

ФГУ Российский
научный центр радиологии
и хирургических
технологий
Росмедтехнологий,
г.Санкт-Петербург

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ

Д.А.Гранов

*Сегодня
специалисты все чаще
встречаются
с ситуациями, когда
пациент гибнет
от осложнений тотального
цирроза при полном
контроле роста
злокачественной опухоли
печени. В этом случае,
актуальным является
использование такой
лечебной опции,
как трансплантация
печени (ТП)*

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из наиболее часто регистрируемых форм злокачественных опухолей. Распространенность заболевания отличается выраженной географической и этнической вариабельностью и составляет от 2,5 – 5,0 % всех новообразований в Европе и Северной Америке до 16 – 20 % в странах Юго-Восточной Азии и 50 % в отдельных областях Южной Африки [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости ГЦР сегодня занимает пятое место в мире, а в эпидемиологически неблагоприятных регионах – второе–третье. К сожалению, абсолютно ясно, что в ближайшие 10 – 20 лет мы столкнемся с резким ростом заболеваемости ГЦР, и главная причина этому – хронический вирусный гепатит 3В3 и 3С3 [3]. Сегодня количество вирусоносителей в мире исчисляется сотнями миллионов, а значимых стратегических успехов противовирусная терапия пока не достигла. В то же время, строгая эпидемиологическая связь между гепатитом, циррозом и развитием ГЦР отмечается у 90% больных [4].

Современная медицина открывает широкие возможности в лечении ГЦР, от обширных резекций печени, методов локо-регионарной терапии, до применения современных таргетных препаратов. Но, оценивая ситуацию в целом, следует подчеркнуть, что результаты лечения далеки от признания их удовлетворительными. В первую очередь это связано не только с прогрессированием ГЦР, но и с распространенностью цирроза печени. Сегодня специалисты все чаще встречаются с ситуациями, когда пациент гибнет от осложнений цирроза при полном контроле роста злокачественной опухоли. Поэтому оценка использования такой лечебной опции, как трансплантация печени (ТП), является весьма актуальной для этой категории больных.

Теоретическим преимуществом ТП является возможность полного удаления больного органа и замены его здоровым, что, безусловно, повышает радикальность лечения [5]. Однако проводимая после ТП иммуносупрессия резко увеличивает риск опухолевого прогрессирования и часто приводит к быстрой гибели пациента. В связи с этим роль ТП в лечении ГЦР определить довольно сложно.

Первая попытка трансплантации от трупного донора трехлетнему реципиенту с билиарной атрезией была выполнена в Денвере, Колорадо 1 марта 1963 года группой под руководством выдающегося ученого и хирурга T.Starzl. К сожалению, пациент погиб от неконтролируемого кровотечения [6]. Этот же исход постиг и следующих четырех больных первой серии, умерших в течение первых суток после операции. Трансплантации в других центрах, в частности, в Бригхаме (Moore), во Франции (Demirleau) также были неудачны [7]. Первый настоящий успех пришел лишь в 1967 году, когда там же, в Денвере, 23 июля девятнадцатимесячной Julie Rodriquez была выполнена ТП, при этом показанием послужила гепатоцеллюлярная карцинома. К сожалению, через короткое время было отмечено опухолевое прогрессирование в легких и брюшной полости, и, несмотря на все усилия, повторные операции и химиотерапию, пациентка умерла через 400 дней после трансплантации. Имя этой девочки, по воспоминаниям T.Starzl, стало метафорой, символизирующей человеческое мужество и прогресс [6].

Первые успехи послужили существенному увеличению трансплантационной активности, и уже на рубеже 70-х годов более 30-ти групп сообщили о 130 случаях полной или добавочной пересадки донорской печени. К сожалению, на момент анализа этих данных, в 1976 году только 12 пациентов оставались живы [7]. Несмотря на внедрение новых инструментов и оборудования, таких как веновенозный

шунт; система для ускоренной инфузии и ряда других, а также введение в практику концепции «смерти мозга», отдаленные результаты были обескураживающими в силу малоэффективной иммуносупрессии. Ситуация принципиально изменилась с начала 80-х годов, когда появился новый препарат «Циклоспорин А», относящийся к ингибиторам кальциинурина [8]. Его внедрение привело к революции в трансплантологии. И с этого времени ТП постепенно становится стандартной лечебной опцией при широком спектре врожденных и приобретенных заболеваний печени.

ГЦР изначально рассматривался как одно из ведущих показаний к ТП. Большинство групп выполняли свои первые операции именно при этой патологии. И это понятно, так как на этапах освоения методики психологически проще подготовиться к ТП именно при нерезектабельной опухоли, желательнее при сохраненной функции печени, то есть без цирроза. Принципиальным противопоказанием к ТП по поводу рака считалось лишь наличие внепеченочного распространения. Это привело к тому, что в промежутке с 1968 по 1982 год, по данным Европейского регистра трансплантаций печени (ELTR), гепатоцеллюлярная карцинома послужила показанием к ТП в 46% случаев, при этом у 80% больных не отмечалось цирроза печени [9]. Отдаленные результаты были печальными. Прогрессирование заболевания развивалось в среднем через 5-6 месяцев у 50-80% пациентов. Van Thiel et al. [10] установили, что после пересадки печени, при рецидиве заболевания период удвоения размеров опухоли составил 26 ± 11 дней на фоне приема циклоспорина и стероидов, в то время как в обычных условиях этот показатель равен, примерно, 6 месяцам.

Все это привело к заметному снижению интереса к ТП при ГЦР. С 1988 по 1992 год (ELTR) ГЦР явился показанием к ТП лишь в 15% случаев, при этом в половине из них имел место цирроз печени [9].

Поскольку к началу 90-х годов количество ТП перевалило за цифру 20 000, а однолетняя выживаемость при большинстве нозологических форм приблизилась к 80%, появилась возможность более корректно оценить причины неудовлетворительных результатов при ГЦР. И здесь необходимо остановиться на негативных прогностических аспектах этой патологии. Наиболее отрицательное влияние на негативный прогноз ТП имеют неverified отдаленные метастазы, опухолевая инвазия в соседние органы и поражение регионарных лимфатических узлов [11, 12]. Среди локальных факторов выделяются размеры опухоли более 5 см, сателлитные очаги, мультифокальность, сосудистая инвазия, прорастание капсулы печени, высокий уровень АФП и степень дифференцировки [13, 14, 15]. Все эти факторы стали серьезно приниматься во внимание не только в трансплантации, но и при определении показаний к другим методам хирургического лечения.

И все же роль ТП, как единственного и «последнего» метода лечения, способного продлить жизнь и зачастую полностью излечить больного, не стала второстепенной.

Существенное увеличение трансплантационной активности при циррозе дало возможность все чаще обнаруживать в удаленном препарате печени маленькие злокачественные опухоли, не диагностированные на дооперационном этапе. Они даже получили свое название – «случайно выявленные – incidental». Отдаленные результаты в этой ситуации существенно отличались в лучшую сторону [16]. При этом ГЦР не являлся основным негативным фактором прогноза для жизни. Аналогичная картина получалась и при небольших (до 2-3 см) опухолевых очагах.

В 1996 году Mazzaferro et al. опубликовали работу, в которой отмечена 4-х летняя выживаемость в 85% случаев у пациентов с малыми ГЦР и циррозом, тем самым продемонстрировав всему миру, что ТП может дать шанс на излечение этой категории больных [16]. Принципы отбора, предложенные авторами, получили название «Миланские критерии» и в качестве показаний рассматривали единичную опухоль до 5 см в диаметре или максимум 3 очага не более 3-х см. Этими критериями руководствуются и поныне большинство центров, достигая очень хороших результатов. В частности, Regalia et al. [17] показали 5-летнюю выживаемость в 87% случаев.

В последние годы появились публикации, указывающие на то, что Миланские критерии, возможно, слишком жесткие [18, 19]. Группы из Барселоны, Сан-Франциско (UCSF), Далласа показали сравнимые показатели выживаемости при так называемых расширенных критериях. В частности, критерии UCSF – это одиночный очаг не более 6,5 см, максимум 3 очага не более 4,5 см и кумулятивный размер опухолей менее 8 см [20]. При этом, 5-летняя выживаемость превысила 60% [21, 22].

Барселонская группа еще более расширила критерии до одного очага менее 7 см, трех менее 5 см, пяти менее 3 см или снижения стадии до стандартных миланских критериев после предтрансплантационной терапии. Используя этот подход, авторы получили 5-летнюю посттрансплантационную выживаемость 50%, что достоверно выше 20% при паллиативном лечении [23].

Можно одобрять или осуждать расширение критериев, но сегодня совершенно ясно, что путь к улучшению результатов этой категории больных находится в решении двух проблем. Это, во-первых, совершенствование комбинированных методов противоопухолевого воздействия и, во-вторых, увеличение доступности трансплантации для больных, и сокращение листа ожидания.

Обсуждая возможности комбинированного лечения, следует подчеркнуть, что мнения специалистов в этих вопросах отличаются выраженным многообразием. Не вызывает споров теоретический постулат о том, что при ГЦР показано комбинированное лечение и одной трансплантации не достаточно. Попытки разработки комбинации ТП с разными схемами химиотерапии в неoadъювантных и адъювантных режимах предпринимались еще более 20-ти лет назад. Однако малый опыт и значительное количество других факторов, негативно влияющих на прогноз после трансплантации, не позволили убедительно доказать необходимость химиотерапии [24, 25]. Новая

волна интереса поднялась с внедрением в практику локорегионарных методик противоопухолевого воздействия, таких как внутриаартериальная химиоинфузия, химиоэмболизация и радиочастотная абляция. Эти процедуры показали хороший местный эффект воздействия на ГЦР и, как следствие, стали довольно широко использоваться перед ТП для временного локального контроля и снижения стадии опухоли [9, 26, 27].

Сегодня большинство специалистов рекомендует неoadьювантную локальную терапию перед ТП, однако, они же, как правило, указывают на отсутствие достоверности улучшения показателей [20].

Возникает вопрос, а только ли сухими цифрами статистических показателей определяется необходимость неoadьювантной терапии? Чтобы ответить на него, необходимо вспомнить о такой важной трансплантационной составляющей, как «лист ожидания». С момента внесения пациента в этот список начинается отсчет времени до трансплантации. И этот временной промежуток не так уж мал. В абсолютном большинстве центров этот период длится от 9 до 15 мес. [28]. Совершенно ясно, что произойдет за это время с большинством пациентов, имеющих диагноз ГЦР. Они исключаются из листа ожидания в связи с прогрессированием или смертью. По данным Gondolesi G.E. et al. [29], в течение года из-за прогрессирования гепатоцеллюлярного рака из листа ожидания выбывают до 23% больных.

В этой ситуации роль локорегионарных методик крайне важна. Больной с ГЦР не должен оставаться без лечения даже в ожидании «спасительной операции». А разумная паллиативная терапия, позволяющая временно контролировать рост опухоли, дает ему шанс дожидаться ТП. Поэтому представляется, что лечение ГЦР до ТП следует рассматривать не столько как неoadьювантную терапию, сколько как смену лечебной модели с менее на более радикальную.

Возвращаясь к адьювантной терапии после ТП по поводу ГЦР нужно отметить, что ее возможности в определенной мере ограничены. Прежде всего, это связано с рядом проблем, которые могут возникать у пациентов в первые месяцы посттрансплантационного периода. Это и активная иммуносупрессия с сопутствующим ей риском бактериальных, вирусных и грибковых осложнений, и общий статус организма, которому необходимо время чтобы «прийти в себя» после агрессивных хирургических и терапевтических воздействий. Нельзя сбрасывать со счетов и гепатотоксичность ряда противоопухолевых агентов.

Все это приводит к задержке адьювантного лечения, основу схем которого и сегодня составляют антрациклиновые препараты [30]. Следует полностью воздержаться от всех видов регионарных воздействий, так как проходимость печеночной артерии является ключевым моментом адекватного функционирования трансплантата.

Главным стратегическим аспектом лечения опухолевого прогрессирования после ТП является то, что донор-

ская печень и иммуносупрессивные лекарства, дозы которых существенно снижаются через несколько месяцев, не должны являться психологическим барьером на путях выбора терапии. На первый план выходит факт наличия рака, а не что-либо другое. Принципы противоопухолевого воздействия, в целом, не отличаются от таковых при лечении после резекции печени. При внутривеночном рецидиве используются радиочастотная абляция, повторная резекция, при генерализации необходима системная химиотерапия.

Обсуждая второе направление улучшения результатов лечения ГЦР на фоне цирроза, связанное с увеличением возможного количества ТП, необходимо понимать, что его перспективы довольно неоднозначны. Сегодня даже в интеллектуально развитых странах, где моральные, этические и общественные проблемы, связанные с органом донорством, давно решены, нарастает дефицит органов для пересадки. Время ожидания неуклонно увеличивается, и врачам часто приходится решать проблемы, относящиеся не к медицине, а к неомальтузианству: какому больному дать шанс на жизнь, а какому – нет. Конечно, пациенты с ГЦР, как имеющие потенциально худшие отдаленные жизненные прогнозы, часто относятся ко второй категории.

Но ведь шанс прожить долго есть и у части из них. Кто же дает право лишать его? И как дать возможность воспользоваться этим шансом?

И здесь появляется на свет методика лечения, которая исходно может показаться авантюрной. Это ТП от живого родственного донора. Методика нашла распространение в странах, где концепция смерти мозга не принята по религиозным соображениям, в частности, Японии и Кореи. Но в последние 10 лет она бурно развивается в Америке и Европе, особенно при лечении врожденных заболеваний у детей.

И в самом деле, если пациент имеет опухоль печени, несколько выходящую за пределы принятых критериев для трупной трансплантации, и родственник готов выступить в качестве донора и предоставить часть печени, почему не попытаться сделать это? Ведь альтернативы для выздоровления нет.

Резюмируя эту проблему, нужно согласиться с тем, что родственная трансплантация при раке на фоне цирроза имеет перспективы и в недалеком будущем будет внесена в список общепринятых лечебных опций.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что сегодня ТП является одним из стандартов лечения ГЦР, особенно на фоне цирроза. В нерезектабельных случаях эта операция может существенно продлить жизнь или полностью излечить больного. Но это возможно лишь при соблюдении жестких принципов отбора пациентов. Перспективы улучшения отдаленных результатов видятся в поиске комбинаций ТП и других современных методов противоопухолевого воздействия. При отсутствии возможности пересадки трупного органа родственная трансплантация печени может явиться разумной альтернативой.

Литература

1. Colombo M, Piva A. Treatment of hepatocellular carcinoma. Progress in Hepatology // Miquet J.P. and Dhumeaux, eds. John Libbey Eurotext, Paris. – 1993. – P.13-22.
2. El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340 – P.745.
3. Barazani Y., Hiatt J.R., Tong M.J. et al. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // World J. Surg. – 2007. – Vol.31. – P.1245-1250.
4. Kew M.C., Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis // Semin. Liver Dis. – 1984. – Vol.4. – P.136-146.
5. Buzuttill R.W., Farmer D.G., Yersiz H. et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-centre experience // Ann. Surg. – 2005. – Vol.241. – P.905-916.
6. Starzl T.E. The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon // University of Pittsburgh Press. – 1992.
7. Tilney N.L. Transplant: from myth to reality // Yale University. – Press. 2003.
8. Calne R.Y., White D.J.G. The use of Cyclosporin A in clinical organ grafting // Ann. Surg. – 1982. – Vol.196. – P.330.
9. Pichlmayr R., Weimann A., Ringe B. Indications for Liver Transplantation in Hepatobiliary Malignancy // Hepatology. – 1994. – Vol.20. – P.33S-40S.
10. Van Thiel D.H., Carr B.J., Yokoyama J. et al. In: Primary liver cancer in Japan // Springer. – 1992.
11. Iwatsuki S., Shaw B.W., Starzl T.E. Role of liver transplantation in cancer therapy // Ann. Surg. 1985. – Vol.202. – P.401-407.
12. O Grady J.G., Polson R.J., Rolles K., Calne R.Y., Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients // Ann. Surg. – 1988. – Vol.207. – P.373-379.
13. Yokoyama I., Todo S., Iwatsuki S., Starzl T.E. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer // Hepatogastroenterology. – 1990. – Vol.37. – P.188-193.
14. Klintmalm G. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of impact of tumor characteristics on outcome // Ann. Surg. – 1998. – Vol.228. – P.479-490.
15. Iwatsuki S., Dvorchik I., Marsh J.W. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system // J. Am. Coll. Surg. – 2000. – Vol.191. – P.389-394.
16. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol.14. – P.728-729.
17. Regalia E., Coppa J., Pulvirenti A. et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience // Transplant. Proc. – 2001. – Vol.33. – P.1442-1444.
18. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival // Hepatology. – 2001. – Vol.33. – P.1394-1403.
19. Fernandez J.A., Robles R., Marin C. et al. Can we expand the indications for liver transplantation among hepatocellular carcinoma patients with increased tumor size? // Transplant. Proc. – 2003. – Vol.35. – P.1818-1820.
20. Duffy J.P., Vardanian A., Benjamin E. et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients UCLA // Ann. Surg. – 2007. – Vol.246. – P.502-511.
21. Onaca N., Davis G.I., Goldstein R.M. et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver transplantation // Liver. Transpl. – 2001. – Vol.13. – P.391-399.
22. Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Omar O.S. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan but within the UCSF criteria // Eur. J. Med. Res. – 2006. – Vol.11. – P.467-470.
23. Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver. Transpl. – 2004. – Vol.10. – P.S115-S120.
24. Olthoff K.M., Millis J.M., Rosove M.H. et al. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? // Arch. Surg. – 1990. – Vol.125. – P.1261-1286.
25. Chung S.W., Toth J.L., Rezieg M. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma // Am. J. Surg. – 1994. – Vol.167. – P.317-321.
26. Carr B.J., Selby R., Madriaga J., Iwatsuki S., Starzl T.E. Prolonged survival after liver transplantation and cancer chemotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma // Transpl. Proc. – 1993. – Vol.25. – P.1128-1129.
27. Bismuth H., Morino M., Sherlock D. et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization // Am. J. Surg. – 1992. – Vol.163. – P.387-394.
28. Gondolesi G.E., Roayaie S., Munoz L. et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extended UNOS Priority criteria // Ann. Surg. – 2004. – Vol.239. – P.142-149.
29. Gondolesi G.E., Munoz L., Matsumoto C. et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation // J. Gastrointestinal. Surg. – 2002. – Vol.6. – P.102-107.
30. McPeake J.R., O Grady J.G., Zaman S. et al. Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome // Jour. Hepatology. – 1993. – Vol.18. – P.226-234.