

A hepatocellularis carcinoma kezelése májátültetéssel: hazai eredmények

GÖRÖG Dénes, VÉGSŐ Gyula, DOROS Attila, GERLEI Zsuzsa, FEHÉRVÁRI Imre, NEMES Balázs, KÓBORI László



TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY LIVER TRANSPLANTATION: RESULTS IN HUNGARY

BEVEZETÉS – Nemzetközileg elfogadott, hogy válogatott esetekben a hepatocellularis carcinoma májtranszplantációs indikációt képez. Vizsgálatunk célkitűzése az ezzel a diagnózissal 1995–2010 között várólistára helyezett betegeink kezelési eredményeinek ismertetése volt.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – Hatvan betegt helyeztünk várólistára, akik közül 23 meghalt vagy műtetre alkalmatlan állapotba került a várakozás során. Harminchét betegnél végeztünk májátültetést, és a patológiai vizsgálat három májban nem talált tumort, viszont négy cirrhosis miatt explantált májban daganat (incidentaloma) volt kimutatható, így a vizsgált betegek száma 38 volt.

EREDMÉNYEK – Műtét után három hónapon belül négy beteg meghalt artériás keringészavar, illetve graftdiszfunkció miatt. Azt követően 14 beteget veszítettünk el, közülük hetet daganatkiújulás következtében. Korai stádiumban (a milánói kritériumokon belül, n=25) nem volt tumorrecidíva, és az egy-, három-, ötéves teljes beteg-túlélés 39 hónapos átlagos követési idővel hasonló volt, mint vírusos eredetű cirrhosis miatt végzett transzplantáció után: 72-72-67%, illetve 78-71-67%. Ettől jelentősen elmaradt a milánói kritériumokat meghaladó daganatok utáni túlélés: 69-38-23%.

KÖVETKEZTETÉS – Cirrhosis talaján kialakult, reszekcióra nem alkalmas, korai stádiumú (T1,T2) hepatocellularis carcinoma májátültetéssel eredményesen kezelhető, de eddigi eredményeink nem támogatják a milánói kritériumokat meghaladó daganatok transzplantációval történő kezelését.

INTRODUCTION – Hepatocellular carcinoma is an internationally accepted indication for liver transplantation in selected cases. The aim of this study was to present treatment results of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma and put on the waiting list between 1995 and 2010.

PATIENTS AND METHODS – Sixty patients were put on the waiting list, 23 of who died or became unfit for operation while waiting for transplantation. Liver transplantation was performed in 37 patients. Pathological examination revealed no tumour in 3 of the explanted livers, whereas incidentalomas were detected in 4 livers that were explanted because of cirrhosis. Thus, in total 38 patients were examined.

RESULTS – Four patients died within 3 months of surgery because of arterial circulatory problems or graft dysfunction and 14 patients died thereafter, including seven whose tumour recurred. There was no recurrence of tumours in the early state among the 25 patients meeting the Milan criteria, and the overall 1-, 3-, and 5-year survival rates with an average follow-up period of 39 months were similar to those after transplantation because of viral cirrhosis: 72%, 72% and 67% vs. 78%, 71% and 67%, respectively. Survival rates after tumours beyond the Milan criteria were significantly lower (69%, 38%, 23%).

CONCLUSION – Early-state (T1,T2) hepatocellular carcinoma that has developed following cirrhosis and is unsuitable for resection can be efficiently treated with liver transplantation, but our results do not support the use of transplantation for the treatment of tumours that do not fit the Milan criteria.

hepatocellularis carcinoma, várólista, májátültetés, túlélés

hepatocellular carcinoma, waiting list, liver transplantation, survival

dr. GÖRÖG Dénes (levelező szerző/correspondent), dr. VÉGSŐ Gyula, dr. DOROS Attila, dr. GERLEI Zsuzsa, dr. FEHÉRVÁRI Imre, dr. NEMES Balázs, dr. KÓBORI László; Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika/
Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Transplantation and Surgery;
H-1082 Budapest, Baross u. 23. E-mail: gorogd@freemail.hu

Érkezett: 2011. március 2.

Elfogadva: 2011. június 14.

Magyarországon szervezett keretek között, programszerűen 1995-ben kezdődött a máj-átültetés.

A világon az ötödik leggyakoribb malignus daganatként számon tartott hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásában a legfontosabb rizikófaktor a májcirrhosis, amely az esetek 80-90%-ában jelen van és alapvetően befolyásolja a kezelési lehetőségeket (1). A mindössze 10-20%-ot képviselő cirrhosis nélküli esetekben az elsődlegesen választandó kezelési mód a májresekcio (2). A cirrhosis talaján kialakult HCC terápiájában a reszekció lehetősége a parenchymavesztéséből adódó posztoperatív májelégtelenség kockázata miatt korlátozott. További problémát jelent a maradék májban kialakuló, 50% körüli tumorrecidíva, amelynek oka a továbbra is fennálló cirrhosis (3). Optimális kezelési módnak tűnik a májátültetés, amely az alapbetegség, a májcirrhosis és a HCC egyidejű radikális megoldását jelenti (4).

Az 1980-as években, amikor a májtranszplantáció a nagyobb centrumokban rutineljárásá vált, az említett elv alapján a HCC is bekerült a májátültetés indikációs körébe. A kezdeti rossz eredmények, magas tumorrecidíva (32-54%) és alacsony betegtúlélés (20-40%-os, öt éves) oka elsősorban a daganat stádiumától és prognózisától független, válogatás nélkül végzett májátültetés volt (4, 5). *Mazzaferro* és munkatársai (6) 1996-ban 75%-os négyéves betegtúléléstől számoltak be. Az általuk kidolgozott betegkiválasztás milánói kritériumokká vált ismertté és világszerte elfogadottá. Ezek alapján májátültetés végezhető, ha a HCC szoliter és legfeljebb 5 cm-es, vagy maximálisan háromgócú, és egyik góc nagysága sem haladja meg a 3 cm-t, továbbá nincs makroszkópos érbetörés és extrahepaticus tumorterjedés. A milánói kritériumokat alkalmazva mások is igazolták, hogy az öt éves betegtúlélés 70% feletti, a tumorrecidíva-arány pedig 10% alatti (7).

Magyarországon szervezett keretek között, programszerűen 1995-ben kezdődött a májátültetés a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján *Perner Ferenc* vezetésével. Az azóta elvégzett több mint 500 transzplantáció indikációi között a HCC is szerepel. Célkitűzésünk a HCC miatt várólistára helyezett betegek kórlefolyásának és a HCC miatt végzett májátültetés hazai eredményeinek elemzése és bemutatása volt.

Betegek és módszer

A HCC miatt májtranszplantációs várólistára helyezett, továbbá cirrhosis miatt májátültetésen átesett betegek közül azoknak a prospektívan gyűjtött adatait elemeztük, akiknek az explantált

májában a patológiai vizsgálat HCC-t mutatott ki. A várólista tartalmazta a betegek nemét, életkorát, a listára helyezési időpontját és indikációját, a transzplantáció, illetve az esetleges elhalálozás vagy listáról való levétel okát és időpontját. A betegek várólistára helyezését szakmai irányelvek alapján a Májvárólista Bizottság végezte (Egészségügyi Közlöny 2008. évi 3. szám). A cirrhosis súlyosságát Child-Pugh-Turcotte (CTP), 2007 óta MELD (Model for End-stage Liver Disease) -pontrendszerben határoztuk meg, amely a szérumbilirubin-, az INR- és a szérumkreatinin-értékeket veszi figyelembe (8, 9). Vírus, illetve alkoholos eredetű cirrhosisban általában a MELD 13 vagy annál magasabb pontszám jelent dekompenzált májműködést és transzplantációs indikációt. A Child A stádiumhoz hasonlóan 8-13 pont között is indokolt lehet a májátültetés, ha cirrhosisból származó, életet veszélyeztető szövödmény szerepel a beteg kórelőzményében. Az összehasonlíthatóság érdekében utólagos számítással valamennyi beteg esetében MELD-pontokkal jellemeztük az alapbetegséget.

Tumor esetén általában akkor merült fel a májátültetés szükségessége, ha annak lokalizációja, a góccok száma vagy az előrehaladott cirrhosis miatt radikális reszekcióra nem volt lehetőség. 1997 óta a betegkiválasztásban figyelembe vettük a nemzetközileg elfogadott milánói kritériumokat is. A várólistáról való levétel oka a cirrhosis vagy a tumor, vagy mindkettő progressziója volt, amely a beteg halálához vezetett, vagy transzplantációs alkalmatlanságát eredményezte.

A HCC diagnózisát, a tumoros góccok számát, lokalizációját és az esetleges makroszkópos érbetörést, továbbá az extrahepaticus terjedést képalakító vizsgálatokkal (CT/MR) állapítottuk meg. Transzplantált betegeknél a daganatok patológiai stádiumának meghatározása az eltávolított máj makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatán alapult, és az American Liver Tumor Study Group által módosított TNM-klasszifikációt alkalmaztuk (10).

Az átültetett máj ebben a betegcsoportban minden esetben halott donorból származott, és a szervátültetést standard technikával végeztük (vena cava inferior kirekesztése venovenosus bypasssal vagy a nélkül) és cell-savert nem használtunk. Az immunszuppresszív kezelés cyclosporin és szteroid (1995-1996), cyclosporin, mycophenolat mofetil (MMF) és szteroid (1997-2004), továbbá 2005 után tacrolimus, MMF és szteroid kombinációból állt. A szteroidot fél év alatt fokozatosan elhagytuk. Az utóbbi hét évben a kalcineurinhidatorokat (cyclosporin, tacrolimus) irodalmi ajánlás alapján

sejtproliferáció-gátló hatású sirolimusra vagy everolimusra cseréltük ki, általában hat-nyolc héttel a műtét után (11).

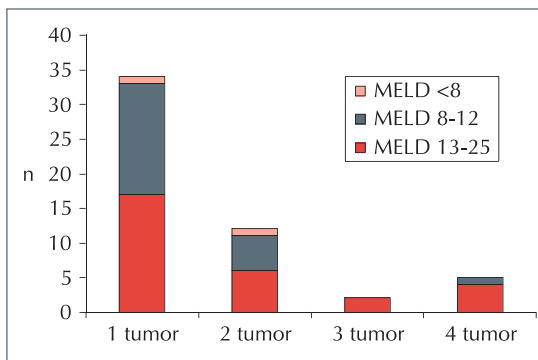
A betegeket távozásuk után rendszeresen ellenőriztük, az első hónapban hetenként, a 2–3. hónapban kéthetenként, azt követően havonként, majd fél év után három hónaponként. A fizikális vizsgálat mellett minden alkalommal végeztünk laboratóriumi vizsgálatot. Három hónaponként hasi ultrahangvizsgálat, félévenként mellkasröntgen, egy évvel a műtét után májbiopszia tartozott a rutinvizsgálathoz. Soron kívüli vagy speciális vizsgálatot (CT, MR, csontizotóp) körleflyástól függően végeztünk. A HCC miatt transzplantált betegek átlagos követési ideje (a műtétől a halálukig vagy 2011. december 31-ig eltelt idő alapján) 39 hónap volt.

A betegek demográfiai és a daganatok patológiai jellemzői mellett vizsgáltuk a várólistán töltött időt, a májátültetések számát, a várólista-halálozás okait, a poszttranszplantációs halálozást (<3 hónap), a posztoperatív szövődmények és a tumorkiújulás előfordulását, valamint a betegtúlélést az egész csoportra, illetve a milánói kritériumok alapján képezett két alcsoportra vonatkozóan. A betegtúlélést összehasonlítottuk a vírus eredetű cirrhosis miatt transzplantált betegekével. Átlag- vagy medián értékekkel számoltunk. A túlélést Kaplan–Meier-módszer szerint számítottuk ki. A túlélési görbék összehasonlítására a logranktesztet alkalmaztuk. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

HCC diagnózissal 1995. január 1. és 2010. december 31. között 60 beteget helyeztünk várólistára. Közülük háromnak az eltávolított májában a patológiai vizsgálat dysplasticus nodulust talált, HCC-t nem, így őket kizártuk a további értékelésből. A maradék 57 betegből (34 férfi, 23 nő, átlagos életkor 54 év) 53 egyidejűleg cirrhosisban is szenvedett, amelynek oka hepatitis C-vírus (HCV, $n=46$), hepatitis B-vírus (HBV, $n=4$) vagy alkoholos májbetegség (ALD, $n=3$) volt. A négy cirrhosis nélküli eset közül egy multiplex fibrolamellaris carcinoma, kettő májreszekció után kiújult tumor (egy multiplex, egy szoliter), egy pedig 10 cm átmérőjű centrális elhelyezkedésű HCC volt. A cirrhosis plusz HCC miatt várólistára helyezett betegek többségének (31/53) dekompenzált májműködése ($MELD \geq 13$ pont) és majdnem a felének (22/53) kettő vagy ennél több daganata volt (1. ábra).

A várólistára helyezett 57-ből 34 beteg részesült májátültetésben. Huszonhárman lekerültek



1. ábra. A hepatocellularis carcinoma plusz cirrhosis miatt várólistára helyezett betegek ($n=57$) megoszlása a májbetegség súlyossága (MELD) és a daganatok száma szerint

MELD: model for end-stage liver disease

a listáról, mert meghaltak, vagy műtétre alkalmatlan állapotba kerültek a cirrhosis ($n=6$) vagy a tumor ($n=14$), vagy mindkettő ($n=3$) progressziója miatt. A listáról való levétel (drop out) aránya három, hat és 12 hónappal a listára helyezés után a Kaplan–Meier-módszer szerint számolva 23-45-54% volt. A várólistán meghaltak MELD-pontszáma szignifikánsan magasabb volt, mint a transzplantáltaké (medián: 16, illetve 12; $p=0,008$). A tumorok számában, nagyságában és a betegek életkorában nem volt jelentős különbség a két csoport között. A transzplantált betegek medián várakozási ideje 112 nap, míg a várólistára helyezéstől a betegek haláláig vagy listáról való levételéig eltelt idő medián értéke 77 nap volt ($p=0,37$). A várakozás alatt lehetségeskéntől függően 20 betegnél végeztünk tumor-megkisebbitést célzó kezelést: transzarteriális chemoembolisatio (TACE): nyolc, rádiófrekvenciás ablatio (RFA): kilenc, továbbá három esetben mindkettő. Három betegnél megelőző májreszekció utáni tumorrecidíva volt a transzplantációs indikáció.

A HCC miatt várólistára helyezett és transzplantált 34 betegen kívül a patológiai vizsgálat négy cirrhosis miatt explantált májban talált hepatocellularis carcinomát (incidentaloma), így a tumor miatt végzett májátültetések száma 38 volt. A 38 beteg közül 23 férfi, 15 nő volt, átlagéletkoruk 56 (29–66) év. Az eltávolított máj patológiai vizsgálata során megállapított tumorstádiumok alapján megoszlásuk a következő volt: T1: 3, T2: 23, T3: 6, T4a: 5, T4b: 1. Huszonöt esetben a daganat kiterjedése a milánói kritériumokon belül maradt, 13 betegnél meghaladta azt (1. táblázat). A szöveti differenciáltságot 26 esetben határozta meg a patológiai vizsgálat: öt jól, 12 közepesen, kilenc alacsonyan differenciált HCC-t dokumentáltak.

Transzplantációs szempontból a betegek kiválasztásának alapja a milánói kritériumrendszer.

1. táblázat. Hepatocellularis carcinoma miatt transzplantált betegek ($n=38$) megoszlása daganatstádium és a milánói kritériumok szerint

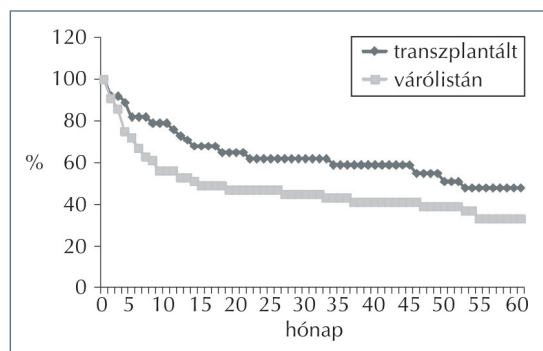
Stádium	< Milánói kritériumok	> Milánói kritériumok
T1 (szoliter <2 cm)	3	–
T2 (szoliter 2-5 cm)		
2-3 góc < 3 cm)	23	–
T3 (szoliter >5 cm, 2-3 góc > 3 cm)	–	6
T4a (>3 tumor)	–	5
T4b (vena portae thrombosis)	–	1

A HCC miatti máj-transzplantáció kritikus pontja a várakozási idő.

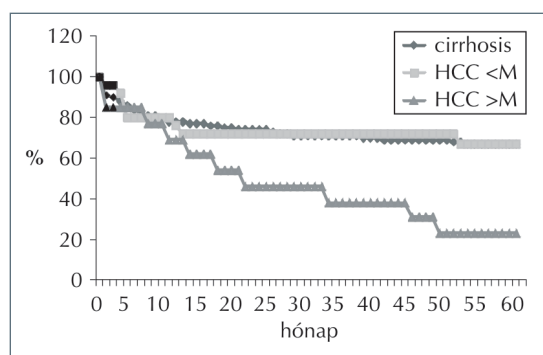
A korai posztoperatív időszakban négy beteg halt meg, három egy hónapon belül, a negyedik három hónappal a transzplantáció után. Arteria hepatica thrombosis, súlyos graftdiszfunkció (két esetben), valamint artériás és portális hipoperfúzió talaján kialakult graftkárosodás volt a halálok. Tizenhárom beteg szövődmény nélkül gyógyult, 25-nek egy vagy több szövődménye volt, amelyek közül megemlíthető a reoperációt igénylő hasüregi vérzés ($n=7$), az arteria hepatica thrombosis ($n=4$), sebgyógyulás ($n=2$) és pneumothorax, valamint vena cava inferior szűkület, illetve vékonybél-perforáció egy-egy esete. Akut rejectio három esetben, vesepótló kezelést igénylő veseelégtelenség két betegnél fordult elő. Egy beteg hétnapos respirátorkezelésre szorult más szervet érintő diszfunkció nélkül. Neurológiai tüneteket hat betegnél észleltünk, encephalopathiát öt, nervus peroneus paresist egy esetben.

A késői posztoperatív időszakban (>3 hónap) 15 beteg halt meg, közülük hét a daganat kiújulása és propagációja következtében. A recidív HCC 3–41 hónappal (medián: 12) a transzplantáció után jelent meg, leggyakrabban a tüdőben és az átültetett májban, egy betegnél csonttáttét is kimutatható volt. Daganatkiújulást csak a milánói kritériumokat meghaladó HCC miatt végzett transzplantáció után észleltünk. A késői posztoperatív időszakban egyéb okból meghalt hat beteg közül kettő malignus betegségben szenvedett: egyikük *de novo* angiosarcomában, a másik lymphomában (post-transplantation lymphoproliferative disease, PTLD). A hat nem daganatos halálok közül három krónikus hepatitis C okozta graftelégtelenség volt.

A HCC miatt várólistára helyezett 57 beteg egy-, három- és ötéves teljes túlélése 53%, 41% és 33% volt. A transzplantáción átesett 38 beteg túlélése ehhez képest klinikailag jobb volt, 71%, 59% és 48%, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, $p>0,1$ (2. ábra). Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk viszont a



2. ábra. A hepatocellularis carcinoma miatt várólistára helyezett ($n=57$), illetve transzplantált ($n=38$) betegek túlélése



3. ábra. Vírusos eredetű cirrhosis, illetve hepatocellularis carcinoma miatt transzplantált betegek túlélése

HCC<M: milánói kritériumokon belül; HCC>M: milánói kritériumokon kívül

transzplantáltak két alcsoportjának (HCC a milánói kritériumokon belül, illetve kívül) öt éves túlélése között: 67%, illetve 23%, $p<0,05$ (3. ábra). Ugyanez az ábra mutatja a vírus eredetű cirrhosis miatt transzplantált betegek (HCV=138, HBV=9) teljes túlélési görbét is, amelytől alig különbözik a milánói kritériumokon belüli HCC utáni beteg túlélés: 78%, 71% és 67%, illetve 72%, 72% és 67%. A preoperatív stádiummeghatározás alapján 27 beteg felelt meg a milánói kritériumoknak (öt eset alulértékelt volt). Egy-, három- és ötéves teljes túlélésük (74%, 70% és 60%) minimálisan volt rosszabb, mint a patológiai vizsgálat alapján korai stádiumba sorolt 25 betegé (22+3 incidentaloma).

Megbeszélés

A HCC kezelésében számos lehetőség áll rendelkezésünkre, amelyekről e folyóirat korábbi számában részletes beszámolót olvashattunk (12). Fontos megemlíteni, hogy a különböző kezelési módok (sebészi, ezen belül reszekció, illet-

ve transzplantáció, továbbá invazív radiológiai és onkológiai) elsősorban nem egymás alternatívái, hanem a HCC-n belül az egy-egy betegcsoportra vonatkozó terápiát jelentik. A választandó kezelést vagy kezelések algoritmusát több tényező is befolyásolja, amelyek közül a legfontosabb a HCC stádiuma, a máj funkcionális és a beteg általános állapota (Karnofsky-index) (13).

Transzplantációs szempontból a betegek kiválasztásának alapja a milánói kritériumrendszer, amelyet saját gyakorlatunkban is alkalmazunk 1997 óta. Eredményeink is igazolják, hogy a milánói kritériumokon belüli tumorok transzplantációs kezelése után a daganatkiújulás kockázata alacsony (0/25) és a betegek túlélése megegyezik a nem tumoros, vírusos eredetű cirrhotikus betegekével. Az előbbi betegcsoportra vonatkozó, irodalomban közölt HCC-recidíva 8–15%, míg az ötéves teljes túlélés 70% feletti (2, 14–16). Saját adatunk 67%, amely magában foglalja a tanulási időszakot is és a korai posztoperatív halálozás miatt maradt 70% alatt.

Betegeink 34%-ában a tumor meghaladta a milánói kritériumokat, mert 1997 előtt estek át transzplantáción, vagy várakozás során a tumor progrediált, és a műtét két CT-vizsgálat közti időpontra esett, vagy az eltávolított máj vizsgálata során a patológus egy negyedik gócot is talált, továbbá a milánói kritériumok kiterjesztését ajánló közlemények hatására két betegnél a San Francisco-kritériumokat (UCSF) alkalmaztuk (17). A betegkiválasztási kritériumok kiterjesztését évek óta javasolják, például *Duffy* és munkatársai (15) 467, HCC miatt transzplantált beteg adatait elemezve azt találták, hogy az UCSF-kritériumok alkalmazásával az eredmények nem különböztek szignifikánsan, ennek ellenére ma a milánói ajánlás a széles körben elterjedt (10, 18).

Kompenzált májműködés esetén a kis HCC (milánói kritériumokon belül) sebészi kezelését illetően megoszlanak a vélemények. *Poon* és munkatársai (16) vizsgálata szerint az ötéves teljes túlélés szempontjából a daganatok száma, nagysága, a mikroszkópos vénás invázió jelenléte és a HCV-pozitivitás a meghatározó prognosztikai tényező, míg a műtét típusa (reszekció vagy transzplantáció) nem bizonyult annak. A recidívamentes túlélés viszont akkor is jobb volt transzplantáció után, ha a microvasculáris érinvázió nélküli eseteket hasonlították össze. Egy multicentrikus vizsgálat 245 májreszekció és 134 májátültetés alapján megállapította, hogy kompenzált májműködés és korai HCC esetén is a transzplantáció eredményez hosszabb betegtúlélést, és azt a következtetést fogalmazta meg, hogy a reszekciót akkor kell előnyben részesíteni, ha az alapbetegség súlyossága MELD 8 pont-

szám alatti és nem HCV-eredetű (19). Várólistára helyezett betegeink közül mindössze egy tartozott ebbe a kategóriába (alkoholos cirrhotis, MELD 6 pont, 5,5 cm-es tumor a máj V-ös szegmentumában).

A májátültetés elvégezhetősége azonban nem korlátlan, ezért a HCC miatti májtranszplantáció kritikus pontja a várakozási idő. *Shah* és munkatársai (20) vizsgálatai szerint a kis tumorok miatt végzett transzplantáció eredményei akkor haladják meg a reszekció utánit, ha a beteg négy hónapon belül donormáját kap. *Bellavance* és munkatársai (19) anyagában ez hat hónap volt. A várakozási idő elméletileg csökkenthető a donorok számának növelésével, továbbá az úgynevezett marginális (nem ideális) donormájak felhasználásával (21). A halott donorok száma az utóbbi években lényegesen nem változott, az élő donoros transzplantációk száma viszont emelkedett, elsősorban azokban az országokban, ahol vallási, törvényi előírások miatt lényegében ez az egyetlen lehetősége a májátültetéssel való kezelésnek. Az élő donoros májátültetés előnye, hogy a műtét tervezhető, lerövidíti a várakozási időt, ezzel megakadályozva a további tumorprogressziót, csökkenti a daganatkiújulás kockázatát (4). Az eddigi eredmények alapján a betegkiválasztásban a milánói kritériumok figyelembevételével itt is ajánlott (22).

A várakozási idő csökkentésének további lehetősége pluszpontok adásával a tumoros betegeket a várólista elejére helyezni, amely elfogadott nemzetközi és hazai gyakorlat is (10, 23). A rövidebb várakozási idő eredménye a tumoros progresszió miatt listáról lekerülő számának csökkenése és a HCC miatt transzplantáltak arányának növekedése (4, 24). Várólistán meghalt betegeink medián várakozási ideje 77 nap, a transzplantáltaké 112 nap volt, mindkettő lényegesen rövidebb, mint a nem tumoros betegek medián várakozási ideje (261 nap, $p=0,002$). A 23 nem transzplantált betegből 12 három hónapon belül meghalt vagy műtétre alkalmatlanná vált, ezért a várakozási idő további csökkentése mellett még fontosabbnak látszik a betegkiválasztás javítása, ugyanis a listáról való levétel hat és 12 hónapos aránya (45% és 54%) jóval magasabb volt az irodalomban közöltekénél: 11–17%, illetve 32–38% (25, 26).

A várólistán lévő betegek daganatainak kezelése általánosan elfogadott. Célja a HCC növekedésének, terjedésének megakadályozása, hogy a májátültetés még elvégezhető legyen. A leggyakrabban alkalmazott kezelés a rádiófrekvenciás ablatio (RFA) és a transzarteriális chemoembolisatio (TACE), amellyel csökkenthető a listáról lekerülő betegek aránya, de nem egyértelmű,

A várakozás során alkalmazott kezelés újabban megfogalmazott célja, hogy a kezelésre adott válaszból következtesse a HCC biológiai természetére.

Eredményeink nem támogatják a milánói kritériumokon kívül eső tumorok transzplantációval történő kezelését.

hogyan javítják a transzplantáció utáni túlélést (10, 15). Az úgynevezett bridging terápia lehet sebészi is, amely a tumor reszekcióját jelenti. Jelenleg megoszlanak a vélemények, hogy reszekció utáni tumorrecidíva miatt végzett májátültetés ugyanolyan túlélést eredményez-e, mint a primeren végzett transzplantáció (27, 28).

Keresztmetszeti vizsgálattal (CT/MR) megállapított korai HCC-vel várólistára került betegek gyors, például élő donoros májátültetésének is lehetnek hátrányai, ugyanis a rövid várakozási idő nem teszi lehetővé az agresszív tumorok kiszűrését, amelyek korai stádiumban is kiújulást eredményezhetnek (29). A várakozás során alkalmazott kezelés újabb megfogalmazott célja, hogy a kezelésre adott válaszból következtessenek a HCC biológiai természetére, mivel a szöveti differenciáltság és a mikroszkópos érbetörés a preoperatív biopsziás anyagból biztonsággal nem állapítható meg (30). Otto és munkatársai (31) szerint a TACE utáni tartós válasz jobb betegkiválasztási kritérium, mint a keresztmetszeti vizsgálattal megállapított daganatnagyság és -szám.

Összegzés

Megállapítható, hogy a cirrhosis talaján kialakult HCC kezelésében, ha az alapbetegség sú-

lyossága és/vagy a tumor lokalizációja, továbbá a gócok száma miatt radikális reszekció nem végezhető, optimális megoldást jelent a májátültetés, mivel eliminálja a daganatrecidíva helyét (a cirrhotikus májat) és helyreállítja a májműködést. Az eredményeket jelentősen befolyásolja a betegkiválasztás, amelynek alapját a milánói kritériumok képezik a hazai gyakorlatban is. A kiválasztott beteg műtéti alkalmassága időben korlátozott, ezért a transzplantációt illetően előnyt élvez a nem daganatos, krónikus májbeteggekkel szemben. Várakozás során a tumoros progresszió csökkentésére RFA és/vagy TACE ajánlott, és a kezelésre adott válasz a betegselekción további tényezője lehet. Ezzel kapcsolatban a saját tapasztalat még kevés. Jelenleg a halott donorból származó májak korlátozott száma határt szab a transzplantációk számának. Ezen a helyzeten javíthat az élő donoros májátültetés, amelyhez a betegkiválasztás és az indikáció ugyanaz, mint halott donor esetén. Eddigi eredményeink igazolják, hogy a májátültetés eredményes kezelési módja a korai stádiumú HCC-nek, de nem támogatják a milánói kritériumokon kívül eső tumorok transzplantációval történő kezelését. Mások ajánlása alapján, amennyiben radiológiai kezeléssel downstaging érhető el, ezekben az esetekben is javasolható a májátültetés.

Irodalom

- Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4300-8.
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease* 2005;25(2):181-200.
- El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-63.
- Végső Gy, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Doros A, Langer RM, et al. Role of organ transplantation in the treatment of malignancies – Hepatocellular carcinoma as the most common tumour treated with transplantation. *Pathol Oncol Res* 2012;18:1-10.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-85.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- Tanwar S, Khan SA, Grover VPB, Gwilt C, Smith B, Brown A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:5511-6.
- Boursier J, Cesbron E, Tropet A-L, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:580-5.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Thernau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
- Chapman WC, Doyle MBM, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-25.
- Majno P, Giostra E, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Is there a customised immunosuppressive regimen for patients transplanted with hepatocellular carcinoma? *J Hepatol* 2005;43:577-84.
- Dank M. Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiájában. *LAM* 2009;19:15-21.
- Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee PC, et al. Selecting an optimal staging system for hepatocellular carcinoma: comparison of 5 currently used prognostic models. *Cancer* 2010;116:3006-14.
- Chan EY, Larson AM, Fix OK, Yeh MW, Levy AE, Bakthavatsalam R, et al. Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Implications for surveillance studies and new adjuvant therapies. *Liver Transpl* 2008;14:956-65.
- Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded. A 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007; 246:502-11.
- Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in

- tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation. *Ann Surg* 2007;245:51-8.
17. Yao FY, Ferrell L, Bass NM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
 18. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;42:1208-36.
 19. Bellavance EC, Lumpkins K, Mentha G, Marques HP, Capusotti L, Pulitano C, et al. Surgical management of early-stage hepatocellular carcinoma: Resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 2008;12:1699-708.
 20. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncology* 2007;14(9):2608-14.
 21. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:651-63.
 22. Hiatt JR, Carmody IC, Busuttil RW. Should we expand the criteria for hepatocellular carcinoma with living-donor liver transplantation? – No, never. *J Hepatol* 2005;43: 573-7.
 23. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-78.
 24. Washburn K. Model for End Stage Liver Disease and

hepatocellular carcinoma: a moving target. *Transplant Rev* 2010;24:11-7.

25. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30: 1434-40.
26. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list survival rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6:1416-21.
27. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132-40.
28. Landman MP, Feurer ID, Pinson CV, Moore DE. Which is more cost-effective under the MELD system: primary liver transplantation, or salvage transplantation after hepatic resection or after loco-regional therapy for hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *HPB* 2011;13:783-91.
29. Kulik L, Abecases M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S277-82.
30. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, Assumpcao L, Maley W, Choti MA. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg* 2007;245:435-42.
31. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-7.



Jó reggelt szívem!

Mindennapi frissesség a vérnyomáscsökkenésben



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömői út 19-21., Kardiológiai Marketing Osztály: 431 - 5726, www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági osztály: 505 - 7032, drugsafety@richter.hu

Nortivan 40 mg, 80 mg, ill. 160 mg filmtabletta, AIC: C09CA03. Hatóanyag: 40 mg, 80 mg, ill. 160 mg valsartán tablettszerű formában. Javallat: Szívizominfarktus utáni állapot; tüneteket okozó szívelégtelenség vagy tünetmentes bal kamrai szűkületes mitrális szűkület esetén. Klinikailag stabil betegek kezelésére, akik nemrégiben szívizominfarktus estek át. Szívelégtelenség; tüneteket okozó szívelégtelenségben, amennyiben ACE gátló nem alkalmazható, vagy ACE-gátlóval kombinálva, amennyiben β-blokkoló nem alkalmazható, 80 mg és 160 mg filmtabletta. Esszenciális hipertónia. Adagolás: Szívizominfarktus utáni állapotban a kezdő adag napi 2x40 mg, fokozatosan emelendő. A napi 2x80 mg adagot a kezelés megkezdése után 2 hételt, a maximális 2x160 mg adagot 3 hónappal javított életm. ACE-gátlókkal való kombináció nem ajánlott. Szívelégtelenségben a kezdő adag napi 2x40 mg, ez 2x 80, ill. 160 mg-ig emelhető min. 2 hetes intervallumokban. Az egyidőleg adott diuretikumok adagját ajánlott csökkenteni. Hipertóniában a kezdő adag napi 1x80 mg, max. 320 mg-ig emelhető. Nem kell dózis módosítani: időseknél, vesekárosodás (creatinin clearance < 10 ml/min). Máj-károsodás: cholelithiasis nem járó enyhe vagy közepes súlyú májkárosodásban ≤ 80 mg, 18 év alatt nem ajánlott. Ellenjavallat: túlzott keringés, súlyos májkárosodás, biliris cirrhosis és cholelithiasis, teheresség 2. és 3. trimeszter. Fokozott óvatosságot igényel: 60-vízhatartás zavarai, artéria renalis stenosis, vesekülletés, primer hiperaldoszteronizmus, aorta- vagy mitrális billentyűszűkület, obstruktív kardiomiopátia, vesekárosodás, vesekülletés, májkárosodás, SLE, metabolikus zavarok, fényérzékenység, teheresség, szoptatás, galaktáz intolerancia, lapp laktáz hiány, glükóz galaktóz malabszorpció. Gyógyszerinterakciók: Az egyidőleg alkalmazás nem ajánlott: litium, kaliumcsökkentő készítmények. Óvatosságot igényel: vérnyomáscsökkenés, presszor aminek, NSAID-ok, zerekek, antikolinerg szerek, digitálisok, kalcium sók, D-nitramin, antiaritmiikumok, diazoxid, kaliumcsökkentő készítmények, antikolinerg ciklofoszofamid, amantadín, szorongó gyógyszerek, barbiturátok, édesgyök, alkohol, anesztetikumok, sedatívumok, metilglucosaminok, glükokortikoszteroidok, glükokortikoszteroidok, glükokortikoszteroidok, hipotóniás oldatok, élejtáplálékok, hinyering, hányás, uricidák, impotencia, tudásközpontú depresszió, beütéskeltető készítmények, veszelegtelenség, szívvelő-depresszió, haemolitikus anémia, ion-eltérések, aritmia, paracetamol, cholelithiasis, icterus. Rendeltetés: csak vérnyem adható ki. Fargalombiztonsági engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt. Fargalombiztonsági engedély száma: OGYI-T-21221/03, OGYI-T-21221/08, OGYI-T-21221/13. Az alkalmazás előirat dátuma: 2010.03.18. Árak: Nortivan 80 mg filmtabletta 30x teljes ára 1745 Ft, normatív támogatása 794 Ft, ténetsi díja 951 Ft. Nortivan 160 mg filmtabletta 30x teljes ára 3276 Ft, normatív támogatása 1117 Ft, ténetsi díja 1159 Ft. Az esetleges változások a www.oepi.hu honlapon tekinthetők meg. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el annak részletes előírását: Nortivan HCT 80 mg, ill. 160 mg filmtabletta. AIC: C09CA03. Hatóanyag: 80 mg, ill. 160 mg valsartán, valamint 12,5 mg, ill. 25 mg hidroklorotiazid tablettszerű formában. Javallat: esszenciális hipertónia kezelése olyan betegek esetén, akiknek a vérnyomást valsartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állíthatja be megfelelően. Adagolás: Javított adagja napi 1 filmtabletta. Az ösztrovellel károsító hatású veszelegtelenség javaslata, maximum 320 mg/25 mg-ig, nem kell dózis módosítani: időseknél, vesekárosodás (creatinin clearance < 30 ml/min). Máj-károsodás: cholelithiasis nem járó enyhe vagy közepes súlyú májkárosodásban ≤ 80 mg, 18 év alatt nem ajánlott. Ellenjavallat: túlzott keringés, teheresség 2. és 3. trimeszter, súlyos vese- vagy májkárosodás, anuria, biliris cirrhosis, cholelithiasis, refrakter hypokalaemia, hyponatremia, tünetekkel járó hyperuricaemia. Fokozott óvatosságot igényel: 60-vízhatartás zavarai, artéria renalis stenosis, primer hiperaldoszteronizmus, aorta- vagy mitrális billentyűszűkület, obstruktív kardiomiopátia, vesekárosodás, vesekülletés, májkárosodás, SLE, metabolikus zavarok, fényérzékenység, teheresség, szoptatás, galaktáz intolerancia, lapp laktáz hiány, glükóz galaktóz malabszorpció. Gyógyszerinterakciók: Az egyidőleg alkalmazás nem ajánlott: litium, kaliumcsökkentő készítmények. Óvatosságot igényel: vérnyomáscsökkenés, presszor aminek, NSAID-ok, zerekek, antikolinerg szerek, digitálisok, kalcium sók, D-nitramin, antiaritmiikumok, diazoxid, kaliumcsökkentő készítmények, antikolinerg ciklofoszofamid, amantadín, szorongó gyógyszerek, barbiturátok, édesgyök, alkohol, anesztetikumok, sedatívumok, metilglucosaminok, glükokortikoszteroidok, glükokortikoszteroidok, hipotóniás oldatok, élejtáplálékok, hinyering, hányás, uricidák, impotencia, tudásközpontú depresszió, beütéskeltető készítmények, veszelegtelenség, szívvelő-depresszió, haemolitikus anémia, ion-eltérések, aritmia, paracetamol, cholelithiasis, icterus. Rendeltetés: csak vérnyem adható ki. Fargalombiztonsági engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt. Fargalombiztonsági engedély száma: OGYI-T-21610/07, OGYI-T-21610/13. Az alkalmazás előirat dátuma: 2011.01.20. Árak: Nortivan HCT 80/12,5 mg filmtabletta 30x teljes ára 1838 Ft, normatív támogatása 887 Ft, ténetsi díja 951 Ft. Nortivan HCT 160/12,5 mg filmtabletta 30x teljes ára 2643 Ft, normatív támogatása 1209 Ft, ténetsi díja 1434 Ft. Nortivan HCT 160/25 mg filmtabletta 30x teljes ára 2736 Ft, normatív támogatása 1301 Ft, ténetsi díja 1435 Ft. Az esetleges változások a www.oepi.hu honlapon tekinthetők meg. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el annak részletes előírását: Az anyag lezárásának dátuma: 2012.04.12.



KARDIOLOGIAI TERÁPIÁK A RICHTERTŐL