2021

# TRANSPLANTACE JATER PRO HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V IKEM 2004-2018

HABILITAČNÍ PRÁCE

PAVEL TAIMR
UNIVERZITA KARLOVA PRAHA
3. lékařská fakulta

# Obsah


***ABSTRAKT*** ..... ***6***

***ÚVOD*** ..... ***9***

**Postavení transplantace jater v léčbě HCC** ..... **9**

**Predikce rekurence HCC po transplantaci** ..... **10**

**Rizikové faktory rekurence HCC** ..... **11**

Metastázy mimo játra a makroangioinvaze jako rizikové faktory před transplantací ..... 11

Množství tumorózní tkáně ..... 11

Reakce na lokoregionální léčbu ..... 12

Význam alfa-fetoproteinu ..... 13

Diferenciace hepatocelulárního karcinomu ..... 14

Mikrovaskulární invaze (MVI) ..... 15

Ostatní biomarkery ..... 15

PET-CT ..... 16

Dárce štěpu jater a doba na čekací listině ..... 16

**Prognostické modely** ..... **17**

**Preventivní postupy po transplantaci jater** ..... **17**

Sledování HCC po transplantaci jater ..... 17

Doporučené postupy potransplantačního sledování ..... 18

**Strategie prevence rekurence HCC po transplantaci** ..... **19**

Imunosuprese ..... 19

Adjuvantní systémová léčba ..... 20

**Léčba rekurence HCC** ..... **21**

Chirurgická resekce ..... 21

Lokoregionální léčba ..... 22

Chemoterapie ..... 22

Imunoterapie ..... 23

**Otázky indikace transplantace jater pro HCC v necirhotických játrech** ..... **24**

**Cíle studie provedené na souboru transplantovaných v IKEM** ..... **25**

Hypotéza ..... 25

***MATERIÁL A METODIKA*** ..... ***26***

**Design studie** ..... **26**

**Diagnóza HCC a staging** ..... **26**

Vstupní kritéria ..... 26

Vylučující kritéria ..... 27

**Patologická analýza explantovaných jater** ..... **27**

**Lokoregionální léčba před transplantací** ..... **28**

**Potransplantační péče** ..... **28**

***STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ*** ..... ***28***

***VÝSLEDKY*** ..... ***29***

**Falešně pozitivní indikace pro HCC** ..... **30**

**Celkové přežití (OS)** ..... **31**
**Přežití bez rekurence HCC (RFS)** ..... **33**
**Falešně negativní indikace – incidentalomy** ..... **34**
**Kdy dochází k recidivě HCC?** ..... **35**
**Vliv počtu a velikosti ložisek** ..... **37**
Počet ložisek. ..... 37
Velikost tumoru. ..... 41
**Milánská kritéria v souboru IKEM** ..... **42**
**Alfa-fetoprotein (AFP)** ..... **46**
**Angioinvaze HCC** ..... **50**
**HCC prokázán mimo játra** ..... **52**
**Vliv gradingu HCC** ..... **52**
**Vliv TACE na recidivu HCC** ..... **58**
**Predikční modely recidivy HCC** ..... **61**
**Rozšíření indikačních kritérií a vliv na WL** ..... **61**
**HCC v necirhotických játrech** ..... **62**
**Up-to-seven kritéria** ..... **64**
**Hangzou kritéria** ..... **66**
**Rozšířená Toronto kritéria** ..... **68**
Toronto kritéria a velikost tumoru ..... 71
Existuje vztah mezi Toronto kritérii a hodnotami alfa-fetoproteinu? ..... 73
**IKEM kritéria** ..... **77**
**Rekurence HCC a její léčba v IKEM** ..... **82**
***DISKUZE*** ..... ***84***
**Změna indikačních kritérií je potřebná** ..... **88**
**Nová IKEM kritéria** ..... **89**
**Období po transplantaci jater** ..... **90**
***SHRNUTÍ*** ..... ***93***
***CITOVANÁ LITERATURA*** ..... ***96***
***PŘÍLOHY*** ..... ***107***

## ABSTRAKT

Úvod: Transplantace jater je v současnosti nejúspěšnější léčbou hepatocelulárního karcinomu (HCC). Indikační kritéria jsou ale příliš restriktivní. Vylučují řadu nemocných, kteří by mohli být léčeni touto kurativní metodou při zachování nízkého rizika rekurence tumoru. Každé transplantační centrum by mělo proto zohlednit vlastní výsledky a vypracovat svůj indikační protokol (nová kritéria).

Metodika: Retrospektivní zpracování prospektivně sbíraných dat nemocných transplantovaných pro hepatocelulární karcinom v souboru IKEM v období 2004-2018. Statistické zpracování významu jednotlivých možných rizikových faktorů pro celkové přežití (OS) a recurrence-free přežití (RFS).

Výsledky: Pětileté OS v celém souboru transplantace jater pro HCC bylo 75%, RFS 88,9% (úmrtí na rekurenci 11%). V případě selekce pouze nemocných splňujících milánská kritéria v explantátu bylo 5ti leté přežití 82%. Vliv tzv. incidentalomů byl zanedbatelný. Významnými faktory jsou vedle velikosti tumoru také hodnoty alfa-fetoproteinu, prorůstání do jaterních cév a histologického stupně diferenciace nádoru. V souboru přítomna diskrepance mezi velikosti a počtem ložisek HCC na zobrazovacích metodách před transplantací a nálezem v explantátu. Novými indikačními kritérií jsou: cirhotická játra, absence makrovaskulární invaze a extrahepatálního rozsevu, velikost, počet ložisek, alfa-fetoprotein a u definované podskupiny nepřítomnost špatné diferenciace tumoru. Předpokládáme 5 let OS 79% a RFS 93%. Nová kritéria by tak umožnila v letech 2004-18 transplantovat dalších 59 pacientů oproti striktnímu výkladu tzv. milánských kritérií. Význam lokoregionální léčby (TACE) na OS a RFS se nepodařilo prokázat.

Diskuze: Na základě zpracování rizikových faktorů souboru byla vypracována vlastní tzv. IKEM kritéria k indikaci transplantace jater pro HCC. Nové kritéria opustila čistě morfometrické faktory a využívají hodnoty tzv. biologických faktorů tumoru.

Závěr: Nová IKEM kritéria umožní kurativní transplantační léčbu většímu počtu indikovaných nemocných s HCC v cirhotických játrech, při zachování velmi dobrých ukazatelů přežití a rizika rekurence.

## ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is currently the most successful treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). However, the indication criteria are too restrictive. They exclude a number of patients, while maintaining a low risk of tumor recurrence. Each transplant center should therefore take into account its own results and develop its own indication protocol (new criteria).

Methodology: Retrospective processing of prospectively collected data of patients transplanted for hepatocellular carcinoma in the IKEM Prague group in the period 2004-2018. Statistical processing of the significance of individual possible risk factors for overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS).

Results: Five-year OS in the whole set of liver transplantation for HCC was 75%, RFS 88.9% (death from HCC recurrence 11%). In the case of selection of only patients meeting the Milan criteria in the explant, the 5-year survival was 82%. The impact of incidentalomas was negligible. In addition to tumor size, alpha-fetoprotein levels, hepatic vascular invasion, and the histological degree of tumor differentiation are important factors. The discrepancy between the size and number of HCC lesions in the set on pre-transplant imaging and explant findings is approximately 20%. New indication criteria: cirrhotic liver, absence of macrovascular invasion and extrahepatic spread, size and number of tumors, alpha-fetoprotein and in the defined subgroup the absence of poor tumor differentiation. We assume 5 years OS 79% and RFS 93%. The new criteria would thus make it possible to transplant another 59 patients, as opposed to a strict interpretation of the so-called Milan criteria. The importance of locoregional treatment (TACE, n=105 pts) in OS and RFS has not been demonstrated.

Discussion: Based on the processing of risk factors of the group, the so-called IKEM criteria for the indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma were developed. The new criteria abandoned purely morphometric factors and they use the values of biological factors of the tumor.

Conclusion: The new IKEM criteria will enable curative transplantation treatment for a larger number of indicated patients with HCC in cirrhotic liver, while maintaining very good indicators of survival and risk of recurrence

# ÚVOD

## Postavení transplantace jater v léčbě HCC

Ještě před několika desetiletími byl hepatocelulární karcinom (HCC) často diagnostikován příliš pozdě, byl rozsáhlý, symptomatický a navíc většinou v terénu dekompenzované cirhózy jater. Výsledkem byla velmi špatná prognóza přežití (5 let 10-15%) a prakticky žádné možnosti kurativní léčby [1-5].

Tento scénář je v současnosti zcela změněn. Provádění skríningu u rizikových nemocných (zejm. sonografie 2x ročně u každého nemocného s cirhózou) umožňuje odhalení HCC v časnějších stádiích, tedy v období, kdy potenciálně kurativní léčba je možná. Jako kurativní považujeme nyní léčbu 1) resekcí jater (5ti leté celkové přežití – overal survival OS – 50-70%), 2) transplantací jater (5 let OS 65–80%) a 3) u malých tumorů (do 2 cm) pomocí RFA (radiofrekvenční ablace, 5 let OS 33-55%). Řada center, která se starají o tyto pacienty, používá v algoritmu stagingu tzv. BCLC schéma (Barcelona Clinic Liver Cancer), které spojuje různá stadia onemocnění a metody léčby s prognózou přežití [6].

V posledních letech (od 2008) je také k dispozici systémová léčba s prokázaným – i když ne příliš výrazně – zlepšeným přežitím. Sorafenib má celkové přežití (OS) u nemocných s HCC s BCLC stadiem C cca 10.7 měsíců. Trvalo dalších 10 let, než k pozitivnímu výsledku fáze III studie dospěla další molekula (lenvatinib, celkové přežití 13.6 měsíců). V současnosti je k léčbě HCC schváleno několik dalších molekul, včetně dvou imunomodulačních léků (tzv. check-point inhibitory).

Transplantace jater je dobrou léčebnou metodou k dosažení dlouhotrvající přežití u vybraných nemocných [7]. Tato dostupná léčebná metoda dosahuje z pohledu celkového přežití nemocných s HCC nejlepších výsledků. Celkové přežití nemocných s HCC 5 let po transplantaci dosahuje zmíněných 65-80% s rekurence-free přežitím (recurrence-free survival, RFS) okolo 85%.

Citované výsledky v této kapitole se týkají většinou pouze cirhotických nemocných. U nemocných s HCC v necirhotických játrech je situace jiná.

Rekurence HCC omezuje celkové přežití po transplantaci a je tedy významným negativním faktorem. Celosvětově se za základ (zlatý standard) indikace k transplantaci jater pro HCC v terénu cirhotických jater považují tzv. milánská kritéria. Podle nich je možné

s únosným rizikem transplantovat játra s jedním ložiskem HCC do 5 cm nebo játra s maximálně 3 ložisky, žádné z nich nepřesahující 3 cm. V původní Mazzaferrově studii (1996) u malých neresekabilních HCC mělo 8% pacientů rekurenci do 4 let po transplantaci [8]. Následné studie u pacientů splňujících milánská kritéria dokumentovaly potransplantační rekurenci v 10-16% [9-11].

Systematické review z roku 2015, které zahrnovalo heterogenní skupinu 61 studií, potvrdilo průměrnou rekurenci 16% a průměrnou dobu od transplantace k rekurenci 13 měsíců [12]. Zajímavé bylo, že téměř 51% příjemců jater bylo na základě potransplantačního patologického vyšetření jaterního explantátu klasifikováno mimo milánská kritéria. Může to svědčit buď pro záměrně jinak nastavená základní kritéria daného centra, nebo pro velký nesoulad mezi proklamovanými milánskými kritérii v zobrazovacích metodách před transplantací a realitou explantátu. V současné době jsou sice milánská kritéria stále považována za bezpečná indikační kritéria, ale některá centra je považují za příliš restriktivní a vypracovávají si vlastní, obvykle méně restriktivní indikační podmínky. Příkladem rozšířených kritérií jsou třeba tzv. UCSF kritéria (University of California San Francisco) - 1 ložisko ≤ 6,5 cm nebo maximálně 3 ložiska, celkově ≤ 8 cm [13]. Tak, jak velké množství světových transplantačních center bude transplantovat nemocné mimo milánská kritéria, tak také množství nemocných s rekurencí HCC po transplantaci bude stoupat.

## Predikce rekurence HCC po transplantaci

Stále hledáme faktory (klinické, laboratorní), které by nám umožnily již před transplantací a také po transplantaci odhadnout míru rizika rekurence HCC. V posledních letech byla zjištěna řada faktorů ovlivňujících tuto rekurenci. Následně se pokoušíme tyto faktory zahrnovat do různých komplexnějších prognostických modelů. Nález takových faktorů či modelů by nám měl umožnit selektovat pacienty více či méně rizikové k rekurenci před transplantací. V případě potransplantačních modelů pak znalost těchto rizikových faktorů nám umožní zvolit metodu (metody) a její vyšetřovací intervaly screeningu rekurence HCC podle odhadované míry rizika této rekurence v různých obdobích po transplantaci.

## Rizikové faktory rekurence HCC

### Metastázy mimo játra a makroangioinvaze jako rizikové faktory před transplantací

Známý rozsev HCC mimo játra (extrahepatální metastázy) se považuje za absolutní kontraindikaci transplantace jater. Stejně tak tzv. makrovaskulární invaze tumoru, tj. na zobrazovací metodě (CT, MRI, CEUS) prokázané intraluminální prorůstání HCC do velké jaterní cévy. Za takovou se považuje kmen portální žíly nebo její levou či pravou větev. Při přítomnosti HCC v segmentálních větvích portální žíly a následného rizika rekurence po transplantaci nemáme data a v odborné literatuře nejsou známa jednoznačná doporučení. Také prorůstání do větších jaterních žil nebo dokonce do dolní duté žíly, je absolutní kontraindikací transplantace. HCC v lumen velké cévy v játrech se považuje za ekvivalent volné cirkulace maligních buněk v systémovém řečišti.

### Množství tumorózní tkáně

Mezi tzv. morfometrická kritéria patří rozměr tumoru (-ů) a počet tumorózních ložisek. Tyto faktory byly již součástí původních milánských kritérií. Tato dvě kritéria (průměr ložiska a počet ložisek) jsou spojena s rizikem mikrovaskulární invaze (MVI) a s rizikem rekurence po transplantaci. Milánská kritéria byla natolik přelomová, že se začala používat při alokaci štěpu dárce v americkém federálním systému distribuce orgánů k transplantaci (UNOS) již v roce 2002. Menší expanzi v těchto kritériích představují výše již uvedená UCSF kritéria a tzv. Up-to-seven kritéria. Tato rozšířená kritéria vedou k prognóze přežití po transplantaci či riziku rekurence HCC jen o něco málo horší než původní Milánská kritéria [14-15]. Další expanze centimetrů a počtu vede k výraznému snížení přežití po transplantaci, tento koncept je dobře ilustrován na tzv. Metroticket konceptu (Mazzaferro). Čím větší vzdálenost v cm a čím větší počet ložisek, tím větší cena (rekurence HCC), kterou je nutné zaplatit [16]. Název kritérií odpovídá systému placení přepravních lístků v londýnském metru, čím dále od centra jedu, tím více platím.

Každé rozhodnutí o expanzi kritérií na základě velikosti a počtu, musí vzít v úvahu a) hranice ještě odůvodnitelného minimálního přežití (jaké 5ti nebo 10ti leté přežití po transplantaci je pro nás – pacienta, lékaře, společnost, pojišťovny, etc – ještě přijatelné?) a b)

možnost poškození ostatních nemocných na čekací listině (čím více uvolníme kritéria nemocných s HCC, tím později budou transplantováni nemocní bez HCC) [17-18].

## Reakce na lokoregionální léčbu

Posuzování kombinace množství tumorózní tkáně (cm a počet ložisek) a její reakce na lokoregionální léčbu (LRT – locoregional treatment) nabývá v poslední době na významu. Nejčastěji se jedná o TACE (transarterial chemoembolisation, neablační metoda) nebo různé ablační léčby jako RFA (radiofrekvency ablation) či MWA (microwave ablation). Teoretickým předpokladem je, že reakce na LRT odráží tzv. biologické vlastnosti nádoru. Předpokládáme, že HCC je z hlediska rizika rekurence po transplantaci jater heterogenní skupinou nádorů. Nemáme žádný zásadní spolehlivý biologický marker (-y) k dispozici, ale předpokládáme, že nějaký takový marker existuje a usuzujeme na jeho (ne-) přítomnost dle nepřímých jevů. Nemocní, kteří reagují na LRT hůře, tj. mají tendenci k progresi i přes provedenou léčbu, mají horší výsledky po transplantaci, než mají ti nemocní, u kterých došlo po LRT k regresi tumoru nebo alespoň tumor zůstal nezměněn [19-20].

*Downstaging* je termín pro LRT používaný u nemocných mimo milánská kritéria v době zákroku. Zákrok by pak měl vést ke zmenšení tumorózní tkáně tak, že nemocný se vejde do milánských kritérií [21-22]. Kontrolní CT zobrazení s kontrastní látkou hodnotící úspěšnost zákroku se obvykle provádí 1 měsíc po výkonu. *Bridging* je LRT provedená u nemocných, kteří již splňují milánská kritéria. Význam těchto zákroků stoupá zejména u nemocných na čekací listině, kde se předpokládá doba čekání > 6 měsíců [23]. Důvodem zákroku je snížit riziko progrese tumoru.

Downstaging representuje další stratifikaci nemocných – jedná se o smíšený koncept morfometrických kriterií s reakcí na LRT [24]. Původní velikost tumoru je důležitá a přímo úměrná úspěšnému downstagingu do milánských kriterií [25-27]. Základem úspěšného downstagingu je úvaha, že zákrok slouží jako další selektivní nástroj k výběru nemocných, kteří ačkoli přesahují milánská transplantační kritéria, tak přesto mají stále dobrou šanci na úspěšný průběh po transplantaci.  A data z písemnictví potvrzují, že ti, kteří měli úspěšný zákrok a vejdou se nově do milánských kritérií, tak jejich výsledky se nijak zásadně neliší od nemocných Milan-in od samého počátku [24] [28].

Lokoregionální léčba má také svá úskalí. Necháme-li stranou technické otázky, tak zde existuje riziko jaterní dekompenzace. Zákrok by měli podstoupit pouze nemocní s dostatečnou rezervou funkce jater (Child-Pugh A/B) [21].

I přes pokrok v zobrazovacích metodách, zůstává staging HCC stále přibližně u 25-30% nemocných podhodnocený [29-30]. V programu transplantace jater máme totiž k dispozici objektivní kritérium – explantát jater po operaci. Jedná se o celá původní játra příjemce. Dále se přibližně v 11-25% nemocných diagnostikuje před transplantací HCC jako falešně pozitivní (předpokládaný HCC nenalezen v explantátu) [31]. Zde je nutné zdůraznit podmínku spolupráce se specializovanými (dedikovanými) radiology, nutnost strukturovaného popisu (např. LiRADS© systém), přesných zobrazovacích HCC protokolů, vybavenost příslušnými přístroji k dynamickému CT a MRI jater, časté použití tzv. hepatospecifických kontrastních látek a v případě potřeby revize snímků specializovanými centry.

## Význam alfa-fetoproteinu

Alfa-fetoprotein (AFP) je stále považován za důležitý prognostický biomarker HCC. Vždy je ovšem nutné brát v úvahu jiné možné příčiny elevace hodnot AFP než jen HCC, jako záněty jater apod. AFP je v současnosti součástí téměř každého kombinovaného prognostického modelu HCC. Neexistuje konsensus, kde je únosná riziková hranice (cut-off value), která má být považována za vylučující kritérium pro transplantaci jater. Již tak nízké hladiny, jako 16-20 ng/ml byly spojeny s horší prognózou po transplantaci [32]. Výrazně vysoké hodnoty, jako AFP >1000 ng/ml před transplantací jsou spojeny s výrazně horším potransplantačním přežitím a rizikem rekurence HCC [33]. Nedávná analýza poukázala, že u nemocných, kde se podařilo snížit lokoregionální léčbou AFP z hodnot >1000 ng/ml na 101-499 ng/ml, došlo k více jak dvojnásobnému snížení potransplantační úmrtnosti a téměř 3x redukci rekurence HCC [34].

Řada zahraničních studií se snažila stanovit různé hranice rizikového AFP a snažila se je - spolu s velikostí a počtem tumorů – použít v nějakém algoritmu rizika rekurence před transplantací [35-36]. Mezi takové studie také přináleží Duvouxova přelomová práce [37], dále pak úprava a zpřesnění Mazzaferrova Metroticket konceptu (Metroticket 2.0) [38]. Tento používá k predikci rekurence kontinuum AFP v kombinaci s největším nádorem v cm a počtem tumorů.

Nejen absolutní hodnoty, ale také v čase stoupající hodnoty AFP jsou nepříznivým prognostickým faktorem a korelují s posttransplantačním rizikem rekurence. Opět ale nevíme hranice AFP či množství narůstajícího AFP v čase (tvar křivky), studie se zde liší jedna od druhé [39-41].

Význam bude mít také reakce hodnot AFP na lokoregionální léčbu. Ostatně, americký UNOS také zařadil jako podmínku k zařazení na čekací listinu TX jater pokles AFP po lokoregionální léčbě z hodnot > 1000 ng/ml na < 500 ng/ml.

Celkově a zjednodušeně platí, že zatím sice nebylo dosaženo konsensu ohledně mezní hodnoty AFP, kdy je možné ještě transplantovat, ani jak kombinovat AFP s velikostí nádorové tkáně, ale prakticky všechna doporučení – bez ohledu na morfometrická kritéria – považují AFP > 1000 ng/ml za spojené s nepříznivou prognózou.

## Diferenciace hepatocelulárního karcinomu

Špatně diferencované HCC (grade 3) mají horší prognózu a vyšší rekurenci po transplantaci jater [42]. Některá transplantační centra proto navrhují provádět biopsie u největšího ložiska před transplantací a následně vyloučit nemocné se špatně diferencovanými HCC z transplantace a u ostatních omezit či rovnou zrušit kritéria ve velikosti a/nebo počtu ložisek. Centrum z Padovy jako první referovalo 75% aktuální přežití 5 let po transplantaci [43] při aplikaci takových kritérií. Diferenciaci HCC do svých kritérií začlenila také čínská skupina (Hangzou kritéria) [44]. Torontská skupina navíc k těmto kritériím vyloučila nemocné se symptomy spojené s HCC a nemocné s celkovou špatnou performancí (Extended Toronto criteria). Prokázané 5ti leté přežití jejich podskupiny Milan-out a zároveň Toronto-in, bylo 69%, což je jen o něco málo horší než přežití v hranicích milánských kritérií [45].

Hlavním argumentem proti liberalizaci omezení v množství nádorové tkáně (cm a počet ložisek) u nemocných s biopticky vyloučenými špatně diferencovanými HCC je, že celková korelace gradingu HCC z biopsie s následným potransplantačním explantátem není dobrá (15% oproti 28%) [46]. V jiné studii nepřinesla znalost stupně diferenciace HCC před TX žádnou výhodu oproti Milánským kritériím při předpovědi rekurence HCC [47]. Znalost rozdílného výsledku gradingu biopsie a explantátu by ale nejspíše v praxi ovlivnila změnu alokace jen ve velmi málo případech.

Existuje také korelace mezi úspěšným downstagingem a nižší prevalencí nepříznivých histologických nálezů v explantátu [24-25].

Dalším omezujícím faktorem je obtížná proveditelnost cílené biopsie u řady nemocných, nejenom pro nepříznivou lokalizaci nádoru, ale také pro narůstající množství obézních pacientů a tím obtížné provedení odběru. Řada nemocných má také velký ascites, opět faktor omezující provedení punkce. Některá centra dokonce (neodůvodněně) odmítají provádět biopsii jaterní tkáně při ascitu. Při kalkulaci rizik je vhodné vzít v úvahu také riziko rozvoje metastáz v bioptickém kanále a po peritoneu (tzv. seeding metastázy). Průkaz takové extrahepatální metastázy by pak byl jednoznačnou kontraindikací k transplantaci jater, bez ohledu na rozsah a vlastnosti tumoru uvnitř jater.

V současnosti ale nejsou k dispozici žádná oficiální doporučení týkající se histologického gradingu HCC před transplantací jater.

### Mikrovaskulární invaze (MVI)

Prognostický faktor definitivně zjištěný až vyšetřením explantátu jater, tudíž je nepoužitelný před transplantací.

MVI v explantátu je významně spojena s rekurencí HCC a zhoršeným přežitím nemocného po transplantaci jater [48-50]. Incidence MVI je téměř dvojnásobná u HCC nad 5 cm v porovnání s menšími nádory [51], nemocní s vícečetnými HCC mají 2x vyšší pravděpodobnost MVI než nemocní se solitárním tumorem [52]. AFP >1000 ng/ml a pozitivní nález na PET CT mají také spojitost s vyšším výskytem MVI [46] [53]. Nemocní s gradingem 3 (špatně diferencovaní) mají také častěji MVI než dobře diferencované HCC.

Publikované studie jsou heterogenní také díky nejednotnosti histologických kritérií MVI. Biopsie nádoru má nízkou senzitivitu k detekci MVI. Hledá se cesta, jak zjistit MVI již před transplantací, kombinují se různé další přístupy, např. kontrastní CT a genové exprese genů s předpokládaným vztahem k vaskulární invazi [54]. Podobně se vytváří tzv. radiografické-radiomické modely, které jsou slibné, nicméně praktické využití zatím není jasné [55].

### Ostatní biomarkery

Kromě AFP byla publikována řada prací, které měly za cíl prokázat další možné biomarkery HCC, které můžou mít vliv na rekurenci HCC po transplantaci jater [56]. Do této

kapitoly zahrnujeme DCP (des-gamma-karboxyprotrombin), AFP-L3 nebo AFP-L3%, dále poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR neutrophil/lymphocyte ratio), podobně poměr krevních destiček k lymfocytům [57-58]. Přesné místo těchto markerů a jejich možná přidaná hodnota k Milánským kritériím nebyly podrobněji určeny. Podobně ve fázi výzkumu jsou genomické biomarkery (dysbalance mikrosatelitů chromozomu 9/18).

Hepatitida C po léčbě direktními antivirotiky (DAA) se před několika lety považovala za další rizikový faktor pro rekurenci HCC po transplantaci, resekci jater a lokoregionální léčbě [59-60]. Následné studie ale zvýšené riziko neprokázaly [61]. Navíc množství nemocných s hepatitidou C, indikovaných k transplantaci jater v posledních letech výrazně ubylo. V našem souboru IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny, Praha) pouze 2-3 % všech nemocných na čekací listině TX jater.

### PET-CT

Několik studií navrhovalo $^{18}$F-FDG-PET-CT jako vhodný prognostický marker HCC u transplantace jater. Předpokládá se souvislost s vychytáváním $^{18}$F-FDG u nemocných s nepříznivým histopatologickým typem hepatocelulárního karcinomu. Pozitivní vychytávání se dává také do souvislosti s možnosti včasné detekce mikrovaskulární invaze. Absence vychytání kontrastní látky tumorem umožnila některým transplantačním centrům velmi liberální politiku v indikacích HCC [62].

### Dárce štěpu jater a doba na čekací listině

Vliv dárce na recidivu HCC po transplantaci není zcela jasný. Zvažoval se vliv staršího věku dárce a vzdálenosti transportu, dále vliv typu dárce – od žijícího dárce oproti zemřelému. Podezření nebyla potvrzena [63]. Předpokládáme ale vliv žijícího dárce na úmrtí příjemce na čekací listině (WL), což se nejspíše týká transplantačních center s delší čekací dobou na WL.

Některá centra popisují situaci, kdy nemocní, kteří jsou na čekací listině po kratší dobu, mají vyšší riziko rekurence HCC po transplantaci. Vysvětlení není zcela jasné. Agresivnější tumory (biologický faktor) rychle progredují a krátká doba na čekací listině nejspíše brání projevení se drobných extrahepatálních metastáz. Po transplantaci takové již předem založené metastázy rychle vyrostou a projeví se klinicky.

## Prognostické modely

Předtransplantační modely: Navrhované modely kombinují různé variabilní faktory známé před transplantací. Jejich snahou je provést selekci nemocných a najít nemocné s dobrou prognózou po transplantaci. Většina modelů vychází z retrospektivních dat, populace nemocných, které byly statisticky zpracovány a byly obvykle velmi heterogenní. Snaží se kombinovat základní měření (centimetry a počet nádorů) s biologickými vlastnostmi (obvykle AFP nebo výsledkem předtransplantační histologie). Žádná kritéria nejsou t.č. pevně stanovena, ani všeobecně akceptována a všechny modely vlastně vyžadují další přesná a podrobná testování. Navíc kritéria nejsou fixní v čase, neustále se vyvíjejí a vzorce pracují s dalšími faktory a proměnnými (např. genomická vyšetření). Ukázky přináší Tabulka 1, citace dle jednotlivých modelů [14-16] [18-20] [24] [64].

Postransplantační modely: Jsou založeny na znalosti výsledku histologického vyšetření explantátu. Kromě velikosti tumoru (centimetry), počtu ložisek a AFP (event. jiných biomarkerů), obsahují grading tumoru (diferenciaci) a přítomnost či absenci mikro- či makrovaskulární invaze. Pomáhají vybrat kandidáty s únosným rizikem rekurence HCC, tj. takové kandidáty transplantace, jejichž riziko rekurence ohrozí ostatní nemocné na čekací listině ještě v únosné a přijatelné míře.

Takové modely mají význam v plánování a stratifikaci potransplantační surveillance. Výhledově by mohly být různé rizikové skupiny užitečné při neoadjuvantní léčbě k snížení rizika rekurence HCC. Ukázky jednotlivých prognostických modelů po transplantaci – viz tabulka 2, [20] [25-27].

## Preventivní postupy po transplantaci jater

### Sledování HCC po transplantaci jater

Dobře vedené aktivní sledování (surveillance) po transplantaci jater by mělo vést k zlepšení přežití pomocí včasné detekce a zahájení možné včasné kurativní léčby [65]. Aby bylo sledování nejvíce účinné, tak by mělo probíhat v době, kdy dochází k nejčastější recidivě HCC. Mělo by také zahrnovat obvyklé a nejčastěji postižené oblasti či orgány a sledování by mělo mít dostatečnou senzitivitu a specificitu. Bohužel, ačkoli existují studie poukazující na možné rizikové faktory a různé další charakteristiky recidivy HCC, nemáme stále data, která

by jasně určovala, kdy máme provést jaké vyšetření. Nejsou studie sledující jednotlivé sledovací protokoly a jejich vliv na rekurenci HCC po transplantaci.

Nejčastěji dochází k rekurenci HCC 2-3 rok po transplantaci. Časná rekurence je definována obdobím do konce prvního roku po transplantaci a je spojena s horší prognózou. Předpokládáme, buď že měl pacient nedetekované extrahepatální metastázy již v období transplantace nebo že byly přítomny cirkulující klony HCC, které se někdy po transplantaci usadily v příslušném cílovém orgánu. Pozdní rekurence (do 5ti let po transplantaci) může být vysvětlena nějakým druhým, neznámým faktorem, který vede k zahnízdění maligních buněk, které byly původně v malém množství a také byly dlouhou dobu v klidovém stádiu. Také rekurence > 5 let po transplantaci byla popsána (v IKEM měl jeden pacient rekurenci 8. rok po TX). Z těchto dat vyplývá, že aktivní sledování HCC po transplantaci by měla být největší první dva až tři roky a mělo by u rizikových nemocných fungovat až pět let. Pozdní rekurence má lepší terapeutické výsledky než časná rekurence [66].

Nejčastějšími orgány rekurence jsou vedle jaterního štěpu plíce a kosti, ale HCC se může po transplantaci objevit v mozku, nadledvinách, v měkkých tkáních (bioptický kanál), peritoneu a dalších.

### Doporučené postupy potransplantačního sledování

V současné době nemáme k dispozici klinická data, která by nám umožnila jasně definovat potransplantační protokol. Není ani prokázáno, zda potransplantační aktivní sledování umožní lepší léčbu nového HCC. Existuje doporučení expertní skupiny z roku 2015 [12], které se opírá o tehdejší známá data. Mezitím ale došlo k nárůstu našich terapeutických znalostí u systémové léčby HCC a včasná aplikace surveillance programů může tudíž dále zlepšit přežití nemocných. Léčba je poté chirurgická, lokoregionální a systémová. Každý nemocný transplantovaný pro HCC by měl být součástí nějakého programu aktivního sledování.

Mezi různými transplantačními programy existuje variabilita ve způsobu skríningu. Protože většina HCC rekuruje do 3 let, tak se v obecné rovině doporučuje provádět CT nebo MRI každých 6 měsíců první 2-3 roky. Některé transplantační programy doporučují tato vyšetření až po dobu 5ti let. Dále je možné v půlročních intervalech kontrolovat AFP, které není drahé. Opět ale chybí data, která by určila nejlepší formu a načasování sledování,

nemáme analýzy finanční, resp. nákladové výhodnosti (cost-effectiveness). Co se týká dalších sérových markerů (DCP a další) máme k dispozici ještě méně dat.

Vzhledem k existenci extrahepatálních metastáz HCC po transplantaci, bývají součástí programů pravidelná zobrazení plic pomocí skiagrafie nebo CT vyšetření. Podobně je možné zvažovat skríningy kostních metastáz, nicméně transplantační programy obvykle neprovádějí rutinní pravidelné scintigrafie skeletu. Význam PET CT v potransplantačním sledování není znám.

Některé transplantační skupiny rozdělují nemocné podle rizika rekurence a surveillance programy upravují podle míry rizika u jednotlivých nemocných (např. RETREAT skóre) [67]. Prognostické modely jsou klinicky nejspíše použitelné, ale různé strategie stratifikace rizika nebyly doposud prognosticky validovány.

## Strategie prevence rekurence HCC po transplantaci

### Imunosuprese

Imunní systém je významnou obrannou linií proti maligním buňkám, takže použitý imunosupresivní režim je možným faktorem v obraně proti rekurenci HCC. Imunitní systém napadá dysplastické buňky nebo kontroluje viry spojené s maligním onemocněním. Imunosupresivní režim se také může měnit a vyvíjet v čase, protože časná rekurence může mít jiné biologické vlastnosti než rekurence pozdní.

Z různých užívaných imunosupresiv se jako nadějná skupina jeví mTOR (mammalian target of rapamycine) inhibitory. Předpokládají se u nich antiproliferativní vlastnosti. Možným postupem u nemocných transplantovaných pro HCC, by mohla být redukce CNI léků (kalcineurinové inhibitory – takrolimus, cyklosporin) a přidání mTOR inhibitoru [68]. Mechanizmus účinku mTOR inhibitorů zahrnuje dvě signalizační cesty. První cesta (mTOR komplex 1) ovlivňuje regulační signály imunního systému odpovědného za proliferaci buněk. Druhá signální cesta (mTOR komplex 2) ovlivňuje buněčný metabolizmus. Dvěma hlavními mTOR inhibitory jsou sirolimus (ovlivňuje komplex 1 a 2) a everolimus (selektivní pouze pro komplex 1). Antiangiogenní účinek sirolimu souvisí se snížením tvorby VEGF (vascular endothelial growth factor) a potlačením odpovědi vaskulárních endoteliálních buněk na stimulaci VEGF.

Výsledky dvou menších retrospektivních studií a výsledky dvou metaanalýz poukazují na možné snížení počtu rekurencí HCC po transplantaci při použití sirolimu oproti kalcineurinovým inhibitorům [69-72]. SILVER studie byla multicentrická, randomizovaná kontrolovaná studie, která měla spolehlivě rozhodnout tuto otázku [73-74]. Skupina nemocných užívajících sirolimus sice měla během prvních 3-5 let zlepšení rekurence-free intervalu, ale tuto výhodu během dalšího sledování ztratila. Předpokládáme, že everolimus s menší dávkou CNI, bude mít podobné účinky jako sirolimus. Současná data ale mají řadu omezení, pocházejí z malých studií, z jednotlivých center a nemají výpovědní hodnotu k jasným doporučením [75]. Chybí velké studie z velkých center. Proto není ani jasné závazné doporučení do klinické praxe, které by bylo vydané některou z velkých odborných společností.

Podávání mTOR inhibitorů není bez rizika, problémem může být vyšší riziko trombózy jaterní arterie a zhoršené hojení chirurgických ran [76-77].

Některé kombinace imunosupresivních léků jsou slibnější a jiné naopak. Kombinace steroidů (prednison) a CNI může přispívat k rekurenci HCC po transplantaci, zatímco mTOR inhibitory a v menší míře MMF (mykofenolát mofetil) mohou mít pozitivní vliv. Riziko rekurence snad může snížit také výrazná redukce až vysazení CNI, vynechání azathioprionu a antithymocytárního globulínu (ATG). Optimální kombinace imunosupresivních léků není zatím známá, nemůžeme tudíž žádnou jednoznačně doporučit.

Významným rizikem po transplantaci je také rejekce štěpu. Imunosuprese musí být na jednu stranu dostatečná, aby zabránila rejekci jaterního štěpu, na druhou stranu se minimalizovalo riziko podpory rekurence tumoru. Podobně v případě léčby akutní celulární rejekce (ACR) musí být benefit zvýšené imunosuprese zvažován oproti podpoře onkogeneze. Nemáme k dispozici žádné randomizované kontrolované studie sledující odlišnosti *de novo* HCC od rekurence HCC.

### Adjuvantní systémová léčba

V současnosti nemáme opět žádná data podporující adjuvantní systémovou chemoterapii před transplantací k prevenci následné potransplantační rekurence HCC. Adjuvantní léčba není v současnosti tudíž doporučena. Adjuvantní léčba s doxorubicinem neprokázala žádný benefit v rekurenci HCC po transplantaci [78].

Kontrolovaná randomizovaná studie u 58 nemocných s oxiplatinou u nemocných mimo Milánská kritéria poukázala na zlepšené celkové přežití 1. a 3. rok u adjuvantní skupiny, ale tříletý interval bez HCC (disease-free interval) se v obou skupinách nijak nelišil [79].

Nadějným lékem adjuvantní chemoterapie může být Licartin [80]. Jedná se o immuno-radiokonjugát obsahující metuximab, protilátku proti antigenu HAb18G/CD147, který je zvýšeně exprimován na buňkách HCC a také na fibroblastech. Exprese tohoto antigenu bývá spojována s progresí rakovinných buněk a jejich zvýšenou adhesivitou, invazivností a vytvářením metastáz. Metuximab je zde konjugován s radioizotopem $I^{122}$. V randomizované studii 66 nemocných s HCC mimo Milánská kritéria měli pacienti ve skupině s Licartinem statisticky významně nižší rekurenci HCC oproti kontrolní skupině [81].

Původně slibný předpoklad o vhodnosti preemptivního podání Sorafenibu se nepotvrdil. Některé studie byly omezené jak počtem nemocných, tak tím, že byly pouze z jednotlivých center a nebyly multicentrické [82-84]. Zlepšení celkového přežití, ani zlepšení rizika rekurence nebylo prokázáno [85]. Dále Sorafenib neprokázal žádný vliv na rekurenci HCC u nemocných s potenciálně kurativní resekcí či lokoregionální léčbou.

Imunoterapie u prevence rekurence HCC po transplantaci jater nebyla studována. Nyní běží studie (NCT03383458) sledující efekt nivolumabu u nemocných s vysokým rizikem rekurence po resekci tumoru, ale nejedná se o transplantované nemocné. Riziko závažné imunitní reakce po transplantaci je příliš vysoké.

## Léčba rekurence HCC

Ve většině případů je rekurence hepatocelulárního karcinomu po transplantaci bez nápadných příznaků a k odhalení dojde při skríningovém zobrazovacím vyšetření. Následně je nutné tumor biopticky potvrdit, protože limitované možnosti léčby vyžadují přesnou diagnózu HCC.

### Chirurgická resekce

V případě omezení recidivujícího HCC pouze na jeden orgán, vede chirurgické odstranění nádoru k dlouhodobě příznivému přežití. Jedná se o nezávislý predikční faktor [86]

[87-88]. V jedné studii – největší provedené v jednotlivém centru – bylo možné provést chirurgické odstranění HCC u 25 ze 106 nemocných [89]. Tito nemocní pak měli nejlepší přežití. V nedávné studii mělo 22 ze 70ti nemocných chirurgickou resekci, dvacet pacientů provedenou extrahepatálně a dva intrahepatálně [86]. Medián přežití byl u chirurgické skupiny 35 měsíců oproti 15 měsícům u neresekovaných nemocných ($p<0,001$). Důležitý je dobrý výběr nemocných, s dobrým celkovým funkčním stavem a s omezeným rozsahem rekurence HCC, event. s absencí jiných závažných chorob.

### Lokoregionální léčba

U této formy léčby rekurence HCC po transplantaci také nemáme dostatečná data. V jedné studii studovali efekt MWA (microwave ablation, mikrovlnná ablace) u léčby intrahepatálních HCC u 11 nemocných. Tolerance léčby nemocnými byla dobrá, pouze tři pacienti měli progresi tumoru do 7 měsíců po zákroku. Celkové přežití bylo 1 rok 51,5% a 2 roky 15,2%, průměrné přežití 17,3 měsíců [90].

Význam TACE zjišťovala jiná studie na skupině 28 nemocných s rekurencí HCC po TX [91]. U 19/28 nemocných došlo ke zmenšení velikosti nádoru alespoň o 25 %, ale během 6 měsíců došlo u 93% nemocných k extra- a intrahepatálnímu rozsevu nádoru. Přežití 1, 3 a 5 let bylo 48%, 6% a 0%.

Ještě méně dat je k dispozici u metody léčby mikročásticemi Ytriem-90, pouze popis jednoho případu [92].

### Chemoterapie

Do této skupiny řadíme léčbu sorafenibem a ostatními inhibitory RAF kinázy. Léčba sorafenibem vede k celkovému přežití v mediánu 12 měsíců (1.45-20,1) [93-97]. U přibližně 80% těchto pacientů byl mTOR inhibitor součástí imunosupresivní léčby. Metaanalýza nemocných, kteří užívali sorafenib u rekurence HCC po transplantaci jater odhaduje celkové přežití 1 rok okolo 63% (18-90%) [98]. Dle jiné analýzy se většina nežádoucích účinků projevila v prvních 4 týdnech léčby [99]. Nepředpokládáme zvýšenou míru toxicity sorafenibu u nemocných s rekurencí HCC po transplantaci jater oproti nemocným s primárním HCC. Současné podávání mTOR inhibitorů ale může vést k redukci dávky nebo přerušení léčby

sorafenibem s důvodu kumulace nežádoucích účinků. Podle jiné retrospektivní studie by bylo možné bezpečně přejít v případě ukončení léčby sorafenibem na regorafenib [100].

V případě léčby jinou systémovou chemoterapií máme také málo dat. Léčba capecitabinem u 38 nemocných pro rekurenci HCC po transplantaci vedla k mediánu přežití 22 měsíců v porovnání se 7 měsíci u kontrolní skupiny ($p<0,01$) [101].

### Imunoterapie

Použití imunoterapie u nemocných po transplantaci jater je velmi sporné, protože při nežádoucím ovlivnění imunitního systému hrozí zvýšené riziko ztráty celého štěpu rejekcí [102]. Léky (tzv. checkpoint inhibitory) ovlivňují regulátory imunní funkce T buněk přes PD-1/PDL-1 (protein death-1/programmed death ligand-1) nebo přes CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Přes stejné mediátory ale imunitní systém poznává své vlastní buňky od cizích. U příjemců solidních orgánů tyto mediátory také slouží v regulaci tolerance k transplantovanému štěpu [103]. Při použití checkpoint inhibitorů je riziko rejekce štěpu tudíž vysoké.

Nedávno byly k použití schváleny dva léky z této skupiny (PD-1 checkpoint inhibitory) k léčbě primárního HCC v druhé linii léčby – nivolumab a pembrolizumab [104]. FDA schválení bylo podmínečné a bylo provedeno na základě studií fáze II. Studie fáze III. s pembrozilumabem nicméně nepotvrdila zlepšení celkového přežití ani zlepšení intervalu bez progrese HCC. Schválení FDA neplatí pro transplantované nemocné.

V odborné literatuře existuje řada kasuistik použití CTLA-4 nebo PD-1/PDL-1 protilátek u různých transplantovaných orgánů (játra, ledviny, srdce, rohovka), u řady maligních tumorů, včetně HCC. Ale jedná se zatím jenom o kasuistiky [105]. Existuje jediná publikovaná studie použití PD-1 inhibitorů u 7 příjemců transplantovaných jater – 6 nemocných s rekurencí HCC a jeden s metastatickým melanomem [106]. Celkově je riziko rejekce 36-54%, medián 8-19 dní po zahájení léčby [107]. Byla také popsána řada úmrtí na takovou rejekci. Byly přesto popsány kasuistické příznivé odpovědi na léčbu těmito inhibitory, ale nejspíše v menším měřítku, než u netransplantovaných pacientů.

Tzv. checkpoint inhibitory je tedy v současné době nutné používat s velkou opatrností, riziko rejekce je příliš veliké.

## Otázky indikace transplantace jater pro HCC v necirhotických játrech

Většina hepatocelulárních karcinomů v Evropě se vyskytuje v cirhotických játrech, pouze cca 10% v játrech necirhotických. U nemocných se steatózou jater (NAFLD) je HCC diagnostikován dokonce až u jedné třetiny případů v necirhotických játrech [108]. HCC v necirhotických játrech bývá diagnostikován obvykle pozdě.

Preferovanou léčebnou metodou je zde resekce jater a nikoli transplantace. Nemocní mají většinou dobrou rezervu jaterní funkce a existuje tudíž předpoklad zvládnutí i extenzivní resekce [109]. I komplexní resekce mají přijatelnou pooperační mortalitu a morbiditu, méně než 4%, respektive 33% [1]. Určitou výjimkou jsou opět nemocní s NAFLD, kteří mají zhoršenou regenerativní schopnost jater a mívají vyšší riziko pooperačních komplikací.

U nemocných po resekci platí podobná rizika lokální rekurence jako pro cirhotické nemocné, tj. 30-70%. Pětileté celkové přežívání se v literatuře uvádí okolo 50-80% a tzv. disease-free interval 24-54% [1] [110-111]. Za rizikové faktory ovlivňující riziko rekurence HCC po resekci jater se považuje přítomnost satelitních ložisek v játrech, počet ložisek, mikrovaskulární a (zejména) makrovaskulární invaze a dále R1 typ resekce. Podobné výsledky vykazuje také tzv. fibrolamelární forma HCC [112].

Transplantace jater pro HCC v necirhotických játrech přichází v úvahu ve dvou klinických případech: 1) jako záchranný výkon (tzv. salvage transplantation) u nemocného po primární resekci pro HCC, kde se za nějakou dobu po výkonu objevila lokální recidiva a 2) jako primární transplantace, tj. u nemocných, kde primární resekce není možná.

Data z registru ELTR (European Liver Transplant Registry, umístěný v Paříži) ukazují, že transplantace jater u nemocných s rekurencí HCC po předchozí resekci může být vhodnou léčebnou metodou, s 5ti letým přežitím okolo 60% po transplantaci. Za rizikové faktory se považuje přítomnost makrovaskulární invaze, pozitivní lymfatické uzliny a časná rekurence (tj. < 1 roku po resekci). Velikost tumoru a Milánská kritéria nebyly pro výsledek důležité [113].

V případě primární transplantace pro HCC v necirhotických játrech, tj. tam, kde resekce nebyla možná, předpokládáme přítomnost stejných rizikových faktorů rekurence HCC jako u nemocných po resekci. V literatuře udávané celkové 5ti leté přežití nemocných bez těchto rizikových faktorů je po primární transplantaci okolo 67%, i když většina nemocných byla mimo milánská kritéria [114].

V roce 2010 se uskutečnila v Curychu mezinárodní konference, která vypracovala doporučení, která se mimo jiné také týkají transplantace pro HCC v necirhotických játrech. Následně (2012) byla konsensuální doporučení publikována v Lancet Oncology (doporučení č. 15 a 16) [23]: Milánská kritéria a jejich modifikace nejsou použitelná u nemocných s HCC v necirhotických játrech. Kritériem je zde pouze absence makrovaskulární invaze a nepřítomn115ost extrahepatálního rozsevu HCC. Velikost tumoru, ani počet ložisek mezi kritéria nepatří. U nemocných po resekci s následnou intrahepatální rekurencí HCC je navíc kritériem předchozí nepřítomnost HCC v lymfatických uzlinách.

## Cíle studie provedené na souboru transplantovaných v IKEM

Cílem této práce je vypracování studie vlastních indikačních kritérií transplantace jater pro nemocné s hepatocelulárním karcinomem na základě vlastních dat souboru IKEM. Množství pacientů doposud transplantovaných pro HCC je již dostatečně rozsáhlé a takové zpracování tudíž umožňuje. Celkový počet provedených transplantací v IKEM (všechny indikace) přesáhl na podzim 2020 již 2000 výkonů. V posledních letech se navíc indikace k transplantaci pro HCC stala nejčastější indikací v IKEM (viz Příloha 1).

Předpokládáme, že indikační kritéria (Milánská kritéria s přesahy do UCSF během některých období), používaná do konce roku 2020 byla nejspíše příliš restriktivní. Nemocným, které dnes vyřadíme (Milan-out/ UCSF-out) nemůžeme nabídnout kurativní léčbu, protože non-ablační (TACE) a ablační (stereotaktické terapie RFA nebo MWA) nejsou již kurativními terapiemi (pravděpodobně s výjimkou RFA u HCC do 2 cm). Přesto je možné, že řada z nemocných přesahující zmíněná kritéria může mít dobrou prognózu po transplantaci jater a tudíž by bylo možné kritéria posunout a více otevřít. Lze říci:

“Pryč z Milan-in ! … Ale kam až můžeme zajít“?

## Hypotéza

Máme správně nastavená kritéria indikace transplantace jater u nemocných s hepatocelulárním karcinomem? Nejsou kritéria k transplantaci jater pro HCC v IKEM příliš restriktivní? Nenastal čas na změnu indikačních kritérií?

V případě, že ano, jak indikační kritéria změnit, aby lépe vyhovovala nemocným?

# MATERIÁL A METODIKA

## Design studie

Nemocní byli retrospektivně vybráni z prospektivně sbíraných dat z archivu Kliniky hepatologie a gastroenterologie Transplantcentra IKEM Praha a z elektronických záznamů všech nemocných dle nemocničního digitálního systému (tzv. Zlatokop IKEM). Všichni nemocní byli na čekací listině (tzv. waiting list, WL) transplantace jater (TX jater) s radiologickou a klinickou diagnózou hepatocelulárního karcinomu. Program transplantace jater byl v IKEM zahájen v roce 1995, ale první nemocný s primární indikací HCC k transplantaci jater byl transplantován v roce 2004, proto období této studie začíná tímto datem. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří byli transplantováni do konce roku 2018 (období 15ti let) a sběr dat byl ukončen 1 rok poté, tj. k 31.12.2019, tak aby u každého zařazeného nemocného proběhl alespoň jeden rok od transplantace a bylo možné určit alespoň jednoroční přežití nebo rekurenci nádoru. Statistické zpracování, analýza dat a vypracování závěrů bylo provedeno v průběhu roku 2020 a počátkem 2021.

Náhodné HCC v explantátu a HCC v necirhotických játrech byly zpracovány zvlášť.

Protokol etické komise ani informovaný souhlas nebyl pro tuto studii nutný a nebyl vyžadován.

## Diagnóza HCC a staging

Radiologická diagnóza HCC v játrech byla založena na přítomnosti arteriálního zesílení signálu (tzv.enhancement, wash-in) u léze ≥ 1 cm velikosti, ideálně s vyplavením kontrastní látky ve venózní fázi (tzv. wash-out) na snímcích CT nebo magnetické rezonanci (MRI) [115]. Podání hepatospecifické kontrastní látky u MRI (např. Primovist) nebylo podmínkou diagnózy, ale bylo preferováno. Staging nádorů byl proveden dle maximálního množství nádorové tkáně před transplantací, bez ohledu, zda proběhl downstaging nebo bridging.

### Vstupní kritéria

1) Podmínkou zařazení do studie bylo provedení transplantace jater.
2) Nález primárního hepatocelulárního karcinomu v explantátu, buď jako primární indikace k transplantaci jater nebo jako tzv. incidentalom (HCC byl diagnostikován až

v explantátu a pacient byl indikován k TX pro jinou diagnózu, zpravidla dekompenzovanou cirhózu různé etiologie).

### Vylučující kritéria

1) Diagnóza jiného tumoru, než hepatocelulárního karcinomu v explantátu
2) Žádný tumor v explantátu nenalezen
3) Vyřazení z čekací listiny transplantace jater (neprovedení transplantace). Ať už z důvodu úmrtí na WL pro progresi základního jaterního nebo mimojaterního onemocnění. Dále z důvodu vyřazení z WL pro progresi nádoru během čekání na transplantaci – tj. zejména když došlo k extrahepatálnímu rozsevu nádoru nebo nepochybné makrovaskulární invazi. Dále při neúspěšném downstagingu po TACE (RFA).

Hodnoty alfa-fetoproteinu, event. další laboratorní výsledky použité pro tuto analýzu odpovídají hodnotám těsně před transplantací nebo poslední známý výsledek před transplantací, který máme k dispozici.

Dobou čekání na WL se rozumí období ode dne zařazení na čekací listinu po den transplantace. První zmínkou recidivy rozumíme první laboratorní (např. vysoké AFP) nebo radiologický nález (např. nejasné ložisko ve štěpu jater, na plicích či v kostech k došetření), které vedly k podezření na rekurenci HCC, která se následně potvrdila.

## Patologická analýza explantovaných jater

Všechna explantovaná játra (tzv. explantát) byla dostupná k patologickému zpracování. U každého nádoru byla potvrzena diagnóza hepatocelulárního karcinomu, byl stanoven rozsah (velikost) nádoru, dále jeho grading (dobře, středně a špatně diferencovaný). Ke statistickému zpracování do studie se vždy použila prognosticky nejhorší varianta, tj. byl-li jeden ze tří tumorů špatně diferencovaný (grade 3) a ostatní dva středně, tak nález byl zpracován jako grade 3.

Patologické vyšetření také určilo přítomnost a rozsah event. angioinvaze, byla-li přítomna.

### Lokoregionální léčba před transplantací

V průběhu 15ti zpracovaných let došlo k zavedení různých lokoregionálních terapií – preferenčně non-ablační TACE (transarteriální chemoebolizace), dále ablační RFA (radiofrekvenční ablace) nebo MWA (microwave ablation). Indikace k přemosťujícím (tzv.bridging) terapiím se v průběhu let měnila a rozšiřovala, základní podmínkou byly technické možnosti k výkonu, dostupnost metody a nemocný bez výrazně dekompenzované cirhózy jater (Child-Pugh A nebo B), tj. s dostatečnou funkční rezervou jater. Lokoregionální léčba byla obvykle indikována v rámci konsensu na Multidisciplinárním semináři IKEM, který probíhá v týdenních intervalech. Chirurgická resekce nebyla prováděna jako forma přemosťující léčby, ale nemocní po předchozí resekci jater, u kterých došlo k pozdější transplantaci pro rekurenci HCC byli do studie zařazeni (tzv. salvage transplantace jater).

### Potransplantační péče

Všichni nemocní po transplantaci jater jsou sledováni v ambulanci Kliniky hepatogastroenterologie IKEM. V rámci ročních klinických kontrol se jim provádí ultrasonografie epigastria včetně jaterního štěpu. Zároveň se měří hladina AFP (alfa-fetoprotein). Diagnóza rekurence tumoru je založena na typickém radiologickém obraze. V případě nejasností se provádí biopsie podezřelého ložiska s odběrem na histologii.

V případě, že rekurence je přístupná k chirurgické resekci, pak provádíme odstranění nového nádoru chirurgickou cestou. Nebyla-li možná chirurgická léčba, pak se prováděla paliativní léčba (chemoterapie, stereotaktická léčba). Chemoterapie probíhala dle aktuálních možností a pod vedením onkologa. Žádný nemocný nebyl znovu transplantován pro rekurenci HCC.

## STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

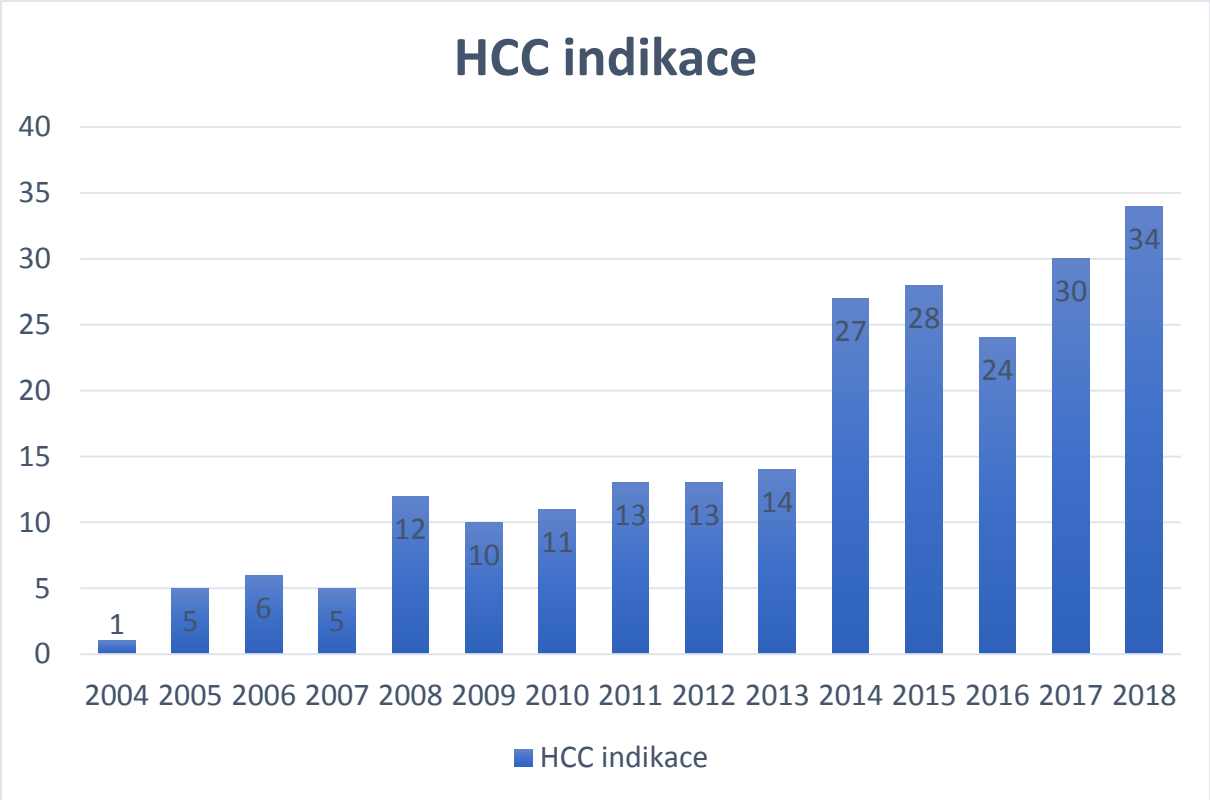
Všechna data byla sbírána prospektivně s retrospektivním zpracováním. Sledované období transplantační léčby končilo rokem 2018 (k 31.12.2018), poté jsme sledovali data nemocných 1 rok do konce 2019 (k 31.12.2019) a ke statistickému zpracování dat došlo v roce 2020.

Endpointy pro tuto analýzu bylo úmrtí nemocného (overal survival, OS) nebo úmrtí na rekurenci tumoru (recurrence-free survival, RFS, tumor-free survival). Přežití nemocných, rekurence nádoru či úmrtí na rekurenci byly počítány od data zařazení na čekací listinu a od data transplantace. Celkové přežívání recurrence-free survival jsme vypočítávali podle Kaplan-Meierovy metody. Log-rank test jsme použili pro univariantní analýzu a Cox proporční model pro multivariantní analýzu. $P< 0,05$ jsme považovali za statisticky významné. Přidáním nebo ubráním různých skupin kritérií z plného modelu jsme evaluovali jejich nezávislý příspěvek a vliv na celek.

Statistická analýza byla provedena pomocí SPSS 22.0 software (Chicago, IL).

## VÝSLEDKY

První nemocný cíleně indikovaný k transplantaci jater pro hepatocelulární karcinom byl transplantován v IKEM v roce 2004. Do té doby – program TX jater byl zahájen v roce 1995 – byla indikace HCC považována za příliš rizikovou a tito nemocní nebyly indikováni k transplantaci. Po roce 2000 byly publikovány již v literatuře první větší soubory ze zahraničí, které potvrzovaly výsledky průlomové Mazzaferovy studie (1996) [8]. Od roku 2004 do konce roku 2018 mělo v explantátu hepatocelulární karcinom celkem 286 nemocných. Počty indikací v průběhu sledované doby stoupaly a nyní tvoří nejčastější indikaci k TX – okolo 22% (viz Graf 1). Indikováno bylo ale (bez ohledu na finální výsledek explantátu) pro HCC v játrech (cirhotická a necirhotická játra dohromady) celkem 301 nemocných.




Graf 1: Vývoj počtu nemocných indikovaných k TX jater pro HCC, vč. falešně pozitivních, bez incidentalomů (další informace viz Příloha 1 na konci textu).

## Falešně pozitivní indikace pro HCC

V průběhu sledovacího období jsme měli řadu nemocných indikovaných k TX pro klinicky předpokládaný hepatocelulární karcinom, který se ale v explantátu nepotvrdil. Z 301 indikovaných nemocných se HCC v explantátu nepotvrdil u 15 nemocných, z toho v 13 v cirhóze (viz Tabulka 3). Celkově je cca 5% indikací k transplantaci pro HCC falešně pozitivních. Je zde třeba ale zdůraznit, že HCC je výjimkou mezi nádory, protože u většiny z nich není obvyklé provést diagnostiku před zahájením chirurgické léčby histologicky. Diagnóza je většinou radiologická dle příslušných kritérií na zobrazovacích metodách [115]. Je založena na přítomnosti duálního zásobení jater (tepenné a portální) a fázovém posunu plnění jater kontrastní látkou. Zároveň platí, že 1) různé tumory jater mají různou vaskulaturu a tudíž se odlišně zobrazují a 2) maligní tumory jater jsou zásobovány výlučně z arterie (resp. neoarterie).

Necirhotická játra vycházejí hůře oproti cirhotickým, zde je třeba vzít v úvahu malé počty nemocných v našem souboru (16 v. 285 indikovaných) a proto je výsledek v této skupině obtížně nehodnotitelný.

| Základní choroba | HCC nepotvrzen | HCC v explantátu | N |
|---|---|---|---|
| Není cirhóza | 2 (12,5 %) | 14 (87,5%) | 16 |
| Cirhóza | 13 (4,56%] | 272 (95,44%) | 285 |
| | 15 (4,98%) | 286 | 301 |

Tabulka 3: Počty falešně pozitivních indikací k transplantaci pro HCC. Reference: explantát jater.

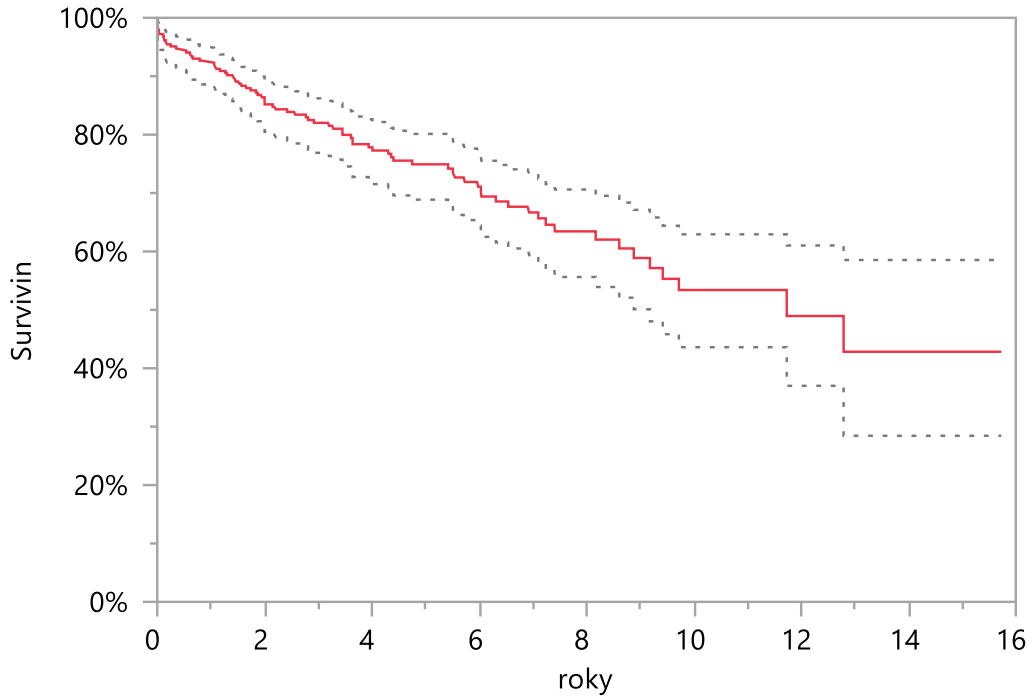
## Celkové přežití (OS)

Do konce sledovacího období (31.12.2019) zemřelo z různých příčin celkem 82 nemocných z 286, tj. z těch, u kterých se finálně v explantátu HCC potvrdil, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost cirhózy jater. Z toho na rekurenci HCC zemřelo 32 pacientů (39%). Falešně pozitivní nejsou zahrnuti (neměli HCC v explantátu) a v následujícím zpracování s nimi již nebude počítáno.

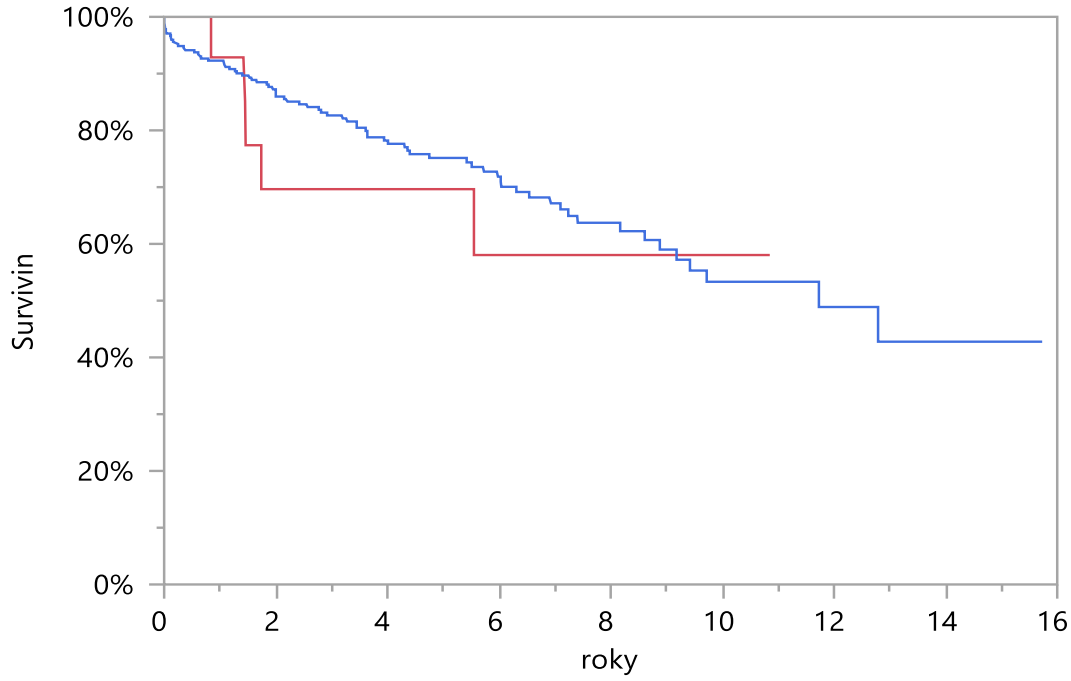
Celkové přežití po transplantaci jater pro HCC v IKEM bylo 1 rok 92%, 5 let 75% a 10 let 54%. Kaplan – Meier křivka celkového přežití, viz Graf 2.

Rozdíl v celkovém přežití mezi HCC nemocnými s cirhózou oproti nemocným bez cirhotických jater podává graf 3 a tabulka 3. Falešně pozitivní nezahrnuti. Celkové přežití 5 let u cirhotiků bylo 75%, resp. 70% u necirhotiků (tabulka 4).

Pro srovnání výsledků TX pro HCC s výsledky celého programu transplantace jater v IKEM, tj. všechny diagnózy dohromady. Přežití pacientů (1995-2018): 1 rok 96,2%, 5 let 84,5% a 10 let 75,7%. Což znamená, že nemocný s HCC mají pětileté přežití po transplantaci jater cca o 9,5% horší než celková kohorta transplantovaných.




Graf 2: Celkové přežití (OS – overal survival) po transplantaci jater u nemocných s potvrzeným HCC. 95% confidence interval. Bez ohledu na přítomnost cirhózy.



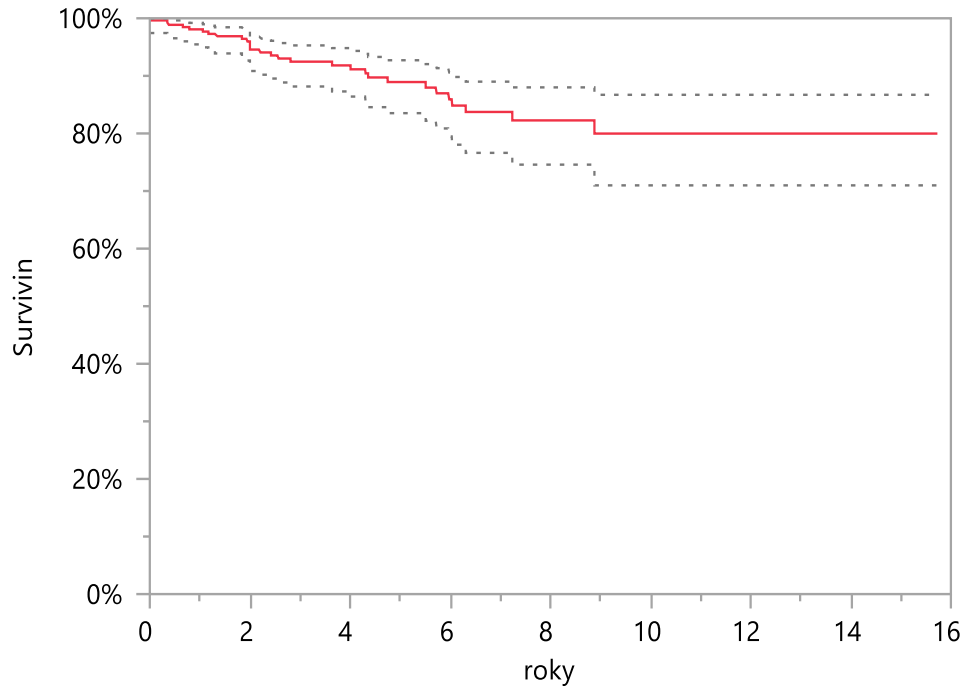

Graf 3: Celkové přežití po transplantaci jater pro v explantátu potvrzený HCC. Červená linka jsou necirhotická játra, modrá cirhotická.

| 2004-2018 (15 let) | Úmrtí (na HCC) | Žije |
|---|---|---|
| Non-cirhóza | 5 (3) | 9 |
| Cirhóza | 77 (29) | 195 |
| Celkem | 82 (32) | 204 |

Tabulka 4: Celkové přežití v závislosti na přítomnosti cirhózy.

## Přežití bez rekurence HCC (RFS)

Počet úmrtí na rekurenci hepatocelulárního karcinomu u cirhotiků ukazuje graf 4. Jedná se o Kaplan-Meierovu křivku popisující úmrtí pouze na HCC (recurrence- free survival), při předpokládaném přežití u všech ostatních nemocných. Pěti letá šance přežití bez úmrtí na recidivu HCC po transplantaci je 88,9%, což je velmi dobrý výsledek, který může ale ukazovat na příliš restriktivní indikace. RFS 10 let je 79,9% a v 15ti letech zůstává nezměněno 79,9% Je to dáno tím, že mezi 9. a 15. rokem nedošlo již k žádné recidivě HCC. Nemocní bez cirhózy měli o něco horší výsledky než cirhotici, zde ale se opět jedná o příliš malé počty k hodnocení (tabulka 5).



Graf 4: Recurrence-free survival u HCC. RFS 5 let: 88,9% 10 let 79,9%, 15 let 79,9%.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N |
|---|---|---|---|
| Není cirhóza | 11 (78,6%) | 3 (21,4%) | 14 |
| Cirhóza | 243 (89,3%) | 29 (10,7%) | 272 |
| Celkem | 254 | 32 | 286 |

Tabulka 5: Recidiva HCC v terénu cirhotických a necirhotických jater.

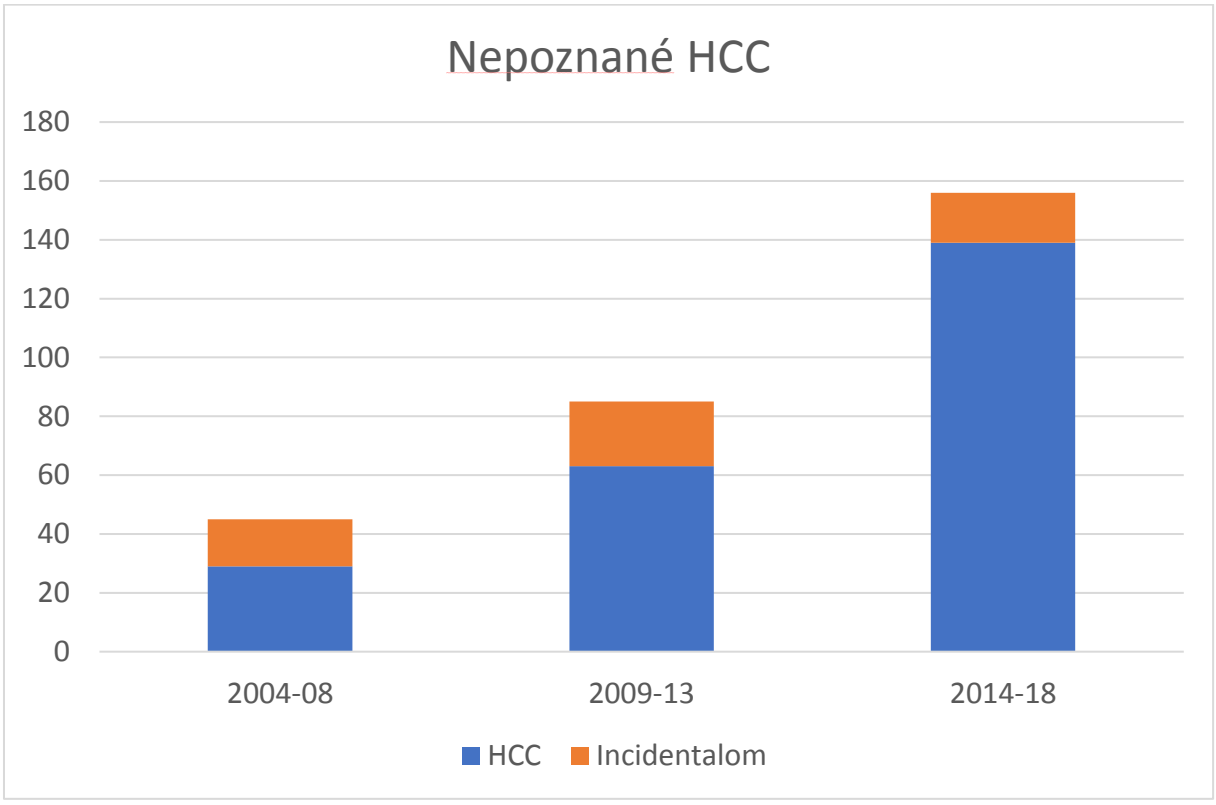
## Falešně negativní indikace – incidentalomy

Řada pacientů s HCC v explantátu nebyla pro tento zhoubný nádor indikována, ale byla transplantována pro jinou jaterní diagnózu (obvykle dostatečně pokročilá cirhóza). Hovoříme pak o falešně negativní indikaci. Patří sem pravé incidentalomy, tj. ložisko HCC nebylo před transplantací diagnostikováno a nález v explantátu byl neočekávaný a dále známé ložiskové léze jater, které ale byly považovány za jinou diagnózu (obvykle za jiný tumor). Příkladem z praxe je třeba nesprávná diagnóza cirhotického dysplastického uzlu, adenomu, hemangiomu, které ale ve skutečnosti byly již plně rozvinuté HCC. Podrobnosti popisuje graf 5. Zde jsou falešně negativní indikace z důvodu přehlednosti seřazeny do tří pětiletých období. Celkový počet byl, že 55 indikací (z 286 zjištěných HCC v explantátu) nebylo primárně pro HCC, celkem tedy 3-4 nemocní ročně měli nepoznaný hepatocelulární karcinom. V uvedených obdobích množství nepoznaných HCC jednoznačně klesá (z cca 35% na 11% nyní). Můžeme spekulovat o příčinách, zda se jedná o zlepšenou radiodiagnostiku nebo větší zkušenost celého týmu či snad výšenou obezřetnost v posledních letech.

V naprosté většině se jednalo o incidentalomy – 52 nemocných mělo nečekaný nález ložiska HCC v explantátu oproti 3 již před TX známým ložiskům, které ale měly jinou diagnózu než HCC. Recidivu z celé skupiny měli dva nemocní z 55, tj. 3,6% za 15 let. Jeden pacient zemřel na recidivu HCC v intervalu 6-10 rok po TX, měl v explantátu 2 nediagnostikovaná ložiska HCC 10 a 40 mm. V tomto jediném případě se jednalo o „pravý“ incidentalom, který zrecidivoval,

tj. riziko rekurence 1/52, tj. < 2% Znamená to – v souladu s literaturou – že nález incidentalomu tvoří zanedbatelné riziko recidivy HCC.

Druhý pacient s recidivou u falešně negativního nemocného měl nález HCC v adenomu, velikém 24 cm, pro který byl indikován k transplantaci. U tohoto nemocného došlo k rekurenci HCC 4. rok po transplantaci.




16/45 = 35,5% 22/85 = 25,9% 17/156=10,9%

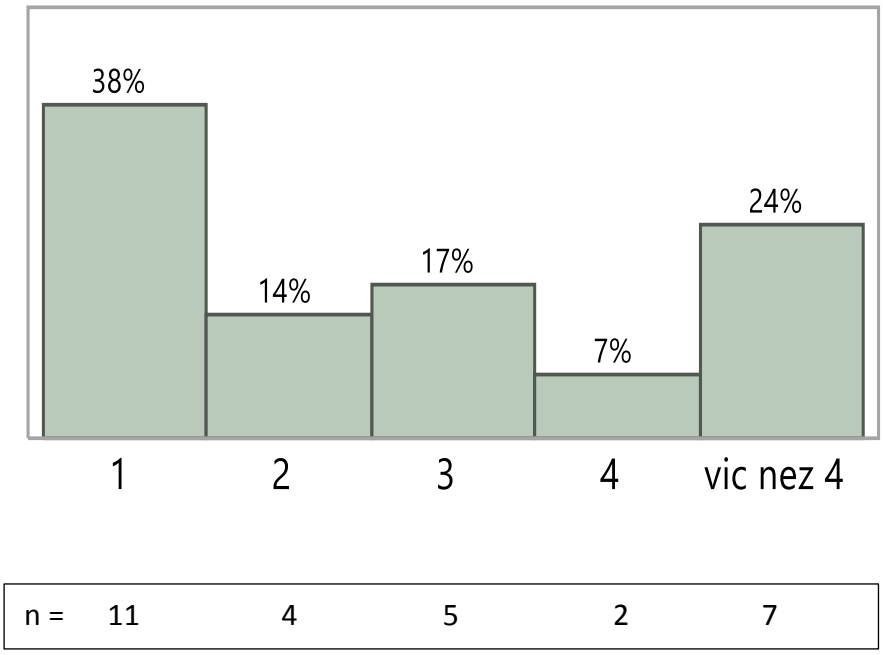
Graf 5: Falešně negativní indikace podle pětiletých období. Pouze cirhóza. Reference: explantát

## Kdy dochází k recidivě HCC?

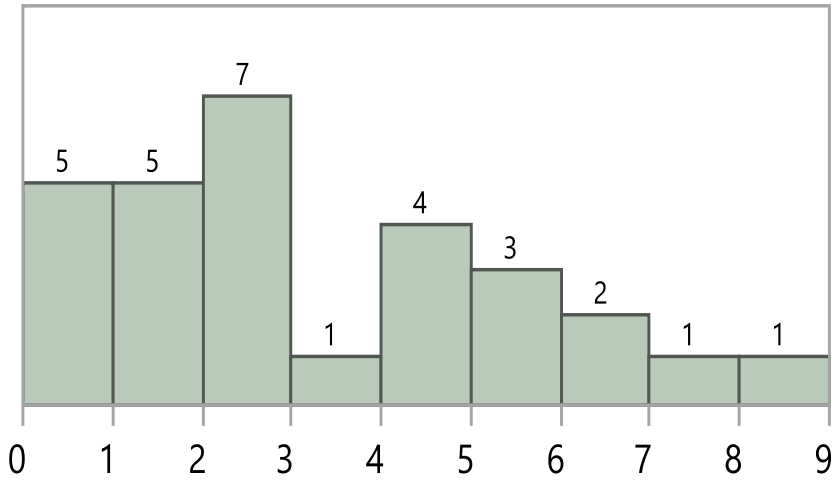
Zde jsou důležité dvě základní klinicky významné otázky. 1) Za jak dlouho od transplantace se objeví recidiva HCC a 2) za jak dlouho následně dojde k úmrtí nemocného? Výsledky shrnuje graf 6 a 7.

Medián od transplantace k první známce recidivy byl 18,7 měsíce. Medián od transplantace k úmrtí na recidivu HCC je 2,4 roku. Znamená to, že medián přežití od rekurence

HCC po úmrtí na HCC je v průměru 13,4 měsíce (medián 13,3 měsíce, interval 0-33 měsíců). Výsledky v IKEM jsou zcela v souhlase s publikovanými zkušenostmi zahraničních transplantačních center [98].




Graf 6: Doba od transplantace k první zmínce o recidivě HCC. Sloupy označují jednotlivé roky 1-4 a více jak 4 roky po transplantaci. N = počet recidiv v daném roce. Cirhóza pouze.




Graf 7: Doba od transplantace k úmrtí na rekurenci HCC. Osu x představují roky po TX. Cirhóza pouze.

Otázku faktorů, kteří mohou ovlivnit riziko recidivy HCC po transplantaci lze rozšířit o otázku: Má doba na čekací listině vztah k rekurenci HCC po transplantaci? Odpověď shrnuje tabulka 6. Rozdělíme-li pro zjednodušení dobu čekání na WL do 3 kategorií (od dne zařazení na WL po datum transplantace) - < 3 měsíců, 3-6 měsíců a > 6 měsíců, tak nám statisticky významně vychází z klinického hlediska velmi zajímavý výsledek. Nemocní s dobou čekání < 3 měsíce mají vyšší riziko recidivy HCC než nemocní 3 a více měsíců.

Průměrná doba čekání na WL u nemocných s rekurencí byla pouze 1,2 měsíce (min 0,3, max 7,3), naopak u nemocných bez recidivy byla 2,5 měsíce (min 0, max 19,2). Tento náš výsledek je opět v souladu s některými údaji ze světového písemnictví [24]. Vysvětluje se pravděpodobnou přítomností doposud nezjištěných extrahepatálních metastáz již v době transplantace. Někteří autoři proto doporučují, třeba u nemocných s downstagingem před zařazením na WL, počkat alespoň 3, možná 6 měsíců jako protektivní opatření a teprve poté nemocného zařadit na čekací listinu [7].

| Doba na WL | Recidiva HCC | Bez recidivy | N |
|---|---|---|---|
| < 3 měsíce | 24 (14,6%) | 141 (85,4%) | 165 |
| 3- 6 měsíců | 3 (4,2%) | 68 (95,8%) | 71 |
| > 6 měsíců | 2 (5,6%) | 34 (94,4%) | 36 |
| | 29 | 243 | 272 |

Tabulka 6: Vztah doby čekání na WL k riziku rekurence HCC po TX. Doba čekání <3 měsíce je statisticky významná oproti době > 3 měsíce, p= 0,035. Pouze nemocní s cirhózou.

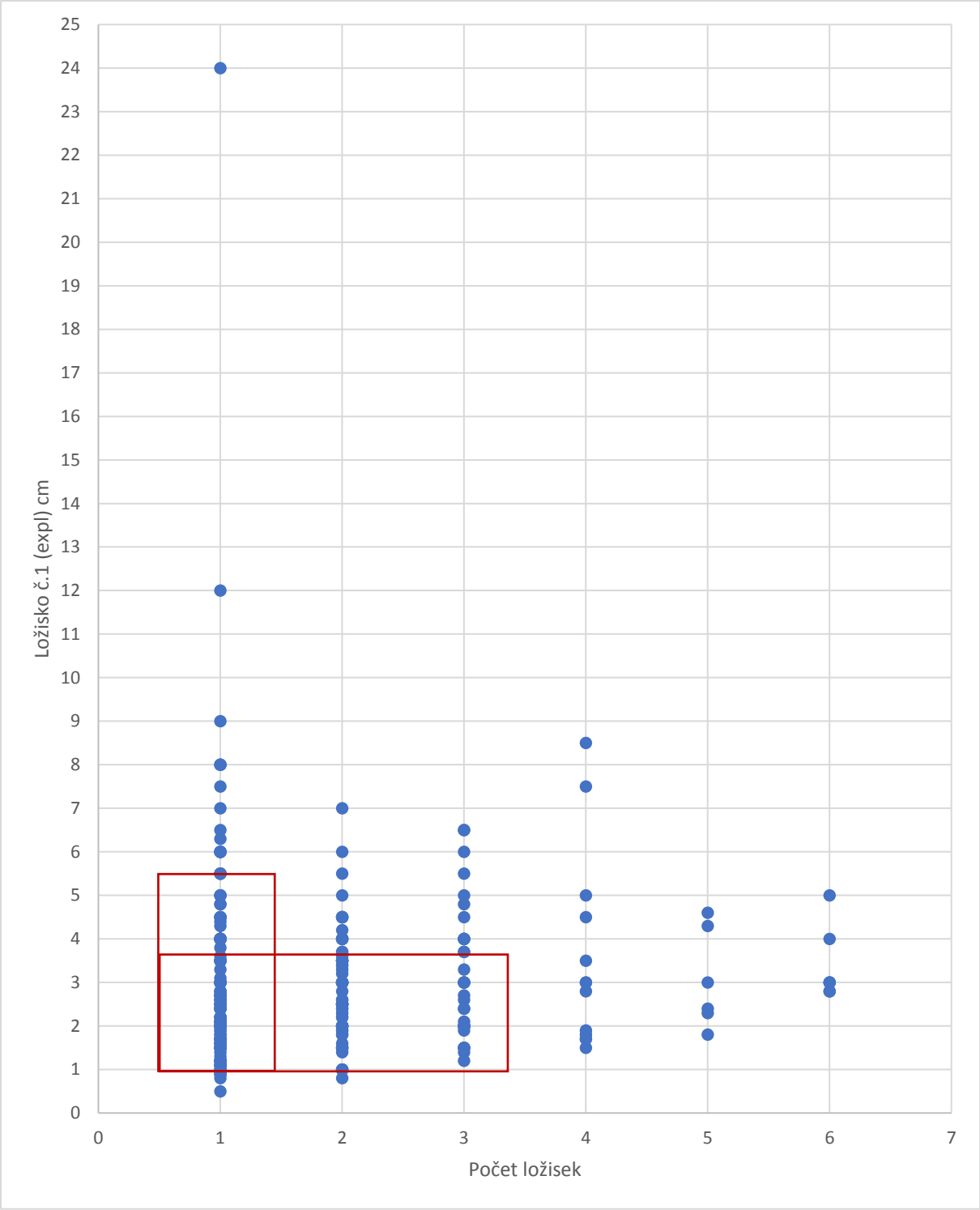
## Vliv počtu a velikosti ložisek

Počet ložisek. Milánská kritéria (jedno ložisko do 5 cm nebo do 3 ložisek, z nichž žádné není větší než 3 cm) jsou světově uznávaným bezpečným standardem pro indikaci HCC k TX [8]. Tato tzv. morfometrická kritéria jsou prokazatelně důležitá. Jaká byla distribuce těchto

kritérií v souboru IKEM? Množství a velikost ložisek zobrazuje tabulka 7 a graf 8, zároveň je zde zobrazena tabulka odpovídající Milánským kritériím. Je velmi zajímavé, že procentuální zastoupení v jednotlivých skupinách podle počtu ložisek se mezi skupinami s a bez recidivy neodlišují a že nemocní s více ložisky neměli předpokládané vyšší zastoupení ve skupině s recidivou (Tabulka 8 a 9).

| Ložiska (n) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | n |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Není recidiva (%] | 126 (51,9) | 63 (25,9) | 31 (12,8) | 11 (4,5) | 6 (2,5) | 6 (2,5) | 243 (100) |
| Recidiva (%] | 14 (48,2) | 9 (31,0) | 3 (10,3) | 2 (6,9) | 0 (0) | 1 (3,5) | 29 (100) |
| Celkem | 140 | 72 | 34 | 13 | 6 | 7 | 272 |

Tabulka 7: Počet ložisek v cirhóze (dle výsledku explantátu)




Graf 8: Distribuční kohorta nemocných s HCC dle velikosti největšího ložiska a počtu ložisek. Pouze cirhóza. Červené rámečky odpovídají rozložení tzv. milánských kritérií. Celkem 272 nemocných, v milánských kritériích bylo 174, mimo pak 98 nemocných.

| Počet ložisek | 1-3 | 4-6 | N |
|---|---|---|---|
| Bez recidivy | 220<br>90,5% | 23<br>9,5& | 243 |
| S recidivou | 26<br>89,7% | 3<br>10,3% | 29 |
| | 246 | 26 | 272 |

Tabulka 8: Počet ložisek HCC v explantátu u cirhotiků dle skupin, které odpovídají podmínce Milan-in. Skupina 4-6 ložisek (Milan-out) byla rovnoměrně zastoupena (okolo 10 %) jak ve skupině bez recidivy, tak ve skupině recidivující.

| Počet ložisek | 1-3 | 4-6 | N |
|---|---|---|---|
| Bez recidivy | 220<br>88,2% | 23<br>87% | 243 |
| S recidivou | 26<br>11,8% | 3<br>13% | 29 |
| | 246 | 26 | 272 |

Tabulka 9: Počet ložisek HCC v explantátu u cirhotiků dle skupin, jako v Tabulce 8. Skupiny rozděleny podle počtu ložisek na 1-3 a 4-6. Obě mají téměř stejné zastoupení rekurence HCC po transplantaci.

Výsledky nás vedou k závěru, že v našem souboru neměl počet ložisek („čím více ložisek, tím vyšší pravděpodobnost rekurence“) vliv na rekurenci HCC po transplantaci.

Velikost tumoru. Dalším významným morfometrickým faktorem je velikost ložiska (či ložisek). Je také součásti většiny základních indikačních kritérií, vč. milánských. Využívají buď velikost největšího ložiska nebo také součet velikostí jednotlivých ložisek (např. Up-to-seven, UCSF nebo Hangzou kritéria). Rozměry největšího ložiska v našem souboru ukazuje tabulka 10, součet velikostí všech ložisek pak tabulka 11. Jedná se pouze o velikost ložiska, bez ohledu na další event. faktory ovlivňující recidivu. Graf 9 ukazuje charakter ROC křivky s proměnnou recidivou v závislosti na velikosti největšího ložiska.

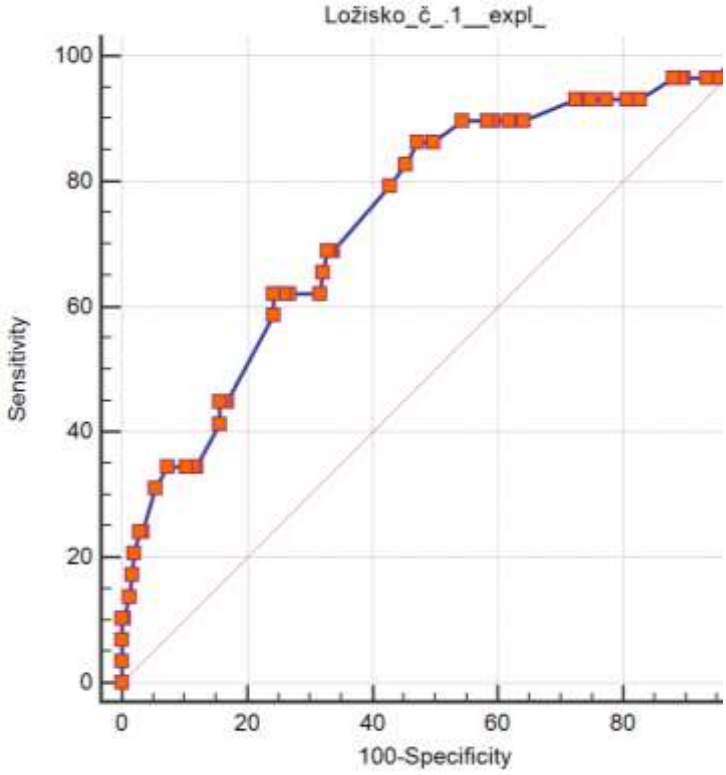
Dle výsledků našeho souboru je možné uzavřít, že – na rozdíl od počtu ložisek – velikost ložiska HCC hraje roli v riziku recidivy HCC po transplantaci jater.

| | Počet | Medián [mm] | Průměr [mm] | SD |
|---|---|---|---|---|
| Bez recidivy | 243 | 28,9 | 25 | 14,7 |
| S recidivou | 29 | 52,7 | 40 | 43,3 |

Tabulka 10: Velikost 1. (největšího) ložiska v cirhóze. Medián obou skupin (recidiva / bez recidivy) se statisticky významně liší, p< 0,0001. Rozměry dle explantátu, pouze nemocní s cirhózou.

| | Počet | Medián [mm] | Průměr [mm] | SD |
|---|---|---|---|---|
| Bez recidivy | 243 | 41,4 | 36 | 26,5 |
| S recidivou | 29 | 69,4 | 55 | 44,7 |

Tabulka 11: Součet velikostí všech ložisek HCC v cirhóze, dle explantátu. Medián obou skupin je výrazně statisticky odlišný, p< 0,0001.




Graf 9: ROC křivka největšího ložiska. Proměnná – recidiva HCC, AUC 0,744, p< 0,0001, asociované kritérium HCC > 26 mm, senzitivita 86,2%, specificita 52,7%

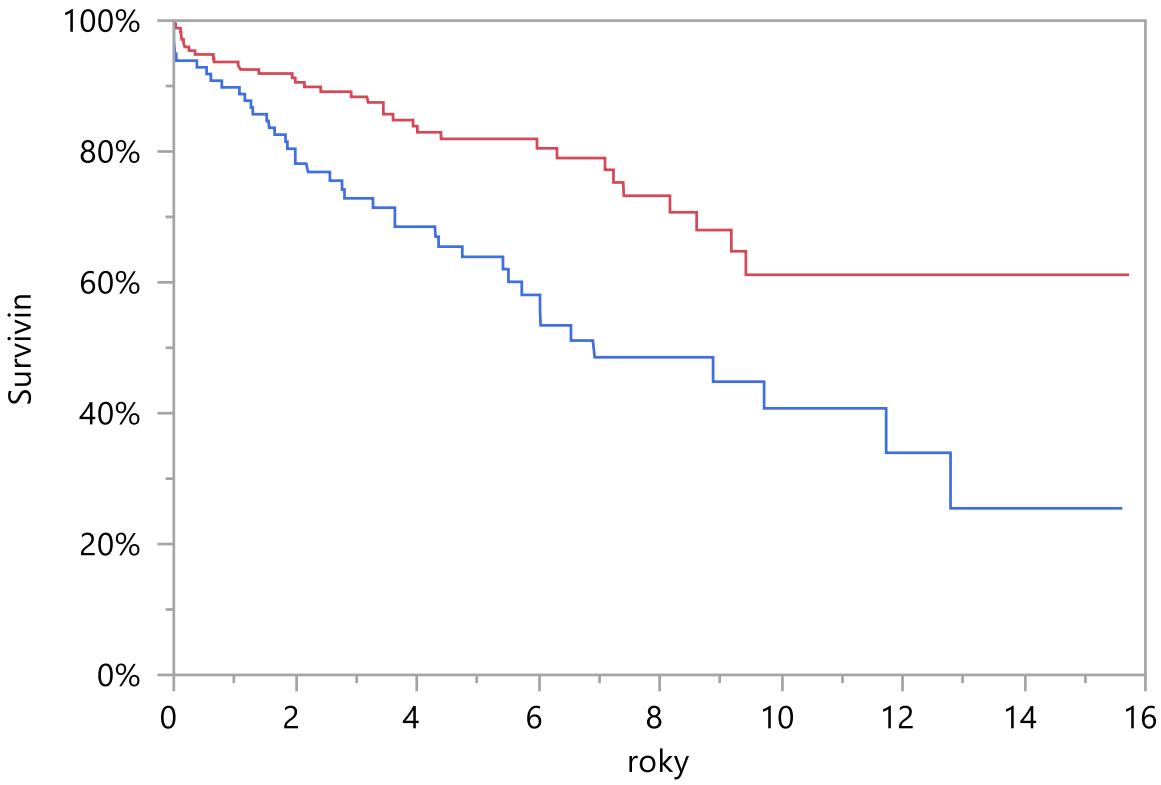
## Milánská kritéria v souboru IKEM

Kritéria jsou platná pouze pro nemocné s cirhózou jater [8] [116]. 5ti leté přežití při dodržení těchto kritérií uvádí literatura okolo 70% při 15% recidivě. Tabulka 12 a graf 10 ukazuje data celkového přežití v našem souboru. Celkově bylo přežití 5 let u nemocných splňujících tato kritéria 82%, u nemocných mimo milánská kritéria 64% Rozdíl je statisticky významný, p= 0,0003. Zajímavé srovnání ukazuje, že při vyloučení tzv. incidentalomů ze statistiky, výsledek pětiletého celkového přežití je prakticky beze změny – 83,7%

Recurrence-free survival (RFS) popisuje na stejném souboru tabulka 13 a graf 11. Rozdíl mezi oběma skupinami je markantní a popisuje pouze úmrtí na rekurenci hepatocelulárního karcinomu u nemocných splňujících nebo nesplňujících milínská kritéria. Rozdíl je opět statisticky významný (p=0,0004) a nemocní Milan-in měli RFS 5 let 94,2%, což potvrzuje vysokou úspěšnost transplantační léčby u HCC, za podmínek, že diagnóza byla provedena včas (BCLC-A) a nemocný splňoval další (obecná) transplantační kritéria a mohl podstoupit tuto léčbu. Pouze 5,8% nemocných zemřelo na recidivu HCC do 5 let při splnění Milan-in.

| 15 let (2004-2018) | Úmrtí | Žije |
|---|---|---|
| Milan-in | 35 | 139 |
| Milan-out | 42 | 56 |
| Celkem | 77 | 195 |

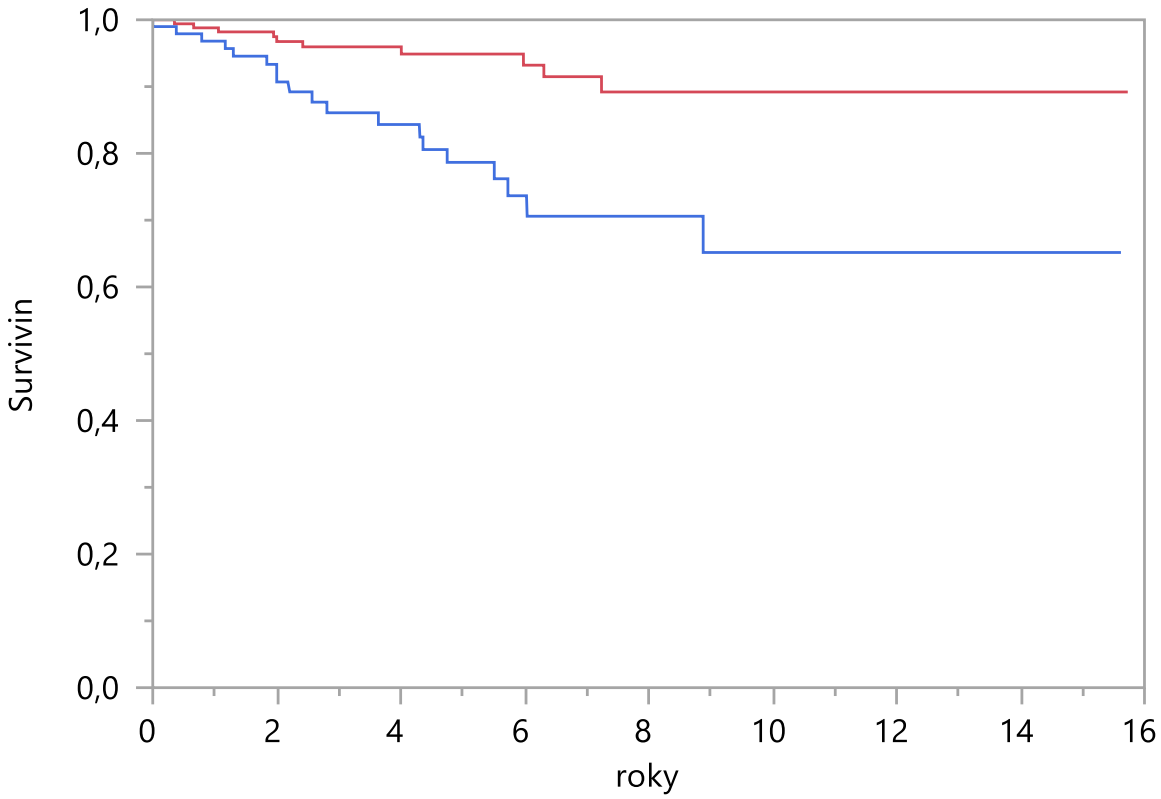
Tabulka 12: Milánská kritéria – celkové přežití (OS), pouze nemocní s cirhózou, statisticky významné, p=0,0003, dle explantátu.




Graf 10: Milánská kritéria – celkové přežití (OS), pouze nemocní s cirhózou. Červená křivka Milan-in, modrá křivka Milan-out.

| 15 let (2004-2018) | Úmrtí na HCC | Bez úmrtí na recidivu HCC |
|---|---|---|
| Milan-in | 10 | 164 |
| Milan-out | 19 | 79 |
| Celkem | 29 | 243 |

Tabulka 13: Milánská kritéria – recurrence-free survival, pouze nemocní s cirhózou, statisticky významné, p=0,0004, dle explantátu.




Graf 11: Milánská kritéria – recurrence-free survival, pouze nemocní s cirhózou. Červená křivka Milan-in, modrá křivka Milan-out. 5 let RFS 94,2 %

Důležité je vzít v úvahu, že nemocným cirhotikům s HCC které nezařadíme na čekací listinu TX jater, můžeme doporučit pouze nekurativní léčbu. Resekce jater – jako jediná další kurativní léčba – je obvykle u této skupiny nemocných kontraindikována v souvislosti s pokročilostí základní choroby. Nemocní většinou mají již přítomnou portální hypertenzi a mají pokročilejší funkční stádium cirhózy Child-Pugh B nebo C. Nemocní vyřazení z transplantační léčby jsou léčeni buď lokoregionální nebo onkologickou léčbou. Medián přežití s tč. nejúspěšnější takovou léčbou – TACE – je pouze 2,5 roku. S onkologickou pak pouze v řádu několika měsíců (Sorafenib má OS cca 10,7 měsíců, Lenvatinib 13,6 měsíců) [98]. Transplantační léčba je tudíž preferovanou léčbou. Současné rozhodování o vhodnosti této léčby je ale závislé převážně na morfometrických kritériích (mm a počet ložisek). Výše prezentované naše výsledky jsou data získaná z explantátu. V klinické praxi se rozhodujeme

podle zobrazovacích metod, nejčastěji MRI s hepatospecifickou kontrastní látkou (např. Primovist, Multihance apod) nebo podle CT (s kontrastem). Otázkou je, jak v našem souboru odpovídají data naměřená před transplantací (zobrazovací metody) s těmi získanými z explantátu. Korelace výsledků zobrazení s finálním patologickým nálezem je uvedena v tabulce 14.

Nemocní s HCC, kteří byli diagnostikováni podle zobrazovacích metod jako Milan-in, měli recidivu v 6,7% (14/208), naopak, ti, kteří byli již před transplantací podle zobrazení Milan-out, měli recidivu v 23,4% (15/64). Rozdíl je statisticky významný ($p<0,001$). Významné také ale je, že byl přítomen vysoký počet těch, kteří byli v zobrazení Milan-in, ale ve finálním patologickém nálezu milánská kritéria přesahovali. Celkem v 21% se nález lišil (44:164, resp. 44/208) a u nich se také lišilo riziko recidivy HCC. Odpovídal-li nález v explantátu milánským kritériím před transplantaci (zobrazení), pak byla recidiva pouhých 4,9%. Ale v případě diskrepance narostla na 13,6%. Lze tímto předpokládat, že dochází k nedostatečné spolehlivosti nebo využití zobrazovacích metod (1 z 5ti nemocných je falešně Milan-in). Můžeme spekulovat o příčinách. Možnosti zobrazení nepochybně prodělaly za 15 let našeho sledovacího období kvalitativní vývoj. Důležitá bude také doba od posledního zobrazení k transplantaci, resp. doba pravidelného intervalu mezi kontrolami, tj. nelze než zdůraznit nutnost pravidelného kvalitního zobrazování cirhotických jater a jater s HCC na WL v přesně daných intervalech. V IKEM v posledních letech mají všichni nemocní s HCC každé 3 měsíce CT jater.

Přesto lze ale předpokládat, že nejspíše existují nějaké další významné faktory ovlivňující riziko recidivy.

| Zobrazení versus explantát | Bez recidivy | Recidiva | N (100%) |
|---|---|---|---|
| Zobrazení Milan-in<br>explantát Milan-in | 156<br>(95,1%) | 8<br>(4.9%) | 164 |
| Zobrazení Milan-in<br>explantát Milan-out | 38<br>(86,4%) | 6<br>(13,6%) | 44 |
| Zobrazení Milan-out<br>explantát Milan-in | 5<br>(71,4%) | 2<br>(28,6%) | 7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zobrazení Milan-out<br>explantát Milan-out | 44<br>(77,2%) | 13<br>(22,8%) | 57 |
| N | 243 | 29 | 272 |

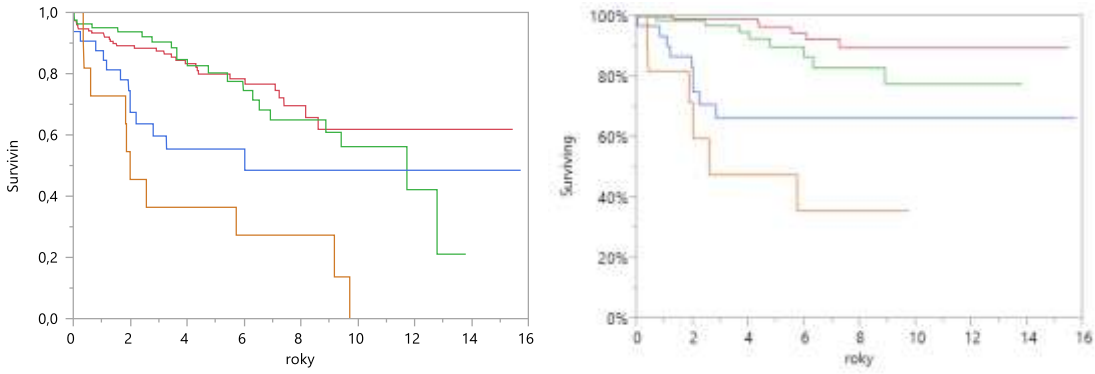
Tabulka 14: Recurrence free survival. Zobrazení versus explantát podle milánských kritérií. Cirhotici. Pouze velikost a počet ložiska (-ek) bez ohledu na další možné faktory ovlivňující recidivu.

## Alfa-fetoprotein (AFP)

Výsledky celkového přežití podle hodnot AFP jsou uvedeny v tabulce 15, Kaplan-Meier křivka následně v grafu 12. Hladiny AFP byly rozděleny z praktických důvodů do 4 skupin: pod 10 ng/ml, 10-99 ng/ml, 100-999 ng/ml a nad 1000 ng/ml. Celkové přežití u prvních dvou skupin (do 99 ng/ml) oproti skupině 3 a 4 (100 ng/ml a více) je výrazně statisticky významné (p=0,0001). Rozdíly jsou ještě výraznější, když porovnáme recurrence-free survival těchto skupin. Nejen, že porovnání skupiny 1+2 (červená a zelená) versus 3+4 (modrá a hnědá) je opět velmi statisticky významné (p<0,0001), ale RFS 5 a 10 let u skupiny pod 10 ng/ml je 96%, resp. 89%. RFS ukazuje tabulka 16 a graf 12.

| Alfa-fetoprotein [ng/ml] | OS 5 let [%] | OS 10 let [%] |
|---|---|---|
| < 10 | 80 | 62 |
| 10-99 | 80 | 56 |
| 100-999 | 55 | 48 |
| >1000 | 36 | 0 |

Tabulka 15: Celkové přežití (OS) v závislosti na AFP. Pouze cirhóza. Bez ohledu na jakákoli další kritéria, vč. velikosti nebo počtu ložisek apod.




Graf 12: Celkové přežití (OS, vlevo) a RFS (vpravo) v závislosti na AFP. Pouze cirhóza. Bez ohledu na jakákoli další kritéria, vč. velikosti nebo počtu ložisek apod. Červená linka AFP < 10 ng/ml, zelená 10-99 ng/ml, modrá 100-999 ng/ml a hnědá > 1000 ng/ml.

| Alfa-fetoprotein [ng/ml] | OS 5 let [%] | OS 10 let [%] |
|---|---|---|
| < 10 | 96 | 89 |
| 10-99 | 89 | 78 |
| 100-999 | 66 | 66 |
| >1000 | 47 | 35 |

Tabulka 16: RFS v závislosti na hodnotách AFP. Nemocní s cirhózou, Bez ohledu na další možná kritéria.

Na význam vlivu alfa-fetoproteinu se můžeme podívat také z jiného úhlu. Při jakých hodnotách AFP je přítomna pravděpodobnost 5ti letého přežití 70%, resp. 75% nebo dokonce 80% v souboru IKEM? Opět bez ohledu na jakékoli další faktory. Výsledky jsou v tabulce 17. Zajímavé je, že ani s hodnotami AFP okolo 1 ng/ml (bez ohledu na jakákoli další kritéria) nedosahuje OS nad 80%, což znamená existenci nějakého dalšího rizikového faktoru mimo AFP.

Dále hodnoty mezi 100 – 300 ng/ml již významně snižují pravděpodobnost celkového přežití. V klinické praxi se s hodnotami nad 100 ng/ml setkáváme u HCC často.

Graf 13 zobrazuje ROC křivku podle hodnoty AFP u cirhotiků. Cut-off point je již u hodnot AFP 58 ng/ml (senzitivita 62%, specificita 86%, AUC 0,738), což svědčí pro přesto

důležitou roli AFP jako prognostického biologického faktoru a to bez ohledu na morfometrická kritéria HCC v cirhóze.

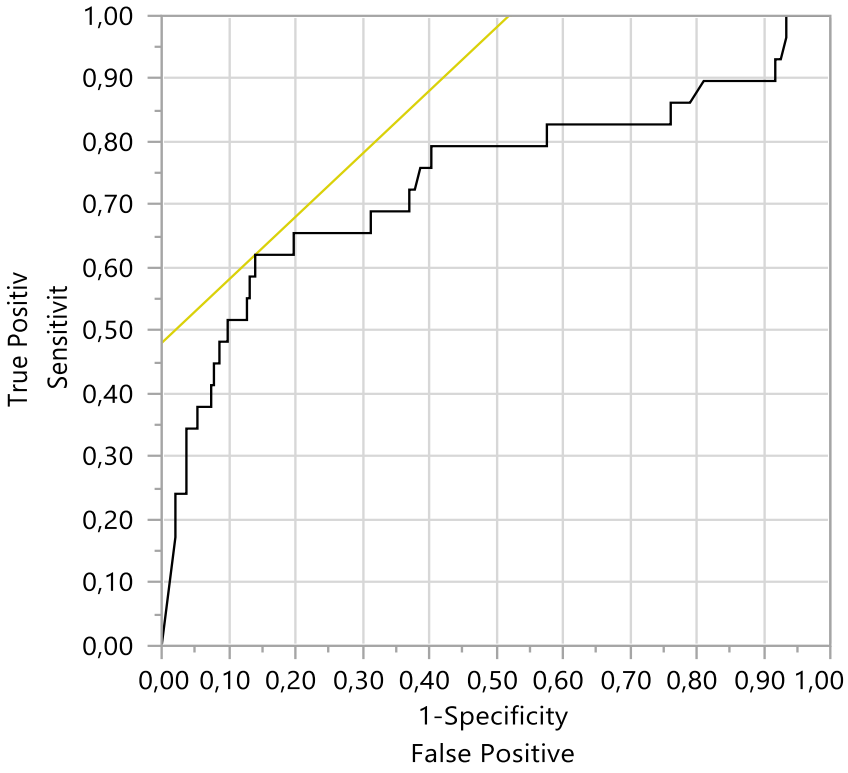
Tabulka 18 a graf 14 ukazují vliv AFP na OS a RFS u nemocných v milánských kritériích. U nemocných s AFP > 100 dosahuje OS 5 let přijatelných 70,5%, RFS 75-80% Pro podrobnější dělení podle různých hodnot AFP a jejich příslušné statistické zpracování nemáme dostatek dat. AFP jako spojitá veličina nemá vliv na celkové přežívání u Milan-in nemocných (35 úmrtí/174 nemocných po TX, Prob>ChiSq 0,211). Dále AFP jako spojitá veličina nemá v našem souboru statisticky prokazatelný vliv ani na recidivu HCC u Milan-in nemocných (10 recidiv/174 nemocných, Prob > ChiSq 0,058). Znamená-to, že u nemocných v milánských kritériích nemáme solidní argument na omezení indikace podle hodnoty AFP. Jinak řečeno, u Milan-in nejspíše můžeme transplantovat i při vyšších AFP. V praxi takových hypotetických nemocných (Milan-in + AFP > 1000 ng/ml) bude dle klinické zkušenosti velmi málo.

Podle některých autorů, je u cirhotiků (bez ohledu na milánská kritéria) také důležitá kritická hodnota AFP 400 ng/ml [37]. V souboru IKEM měli nemocní s cirhózou a AFP > 400 celkové pětileté přežívání pouze 37%. Viz graf 15.

Můžeme zde uzavřít: Hodnota alfa-fetoproteinu před transplantací je významným faktorem v OS a RFS u nemocných transplantovaných pro HCC.

| AFP [ng/ml] | OS [roky] | Prob.survival [%] |
|---|---|---|
| 1 | 5 | 79 |
| 2 | 5 | 79 |
| 130 | 5 | 75 |
| 290 | 5 | 70 |

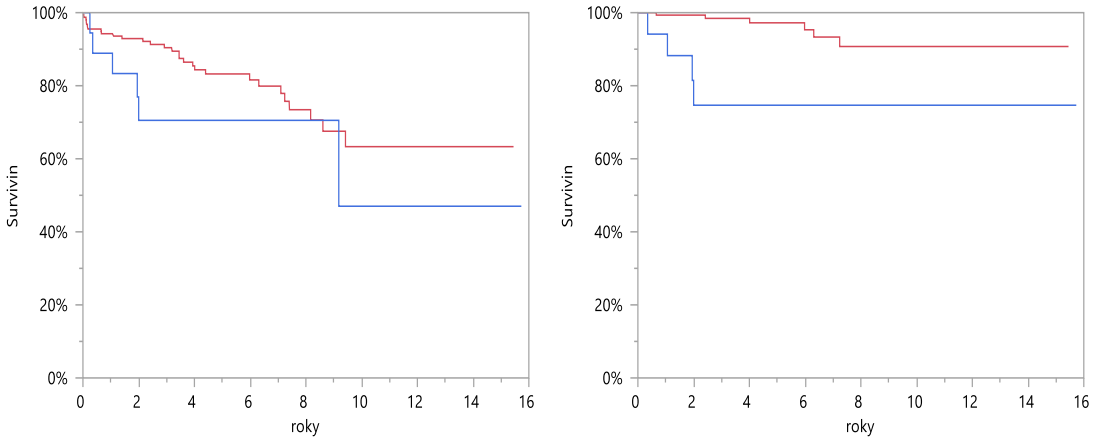
Tabulka 17: 5ti leté celkové přežití 70, 75 a 80%. Cirhóza pouze.



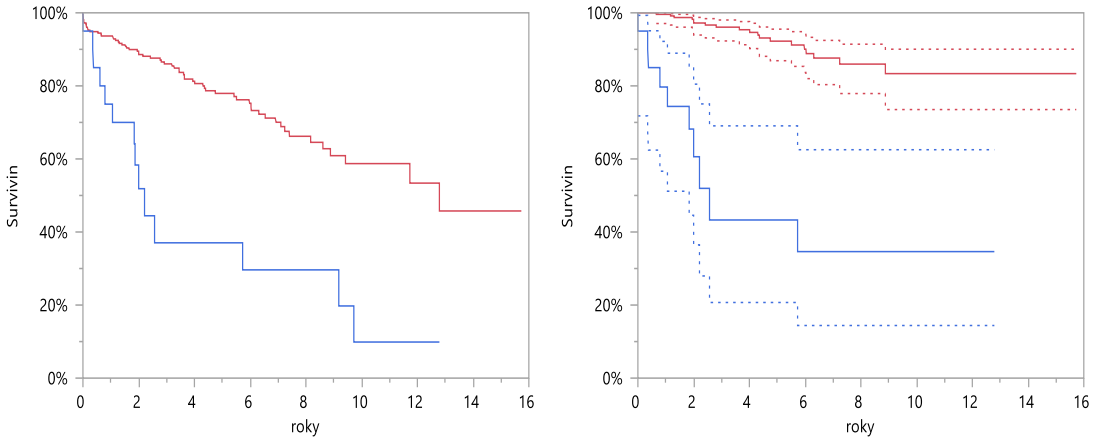

Graf 13: ROC křivka dle hodnoty AFP. Recidiva versus non-recidiva.

| Hodnoty AFP [ng/ml] | OS [%] | RFS [%] |
|---|---|---|
| <100 | 83,2 | 97,2 |
| >100 | 70,5 | 74,7 |

Tabulka 18: OS u Milan-in v závislosti na AFP.




Graf 14: OS vlevo a RFS vpravo u nemocných splňujících milánská kritéria v závislosti na hodnotách AFP < 100 ng/ml (červená linka) versus AFP > 100 ng /ml (modrá linka) u cirhotiků. Pro přesnější rozdělení dle dalších hodnot AFP nemáme dostatek dat.




Graf 15: OS a RFS u nemocných s cirhózou v závislosti na hodnotě AFP 400 ng/ml. Modrá křivka AFP > 400 ng/ml, červená ≤ 400 ng/ml. Rozdíl obou křivek je statisticky významný P< 0,0001.

## Angioinvaze HCC

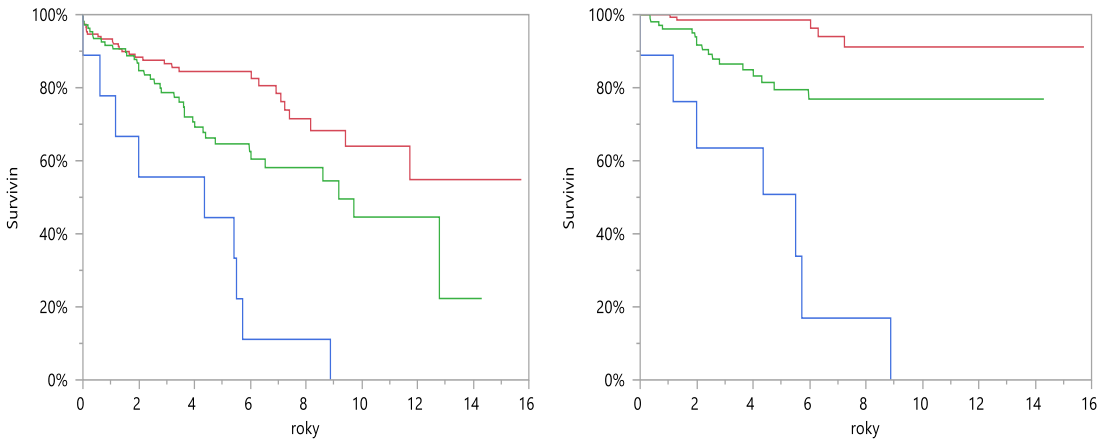
Invaze do jaterních cév je dalším faktorem v posuzování rizika rekurence HCC po transplantaci. Pro mikroangioinvazi (MVI) nemáme v současné době žádný spolehlivý marker či zobrazovací metodu před transplantací. Proto je důležité finální posouzení explantátu patologem a vyjádření se k mikroangioinvazi je důležitou součásti patologické zprávy. Makroangioinvazi (prorůstání od segmentálních větví a dále do větších cév, vč. kmene portální

žíly nebo lumen dolní duté žíly, někdy až do atria pravého srdce) jsme schopni zobrazit před transplantací.

Makroangioinvazi považujeme za výrazně rizikový faktor a v případě jejího zobrazení (CT, MRI, sonografie) před transplantací se jedná o přímou kontraindikaci transplantaci a důvod event. vyřazení z čekací listiny u již zařazeného nemocného pro progresi nádoru. Vyloučení prorůstání HCC do velké cévy v játrech je jedním z důvodů pravidelných CT u nemocných z WL. Diskuze se vede o důležitosti a prognóze invaze na úrovni segmentálních žil. V našem souboru na jemnější rozlišení (MVI –> segmentální větve VP –> LPV/RPV/kmen) nemáme data. Za makroangioinvazi považujeme zde invazi (do lumen portální nebo jaterní žíly) popisovanou před transplantací na CT nebo MR. Komprese cévy v parenchymu jater zvenku se jako makroangioinvaze nepočítá.

Graf 16 a tabulka 19 popisují celkové přežití, resp. recurrence-free survival u nemocných podle angioinvaze u nemocných s cirhózou. Rozdíly mezi třemi situacemi – bez angioinvaze, s mikroangioinvazi (MVI) a s makroangioinvazí ve finálním explantátu jsou navzájem statisticky významné. Důležité je srovnání OS a RFS u nemocných s makroangioinvazí – zemřelo všech 9 pacientů, z toho 7 na rekurenci HCC, nikdo se nedožil konce 9. roku po TX.

Podobný výsledek nalézáme u necirhotických neresekabilních nemocných transplantovaných pro HCC – makroinvazi měli v explantátu 3 nemocní (n=11) a z nich 2 (66%) zemřeli na recidivu HCC.



Graf 16: Angioinvaze HCC: Celkové přežití (OS) u cirhotiků (vlevo) a recurrence-free survival (vpravo). Bez angioinvaze (1, červená linka), s mikroangioinvazí (2, zelená) a s makroinvazí (3, modrá) v explantátu. Rozdíly OS jsou statisticky významné: 1 ku 2: p=0,0134, 1 ku 3: p=0,0012 a 1 ku 3: p<0,0001. Bez ohledu na jakákoli další kritéria. Rozdíly v RFS jsou také statisticky významné (1 ku 3 p<0,0011).

| Explantát | OS (15 let) | RFS (15 let) | N |
|---|---|---|---|
| Není angioinvaze | 30 | 5 | 150 |
| Mikroangioinvaze | 38 | 17 | 107 |
| makroangioinvaze | 9 | 7 | 9 |

Tabulka 19: Angioinvaze HCC v explantátu, nemocní s cirhózou za 15 let sledování.

## HCC prokázán mimo játra

Extrahepatální přítomnost ložisek HCC prokázaná před transplantací je jasnou kontraindikací výkonu. Přesto se výjimečně u některých nemocných zjistí během operace prorůstání tumoru do okolí, do bránice, objeví se metastáza do abdominálního tuku a podobně. Že se jedná o nepříznivý prognostický faktor, vyplývá i z našich celkem omezených dat, celkem byl tento jev pozorován u 5ti nemocných (cirhotici) za 15 let, z nich 2 pacienti měli po transplantaci recidivu HCC (40%) a 3 nemocní žijí bez recidivy (60%).

## Vliv gradingu HCC

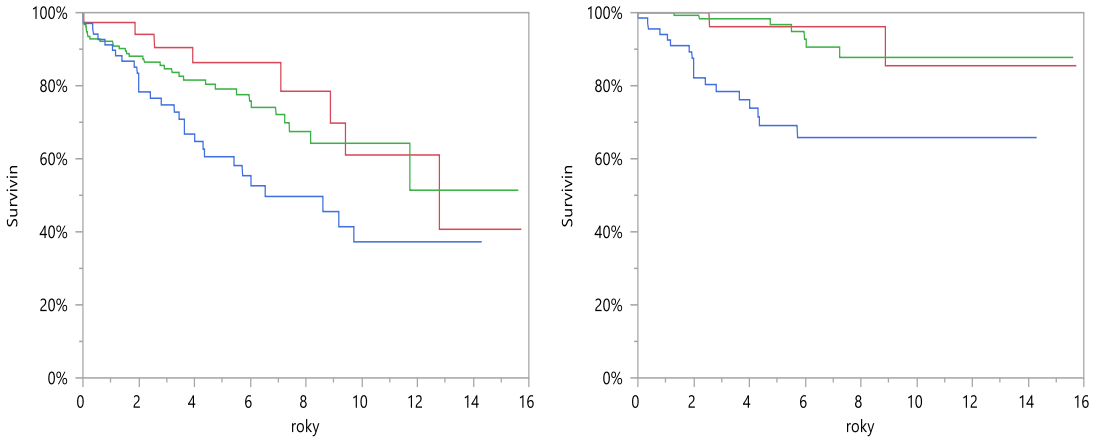
Že diferenciace tumoru má vliv na prognózu HCC po transplantaci jsme popisovali již v úvodu. Grade 3. (špatně diferencovaný HCC) má dle tzv. torontských kritérií horší prognózu. Naše výsledky popisuje tabulka 20 a graf 17. Špatně diferencované HCC mají statisticky významně horší riziko úmrtí na rekurenci HCC a horší celkové přežití. Diferenciace HCC je i dle našeho souboru prognosticky negativní faktor. Hlavním problémem zde je absence znalosti gradingu HCC před transplantací. Důvodem je, že naprostá většina diagnóz je prováděna radiologicky a ložiska HCC v terénu cirhotických jater se v praxi již téměř nikdy nebioptují.

Přirozeným krokem by zde bylo začít provádět cílené biopsie všech ložisek HCC. Jedná se ale o invazivní výkon u nemocného s cirhotickými játry, často dekompenzovanými s ascitem. Pomineme-li technické otázky vlastního výkonu, tak není bez možných komplikací: bolest, krvácení a seeding nádoru extrahepatálně (napr. ascites, průběh bioptického kanálu v játrech, povrch jater a místo vpichu).

Zejména není zcela jasné, jak dobře koreluje grading z biopsie a grading výsledného explantátu. Bioptické vzorky nejsou velké a tumory nejsou homogenní. Naší snahou bylo získat data o výsledcích biopsií z HCC před transplantací, event. z výsledků biopsií u nemocných s jiným operačním zákrokem, například z resekcí jater pro HCC v IKEM. Tedy tam, kde je možné porovnávat předoperační biopsii s finálním zhodnocením resekátu patologem. Počty nemocných se známým výsledkem (explantát nebo resekát) a počty biopsií jsou v databázi IKEM zcela nedostatečné k nějakému hodnotitelnému statistickému závěru.

| Diferenciace | Zemřeli % | Žijí % | OS 5 let % | OS 10 let % |
|---|---|---|---|---|
| Dobře diff (Grade I) | 8 | 29 | 86 | 61 |
| Středně diff (Grade II) | 35 | 118 | 79 | 64 |
| Špatně diff (Grade III) | 30 | 38 | 60 | 37 |
| Celkem | 73 | 185 | | |

Tabulka 20: Celkové přežití podle diferenciace tumoru v explantátu. Pouze cirhóza. Statistika: p= 0,01 (I+II versus III).

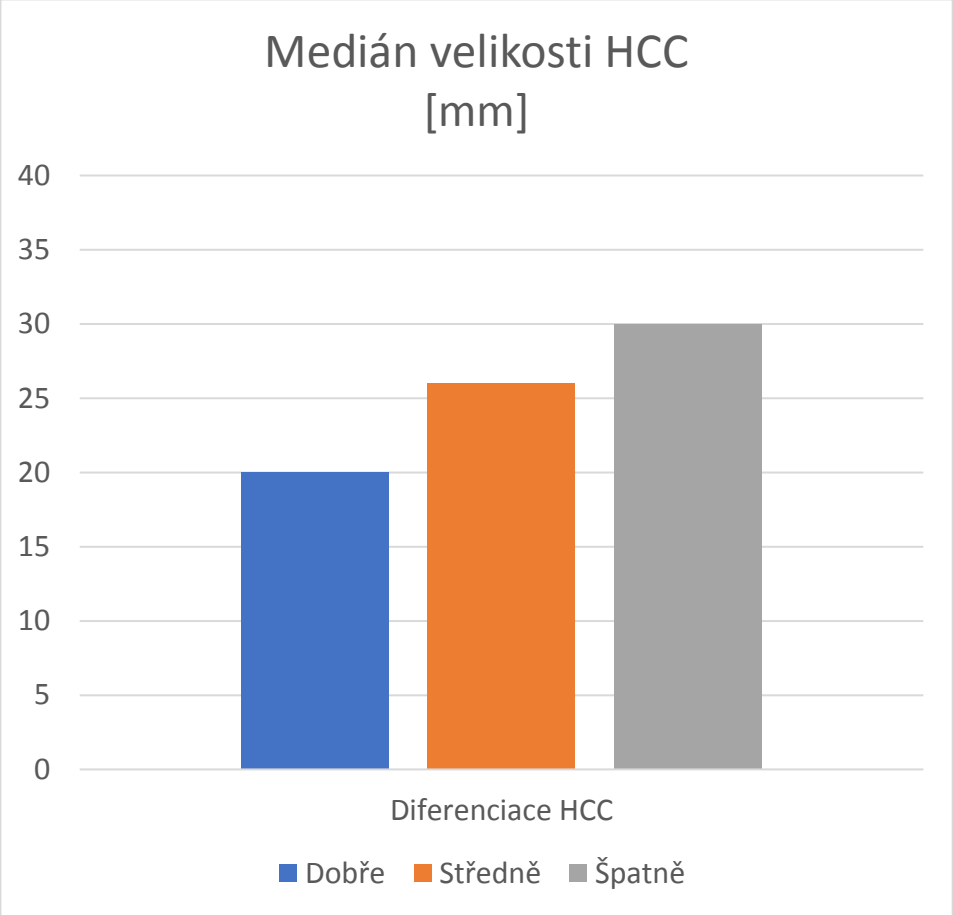



Graf 17: Grading HCC, celkové přežití (vlevo) a recurrence-free survival (vpravo). Dobře (červená linka), středně (zelená) a špatně (modrá) diferencovaný HCC v explantátu, pouze v terénu cirhózy. Bez ohledu na jakákoli další kritéria, vč. velikosti či počtu ložisek, AFP apod. Statistika RFS : grade I+II versus III p<0,001.

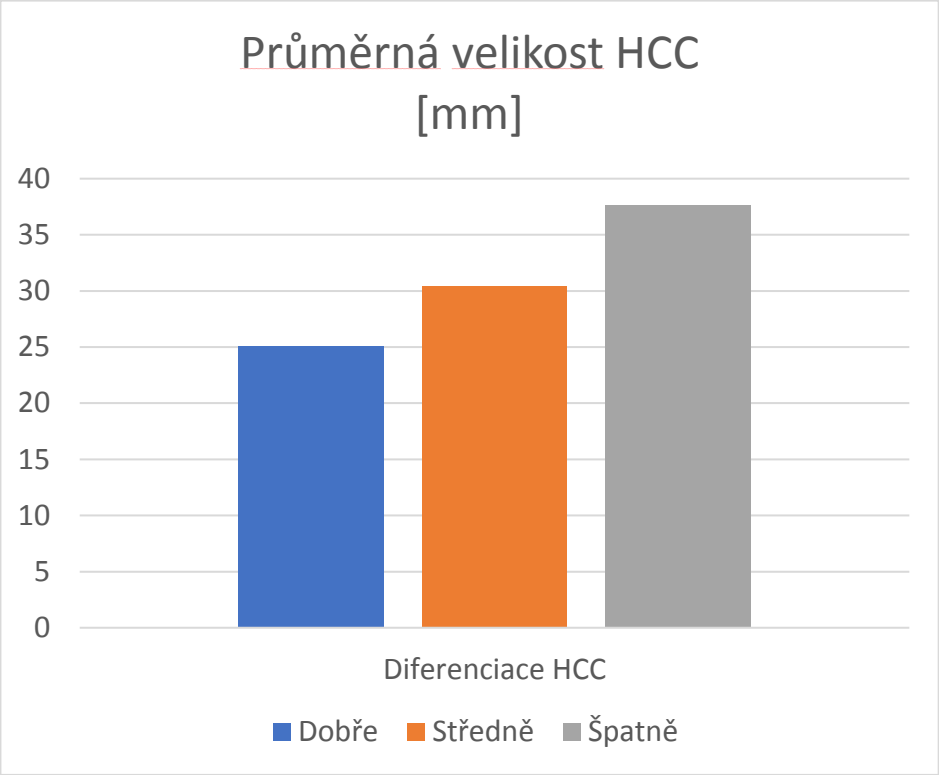
S otázkou významu diferenciace tumoru souvisí také otázka možné závislosti mezi velikostí HCC a jeho diferenciací. Výsledky jsou popsány v tabulce 21 a grafu 18 a 19. Rozdíl v mediánu je statisticky významný (p=0,01), tj. větší nádory bývají hůře diferencované, resp. špatně diferencované HCC bývají většími ložisky. Existuje tudíž závislost mezi velikostí HCC a jeho gradingem.

| Histologie (diferenciace HCC) | Medián mm | Průměrná velikost mm |
|---|---|---|
| Dobře | 20 | 25,1 |
| Středně | 26 | 30,4 |
| Špatně | 30 | 37,6 |

Tabulka 21: Vztah gradingu HCC z explantátu a velikosti tumoru. Cirhóza.




Graf 18: Závislost mezi velikostí a diferenciací HCC – medián velikosti v mm (pouze nemocní s cirhózou).

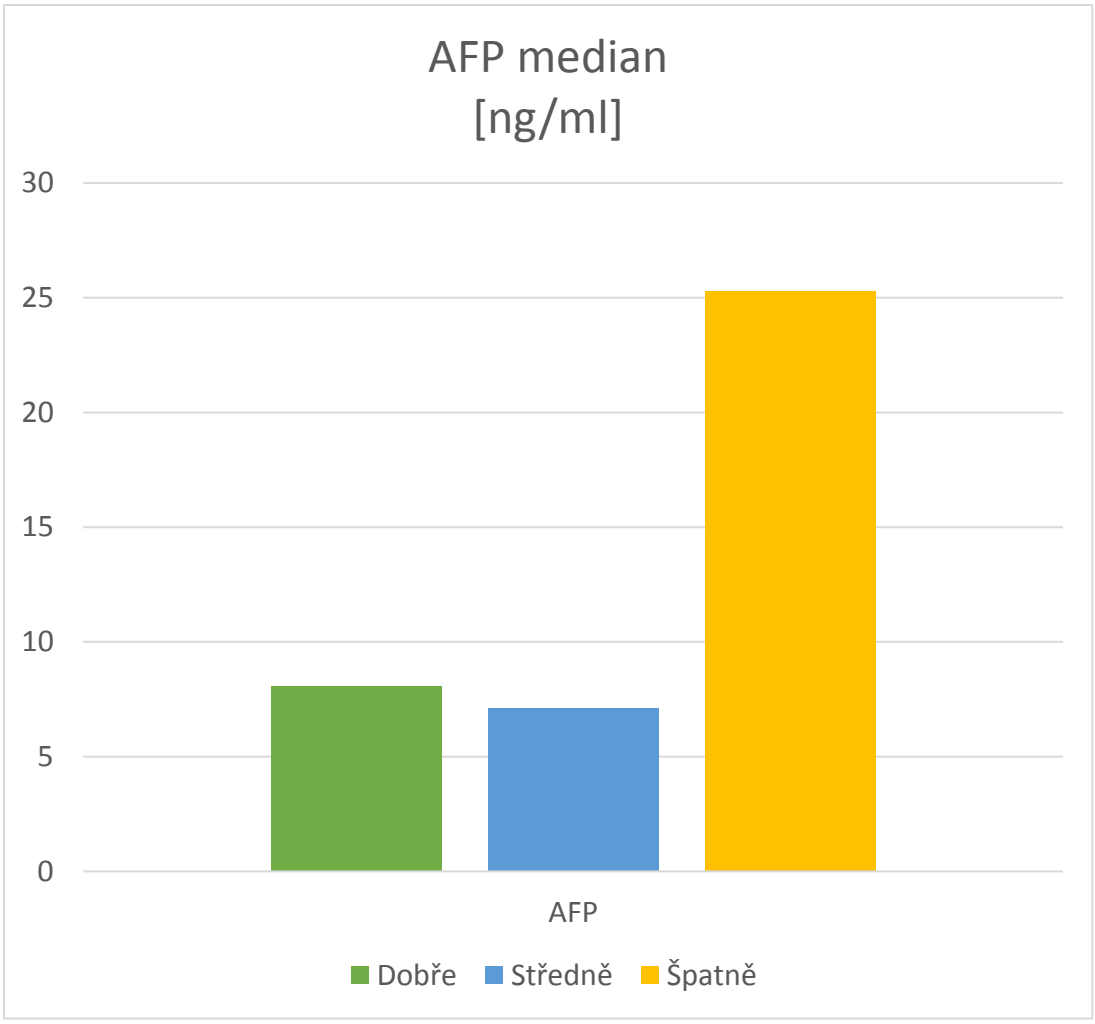



Graf 19: Závislost mezi velikostí a diferenciací HCC – průměrná velikost v mm (pouze nemocní s cirhózou).

Následnou otázkou je, zda existuje závislost mezi AFP a diferenciací hepatocelulárního karcinomu. Ze souboru IKEM jasně vyplývá, že tato závislost existuje ve vztahu mezi dobře a středně diferencovanými HCC na jedné straně a špatně diferencovanými na straně druhé. Výsledky shrnuje graf 20. Hodnoty AFP shrnuje tabulka 22.

| Diferenciace HCC | Dobře | Středně | Špatně |
|---|---|---|---|
| AFP [ng/ml] | 8,1 | 7,1 | 25,3 |

Tabulka 22: Závislost hodnoty AFP na diferenciaci. Cirhóza. Explantát.




Graf 20: Závislost hodnoty AFP na diferenciaci. Cirhóza. Explantát.

Další významnou otázkou je vztah mezi diferenciací HCC a vaskulární invazí. Je možné, že špatně diferencované (grade III) mají vyšší riziko prorůstání do jaterních cév? V našem souboru dopadly skutečně dle předpokladu nejlépe dobře diferencované HCC. Většina byla bez angioinvaze. Také většina středně diferencovaných byla buď bez angioinvaze nebo s mikroangioinvazí (MVI). Nejhůře dopadly špatně diferencované HCC, 2/3 všech explantátů z makroinvazí bylo z této skupiny a polovina měla mikroinvazi. Výsledky shrnuje tabulka 23. Závislost angioinvaze a gradingu dle našich výsledků existuje.

| N | Grade I | Grade II | Grade III | N |
|---|---|---|---|---|
| Bez angioinvaze | 28 (20,3%) | 94 (68,1%) | 16 (11,6%) | 138 |
| Mikroangioinvaze | 5 (4,8%) | 54 (51.4%) | 46 (43.8%) | 105 |
| Makroangioinvaze | 1 (11,1%) | 2 (22,52%) | 6 (66.75%) | 9 |
| Celkem | 34 | 150 | 68 | 252 |

Tabulka 23: Vztah gradingu a invaze do jaterních cév. Cirhóza pouze. Explantát.

## Vliv TACE na recidivu HCC

Řada nemocných podstoupí transarteriální chemoembolizaci před transplantací. Buď v rámci úspěšného downstagingu před transplantací nebo bridgingu v době na čekací listině. Následující data zahrnují pouze nemocné, u kterých došlo po TACE k transplantaci a ne ty nemocné, kde downstaging nevedl k zmenšení rozsahu HCC a pacienti následně nebyli vůbec transplantováni. Nebyli také započítáni nemocní s incidentalomy (n=52) a nemocní bez cirhózy (n=14). Za uvedené období byla TACE provedena u 105 následně transplantovaných nemocných a dalších 115 nemocných nemělo žádnou takovou léčbu, celek n = 220 pacientů.

Množství provedených TACE nebylo v námi sledovaném období stejné, počty narůstaly zejména v posledních letech. U několika málo nemocných byla provedena RFA, zejm. z počátku sledovaného období. Protože se jedná o lokoregionální léčbu před TX, započítáváme tyto nemocné do jedné skupiny s TACE. Statisticky tuto malou skupinu nelze zpracovat samostatně.

Je důležité také zmínit, že obě klinické skupiny pacientů (TACE a non-TACE) nelze zcela přímo porovnávat, protože indikací k výkonu je rozsah HCC, který u non-TACE skupiny je z definice menší. Také downstaging se provádí u pokročilejší skupiny cirhotoků (Milan-out), než bridging (u nemocných Milan-in). Vliv provedeného výkonu na následnou recidivu HCC a celkové přežití je tudíž komplikovaný. Dalším faktorem, který může hrát roli je výše zmíněná doba čekání na WL. Průměrná doba na WL v IKEM byla za sledované období ale pod 6 měsíců. Výsledky shrnují následující tabulky 24-26 .

Nálezy nejsou statisticky významné. Rozdíly a počty nemocných jsou příliš malé (do konce roku 2018). Nicméně lze (zatím provizorně, než budou k dispozici další data) postulovat předběžnou hypotézu, že je recidiva HCC je pravděpodobně nejčastější u nemocných bez TACE, dále s downstagingem a nejmenší počet recidiv mají nemocní s bridgingem. V letech 2019 a 2020 – mimo sledované období této práce – se TACE provádí přibližně u 50% nemocných na WL, takže dostatečné počty nemocných nám umožní lepší zpracování.

Zajímavý je také efekt zákroku TACE na radiologický nález. Každý nemocný po provedeném TACE má provedeno za 1 měsíc kontrolní CT jater s podáním kontrastní látky. Úspěšnost zákroku lze hodnotit sycením tumorózní tkáně v arteriální fázi CT. Úspěšné destruované tumory se v této fázi nesytí. Teoreticky lze předpokládat, že existuje závislost mezi mírou destrukce, posouzené dle sycení, resp. avaskulární nekrózy měsíc poté, a rizikem rekurence HCC. Efekt lze radiologicky hodnotit pouze semikvantitativně, např. dle námi zvolené klasifikace. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce 27. Nepodařilo se prokázat žádnou statistickou významnost mezi jednotlivými kategoriemi.

| Rok | Non-TACE | TACE | N |
|---|---|---|---|
| 2004-2008 | 40 (90,9%) | 4 (9,1%) | 44 |
| 2009-2013 | 57 (72,1%) | 22 (27,9%) | 79 |
| 2014 | 13 (48,1%) | 14 (51,9%) | 27 |
| 2015 | 12 (40,0%) | 18 (60,0%) | 30 |
| 2016 | 9 (37,5%) | 15 (62,5%) | 24 |
| 2017 | 18 (54,6%) | 15 (45,4%) | 33 |
| 2018 | 18 (51,4%) | 17 (48,6%) | 35 |
| N | 167 | 105 | 172 |

Tabulka 24: Množství TACE (RFA) provedené v IKEM podle období. V posledních letech podstoupí tento zákrok cca 50% kandidátů TX. Pouze cirhóza, vč. incidentalomů.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | Doba na WL [měsíce] | N |
|---|---|---|---|---|
| Bez TACE | 98 (85,2%) | 17 (14,8%) | 14,7 | 115 |
| TACE | 94 (89,5%) | 11 (10,5%) | 19,1 | 105 |
| N | 192 | 28 | - | 220 |

Tabulka 25: Recidiva HCC po provedeném TACE. Pouze nemocní s cirhózou. Není statisticky významné.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N |
|---|---|---|---|
| Bez TACE | 98 (85,2%) | 17 (14,8%) | 115 |
| TACE: Downstaging | 42 (87,2%) | 6 (12,5%) | 48 |
| TACE: Bridging | 52(91,2%) | 5 (8.8%) | 57 |
| N | 192 | 28 | 220 |

Tabulka 26: Recidiva HCC po TACE v rámci downstagingu nebo bridgingu. Pouze nemocní s cirhózou. Nález není statisticky významný.

| Nález na CT 1 měsíc po TACE | Bez recidivy | Recidiva HCC | Celkem |
|---|---|---|---|
| Nevíme, není kontrola | 14 (82,4%) | 3 (17,6%) | 17 |
| Není žádné sycení/HCC neviabilní | 42 (93,3%) | 3 (6,7%) | 45 |
| Výrazně menší/srpek/ <50% sycení | 28 (87,5%) | 4 (12,5%) | 32 |
| Zmenšeno (50 až <100%) | 5 (100%) | 0 | 5 |
| Beze změny | 5 (100%) | 0 | 5 |
| Růst tumoru | 0 | 1 (100%) | 1 |
| | 94 | 11 | 105 |

Tabulka 27. Efekt TACE na sycení kontrastní látkou v arteriální fázi CT 1 měsíc po zákroku. Nelze statisticky zhodnotit. Kategorie „Nevíme/ není kontrola“ znamená, že nemocný byl

transplantován do 1 měsíce po provedeném invazivním zákroku TACE a kontrolní CT už neproběhlo.

## Predikční modely recidivy HCC

Při statistickém zpracování jednotlivých faktorů rizika rekurence HCC po transplantaci u nemocných s cirhózou vychází jako nejvýraznější faktor přítomnost grade III oproti grade I+II. Riziko rekurence se zde zvyšuje 4,4x (95% konfidenční interval), zatímco změna AFP z <10 ng/ml na >1000 ng/ml zvyšuje riziko 2,2x. U největšího ložiska HCC zvyšuje každý cm riziko 1,6x.

Výsledky zdůrazňují význam biologických faktorů vedle morfometrie a zejména vliv diferenciace nádoru. Otázkou tedy je, zda je možné grading začlenit do indikačních kritérií k transplantaci jater v centru IKEM.

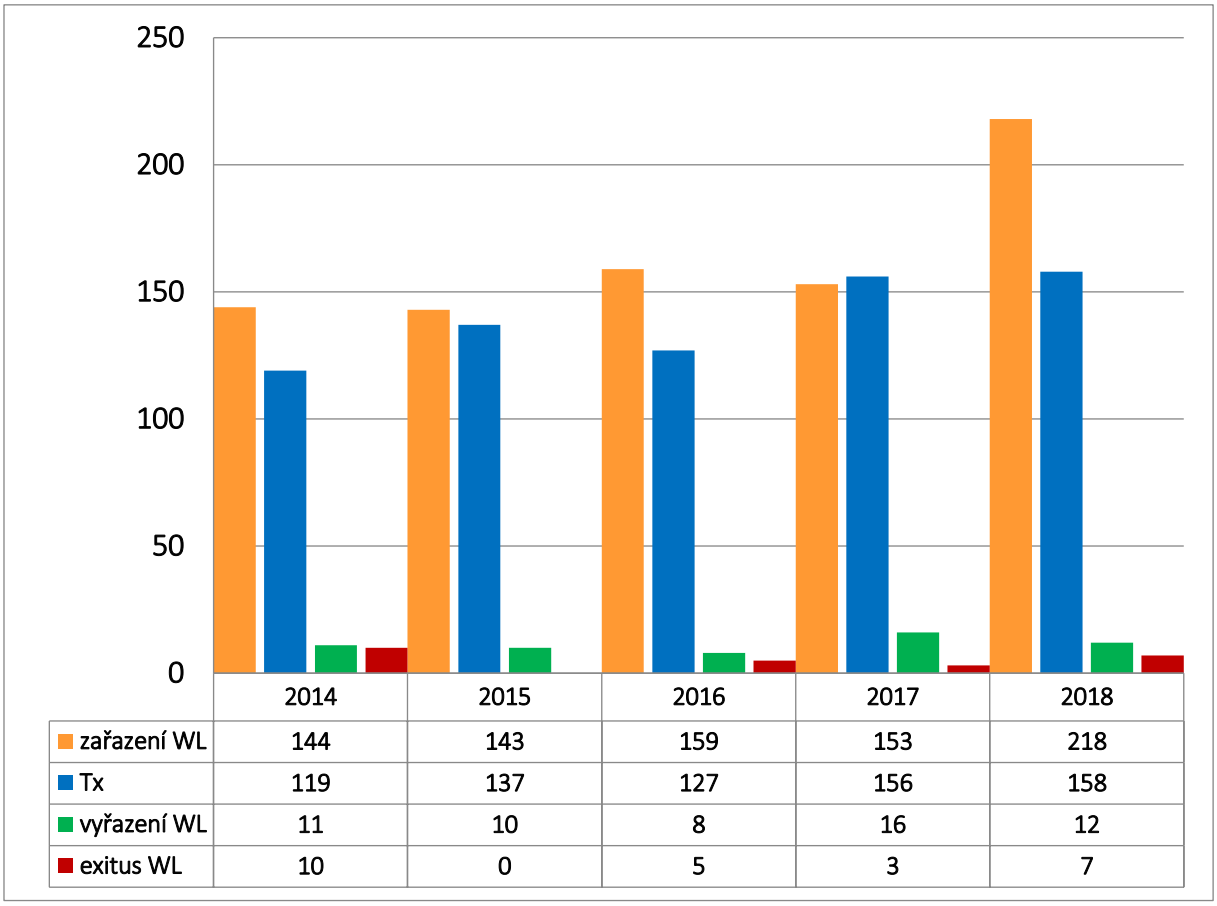
## Rozšíření indikačních kritérií a vliv na WL

Velmi důležitou otázkou je vliv rozšíření indikačních kritérií transplantace jater u hepatocelulárního karcinomu a vliv nárůstu počtu nemocných na čekací listině na ostatní zařazené nemocné. S každým dalším pacientem na WL se přirozeně prodlužuje doba čekání pro ostatní pacienty. Jedná se o možný závažný etický problém. V případě, že by docházelo k významnějšímu nárůstu čekací doby a tím k nárůstu mortality pacientů bez HCC na čekací listině, pak rozšíření kritérií pro nemocné s HCC vytváří nový a zásadní problém.

Obvyklé čekací doby na transplantaci v zahraničí jsou delší než v IKEM, někdy násobně. Doba na WL v IKEM je stále velmi krátká – aktivní doba čekání (od zařazení na WL po transplantaci jater) byla v našem sledovaném období (do roku 2018) v průměru pouhých 66,4 dnů (medián 42,5 dne) pro všechny krevní skupiny dohromady. Lze tudíž předpokládat, že zařazení dalších nemocných příliš neprodlouží čekání. Existují rozdíly v době čekání v jednotlivých krevních skupinách, ale takové podrobné dělení není předmětem této práce.

Dalším ukazatelem, který má důležitou roli v rozhodování o rozšíření jakýchkoli indikačních kritérií, je celková mortalita na čekací listině. Ve světových centrech bývá roční úmrtnost na WL 10-15%. Naše výsledky shrnuje graf 21. Za období posledních pěti let sledovaného období (2014-2018) zemřelo na čekací listině 25 nemocných z 817 zařazených,

tj. 3%  Můžeme uzavřít, že čekací listina transplantace jater IKEM má stále dostatečnou rezervu pro nábor dalších nemocných a riziko ohrožení stávajících pacientů je přijatelné. Ziskem by mělo být prodloužení života řady nemocných s HCC, kteří by jinak neměli možnost dostat kurativní léčbu.




| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|---|---|---|---|---|
| zařazení WL | 144 | 143 | 159 | 153 | 218 |
| Tx | 119 | 137 | 127 | 156 | 158 |
| vyřazení WL | 11 | 10 | 8 | 16 | 12 |
| exitus WL | 10 | 0 | 5 | 3 | 7 |

Graf 21: Počty transplantací a mortalita na WL IKEM v letech 2014-2018. Mortalita na WL byla pouhá 3%.

## HCC v necirhotických játrech

Většina předchozích dat a grafů se týkala pouze nemocných s játry ve stadiu cirhózy. Za sledované období bylo ale také transplantováno dalších 14 pacientů s HCC v necirhotických

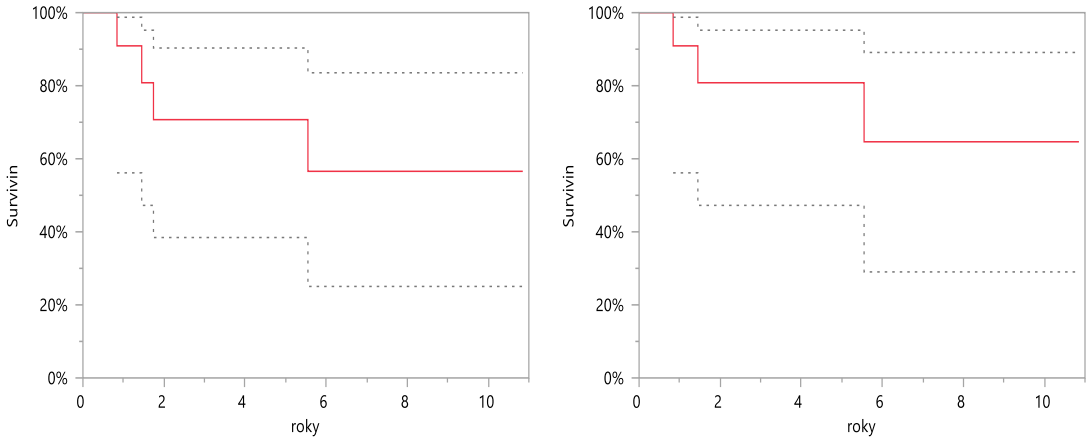
játrech. Z našeho pohledu se jedná o zcela jinou transplantační kategorii nemocných. Jejich počet byl bohužel velmi malý pro další statistické zpracování. Nicméně, nemocné lze rozdělit do dvou skupin – na ty, kteří byli původně indikováni jako cirhotičtí pacienti, ale patologické zpracování explantátu jater cirhózu nepotvrdilo (n= 3) a pak na ty, kteří byli primárně indikováni jako HCC v necirhotických játrech (n=11).

Pro necirhotická játra neplatí milánská kritéria, kontraindikací zde není rozsah tumoru v játrech, ani počet ložisek, ale pouze přítomnost makrovaskulární invaze a extrahepatálního rozsevu HCC [23], [113]. Rizikovým faktorem je také přítomnost zvětšených lymfatických uzlin. Výsledky shrnuje tabulka 28 a graf 22. Také je nutné vzít v úvahu, že pro necirhotická játra s HCC je kurativní metodou 1. volby resekce jater. Transplantace bývá zvažována až při nemožnosti resekovat, obvykle pro rozsah postižení nádorem, nebo jako salvage zákrok při recidivě HCC po resekci.

Všichni necirhotičtí nemocní s HCC, kteří byli v explantátu v kategorii Milan-in, byli původně indikováni jako cirhotičtí nemocní. Důležití pro nás jsou nemocní Milan-out. Ti byli primárně indikováni v kategorii necirhotická neresekabilní játra. K recidivě došlo v 27 % (3/11). Vliv mikro- a makroangioinvaze nebo hodnoty alfa-fetoproteinu nelze statisticky vyšetřit. Pro malé množství dat jsou výsledky pouze hrubě orientační a nelze z nich vyvodit v současnosti žádné relevantní závěry.

| Metoda | Imaging | | Explantát | | N |
|---|---|---|---|---|---|
| Milan | Milan-in | Milan-out | Milan-in | Milan-out | |
| Bez recidivy | 3 (100%) | 8 (72,7%) | 3 (100%) | 8 (72,7%) | 11 |
| Recidiva | 0 | 3 (27,3%) | 0 | 3 (27,3%) | 3 |
| N | 3 | 11 | 3 | 11 | 14 |

Tabulka 28: Necirhotická játra. Milánská kritéria a recidivy.




Graf 22: Necirhotická játra a TX jater, celkové přežití (vlevo) a recurrence-free survival (vpravo). Zahrnuti pouze nemocní primárně indikovaní jako necirhotičtí (n=11), všichni byli Milan-out, 4 zemřeli, z toho 3 na recidivu HCC.

## Up-to-seven kritéria

V roce 2009 Mazzafero, původní autor milánských kritérií, upravil a rozšířil kritéria indikace HCC k transplantaci jater. Pojmenoval je „Up-to-seven kritéria“ a týkají se opět pouze cirhotiků. Mají celkem tři podmínky: 1) není extrahepatální rozsev, 2) není přítomna makroangioinvaze a 3) počet ložisek + velikost největšího ložiska v cm ≤ 7. Pětileté celkové přežití bylo 71% [16].

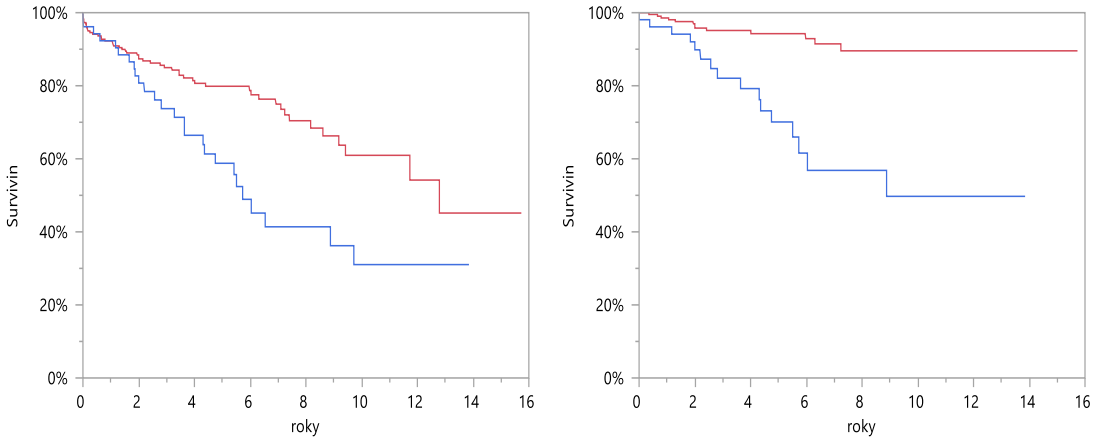
Při přepočítání našeho souboru podle těchto kritérií vychází riziko úmrtí na recidivu HCC u nemocných Up-to-7-in okolo 6% Rozdíl oproti skupině Up-to-7-out (recidiva u 30,8%) je výrazně statisticky významný ($p<0,0001$). Podrobnosti viz tabulka 29. Už jenom takovéto rozšíření indikace z milánských kritérií (tzn. základní kritéria) by nám zvýšilo množství nemocných s HCC indikovaných k TX. Ze 174 (Milan-in) na 220 (Up-to-7-in) nemocných, při nezměněném riziku úmrtí na recidivu HCC (okolo 5-6%). Těchto teoretických 46 nemocných (220-174, Milan-out a Up-to-7-in) by v našem souboru mělo riziko úmrtí na recidivu pouhých 6,5%. Podrobnosti graf 22 a tabulky 30, 31.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N |
|---|---|---|---|
| Up-to-7- in | 207 (94,0%) | 13 (5,9%) | 220 |
| Up-to-7- out | 36 (69,2%) | 16 (30,8%) | 52 |
| | 243 | 29 | 272 |

Tabulka 29: Up-to-seven kritéria. Riziko úmrtí na recidivu HCC. Cirhóza. Explantát. P<0001.

| | Bez recidivy | Recidivy | N |
|---|---|---|---|
| Milan-in a Up-to-7-in | 164 (94,2%) | 10 (5,8%) | 174 |
| Milan-out a Up-to-7-in | 43 (93,5%) | 3 (6,5%) | 46 |
| Milan-out a Up-to-7-out | 36 (69,2%) | 16 (30,8%) | 52 |
| | 243 | 29 | 272 |

Tabulka 30: Recidiva HCC – srovnání milánských kritérií a Up-to-7.




Graf 23: Up-to-7 kritéria, celkové přežití (vlevo) a RFS (vpravo). Cirhóza.

Červená linka = Up-to-7-in, modrá = Up-to-7-out.

| OS počty | Zemřel | Žije |
|---|---|---|
| Up-to-7-in | 51 | 169 |
| Up-to-7-out | 26 | 26 |
| Celkově | 77 | 195 |

| Recidiva | Bez recidivy |
|---|---|
| 13 | 207 |
| 16 | 36 |
| 29 | 243 |

| OS % | 5 let | 10 let |
|---|---|---|
| Up-to-7-in | 80 | 61 |
| Up-to-7-out | 59 | 31 |

Tabulka 31: Up-to-7 kritéria. Celkové přežití (vlevo) a počet recidiv (vpravo). Cirhóza pouze.

## Hangzou kritéria

Další zajímavou možností rozšíření indikačních kritérií jsou tzv. Hangzou kritéria z roku 2008 [44]. Tato kritéria již využívají znalost stupně diferenciace nádoru. Pětileté celkové přežití autoři uvádějí 78,3%

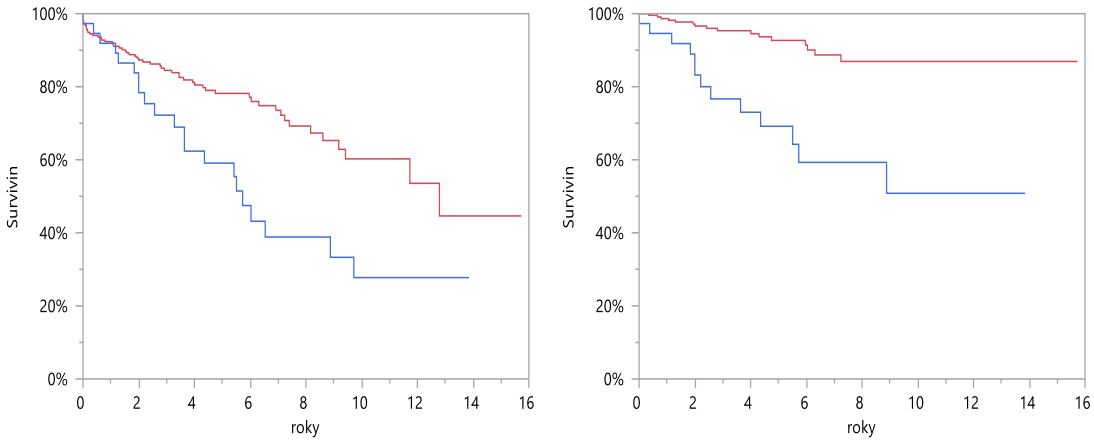
Hangzou kritéria: 1) celkový součet velikosti všech tumorů (TTD- total tumor diameter) ≤ 8 cm, 2) Není makrovaskulární invaze, 3) je-li TTD > 8 cm, pak platí: histologie tumoru nesmí být grade III (špatná diferenciace) a AFP ≤ 400 ng/ml.

Kritéria počítají s možností transplantovat i větší hepatocelulární karcinomy, za doplnění dvou podmínek – omezení hladiny alfa-fetoproteinu pod 400 ng/ml a provedení biopsie u větších nádorů, kde je podmínkou přítomnost příznivého stupně diferenciace (dobrý a střední grade). Počet ložisek není zde důležitý. Otevření morfologických kritérií otevírá cestu k transplantaci nemocným, kteří doposud byli rovnou kontraindikováni pro velikost či počet ložisek. Propočítáme-li tato kritéria na náš soubor (histologie z explantátu a ne z biopsie před TX), tak nám vychází opět velmi příznivé výsledky. Ve srovnání s „Up-to-seven“ kritérii dochází také k dalšímu k rozšíření počtu teoreticky zařaditelných pacientů. Zde už narážíme na hranice

charakteristik našeho vlastního souboru, protože nemocní s většími nádory nebyli primárně indikováni k TX, počty a zkušenosti s nimi spojené jsou tudíž omezené. Přítomnost větších tumorů byla obvykle zjištěna až v explantátu (viz diskrepance mezi zobrazením a explantátem u Milan-in byla 21%). Naše data podle Hangzou kritérií shrnují graf 24, tabulky 32 a 33. Srovnání recidivy HCC mezi Hangzou a Milan pak přináší tabulka 34. Důležité je, že při aplikaci Hangzou kritérií by mohlo být indikováno 61 nemocných navíc oproti standardním milánským, tj. dokonce o 15 více než při použití kritérií „Up-to-seven“, při zachování nízkého rizika recidivy HCC (10%).

| | Bez recidivy | Recidiva | N |
|---|---|---|---|
| Hangzou-in | 219 (93,2%) | 16 (6,8%) | 235 |
| Hangzou-out | 24 (64,8%) | 13 (35,1%) | 37 |
| | 243 | 29 | 272 |

Tabulka 32: Hangzou kritéria. Riziko úmrtí na recidivu HCC. Cirhóza. Explantát. P<0001




Graf 24: Hangzou kritéria. Celkové přežití (vlevo) a RFS (vpravo). Cirhóza. Explantát Hangzou-in červená linka, Hangzou-out modrá linka.

| | Celkové přežití | |
|---|---|---|
| | Zemřel | Žije |
| Hangzou-in | 56 | 179 |
| Hangzou-out | 21 | 16 |
| N | 77 | 195 |

Tabulka 33: Hangzou kritéria. Celkové přežití. Cirhóza. Explantát. P<001.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N |
|---|---|---|---|
| Milan-in a Hangzou-in | 164 (94,2%) | 10 (5,8%) | 174 |
| Milan-out a Hangzou-in | 55 (90,2%) | 6 (9,8%) | 61 |
| Milan-out a Hangzou-out | 24 (64,9%) | 13 (35,1%) | 37 |
| | 243 | 29 | 272 |

Tabulka 34: Srovnání úmrtí na recidivu kritéria Milan oproti Hangzou. Cirhóza. Explantát.

## Rozšířená Toronto kritéria

Torontská skupina publikovala v roce 2011 (validace 2016) nová kritéria (Extended Toronto Criteria, ETC), která také neberou ohled na velikost a počet tumorů, ale spoléhají se více na biopsii nádoru a výsledek gradingu [45], [117]. U skupiny Milan-out a Toronto-in popisují 5ti leté celkové přežití 69% Součástí protokolu byla také aktivní bridging, resp. downstaging léčba.

Extended Toronto criteria: 1) cirhóza, 2) není extrahepatální rozsev a makroinvaze, 3) nejsou přítomny celkové příznaky tumoru 4) u Milan-out biopsie největšího tumoru, nesmí být grade III (špatná diferenciace).

Při aplikaci Toronto kritérií na soubor IKEM dosahujeme 5ti letého přežití u Toronto-in skupiny výborných 79% při RFS 94% (Graf 25, tabulky 38 a 39). Opět je třeba mít na zřeteli, že

tato kritéria nepoužívají velikost ani počty ložisek, pouze u Milan-out provádějí cílenou biopsii ložiska. Nepoužívají ani hodnotu AFP. Kritérium celkových příznaků nádoru jsme nemohli započítat do našeho přepočtu, protože dokumentace za dlouhé sledované období tyto informace konzistentně neposkytuje. Přesto je zajímavé, že naše „validační“ výsledky jsou srovnatelné s těmi originální – OS 5 let skupiny Milan-out a Toronto-in 71%

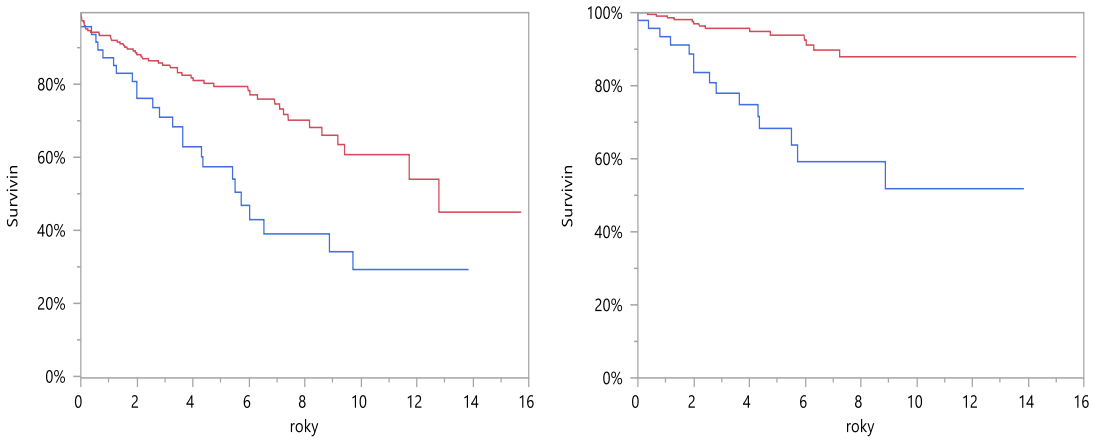
Srovnání OS a RFS mezi Toronto a Milan kritérii uvádí tabulka 37 a 38 a graf 26. Podobně jako u předchozích Hangzou kritérií, vychází skupina Milan-out a Toronto-in velmi dobře. Celkové riziko recidivy HCC zcela přijatelných 7,8% nemocných a RFS 5 let 90%. Rozdíl skupin Toronto-in versus Toronto-out je statisticky velmi výrazný ($p<0,0001$). Oproti striktně uplatňované aplikaci milánských kritérií by se zde mohlo také zařadit na WL 51 nemocných navíc.

| | Zemřel | Žije | OS 5 let | OS 10 let |
|---|---|---|---|---|
| Toronto-in | 52 | 173 | 79% | 60% |
| Toronto-out | 25 | 22 | 57% | 29% |
| N | 77 | 195 | | |

Tabulka 35: Extended Toronto kritéria. Celkové přežití. Cirhóza. Grading dle explantátu.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N | RFS 5 let | RFS 10 let |
|---|---|---|---|---|---|
| Toronto-in | 211 (93,8%) | 14 (6,2%) | 225 | 94% | 88% |
| Toronto-out | 32 (68,1%) | 115 (31,9%) | 47 | 68% | 52% |
| N | 243 | 29 | | | |

Tabulka 36: Extended Toronto kritéria. Recurrence-free survival. Cirhóza. Grading dle explantátu.



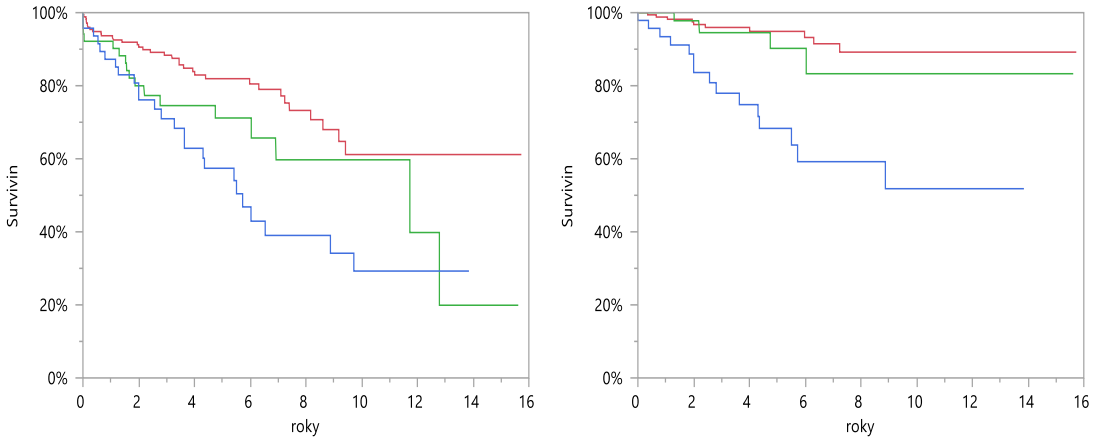

Graf 25: Extended Toronto kritéria. OS vlevo, RFS vpravo. Cirhóza. Grading dle explantátu. Toronto-in = červená linka, Toronto-out = modrá linka. Statisticky významné – celkové přežití p= 0,0004 a RFS p<0,0001.

| | Zemřel | Žije | N | OS 5 let | OS 10 let |
|---|---|---|---|---|---|
| Milan-in a Toronto-in | 35 | 139 | 174 | 82% | 61% |
| Milan-out a Toronto-in | 17 | 34 | 51 | 71% | 60% |
| Milan-out a Toronto-out | 25 | 22 | 47 | 57% | 29% |
| | 77 | 195 | 272 | | |

Tabulka 37: Srovnání OS Milan versus Toronto. Cirhóza. Explantát.

| | Bez recidivy | Recidiva HCC | N | RFS 5 let | RFS 10 let |
|---|---|---|---|---|---|
| Milan-in a Toronto-in | 164 (94,2%) | 10 (5,8%) | 174 | 95% | 89% |
| Milan-out a Toronto-in | 47 (92,2%) | 4 (7,8%) | 51 | 90% | 83% |
| Milan-out a Toronto-out | 32(68,1%) | 15 (31,9%) | 47 | 68% | 52% |
| | 243 | 29 | 272 | | |

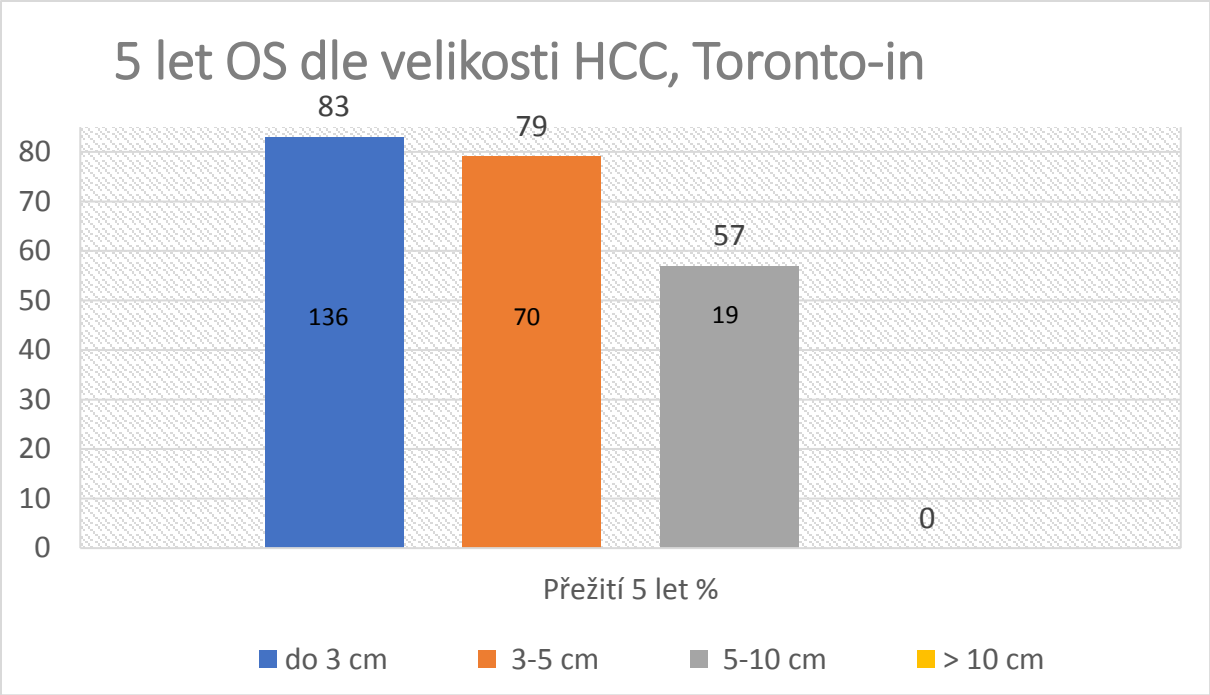
Tabulka 38: Srovnání RFS Milan versus Toronto. Cirhóza. Explantát.



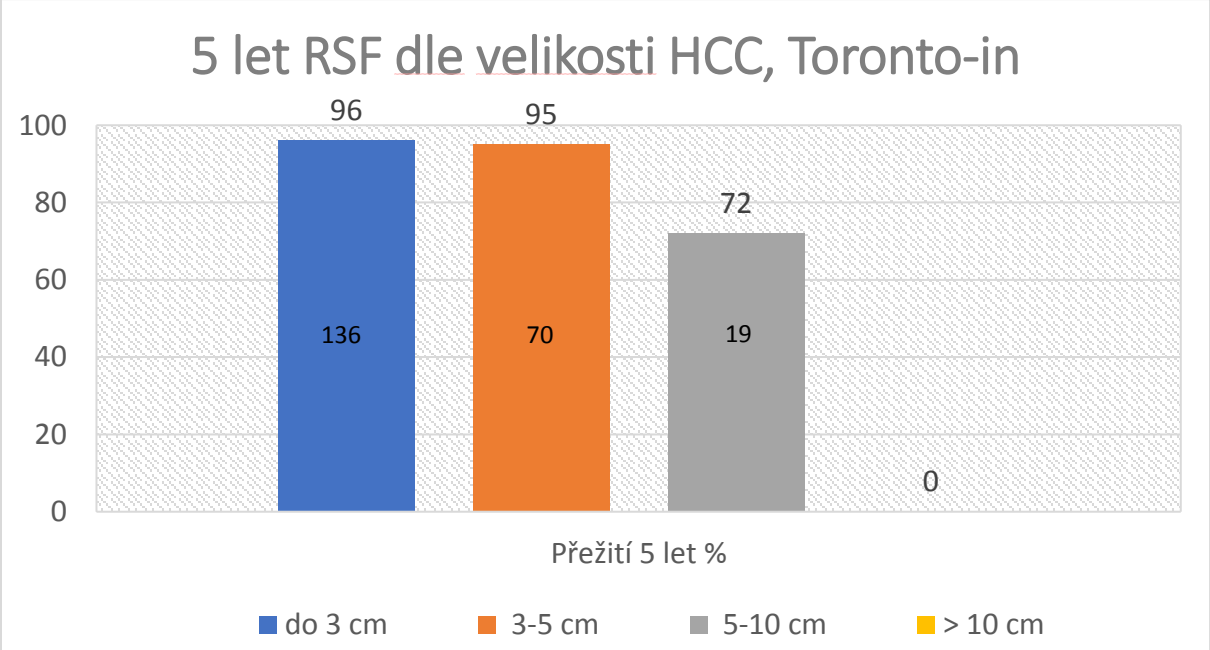

Graf 26: Srovnání Milan a Extended Toronto kritérií. Cirhóza. Explantát. Milan-in a Toronto-in: červená linka, Milan-out a Toronto-in: zelená, Milan-out a Toronto-out: modrá.

## Toronto kritéria a velikost tumoru

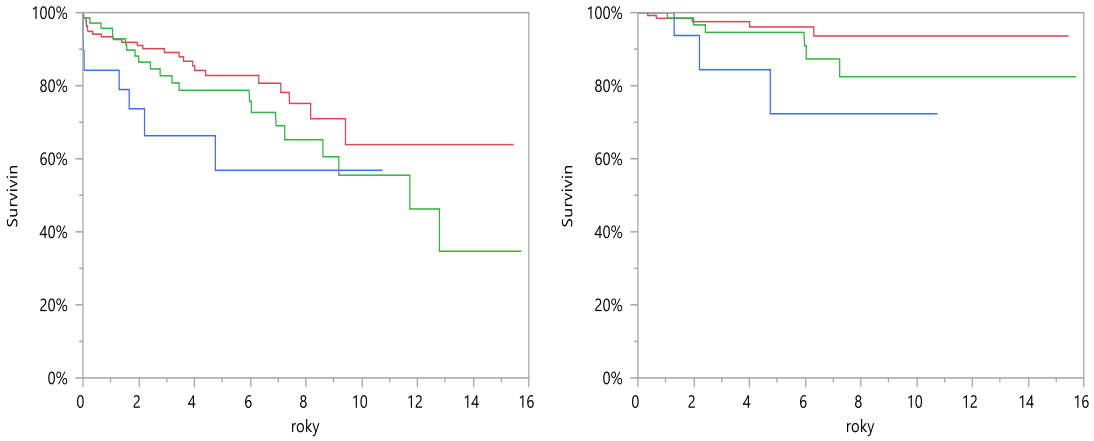
Opuštění morfometrických kritérií u Toronto kritérií znamená radikální změnu oproti stávajícím zvyklostem. Nepochybně nahrazujeme velikost ložiska (-ek) a počet jinou proměnnou (grade non-III), která je s předchozími kritérii v blíže nespecifikované závislosti. Jaká je závislost skupiny Toronto-in a velikosti ložiska? V našem souboru jsme vybrali všechny Toronto-in ložiska a rozdělili je do 4 skupin – do 3 cm, 3-5, 5-10 a nad 10 cm. V poslední skupině nemáme v našem souboru ale ani jediného transplantovaného nemocného. Ve skupině 5-10 cm 19 nemocných, ale v podskupině 8-10 cm se nachází 1 transplantovaný pacient. Pro podrobnější dělení podle cm nemáme dostatečné množství dat. Výsledky ukazují grafy 23-25. Ve skupině 5-10 cm je RFS přijatelných 72%




Graf 27: Vztah Toronto-in a velikosti HCC. Celkové přežití. Cirhóza. Explantát.




Graf 28: Vztah Toronto-in a velikosti HCC. Recurrence-free survival. Cirhóza. Explantát.

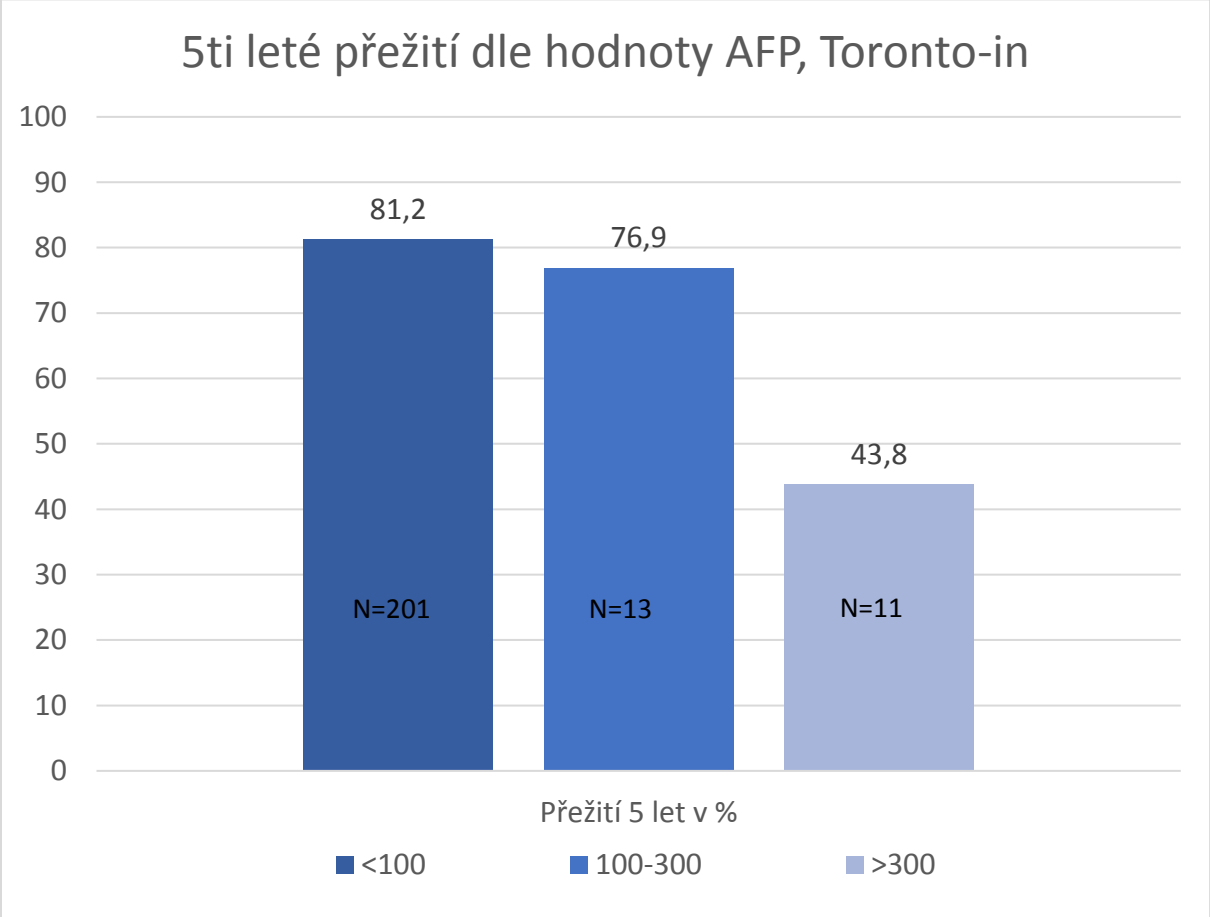



Graf 29: Vztah Toronto-in a velikosti ložiska HCC. Cirhóza. Explantát. Ložisko nad 10 cm v souboru nebylo. Červená linka = ložisko do 3 cm, zelená 3-5 cm, modrá 5-10 cm.

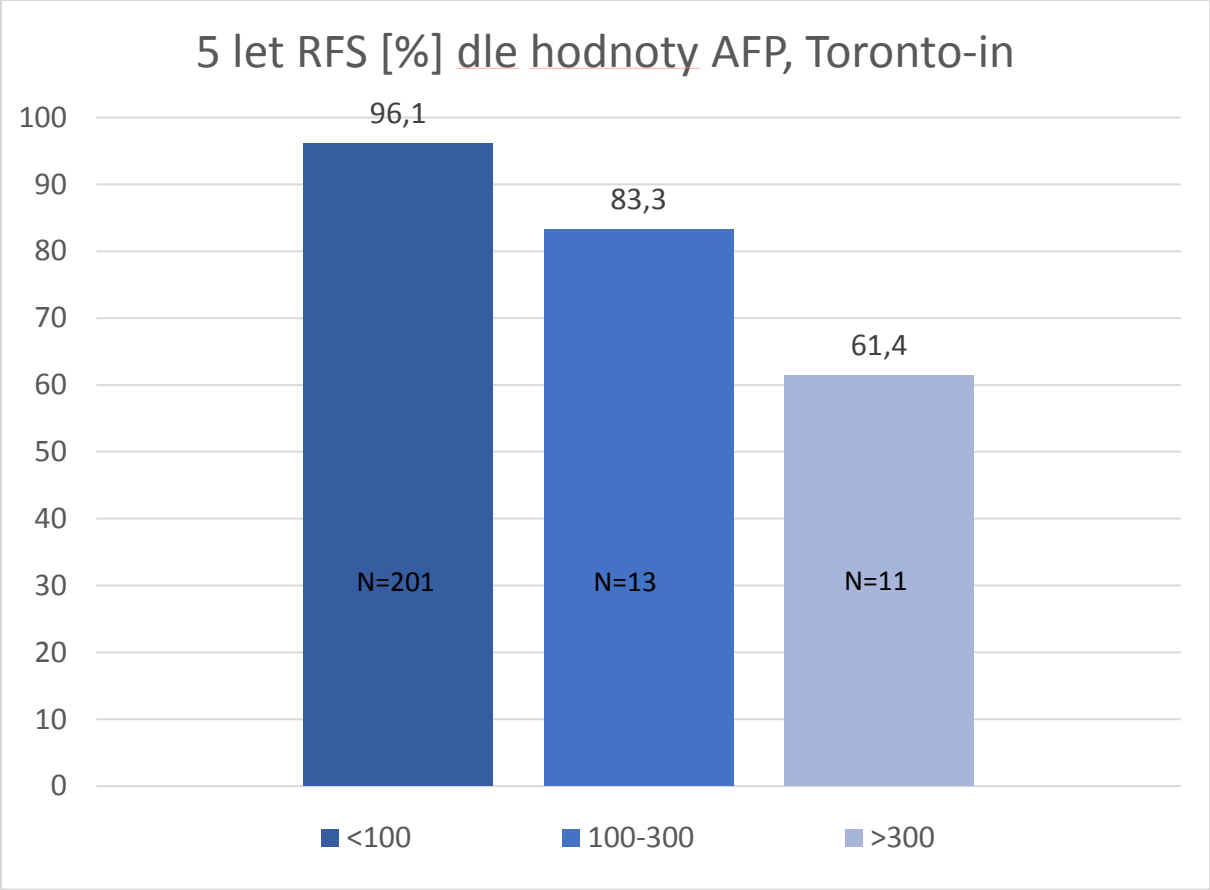
## Existuje vztah mezi Toronto kritérii a hodnotami alfa-fetoproteinu?

Pro další posouzení skupiny Toronto-in je důležité zjistit možný vztah k sérovým hodnotám alfa-fetoproteinu. V kritériích torontské skupiny AFP není přítomno. Je možné, že v této skupině existuje část nemocných s vyšším AFP, kteří nemají dobré OS a RFS. Zpracování zobrazují grafy 30 – 32. Je zřejmé, že ve skupině Toronto-in nemocní s AFP nad 300 ng/ml mají horší pětileté celkové přežívání (43,8%) a RFS (61%). Zdá se, že bude proto vhodné do původních Toronto kritérií také zapracovat další biologický faktor – vedle histologie také hodnoty alfa-fetoproteinu. Hodnoty AFP jsme rozdělili do třech kategorií: < 300, 100-300 a >300 ng/ml. Pro podrobnější dělení (podle hodnot AFP) nemáme opět dostatečné množství dat.

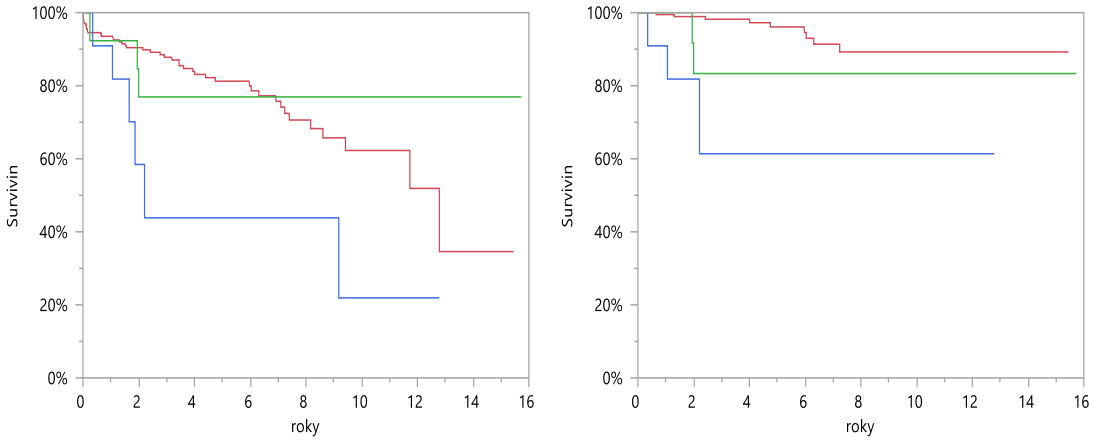
Téma vztahu Toronto kritérií a alfa-fetoproteinu je nutné prozkoumat také z obráceného pohledu – existuje ve skupině Toronto-out nějaká podskupina podle hodnot AFP, která naopak může mít dobré ukazatele přežití? Výsledky jsou zobrazeny v grafech 33 a 34. Podskupina Toronto-out s hodnotami AFP <100 má zcela zjevně lepší celkové přežití i RFS. Znamená to, že nejspíše existuje i u skupiny Toronto-out malá podskupina, která by mohla být bezpečně indikována k transplantaci. Jednotlivé rizikové faktory se vzájemně ovlivňují.



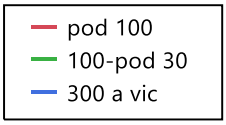

Graf 30: Toronto-in versus alfa-fetoprotein. Celkové přežití 5 let. Cirhóza. Explantát. AFP v ng/ml.

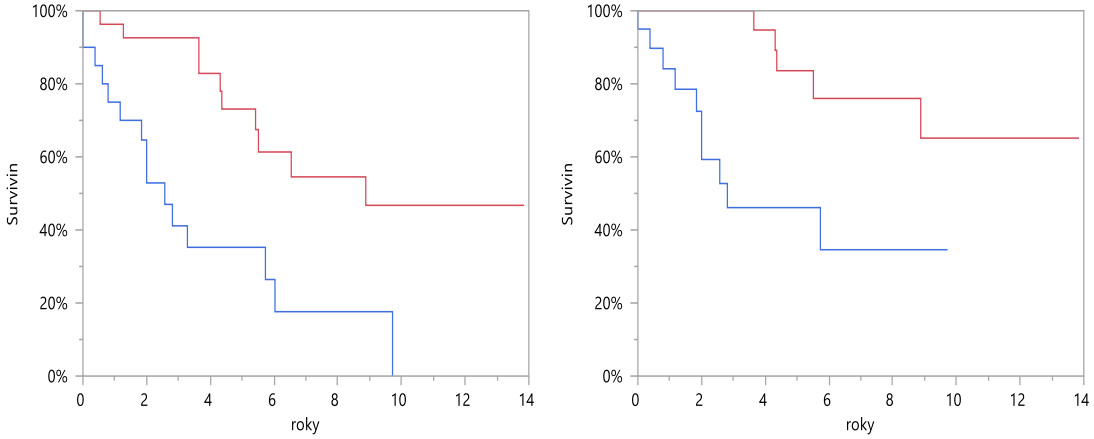



Graf 31: Toronto-in versus alfa-fetoprotein. Recurrence-free survival 5 let. Cirhóza. Explantát. AFP v ng/ml.

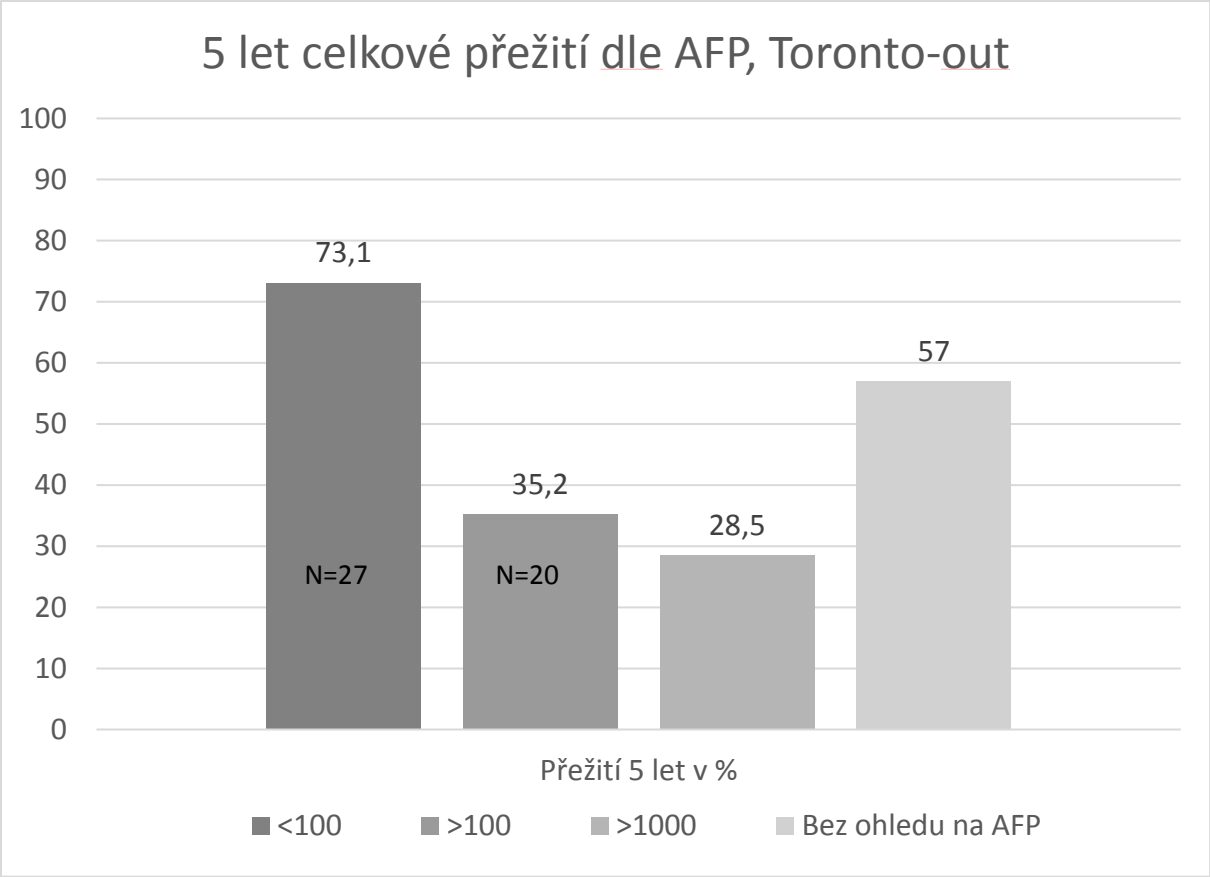



Graf 32: Toronto-in versus alfa-fetoprotein. Vlevo: OS 5 let, vpravo RFS 5 let. Cirhóza. Explantát. AFP v ng/ml.




Graf 33: Toronto-out versus alfa-fetoprotein. Červená linka AFP < 100 ng/ml, modrá linka > 100 ng/ml. Pro podrobnější dělení nejsou data. Cirhóza. Explantát.




Graf 34: Porovnání skupiny Toronto-out podle hodnot AFP pod 100 a nad 100 ng/ml. N=47. Nemocní s AFP >1000 ng/ml jsou součástí sloupce AFP >100 ng/ml.

## IKEM kritéria

Na základě předchozích propočtů a aplikace různých indikačních modelů a algoritmů jsme dospěli k závěru, že naše současná kritéria jsou příliš restriktivní a proto jsme se rozhodli vypracovat s využitím dat našich nemocných, sbíraných po dobu 15 let, naše vlastní indikační kritéria tak, aby co nejvíce vyhovovala místním podmínkám. Vycházeli jsme zejména z čínských Hangzou kritérií a z kanadských Extended Toronto kritérií. Faktor, který jsme považovali za důležitý u Toronto kritérií, byla absence AFP.

Také neuplatňujeme obecnou podmínku nepřítomnosti závažných celkových příznaků HCC, tak jak jsou popsány v torontských kritériích. Tuto podmínku považujeme za součást celkového zhodnocení klinického stavu pacienta, které je vždy součástí našeho evaluačního

procesu všech kandidátů, tj. také nemocných bez HCC a v naší praxi se vždy používala. Jedná se o kategorii „too sick to be transplanted“, která nemocného vyřazuje z indikace k TX jater.

IKEM kritéria

1) Cirhóza. Pro necirhotické pacienty máme příliš málo dat a analýzu nemůžeme zatím vypracovat. Necirhotici představují jinou klinickou skupinu. Proto nová kritéria můžou platit pouze pro nemocné s cirhózou jater.
2) Není extrahepatální rozsev a není makrovaskulární invaze. Obě podmínky máme v našem souboru zdokumentované jako výrazné zvýšení celkového přežití i recurrence- free survival (odkaz: tabulka 19 a graf 16).
3) Milan-in transplantovat bez dalších podmínek. Čisté morfometrické kritérium. Vliv AFP (vč. >1000 ng/ml) na celkové přežívání nebyl jasně v souboru prokázán, proto zde volíme možnost bez dalšího omezení, máme málo dat také u AFP > 100 ng/ml (odkaz: tabulka 18 a graf 14). Tato skupina čeká na další budoucí zhodnocení a možnou korekci.
4) U nemocných Milan-out provést biopsii největšího ložiska.
    a. Transplantovat dobře a středně diferencované, je-li AFP < 300 ng/ml. Důvodem je že u Toronto-in 5 let OS u AFP >300 mg/ml je pouze 44%, RFS 61% (n= jenom 11 nemocných). (odkaz: graf 30 a 31)

    Data, proč bioptovat právě největší ložisko nemáme. Vycházíme (a) z praktické klinické zkušenosti, že u menšího ložiska bývá obtížné provést dobrou cílenou biopsii i pro zkušeného radiologa. (b) Navíc existuje závislost mezi gradingem a velikostí (viz grafy 18 a 19). Předpokládáme, že největší ložisko bude mít spíše horší diferenciaci a proto se má právě u největšího ložiska provést cílená biopsie.

    U takto nastavených kritérií máme zdokumentováno 5 let OS 79,9%, RFS 94% (odkaz: tabulky 35 a 36)

    b. Špatně diferencované HCC transplantovat, je-li AFP < 100 ng/ml. Výsledek 5 let OS u Toronto-out (tj. grade III) a AFP< 100- 73%, s AFP > 100 ng/ml OS klesá na 60-65% . (odkaz: graf 33 a 34)

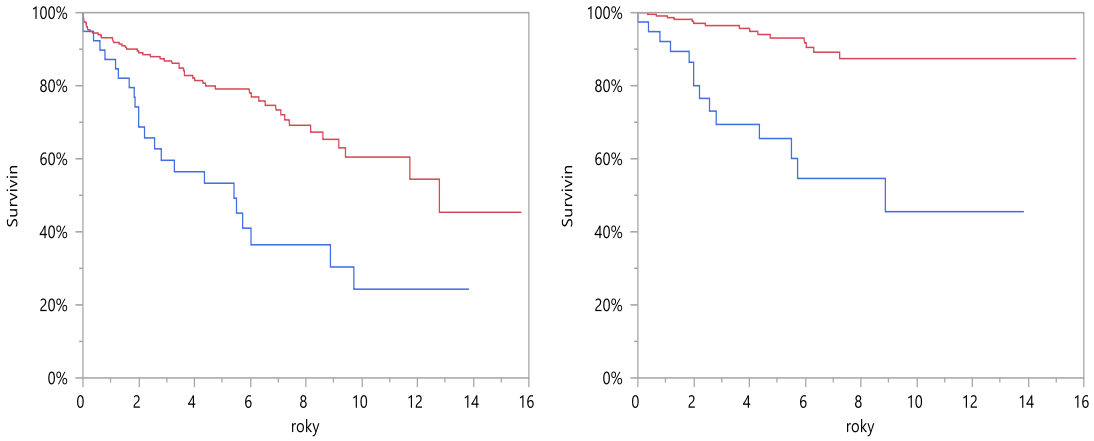
IKEM kritéria indikace HCC k transplantaci je možné formálně zjednodušit.
Transplantovat lze za podmínek:

1) Cirhóza jater
2) Není extrahepatální rozsev HCC
3) Není makrovaskulární invaze HCC
4) Milan-in transplantovat
5) Milan-out
    a. AFP < 100 ng/ml transplantovat
    b. AFP 100-300 ng/ml provést biopsii největšího ložiska, transplantovat dobře a středně diferencované (grade II a III)
    c. AFP > 300 ng/ml netransplantovat

Křivky celkového přežití a recurrence-free survival podle Kaplan – Meiera vycházejí pro nová kritéria velmi příznivě. Celkové přežití a RFS 5 let je 79,1%, resp. 93% Výsledky v grafu 35 a tabulce 39 a 40. Dokonce, vyloučíme-li ze statistického zpracování všechny incidentalomy (n=52), tak pětileté celkové přežití vychází 79,6%

Srovnání s milánskými kritériii, tj. se zlatým standardem je zpracováno v tabulce 41 a grafu 36. Významné je, že právě nově rozšířená skupina Milan-out a IKEM-in (n= 59 nemocných) má celkové přežití 5 let 71,5% (10 let 57,6%), což považujeme za klíčové a zcela přijatelné [18].

O kolik jsme mohli více nemocných s cirhózou a HCC zařadit na čekací listinu za sledované období? A jaké tato nová skupina může mít 5ti leté celkové přežití? Výsledky shrnuje tabulka 42.




Graf 35: IKEM kritéria. Celkové přežití (vlevo) a recurrence-free survival (vpravo).

IKEM-in červená linka, IKEM-out modrá linka. Cirhóza. Explantát.

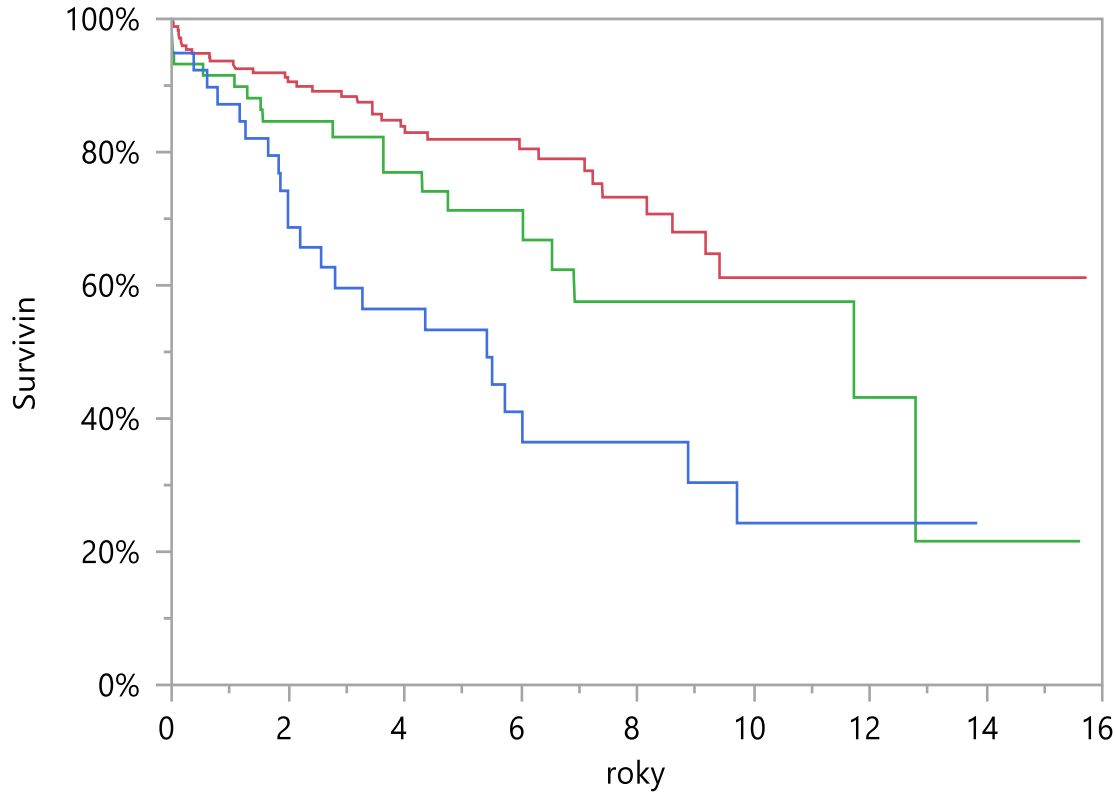
Statisticky významné: OS p = 0,0001, RFS p < 0,0001

| | Zemřel | Žije | N | OS 5 let | OS 10 let |
|---|---|---|---|---|---|
| IKEM-in | 54 | 179 | 233 | **79,1%** | 60,5% |
| IKEM-out | 23 | 16 | 39 | 53,3% | 24,3% |
| N | 77 | 195 | | | |

Tabulka 39: IKEM kritéria: celkové přežití. P = 0,0001

| | Recidiva HCC | Bez recidivy | RFS 5 let | RFS 10 let |
|---|---|---|---|---|
| IKEM-in | 15 | 218 | **93,0%** | 87,4% |
| IKEM-out | 14 | 25 | 65,5% | 45,5% |
| | 29 | 243 | | |

Tabulka 40: IKEM kritéria. Recurrence- free survival. p < 0,0001




Graf 36: Srovnání celkového přežití Milan a IKEM kritérií. Cirhóza. Explantát.

Milan-in a IKEM-in: červená, Milan-out a IKEM-in: zelená, Milan-out a IKEM-out: modrá linka.

Červená ku modrá P= 0,0001, ostatní n.s.

| | Úmrtí | Žije | OS 5 let | OS 10 let |
|---|---|---|---|---|
| Milan-in a IKEM-in | 35 | 139 | 81,9% | 61,1% |
| Milan-out a IKEM-in | 19 | 40 | **71,2%** | 57,6% |
| Milan-out a IKEM-out | 23 | 16 | 53,3% | 24,3% |
| | 77 | 195 | | |

Tabulka 41: Milan a IKEM kritéria. Srovnání celkového přežití. Cirhóza. Explantát.

| Kritéria-in | N | OS 5 let | OS 5 let | RFS 5 let | Mimo kritéria |
|---|---|---|---|---|---|
| Milan | 174 | 142 | 82% | 94,2% | 98 |
| Up-to-7 | 220 | 176 | 80% | 93,5% | 52 |
| Hangzou | 235 | 183 | 78% | 92,7% | 37 |
| Toronto | 225 | 177 | 79% | 93,8% | 47 |
| IKEM nová | 233 | 184 | 79% | 93,0% | 39 |
| IKEM 2004-18 | 272 | 204 | 75% | 88,9% | n/a |

Tabulka 42: Srovnání různých indikačních kritérií. Kolik nemocných by nesplňovalo indikační kritéria v souboru IKEM 2004-2018?

## Rekurence HCC a její léčba v IKEM

Recidiva HCC postihla řadu orgánů, kopíruje obvyklé předpokládané oblasti metastáz. Nejčastěji byly umístěny v štěpu jater a kostech (vč. páteře), menší množství v plících a dalších orgánech. Jednotlivé postižené orgány popisuje tabulka 43. Někteří nemocní měli postihnuté více než jeden orgán v době první diagnózy rekurence.

Zvolenou léčbu následně popisuje tabulka 44. Potenciálně nejúspěšnější léčbu – chirurgické odstranění – bylo možné provést pouze u dvou nemocných. Přesto ale i zde došlo k rychlému dalšímu rozsevu. Nejčastěji (15x) byla zvolena onkologická léčba, ale velmi často (13x) byla hned od počátku jediná možná pouze léčba paliativní (BSC – best supportive care). U jednoho nemocného byla provedena v jednom sezení ablační léčba (RFA) v játrech. U jednoho pacienta se nepodařilo najít v záznamech způsob léčby, ale dle rozsahu postižení (plíce) se jednalo nejspíše také o paliaci. Nemocný po zjištění recidivy nebyl dále k dostižení a vypadl z evidence.

V onkologické léčbě byl ve všech případech použit sorafenib (Nexavar), ostatní v současné době registrované preparáty nebyly v té době ještě k dispozici. TACE nebyla použita ani jednou.

| Orgán s metastázou HCC po TX | N |
|---|---|
| Štěp jater | 13 |
| Páteř/ kosti | 12 |
| Plíce | 6 |
| Malá pánev | 4 |
| Nadledvina | 2 |
| Uzliny | 1 |
| Kůže | 1 |
| Cévy (portální systém) | 1 |

Tabulka 43: Orgány postihnuté metastázou v době zjištění rekurence HCC.

| Typ léčby | Chirurgicky | RFA | TACE | Onkologická | Paliační | Nevíme |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Počet pts. | 2 | 1 | 0 | 15 | 13 | 1 |

Tabulka 44: Způsoby léčby metastáz HCC diagnostikovaných po transplantaci jater

# DISKUZE

Za kurativní léčbu u hepatocelulárního karcinomu se dnes považují pouze dvě metody – resekce jater a transplantace jater. Potenciálně kurativní může být také metoda RFA, ale pouze u malých tumorů (≤ 2 cm). Z hlediska desetiletého přežití, je transplantace jater nejúspěšnější současnou metodou léčby HCC. Ostatní léčebné postupy (vč. RFA u HCC nad 3 cm) nejsou již kurativními metodami. Indikační tzv. milánská kritéria byla milníkem ve vývoji transplantační medicíny. Ukázala, že HCC lze za definovaných podmínek úspěšně transplantovat.

Americký alokační systém (UNOS) dokonce od roku 2002 tato kritéria používá jako standard, tím dále potvrzuje jejich praktickou užitečnost [118]. Avšak, s časem a získanými zkušenostmi začal přetrvávat názor, že milánská kritéria – ač celosvětově uznávané základní indikační kritérium – jsou pravděpodobně příliš restriktivními podmínkami při indikaci transplantace jater pro HCC [119]. Řada nemocných byla na jejich základě kontraindikována k transplantaci.

Vedle USA a EU se také začíná výrazně prosazovat vliv Číny. Tato země má největší světové množství (55%) nově diagnostikovaných hepatocelulárních karcinomů a celosvětově 45% úmrtí na tento zhoubný nádor. Přibližně 40% dárcovských jater je zde alokováno HCC nemocným [120]. Avšak, pouze 43,8% transplantovaných nemocných pro HCC transplantovaných v Číně by splňovalo striktní milánská kritéria (příslušná studie zahrnovala přes 6 000 TX pro HCC) [120].

Předpokládáme, že v dnešní době již existuje prostor pro určité kontrolované a přesně definované uvolnění indikace mimo milánská kritéria, nevíme ale zatím přesně jak.

Predikční modely potransplantačního příznivého průběhu musí být založeny na předtransplantačních kritériích. Vznikla řada nadějných kritérií, která používají jiné parametry, než jenom centimetry tumoru a počet ložisek. Významné začínají být různé biologické faktory, odrážející variantní chování HCC. Ukazuje se, že 5ti leté celkové přežití podskupiny Milan-out a zároveň „nová kritéria-in“ bývá 60 – 70%. Tito nemocní by při striktním dodržování stávajících kritérií ale dostali nekurativní léčbu. Existuje tedy prostor pro zlepšení indikačních kritérií. Předpokládáme, že vyžadovanou hranicí, kdy jsou nová kritéria, překračující milánská kritéria, validní je pětileté celkové přežití 61% (tj. Milan-out a „nová kritéria-in“) [18].

Pro každé větší transplantační centrum je pravděpodobně nutné a důležité statisticky zpracovat vlastní soubor nemocných a určit si vlastní indikační kritéria, která tímto mohou být zpracována na míru konkrétnímu programu. Důvodem je, že jednotlivá centra se obvykle liší v přístupu k čekací listině, sledování nemocných, v manipulaci s dárcem, mají jiné operační techniky (např. možnost tzv. splitových operací, living-related TX a pod), jiné doby studené ischemie (CIT – cold ischemia time), manipulační časy a podobně. Tyto faktory mohou také ovlivnit riziko rekurence a celkové přežití nemocných s HCC. Zpracování vlastního souboru na situaci v IKEM bylo proto velmi potřebné. Zároveň naše počty provedených transplantací u HCC takové zpracování již u většiny klinických situací umožňují. Jedná se o první podobnou studii většího rozsahu na transplantovaných játrech v IKEM.

Celkové pětileté přežití nemocných splňujících milánská kritéria v souboru IKEM – výborných 82% - svědčí o rezervě v indikacích také v našem souboru. Bez tzv. incidentalomů bylo toto číslo dokonce ještě větší (83,7%). Přežití bez rekurence HCC (RFS) 94% 5 let v našem souboru je vlastně až příliš vysoké a jenom potvrzuje přílišnou restrikci v indikacích.

Naše vlastní výsledky sledují světové trendy. Velkou výhodou je existence a rychlá dostupnost explantátu jater po transplantaci a tím přesného kontrolního posouzení původních jater. Patologický nález nám tak umožňuje přesné došetření předchozích nálezů, klinických soudů, provedených zobrazení a poskytuje nám tímto jednoznačnou zpětnou vazbu. Např. počty falešně pozitivních HCC v cirhotických játrech byly velmi nízké (4,6% u cirhotiků).

Celkové přežití 5 a 10 let po transplantaci pro HCC je v IKEM na výborné úrovni – 75%, resp. 54% a recurrence-free přežití přináší v souladu se světovými trendy ještě lepší výsledky (5 let 89%, resp. 10 let 80 %). Znamená to, že na recidivu HCC nám do pěti let zemře jen 11% transplantovaných. Potvrzuje se tak, že tato metoda – je-li správně indikována – přináší nemocným největší terapeutické možnosti. Rozhodující je kvalitní indikace.

Na snižujícím se počtu falešně negativních nálezů se pravděpodobně podílí zlepšená radiologická diagnostika v průběhu sledovaných 15ti let. V současnosti se v cirhotickém explantátu diagnostikují cca 3-4 tzv. incidentalomy v játrech ročně (z počtu všech 130 – 150 transplantovaných jater ročně). Také se potvrzuje, že takový nález má zanedbatelný vliv na potransplantační prognózu. Riziko rekurence HCC po transplantaci u incidentalomu bylo téměř nulové.

Morfometrická kritéria indikace HCC k transplantaci jater nejsou přesná, jsou příliš omezující, řada pacientů nemá kurativní léčbu, ačkoli pro to není zásadní důvod. Nutné tedy hledání dalších kritérií. Roli začínají hrát tzv. biologické faktory HCC.

Z našich dat nevyplývá, že by počet ložisek HCC v cirhotických játrech měl mít vliv na recidivu po transplantaci. Proto jsme nakonec při zpracování nových kritérií k počtu ložisek v cirhóze nepřihlédli. Velikost ložiska (nebo součet velikostí všech ložisek) má nepochybně vliv na rekurenci HCC, ale předpokládáme – na základě našich výsledků – že vliv biologických faktorů je významnější.

Posouzení morfologických kritérií před transplantací je plně závislé na kvalitě zobrazovacích metod, na volbě typu metody (CT versus MRI), kvalitě MR přístroje, na typu kontrastní látky (tzv. hepatospecifická nebo nikoli), na frekvenci zobrazení, na přítomnosti dostatečně zkušeného specialisty apod. Nemocné, které nezařadíme na WL na základě výsledku zobrazovacích metod, můžeme při striktním dodržování velikosti a počtu ložisek poškodit, jsou-li morfologická kritéria hlavními nebo jedinými indikačními kritérii. Až 1/5 (21%) nemocných splňujících milánská kritéria před transplantací měla nakonec v explantátu nález přesahující tato kritéria. V důsledku se zhoršením prognózy. Přesnost morfometrických kritérií je tudíž sporná.

Zobrazování jater je také důležité v posouzení možného prorůstání tumorů do cév. Již mikroangioinvaze má již vliv na rekurenci HCC (OS 5 let 60 – 65%), u makroangioinvaze je nález ještě jednoznačně ještě horší a představuje absolutní kontraindikací transplantace. Nemáme v současnosti spolehlivý klinicky využitelný ukazatel v krvi nebo v zobrazení, který by potvrdil či vyloučil mikroangioinvazi ještě před před transplantací a tím před finálním histologickým vyšetřením explantátu.

Prorůstání HCC mimo játra nebo přítomnost metastáz zjištěná během transplantačního výkonu jsou v souladu s literaturou dalším nepříznivým prognostickým faktorem a vytváří absolutní kontraindikaci k výkonu. Z 286 nemocných jsme měli takových ale pouze pět (40% recidiva HCC).

Alfa-fetoprotein má vliv na riziko rekurence HCC. Již relativně nízké hodnoty (okolo 100 ng/ml) signifikantně snižují přežití. Vliv mají už hodnoty okolo 60 ng/ml. Vzestup AFP z hodnoty 130 ng/ml na 290 ng/ml – změny hodnot s kterými se setkáváme běžně v praxi – znamená pokles přežití 5 let z 75% na 70% Při hodnotách AFP nad 1000 ng/ml bylo po 5ti

letech bez recidivy HCC < 50% nemocných. AFP je tudíž významným biologickým faktorem HCC.

Grading (diferenciace) HCC je pravděpodobně významnějším prognostickým faktorem než samotná velikost, počet tumorů či AFP. Při zpracování predikčních modelů recidivy HCC byl špatně diferencovaný HCC >4x vyšším rizikem úmrtí oproti dobře a středně diferencovanému nádoru. Významnějším rizikem, než AFP či velikost tumoru v cm.

Prokazujeme také závislost mezi angioinvazí a stupněm diferenciace tumoru a to zejména u makroangioinvaze. U celých 2/3 HCC s nálezem prorůstání do větších cév v explantátu byl potvrzen nález špatné diferenciace. Podobně u mikroangioinvaze, pouze 5% nádorů s MVI bylo dobře diferencovaných. Následně jenom 11,6% ze špatně diferencovaných HCC bylo bez jakékoli angioinvaze. Obdobně špatně diferencované tumory byly větší velikosti a měly statisticky vyšší hodnotu AFP ($p<0,0001$). Tato zjištění nás vedou k závěru, že znalost diferenciace před transplantací – jako komplexního faktoru zahrnujícího zmíněné další biologické vlastnosti HCC – může být vhodným ukazatelem při rozhodování o indikaci k transplantaci.

Podmínkou znalosti diferenciace je ale provedení cílené biopsie z ložiska HCC. Jaká je korelace výsledku biopsie před operací s finálním gradingem v explantátu z našeho souboru přesně nevíme. Nemáme analogická data z resekcí a event. předchozích biopsií. HCC nemusí být homogenním tumorem v celém svém objemu, grading se může lišit. Diagnostika ložisek v játrech – jak benigních, tak maligních – se dnes v naprosté většině případů zakládá pouze na radiologických kritériích. V tomto je HCC – v porovnání s ostatními maligními nádory, kde se histologická či cytologická diagnóza vždy vyžaduje – naprosto unikátním nádorem. Biopsie se provádějí pouze v nejasných situacích a tam, kde výsledek může změnit terapeutický postup. V některých případech stačí rozlišení maligní/ benigní a sledování sonograficky v pravidelných intervalech. Navíc je dnes přístup k invazivní biopsii rezervovanější než v minulých letech, známé komplikace včetně rozsevu nádoru vpichem nejsou jen teoretické.

Významnější, než znalost korelace gradingu z biopsie versus z explantátu je ale odpověď na otázku v kolika případech by přesná znalost změnila praktický rozhodovací a terapeutický postup, resp. jak by ovlivnila indikaci k transplantaci. Pravděpodobně ne příliš [45].

Mezi dalšími faktory se může uplatnit také délka čekání na čekací listině. Paradoxně krátká doba na WL se ukázala být rizikovým faktorem. Data IKEM tento blíže neobjasněný

faktor potvrzují, cirhotičtí nemocní s HCC a dobou na čekací listině < 3 měsíce do transplantace mají statisticky vyšší riziko rekurence HCC po transplantaci, než nemocní s čekáním na štěp > 3 měsíce. Podobně nemocní s HCC na WL > 6 měsíců mají nižší riziko rekurence než čekající < 3 měsíce. Doba 1,5 roku do objevení se první metastázy a doba 2,4 roku (oba údaje jsou mediány) od transplantace k úmrtí přesně odpovídají publikovaným zkušenostem z velkých center [12]. Příliš krátká doba na WL jako rizikový faktor pro nás znamená, že se zařazením na WL u pacientů s HCC není třeba příliš spěchat, také není nutné hned zvyšovat urgenci na WL nemocným s HCC pro diagnózu maligní choroby jako takové.

Můžeme spekulovat o důvodech vyšší rekurence HCC u nemocných < 3 měsíce na WL. Nejspíše agresivní a rizikové tumory měly přítomné nedetekované metastázy mimo játra již v době transplantace. Tato znalost také ovlivňuje naše postoje k nemocným čekajícím na TACE, resp. po provedeném lokoregionálním výkonu. Klinická praxe v IKEM již nyní vyžaduje po downstagingu počkat alespoň 3 měsíce, než bude moci nemocný být zařazený aktivní na čekací listinu.

Využívání více liberálních indikačních kritérií může vést k nižšímu počtu úspěšných downstagingů, vyššímu počty odpadnutí (drop-out) z čekací listiny a k horšímu přežití po transplantaci [27-26]. Nevíme, jaký má TACE vliv na přežití našich nemocných v IKEM. K určení máme málo dat. Můžeme vysledovat pozitivní trendy, ale přesnější analýza našeho souboru zatím neexistuje. Otázka je důležitá, protože v případě průkazu, že vliv TACE nelze prokázat, bude možné přesměrovat materiální a personální zdroje jiným směrem. A naopak, v případě prokázání vlivu TACE na rekurenci HCC po transplantaci, bude možné tento program rozšířit.

## Změna indikačních kritérií je potřebná

Předpokládáme, že existuje dostatek důvodů pro opuštění restriktivních milánských kritérií a že při jejich rozvolnění můžeme nabídnout transplantační léčbu většímu počtu nemocných s HCC v cirhóze.

Rozšíření stávajících transplantačních kritérií si také vyžaduje celkový nárůst incidence HCC v České republice, který dle dat ÚZIS každým rokem mírně stoupá a je nyní v počtu okolo 920 nových případů ročně. Nárůst počtu HCC reflektuje celosvětový trend stoupající incidence HCC. Na transplantační program IKEM se tímto ale vytváří další tlak. V posledních letech se transplantace pro HCC tak stala hlavní indikací k transplantaci jater v IKEM – celkem 35

pacientů v roce 2018 z celkového počtu 158 (22,8%). Pro srovnání, nemocných s alkoholickou cirhózou – naše historicky nejčastější indikace k TX – bylo v roce 2018 transplantováno 25 nemocných (15,8%).

Nová rozšířená kritéria by měla být také akceptovatelná z hlediska alokace zdrojů – nesmí ohrozit ostatní nemocné na čekací listině přílišným prodloužením jejich čekací doby [23] [121]. V poslední době je úmrtnost na čekací listině TX jater v IKEM velmi nízká (3% v letech 2014-18) a rozšířením indikovaných pacientů s HCC nepředpokládáme možnost významnějšího negativního ovlivnění ostatních nemocných (non-HCC) na čekací listině prodloužením jejich čekací doby na WL.

Při hledání vlastních IKEM kritérií pro zlepšení a zpřesnění alokace pacientů s HCC jsme nejprve zjišťovali počty nemocných teoreticky alokovaných podle různých již publikovaných rozšířených kritérií. UCSF kritéria jsme příliš nerozebírali pro jejich neradikalitu, ale věnovali jsme se dalším – více uvolňujícím a více recentním – kritériím. Příkladem jsou „Up-to-seven" kritéria, pracující ještě s rozšířenou velikostí nádoru (-ů) a počtem ložisek, bez zohlednění biologických faktorů. Bez recidivy HCC by bylo pouze malé množství pacientů. Následně jsme zpracovali naše data podle kritérií, která již používají stupeň diferenciace nádoru a velikost tumoru s počtem ložisek buď využívají omezeně (Hangzou kritéria) nebo morfometrická kritéria nepoužívají vůbec (Toronto). I zde jsme byli schopni propočítat velmi dobrá celková přežití a RFS v období 5 let po transplantaci.

Zároveň by došlo k teoretickému rozšíření počtu transplantovaných a tím poskytnutí kurativního zákroku většímu počtu pacientů, což je hlavním cílem těchto změn.

## Nová IKEM kritéria

Na základě zpracování souboru 286 nemocných transplantovaných v IKEM v letech 2004-2018 pro HCC jsme navrhli nová kritéria indikace transplantace jater pro HCC u nemocných s cirhózou (tzv. IKEM kritéria).

Při retrospektivní analýze dat v souboru IKEM a aplikaci těchto kritérií v praxi lze předpokládat celkové pětileté přežití 79% nemocných a recurrence-free survival 93% nemocných (tj. pouze 7% nemocných zemřelých na recidivu HCC do pěti let po transplantaci). V porovnání – milánská kritéria v IKEM mají OS 5 let 82%. Ztráta 3% je v tomto případě

nevýznamná. U nemocných IKEM-out (tj. nesplňujících nová kritéria) pak celkové přežití pouze 53,3% a recurrence-free survival 65% Rozdíl v OS a RFS obou skupin je statisticky významný.

Při striktní indikaci by nová IKEM kritéria indikovala oproti milánským kritériím za uvedené období navíc 59 nemocných. Tato extra podskupina by měla celkové pětileté přežití velmi přijatelných 71,2%. Zisk těchto 59 nemocných – při poklesu pětiletého celkového přežití jenom 3% navíc (82% Milan-in versus 79% nové IKEM-in) a zisku 4% oproti současným celkovým výsledkům TX u HCC 75% - považujeme za nejvýznamnější přínos nových kritérií.

Nová kritéria s rezervou splňují literární podmínku validity minimálního doporučeného celkového přežití 5 let 61% [7], [18]. Může se v budoucnu stát, že při validaci těchto nových kritérií dojdeme k závěru, že IKEM kritéria jsou stále příliš restriktivní a může se objevit prostor pro jejich další uvolnění. Nebo naopak, můžeme jednou zjistit, že některá podskupina nemocných rekuruje příliš. Takové scénáře mohou nastat, naše kritéria nejsou nijak rigidním dogmatem a může dojít k jejich úpravě. Indikační kritéria mají odrážet aktuální úroveň transplantační medicíny daného centra.

Necirhotická játra: V souboru IKEM bylo celkové přežití nemocných po transplantaci jater pro HCC v necirhotických játrech bez ohledu na výše uvedené rizikové faktory 70%. Vliv zjištěné makroangioinvaze byl nepochybný, tento nález znamenal 67% riziko recidivy. Pro podrobné statistické zpracování jako u cirhotických jater a pro navržení indikačních kritérií u necirhotiků jsme ale neměli dostatečné množství dat. Předpokládáme, že v budoucnu tato data k podrobnější analýze získáme.

## Období po transplantaci jater

Postupy sledování po TX jater. Abdominální ultrasonografie každý rok v rámci roční kontroly a také – zejména u nemocných bez cirhózy nebo pacientů s předtransplantačním rozsáhlým ložiskovým nálezem – provádíme CT břicha s kontrastem každého půl roku. Nemáme ale stanovené rigidní pravidlo sledování v přesně daných obdobích. Pravidelně se sleduje AFP. Doba rekurence a doba přežití při rekurenci v našem souboru odpovídají údajům známým ze světového písemnictví [12]. Časné metastázy byly nepochybně předem nedetekované metastázy založené před TX.

V souboru IKEM je medián doby od transplantace k prvnímu klinickému nebo laboratornímu nálezu podezřelému z možné recidivy HCC po transplantaci přibližně 1,5 roku. Prvním podezřelým nálezem je např. nová elevace AFP, nové ložisko v játrech nebo mimo játra na zobrazovací metodě, apod. Medián období od transplantace k úmrtí na recidivu je pak přibližně 2,5 roku. Nemocní přežijí okolo 1 roku od prvního nálezu podezřelého z rekurence HCC.

Imunosuprese po transplantaci – IKEM nemá t.č. žádné pevné doporučení, nejsou ani v oficiálních doporučeních příslušných odborných společností. Soubor rekurujících HCC je za sledované období nevelký a v budoucnu budou vyžadovat zpracování ohledně vlivu typu zvolené imunosuprese.

Žádná systémová adjuvantní léčba nebyla v IKEM u HCC v souladu se světovým písemnictvím před transplantací podávána.

Za nejúspěšnější léčbu rekurence HCC po TX jater se považuje chirurgický zákrok a odstranění nově vzniklého tumorózního ložiska. Pouze u dvou nemocných bylo možné takový zákrok provést, u obou bylo ložisko lokalizované extrahepatálně. Naše léčba spočívala hlavně v paliaci a v podávání sorafenibu (Nexavar) onkologem. Místem nejčastějšího počtu nových ložisek byl štěp jater a dále kosti, včetně páteře.

Tato práce má samozřejmě svá omezení. Za nejdůležitější považuji, že v souboru bylo přítomno málo nemocných s většími nádory. Dále jsme měli málo pacientů s AFP > 1000 ng/ml. Tím se mohlo ovlivnit statistické zpracování. Je to dáno ale tím, že indikace k TX probíhala primárně podle restriktivních kritérií (zlatý standard Milán nebo UCSF) a nález velkého ložiska (-ek) byl nálezem v explantátu, neznámým v době indikace. Podobně s AFP, které ale nebylo nijak zohledňováno po většinu sledovaného období.

Nestudovali jsme také možný vliv rejekce, dále vztah k MELD skóre nemocného cirhotika před transplantací a typ imunosuprese na riziko recidivy. Teoreticky zajímavý může také být pohled z hlediska různých vlastností a charakteristik dárce. Podobně možný vliv žijícího dárce, ale taková transplantace v tomto souboru nebyla provedena.

Vzhledem k současnému nedostatečnému množství dat (ke konci roku 2018) jsme také zatím nedokončili studium významu odpovědi na lokoregionální léčbu (TACE) – zvláště možný vliv poklesu AFP a změny radiologického nálezu na recidivu.

Jedná se také zpracování dat pouze z jednoho centra. Neaspirujeme na univerzalitu našich kritérií. Data z druhého národního transplantačního centra – brněnského CKTCH – nemáme. Nemáme ani data z dalších okolních transplantačních center (Řezno, Mnichov, Linec, Vídeň, Báňská Bystřice nebo Vratislav). Společné výsledky by byly zajímavé, i když by už nereflektovaly pouze naši zkušenosti a jejich aplikace by tudíž nemusela být zcela přesná a „šitá na míru“ IKEM.

V transplantačním programu běžně nevyužíváme různé navržené prognostické modely rizika recidivy (např. RETREAT a pod), bylo by určitě zajímavé vypracovat – podobně jako tato studie vypracovala specifická indikační kritéria – na základě našich dat vlastní prognostické skóre. V předtransplantačním období nejsou také přesně definováni tzv. rizikoví nemocní z hlediska rekurence, kteří by mohli mít aktivnější surveillance program v období po transplantaci. Odpovědi na uvedené otázky ale přesahují cíle kladené na tuto práci.

Nová IKEM kritéria byla zavedena do naší klinické praxe v říjnu 2020. Zhodnocení zvoleného postupu bude možné až při zpracování plánované validační studie, na výsledky ale musíme ještě řadu let počkat.

## SHRNUTÍ

Transplantace jater bude také v následujících letech mít v léčbě HCC významnou roli. V současnosti se jedná o léčbu s nejlepším celkovým přežitím. Jedinou další kurativní léčbou je resekce jater, ale charakter indikovaných pacientů je zde jiný. Také dlouhodobé přežití a riziko rekurence tumoru se u obou metod liší, z dlouhodobého pohledu ve prospěch transplantace. Ostatní metody léčby dle BCLC schématu (lokoregionální, onkologie) nevedou k vyléčení nádoru, ale k prodloužení života nemocného.

Podmínkou transplantační léčby je vhodný výběr kandidátů. Původní entuziasmus z konce osmdesátých let transplantovat játra s HCC rychle vyprchal vzhledem k častým recidivám nádoru při tehdejší neznalosti indikačních kritérií. Zlomem bylo publikování (1996) tzv. milánských kritérií, které určily podmínky, za kterých je možné bezpečně transplantovat bez většího rizika recidivy nádoru. Během následujících desetiletí se ale ukázalo, že tato kritéria, založená na velikosti a počtu ložisek nevystihují všechny klinické situace a mohou být vlastně příliš restriktivní. Proto se hledají další ovlivňující faktory, nejlépe nějaký blíže nedefinovaný surogát popisující biologické chování hepatocelulárního karcinomu. Tento nádor není z hlediska svého chování a míry agresivity homogenní skupinou.

Zároveň různé transplantační programy se od sebe organizačně a klinicky liší. Od systému alokace dárců, výběr vhodných kandidátů, přes odlišnou dobu studené ischemie, až po chirurgické techniky a protokolární sledování nemocných po transplantaci. Zkušenosti centra vždy vyrůstají z lokálních podmínek a tímto je reflektují v ukazatelích jako je mj. riziko rekurence HCC a celkové přežití nemocných. Proto je žádoucí, aby si každé transplantační centrum zhodnotilo vlastní soubor dat svých transplantovaných nemocných pro HCC a vypracovalo místní kritéria indikace TX. Tato práce je prvním pokusem o vymezení vhodných lokálních podmínek u takové skupiny pacientů na souboru IKEM.

Při přísném použití milánských kritérií v souboru IKEM sice dosáhne celkové pětileté přežití vynikajících 82%, ale předpokládáme, že tato kritéria bude možné kontrolovaně rozvolnit bez zhoršení klinických ukazatelů. V této studii jsme proto zjišťovali vliv různých rizikových faktorů na přežití a na riziko rekurence hepatocelulárního karcinomu.

V souboru IKEM bylo v období 15ti let velmi málo falešně pozitivních indikací (tumor nebyl přítomen v explantátu), stejně tak se potvrdilo, že tzv. incidentalomy (falešně negativní indikace) mají bezvýznamný vliv a jsou bez podstatnějšího rizika.

Doba od transplantace k prvním příznakům recidivy (cca 1,5 roku) sleduje zahraniční trendy a stejně tak následné přežití (okolo 1 roku od diagnózy recidivy). Většina nemocných s recidivou mohla dostávat už jen nekurativní a paliativní léčbu. Malý podíl chirurgické léčby metastáz bude nejspíše vyžadovat více agresivní skríning, zejm. zobrazovacími a laboratorními metodami po transplantaci.

Zajímavé je, že ačkoli v souboru IKEM existuje vzájemný vztah velikosti nádoru k riziku recidivy, nepodařilo se takovou závislost prokázat také pro počet ložisek HCC v cirhotických játrech. Předpokládáme význam dalších faktorů, mimo tzv. morfometrická kritéria, tzv. biologických faktorů.

Existuje vzájemné ovlivnění mezi AFP, velikostí, angioinvazí a stupněm diferenciace nádoru. Za nejvýznamnější z nich považujeme stupeň diferenciace – grade III. (špatně diferencované) je silným rizikovým faktorem.

Nepodařilo se statisticky významně prokázat vliv TACE (transarteriální chemoembolizace) provedené před transplantací na riziko recidivy po transplantaci. Důvodem je zatím malý soubor nemocných, protože k většímu rozšíření metody došlo až v posledních letech. Také soubory nemocných s TACE a non-TACE se klinicky liší. Význam lokoregionální léčby před transplantací na riziko recidivy bude nejspíše nevýznamný, bude-li vůbec nějaký.

Při zpracování jednotlivých faktorů jsme definovali nová indikační kritéria pro nemocné s HCC. Jednotlivé určující faktory jsou: cirhotická játra, absence makrovaskulární invaze a extrahepatálního rozsevu, přítomnost nebo nepřítomnost milánských kritérií (velikost a počet ložisek), u větších ložisek pak hodnoty alfa-fetoproteinu a u definované podskupiny výsledek biopsie tumoru (nepřítomnost grade III. diferenciace tumoru). U takto definovaných kritérií předpokládáme pětileté celkové přežití okolo 79% s rekurence-free přežitím až 93%

V rámci nových kritérií bude možné poskytnout kurativní transplantační léčbu více nemocným při zachování příznivého rizika recidivy, resp. celkového přežití.

IKEM kritéria transplantace jater pro HCC (2020)

Cirhóza

Není extrahepatální rozsev

Není makrovaskulární invaze

Milan-in transplantovat

Milan-out:

- AFP < 100 ng /ml transplantovat
- AFP 100-300 ng/ml provést biopsii největšího ložiska, transplantovat dobře a středně diferencované HCC (grade 1 a 2)
- AFP > 300 ng/ml netransplantovat

# CITOVANÁ LITERATURA


[1] M. Allaire, C. Goumard, C. Lim, A. Le Cleach, M. Wagner a O. Scatton, „New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma," *JHEP Rep,* p. 100134, 2 (4) Aug 2020.

[2] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, „EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma," *J Hepatol,* pp. 908-43, 56 (4) Apr 2012.

[3] J. Marrero, L. Kulik, C. Sirlin, A. Zhu, R. Finn, M. Abecassis, L. Roberts a J. Heimbach, „Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology,* pp. 723-750, 68 (2) Aug 2018.

[4] M. Omata, A. Cheng, N. Kokudo, M. Kudo, J. Lee, J. Jia a et al, „Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update," *Hepatol Int,* pp. 317-370, 11 (4) Jul 2017.

[5] J. Špičák a kol, Novinky v gastroenterologii a hepatologii III., v tisku 2021.

[6] Z. Chen, H. Xie, M. Hu, M. Huang, Y. Hu a Y. Zhao, „Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma," *Am J Cancer Res,* pp. 2993-3036, 10(9) 2020.

[7] N. Mehta, P. Bhangui, F. Yao, V. Mazzaferro, C. Toso, N. Akamatsu, F. Durant, J. IJzermans, W. Polak, S. Zheng, J. Roberts, G. Sapisochin, T. Hibi, N. Kwan, M. Ghobrial a A. Soin, „Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference," *Transplantation,* pp. 1136-1142, 104 (6) Jun 2020.

[8] V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito a L. Gennari, „Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.," *N Engl J Med,* pp. 693-9., 334(11) Mar 14 1996.

[9] A. Escartin, G. Sapisochin, I. Bilbao, R. Vilallonga, J. Bueno, L. Castells, C. Dopazo, E. Castro, M. Caralt a J. Balsells, „Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.," *Transplant Proc,* pp. 2308-2310., 39(7) Sep 2007.

[10] A. Plessier, L. Codes, Consigny Y, D. Sommacale, F. Dondero, A. Cortes, F. Degos, P.-Y. Brillet, V. Vilgrain, V. Paradis, J. Belghiti a F. Durant, „Underestimation of the influence of satelite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma.," *Liver Transpl,* pp. S86-90, 10(2 Suppl 1) Feb 2004.

[11] A. Valdivieso, J. Bustamante, M. Gastaca, J. Uriarte, A. Ventoso, P. Ruiz, J. Fernandez, I. Pijoan, M. Testillano, M. Suarez, M. Montejo a J. Ortiz de Urbina, „Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation:," *Transplant Proc,* pp. 660-2, 42(2) Mar 2010.

[12] N. De Angelis, F. Landi, M. Carra a D. Azoulay, „Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic reiew," *World J Gastroenterol,* pp. 11185-98, 21(39) Oct 21 2015.

[13] F. Yao, L. Xiao, N. Bass, R. Kerlan, N. Ascher a J. Roberts, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging," *Am J Transplant,* pp. 2587-2596, 7 (11) Nov 2007.

[14] F. Yao, L. Ferrell , N. Bass, P. Bacchetti, N. Ascher a J. Roberts, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria," *Liver Transpl,* pp. 765-74, 8(9) Sep 2002.

[15] F. Yao, L. Ferrell, N. Bass, J. Watson, P. Bacchetti, A. Venook, N. Ascher a J. Roberts, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival," *Hepatology,* pp. 1394-403, 33(6) Jun 2001.

[16] V. Mazzaferro, J. Llovet, R. Miceli, R. Bhoori, M. Schiavo, L. Mariani, T. Camerini, S. Roayaie, M. Schwartz, G. Grazi, R. Adam, P. Neuhaus, M. Salizzoni, J. Bruix, A. Forner, L. de Carlis, U. Cillo, A. Burroughs, R. Troisi, M. Rossi, G. Gerunda, J. Lerut, J. Belghiti, I. Boin, J. Gugenheim, F. Rochling, B. Van Hoek, P. Majno a Metroticket Investigator Group, „Predicting Survival After Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Retrospective, Exploratory Analysis," *Lancet Oncol,* pp. 35-43, 10(1) Jan 2009.

[17] S. Iwatsuki, T. Starzl, D. Sheahan, I. Yokoyama, A. Demetris, S. Todo, A. Tzakis, D. Van Thiel, B. Carr a R. Selby, „Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma," *Ann Surg,* pp. 221-8, 214(3) Sep 1991.

[18] M. Volk, S. Vijan a J. Marrero, „A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria," *Am J Transplant,* pp. 839-846, 8(4) Apr 2008.

[19] G. Otto, S. Herber, M. Heise, A. Lohse, C. Monch, F. Bittinger, M. Hoppe-Lotichius, M. Schuchmann, A. Victor a M. Pitton, „Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma," *Liver Transpl,* pp. 1260-7, 12(8) Aug 2006.

[20] G. Millonig, I. Graziadei, M. Freund, W. Jaschke, S. Stadlmann, R. Ladurner, R. Margreiter a W. Vogel, „Response to preoperative chemoembolization correlates with outcomes after liver transpolantation in patietns with hepatocellular carcinoma," *Liver Transpl,* pp. 272-9, 13(2) Feb 2007.

[21] F. Yao a N. Fidelman, „Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: where do we stand with tumor down-staging?," *Hepatology,* pp. 1014-1025, 63 (3) Mar 2016.

[22] N. Parikh, A. Waljee a A. Signal, „Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis," *Liver Transpl,* pp. 1142-52, 21 (9) Sep 2015.

[23] P.-A. Clavien, M. Lesurtel, P. Bossuyt, G. Gores, B. Langer a A. Perrier, „Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report," *Lancet Oncol,* pp. e11-e22, 13 (1) Jan 2012.

[24] F. Yao, N. Mehta, J. Flemming, J. Dodge, B. Hameed, O. Fix, R. Hirose, N. Fidelman, R. Kerlan Jr a J. Roberts, „Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria," *Hepatology,* pp. 1968-77, 61(6) Jun 2015.

[25] N. Mehta, J. Guy, C. Frenette, J. Dodge, R. Osorio, W. Minteer, J. Roberts a F. Yao, „Excellent outcomes of liver transplantation following downstaging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria: A multicenter study," *Clin Gastroenterol Hepatol,* pp. 955-64, 16(6) Jun 2018.

[26] J. Sinha, N. Mehta, J. Dodge, E. Poltavskiy, J. Roberts a F. Yao, „Are there upper limits in tumor burden for dwn-staging of hepatocellular carcinoma to liver transplant? Analysis of the all-comers protocol," *Hepatology,* pp. 1185-96, 70(4) Oct 2019.

[27] N. Mehta, J. Dodge, J. Grab a F. Yao, „National experience on Down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of tumor burden, AFP, and wait time," *Hepatology,* pp. 943-54, 71(3) Mar 2019.

[28] M. Ravaioli, G. Grazi, F. Piscaglia, F. Trevisani, M. Cescon, G. Ercolani, M. Vivarelli, R. Golfieri, A. D'Errico Grigioni, I. Panzini, C. Morelli, M. Bernardi, L. Bolondi a A. Pinna, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria," *Am J Transplamt,* pp. 2547-57, 8 (12) Dec 2008.

[29] J. Llovet, M. Schwartz a V. Mazzaferro, „Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma," *Semin Liver Dis,* pp. 181-200, 2005.

[30] A. Harper, E. Edwards, W. Washburn a J. Heimbach, „An early look at the Organ Procurement and Transplantation Network explant pathology form data," *Liver Transpl,* pp. 757-64, 22(6) Jun 2016.

[31] N. Mehta, J. Dodge, J. Roberts, R. Hirose a F. Yao, „Misdiagnosis of hepatocellular carcinoma in patients receiving no local-regional therapy prior to liver transplant: An analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network explant pathology form," *Clin Transpl,* p. 10.1111, 31(11) Nov 2017.

[32] A. Hakeem, Young RS, G. Marangoni, J. Lodge a K. Prasad, „Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma," *Aliment Pharmacol Ther,* pp. 987-99, 35(9) May 2012.

[33] B. Hameed, N. Mehta, G. Sapisochin, J. Roberts a F. Zao, „Alpha-fetoprotein > 1000 ng/ml as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria," *Liver Transpl,* pp. 945-51, 20(8) Aug 2014.

[34] N. Mehta, J. Dodge, J. Roberts, R. Hirose a F. Yao , „Alpha-fetoprotein decrease from >1,000 top <500 ng/ml in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes," *Hepatology,* pp. 1193-1205, 69(3) Mar 2019.

[35] C. Toso, G. Meeberg, R. Hernandez-Alejandro, J. Dufour, P. Marotta, P. Majno a N. Kneteman, „Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation.," *Hepatology,* pp. 158-65, 62 (1) Jul 2015.

[36] K. Berry a G. Ioannou, „Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma," *Liver Transpl,* pp. 634-45, 19 (6) Jun 2013.

[37] C. Duvoux, F. Roudot-Thoraval, T. Decaens, F. Pessione, H. Badran, T. Piardi, C. Francoz, P. Compagnon, C. Vanlemmens, J. Dumortier, S. Dharancy, J. Gugenheim, P.-H. Bernard, R. Adam, S. Radenne, F. Muscari, F. Conti, J. Hardwigsen, G.-P. Pageaux, O. Chazouilleres, E. Salame, M.-N. Hilleret, P. Lebray, A. Abergel, M. Debette-Gratien, M. Kluger, A. Mallat, D. Azoulay a D. Cherqui, „Liver transplantation for hepatoellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria," *Gastroenterology,* pp. 986-94, 143(3) Oct 2012.

[38] V. Mazzaferro, C. Sposito, J. Zhou, A. Pinna, L. De Carlis, J. Fan, M. Cescon, S. Di Sandro, H. Yi-Feng, A. Lauterio, M. Bongini a A. Cucchetti, „Metroticket 2.0 model for

analysis of competing risks of deth after liver transplantation for hepatocellular carcinoma," *Gastroenterology,* pp. 128-39, 154(1) Jan 2018.

[39] K. Han, G. Tzimas, J. Barkun, P. Metrakos, J. Tchervenkov, N. Hilzenrat, P. Wong a M. Deschenes, „Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantatiuon," *Can J Gastroenterol,* pp. 39-45, 21(1) Jan 2007.

[40] T. Dumitra, S. Dumitra, P. Metrakos, J. Barkun, P. Chaudhury, M. Deschenes, S. Paraskevas, M. Hassanain a J. Tchervenkov, „Pretransplantation alpha-fetoprotein slope and milan criteria: strong predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after transplantation," *Transplantation,* pp. 228-33, 95(1) Jan 15 2013.

[41] J. Giard, N. Mehta, J. Dodge, J. Roberts a F. Yao, „Alpha-fetoprotein slope > 7,5 ng/ml per month predicts microvascular invasion and tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma," *Transplantation,* pp. 816-22, 102(5) May 2018.

[42] S. Jonas, W. Bechstein, T. Steinmuller, M. Herrmann, C. Radke, T. Berg, U. Settmacher a P. Neuhaus, „Vascular invasion adn histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis," *Hepatology,* pp. 1080-6, 33(5) May 2001.

[43] U. Cillo, A. Vitale, F. Grigoletto, F. D'Amico, A. Brolese, G. Zanus, N. Srsen, A. Carraro, P. Burra, F. Farinati, P. Angeli a D. D'Amico, „Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected aggresively treated HCC patients exceeding the Milan criteria," *Am J Transplant,* pp. 972-81, 7(4) Apr 2007.

[44] S. Zheng, X. Xu a J. Wu, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzou experiences," *Transplantation,* pp. 1736-1732, 2008.

[45] G. Sapisochin, N. Goldaracena, J. Laurence, M. Dib, A. Barbas, A. Ghanekar, S. Cleary, L. Lilly, M. Cattral, M. Marquez, M. Selzner, E. Renner, N. Selzner, I. McGilvray, P. Greig a D. Grant, „The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study," *Hepatology,* pp. 2077-88, 64(6) Dec 2016.

[46] T. Pawlik, K. Delman, J. Vauthey, D. Nagorney, I. Oi-Lin Ng, I. Ikai, Y. Yamaoka, J. Belghiti, G. Lauwers, R. Poon a E. Abdalla, „Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma," *Liver Transpl,* pp. 1086-92, 11(9) Sep 2005.

[47] C. Court, M. Harlander-Locke, D. Markovic, S. French, B. Naini, D. Lu, S. Raman, F. Kaldas, A. Zarrinpar, D. Farmer, R. Finn, S. Sadeghi, J. Tomlinson, R. Busuttil a V. Agopian, „Determination of hepatocellular carcinoma grade by needle biopsy is unreliable for liver transplant candidate selection," *Liver Transpl,* pp. 1123-32, 23(9) Sep 2017.

[48] T. Welling, K. Eddinger , K. Carrier, D. Zhu, T. Kleaveland, D. Moore, D. Schaubel a P. Abt, „Multicenter study ofstaging and therapeutic predictors of hepatocellular carcinoma recurrence following transplantation," *Liver Transpl,* pp. 1233-42, 24(9) Sep 2018.

[49] J. Parfitt, P. Marotta, M. Alghamdi, W. Wall, A. Khakhar, N. Suskin, D. Quan, V. McAllister, C. Ghent, M. Levstik, C. McLean, S. Chakrabarti, B. Garcia a D. Driman,

„Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence," *Liver Transpl,* pp. 543-51, 13(4) Apr 2007.

[50] T. Tsai, G. Chau, W. Lui, S. Tsay, K. King, C. Loong, C. Hsia a C. Wu, „Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma," *Surgery,* pp. 603-8, 127(6) Jun 2000.

[51] S. Bhattacharjya, T. Bhattacharjya, A. Quaglia, A. Pal Dhillon, A. Burroughs, D. Patch, J. Tibballs, A. Watkinson, K. Rolles a B. Davidson, „Liver transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma: ananalysis of pre-operative imaging, explant histology and prognostic histologic indicators," *Dig Surg,* pp. 152-9, 2004.

[52] A. Gouw, C. Balabaud, Kusano H, S. Todo, T. Ichida a M. Kojiro, „Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: where do we stand?," *Liver Transpl,* pp. S72-80, Suppl 2 Oct 17 2011.

[53] A. Kornberg, M. Freesmeyer, E. Barthel, K. Jandt, K. Katenkamp, J. Steenbeck, A. Sappler, O. Habrecht, D. Gottschild a U. Settmacher, „18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients," *Am J Transplant,* pp. 592-600, 9(3) Mar 2009.

[54] S. Banerjee, D. Wang, H. Kim, C. Sirlin, M. Chan, R. Korn, A. Rutman, S. Siripongsakun, D. Lu, G. Imanbayev a M. Kuo, „A computed tomography radiogenimic biomarker predicts microvascular invasion andclinical outcomes in hepatocellular carcinoma," *Hepatology,* pp. 792-800, 62(3) Sep 2015.

[55] X. Xu, H. Zhang, G. Liu, S. Sun, J. Zhang, F. Zhu, G. Yang, X. Yan, Y. Zhang a X. Liu, „Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts micorvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma," *J Hepatol,* pp. 1133-44, 70(6) Jun 2019.

[56] M. Schwartz, I. Dvorchik, S. Roayaie, M. Fiel, S. Finkelstein, J. Marsh, J. Martignetti a J. Llovet, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers," *J Hepatol,* pp. 581-8, 49(4) Oct 2008.

[57] Q. Lai, E. Castro Santa, J. Rico Juri, R. Pinheiro a J. Lerut, „Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer," *Transpl Int,* pp. 32-41, 27(1) Jan 2014.

[58] I. Parisi, E. Tsochatzis, H. Wijewantha, M. Rodrigues-Peralvarez, L. De Luca, P. Manousou, E. Fatourou, G. Pieri, V. Papastergiou, N. Davies, D. Yu, T. Luong, A. Dhillon, D. Thorburn, D. Patch, J. O'Beirne, T. Meyer a A. Burroughs, „Inflammation-based scores do not predict post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma in patients within Milan criteria," *Liver Transpl,* pp. 1327-35, 20(11) Nov 2014.

[59] M. Reig, Z. Marino, C. Perello, M. Inarrairaegui, A. Ribeiro, S. Lens, A. Diaz, R. Vilana, A. Darnell, M. Varela, B. Sangro, J. Calleja, X. Forns a J. Bruix, „Unexpected high rate ofearly tumor recurrence in patients with HCV-rekated HCC undergoing interferon-free therapy," *J Hepatol,* pp. 719-26, 65(4) Oct 2016.

[60] K. Kozbial, S. Moser, R. Schwarzer, H. Laferl, R. Al-Zoiary, R. Stauber, A. Stattermayer, S. Beinhard, I. Graziadei, C. Freissmuth, A. Maieron, M. Gschwantler, M. Strasser, M. Peck-Radosalvjevic, M. Trauner, H. Hofer a P. Ferenci, „Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment," *J Hepatol,* pp. 856-8, 65(4) Oct 2016.

[61] S. Rutledge, H. Zheng, D. Li a R. Chung, „No evidence for higher rates of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment: a meta-analysis," *Hepatoma Res,* p. 31, 2019.

[62] S. Lee, S. Kim, Y. Kim, C. Kim, S. Kim, S. Han a S. Park, „(18)F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma," *Transpl Int,* pp. 50-60, 26(1) Jan 2013.

[63] W. Liang, L. Wu, X. Ling, P. Schroder, W. Ju, D. Wang, Y. Shang, Y. Kong, Z. Guo a X. He, „Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis," *Liver Transpl,* pp. 1226-36, 18(10) Oct 2012.

[64] Q. Lai, A. Avolio, I. Graziadei, G. Otto, M. Rossi, G. Tisone, P. Goffette, W. Vogel, M. Pitton, J. Lerut a E. H. C. L. T. Group, „Alpha-fetoprotein and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression After Locoregional Therapy as Predictors of Hepatocellular Cancer Recurrence and Death After Transplantation," *Liver Transpl,* pp. 1108-18, 19(10) Oct 2013.

[65] Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, J. Laurence, D. Davidson, E. Rafael, L. Castells, C. Sandroussi, I. Bilbao, C. Dopazo, D. Grant, J. Lazaro, M. Caralt, A. Ghanekar, I. McGilvray, L. Lilly, M. Cattral, M. Selzner, R. Charco a P. Greig, „Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series.," *Ann Surg Oncol,* pp. 2286-94, 22(7) Jul 2015.

[66] G. Sapisochin a J. Bruix, „Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Outcomes and Novel Surgical Approaches," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol,* pp. 203-17, 14(4) Apr 2017.

[67] N. Mehta, J. Heimbach, D. Harnois, G. Sapisochin, J. Dodge, D. Lee, J. Burns, W. Sanchez, P. Greig, D. Grant, J. Roberts a F. Yao, „Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant," *JAMA Oncol,* pp. 493-500, 3(4) Apr 1 2017.

[68] M. Guba, P. von Breitenbuch, M. Steinbauer, G. Koehl, S. Flegel, M. Hornung, C. Bruns, C. Zuelke, S. Farkas, M. Anthuber, K.-W. Jauch a E. Geissler, „Rapamycin Inhibits Primary and Metastatic Tumor Growth by Antiangiogenesis: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor," *Nat Med,* pp. 128-35, 8(2) Feb 2002.

[69] K. Menon, A. Hakeem a N. Heaton, „Meta-analysis: Recurrence and Survival Following the Use of Sirolimus in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma," *Aliment Pharmacol Ther,* pp. 411-9, 37(4) Feb 2013.

[70] M. Zimmerman, J. Trotter, M. Wachs, T. Bak, J. Campsen, A. Skibba a I. Kam, „Sirolimus-based Immunosuppression Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma," *Liver Transpl,* pp. 633-8, 14(5) May 2008.

[71] A. Gaumann, H. Schlitt a E. Geissler, „Immunosuppression and Tumor Development in Organ Transplant Recipients: The Emerging Dualistic Role of Rapamycin," *Transpl Int,* pp. 207-17, 21(3) Mar 2008.

[72] A. Zhu, T. Abrams, R. Miksad, L. Blaszkowsky, J. Meyerhardt, A. Muzikansky, J. Clark, E. Kwak, D. Schrag, K. Jors, C. Fuchs, A. Iafrate, D. Borger a D. Ryan, „Phase 1/2 Study of Everolimus in Advanced Hepatocellular Carcinoma," *Cancer,* pp. 5094-102, 117(22) Nov 15 2011.

[73] E. Geissler, A. Schnitzbauer, C. Zulke, P. Lamby, A. Proneth, C. Duvoux, P. Burra, K.-W. Jauch, M. Rentsch, T. Ganten, J. Schmidt, U. Settmacher, M. Heise, G. Rossi, U. Cillo, N. Kneteman, R. Adam, B. van Hoek, P. Bachellier, P. Wolf, L. Rostaing, W. Bechstein, M. Rizell, J. Powell, E. Hidalgo, J. Gugenheim, H. Wolters, J. Brockmann, A. Roy, I. Mutzbauer, A. Schlitt, S. Beckebaum, C. Graeb, S. Nadalin, U. Valente, V. Turrion, N. Jamieson, T. Scholz, M. Colledan, F. Fandrich, T. Becker, G. Soderdahl, O. Chazouilleres, H. Makisalo, G.-P. Pageaux, R. Steininger, T. Soliman, K. de Jong, J. Pirenne, R. Margreiter, J. Pratschke, A. Pinna, J. Hauss, S. Schreiber, S. Strasser, J. Klempnauer, R. Troisi, S. Bhoori, J. Lerut, I. Bilbao, C. Klein, A. Konigsrainer, D. Mirza, G. Otto, V. Mazzaferro, P. Neuhaus a H. Schlitt, „Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial," *Transplantation,* pp. 116-25, 100(1) Jan 2016.

[74] J. Werner, M. Hornung, R. Krah, M. Gotz, A. Schnitzbauer, H. Schlitt, E. Geissler a International SiLVER study group, „HCC Recurrence in HCV-infected Patients After Liver Transplantation: SiLVER Study Reveals Benefits of Sirolimus in Combination With CNIs - A Post-Hoc Analysis," *Transpl Int,* p. doi 10.1111/tri.13621, Apr 21 2020.

[75] E. Cholongitas, C. Mamou, K. Rodriguez-Castro a P. Burra, „Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Are Associated With Lower Rates of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review," *Transpl Int,* pp. 1039-49, 27(10) Oct 2014.

[76] V. McAlister, K. Peltekian, D. Malatjalian, S. Colohan, S. MacDonald, H. Bitter-Suermann a A. MacDonald, „Orthotopic Liver Transplantation Using Low-Dose Tacrolimus and Sirolimus," *Liver Transpl,* pp. 701-8, 7(8) Aug 2001.

[77] P. Ventura-Aguiar, J. Campistol a F. Diekmann, „Safety of mTOR Inhibitors in Adult Solid Organ Transplantation," *Expert Opin Drug Saf,* pp. 303-19, 2016.

[78] R. Kim, M. Emi a K. Tanabe, „Cancer Immunoediting From Immune Surveillance to Immune Escape," *Immunology,* pp. 1-14, 121(1) May 2007.

[79] Q. Zhang, H. Chen, Q. Li, Y. Zang, X. Chen, W. Zou, L. Wang a Z.-Y. Shen, „Combination Adjuvant Chemotherapy With Oxaliplatin, 5-fluorouracil and Leucovorin After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Preliminary Open-Label Study," *Invest New Drugs,* pp. 1360-9, 29(6) Dec 2011.

[80] Z.-N. Chen, L. Mi, F. Song, Q. Zhang, Z. Zhang, J.-L. Xing, H.-J. Bian a et al, „Targeting Radioimmunotherapy of Hepatocellular Carcinoma With Iodine (131I) Metuximab Injection: Clinical Phase I/II Trials," *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* pp. 435-44, 65(2) Jun 1 2006.

[81] J. Xu, Z.-Y. Shen, X. Chen, Q. Zhang, H. Bian, P. Zhu a et al, „A Randomized Controlled Trial of Licartin for Preventing Hepatoma Recurrence After Liver Transplantation," *Hepatology,* pp. 269-76, 45(2) Feb 2007.

[82] K. Shetty, C. Dash a J. Laurin, „Use of Adjuvant Sorafenib in Liver Transplant Recipients With High-Risk Hepatocellular Carcinoma," *J Transplant,* p. 2014:913634, 2014.

[83] C. Teng, W. Hwang, Y. Chen, K. Chang a S. Cheng, „Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma Patients Beyond Milan Criteria After Orthotopic Liver Transplantation: A Case Control Study," *World J Surg Oncol,* p. 41, 10 Feb 17 2012.

[84] C. Toso, G. Mentha a P. Majno, „Integrating Sorafenib Into an Algorithm for the Management of Post-Transplant Hepatocellular Carcinoma Recurrence," *J Hepatol,* pp. 3-5, 59(1) Jul 2013.

[85] S. Satopathy, K. Das, M. Kocak, R. Helmick, J. Eason, S. Nair a J. Vanatta, „No Apparent Benefit of Preemptive Sorafenib Therapy in Liver Transplant Recipients With Advanced Hepatocellular Carcinoma on Explant," *Clin Transplant,* p. e13246, 32(5) May 2018.

[86] E. Fernandez-Sevilla, M. Allard, J. Selten, N. Golse, E. Vibert, A. Sa Cunha, D. Cherqui, D. Castaing a R. Adam, „Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Is There a Place for Resection?," *Liver Transpl,* pp. 440-47, 23(4) Apr 2017.

[87] A. Kornberg, B. Kupper, A. Tannapfel, K. Katenkamp, K. Thrum a J. Wilberg, „Long-term Survival After Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Patients: Clinical Patterns and Outcome Variables," *Eur J Surg Oncol,* pp. 275-80, 36(3) Mar 2010.

[88] E. Regalia, L. Fassati, U. Valente, A. Pulvirenti, I. Damilano, G. Dardano, F. Montalto, J. Coppa a V. Mazzaferro, „Pattern and Management of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *J Hepatobiliary Pancreat Surg,* pp. 29-34, 1998.

[89] A. Bodzin, K. Lunsford, D. Markovic, M. Harlander-Locke, R. Busuttil a V. Agopian, „Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics," *Ann Surg,* pp. 118-25, 266(1) Jul 2017.

[90] H. Zhai, P. Liang, X. Yu, Z. Cheng, Z. Han, F. Liu a J. Yu, „Microwave Ablation in Treating Intrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: An Analysis of 11 Cases," *Int J Hypertermia,* pp. 863-8, 2015.

[91] H. Ko, G. Ko, H. Yoon a K. Sung, „Tumor Response to Transcatheter Arterial Chemoembolization in Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation," *Korean J Radiol,* pp. 320-7, 8(4) Jul-Aug 2007.

[92] L. Rivera, H. Giap, W. Miller , J. Fisher, D. Hillebrand, C. Marsh a R. Schaffer, „Hepatic Intra-Arterial Infusion of yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Case Report," *World J Gastroenterol,* pp. 5729-32, 12(35) Sep 21 2006.

[93] S. Bhoori, S. Toffanin, C. Sposito, A. Germini, A. Pellegrinelli, A. Lampis a V. Mazzaferro, „Personalized Molecular Targeted Therapy in Advanced, Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Proof of Principle," *J Hepatol,* pp. 771-5, 52(5) May 2010.

[94] C. Gomez-Martin, J. Bustamante, J. Castrogudin, M. Salcedo, E. Garralda, M. Testillano, I. Herrero, A. Matilla a B. Sangro, „Efficacy and Safety of Sorafenib in Combination With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *Liver Transpl,* pp. 45-52, 18(1) Jan 2012.

[95] C. Sposito, L. Mariani, A. Germini, M. Flores Reyes, M. Bongini, G. Grossi, S. Bhoori a V. Mazzaferro, „Comparative Efficacy of Sorafenib Versus Best Supportive Care in

Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Case-Control Study," *J Hepatol,* pp. 59-66, 59(1) Jul 2013.

[96] A. Weinmann, I. Niederle, S. Koch, M. Hoppe-Lotichius, M. Heise, C. Duber, M. Schuchmann, G. Otto, P. Galle a M. Worns, „Sorafenib for Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *Dig Liver Dis,* pp. 432-7, 44(5) May 2012.

[97] D. Yoon, B. Ryoo, M. Ryu, S. Lee, S. Hwang, D. Suh, H. Lee, T. Kim, C. Ahn, K. Kim, D. Moon a Y. Kang, „Sorafenib for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *Jpn J Clin Oncol,* pp. 738-73, 40(8) Aug 2010.

[98] A. Mancuso, A. Mazzola, G. Cabibbo, G. Perricone, M. Enea, A. Galvano, C. Zavaglia, L. Belli a C. Camma, „Survival of Patients Treated With Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Dig Liver Dis,* pp. 324-30, 47(4) Apr 2015.

[99] R. Martin 2nd, E. Bruenderman, A. Cohn, B. Piperdi, R. Miksad, J.-F. Geschwind, A. Goldenberg, A. Sanyal, E. Zigmont, S. Babajanyan, P. Foreman, P. Mantry, B. McGuire a P. Gholam, „Sorafenib Use for Recurrent Hepatocellular Cancer After Resection or Transplantation: Observations From a US Regional Analysis of the GIDEON Registry," *Am J Surg,* pp. 688-95, 213(4) Apr 2017.

[100] M. Iavarone, F. Invernizzi, C. Czauderna, M. Sanduzzi-Zamparelli, S. Bhoori, G. Amaddeo, M. Manini, M. Lopez, M. Anders, M. Pinter, M. Rodríguez, M. Cristobal, G. Soteras, F. Pinero, G. Villadsen, A. Weinmann, G. Crespo, V. Mazzaferro, H. Regnault, M. De Giorgio, M. González-Diéguez, M. Donato, M. Varela, M.-A. Worms, J. Bruix, P. Lampertico a M. Reig, „Preliminary Experience on Safety of Regorafenib After Sorafenib Failure in Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *Am J Transplant,* pp. 3176-3184, 19(11) Nov 2019.

[101] M. Ravaioli, A. Cucchetti, A. Pinna, V. De Pace, F. Neri, M. Barbera, L. Maroni, G. Frega, A. Palloni, S. De Lorenzo, M. Ripoli, M. Pantaleo, M. Cescon, M. Del Gaudio a G. Brandi, „The Role of Metronomic Capecitabine for Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation," *Sci Rep,* p. 11305, 7(1) Sep 12 2017.

[102] A. Kittai, H. Oldham, J. Cetnar a M. Taylor, „Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients," *J Immunother,* pp. 277-81, 40(7) Sep 2017.

[103] K. Tanaka, M. Albin, K. Yamaura, A. Habicht, T. Murayama, M. Grimm, A. Waaga, T. Ueno, R. Padera, H. Yagita, M. Azuma, T. Shin, B. Blazar, D. Rothstein, M. Sayegh a N. Najafian, „PDL1 Is Required for Peripheral Transplantation Tolerance and Protection From Chronic Allograft Rejection," *J Immunol,* pp. 5204-10, 179(8) Oct 15 2007.

[104] C. Boils, D. Aljadir a A. Cantafio, „Use of the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab in a Renal Transplant Patient With Malignancy," *Am J Transplant,* pp. 2496-7, 16(8) Aug 2016.

[105] E. Lipson, M. Bodell, E. Kraus a W. Sharfman, „Successful Administration of Ipilimumab to Two Kidney Transplantation Patients With Metastatic Melanoma," *J Clin Oncol,* pp. e69-71, 32(19) Jul 1 2014.

[106] T. DeLeon, M. Salomao, B. Aqel, M. Sonbol, R. Yokoda, A. Ali, A. Moss, A. Mathur, D. Chascsa, J. Rakela, A. Bryce a M. Borad, „Pilot Evaluation of PD-1 Inhibition in

Metastatic Cancer Patients With a History of Liver Transplantation: The Mayo Clinic Experience," *J Gastrointest Oncol,* pp. 1054-1062, 9(6) Dec 2018.

[107] D. Gassmann, S. Weiler, J. Mertens, C. Reiner, B. Vrugt, M. Nageli, J. Mangana, B. Mullhaupt, F. Jenni a B. Misselwitz, „Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research," *Transplant Direct,* p. e376, 4(8) Jul 20 2018.

[108] R. Pais, L. Fartoux, C. Goumard, O. Scatton, D. Wendum, O. Rosmorduc a V. Ratziu, „Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period," *Aliment Pharmacol Ther,* pp. 856-863, 46 (9) Nov 2017.

[109] P. Clavien, H. Petrowsky, M. DeOliveira a R. Graf, „Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation," *N Engl J Med,* pp. 1545-59, 356 (15) Apr 12 2007.

[110] C. Chang, G. Chau, W. Lui, S. Tsay, K. King a C. Wu, „Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver," *Arch Surg,* pp. 320-5, 139 (3) Mar 2004.

[111] H. Lang, G. Sotiropoulos, M. Domland, N. Fruhauf, A. Paul, J. Husing, M. Malago a C. Broelsch, „Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis," *Br J Surg,* pp. 198-202, 92 (2) Feb 2005.

[112] S. Liu, K. Chan, B. Wang a L. Qiao, „Fibrolamellar hepatocellular carcinoma," *Am J Gastroenterol,* pp. 2617-24, 104 (10) Oct 2009.

[113] H. Mergental a R. Porte, „Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis.," *Transpl Int,* pp. 662-7, 23 (7) Jul 2010.

[114] K. Houben a J. McCall, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review," *Liver Transpl Surg,* pp. 91-5, 5 (2) Mar 1999.

[115] J. Navin a S. Venkatesh, „Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent Advances," *J Clin Transl Hepatol,* pp. 72-85, 7 (1) Mar 28 2019.

[116] J. Herrero, B. Sangro, F. Pardo, J. Quiroga, M. Iñarrairaegui, F. Rotellar, C. Montiel, F. Alegre a J. Prieto, „Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across milan criteria," *Liver Transpl,* pp. 272-8, 14 (3) Mar 2008.

[117] D. DuBay, C. Sandroussi, L. Sandhu, S. Cleary, M. Guba, M. Cattral, I. McGilvray, A. Ghanekar, M. Selzner, P. Greig a D. Grant, „Liver transplantation for advanced hepatocellularcarcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion.," *Ann Surg,* sv. Jan, č. 253 (1), pp. 166-72, 2011.

[118] P. Sharma, V. Balan a J. Hernandez, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact," *Liver transplantation,* pp. 36-41, 10 2004.

[119] K. Halazun , P. Tabrizian, M. Najjar, S. Florman, M. Schwartz, F. Michelassi, B. Samstein, R. Brown Jr., J. Emond, R. Busutil a V. Agopian, „Is it Time to Abandon the Milan Criteria?: Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies," *Ann Surg,* pp. 690-699, 268 (4) Oct 2018.

[120] X. Xu, D. Lu a Q. Ling, „Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria," *Gut,* pp. 1035-1041, 65 2016.

[121] Q. Lai, A. Vitale, S. Iesari, A. Finkenstedt, G. Mennini, G. Spoletini, M. Hoppe-Lotichius, G. Vennarecci, T. Manzia, D. Nicolini, A. Avolio, A. Frigo, I. Graziadei , M. Rossi, E. Tsochatzis, G. Otto, G. Ettorre, G. Tisone, M. Vivarelli, S. Agnes, U. Cillo a J. Lerut, „European Hepatocellular Can Intention-to-treat survival benefit of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer.,“ *Hepatology,* pp. 1910 - 1919, 66 (6) Dec 2017.

# PŘÍLOHY

TABULKA 1: Předtransplantační selekční modely (výběr)

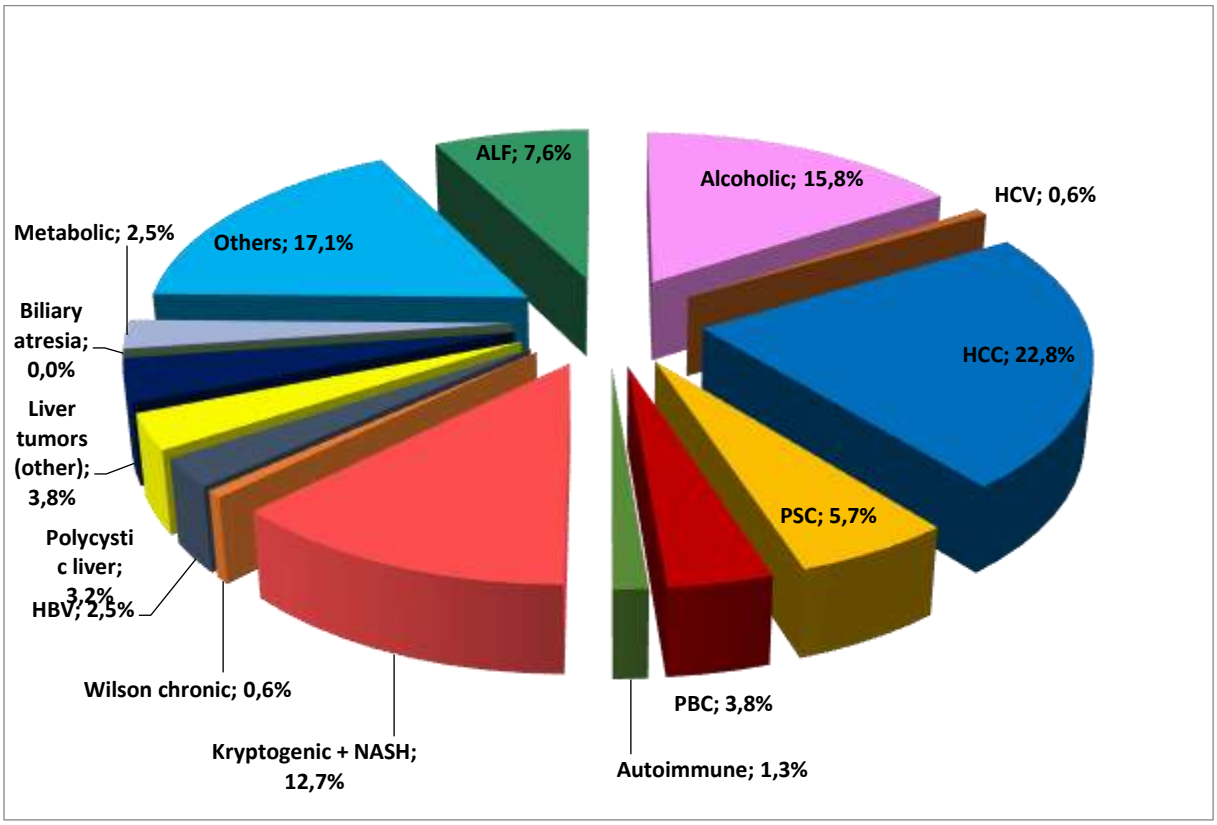
| Před TX model | Množství tumoru | Biomarkery | Další kritéria | 5ti leté přežití po TX | AUROC |
|---|---|---|---|---|---|
| US National Policy | Milan nebo downstage na Milan | AFP > 1000 ng/ml redukováno na < 500 ng/ml | | 80 % | |
| French AFP Model | Nejmenší riziko: Největší tumor do 3 cm a do 3 tumorů | AFP (nejmenší riziko do 1000 ng/ml) | | 65 % | 0,7 |
| Metroticket 2.0 | Velikost tumoru + velikost největšího tumoru | AFP | | | 0,72 |
| TTV-AFP | Celková velikost tumoru do 115 $cm^3$ | AFP pod 400 ng/ml | | 75% (4 roky) u > Milan a < TTV-AFP | 0,8 |
| ETC Extended Toronto Criteria | Není omezení v cm a počtu ložisek | | 1) Biopsie bez Gr 3<br>2) Tumor bez celk. příznaků | 68 % > Milan a < ETC | |
| Pre-Moral | Největší tu (nejmenší riziko do 3 cm) | AFP (nejmenší riziko < 200 ng/ml) | NLR (nejmenší riziko <5) | RFS 99% -56 % dle rizika | 0,82 |
| HALT-HCC | Přepona mezi počtem tu a cm největšího tu | ln AFP | Meld-Na | | 0,61 |
| NYCA Score | Počet tumorů a velikost největšího tu | Reakce AFP na léčbu | | 75%-40% dle míry rizika | 0,73 |

Pozn: NLR = neutrophil/lymphocyte ratio, RFS = relapse-free survival, Přepona HALT-HCC = Pythagorova věta

TABULKA 2

Potransplantační prognostické modely

| Post-TX prognostický model | Množství tumoru | Biomarkery | Histologie | 5 let rekurence/ přežití | AUROC |
|---|---|---|---|---|---|
| RETREAT | Součet průměru největšího viabilního tumoru a počtu viabilních tumorů | AFP | Vaskulární invaze | 2,9% pro score 0, 75% pro score 5 a více | 0,75 |
| US HCC Consorcium | Velikost tumoru<br>Počet tumorů | AFP, NLR | Vaskulární invaze<br>Diferenciace tumoru | Nomogram | 0,76 |
| Post-MORAL | Velikost tumoru<br>Počet tumorů | | Vaskulární invaze<br>Diferenciace tumoru | Low risk 97%<br>High risk 22% | 0,87 |
| Decaens et al | Velikost tumoru<br>Počet tumorů | | Vaskulární invaze<br>Diferenciace tumoru | 14,5%- 51,5 % | |

NLR = neutrophil/lymphocyte ratio

Příloha 1: Indikace k Transplantaci jater v IKEM v roce 2018, n= 158
HCC je v současnosti nejčastější indikací (22,8%)