčba) je indikován pro daného pacienta, je obvykle vyjádřeno pomocí skórovacích systémů, kterými jsou resp. Milánská kritéria, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikace, Model for end-stage liver disease a další. Indikací jaterní resekce pro HCC je dobrý celkový stav pacienta, dostatečný FLRV (> 20 % zdravého jaterního parenchymu a > 40 % poškozeného jaterního parenchymu např. cirhózou) [1–3]. Dle výsledků funkčních testů volíme rozsah jaterní resekce.

Kontraindikace operačního výkonu

Kontraindikací jaterní resekce je extrahepatální šíření nádoru, nedostatek FLRV po resekci HCC, přítomnost portální hypertenze se žilním tlakovým gradientem ≥ 10 mm Hg, s jaterní elastografií ≥ 21 kPa, s jícnovými varixy, splenomegalií a trombocytopenií $\leq 100\,000$ mm³, neresekeabilní postižení obou laloků jater více ložisky HCC. Špatnou prognózu mají nemocní, u nichž při primární resekci zůstal lem zdravé tkáně ve vzdálenosti < 1 mm od nádoru (R1), nebo tam, kde bylo resekováno přímo v tumoru (R2), dále s nádory infiltrujícími jaterní pouzdro, jedinci s přidruženými jaterními chorobami, starší 50 let, s nádory s invazí do jaterních cév, s postižením obou laloků jater a s mnohočetnými ložisky v jednom laloku [4–6].

Techniky jaterních resekcí

Jaterní resekce se v současnosti provádí jak otevřenou technikou – laparotomií, tak miniinvasivně – laparoskopicky

[7–9]. Obě techniky se neliší z hlediska onkochirurgické radikality ani v dlouhodobých výsledcích. Využití té či oné techniky závisí na zkušenostech operátora v dané metodě, lokalizaci HCC v játrech, postižení jaterního parenchymu základním onemocněním a volbě pacienta. Ke standardním typům jaterních resekcí patří anatomické resekce – pravostranná nebo levostranná hepatektomie (event. rozšířená hepatektomie), levostranná lobektomie nebo segmentektomie. Výkony menšího rozsahu volíme zejména u cirhotiků s ohledem na pooperační funkci jaterního parenchymu.

Etapové výkony

U nemocných s nedostatečným FLRV můžeme pro jeho nárůst využít tzv. etapových výkonů na jaterním parenchymu. K těmto výkonům patří dvojdobá resekce jater, embolizace nebo podvaz větve portální žíly na straně nádoru (portal vein embolization, ligation – PVE, PVL), kombinace PVE s transarteriální chemoembolizací (TACE), PVE s aplikací autologních hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cells – HSC), PVE s deprivací jaterních žil a metodu s názvem „associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy“ (ALPPS) [10–12].

Technika **dvojdobé resekce jater** je indikována u jedinců s bilobárním postižením, kde FLRV je nedostatečný. V první době se provádí odstranění nádoru z jednoho (nejčastěji levého) laloku jater a ve druhé době po regeneraci tohoto laloku (obvykle po 4–8 týdnech) pak odstranění druhostranného jaterního laloku s nádorem. Mortalita dvojdobé resekce jater je nízká (1–2 %) a je plně srovnatelná s jednodobými resekcemi. Nevýhodou této metody je poměrně dlouhý interval optimálního nárůstu FLRV, kde je nebezpečí další progresy HCC. Nicméně dlouhodobé výsledky této metody jsou velmi dobré a 5leté přežití je vyšší než 40 %.

Metody PVE (PVL) vedou k nárůstu FLRV v intervalu 4–6 týdnů. Jde o bezpečné metody, kde jsou dlouhodobé výsledky srovnatelné s výsledky primárních resekcí jater. Hypertrofie jater může být pomalejší u pacientů vyššího věku, dále u diabetiků, malnutrice, in-

fekce a poškození jaterní tkáně např. cirhózou, nealkoholickou steatohepatidou (NASC) nebo předchozí onkologickou léčbou. Poměrně dlouhý interval hypertrofie jater po PVE může být příčinou progresy HCC. Z tohoto důvodu lze využít v mezidobí po **PVE aplikaci TACE** s cílem omezit růst HCC na minimum a zvýšit hypertrofii FLRV. U této metody je vyšší riziko jaterního selhání a mortality než u metody PVE/PVL.

Z důvodu poměrně pomalého nárůstu FLRV po PVE (PVL) s nebezpečím progresy HCC se hledají další, novější metody, jako jsou PVE s aplikací autologních hematopoetických kmenových buněk (HSC), v poslední době metoda PVE s deprivací jaterních žil a ALPPS ke zkrácení intervalu nutného k hypertrofii FLRV.

U metody **PVE s aplikací autologních HSC** se provádí PVE jaterního laloku na straně HCC a následující den v celkové anestezii odběr HSC z kostní dřene a jejich aplikace pod skiagrafickou kontrolou do druhostranného nepostiženého jaterního laloku. Po přibližně 3–4 týdnech je pak možné provést hepatektomii. Tato metoda má vyšší účinnost v porovnání s PVE co do objemového nárůstu FLRV, a umožňuje tak ve většině případů chirurgickou resekci HCC. Navíc jde o metodu s minimálními komplikacemi.

Kombinace **PVE s deprivací jaterních žil** je metoda zcela nová a využívá embolizaci drénujících jaterních žil z laloku s HCC, která je provedena obvykle do 24 hod po PVE. K nárůstu FLRV dochází nejpozději do 14 dní. Nicméně na výsledky této metody si budeme muset ještě počkat.

Metoda **ALPPS** znamenala velký historický průlom v jaterní chirurgii nemocných s primárními nebo sekundárními nádory jater, kde je FLRV nedostačující. Metoda využívá dvouetapového výkonu s maximálním zkrácením časového intervalu mezi oběma výkony, což je podstatné k zabránění růstu nádoru v játrech. Používá se zároveň u pacientů, kde PVE, PVL selhaly jako tzv. rescue terapie. Obvykle se využívá u nemocných, kde je HCC lokalizován v pravém laloku jater. Prvním výkonem je podvaz pravé větve portální žíly a rozdělení jaterního parenchymu mezi oběma laloky

jater. V druhé době po nárůstu FLRV (obvykle do 7–10 dní po první operaci) se provádí odstranění laloku jater s HCC. Výhodou tohoto postupu je rychlý nárůst FLRV v průběhu několika dní. Trvajícím problémem této metody je stále vysoká morbidita (kolem 35 %) a mortalita (kolem 8 %) v porovnání s ostatními výkony indikovanými pro nárůst FLRV.

Výsledky jaterních resekcí

Výsledky jaterních resekcí, zejména pokud jde o solitární ložiska HCC, jsou poměrně dobré. Peroperační mortalita je < 3 %, 5leté a 10leté přežití nemocných dosahuje 40–70, resp. 25 %. Musíme však počítat s poměrně významnou rekurencí HCC v různém časovém období po resekcí nádoru, která dosahuje téměř 70 %. Vaskulární invaze, průměr léze \geq 5 cm a multiplicita nádoru jsou hlavními negativními prognostickými faktory časně rekurence HCC. Morbidita po jaterní resekcí je podstatně vyšší u cirhotiků v porovnání s pacienty se zdravým jaterním parenchymem (30–40 vs. 3–7 %). K nejčastějším komplikacím jaterních resekcí patří žlučová píštěl, krvácení z resekcí plochy, selhání jater (u cirhotiků), pleurální výpotky a subfrenický absces.

Transplantace jater

Dalším typem léčby je transplantace jater. Tato léčba je indikována u jedinců s HCC a pokročilou jaterní cirhózou, protože eliminuje jak vlastní nádor, tak příčinu vzniku HCC – jaterní cirhózu. Indikační kritéria jsou v současnosti dána tzv. Milánskými kritérii, kdy je k transplantaci jater indikován nemocný se solitárním HCC, jehož průměr je < 5 cm, nebo s maximálně třemi nádory o průměru < 3 cm bez známek vaskulární invaze. Dále by radiologicky neměla být přítomna vaskulární invaze a histologicky pak mikroinvaze. Při dodržení těchto kritérií je 5leté přežití nemocných 60–80 % s perioperační mortalitou < 3 % a rekurencí nádoru < 15 %. Rozšíření Milánských kritérií navrhuje tzv. UCSF (University of California, San Francisco) kritéria, „up-to-seven“ kritéria, Barcelonská kritéria (BCLC) a další, nicméně s podstatně horšími výsledky

po transplantacích, než je tomu při držení Milánských kritérií. Transplantace jater se v některých případech používá také jako „rescue“ terapie u pacientů s lokální rekurencí HCC po jeho předchozí resekcí. Transplantace jater se provádí ve velké většině případů z mrtvého dárce. Pokud je možná transplantace jater ze živého dárce, pak jsou její výsledky vynikající, když 5leté přežívání dosahuje 90 % při velmi nízké rekurencí nádoru. U velkých nebo mnohočetných nádorů je naděje na dlouhodobé přežití nízká vzhledem k častým recidivám HCC v transplantovaných játrech [13–19].

Termoablační a další paliativní výkony

U nemocných, kde nelze provést resekcí nebo transplantaci jater, můžeme využít paliativních metod léčby [20–22]. K dalším léčebným možnostem, zejména tam, kde nádor není radikálně odstranitelný, patří termální ablační techniky – radiofrekvenční ablace (RFA), tzv. microwave koagulace a laserová ablace. Principem RFA je lokální působení vysokých teplot pomocí tenkých elektrod zavedených do ložiska pod ultrasonografickou nebo CT kontrolou (otevřenou laparotomickou, laparoskopickou nebo perkutánní cestou). Vysoké teploty (kolem 100 °C) vedou k nekróze HCC. RFA způsobuje sférickou nekrózu ložiska nádoru a je použitelná u tumorů, jejichž průměr není > 5 cm, ideálně se tato metoda hodí u nádorů < 3 cm. Co do počtu nádorů v jaterním parenchymu má metoda z hlediska dlouhodobých výsledků smysl, jestliže je < 5 ložisek. RFA lze s výhodou kombinovat s resekcí výkonem u HCC lokalizovaných v obou lalocích jater. Microwave ablace funguje na podobném principu termokoagulace, vytváří elipsovitou nekrózu do 2 cm v průměru, a vyžaduje tak opakované výkony k dosažení termokoagulace většího ložiska. To je samozřejmě nevýhoda oproti RFA, která je však kompenzována krátkým časovým intervalem (60 s) nutným pro jednu termokoagulaci v porovnání s RFA (12 min). Další z termoablačních metod je laserová koagulace (Nd YAG laser), která dosahuje nekrózy o průměru 6–7 cm. Limitací termoablačních metod je lokalizace HCC

v oblasti velkých cév, kde proudění krve v cévě způsobuje ochlazování termálního účinku – tzv. heat-sink effect, což způsobuje nedostatečnou termoablační. Výhodou termoablačních metod je, že lze obyčejně použít opakovaně tam, kde se po jejich použití objeví místní recidiva nádoru, a především také u nemocných, kde po radikální resekcí nádoru došlo v dalším průběhu ke vzniku recidivy ve zbývajících jaterní tkáni. Roční přežívání je u těchto metod 80–90 % a 5leté pak 15–20 %.

Na obdobném principu vzniku nekrózy jsou založeny kryoablační metody, které naopak využívají lokálního působení nízkých teplot (–35 °C) k destrukci tumorózního ložiska. Kryoablace má obecně vyšší podíl komplikací než termoablační metody. Ke komplikacím patří plicní výpotky a nebezpečí ruptury jater s masivním krvácením. Metoda se proto v současnosti používá zcela výjimečně.

Aplikace 95% etanolu do ložiska HCC pod sonografickou kontrolou, který způsobuje nekrózu nádoru, je dnes již metoda obsolentní, patřící spíše do minulosti.

K paliativním metodám dále patří transarteriální chemoembolizace (TACE), která využívá embolizaci tepny vyživující tumor společně s aplikací lokálního chemoterapeutika (např. kombinace látek LIPIODOL, GELFOAM – embolizačních látek – s chemoterapeutiky – látkami DOXORUBICIN, MITOMYCIN apod.). TACE prodlužuje přežívání pacientů s inoperabilními nádory na 19–20 měsíců. TACE je rovněž metodou volby u HCC bez generalizace s cílem redukce nádorové hmoty a s následnou možností jaterní resekcí nebo transplantace v druhé době. Další metodou je transarteriální radioembolizace (TARE) využívající mikrosféry s yttriem 90. Jedná se o finančně nákladnější metodu, nicméně i zde lze u řady pacientů s primárně neresekovatelným nádorem dosáhnout jeho resekovatelnosti či transplantace. Jedná se o tzv. bridge techniku přemostující období čekání na vhodný orgán k transplantaci.

Závěr

Závěrem můžeme konstatovat, že čím časnější stadia HCC (solitární léze o prů-

měru < 3 cm) jsou indikována k chirurgické léčbě, tím větší naději má pacient na dlouhodobé přežití, které dosahuje v průměru 70 % v následujících 5 letech. Osoby s HCC většího průměru nebo s mnohočetnými resekalními lézemi mají již podstatně menší šanci na dlouhodobé přežití po chirurgické léčbě. Tříleté přežití se pohybuje do 50 %. Pokud nemůžeme nemocnému s HCC z různých důvodů nabídnout radikální chirurgickou léčbu, pak je jeho šance na dlouhodobé přežívání bohužel malá.

Literatura

- Lin N, Li J, Ke Q et al. Does the intermittent Pringle maneuver affect the recurrence following surgical resection for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(3): e0229870. doi: 10.1371/journal.pone.0229870.
- Yu J, Wu ZZ, Li T et al. Effectiveness of surgical resection for complicated liver cancer and its influencing factors: A retrospective study. *World J Clin Cases* 2020; 8(4): 736–742. doi: 10.12998/wjcc.v8.i4.736.
- Kabir T, Tan ZZ, Chua DW et al. Early experience with laparoscopic liver resection for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma. *J Minim Access Surg* 2020; 16(3): 239–245. doi: 10.4103/jmas.JMAS_4_19.
- Yue YY, Zhou WL. Hepatic resection is associated with improved long-term survival compared to radio-frequency ablation in patients with multifocal hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2020; 10: 110–116. doi: 10.3389/fonc.2020.00110.
- Huang F, Gao J. Modified Child-Pugh grade vs albumin-bilirubin grade for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2020; 26(7): 749–758. doi: 10.3748/wjg.v26.i7.749.
- Gentile D, Donadon M, Lleo A et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Liver Cancer* 2020; 9(1): 15–27. doi: 10.1159/000503719.
- Hou H, Zhou D, Cui X et al. Laparoscopic liver resection ameliorates the postoperative liver function impairment for hepatocellular carcinoma patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 30(1): 69–73. doi: 10.1097/SLE.0000000000000749.
- Mališ J, Jeřábková V, Kouřecký J et al. Hepatocelulární karcinom u dětí. *Klin Onkol* 2001; 14(1): 4–7.
- Qi LN, Ma L, Chen YY et al. Outcomes of anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma according to circulating tumour-cell status. *Ann Med* 2020; 52(1–2): 21–31. doi: 10.1080/07853890.2019.1709655.
- Forner A, Da Fonseca LG, Díaz-González Á et al. Controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2019; 1(1): 17–29. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.003.
- Madoff DC, Odisio BC, Schadde E et al. Improving the safety of major resection for hepatobiliary malignancy: portal vein embolization and recent innovations in liver regeneration strategies. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(6): 59. doi: 10.1007/s11912-020-00922-x.
- Michal K, Sau M, Tamara GM et al. Better route to ALPPS: Minimally invasive vs open ALPPS. *Surg Endosc* 2020; 34(6): 2379–2389. doi: 10.1007/s00464-020-07437-3.
- Abreu P, Gorgen A, Oldani G et al. Recent advances in liver transplantation for cancer: The future of transplant oncology. *JHEP Rep* 2019; 1(5): 377–391. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.004.
- Sánchez Segura J, León Díaz FJ, Pérez Reyes M et al. Predictive models of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52(2): 546–548. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.048.
- Trunecka P. Liver transplantation - changes in indications over last decade. *Vnitr Lek* 2019; 65(9): 588–594.
- Trunecka P, Gerlei Z, Lisik W et al. Liver transplantation in central Europe. *Clin Exp Hepatol* 2016; 2(1): 21–26. doi: 10.5114/ceh.2016.58853.
- Henriksson M, Björnsson B, Sternby Eilard M et al. Treatment patterns and survival in patients with hepatocellular carcinoma in the Swedish national registry SweLiv. *BJS Open* 2020; 4(1): 109–117. doi: 10.1002/bjs5.50226.
- Polat KY, Acar S, Gencdal G et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2020; 52(1): 259–264. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.029.
- Senkerikova R, Frankova S, Sperl J et al. Incidental hepatocellular carcinoma: risk factors and long-term outcome after liver transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46(5): 1426–1429. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.03.010.
- Wu TH, Wang YC, Cheng CH et al. Outcomes associated with the intention of loco-regional therapy prior to living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12(1): 17–27. doi: 10.4240/wjgs.v12.i1.17.
- Jiayong L, Lunan Y, Dajiang L et al. Comparison of open liver resection and RFA for the treatment of solitary 3-5-cm hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg* 2019; 19(1): 195–201. doi: 10.1186/s12893-019-0663-9.
- Zhao WJ, Zhu GQ, Wu YM et al. Comparative effectiveness of radiofrequency ablation, surgical resection and transplantation for early hepatocellular carcinoma by cancer risk groups: results of propensity score-weighted analysis. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 10389–10400. doi: 10.2147/OTT.S224809.