

**Univerzita Karlova v Praze**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Zobrazovací metody v lékařství



**MUDr. Jarmila Laštovičková**

**Úloha zobrazovacích metod a intervenční radiologie v programu  
transplantace jater: transarteriální chemoembolizace  
hepatocelulárního karcinomu a terapie cévních a biliárních komplikací  
po ortotopické transplantaci jater.**

*The role of imaging methods and interventional radiology in liver  
transplantation programme: transarterial chemoembolization of  
hepatocellular carcinoma and therapy of vascular and biliary  
complications after orthotopic liver transplantation.*

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jan Peregrin, CSc.

Praha, 2013



### **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 11.2.2013

MUDr. Jarmila Laštovičková



### **Identifikační záznam:**

LAŠTOVIČKOVÁ, Jarmila. *Úloha zobrazovacích metod a intervenční radiologie v programu transplantace jater: transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu a terapie cévních a biliárních komplikací po ortotopické transplantaci jater.* [The role of imaging methods and interventional radiology in liver transplantation programme: transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and therapy of vascular and biliary complications after orthotopic liver transplantation].

Praha, 2013. 131 s.

Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta.

Školitel: Prof. MUDr. Peregrin Jan, CSc.

**Klíčová slova:** *transplantace jater, chemoembolizace, stenóza arteria hepatica, obstrukce žlučových cest.* [Key words: *liver transplantation, chemoembolization, hepatic artery stenosis, biliary duct obstruction*].



### **Poděkování:**

Děkuji svému školiteli profesorovi MUDr. Janu Peregrinovi, CSc. za vlídné odborné vedení a praktické rady při vytváření mé práce. Poděkování patří také mým kolegům, kteří se podíleli na vyšetřování a léčbě pacientů a celému kolektivu Základny radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM.





## **Obsah:**

<b>1. Úvod</b>	13
<b>2. Cíl práce</b>	15
<b>3. Program transplantace jater</b>	17
3.1. Transplantace jater v historickém přehledu	17
3.2. Základní indikace a kontraindikace ortotopické transplantace jater	18
3.3. Přehled chirurgické techniky transplantace jater	20
3.4. Nejčastější komplikace po transplantaci jater	21
3.5. Zobrazovací metody v programu transplantace jater	22
<b>4. Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu u pacientů indikovaných k transplantaci jater</b>	25
<b>4.1. Úvod</b>	25
4.1.1. Hepatocelulární karcinom a jeho etiologie	25
4.1.2. Diagnostika hepatocelulárního karcinomu	26
4.1.3. Staging hepatocelulárního karcinomu a možnosti jeho léčby	28
4.1.4. Transplantace jater u pacientů s hepatocelulárním karcinomem	33
4.1.5. Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu	34
4.1.6. DC Bead	35
4.1.7. Průtok krve játry a variace jaterní tepny	36
4.1.8. Indikace a kontraindikace transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu	37
4.1.9. Komplikace chemoembolizace a postembolizační syndrom	38
4.1.10. Hodnocení úspěšnosti chemoembolizace	39

<b>4.2. Materiál a metoda</b>	40
4.2.1. Charakteristika souboru pacientů	40
4.2.2. Provedení transarteriální chemoembolizace	43
4.2.3. Sledování nemocných po výkonu a statistické zhodnocení výsledků	47
<b>4.3. Výsledky</b>	48
4.3.1. Technická úspěšnost a komplikace	48
4.3.2. Klinické výsledky	53
4.3.3. Histopatologické vyšetření explantátů jater	54
<b>4.4. Diskuse</b>	55
4.4.1. Vaskularizace HCC a transarteriální chemoembolizace	55
4.4.2. Konvenční a drug-eluting bead TACE	56
4.4.3. Transarteriální chemoembolizace před transplantací jater	59
4.4.4. Kombinace TACE a dalších metod	59
<b>4.5. Závěr</b>	62

## **5. Intervenční radiologie v léčbě biliárních komplikací u pacientů po ortotopické transplantaci jater**

63

<b>5.1. Úvod</b>	63
5.1.1. Biliární rekonstrukce a biliární komplikace po transplantaci jater	63
5.1.2. Biliární stenózy a jejich etiologie	64
5.1.3. Zobrazovací metody u biliárních stenóz	65
5.1.4. Léčba biliárních stenóz	66
5.1.5. Perkutánní balónková dilatace stenóz a zevně-vnitřní drenáž žlučových cest	67
5.1.6. Biliární manometrický perfúzní test	69
5.1.7. Biliární leak a jeho léčba	71
5.1.8. Další biliární komplikace a jejich léčba	72

<b>5.2. Materiál a metoda</b>	73
5.2.1. Charakteristika souboru pacientů	73
5.2.2. Provedení zevně vnitřní drenáže žlučových cest a jejich dilatace	75
5.2.3. Sledování nemocných a hodnocení výsledků	79
<b>5.3. Výsledky</b>	79
5.3.1. Technická úspěšnost a komplikace	79
5.3.2. Klinické výsledky	80
5.3.3. Dlouhodobé sledování nemocných	84
<b>5.4. Diskuse</b>	85
5.4.1. Cévní zásobení biliárního stromu	85
5.4.2. Perkutánní intervence u stenóz žlučových cest po transplantaci jater	85
5.4.3. Primární sklerozující cholangitida	87
5.4.4. Biliární manometrický perfúzní test	88
5.4.5. Další možnosti v léčbě biliárních komplikací po transplantaci jater	88
<b>5.5. Závěr</b>	89
<b>6. Intervenční radiologie v léčbě cévních komplikací u pacientů po ortotopické transplantaci jater</b>	91
<b>6.1. Úvod</b>	91
6.1.1. Cévní komplikace po transplantaci jater	91
6.1.2. Zobrazovací metody u cévních komplikací	91
6.1.3. Stenóza arteria hepatica a její léčba	92
6.1.4. Komplikace PTA arteria hepatica a jejich řešení	93
6.1.5. Biliární komplikace při stenóze arteria hepatica	94
6.1.6. Trombóza arteria hepatica a její léčba	94
6.1.7. Ostatní tepenné komplikace	96
6.1.8. Žilní komplikace po transplantaci jater	96

<b>6.2. Materiál a metoda</b>	97
6.2.1. Charakteristika souboru pacientů	97
6.2.2. Provedení PTA stenózy hepatické tepny	101
6.2.3. Sledování nemocných a statistické zpracování výsledků	105
<b>6.3. Výsledky</b>	105
6.3.1. Technická úspěšnost výkonu a komplikace	105
6.3.2. Klinické výsledky	106
6.3.3. Dlouhodobé sledování nemocných	109
<b>6.4. Diskuse</b>	110
6.4.1. Indikace k perkutánní léčbě stenóz jaterní tepny	110
6.4.2. PTA a funkce transplantovaných jater	111
6.4.3. PTA/stent v léčbě stenóz jaterní tepny	112
6.4.4. Perkutánní řešení žilních komplikací	115
<b>6.5. Závěr</b>	116
<b>7. Celkový závěr práce</b>	117
<b>8. Souhrn</b>	119
<b>9. Summary</b>	121
<b>10. Použitá literatura</b>	123

# 1. Úvod

---

Za počátek intervenční radiologie je považován rok 1964, kdy Charles Theodore Dotter poprvé perkutánní cestou úspěšně dilatoval zúžení povrchní stehenní tepny. Pacientkou byla 82 letá žena s gangrénou prstů levé nohy, která odmítla amputaci. Po dilataci ustaly klidové bolesti nemocné a postupně se demarkovala i gangréna prstů.<sup>1</sup> Tento výkon zahájil éru angioplastik aterosklerotických stenóz a uzávěrů periferních a věnčitých tepen. Dnes se perkutánní techniky uplatňují v léčbě rozsáhlého spektra onemocnění a své místo nacházejí i v transplantační medicíně.

Se vzrůstajícím počtem pacientů zařazených do programu transplantace jater ve světě i v České republice se metody intervenční radiologie staly součástí péče o tyto nemocné. U pacientů s diagnózou hepatocelulárního karcinomu (HCC) indikovaných k transplantaci jater se z perkutánních intervenčních výkonů nejčastěji provádí transarteriální chemoembolizace (TACE) hepatocelulárního karcinomu jako neoadjuvantní terapie k překlenutí doby na čekací listině k transplantaci bez progresu nádoru. Perkutánní transluminální angioplastika (PTA) včetně implantace stentu se uplatňuje při řešení některých cévních komplikací po transplantaci, zejména při stenóze arteria hepatica. Perkutánní drenáž a dilatace stenóz žlučových cest je využívána k léčbě některých biliárních komplikací. Z dalších intervenčních výkonů se provádí drenáž abscesů a tekutinových kolekcí zejména v okolí štěpu. Méně často je indikována embolizace jaterní tepny pro krvácení. Perkutánně je možno provádět i extrakci kamenů ze žlučových cest.<sup>2,3,4</sup>

Zavedení těchto výkonů do praxe bylo umožněno rozvojem moderních zobrazovacích metod, které jsou využívány při vyšetření příjemce štěpu jater i diagnostice časných i pozdních komplikací transplantace.

Diagnostická vyšetření a zejména náročné intervenční výkony vyžadují úzkou spolupráci hepatologů, transplantačních chirurgů, intervenčních radiologů i lékařů dalších oborů, které se podílejí na péči o nemocného v transplantačním programu. Samozřejmostí je zkušený intervenční tým s dostupným výběrem vhodného instrumentária. Rovněž technické vybavení angiografického sálu musí zajistit vysoce kvalitní skiaskopické zobrazení i digitální subtrakční angiogram.



## 2. Cíl práce

---

Cílem práce je zhodnotit možnosti intervenční radiologie a její úlohu v péči o nemocné v programu transplantace jater.

V jednotlivých oddílech jsou prezentovány dlouhodobé zkušenosti našeho pracoviště, výsledky chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu u pacientů před transplantací jater a technická úspěšnost i klinické výsledky dosažené při řešení některých závažných cévních a biliárních komplikací u dospělých nemocných po ortotopické transplantaci jater.





# 3. Program transplantace jater

---

## **3.1. Transplantace jater v historickém přehledu**

Ortotopická transplantace jater (OLTx) je dnes standardní život zachraňující léčebnou metodou pro pacienty s nezvratným selháním jater při akutním nebo chronickém jaterním onemocnění, některých nádorech a některých metabolických vadách vázaných na játra.

První klinickou transplantaci jater na světě provedl Thomas Starzl s kolektivem v Denveru v roce 1963. Příjemcem byl tříletý chlapec s biliární atrezií, operaci však pro rozsáhlé krvácení při poruše hemokoagulace nepřežil. První úspěšnou transplantaci provedl Starzl v roce 1967 pro maligní tumor jater u děvčátka ve věku 18 měsíců. Pacientka zemřela za více než rok pro rozsev nádorového onemocnění. V roce 1968 provedl první transplantaci jater v Evropě Roy Yorke Calne v Cambridge. Jednoleté přežívání pacientů po transplantaci jater se však tehdy pohybovalo kolem 30 %. Rozvoj úspěšných transplantací jater ve větším měřítku umožnilo až zavedení imunosupresiva cyklosporinu do klinické praxe, Roy Calne ho poprvé použil v roce 1978. V roce 1983 byla transplantace jater uznána v USA jako klinická léčebná metoda.

První ortotopická transplantace jater v Československu byla úspěšně provedena v roce 1983 na II. chirurgické klinice v Brně u pacienta s tumorem jater. Program transplantace jater v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze byl zahájen v roce 1995 u dospělých pacientů a následně v roce 1998 i u dětí.

V současnosti se ve dvou transplantačních centrech v České republice (Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno a IKEM Praha) provádí více než 100 transplantací jater ročně, v IKEM je nyní transplantováno více než 70 pacientů ročně.

Zvyšování počtu transplantací je samozřejmě omezeno limitovanou nabídkou vhodných dárcovských orgánů. Nemocní jsou po stanovení indikace k transplantaci jater zařazeni na čekací listinu v transplantačním centru v Praze nebo Brně. Dárcovský orgán je pak na základě alokačních kritérií transplantován nejvhodnějšímu příjemci v normálním nebo urgentním pořadí.

### **3.2. Základní indikace a kontraindikace ortotopické transplantace jater**

U dospělých pacientů je v současné době v České republice nejčastější indikací k transplantaci jater cirhóza na podkladě chronické virové hepatitidy C a cirhóza na podkladě alkoholické choroby jater. Menší počet pacientů je transplantován pro chronickou hepatitidu B s přechodem do cirhózy. K dalším častějším indikacím patří autoimunní hepatitida ve stádiu cirhózy a kryptogenní cirhóza z nezjištěných příčin. Z cholestatických onemocnění se transplantace jater provádí nejčastěji pro primární biliární cirhózu a primární sklerozující cholangitidu. Méně častým onemocněním vedoucím k transplantaci jater je Buddův-Chiariho syndrom nebo polycystická choroba jater. Transplantační léčba je indikována i u pacientů s fulminantním jaterním selháním.

Nádorová onemocnění patří k obecným kontraindikacím pro zařazení pacienta do transplantačního programu. Jedinou výjimku představují některé primární nádory jater, z nichž nejčastější je hepatocelulární karcinom. Při dodržení indikačních kritérií jsou výsledky nemocných indikovaných k transplantaci jater pro HCC velmi dobré. Výborných výsledků dosahují po transplantaci nemocní s epiteloidním hemangioendoteliomem. Naopak velmi špatné výsledky má transplantace u cholangiogenního karcinomu, jednorocní přežívání pacientů bez rekurence je udáváno jen kolem 15 %, v současné době nejsou nemocní s tímto nádorem obecně k transplantaci indikováni.<sup>2</sup> Metastatická onemocnění jater k transplantaci indikována nejsou, výjimku tvoří některé neuroendokrinní nádory (karcinoid vycházející z gastrointestinálního traktu).

Nejčastější indikací u dětských pacientů je biliární atrezie, která je důvodem až 50 % transplantací v dětském věku. Na druhém místě je hepatoblastom.

Transplantováni jsou rovněž pacienti s relativně vzácnými vrozenými vadami metabolismu s defektem vázaným na játra – Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu, tyrozinémie, hemochromatóza, cystická fibróza, Alagillův syndrom a další.

Přehled základních indikací k transplantaci jater je uveden v tabulce 1.<sup>2</sup>

Mezi absolutní kontraindikace transplantace jater patří zejména generalizovaná maligní onemocnění, stavy po léčbě zhoubných nádorů (minimální doporučený odstup transplantace od léčby je 5 let), jako kontraindikace bývá uváděn i cholangiokarcinom.

Kontraindikaci představuje AIDS, pozitivita HIV, sepsy a jiné infekce, alkoholismus a jiné závažné toxikománie, pokročilé kardiovaskulární, plicní a renální onemocnění, psychiatrické onemocnění. Za relativní kontraindikaci bývá považován věk nad 70 let, příliš pokročilé jaterní selhání, rozsáhlé předchozí nitrobršišní operace, trombóza portální žíly.

Tabulka 1: Některé nejčastější indikace k transplantaci jater.

<b>Akutní onemocnění:</b>	
fulminantní jaterní selhání	léková toxicita, akutní virové hepatitidy, autoimunitní onemocnění, neobjasněné příčiny
<b>Chronická onemocnění:</b>	
cholestatické cirhózy	primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida, sekundární biliární cirhóza, biliární atrezie, Alagillův syndrom, cystická fibróza
necholestatické cirhózy	jaterní cirhóza B, C, autoimunitní cirhóza, alkoholická cirhóza, kryptogenní cirhóza
metabolická onemocnění	deficit alfa-1-antitrypsinu, hereditární hemochromatóza, Wilsonova choroba, nealkoholická steatohepatitida, tyrozinémie, glykogenóza IV. typu
nádory jater	primární hepatom, primární hepatoblastom, epiteloidní hemangioendoteliom
další onemocnění	Buddův-Chiariho syndrom, polycystická choroba

### **3.3. Přehled chirurgické techniky transplantace jater**

S rozvojem transplantačního programu a chirurgického instrumentária se vyvíjely i chirurgické postupy při transplantaci. V současné době se ortotopická transplantace jater provádí dvěma chirurgickými technikami. Dárcovská játra jsou do oběhu příjemce zapojena buď klasickou metodou na úrovni dolní duté žíly nebo metodou piggy back na úrovni jaterních žil. Při použití klasické techniky je při hepatektomii příjemce dolní dutá žíla odstraněna a provedena interpozice dolní duté žíly dárce s proximální a distální anastomózou.

Technika piggy back umožňuje zachování dolní duté žíly příjemce (žilní návrat z dolní poloviny těla pacienta je zachován po celou dobu transplantace), žilní anastomóza je pak provedena koncem ke straně nebo stranou ke straně dolní duté žíly.

Krevní zásobení jater je zajištěno anastomózou portální žíly a jaterní tepny. Portální žíla dárce a příjemce je spojena anastomózou end to end. Složitější je situace u rekonstrukce jaterní tepny. Standardní anastomóza tepny příjemce a dárce je provedena na úrovni společné jaterní tepny end to end. Jiné postupy jsou použity při různých anatomických variacích. V případě akcesorní hepatické tepny štěpu bývá tato implantována koncem ke straně do společné jaterní tepny. Dárcovská jaterní tepna může být rovněž napojena na příjemcovskou hepatickou tepnu odstupující z arteria mesenterica superior. V některých případech je anastomóza vytvořena bypasselem pomocí tepenného štěpu. Pokud je příjemcovská tepna gracilní, zejména u dětí, provádí se anastomóza hepatické tepny na aortu příjemce.

Biliární drenáže je dosaženo napojením žlučvodů dárce a příjemce, které je možné provést několika způsoby. Nejčastější je anastomóza koncem ke konci, při nepoměru v šíři žlučvodů štěpu a příjemce s úpravou průsvitu. Je možná i anastomóza stranou ke straně. V některých případech (u dětí, retransplantací nebo u pacientů s diagnózou sklerozující cholangitidy) je žlučvod dárce našit na exkludovanou kličku jejunu příjemce (Roux-en-Y anastomóza).<sup>2</sup>

Kromě standardní techniky ortotopické transplantace celých jater od zemřelého dárce se však provádí i transplantace redukováného štěpu v případech, kdy játra jsou příliš velká (většinou resekce 2., 3., případně 4. segmentu). Split technika pak představuje rozdělení dárcovských jater na dva orgány. Je možná i transplantace části jater od živého dárce.

### **3.4. Nejčastější komplikace po transplantaci jater**

Komplikace po transplantaci jater lze rozdělit na chirurgické a nechirurgické. Chirurgické komplikace po transplantaci jater nejsou časté, ale stále se vyskytují i přes obrovské pokroky v chirurgické technice, prezervaci orgánu a imunosupresivní terapii v posledních desetiletích. Zvyšují mortalitu i morbiditu pacientů a bez léčby mohou vést k selhání transplantovaných jater a nutnosti retransplantace. Výrazně vyšší výskyt komplikací je udáván u dětských příjemců, vyšší výskyt je rovněž při retransplantaci jater. Mezi nejčastější chirurgické komplikace patří krvácení, cévní a biliární komplikace.

Krvácení se po transplantaci jater vyskytuje poměrně často, zdrojem krvácení jsou pochopitelně především anastomózy. U redukovaných štěpů a splitových transplantací bývá zdrojem resekcční plocha jater.

Cévní komplikace lze rozdělit na tepenné a žilní. Nejzávažnější a nejčastější cévní komplikací je trombóza arteria hepatica, která je také nejčastější příčinou retransplantace. Další tepennou komplikací je stenóza arteria hepatica, méně častý je kinking jaterní tepny. Vzácně vzniká pseudovýduť hepatické tepny nebo steal syndrom, kdy dochází k obratu krevního proudu od transplantovaných jater směrem ke zvětšené slezině. Žilní komplikace nejsou příliš časté, můžeme se setkat s trombózou nebo stenózou portální žíly a stenózou dolní duté žíly.

Velmi závažné a poměrně časté jsou biliární komplikace po transplantaci jater. Mohou vzniknout v důsledku poškození žlučovodů i extramurálním tlakem. Nejčastěji se vyskytuje obstrukce žlučových cest, druhou častou biliární komplikací je biliární leak. Vzácněji se po transplantaci vyskytuje choledocholithiasa a dysfunkce Oddiho svěrače.

Selhání jaterního štěpu ihned po přenosu nebo primární afunkce je závažný stav, jehož příčina často není známa a jediným způsobem léčby je retransplantace. Na vzniku této komplikace se uplatňují jak faktory dárce (věk nad 65 let, steatóza jater, hypernatrémie, delší pobyt na anesteziologicko-resuscitačním oddělení, vysoké dávky vazoaktivních látek), tak faktory příjemce (studená ischemie štěpu nad 12 hodin, retransplantace, renální selhání, pokročilost jaterního onemocnění a nutnost podávání vazoaktivních látek).<sup>2</sup>

K nejzávažnějším nechirurgickým komplikacím patří komplikace infekční. Podílejí se na morbiditě a mortalitě nejméně u poloviny transplantovaných pacientů. V časném

období po transplantaci se objevují intraabdominální infekce a také pneumonie, které mohou být způsobeny i neobvyklými patogeny. Ve střednědobém období po transplantaci dochází k infekcím virovým, objevuje se virem Epstein-Baarové asociovaná potransplantační lymfoproliferativní choroba. V pozdním období po transplantaci by riziko infekce při dobré funkci štěpu s nízkými dávkami imunosupresiv mělo být srovnatelné se zdravou populací.

Velmi častou nechirurgickou komplikací časně po transplantaci jater je akutní celulární rejekce. Je výsledkem imunitní odpovědi příjemce na antigeny štěpu. Při adekvátní léčbě kortikosteroidy je většinou plně reversibilní.

Chronická rejekce se objevuje po týdnech až letech od transplantace. Vede k progresivnímu selhání jater a je ireversibilní.

### ***3.5. Zobrazovací metody v programu transplantace jater***

Neinvazivní vyšetření pacientů v transplantačním programu je možno provést třemi vyšetřovacími modalitami: ultrasonografií (US), multidetektorovou výpočetní tomografií (MDCT,CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI, MR). Všechny tři modality mají své přednosti a nevýhody a volba vyšetřovacího protokolu závisí na účelu vyšetření, stavu pacienta i možnostech pracoviště.

U nemocných před zařazením na čekací listinu k transplantaci jater je cílem vyšetření vyloučení kontraindikací transplantace a zobrazení intrahepatických i extrahepatických anatomických poměrů včetně detailního zobrazení cévních struktur. U pacientů s hepatocelulárním karcinomem je dále nutný staging tumoru a zvážení možnosti chemoembolizace.

Po transplantaci jater je cílem zobrazovacích metod včasné odhalení komplikací. Klinické příznaky cévních a biliárních komplikací jsou často nespecifické, vyšetření anastomóz všech čtyř struktur mezi dárcovským orgánem a příjemcem je zásadní pro včasné stanovení diagnózy. V dlouhodobém sledování transplantovaných pacientů jsou vyšetření zaměřena na diagnostiku rekurence základního onemocnění a detekování nádorového onemocnění při trvalé imunosupresi.

Ultrasonografie je pro svou dostupnost, neinvazivitu a efektivitu většinou první vyšetřovací modalitou kandidáta transplantace jater. Zobrazí morfologické změny jater, ložiskové jaterní léze a další abdominální ložiska, známky portální hypertenze (splenomegalií, žilní kolaterály, ascites). Důležitou roli hraje v diagnostice biliární atrezie.<sup>5</sup> V posledních letech se k vyšetřování jaterních ložisek využívá i kontrastní ultrazvukové vyšetření (CEUS), které umožňuje sledovat postkontrastní sycení ložisek v reálném čase. Kontrastní látkou, která je v České republice k dispozici, je sulfurhexafluorid (Sono Vue, Bracco, Itálie). Mikrobubliny této látky nepronikají do interstitia a jsou eliminovány plicními kapilárami. US a barevné Doppler vyšetření (CDUS) jsou pak základními metodami vyšetřování nemocných po transplantaci jater. Jejich cílem je včasná diagnóza cévních a biliárních komplikací.

Multidetektorová výpočetní tomografie je při vyšetřování pacientů před transplantací jater zaměřena na zobrazení morfologie jater, intrahepatických i extrahepatických nádorů, dále zobrazí průchodnost portální žíly, portosystémové kolaterály, vrozené arteriální varianty zásobení jater, stenózu truncus coeliacus, tepenná aneurysmata a průchodnost a anomálie dolní duté žíly. Tyto nálezy jsou rozhodující pro indikaci k transplantaci i k plánování vlastního chirurgického výkonu. Po transplantaci je CT angiografie (CTA) zásadní metodou k ověření sonografického podezření na cévní komplikaci. MDCT zobrazí krvácení, abscesy a bilomy, identifikuje dilataci žlučových cest a zobrazí jaterní parenchym i ostatní orgány dutiny břišní. CT vyšetření odhaluje i pozdní komplikace transplantace včetně lymfoproliferativní choroby a rekurence primárního onemocnění.<sup>6</sup>

Zobrazování magnetickou rezonancí je pro absenci ionizujícího záření vhodnou metodou k vyšetřování dětských pacientů. U dospělých je MR jednou z metod pro detekci a diferenciaci HCC a dysplastických uzlů u cirhotických pacientů. MR cholangiopankreatografie (MRCP) dobře zobrazuje biliární strom zejména u dospělých pacientů, u dětí pomáhá diagnostikovat biliární atrezii. Po transplantaci je metodou volby pro zobrazení biliárních komplikací.<sup>5,6</sup> Výhodou je možnost použití orgánově specifických kontrastních látek, v tomto případě hepatobiliárních.





# 4. Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu u pacientů indikovaných k transplantaci jater.

---

## 4.1. Úvod:

### 4.1.1. Hepatocelulární karcinom a jeho etiologie

Hepatocelulární karcinom je primární nádor jater vycházející z hepatocytů. Je nejčastějším primárním maligním nádorem jater u dospělých, představuje 90 % všech zhoubných nádorů jater. V současné době je HCC celosvětově šestým nejčastějším nádorem s více než 700 000 nových onemocnění ročně a je třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění.<sup>7,8,9</sup> V České republice je diagnostikováno více než 500 nových onemocnění ročně.<sup>9</sup>

HCC se v 90 % případů vyvíjí na pozadí chronického jaterního onemocnění a je hlavní příčinou úmrtí pacientů s cirhózou jater.<sup>7,8</sup> Za nejčastější rizikové faktory vzniku HCC je považována chronická hepatitida B a C, abúzus alkoholu a expozice aflatoxinům. Chronický zánět jater vede k poškození genomu a mitochondrií jaterních buněk a tak usnadňuje rozvoj nádorů.<sup>9,10</sup> V Evropě, Severní Americe a Japonsku je hlavním rizikovým faktorem (v 50–70 % případů) infekce virem hepatitidy C (HCV). Incidence HCC u pacientů s cirhózou jater na podkladě HCV infekce je 3–5 % za rok.<sup>8</sup>

V Asii a subsaharské Africe je dominantním rizikovým faktorem (70 % případů) chronická infekce virem hepatitidy B (HBV) s přispěním vlivu expozice aflatoxinu B1, který produkují plísňe *Aspergillus parasiticus* a *Aspergillus flavus*. Tyto plísňe napadají ořechy, pšenici, rýži a kukuřici v horkých a vlhkých tropických oblastech.<sup>8,11</sup>

Na podkladě abúzu alkoholu vzniká celosvětově asi 10 % případů HCC.

Vysoké riziko vzniku HCC je udáváno také u pacientů s cirhotickou přestavbou jater na podkladě hemochromatózy, vyšší riziko je u nemocných s deficitem

alfa-1-antitrypsinu. Mezi další rizikové faktory je řazena steatóza jater, obezita, diabetes.<sup>7</sup>

Prevence spočívá v předcházení rizikovým faktorům vedoucím k chronickému jaternímu onemocnění. Důležitou roli hraje očkování proti HBV, zabránění přenosu infekce kontaminovanou krví nebo zamezení přechodu akutní fáze hepatitidy v chronickou antivirovými léčivy. Pokud je jaterní onemocnění již ve stádiu cirhózy, antivirotika riziko vývoje HCC již nesníží.<sup>8</sup>

#### **4.1.2. Diagnostika hepatocelulárního karcinomu**

Včasná diagnostika hepatocelulárního karcinomu je pro nemocné zcela zásadní, neboť ve středním a pokročilém stádiu onemocnění nelze pacientům nabídnout žádný z kurativních postupů a možnosti léčby jsou velmi omezené. Časná stádia hepatocelulárního karcinomu jsou téměř vždy asymptomatická, proto je v těchto stádiích v rozvinutých zemích diagnóza stanovena pouze u 30–60 % pacientů.<sup>7,12</sup> Udává se, že v České republice lze vzhledem k pozdnímu stanovení diagnózy kurativně léčit jen kolem 20 % nemocných s HCC.<sup>9</sup>

Nejdůležitější screeningovou metodou hepatocelulárního karcinomu je sonografie. Její senzitivita je udávána mezi 58–89 % (u časných stádií HCC jen 63 %), specificita více než 90 %.<sup>7</sup> Výhodou sonografie je její neinvazivita, je pacienty dobře tolerována a je metodou relativně levnou. Hodnocení v terénu cirhózy s fibrózními septy a regenerativními uzly, které je nutno diferenciatně diagnosticky odlišit od karcinomu, však vyžaduje velké zkušenosti vyšetřujícího. Zavedení kontrastní látky (Sono Vue) do praxe se neprojevovalo ve zlepšení detekci malých lézí.<sup>7</sup> Screening HCC by se měl provádět nativním ultrazvukovým vyšetřením jater u všech ohrožených pacientů pravidelně každých 6 měsíců.<sup>7</sup> V případě podezřelého uzlu v játrech zjištěného ultrazvukem se diagnóza HCC dnes zakládá na kritériích neinvazivních zobrazujících technik. MR s využitím hepatospecifické kontrastní látky má nejvyšší senzitivitu a specificitu zejména při detekci ložisek o velikosti 1–2 cm.<sup>12</sup>

Nejpoužívanějším diagnostickým sérologickým biomarkerem byla dříve hodnota hladiny alfa-fetoproteinu (AFP). V současnosti jeho význam v diagnostice HCC poklesl a je velmi sporný, pro možnost falešné pozitivivity již není uváděn mezi diagnostickými

kritérii.<sup>13,14</sup> Jeho hlavní nevýhodou je nízká specificita, zvýšená hodnota (nad 20 ng/ml) je udávána u 20 % pacientů s chronickou hepatitidou a u 20–60 % nemocných s cirhózou jater bez hepatocelulárního karcinomu.<sup>15</sup> Sporný je i význam dalších sérových markerů.<sup>7</sup>

V roce 2001 vytvořila Evropská asociace pro studium jater (EASL) kritéria pro neinvazivní diagnostiku HCC, která byla obecně akceptována. U pacientů s cirhózou jater u lézí nad 2 cm v průměru vedl k diagnóze HCC charakteristický obraz získaný dvěma vyšetřeními dynamickými zobrazujícími technikami (třífázovým CT, MR, UZ s podáním kontrastní látky) – intenzivní sycení během arteriální fáze vyšetření a následné rychlé vymývání v portální/pozdní fázi vyšetření. U nemocných se sérovou koncentrací alfa-fetoproteinu (AFP) nad 400 ng/ml bylo k diagnóze dostatečně vyšetření pouze jednou z uvedených metod. Histologická verifikace (biopsie) byla tedy nutná jen v případě léze menší než 2 cm nebo u pacientů bez cirhózy jater.<sup>7,13</sup>

V roce 2011 byla publikována aktualizace těchto kritérií, která byla začleněna do guidelines pro diagnostiku a léčbu hepatocelulárního karcinomu vypracovaných Evropskou společností pro studium jater a Evropskou organizací pro výzkum a léčbu nádorů (EORTC) v roce 2012. Dle této aktualizace dnes stačí u ložisek nad 2 cm v průměru k diagnóze HCC charakteristický obraz jedné z vyšetřovacích technik. U ložisek 1–2 cm v průměru není přístup zcela jednoznačný, spíše jsou doporučovány k diagnostice těchto lézí dvě metody. Hladina AFP byla z diagnostického algoritmu vypuštěna.<sup>7,14</sup> Diagnostická kritéria HCC jsou založena na dynamickém sycení tumoru kontrastní látkou, toto kritérium je sporné při použití mikrobublin UZ kontrastní látky (SonoVue). Vyšetření kontrastní sonografií může také být falešně pozitivní u cholangiogenního karcinomu a proto by nemělo být do diagnostických metod začleněno.<sup>7,14</sup>

Charakteristické známky HCC na CT a MR vyšetření však nemusí být u ložisek zvláště 1–2 cm v průměru patrné, pak je indikována biopsie. Vždy je však nutné zvážit riziko krvácení u cirhotických pacientů, kteří mají často poruchu koagulace při základním jaterním onemocnění. Snaha vyvarovat se zbytečných biopsií je vedena i rizikem diseminace nádorových buněk, které může vést k implantačním metastázám. Diagnostická biopsie u uzlů velikosti 1–2 cm má falešně negativní výsledky až ve 30 %, moderní histochemické metody (glypican 3) však znamenají téměř 100% specificitu.<sup>8</sup>

Při screeningovém zobrazení velmi malých uzlů do 1 cm v průměru je doporučováno kontrolní UZ vyšetření s odstupem 4 měsíců. Pro diferenciální diagnózu malých ložisek u pacientů s HCV bylo navrženo vyšetření transkripčního profilu souboru 3 genů.

Přehled vyšetřovacího postupu udává tabulka 2 (dle EASL-EORTC guidelines).

#### ***4.1.3. Staging hepatocelulárního karcinomu a možnosti jeho léčby***

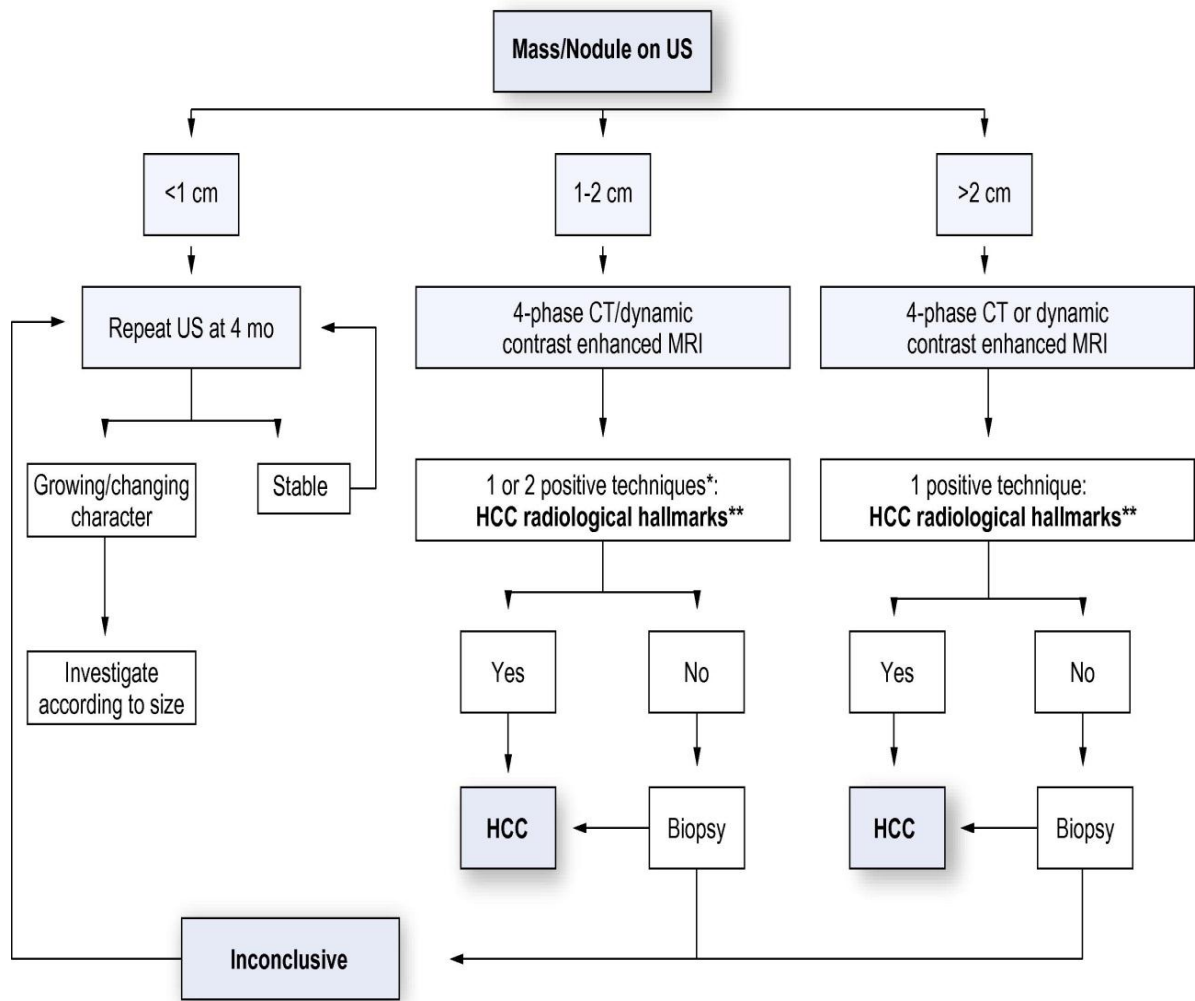
Prognóza a léčebná strategie u hepatocelulárního karcinomu není založena na obecném systému klasifikace nádorů dle rozsahu tumoru, postižení uzlin a přítomnosti metastáz (TNM), ale závisí na pokročilosti jaterní choroby. Proto bylo pro hodnocení rozsahu HCC vypracováno několik klasifikačních systémů.

Dnes nejčastěji používaným skórovacím systémem pro stratifikaci pacientů s hepatocelulárním karcinomem je skórovací systém Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), neboť zahrnuje objem nádoru, jaterní funkce i celkový stav pacienta. Tento systém rozděluje nemocné do pěti skupin podle velikosti a počtu ložisek v jaterním parenchymu a extrahepatálního šíření tumoru. Zohledňuje i rozsah postižení jater vzhledem k primárnímu jaternímu onemocnění. Vytváří tak předpoklad pro indikaci pacientů k základním způsobům léčby.

K posouzení funkčního stavu jater slouží Child-Turcotte-Pugh klasifikace. Hodnotí základní parametry: hladinu bilirubinu, albumin, INR, přítomnost ascitu a encefalopatie. Podle bodů přidělených v jednotlivých kategoriích jsou pacienti rozděleni do čtyř skupin (A,B,C a D ).

Přehled skupin udává tabulka 3.

Tabulka 2. Diagnostický algoritmus HCC.



*Poznámky:*

*\*U ložisek o průměru 1–2 cm je diagnóza HCC na základě jedné vyšetřovací metody doporučována jen v centrech s nejlepším technickým vybavením.*

*\*\*Radiologické známky HCC: hypervaskularizace v arteriální fázi a vymývání ve venózní/pozdní fázi vyšetření.*

Tabulka 3: Child-Pugh klasifikace jaterní cirhózy.

<b>Parametr</b>	<b>1 bod</b>	<b>2 body</b>	<b>3 body</b>
Bilirubin (μmol/l)	pod 40	40-60	nad 60
Albumin (g/l)	nad 35	35-28	pod 28
Protrombin (INR)	méně než 1,7	1,7-2,0	nad 2,0
Ascites	žádný	malý (kontrolovaný)	velký (nekontrolovaný)
Encefalopatie	žádná	stadium 1-2 (soběstačný)	stadium 3-4 (nesoběstačný)
<b>Child-Pugh</b>	<b>A = 5-6 bodů</b> <b>B = 7-9 bodů</b> <b>C = 10-15 bodů</b>		

Celkový stav pacienta je hodnocen na základě výkonnostního stavu dle WHO: skupina 0 zahrnuje pacienty bez obtíží, ve skupině 1 jsou nemocní s obtížemi řešitelnými ambulantně, ve skupině 2 pacienti upoutaní na lůžko na méně než 50 % času, ve skupině 3 na více než 50 % času, ve skupině 4 nemocní trvale upoutaní na lůžko.

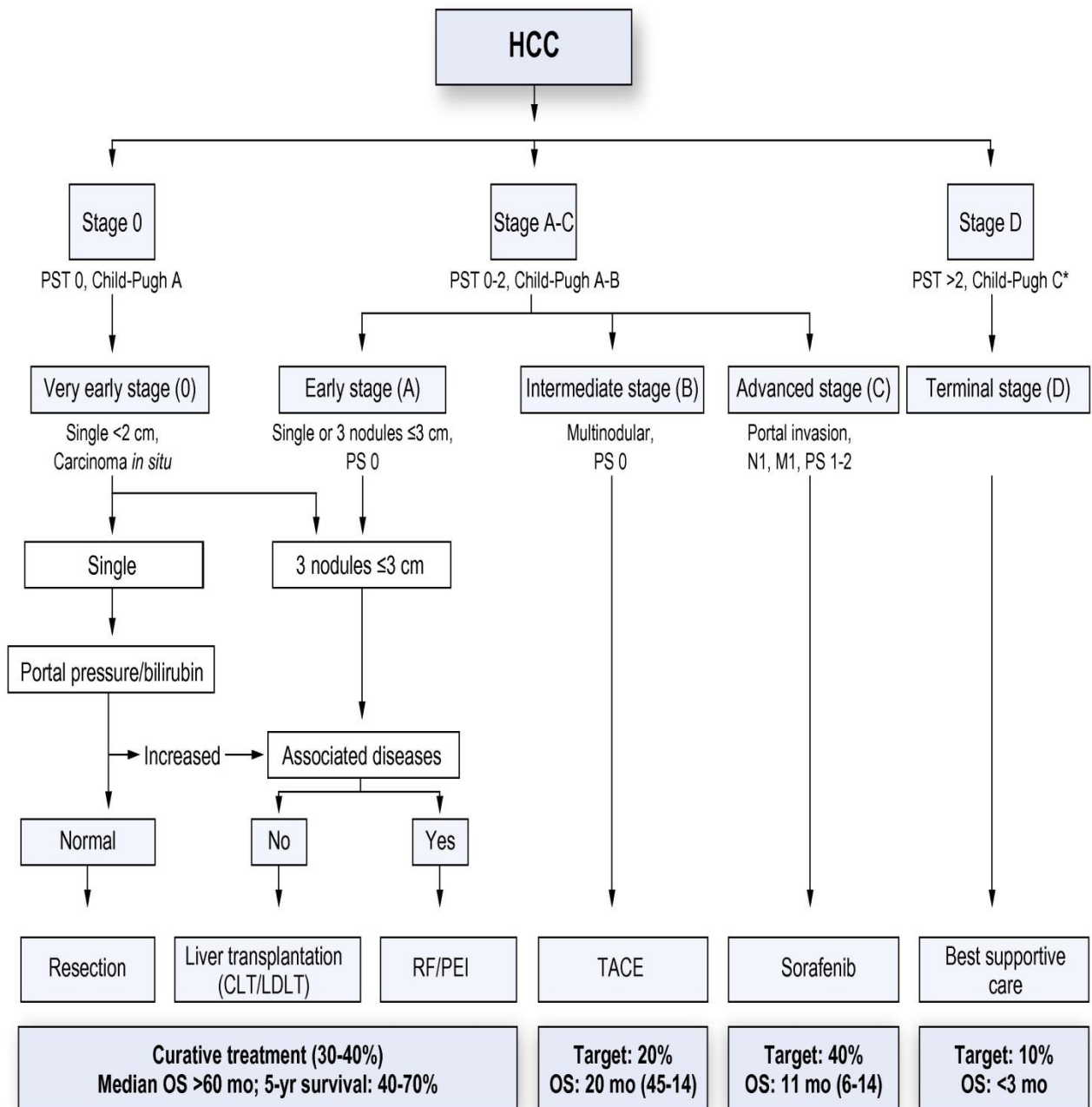
První skupinou (0) dle BCLC klasifikace jsou pacienti s velmi časným stádiem onemocnění, která odpovídá diagnóze carcinoma in situ. Pacienti s časným stádiem onemocnění (A) mají jedno ložisko tumoru nebo tři ložiska tumoru menší než 3 cm v průměru a Child-Pugh skóre A–B. U těchto skupin nemocných (BCLC 0–A) je možná kurativní léčba, pacienti jsou indikováni k resekci nebo ortotopické transplantaci jater, v případě nemožnosti resekční nebo transplantační léčby k lokální ablacii. Pětileté přežívání je udáváno 60–70 %. Rekurence nádorového onemocnění po resekci nebo ablacii je udávána až 70 % do 5 let. Pro nemocné se středně pokročilým nádorovým onemocněním (B), tedy pacienty s velkým multinodulárním tumorem bez invazí do cév nebo extrahepatálního šíření, bez příznaků, Child-Pugh A–B, je standardní metodou

léčby paliativní transarteriální chemoembolizace. Pacienti (C) v pokročilém stádiu HCC s vyjádřenou symptomatologií, extrahepatálním šířením tumoru a/nebo invazí do cév, Child-Pugh A–B jsou indikováni k molekulární biologické léčbě sorafenibem. Nemocným v terminálním stádiu (D) s Child-Pugh C je vyhrazena jen léčba symptomatická.

Rozhodnutí o způsobu léčby by mělo být v rukou multidisciplinárního týmu, složeného z hepatologů, chirurgů, radiologů, onkologů a patologů. Dle literárních údajů neexistuje žádná randomizovaná studie, která by srovnávala výsledky léčebných metod používaných v časném stádiu onemocnění, tedy resekci, transplantaci, případně perkutánní ablační metody.<sup>8</sup> Je prokázáno, že z paliativních metod zlepšuje výsledky přežití transarteriální chemoembolizace a sorafenib.<sup>7,8</sup> Arteriální embolizace bez chemoterapie, radioterapie a radioembolizace vykazují antitumorózní aktivitu, ale nemají efekt na přežití. Systémová chemoterapie má jen okrajovou aktivitu s toxickými efekty, bez prodloužení doby přežití.

Přehled BCLC skórovacího systému udává tabulka 4 (dle EASL–EORTC guidelines).

Tabulka 4: BCLC skórovací systém HCC.



*Poznámky:*

*PS, PST – výkonnostní stav*

*RF – radiofrekvenční ablace*

*PEI – alkoholizace*

*OS – střední doba přežití*



#### **4.1.4. Transplantace jater u pacientů s hepatocelulárním karcinomem**

Metodou volby v léčbě hepatocelulárního karcinomu u nemocných v časném stádiu HCC je resekce tumoru, je však možná maximálně u 30 % nemocných. U pacientů bez cirhózy (v Evropě a USA pouze 5 % pacientů) je indikace jednoznačná. U pacientů s cirhózou je nutné pečlivé zvážení možnosti resekce vzhledem k postižení jaterních funkcí a rozsahu tumoru. Kromě Child-Pugh skóre je důležitým faktorem portální hypertenze, u nemocných s portální hypertenzí je pětileté přežití po resekcí jater jen 50 %.<sup>2</sup> Většina pracovišť také omezuje resekci na jedno tumorózní ložisko a s těmito kritérii je pak resekce možná jen u 5–10 % cirhotických pacientů.<sup>8</sup>

Ostatním nemocným nabízí ortotopická transplantace jater (OLTx) nejen kauzální léčbu HCC odstraněním postiženého orgánu s jeho lymfatickou drenáží, ale současně i léčbu základního jaterního onemocnění.

Biologická povaha hepatocelulárního karcinomu však může vést k hematogenní a lymfogenní diseminaci s tvorbou mikrometastáz. Nutnost trvalého podávání imunosupresivní léčby po transplantaci zvyšuje riziko progresu případných ložisek, která nemusela být detekována při předoperačním vyšetření. Proto byly výsledky transplantací jater u pacientů s HCC zpočátku neuspokojivé, což vedlo ke snaze stanovit indikační kritéria pro výběr vhodných kandidátů transplantace. Tato kritéria byla stanovena v roce 1996 Mazzaferem v Miláně a jsou dnes dodržována ve většině transplantačních center.<sup>16</sup>

K OLTx jsou tedy indikováni nemocní s HCC v časném stádiu v terénu cirhózy s nemožností resekce tumoru. Pacienti, kteří splňují kritéria pro transplantaci jater uveřejněná Mazzaferem v Miláně, známá jako milánská kritéria (jedno ložisko tumoru do 5 cm v průměru nebo nejvíce 3 ložiska do 3 cm v průměru, bez známek vaskulární invaze a/nebo extrahepatálních metastáz) dosahují pětiletého přežití kolem 70 % s rekurencí nádorového onemocnění 10 %.<sup>11,17</sup> Při dodržení indikačních kritérií jsou tedy výsledky transplantací pacientů s HCC srovnatelné s transplantací jater u ostatních pacientů.<sup>2</sup>

S rozvojem moderních zobrazovacích metod se však začala zobrazovat i ložiska HCC, která nemohla být dříve detekována. Objevila se tedy skupina nemocných, kteří byli při dodržení milánských kritérií z transplantačního programu vyřazeni, ačkoli by

z transplantace jater mohli profitovat. V roce 2006 byla definována rozšířená kritéria pro transplantaci jater u pacientů s HCC na Universitě v Kalifornii, San Francisco – USCF (jeden tumor do 6,5 cm v průměru nebo 3 nádory, z nichž největší nepřesahuje 4,5 cm v průměru a celkový průměr všech ložisek nepřesahuje 8 cm, s vyloučením cévní invaze a/nebo mimojaterního šíření).<sup>17</sup>

U nemocných, kteří splňují rozšířená kritéria pro transplantaci jater je pětileté přežití udáváno rovněž kolem 70 %, ale s vyšším výskytem rekurencí.<sup>12</sup>

V posledních letech se objevily ještě další modifikace těchto kritérií. Nejčastěji užívané jsou nazývány „up to seven“ kritéria (sedm je výsledek součtu průměru ložisek a počtu lézí, bez vaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření).<sup>18</sup>

#### **4.1.5. Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu**

Transarteriální chemoembolizace je dnes standardní paliativní léčbou středně pokročilých stádií hepatocelulárního karcinomu u pacientů s hypervaskularizovanými tumory. Metoda se postupně vyvíjela od osmdesátých let minulého století. První TACE provedl R. Yamada, který popsal preferenční zásobení hepatocelulárního karcinomu z jaterní tepny, v roce 1977.<sup>19</sup> Optimálními kandidáty tohoto výkonu jsou asymptomatictí nemocní s kompenzovanými jaterními funkcemi bez extrahepatického šíření nádoru nebo vaskulární invaze.

Transarteriální chemoembolizace před transplantací jater má za úkol omezit růst nádoru a vaskulární invazi u pacientů na čekací listině k transplantaci a zabránit jejich vyřazení z důvodu překročení obecně uznávaných kritérií pro transplantaci. Dále je cílem TACE snížit riziko rekurence tumoru po transplantaci a v některých případech umožnit restaiging a zařadit pacienty původně přesahující kritéria pro transplantaci na čekací listinu.

TACE spojuje efekt ischemizace nádoru s lokálním cytotoxickým efektem vysokých koncentrací chemoterapeutika. Využívá toho, že zatímco normální jaterní parenchym získává většinu zásobující krve (60–80 %) z portálního řečiště, maligní nádory jater jsou téměř výhradně zásobeny větvemi hepatické tepny.<sup>2,19</sup>

V současné době jsou používány a rozlišovány dvě metody chemoembolizace HCC. Jako konvenční TACE (c-TACE) je označována chemoembolizace suspenzí olejové kontrastní látky (lipiodolu) s chemoterapeutikem (většinou v poměru 1:1). Ischemický efekt bývá potencován následnou embolizací přírodních tepen nejčastěji gelatinovými částicemi, případně PVA částicemi. Lipiodol Ultrafluide (Guerbet, Francie) je směs iodizovaného etylesteru a glycerinesteru makového oleje. Jeho účinkem dochází ke zpomalení arteriální cirkulace, zároveň je ukládán v drobných neoplastických tepénkách nádorové tkáně, kde působí ischemii. V nádorovém ložisku přetrvává několik týdnů až měsíců.

Jako drug-eluting bead TACE (DEB TACE) je označována aplikace částic uvolňujících léčivo s navázaným chemoterapeutikem. Částice pro navázání chemoterapeutika, dostupné v současnosti na evropském trhu, jsou DC Bead (Biocompatibles) nebo Hepasphere/Quadrasphere (Biosphere Medical). DEB TACE dovoluje standardizaci metody a zároveň umožňuje delší kontakt chemoterapeutika s nádorovými buňkami.

Nejčastěji používaným chemoterapeutikem v terapii HCC je doxorubicin. Jedná se o chemoterapeutikum antracyklinového typu, které způsobuje inhibici replikace DNA. Z dalších cytostatik je u c-TACE užíván epirubicin, mitomycin nebo cisplatina, případně jejich kombinace.

TACE je možno opakovat v intervalu 4–8 týdnů, u pacientů před transplantací jater však bývá obvyklá jen jedna etapa TACE.

#### **4.1.6. DC Bead**

DC Bead (doxorubicin compatible bead) je léčivo uvolňující embolizační systém, který byl vyvinut pro dosažení vysoké koncentrace léčiva v tumoru při zachování nízké koncentrace v systémové cirkulaci. DC Bead jsou měkké sférické biokompatibilní hydrogelové neresorbovatelné záporně nabitě částice na bázi polyvinylalkoholu, které jsou schopné navázat prostřednictvím sulfonových skupin kladně nabitě antracyclinové deriváty v předem určené dávce. Cytostatika se komerčně vyskytují jako roztok jejich solí s kyselinou chlorovodíkovou. V terapii HCC se jako chemoterapeutikum navázané

na DC Bead užívá doxorubicin. Doporučená bezpečná dávka doxorubicinu je 100–150 mg pro pacienta ( $50\text{--}75\text{ mg/m}^2$  povrchu těla).<sup>20</sup> Léčivo se z vazby na částice uvolňuje více než 14 dnů po aplikaci, maximální koncentrace je dosaženo třetí den po chemoembolizaci a na vysokých hodnotách se hladina chemoterapeutika v tumoru udržuje minimálně 7 dnů.<sup>20</sup> DC Bead jsou vyráběny ve čtyřech velikostech (100–300  $\mu\text{m}$ , 300–500  $\mu\text{m}$ , 500–700  $\mu\text{m}$  a 700–900  $\mu\text{m}$ ) v barevně rozlišených lahvičkách. Výběr velikosti částic se řídí vaskularizací tumoru a přítomností a-v zkratů. V posledních letech je celosvětově patrný trend k použití menších částic k dosažení komplexní nekrózy.

Navázání chemoterapeutika na embolizační částice je nutné provádět na specializovaném pracovišti lékárny, které je vybaveno pro přípravu cytostatik. Jedna dávka BC Bead (disperze 6 ml fyziologického roztoku a 2 ml částic) je smíchána s doxorubicinem v koncentraci 2 mg/ml (25 ml/50mg). Doxorubicin se během 5–11 hodin dle velikosti částic naváže na DC Bead až z 98 %. Příprava musí být tedy provedena s časovým předstihem. Takto připravené léčivo je možné skladovat v chladu až 7 dní.

#### **4.1.7. Průtok krve játry a variace jaterní tepny**

Krevní oběh jater má složku nutritivní a složku funkční. Nutritivní oběh zajišťuje arteria hepatica propria, která je uložena v ligamentu hepatoduodenale a v porta hepatis se dělí na arteria hepatica dextra a sinistra. Jaterní tepna vyživuje ve větší míře jen žlučové cesty, stěny větších žil a vazivové stroma. Funkční oběh představuje portální žíla, která přivádí krev z nepárových orgánů dutiny břišní a také z větší části zásobuje kyslíkem jaterní buňky.

Hepatocelulární karcinom je však převážně zásobován tepennou krví. Pro provedení transarteriální chemoembolizace je nutná znalost anatomického uspořádání a zejména četných variací jaterní tepny. Základní anatomické variace byly popsány a rozděleny do deseti skupin v roce 1966 (Michels). Udává se, že jaterní laloky jsou zásobeny hepatickou tepnou odstupující z coeliackého trunku jen maximálně v polovině případů.<sup>21</sup> Arteria hepatica communis, která je obvykle větví truncus coeliacus, může odstupovat také z a. mesenterica superior, přímo z aorty, z a. gastrica sinistra, a.

gastroduodenalis nebo z ostatních viscerálních větví. Variabilní jaterní tepny mohou být akcesorní, tedy přídatné k obvyklému zásobení, nebo jsou to tepny, představující primární zásobení, jen netypicky odstupující. Nejčastěji odstupuje a. hepatica dextra z a. mesenterica superior (9 %).<sup>21</sup> A. hepatica sinistra je v 5% případů větví levé a. gastrica a stejně často odstupuje akcesorní levá a. hepatica z levé gastrické tepny. Ve 4 % odstupuje akcesorní pravá hepatická tepna z a. mesenterica superior.<sup>21</sup> Další varianty jsou vzácnější. Část jaterního parenchymu však může být zásobena i z a. phrenica inferior dextra.

#### ***4.1.8. Indikace a kontraindikace transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu***

Dle kritérií Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) jsou k TACE indikováni nemocní s hepatocelulárním karcinomem ve stadiu B, Child-Pugh A/B, s velkým nebo multifokálním HCC, bez vaskulární invaze a/nebo extrahepatálních metastáz. Nemocní indikováni k transplantaci jater splňují milánská nebo rozšířená sanfranciská kritéria pro transplantaci jater u pacientů s HCC.

Mezi obecnými kontraindikacemi TACE jsou tedy kritéria BCLC více než B. Kontraindikace TACE vycházející z laboratorních hodnot nejsou jednoznačně definována.<sup>19</sup> Za kontraindikaci je považována hladina bilirubinu nad 3 mg/l, dále hladina alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) zvýšená nad pětinásobek normálních hodnot, což svědčí pro poškození jaterní tkáně. TACE nemá být prováděna u pacientů, kteří mají postiženo více než 50 % jaterního parenchymu tumorem, u hypovaskulárních tumorů, při přítomnosti portosystémového zkratu a hepatofugálního krevního toku. Trombóza portální žíly (i parciální) není některými autory považována za absolutní kontraindikaci, ale je třeba pečlivě zvážit výkon s ohledem na jaterní funkce pacienta.<sup>22</sup> V úvahu je nutné vzít rovněž kontraindikace aplikace doxorubicinu a obecné kontraindikace katetrizačního výkonu.

#### **4.1.9. Komplikace chemoembolizace a postembolizační syndrom**

Komplikace po transarteriální chemoembolizaci jsou popisovány ve 4,2–11,4 % případů.<sup>20</sup> Nejčastěji dochází k disekcím tepny, pleurálnímu výpotku, krvácení z jícnových a gastrických varixů, objevuje se cholecystitis, pankreatitis, absces, subkapsulární hematoma. Z velmi závažných i smrtelných komplikací je popsáno jaterní selhání. Plicní embolie může vzniknout při přítomnosti arteriovenózních zkratů. Závažnou komplikací je spontánní ruptura tumoru. Tato komplikace vzniká zejména u velkých nádorů uložených pod kapsulou, kdy embolizace může vést k nekróze kapsuly.<sup>22</sup> Byla popsána i smrtelná ischemická akutní pankreatitida u pacienta před transplantací jater.<sup>23</sup> Vyskytují se samozřejmě i obecné komplikace katetrizačního výkonu. Třicetidenní mortalita TACE je udávána mezi 1–2 %.<sup>20,24</sup>

Jednou z hlavních výhod TACE je absence systémových komplikací aplikace doxorubicinu (neurologické, kardiovaskulární, gastrointestinální, útlum kostní dřeně s leukopenií a trombocytopenií a celkové komplikace včetně alopecie).<sup>20</sup>

Jako postembolizační syndrom je označován soubor obtíží pacienta po embolizačním výkonu, zejména u parenchymatózních orgánů. V jeho etiologii se uplatňuje tkáňová ischemie a zánětlivá odpověď organismu na chemoembolizaci. U jednotlivých pacientů bývá vyjádřen v různé míře, ale vyskytuje se u 90 % všech nemocných. Je očekávaným následkem embolizace a není považován za komplikaci.<sup>2</sup> Postembolizační syndrom po TACE HCC zahrnuje tupou bolest různé intenzity v pravém podžebří, teplotu, nauzeu a zvracení. Změny nacházíme i v laboratorních hodnotách. Bývá přítomna leukocytóza. Velmi výrazný postembolizační syndrom bývá popisován u velkých tumorů (nad 6 cm) a u c-TACE při následné embolizaci gelatinovou pěnou.

Zvýšení jaterních transamináz (ALT, AST) prvé tři až čtyři dny po výkonu bylo popsáno ve většině studií. Během několika dnů se jejich hodnoty vrací na výchozí úroveň. Vzestup se objevuje po konvenční TACE i po DEB TACE. Zvýšení hladin enzymů je více vyjádřeno při použití malých DC Bead, což je vysvětlováno více periferní embolizací a vyřazením drobných kolaterál.<sup>20</sup>

#### **4.1.10. Hodnocení úspěšnosti chemoembolizace**

Nedílnou součástí chemoembolizačního výkonu je kontrola reakce ošetřovaného nádoru. K monitorování odpovědi na léčbu je používáno CT nebo MR vyšetření.

Dle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor), která byla nastavena pro použití cytotoxických látek vedoucích k buněčné smrti (chemoterapie), bylo za úspěšnost výkonu považováno zmenšení tumoru. U chemoembolizace však nekróza tumoru často nevede ke změně velikosti ložiska, v prvním období po této lokoregionální terapii může dojít i k jeho zvětšení. Proto bylo v roce 2000 doporučeno Evropskou asociací pro studium jater (EASL) tato kritéria pro léčbu HCC změnit a posuzovat léčbou vyvolanou nekrózu tumoru, nikoliv velikost ložiska. V roce 2008 byly multidisciplinární skupinou expertů publikovány modifikace RECIST kritérií (mRECIST) pro hodnocení odpovědi nádoru v případech HCC.<sup>25</sup> Novým kritériem se stává syčení ložiska v arteriální fázi zobrazovacích vyšetření. Kompletní odpověď na léčbu je definována jako vymizení intratumorálního arteriálního syčení kontrastní látkou. Částečná odpověď je definována jako nejméně 30% úbytek rozsahu syčícího se ložiska. Progrese onemocnění znamená objevení jednoho nebo více nových ložisek (odpovídá RECIST kritériím). Nové ložisko lze diagnostikovat jako HCC jestliže má nejméně 10 mm v průměru a vykazuje typické známky v obraze dynamických vyšetřovacích metod (hypervaskularizace v arteriální fázi s vymýváním v portální nebo opožděné fázi vyšetření).

Po provedené chemoembolizaci je popisován pokles hladiny sérového AFP. U pacientů, kteří měli před výkonem hladinu AFP zvýšenou nad 20 ng/ml byl za jeden měsíc po výkonu zaznamenán pokles o více než 30 % u téměř 70 % nemocných.<sup>20</sup>

Hladina AFP je dle posledních publikovaných prací rovněž statisticky významným faktorem predikujícím úspěšnost TACE u pacientů s HCC (úroveň odpovědi na léčbu). Pacienti se sérovou hladinou AFP před TACE pod 20 ng/ml mají statisticky významně lepší odpověď na léčbu a prognózu přežití. V odpovědi na léčbu není statisticky významný rozdíl mezi pacienty, kteří mají hladinu AFP 20–400 ng/l a nad 400 ng/l.<sup>15</sup> Obdobné výsledky jsou udávány i u pacientů po transplantaci jater pro HCC. Hladina AFP nad 400 ng/ml před transplantací je spojena s vyšším počtem rekurencí po transplantační léčbě. Vyšší počet rekurencí nádorového onemocnění je i u nemocných, u kterých do 1 měsíce po transplantaci neklesla hladina AFP pod 20 ng/ml.<sup>26</sup>

## 4.2. Materiál a metoda

### 4.2.1. Charakteristika souboru pacientů

V IKEM bylo od roku 1983 do roku 2012 transplantováno více než sto nemocných s hepatocelulárním karcinomem, v současné době představují pacienti s HCC asi 4 % transplantovaných. Pětileté přežívání po transplantaci dosahuje u těchto našich nemocných 70 %.

Od roku 2008 se na našem pracovišti věnujeme transarteriálním chemoembolizacím hepatocelulárního karcinomu. Do roku 2012 jsme tento výkon provedli celkem u 70 pacientů. K transarteriální chemoembolizaci bylo indikováno celkem 25 pacientů s diagnózou HCC zařazených na čekací listinu k transplantaci jater.

Při indikaci nemocných k transplantační léčbě byla použita kritéria Barcelona Clinic Liver Cancer, všichni nemocní měli relativně zachovalé jaterní funkce, splňovali kritéria Child-Pugh skóre A nebo B. Z 25 pacientů indikovaných k TACE dvacet pacientů splňovalo milánská kritéria pro transplantaci jater, pět nemocných splňovalo rozšířená san franciská kritéria.

Jednalo se o 17 mužů a 8 žen ve věku 19–72 let, průměrný věk byl 57,76 let. Základním jaterním onemocněním byla u 24 pacientů cirhóza; 11x na podkladě HBV infekce, (2x v kombinaci s abúzem alkoholu), 9x HCV (2x v kombinaci s abúzem alkoholu), 2x alkoholická cirhóza. U dvou nemocných byla cirhóza označena jako kryptogenní. U jednoho pacienta se jednalo o tyrozinémii I. typu. Diagnóza HCC byla stanovena na základě obecně akceptovaných kritérií EASL. Všichni pacienti měli volně průchodnou portální žílu.

Byly respektovány obecné kontraindikace TACE včetně kontraindikací katetrizačního výkonu a aplikace doxorubicinu.

Z 25 pacientů indikovaných k TACE nebyla u dvou nemocných chemoembolizace provedena. U jedné nemocné byly důvodem velmi nepříznivé anatomické poměry s extrémním vinutím viscerálních tepen. Pacientka měla následně provedeny dvě etapy radiofrekvenční ablace a po transplantaci jater je bez známek recidivy tumoru s dobrou funkcí jaterního štěpu. U druhé nemocné nebyla TACE provedena pro rozsáhlé arteriovenózní zkraty, které na přechodím CT vyšetření z jiného pracoviště nebyly dobře patrné. Nemocná byla následně z čekací listiny vyřazena.



TACE tedy byla provedena u 23 pacientů zařazených na čekací listinu k transplantaci jater. U 7 z těchto nemocných byla provedena c-TACE (v roce 2008), u zbylých 16 v následujících letech DEB TACE.

U všech nemocných byla provedena klinická i laboratorní vyšetření dle standardního vyšetřovacího protokolu pro nemocné před transplantací jater. Pečlivě byly sledovány jaterní funkce nemocných a hodnoty krevního obrazu. Všichni pacienti měli provedeno CT vyšetření s hodnocením počtu, lokalizace a velikosti jaterních lézí a CT angiografii k posouzení vaskularizace ložisek, anatomie přívodných tepen a průchodnosti portální žíly.

U všech pacientů byla profylakticky podána širokospektrá antibiotika.

Přehled nemocných udává tabulka 5.

Tabulka 5: Přehled pacientů indikovaných k TACE před Tx jater										
Pacient	Věk / pohlaví	Doba na čekací listině (měsíce)	Základní jaterní onemocnění	TACE	DOXORUBICIN	DC BEAD	Histologie explantátu jater	Sledování (měsíce od Tx)	Klinické výsledky	
1	49/m	6	HCV cirhóza	C-TACE	40 mg	-	z větší části nekróza	0	+ (septický šok po Tx)	
2	66/ž	3	HBV cirhóza	C-TACE	40 mg	-	90% nekróza	49	příznivý stav	
3	59/ž	10	kryptogenní cirhóza	C-TACE (1. etapa)	40 mg	-				
				C-TACE (2. etapa)	40 mg	-	převážně nekróza	39	příznivý stav	
4	60/m	3	HBV + alkoholická cirhóza	C-TACE	15 mg	-	jen centrálně nekróza	9	recidiva HCC s angioinvasí a lymfadenopatií	
5	66/m	4	HBV + alkoholická cirhóza	C-TACE	50 mg	-	rozsáhlá nekróza	43	příznivý stav	
6	43/m	5	HBV cirhóza	C-TACE	25 mg	-	rozsáhlá nekróza	41	příznivý stav	
7	19/m	-	tyrozinémie	C-TACE	50 mg	-	-	-	odmítl transplantaci	
8	72/m	2	HBV cirhóza	DEB TACE	50 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	13	recidiva HCC s lymfadenopatií	
9	57/ž	2	HBV cirhóza	DEB TACE	30 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	41	příznivý stav	
10	63/m	4	alkoholická cirhóza	DEB TACE	50 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	29	příznivý stav	
11	62/ž	-	HCV cirhóza	DEB TACE	100 mg	300-500 µm	-		vyřazena pro monstrózní obezitu	
12	66/m	2	HBV + alkoholická cirhóza	DEB TACE	100 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	30	příznivý stav	
13	56/m	-	HCV cirhóza	DEB TACE	50 mg	300-500 µm	-		vyřazen pro progresí tumoru	
14	63/m	5	HCV cirhóza	DEB TACE	50 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	22	příznivý stav	
15	52/m	1	HBV cirhóza	DEB TACE	50 mg	300-500 µm	úplná nekróza	26	příznivý stav	
16	54/ž	-	HCV cirhóza	neprovedeno pro nepříznivé anatomické poměry					RFA, po Tx příznivý stav	
17	53/ž	5	HCV cirhóza	DEB TACE	50 mg	100-300 µm	kompletní nekróza	8	+ (selhání jater pro rekurenci HCV)	
18	65/m	8	kryptogenní cirhóza	DEB TACE	50 mg	100-300 µm	kompletní nekróza	9	příznivý stav	
19	55/m	5	HBV cirhóza	DEB TACE	100 mg	100-300 µm	95% nekróza	16	příznivý stav	
20	62/ž	-	HCV cirhóza	neprovedeno pro a-v zkratky		-	-		vyřazena	
21	67/m	9	HCV cirhóza	DEB TACE (1. etapa)	100 mg	100-300 µm				
				DEB TACE (2. etapa)	100 mg	100-300 µm	kompletní nekróza	0	+ (plicní embolie)	
22	66/m	2	alkoholická cirhóza	DEB TACE	100 mg	100-300 µm	kompletní nekróza	1	+ (sepe, krvácení z jícnových varixů)	
23	56/m	8	HBV cirhóza	DEB TACE (1. etapa)	100 mg	100-300 µm				
				DEB TACE (2. etapa)	50 mg	100-300 µm	90% nekróza	7	příznivý stav	
24	66/m	2	HBV cirhóza	DEB TACE	100 mg	100-300 µm	90% nekróza	1	příznivý stav	
25	47/m	2	HCV + alkoholická cirhóza	DEB TACE	100 mg	300-500 µm	rozsáhlá nekróza	1	příznivý stav	

#### **4.2.2. Provedení transarteriální chemoembolizace**

Transarteriální chemoembolizace byla ve všech případech prováděna v místním znecitlivění z femorálního přístupu. Do pravé společné femorální tepny byl standardním způsobem Seldingerovou technikou zaveden 11 cm dlouhý sheath velikosti 5 French (F). Pacienti měli před výkonem provedeno CTA viscerálních tepen, proto přehledná břišní angiografie již většinou nebyla prováděna. Truncus coeliacus byl s přihlédnutím k anatomickým poměrům sondován katetrem typu Cobra nebo Simmons o velikosti 5F. Selektivní katetrizace a. hepatica byla provedena stejným katetrem. K superselektivní katetrizaci větve pravé nebo levé jaterní tepny zásobující ložisko nádoru byl použit mikrokatestr Progreat (Terumo) o velikosti 2,7 F.

U prvních 7 pacientů byla provedena c-TACE emulzí Lipiodolu s cytostatikem doxorubicinem v dávce 15–50 mg. U dalších 16 nemocných byla provedena DEB TACE. Na embolizační částice DC Bead o velikosti 100–300  $\mu\text{m}$  a/nebo 300–500  $\mu\text{m}$  byl navázán doxorubicin v dávce 25 ml doxorubicinu (2mg/ml) na jednu dávku (lahvičku) DC Bead. Tato příprava byla prováděna dle protokolu mimo angiografické pracoviště v lékárně vybavené pro práci s cytostatiky za sterilních kautel den před plánovaným výkonem. Velikost DC Bead a jejich množství bylo zvoleno na základě velikosti, počtu a vaskularizace ložisek HCC zobrazených na předchozím vyšetření počítačovou tomografií. Před vlastní aplikací DC Bead s cytostatikem byla odstraněna přebytečná tekutina, ponechán objem 8–10 ml (nemá být menší než 5 ml) a embolizační částice s navázaným doxorubicinem byly smíseny s neionickou kontrastní látkou v poměru 1:1. Dávka doxorubicinu při jedné aplikaci byla 50–100 mg.

Při přítomnosti vícečetných ložisek byla ošetřena všechna ložiska v jedné době.

Pokud se týká velikosti částic, použili jsme celkem u 8 pacientů DC Bead 300–500  $\mu\text{m}$ , u dalších 8 pacientů DC Bead 100–300  $\mu\text{m}$ , dle potřeby doplněných většími částicemi (300–500  $\mu\text{m}$ ). Chemoembolizace byla v těchto případech zahájena aplikací menších částic k dosažení uzávěru distálních drobných nádorových tepének, větší částice následně embolizovaly proximálnější větve.

U čtyř nemocných bylo v jedné době ošetřováno více ložisek (u dvou pacientů 2 ložiska, u dalších dvou pacientů 3 ložiska). U jednoho nemocného nebylo ošetřeno

jedno velmi malé ložisko (do 1 cm), které bylo zásobeno z arteria cystika, kvůli možnému riziku cholecystitidy.

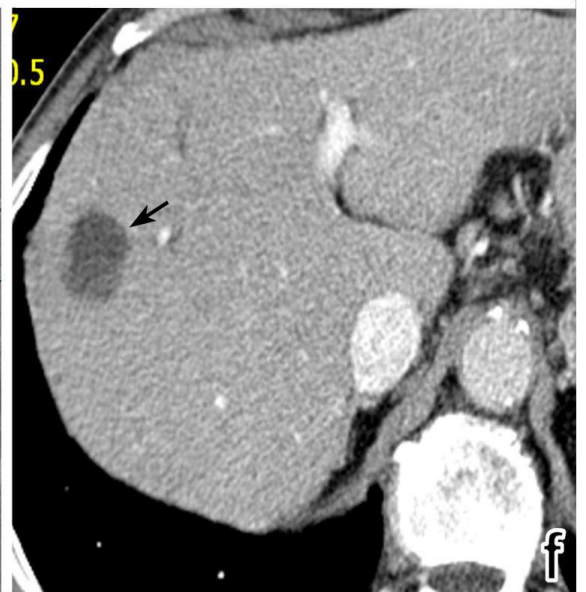
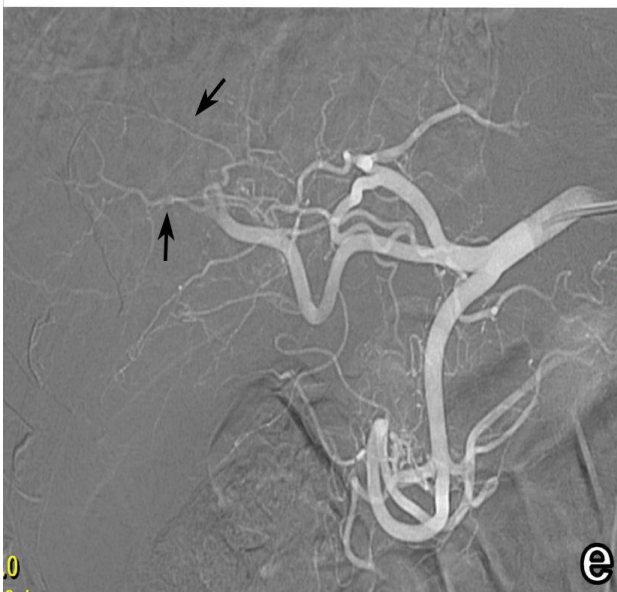
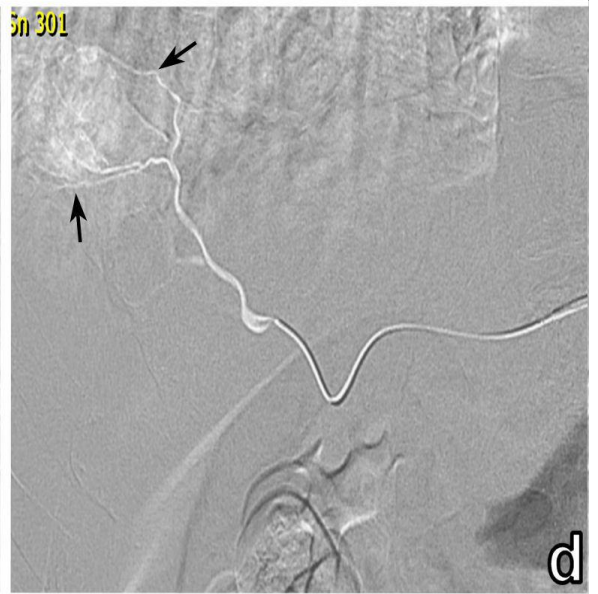
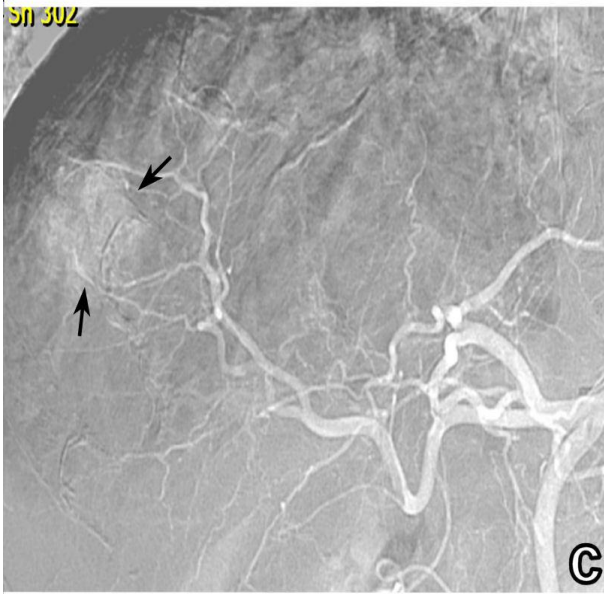
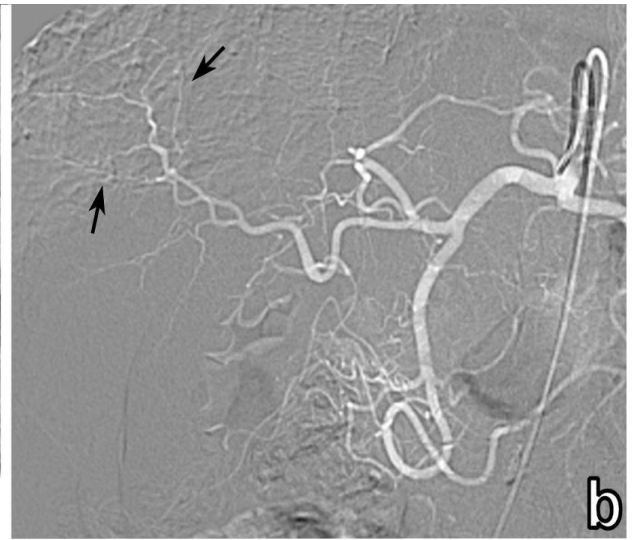
Chemoembolizace byla ukončena při dosažení zástavy toku v tepnách nádorového ložiska a nejméně oblenění toku v přívodné tepně. Po provedení kontrolní angiografie byl katetr odstraněn a místo vpichu po katetrizaci ošetřeno kompresí standardním způsobem.

Většina nemocných měla provedenu před transplantací pouze jednu etapu chemoembolizace, jen u třech pacientů byly indikovány dvě etapy TACE. U první z těchto nemocných se třemi ložisky HCC bylo na kontrolním CT vyšetření 3 měsíce po první etapě TACE jedno z ložisek jen částečně vyplněno Lipiodolem. U dalších dvou pacientů se při kontrolním CT vyšetření jater objevily s časovým odstupem pěti měsíců po první etapě DEB TACE okrsky syčení ložiska tumoru kontrastní látkou, proto byla indikována druhá etapa chemoembolizace.

Provedení TACE dokumentuje obrázek 1 (DEB TACE) a obrázek 2 (c-TACE).

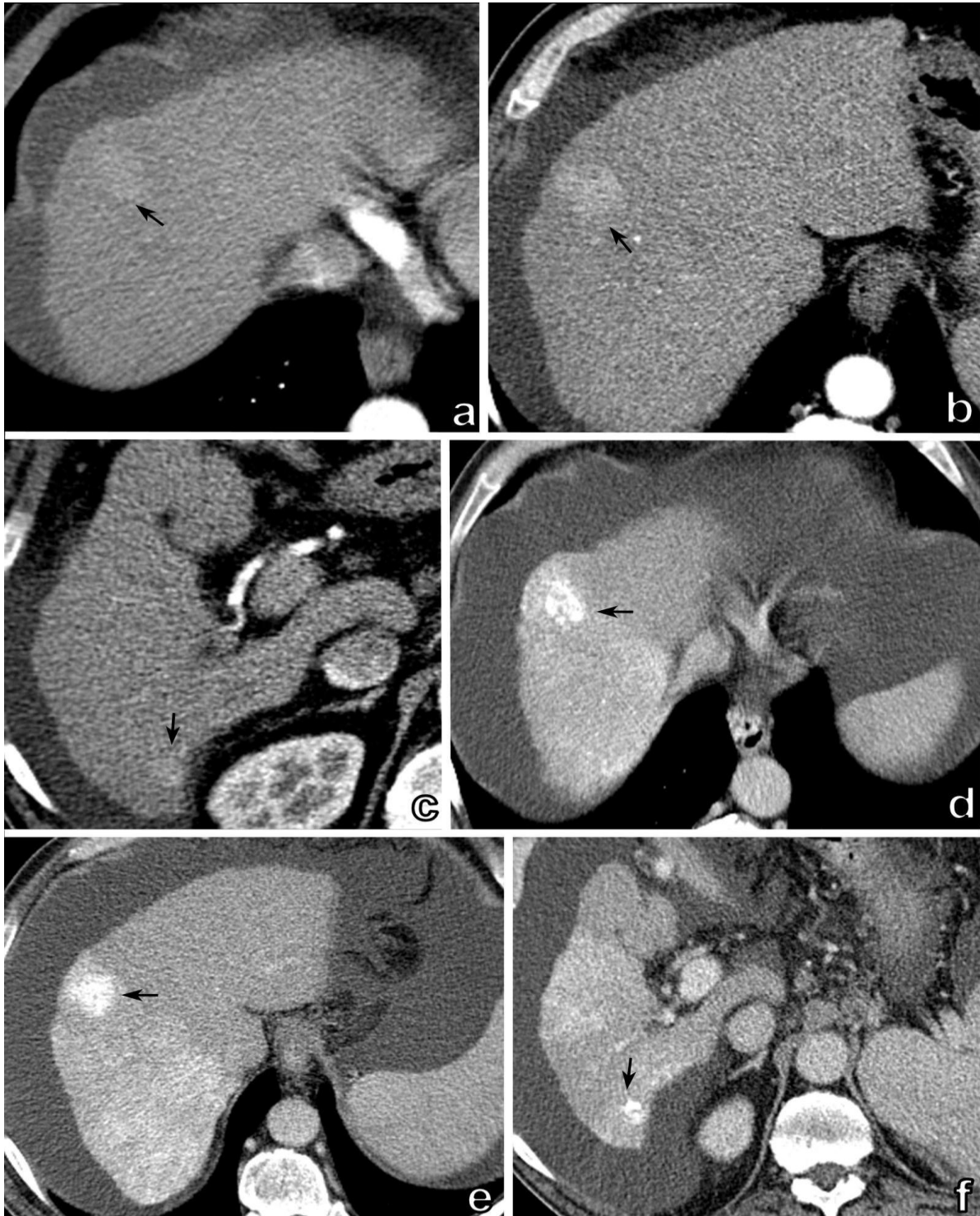
Obrázek 1:

Pacient s HCC pravého laloku jater na CT vyšetření břicha (a). Selektivní angiografie arteria hepatica communis provedená Simmons katetrem z pravé arteria femoralis (b) se zobrazením ložiska tumoru (c), superselektivní katetrizace přívodné tepny ložiska HCC, do které jsou aplikovány DC Bead s navázaným Doxorubicinem (d). Na kontrolní angiografii po chemoembolizaci se ložisko tumoru nesytí, přívodná tepna je uzavřena (e). CT břicha za měsíc po výkonu s hypodenzním ložiskem tumoru, které se nesytí po aplikaci kontrastní látky (f). Ložisko HCC na obrázcích označeno šipkami.



Obrázek 2:

Pacient s cirhózou jater s rozsáhlým ascitem a třemi ložisky HCC pravého laloku jater (šipky) zobrazených na CT vyšetření břicha (a, b, c). Po provedení konvenční TACE jsou na kontrolním CT vyšetření ložiska tumoru (šipky) vyplněna lipiodolem (d, e, f).



### ***4.2.3. Sledování nemocných po výkonu a statistické zhodnocení výsledků***

Péče o pacienty po výkonu byla zaměřena na zvládnutí postembolizačního syndromu, který je u nemocných po chemoembolizaci hlavní příčinou vícedenní hospitalizace pacienta.

Monitorovány byly jaterní funkce i další standardní laboratorní hodnoty. Po propuštění následovaly ambulantní kontroly dle standardního protokolu pacientů před transplantací jater. Kontrolní CT vyšetření břicha bylo prováděno 4–6 týdnů po provedeném výkonu.

K hodnocení odpovědi nádoru byla použita modifikovaná RECIST kritéria. U c-TACE bylo hodnoceno vyplnění ložiska tumoru embolizačním materiálem, u DEB TACE rozsah nekrózy nádoru (neviabilní tkáň), tedy okrsků nezvyšujících denzitu v CT obraze po podání kontrastní látky.

Po provedené transplantaci jater jsou všichni nemocní sledováni dle standardního vyšetřovacího protokolu. Explantáty jater byly ve všech případech vyšetřeny histopatologicky a byl hodnocen rozsah nekrózy nádorového ložiska po provedené chemoembolizaci.

Statistické zpracování klinických výsledků bylo dokumentováno Kaplan-Meierovou křivkou kumulativního přežívání. Dále byly srovnávány výsledky histologického vyšetření explantátů jater po chemoembolizaci u pacientů po aplikaci DC Bead 100–300  $\mu\text{m}$  a DC Bead 300–500  $\mu\text{m}$ . Statisticky byly zhodnoceny pomocí Fischerova neparametrického testu.

## 4.3. Výsledky

### 4.3.1. Technická úspěšnost a komplikace

V souboru 23 nemocných bylo provedeno celkem 26 transarteriálních chemoembolizací. Jako technicky úspěšný výkon jsme hodnotili zástavu toku v nádorovém ložisku a nejméně oblenění toku v přívodné tepně. Dle tohoto hlediska bylo technické úspěšnosti dosaženo u všech 26 výkonů. U dvou nemocných se vzhledem k vinutí a spasmům přívodné tepny nezdařila superselektivní katetrizace, přesto bylo dosaženo zástavy toku v nádorovém ložisku.

U všech pacientů se v den výkonu nebo následující den objevil postembolizační syndrom, v různé míře vyjádřený. Vždy byl dobře kontrolovaný symptomatickou léčbou analgetiky a antiemetiky, důležitou roli hrála i dobrá informovanost pacienta.

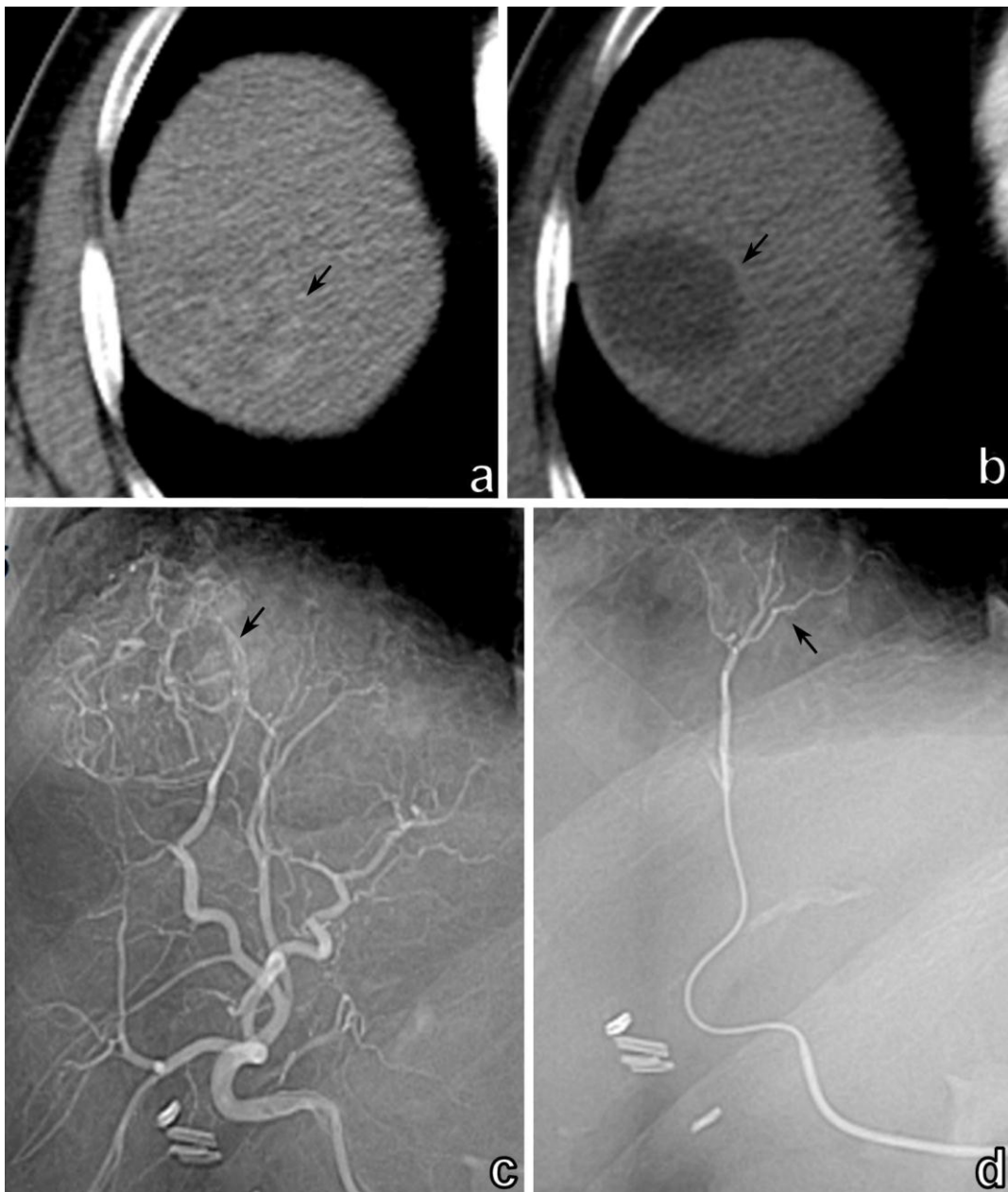
V našem souboru pacientů jsme nezaznamenali žádnou komplikaci související s TACE nebo katetrizačním výkonem.

Kontrolní CT vyšetření bylo prováděno ambulantně vždy za 4–6 týdnů po výkonu. U šesti c-TACE bylo patrné kompletní vyplnění nádorového ložiska lipiodolem, u jednoho pacienta, u kterého se se nezdařila superselektivní katetrizace, nebylo vyplnění úplné. U 15 nemocných po DEB TACE byla na kontrolním CT vyšetření prokázána téměř úplná až úplná absence sycení ložiska kontrastní látkou, tedy nejméně z 90 % neviabilní tumor (obrázek 3). U jedné nemocné, kde se pro spasmus nezdařila superselektivní katetrizace, byla prokázána pouze částečně neviabilní tkáň (více než 50 %). U třech pacientů, u kterých byla později provedena druhá etapa chemoembolizace, bylo jak vyplnění lipiodolem, tak nekróza po aplikaci DC Bead na kontrolním CT vyšetření za 4–6 týdnů úplná, neúplné vyplnění ložiska lipiodolem po c-TACE a okrsky vitální tkáně u DEB TACE se objevily až při dalším vyšetření s časovým odstupem (obrázek 4 a 5).



Obrázek 3:

65 letý pacient s ložiskem HCC na konvexitě pravého laloku jater (šipky), které se sytí v arteriální fázi CT vyšetření (a). Na kontrolním CT provedeném měsíc po DEB TACE je patrná nevitální hypodenzní nesyťící se ložisko tumoru (b). Při chemoembolizaci byla pravá větev arteria hepatica sondována katetrem Simmons z pravé společné femorální tepny (c), selektivní katetrizace a aplikace DC Bead s navázaným Doxorubicinem byla provedena mikrokatetrem Progreat (d). Pacient byl na čekací listině k transplantaci jater 8 měsíců, 9 měsíců po transplantaci je bez známek rekurence tumoru.

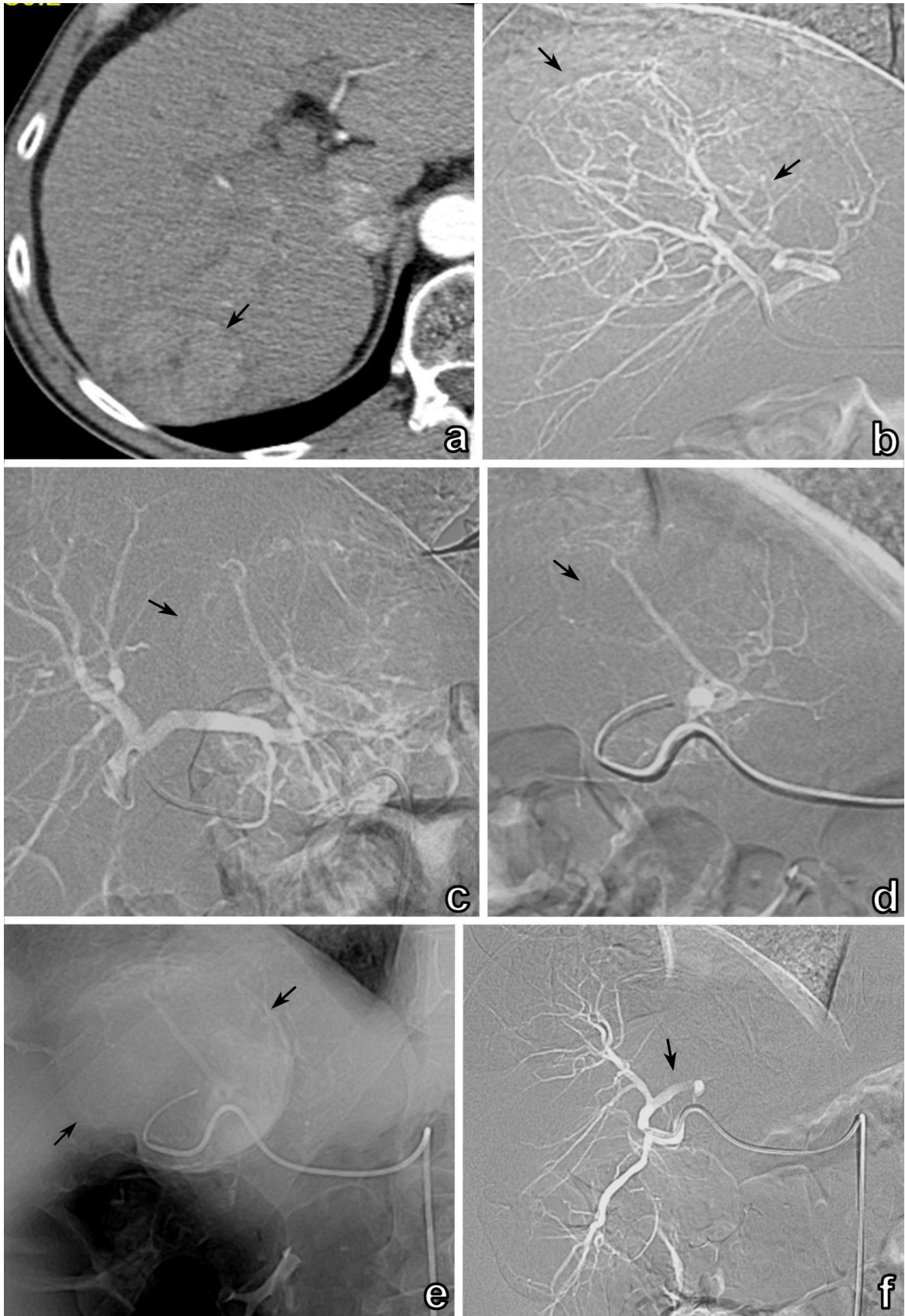


Obrázek 4:

56 letý muž s HCC pravého laloku jater v CT obraze (a). Selektivní angiografie přívodné tepny ložiska tumoru, které je lokalizované dorzálně (b, c), aplikace DC Bead mikrokatetrem Progreat (d, e). Ložisko je na snímcích označeno šipkami. Na kontrolní angiografii je přívodná tepna uzavřena (šipka), ložisko tumoru se nesyťí (f).

Obrázek 5:

CT vyšetření břicha u téhož nemocného za 4 týdny po chemoembolizaci s hypodenzním nesyťícím se tumorem (a). Na kontrolním CT vyšetření provedeném s odstupem 4 měsíců se objevuje při okraji hypodenzního ložiska tumoru (šipka) okrsek syťící se viabilní tkáně (b). Byla provedena druhá etapa TACE s embolizací drobných větviček směřujících k ložisku tumoru (c, d). Na kontrolním CT 4 týdny po druhé etapě TACE se ložisko tumoru nesyťí (e). Tumor na snímcích označen šipkami. Nemocný byl zařazen na čekací listině k transplantaci jater celkem 8 měsíců, 7 měsíců po transplantaci je bez známek rekurence tumoru s dobrou jaterní funkcí.



Obrázek 4.



Obrázek 5.

### **4.3.2. Klinické výsledky**

Ortotopická transplantace jater byla provedena 20 pacientům ze souboru 23 nemocných po transarteriální chemoembolizaci. Jeden nemocný transplantaci jater odmítl. Další nemocná byla vyřazena z transplantačního programu pro monstrózní obezitu. Pouze jeden nemocný (4,5 %) byl vyřazen z čekací listiny pro progresi nádorového onemocnění s mnohočetnými ložisky v obou jaterních lalocích 4 měsíce po TACE. Průměrná doba od zařazení pacientů našeho souboru na čekací listinu k transplantaci jater do transplantace samotné činila 3,52 měsíce (1–10 měsíců).

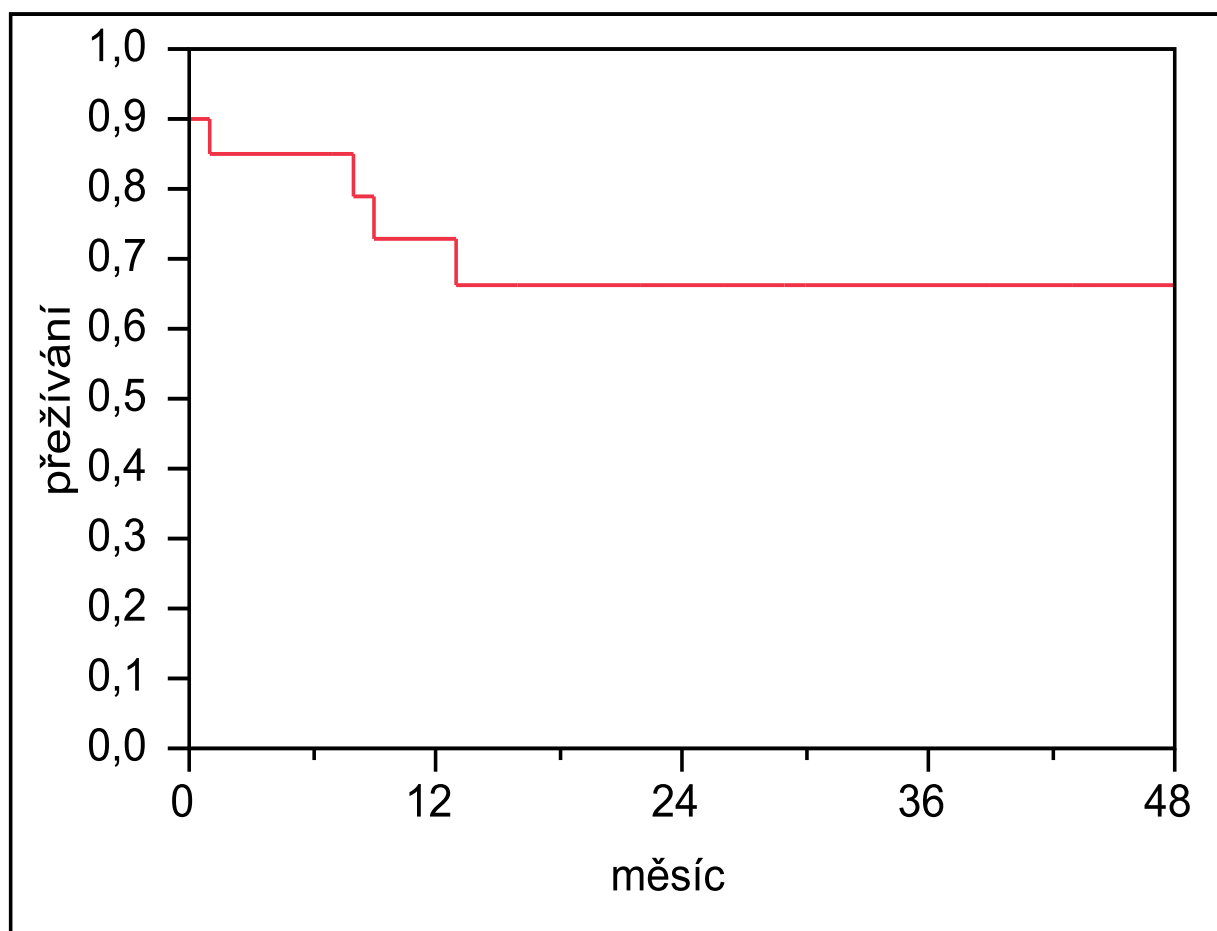
Všichni nemocní jsou po transplantaci jater průběžně sledováni dle standardního vyšetřovacího protokolu. Průměrná doba sledování 20 pacientů po transplantaci jater je 19,25 měsíce (0–49 měsíců).

Z 20 transplantovaných pacientů po TACE je 14 v dobrém klinickém stavu s uspokojivými jaterními funkcemi, bez známek rekurence tumoru. Čtyři nemocní v průběhu sledování zemřeli bez souvislosti s nádorovým onemocněním: jedna pacientka na septický šok krátce po transplantaci, jedna nemocná na selhání jater pro rekurenci HCV, jeden pacient na plicní embolii a další nemocný na sepsi a krvácení z jícnových varixů.

U dvou pacientů (10 %) došlo do 1 roku po transplantaci k rekurenci HCC. U jednoho z nich byla prováděna c-TACE, pro vinutí a četné spasmy se nezdařila superselektivní katetrizace, pacient byl na čekací listině 3 měsíce, v jaterním explantátu byla patrna jen centrální nekróza, byla popsána vaskulární invaze a metastázování do lymfatických uzlin. Hodnota AFP byla trvale na vysokých hodnotách, bez patrného poklesu po TACE, měsíc po transplantaci byly hodnoty AFP více než 1200 ng/l. U druhého nemocného byla provedena DEB TACE. Pacient byl transplantován jen měsíc po tomto výkonu, v explantátu jater byla nalezena rozsáhlá nekróza bez angioinvaze a nádorového postižení uzlin. Hodnota AFP po transplantaci klesla k normě, následně se opět začala zvyšovat.

Kumulativní přežívání pacientů s předoperační TACE po transplantaci jater bez známek rekurence tumoru dokumentuje Kaplan-Meierova křivka (Graf 1).

Graf 1: Kumulativní Kaplan-Meierova křivka přežívání (n=20).



#### **4.3.3. Histopatologické vyšetření explantátů jater**

Explantáty jater byly histopatologicky vyšetřeny u všech 20 transplantovaných pacientů. Vyšetření byla provedena dle standardního protokolu. Hodnocen byl počet ložisek, jejich velikost a charakter, procento nekrózy a rovněž vaskulární invaze, případně lymfadenopatie.

Vyšetřováno bylo šest explantátů po c-TACE, u jednoho z nich byla popsána 90 % nekróza hepatocelulárního karcinomu, u čtyř převážná až rozsáhlá nekróza. Jedenkrát byla popsána nekróza pouze centrálně u pacienta po nedostatečně selektivní katetrizaci při c-TACE, po transplantaci došlo rekurenci tumoru.

Ze 14 pacientů po DEB TACE, u kterých byla provedena transplantace jater, byly použity u sedmi nemocných DC Bead o velikosti 300–500  $\mu\text{m}$  a rovněž u sedmi pacientů DC Bead o velikosti 100–300  $\mu\text{m}$ , případně doplněné většími částicemi. V jaterních explantátech po aplikaci větších DC Bead byla 6x nalezena rozsáhlá nekróza ložiska nádoru, pouze 1x nekróza jen částečná, a to u nemocné, kde se pro spasmy nezdařila superselektivní embolizace. U jednoho nemocného s rozsáhlou nekrózou došlo po transplantaci k rekurenci nádorového onemocnění. V explantátech po aplikaci menších částic byla ve všech případech nalezena téměř kompletní až kompletní nekróza tumoru (nejméně 90 %).

Téměř kompletní až kompletní nekróza tumoru byla tedy nalezena celkem u 8 explantátů (42 %). Při použití DC Bead 100–300  $\mu\text{m}$  byla téměř kompletní až kompletní nekróza nalezena v explantátech u 100 % tumorů.

Statisticky bylo vyhodnoceno srovnání skupiny nemocných, kterým byly aplikovány DC Bead 100–300  $\mu\text{m}$  (7 pacientů) a skupiny nemocných, kterým byly aplikovány DC Bead 300–500  $\mu\text{m}$  (rovněž 7 nemocných) pomocí Fischerova testu. Dosažení téměř kompletní až kompletní nekrózy ložiska tumoru v histologickém nálezu v explantátu jater bylo statisticky významně vyšší při použití menších částic na vysoké hladině významnosti  $p = 0,005$ .

Výsledky jsou dokumentovány v tabulce 5.

## **4.4. Diskuse**

### ***4.4.1. Vaskularizace HCC a transarteriální chemoembolizace***

Jaterní kancerogeneze je komplexní proces, jehož klíčovým mechanismem je vznik jaterní cirhózy s dysplastickými uzly a mutace postihující onkogenní nebo tumor-supresorový gen. Důležitou úlohu hraje vznik oxidativního stresu. Ten je příčinou toho, že ložisko hepatocelulárního karcinomu dostává krevní zásobení téměř výhradně z hepatické artérie (až 95 %), zatímco normální jaterní tkáň je zásobena převážně

z portální žíly. Je tedy možné cestou jaterní tepny embolizovat hypervaskularizované ložisko tumoru bez poškození okolní tkáně. Hypervaskularizaci přitom vykazuje asi 80 % HCC. Výhodou transarteriální chemoembolizace je možnost dosáhnout vysoké koncentrace chemoterapeutika v nádorovém ložisku, která v netoxických dávkách není možná při systémové chemoterapii.<sup>20</sup> Podmínkou je výrazná vaskularizace ložiska a superselektivní provedení embolizace. Protinádorový efekt intraarteriálně podaného cytostatika dále závisí i na době, po kterou terapeutická koncentrace léku v játrech přetrvává. Výrazné omezení vedlejších účinků cytostatika je dáno jeho metabolizováním v játrech, jen malá část se dostává do krevní plazmy.

Je známo, že jak hypoxie, tak toxický efekt protinádorového léčiva omezují rozvoj neovaskularizace. Llovet byl první, kdo ve své randomizované studii prokázal, že konvenční TACE má statisticky významně lepší výsledky přežití pacientů než prostá embolizace.<sup>27</sup> Malagari prokázala v randomizované prospektivní studii neoddiskutovatelnou roli ischemie v rozvoji nekrózy tumoru a pozitivní efekt lokálně aplikovaného chemoterapeutika navázaného na DC Bead u pacientů ve středně pokročilém stádiu HCC.<sup>28</sup>

U našich nemocných byla všechna ošetřovaná ložiska hypervaskulární, u všech jsme se snažili o maximálně selektivní embolizaci, superselektivní embolizace se vzhledem ke spasmům a anatomickým poměrům nezdařila u dvou nemocných. U obou byl na kontrolním CT patrný pouze částečný efekt chemoembolizace: u prvního pacienta bylo patrné jen částečné vyplnění ložiska lipiodolem, u druhé nemocné jen více než 50% zmenšení viabilní tkáně tumoru. Použití mikrokatetru umožňuje aplikovat léčivo dostatečně selektivně, omezuje vznik spasmů přírodné nádorové tepny a dovoluje superselektivní katetrizaci se zachováním průtoku v katetrizované tepenné větvi, což je důležité pro dosažení stázy v nádorovém ložisku.



#### **4.4.2. Konvenční a drug-eluting bead TACE**

Transarteriální chemoembolizace je v současné době prováděna jako c-TACE i jako DEB TACE. Konvenční TACE však je často kritizována jako nestandardizovaný výkon (jsou aplikována různá chemoterapeutika v různých dávkách, standardní není ani použití embolizačního materiálu). Vývoj drug-eluting bead přinesl do metody chemoembolizace mnohé výhody. DEB TACE dovoluje díky známé farmakokinetice chemoterapeutika standardizaci techniky a aplikaci vysoké dávky chemoterapeutika do tepenného řečiště nádoru s delším kontaktem tohoto léčiva s nádorovými buňkami.

Lammer publikoval výsledky randomizované prospektivní multicentrické studie, která srovnávala c-TACE a DEB TACE (Precision V study). Mezi oběma skupinami pacientů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v efektu léčby, i když trend k lepším výsledkům u DEB TACE byl patrný. Statisticky významná byla však redukce poškození jaterních buněk a nežádoucích vedlejších účinků doxorubicinu. Při DEB TACE byly používány částice 300–500  $\mu\text{m}$  a 500–700  $\mu\text{m}$ .<sup>29</sup> Lipiodol není schopen uvolňovat chemoterapeutikum dostatečně pomalu, vyšší hladina v systémové cirkulaci způsobuje zvýšení systémového efektu léčiva.<sup>19</sup>

Burrel prezentuje v roce 2012 skupinu sta nemocných, u kterých bylo dosaženo po DEB TACE mediánu přežití 47,7 měsíců pro pacienty BCLC skupiny B. Tento výsledek je výrazně vyšší než u dříve publikovaných sdělení (u většiny se pohybovalo přežití mezi 20–25 měsíci). Vyšší dávky doxorubicinu v porovnání s c-TACE nejsou spojeny s větším výskytem vedlejších účinků léku.<sup>30</sup> DEB TACE byla prováděna převážně částicemi o velikosti 300–500  $\mu\text{m}$ , u všech výkonů byl používán mikrokatestr k superselektivní chemoembolizaci všech ložisek.

Při DEB TACE byly obecně k chemoembolizaci ložisek HCC zpočátku používány DC Bead o velikosti 300–500  $\mu\text{m}$  a 500–700  $\mu\text{m}$  (z obavy z možných komplikací při použití menších částic), dnes jsou nejčastěji používány částice velikosti 100–300  $\mu\text{m}$ , někdy v kombinaci s částicemi o velikosti 300–500  $\mu\text{m}$ . Fatální komplikace byly popsány při užití malých částic u otevřených a-v zkratů. Studie na zvířatech prokázala při použití malých částic rozsáhlé nekrózy, při použití větších částic byly nekrózy méně komplexní. Aplikace malých částic s využitím efektu toxické i ischemické nekrózy je doporučována při superselektivním uložení katetru, ale není vhodná, pokud katetr není zaveden dostatečně selektivně.<sup>20</sup> DC Bead jsou již vyráběny i ve velikosti 70–150  $\mu\text{m}$ ,

na tyto částice však není zatím standardně možno navázat doxorubicin (pouze irrinotekan používaný k chemoembolizaci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu).

Hepasféry jsou na rozdíl od DC Bead distribuovány v „suchém stavu“ a jejich příprava spočívá ve smísení s chemoterapeutikem s fyziologickým roztokem nebo neionickou kontrastní látkou. Je nutné počkat nejméně 20 minut, než se z 90 % naváže cytostatikum na částice. Hepasféry jsou dodávány opět v několika velikostech, ale i nejmenší z nich je větší než nejmenší použitelné DC Bead (100–300  $\mu\text{m}$ ).<sup>31</sup> Vzhledem k větší velikosti částic dochází k uzávěru tepny dříve a dávka chemoterapeutika je tedy nižší (40 mg).<sup>32</sup>

V našem souboru pacientů jsme u prvních sedmi nemocných provedli c-TACE. U všech dalších pacientů již vzhledem k výše uvedeným skutečnostem, zejména pro standardizaci techniky a prokázanou redukci v poškození jaterních buněk, provádíme DEB TACE. U všech nemocných jsme použili DC Bead s navázaným doxorubicinem. Zpočátku jsme aplikovali částice o velikosti 300–500  $\mu\text{m}$ , nyní v souladu s celosvětovým trendem při superselektivní katetrizaci používáme DC Bead o velikosti 100–300  $\mu\text{m}$ , doplněné většími částicemi. S aplikací Hepasfěr nemáme vlastní zkušenosti.

K hodnocení odpovědi na chemoembolizaci se nejčastěji užívá CT, méně často MR. Kloeckner prokázal, že u c-TACE je při CT vyšetření podhodnocena velikost viabilní části tumoru díky artefaktům Lipiodolu (i 2 měsíce po TACE) ve srovnání s MR. Při DEB-TACE jsou výsledky CT i MR v hodnocení rozsahu viabilního tumoru shodné.<sup>32</sup>

U našich nemocných je ke kontrole výsledků standardně používáno CT vyšetření s hodnocením přítomnosti viabilní tkáně. Vzhledem k tomu, že v současné době provádíme DEB TACE, výše popisované artefakty jsou u našich nemocných bezpředmětné.

#### **4.4.3. Transarteriální chemoembolizace před transplantací jater**

Transplantace jater je standardní terapií pro pacienty s HCC v časném stádiu v terénu cirhózy s nemožností resekce tumoru. Prognostická kritéria přežití a rekurence nádoru jsou závislá na velikosti nádoru, počtu ložisek a vaskulární invazi. Úkolem chemoembolizace u pacientů s HCC před transplantací jater je zabránit vyřazení nemocných z čekací listiny z důvodů progresu nádoru a zlepšit posttransplantační výsledky snížením rizika rekurence nádorového onemocnění. Diskutabilní je možnost down-stagingu tumoru a tedy umožnění zařazení pacienta, který dříve nesplňoval kritéria k transplantaci.

Přestože provedení TACE v předtransplantačním období u pacientů s HCC je obecně akceptováno a celosvětově v praxi aplikováno, neexistuje dosud žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by srovnávala pacienty transplantované pro HCC bez neoadjuvantní terapie a s ní. Publikovaná data jsou získávána jen z hodnocení malých souborů pacientů a nerandomizovaných studií.<sup>7,32</sup>

Analýzou publikovaných souborů se nejprve zabývá Lesurtel (2006) a udává, že není prokázán benefit TACE jako neoadjuvantní terapie před transplantací jater.<sup>33</sup>

Stejně tak z analýzy literárních údajů dochází Belghiti k závěru, že není prokázán efekt TACE na snížení počtu vyřazených nemocných z čekací listiny.<sup>34</sup>

Kim prokazuje ve své práci, že přežívání pacientů splňujících milánská kritéria v době transplantace je stejné po OLTx samotné i s TACE před transplantací.<sup>35</sup> Ve studii je hodnocena c-TACE.

Belghiti ve svém závěru na základě předchozích prací barcelonské skupiny udává, že klinický benefit neoadjuvantní terapie přichází v úvahu až u pacientů, kteří jsou na čekací listině déle než 6 měsíců.<sup>34</sup> Nejlepší strategie pro pacienty splňující milánská kritéria je tedy transplantace jater do 6 měsíců od zařazení na čekací listinu. Pokud toho u pacienta lze dosáhnout (i změnou statusu na čekací listině nebo transplantací od živého dárce) není důvod pro předtransplantační léčbu. Jestliže může být čekací doba delší, je větší riziko progresu tumoru, vyřazení z čekací listiny nebo rekurence tumoru po transplantaci. Vzhledem ke kombinaci faktorů tumoru a času není velikost rizika známa. Jestliže neoadjuvantní terapie může riziko snížit, je na místě ji provést.<sup>34</sup>

Seehofer publikuje v roce 2012 závěry retrospektivní analýzy souboru pacientů z jednoho centra a udává, že TACE snižuje výskyt rekurencí HCC po transplantaci u pacientů splňujících milánská kritéria nebo rozšířená sanfranciská kritéria. U těchto

nemocných byl rovněž patrný trend k lepšímu pětiletému přežívání. Autoři udávají, že efekt by byl pravděpodobně ještě větší při delší čekací době na transplantaci (u této skupiny nemocných byla průměrně 4,6 měsíce). Odpověď tumoru na TACE je dle autorů rovněž indikátorem nízkého počtu rekurencí tumoru.<sup>36</sup>

Millonig ve své studii dochází k závěrům, že u pacientů splňujících milánská kritéria, u kterých je patrna dobrá odpověď na chemoembolizaci (nevitální tumor nebo devitalizace větší než 30 % při hodnocení z CT vyšetření), je patrně lepší pětileté přežívání než u nemocných s nedostatečnou odpovědí na léčbu nebo progresí tumoru.<sup>37</sup> Tento efekt není patrný u nemocných splňujících rozšířená san franciská kritéria.

Průměrná čekací doba pacientů zařazených na čekací listinu k transplantaci jater činila u nemocných z našeho souboru 3,52 měsíce. Všichni nemocní splňovali milánská nebo san franciská kritéria pro transplantaci. Skutečná doba od zařazení na čekací listinu do transplantace však může být u jednotlivých nemocných odlišná, pět z našich pacientů (25 %) bylo na čekací listině 6 měsíců a déle. Proto se domníváme, že neadjuvantní terapie je u našich nemocných indikována, i když průměrná doba na čekací listině je poměrně krátká.

Majno udává dle hodnocení literárních údajů po TACE kompletní nekrózu tumoru ve 40–59 %, u vybraných pacientů se superselektivní chemoembolizací z vlastního souboru 65 %.<sup>38</sup>

Při provádění chemoembolizace u pacientů před transplantací jater je velkou výhodou možnost histopatologického ověření efektu embolizace v explantátu jater. Hodnocení nekrózy po TACE bylo provedeno u všech našich nemocných. I z výsledků našeho malého souboru 20 nemocných je patrna tendence k více komplexním nekrózám při použití menších částic (o velikosti 100–300  $\mu\text{m}$ ). Při DEB TACE prováděné malými částicemi byla u všech explantátů jater hodnocena nekróza jako 90% až kompletní. Všechny tyto výkony jsme prováděli mikrokatetrem se superselektivní aplikací chemoembolizačního materiálu, což pravděpodobně rovněž přispělo ke vzniku komplexní nekrózy.

V našem souboru pacientů jsme nezaznamenali žádnou komplikaci. Postembolizační syndrom byl přítomný u všech nemocných.

Nevýhodou našeho malého souboru nemocných je jeho nehomogenita vzhledem k provedení c-TACE u části nemocných a DEB TACE u dalších pacientů. Rovněž doba sledování nemocných po transplantaci (19,25 měsíce) je ještě krátká.

#### **4.4.4. Kombinace TACE a dalších metod**

V posledních letech je v popředí zájmu molekulární biologická léčba HCC. Je výsledkem poznání molekulárních mechanismů hepatokancerogeneze, buněčné komunikace, signálních drah a principů metastazování, zasahuje přímo klíčové struktury nádorové buňky, nikoli jen buňky proliferující, jak je tomu u tradiční chemoterapie.

HCC je nádorem, u kterého má biologická léčba sorafenibem (Nexavar, Bayer Pharma AG) prokázanou účinnost. Sorafenib je multikinázový inhibitor s antiangiogenními a antiproliferativními vlastnostmi. V klinické studii fáze III studie SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) v roce 2007 u pacientů s pokročilým HCC se zachovalou funkcí jater bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení celkového přežívání. Studie SHARP byla pro tyto příznivé výsledky léčby sorafenibem předčasně ukončena. U nemocných s pokročilým stádiem hepatocelulárního karcinomu (BCLC C) bylo prokázáno u 44 % pacientů zlepšení střední doby přežití z 7,9 na 10,7 měsíce.<sup>39,40</sup>

Kombinace TACE a léčby Sorafenibem by tedy představovala logický přístup k neoadjuvantní terapii u pacientů před transplantací jater. Vzhledem k existenci pouze malých pilotních studií ale není doporučována.<sup>7</sup> Vlastní zkušenosti s touto terapií před transplantací jater nemáme.

Kromě TACE bývá jako neoadjuvantní terapie pro pacienty před transplantací jater prováděna radiofrekvenční ablace (RFA). Tato metoda je dnes považována za kurativní léčbu HCC u pacientů v časném stadiu nemoci dle BCLC, u nichž není možné provést transplantaci nebo resekci (nejčastěji kvůli portální hypertenzi nebo přidruženým onemocněním). Spočívá v destrukci ložiska na podkladě koagulační nekrózy a je vhodná u ložisek o průměru do 6 cm, které neleží v blízkosti větších žilních kmenů (ochlazování) a žlučovýchodů (nebezpečí poranění) a nejsou povrchově uloženy (nebezpečí ruptury). V některých souborech je uváděno větší procento kompletních nekróz u RFA než u chemoembolizace.<sup>7</sup> Většinou však bývá RFA indikována u nemocných s hypovaskulárními tumory nevhodnými k provedení chemoembolizace.<sup>32</sup> Riziko vytvoření implantačních metastáz po vpichu jehly je uváděno v rozmezí 0,5–1 %.<sup>32</sup> Vlastní zkušenosti jsou omezeny na jednu RFA, která byla provedena u nemocné, kde vzhledem k nepříznivým anatomickým poměrům nebylo možno provést TACE.

RFA je rovněž možné kombinovat s TACE.

Alkoholizace ložisek dnes není většinou jako překlenovací terapie před transplantací doporučována pro nižší účinnost a větší počet sezení nutných k dosažení efektu léčby.

Transarteriální radioembolizace mikrokuličkami s yttriem ( $Y\ 90$ ) je rovněž používána jako neoadjuvantní terapie HCC před transplantací jater s dobrými výsledky. Vlastní zkušenosti s touto metodou nemáme.

## 4.5. Závěr

Transarteriální chemoembolizace je bezpečnou metodou neoadjuvantní léčby u nemocných s hypervaskularizovaným HCC indikovaných k transplantaci jater. Při dodržení indikačních kritérií k transplantaci a kontraindikací TACE je metoda zatížena minimálním počtem komplikací.

Dle histopatologických nálezů v explantátech jater pacientů po transplantaci je TACE schopna vytvořit téměř kompletní až kompletní nekrózu tumoru. Procento dosažení kompletní nekrózy je statisticky významně vyšší při superselektivní aplikaci malých DC Bead (100–300  $\mu\text{m}$ ).

Přestože průměrná doba od zařazení pacientů na čekací listinu do transplantace může být krátká, je pravděpodobné, že skutečná doba některých nemocných na čekací listině bude výrazně delší. Zejména u těchto nemocných může TACE omezit progresi tumoru před transplantací a snížit riziko rekurence nádoru po transplantaci jater.

# 5. Intervenční radiologie v léčbě biliárních komplikací u pacientů po ortotopické transplantaci jater

---

## 5.1. Úvod:

### *5.1.1. Biliární rekonstrukce a biliární komplikace po transplantaci jater*

Biliární rekonstrukce byly v roce 1976 jedním ze zakladatelů transplantací jater Royem Calnem nazvány Achillovou patou chirurgického transplantačního výkonu.<sup>41</sup> Biliární komplikace se dříve vyskytovaly až u 50 % pacientů po transplantaci jater a byly hlavní příčinou morbidit a mortality.<sup>41,42</sup>

Od té doby prošla chirurgická technika rekonstrukce žlučových cest poměrně složitým vývojem. V současné době je nejčastěji žlučovod dárce napojován na žlučovod příjemce koncem ke konci bez zajištění drénem – choledochocholedochooanastomóza (CHCHA). U pacientů se stenózami žlučových cest (při diagnóze primární sklerozující cholangitidy nebo sekundární biliární cirhózy), při použití redukovaného štěpu, u retransplantací, u dětských příjemců a při nepoměru velikosti dárcovského a příjemcovského žlučovodu není tato technika možná. V těchto případech je žlučovod dárce napojen na exkludovanou kličku jejuny příjemce a je vytvořena Roux-en-Y hepatikojejunoanastomóza (HJA).

Díky pokroku v chirurgické technice, orgánové prezervaci a imunosupresi se dnes výskyt biliárních komplikací po transplantaci jater výrazně snížil, zůstávají však stále vážným problémem, zvyšují mortalitu pacientů a mohou být příčinou ztráty štěpu. Jejich včasná diagnóza a terapie je pro osud jaterního štěpu zcela zásadní. Výskyt biliárních komplikací je dnes udáván v 10–30 % případů.<sup>42,43,44</sup> U ortotopických transplantací od zemřelých dárců je spíše na dolní hranici, vyšší je u transplantace od žijících dárců, u dětských transplantací a retransplantací.

Biliární komplikace se vyskytují v časném potransplantačním období, ale mohou vzniknout i roky po transplantaci. Příčinou časných komplikací bývají technické aspekty operace a vaskulární insuficience. Příčinou pozdních komplikací bývá rekurence základního onemocnění, rejekce štěpu, tvorba konkrementů, nádorové onemocnění.<sup>45</sup>

Nejčastější biliární komplikací po transplantaci jater jsou striktury žlučových cest, jejich četnost je udávána mezi 5 až 15 % při transplantaci celých jater od zemřelého dárce a 28–32 % při transplantaci části jater od žijícího dárce.<sup>42</sup> Vyšší výskyt stenóz při transplantaci od žijících dárců je přisuzován menšímu kalibru žlučovodů, které jsou anastomózovány blízko řezné plochy jater a zároveň snadněji zranitelnému tepennému zásobení. Příčinou obstrukce žlučových cest může být přímé postižení žlučovodů (stenóza, obstrukce kameny, vzácněji mukokele) nebo extramurální útlak (bilom, hematom, absces, lymfoproliferativní syndrom, chronická pankreatitis).

Druhou nejčastější biliární komplikací je biliární píštěl.

Z dalších komplikací se častěji vyskytuje dysfunkce Oddiho svěrače a hemobilie.<sup>42</sup>

Biliární komplikace zvyšují mortalitu pacientů a výrazně ovlivňují kvalitu života transplantovaných nemocných. Při imunosupresi mohou vést k tvorbě cholangitidy, abscesu nebo sepse a přímo ohrozit život nemocného nebo vést k nutnosti retransplantace. Jsou také příčinou vzniku sekundární biliární cirhózy.<sup>42</sup>

### ***5.1.2. Biliární stenózy a jejich etiologie***

Klasifikace biliárních stenóz je vázána na jejich lokalizaci, lze je rozdělit na anastomotické a neanastomotické. Tyto dvě skupiny mají rozdílnou etiologii, dobu výskytu od transplantace i odpověď na léčbu.

Anastomotické stenózy jsou většinou krátké, těsné, izolované. U časně pooperačně se vyskytujících zúžení v anastomóze je příčinou chirurgická technika (šicí materiál, nadměrná elektrokoagulace, tenze v anastomóze), nepoměr dárcovského a příjemcovského žlučovodu, rizikovým faktorem je biliární leak. Příčinou později se objevujících anastomotických stenóz (nejčastěji do roka po transplantaci) bývá fibrotické jizvení zejména v důsledku ischemie konce dárcovského nebo



příjemcovského žlučovodu.<sup>42</sup> Anastomotické stenózy se častěji vyskytují u nemocných s hepatikojejunoanastomózou.<sup>46</sup>

Neanastomotická zúžení bývají často delší, mnohočetná, jsou nejčastěji diagnostikována 3–6 měsíců po transplantaci. Představují 10–25 % všech striktur.<sup>46</sup> Jsou dále dělena na stenózy při trombóze hepatické artérie a stenózy označované jako zúžení ischemického typu (ischemic-type biliary strictures – ITBS) nebo ischemická cholangiopatie.<sup>47</sup> Tato entita je známa již 20 let, ale její etiologie stále není zcela jasná,<sup>46</sup> příčina je pravděpodobně multifaktoriální. Žlučovody jsou zásobeny z peribiliárního vaskulárního plexu, tedy konečnými větvemi arteria hepatica. Porušení tohoto cévního zásobení vede k ischemii biliárního epitelu. Jeho extrémní případ je ischemie při trombóze a. hepatica. K ischemické cholangiopatii však dochází rovněž při dlouhé teplé nebo studené ischemii při odběru orgánu, dále při chronické duktopenické rejekci, ABO inkompatibilitě, cytomegalovirové infekci.<sup>46,47,48</sup> Výrazně vyšší výskyt ischemické cholangiopatie je prokázán u jaterních štěpů od dárců zemřelých v důsledku nevratné zástavy krevního oběhu – smrt srdce.<sup>46,47,48</sup>

Další častou příčinou striktur žlučovodů je rekurence základního onemocnění, nejčastěji sklerozující cholangitidy a autoimunní hepatitidy.<sup>42</sup>

Rizikovým faktorem je i vyšší věk dárce nebo steatóza štěpu.<sup>41,49</sup>

Významná stenóza žlučových cest je definována jako více než 50% redukce žlučového traktu. U nepoměru dárcovského a příjemcovského choledochu při CHCHA je referenčním místem průměr užšího žlučovodu.<sup>50</sup> Za úspěšnou léčbu je považována reziduální stenóza maximálně 20–30 %.<sup>50</sup>

### **5.1.3. Zobrazovací metody u biliárních stenóz**

Klinicky mohou být nemocní se zúžením žlučových cest asymptomatictí, nebo přichází s nespecifickými symptomy – žloutenkou, teplotami, pruritem. Vzhledem k denervaci jater při transplantaci a imunosupresi nemusí být přítomna bolest.<sup>42,46</sup>

Z laboratorních hodnot je známkou cholestázy zvýšení hladin obstrukčních jaterních enzymů (především alkalické fosfatázy), při výraznějších strikturách dochází i ke zvýšení hladiny bilirubinu. Komplikací je akutní cholangitida se septickými teplotami a

leukocytózou.<sup>46</sup> Postižení hepatocytů se projeví změnami hladin plazmatického albuminu, zvýšenou hladinou gama-glutamyltransferázy a změnami koagulačních parametrů.

Základní zobrazovací metodou při klinickém podezření na strikturu žlučových cest je sonografie. Typicky zobrazuje dilataci žlučovodů nad místem stenózy nebo uzávěru. Její senzitivita je udávána však jen mezi 38–66 %.<sup>41,46</sup> Po transplantaci jater nemusí být při obstrukci přítomna dilatace žlučových cest, jak je obvyklé u netransplantovaných nemocných. K dilataci nemusí dojít ani při dlouhodobém výrazném přetlaku ve žlučových cestách. Tento přetlak však častěji než u jater nativních vede k rozvoji cholangitidy až s tvorbou abscesů.<sup>2</sup> Důvod, proč dárcovské žlučovody nereagují na distální obstrukci adekvátní dilatací, není zcela jasný. V úvahu přichází fibróza odpovídající perioperativnímu poškození, nebo porušení inervace žlučovodu.<sup>44,46</sup> Výhodou sonografie je možnost provedení dopplerovského UZ vyšetření k vyloučení stenózy nebo uzávěru hepatické tepny, který může být příčinou postižení žlučových cest. Sonografie je dále schopná diagnostikovat přítomnost kamenů ve žlučových cestách. U pacientů po transplantaci pro primární sklerozující cholangitidu odhalí recidivu základního onemocnění ve štěpu jater.

MR cholangiopankreatografie (MRCP) je v současnosti považována za optimální neinvazivní vyšetřovací metodu pro vyšetřování biliárních komplikací u pacientů po ortotopické transplantaci jater. Její specificita a senzitivita se v diagnóze striktur žlučových cest blíží 90–95 %.<sup>42,46</sup> Její nevýhodou je chybění terapeutických možností. Indikována je zejména u pacientů s hepatikojejunoanastomózou, kde je endoskopický přístup exkludovanou kličkou jejunu ve většině případů velmi ztížený až nemožný.

Výhodou přímého zobrazení žlučových cest, tedy endoskopické retrogradní cholangiografie nebo perkutánní cholangiografie, je možnost navázat na diagnostický výkon v jedné době výkonem terapeutickým. Za zlatý standard je z vyšetřovacích metod považována ERCP, vzhledem k využití přirozených tělních otvorů je méně invazivní než perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC), proto je metodou první volby. PTC je rezervována pro pacienty s neúspěšnou ERCP nebo vytvořenou HJA.<sup>46</sup>

#### **5.1.4. Léčba biliárních stenóz**

Dříve byla léčba potransplantačních biliárních striktur chirurgická. Dnes spočívá terapie v dilataci balónkem endoskopickým nebo perkutánním přístupem a zavedením dočasné dlouhodobé drenáže žlučových cest.

Metodou první volby v řešení biliárních stenóz je endoskopická retrográdní cholangiografie (ERC) s biliární sfinkterotomií, balónkovou dilatací a zavedením plastového stentu. Stenty jsou měněny každé tři měsíce (prevence obstrukce, infekce, tvorby kamenů). Léčba většinou trvá 12–24 měsíců s opakovanými balónkovými dilatacemi a výměnami stentů.<sup>46</sup>

Techniky intervenční radiologie jsou v tomto případě využívány jen v situaci, kdy endoskopické řešení není schůdné, jako metoda druhé volby. Důvodem je větší invazivita a možnost komplikací, úspěšnost je udávána mezi 40–85 %.<sup>46</sup> Perkutánní dilatace stenózy a zevně-vnitřní drenáž žlučových cest je indikována u nemocných s provedenou hepatikojejunoanastomózou, kde ERCP je ve většině případů obtížná nebo není možná, při neúspěchu ERCP a u intrahepatických stenóz žlučových cest, které jsou endoskopicky obtížně přístupné. Léčba vyžaduje dlouhodobý perkutánní přístup do žlučových cest, často s opakovanými dilatacemi, nutné jsou pravidelné výměny drenážních katetrů.

Chirurgické řešení je rezervováno pro nemocné, u kterých byly obě metody neúspěšné, poslední možností je retransplantace.<sup>46</sup>

Vždy je nutná spolupráce chirurga, endoskopisty a intervenčního radiologa.

#### **5.1.5. Perkutánní balónková dilatace stenóz a zevně-vnitřní drenáž žlučových cest**

V technice provedení perkutánní balónkové dilatace a zevně-vnitřní drenáže žlučových cest jsou mezi jednotlivými pracovišti značné rozdíly uváděné v literatuře.

U anastomotických stenóz je po standardním provedení transhepatické cholangiografie a drenáže žlučových cest dilatace obvykle prováděna standardním angioplastickým balónkem. Jeho velikost je volena dle šíře žlučovodů, při opakovaných

dilatacích bývá použit balónek o 1–2 mm větší. Při dilataci anastomotických stenóz bývají prováděny nejčastěji dvě až tři dilatace v intervalu dvou dnů až tří týdnů.<sup>51</sup> Následná zevně-vnitřní drenáž katetry o velikosti 8–10 F bývá ponechána dlouhodobě, většinou nejméně 6 měsíců, aby bylo dosaženo remodelace stenotického úseku žlučovodů. Rozdíly mezi jednotlivými pracovišti jsou v používaných typech dilatačních balónků, konvenční dilatační balónky bývají kombinovány s vysokotlakými balónky nebo s cutting balónky. Rovněž doba insuflace balónku je velmi různá, někteří autoři uvádějí insuflaci od 1 do 5 minut, ale jiní od 15 do 20 minut. Neexistuje jednotný postup, který by určoval, jak dlouho má být balónek insuflován, kolikrát je potřeba dilatovat a jaké mají být intervaly mezi jednotlivými dilatacemi.<sup>50</sup>

U neanastomotických stenóz jsou doporučovány opakované častější dilatace většími balónky.<sup>51</sup>

Před výkonem se standardně podávají širokospektrá antibiotika. Absolutní kontraindikace výkonu prakticky neexistují, většina autorů však doporučuje nedilatovat anastomotické striktury dříve než 3–4 týdny po chirurgickém nařetí.<sup>50</sup> Mezi relativní kontraindikace patří porucha koagulačních poměrů, velký ascites.

Příčinou neúspěchu perkutánního řešení stenózy žlučových cest je v 95 % recoil, tedy stav, kdy se daří ve stenóze zcela rozvinout insuflovaný balónek, ale po jeho desuflaci dochází ihned k návratu stenózy. Asi v 5 % případů se nepodaří proniknout stenózou do střevní kličky. Výjimečně se nepodaří zcela rozvinout dilatační balónek v rigidní stenóze.<sup>50</sup>

Mezi nejčastější komplikace uváděné v souvislosti s výkonem patří cholangitis, akutní pankreatitis, akutní cholecystitis, poranění žlučových cest s biliárním leakem, hemobilie, krvácení, sepse, pneumothorax, úmrtí.<sup>50</sup> Četnost komplikací je udávána od 4 do 12 %.<sup>50</sup>

Technická úspěšnost u anastomotických stenóz je udávána 85–93 %, dlouhodobá klinická úspěšnost 33–73 %.<sup>50</sup> Rozdílná úspěšnost je dána hodnocením buď z absence klinických příznaků nebo z provedeného cholangiogramu, délka sledování je rovněž různá (5–30 měsíců).

### **5.1.6. Biliární manometrický perfúzní test**

Perkutánní léčba benigních stenóz žlučových cest přináší po balónkové dilataci stenózy nutnost dlouhodobé zevně-vnitřní drenáže žlučových cest. Rozhodnutí o ukončení léčby a odstranění katetru bývá často obtížné. Opírá se o hodnocení průtoku kontrastní látky léčeným úsekem žlučových cest do střevní kličky a o klinický test. Podstatou klinického testu je zavedení jen pojistného (nefunkčního, uzavřeného) katetru do pozice zevní drenáže žlučových cest, tedy periferně od léčeného úseku. Pokud nedojde během 7-10 dnů k vzestupu hodnot jaterních testů, neobjeví se známky obstrukce ani úniku žluče kolem cévky, předpokládá se, že kapacita léčeného úseku žlučových cest je dostatečná pro odtok žluče a katetr je odstraněn.

Objektivizaci výsledků léčby umožňuje měření tlaku uvnitř biliárního stromu, biliární manometrický perfúzní test (BMPT). Dovoluje posoudit funkční stav žlučového stromu, který je dán jeho schopností pojmout objem a tlak produkované žluči. Manometrie se již dlouhou dobu užívá k hodnocení úspěšnosti chirurgické rekonstrukce žlučových cest. Základem pro její využití po perkutánní dilataci žlučových cest přinesla studie van Sonnenberga v roce 1983, ve které publikoval výsledky perkutánního měření perfúzních změn tlaků při různých patologických stavech.<sup>52</sup>

BMPT test je určen pro pacienty s perkutánní léčbou benigní striktury žlučových cest, se zavedenou dlouhodobou zevně-vnitřní drenáží žlučovodů, kteří jsou bez známek biliární obstrukce a mají stabilní jaterní testy. Tento test odpovídá Whitakerovu testu, který je jako zátěžový test používán u vyšetření ledvin. U pacientů se zavedenými vícečetnými biliárními katetry přes vícečetné bilioenterické anastomózy musí být test proveden pro každý biliární katetr zvlášť. Pokud jsou vícečetné cévky zavedeny přes jednu společnou bilioenterickou anastomózu, provádí se test pouze jedenkrát. Provedení testu je poměrně jednoduché, trvá přibližně 30 minut pro každý katetr.

U všech pacientů je nutné před vyšetřením podat antibiotickou profylaxi.

Zevně-vnitřní drenážní katetr je nejprve vyměněn za cévku nebo sheath umístěný proximálně od léčeného úseku žlučových cest. Tento katetr (sheath) je pak při testu spojen s manometrem a infuzní pumpou nebo tlakovou stříkačkou, naplněnou 50 % kontrastní látky a 50 % fyziologického roztoku. Vynulování manometru je provedeno

na úroveň střední axilární čáry (v úrovni jater). Test spočívá v opakované aplikaci infuze fyziologického roztoku s kontrastní látkou v poměru 1:1 (odpovídá přibližně viskozitě žluče) předem určenou standardní rychlostí po předem určenou standardní dobu: 2 ml/minutu po dobu 5 minut, 4ml/min. 5 min., 8ml/min. 5 min., 15 ml/min. 3 min., 20 ml/min. 2 min.<sup>53,54,55</sup> Po skončení jednotlivých etap infuze je provedeno měření tlaku ve žlučových cestách. Hodnota tlaku v biliárním stromu nemá přesáhnout 20 cm vodního sloupce. Výsledky testu jsou zaznamenávány do připraveného formuláře.

Příklad formuláře je uveden v tabulce 6.

Pokud má pacient zavedeny dva biliární katetry (drenáž pravostranných a levostranných žlučových cest) přes jednu bilioenterální anastomózu, lze jedním katetrem aplikovat infuzi a druhý použít k monitoraci tlaku.

Test je nutno ukončit, pokud nemocný udává bolest, nauseu, pokud se objeví třesavka nebo hypotenze. Test je vhodné ukončit rovněž, pokud hodnota tlaku ve žlučových cestách při některé z etap testu přesáhne 20 cm vodního sloupce.

U pacientů, kteří projdou tímto testem, je indikované odstranění biliární drenáže. U těchto nemocných je průchodnost žlučových cest v jednom roce po odstranění katetru udávána mezi 85 a 90 %. U vícečetných katetrů je indikována k odstranění pouze cévka, jejíž měření splňuje hodnoty testu. Pokud pacient neprojde manometrickým testem, je možno zopakovat balónkovou dilataci stenózy a znovu zavést zevně-vnitřní drenáž žlučových cest (nejméně na 3 měsíce). Další možností je zvážít chirurgické řešení.

Tabulka 6.

<b>Biliární manometrický perfúzní test</b>		
Počáteční biliární tlak		cm H <sub>2</sub> O
Infuze	Čas	Biliární tlak
2 cc/min	5 min	cm H <sub>2</sub> O
4 cc/min	5 min	cm H <sub>2</sub> O
8 cc/min	5 min	cm H <sub>2</sub> O
15 cc/min	3 min	cm H <sub>2</sub> O
20 cc/min	2 min	cm H <sub>2</sub> O
Normální biliární tlak		20 cm H <sub>2</sub> O
Výsledky	Pozitivní	Negativní
Drenážní katetr 1		
Drenážní katetr 2		

### **5.1.7. Biliární leak a jeho léčba**

Biliární leak je druhou nejčastější biliární komplikací po transplantaci jater, vyskytuje se u 10–15 % pacientů.<sup>56</sup> Jeho incidence je výrazně častější u pacientů po transplantaci od žijícího dárce (15–40 %), zatímco po ortotopické transplantaci jater od zemřelého dárce klesl dnes jeho výskyt pod 10 %.<sup>57</sup> Nejčastěji se objevuje do 1 měsíce po transplantaci. Obvyklé je dělení na leaky anastomotické a neanastomotické. Vytvoření bilomu s rizikem vzniku abscesu nebo sepse představuje u imunosuprimovaných nemocných vážnou komplikaci s ohrožením života, která vyžaduje rychlou léčbu. Nejčastějším místem vzniku je místo biliární anastomózy, objevuje se v místě vyústění drénu, zdrojem mohou být akcesorní žlučovody, pahýl cystiku, resekční plocha redukovaného štěpu. Příčinou je nekróza žlučovodu nebo jeho nedostatečné hojení nejčastěji při ischemii žlučovodů. Klinicky se biliární leak projeví horečkou, leukocytózou, zvýšenými hodnotami cholestatických enzymů, bolestí břicha,

cholangitidou, sepsí, peritonitidou.<sup>58</sup> V diagnostice biliárního leaku se uplatňuje sonografie a magnetická rezonance.

Standardní léčbou biliárního leaku bylo dříve chirurgické řešení, dnes je metodou volby endoskopická drenáž žlučových cest. Transpapilární zavedení plastového stentu vede k redukci tlakového gradientu. Současně je nutno provést drenáž bilomu, nejčastěji pod UZ nebo CT kontrolou. Úspěšnost této léčby u pacientů po OLTx je udávána 84 %.<sup>56</sup>

Při nemožnosti nebo neúspěchu endoskopické metody (nejčastěji u nemocných s HJA) je indikována perkutánní zevně-vnitřní drenáž žlučových cest, v případě ložiska bilomu subfrenicky nebo subhepaticky s drenáží ložiska.<sup>58</sup> Perkutánní řešení je doporučováno zejména u leaků mimo anastomózu, u velkých anastomotických leaků je chirurgické řešení vhodnější.<sup>57</sup>

#### **5.1.8. Další biliární komplikace a jejich léčba**

Dysfunkce Oddiho svěrače se vyskytuje až u 5 % nemocných. Příčinou je narušení relaxace ampuly po operační denervaci žlučovodu. Projeví se cholestázou bez zjištěné jiné příčiny, léčbou je endoskopická papilosfinkterotomie.<sup>2</sup>

Hemobilie je poměrně vzácnou komplikací, která vzniká v důsledku jaterní biopsie nebo perkutánní transhepatické cholangiografie. Většinou spontánně odezní, pokud ne, je léčbou perkutánní embolizace.<sup>2</sup>

Choledocholithiáza, sludge i odlitkové inkrustace jsou poměrně vzácnými komplikacemi (do 5 % pacientů). Jako vyvolávající příčina bývá udávána ischemie a infekce, klinicky se projeví cholangitidou. V léčbě se uplatňuje endoskopický i perkutánní přístup. U pacientů s cholangitidou při cytomegalovirové infekci byl popsán cast syndrom, při kterém nacházíme intrahepatické stenózy, dilatace a abscesy.<sup>51</sup>



## 5.2. Materiál a metoda:

### 5.2.1. Charakteristika souboru pacientů

Do našeho souboru byli zařazeni dospělí pacienti, kterým byla diagnostikována stenóza žlučových cest po ortotopické transplantaci jater a byli v letech 1996 – 2011 léčeni perkutánní balónkovou dilatací stenózy a zevně-vnitřní drenáží žlučových cest.

Jednalo se o 30 pacientů, 13 mužů a 17 žen průměrného věku 46,4 (19–68) let. V době provedení intervence byli nemocní průměrně 19,87 (1– 96) měsíců po transplantaci jater. Mezi základními diagnózami, které vedly u pacientů k transplantaci jater, byly cholestatické cirhózy, necholestatické cirhózy i metabolická onemocnění. Z cholestatických cirhóz se 4x vyskytla primární biliární cirhóza, 7x primární sklerozující cholangitida a 1x biliární atrezie. Z necholestatických cirhóz byla u dvou nemocných diagnostikována cirhóza na podkladě hepatitidy B, u pěti pacientů cirhóza na podkladě hepatitidy C, alkoholická cirhóza rovněž u 5 pacientů a kryptogenní cirhóza (z nezjištěných příčin) u 4 nemocných. Metabolická onemocnění se vyskytla u dvou nemocných – 1x Wilsonova choroba, 1x primární hyperoxalurie.

Základní zobrazovací vyšetřovací metodou byla u všech nemocných sonografie, následována provedením ERCP. V posledních letech byla zejména u nemocných s hepatikojejunoanastomózou s výhodou prováděna cholangiografie magnetickou rezonancí. Do souboru byli zařazeni nemocní s anastomotickou stenózou (9 pacientů se stenózou v choledochocholedochoanastomóze, 11 pacientů se stenózou choledochojejunoanastomózy), neanastomotickou stenózou žlučových cest (7 pacientů) a nemocní se zúžením způsobeným lymfoproliferací (3 pacienti). Vyloučeni byli nemocní s biliárním leakem a obstrukcí kameny.

Všichni nemocní měli před intervenčním zákrokem provedeno klinické vyšetření a laboratorní vyšetření včetně hladiny bilirubinu, aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a leukocytů.

Perkutánní výkon byl u 12 nemocných indikován po neúspěšném endoskopickém výkonu, u 18 pacientů jako první intervence.

Přehled nemocných udává tabulka 7.

**Tabulka 7: Přehled souboru pacientů po Tx jater indikovaných k dilataci žlučových cest**

Pacient	Věk / pohlaví	Základní onemocnění	Doba od OLTx (měsíce)	Stenóza	Trvání úspěšné terapie (měsíce)	Komplikace	Sledování (měsíce)	Manometrický test	Klinické výsledky
1	32/ž	alkoholická cirhóza	3	CHCHA	0(chirurgie)	-	-	-	-
2	54/ž	PBC	5	lymfoproliferace	10 měsíců	-	181	-	funkční štěp
3	41/m	kryptogenní cirhóza	7	neanastomotická	56 měsíců	-	71	-	funkční štěp
4	50/m	HCV cirhóza	12	lymfoproliferace	0(úmrťi po 7 měsících)	-	-	-	-
5	58/ž	PBC	23	CHCHA	15 měsíců	-	115	-	úmrťi
6	19/ž	Wilsonova choroba	34	neanastomotická	5 měsíců	-	142	-	funkční štěp
7	60/ž	PSC	3	neanastomotická	0(úmrťi po 10 letech)	-	-	-	-
8	51/ž	kryptogenní cirhóza	4	HJA	72 měsíců	-	65	proveden	funkční štěp
9	62/m	PSC	23	HJA	0(úmrťi po 12 letech)	-	-	-	-
10	52/ž	PSC	35	HJA	12 měsíců	-	126	-	funkční štěp
11	46/m	HCV cirhóza	4	HJA	3 měsíců	-	62	-	úmrťi -ca
12	61/ž	PSC	27	HJA	42 měsíců	-	94	proveden	funkční štěp
13	19/ž	PSC	21	HJA	39 měsíců	bilární leak	89	proveden	funkční štěp
14	39/ž	kryptogenní cirhóza	23	neanastomotická	0(retransplantace)	-	-	-	-
15	51/m	HCV cirhóza	12	neanastomotická	0(chirurgie)	-	-	-	-
16	61/ž	PBC	11	CHCHA	48 měsíců	-	84	-	funkční štěp
17	42/ž	HBV cirhóza	14	neanastomotická	0(chirurgie)	-	-	-	-
18	49/m	PSC	10	HJA	5 měsíců	-	88	-	funkční štěp
19	27/ž	primární hyperoxalurie	1	neanastomotická	6 měsíců	-	60	-	funkční štěp
20	63/m	alkoholická cirhóza	21	lymfoproliferace	4 měsíců	-	186	-	funkční štěp
21	68/m	alkoholická cirhóza	14	CHCHA	2 měsíců	-	40	-	funkční štěp
22	44/m	HCV cirhóza	21	CHCHA	10 měsíců	-	39	-	funkční štěp
23	34/m	PSC	71	HJA	12 měsíců	-	42	-	funkční štěp
24	28/ž	bilární atřezie	5	HJA	5 měsíců	-	42	proveden	funkční štěp
25	61/m	HBV cirhóza	68	HJA	6 měsíců	-	29	proveden	funkční štěp
26	66/ž	HCV cirhóza	3	CHCHA	12 měsíců	-	18	-	funkční štěp
27	43/m	PSC	96	HJA	10 měsíců	-	18	-	retransplantace
28	55/m	alkoholická cirhóza	3	CHCHA	4 měsíců	subkapsulární hematom	22	-	funkční štěp
29	61/ž	alkoholická cirhóza	13	CHCHA	9 měsíců	-	22	-	funkční štěp
30	67/ž	kryptogenní cirhóza	9	CHCHA	endoskopicky zaveden metalický pokrytý stent	-	-	-	-

### **5.2.2. Provedení zevně vnitřní drenáže žlučových cest a jejich dilatace**

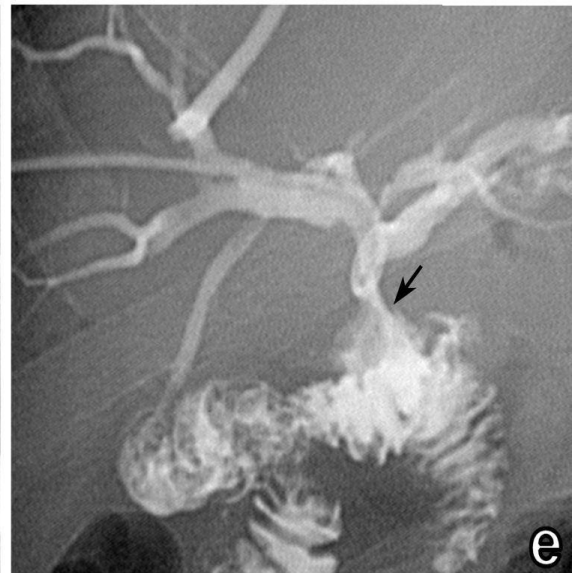
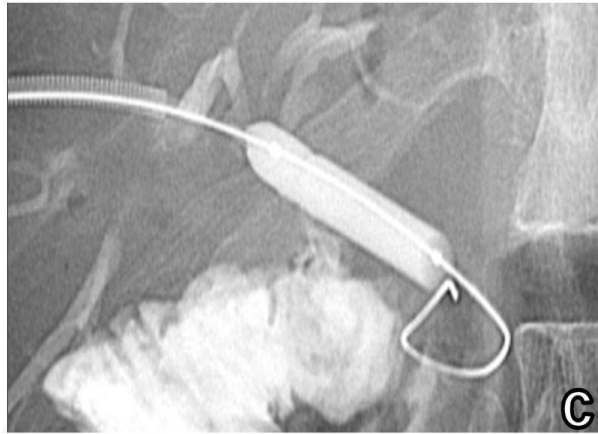
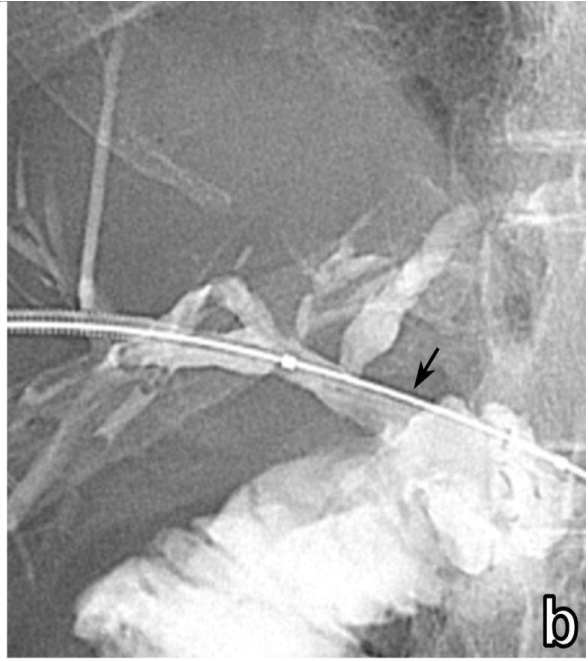
Perkutánní drenáž žlučových cest byla prováděna v místním znecitlivění místa vpichu a intravenózní analgosedaci. Všem pacientům byla profylakticky podávána širokospektrá antibiotika. Porušené koagulační poměry byly u nemocných před výkonem korigovány podáním krevní plazmy. Transhepatální punkce pravostranných žlučových cest a jejich zobrazení bylo prováděno standardním způsobem tenkou jehlou (Trocar needle, Cook Medical) z mezižebního přístupu. Případná punkce levostranných žlučových cest byla prováděna ze subxiphoidálního přístupu. Pomocí Accustick zaváděcího systému (Boston Scientific) a Selectiva 0,018“ vodiče (NeoMetrics, Inc.) byl zajištěn přístup do žlučových cest. Po 0,035“ vodiči byla zavedena zevní nebo – pokud se podařilo proniknout stenózou do duodena – zevně-vnitřní drenáž nejčastěji 8 F drenážním katetrem (Navarre, Bard nebo Flexima, Boston Scientific). U pacientů se zevní drenáží byla zevně-vnitřní drenáž prováděna v druhé době.

Dilatace žlučovodu byla provedena ihned nebo v dalším sezení standardním balónkovým katetrem o průměru 6–10 mm. Při rekurenci stenózy byla dilatace prováděna opakovaně. Velikost balónku byla volena dle průměru žlučovodu, při opakovaných dilatacích byl většinou použit balónek o větším průměru.

Po dilataci byla zavedena dlouhodobá zevně-vnitřní drenáž, při které byly katetry měněny v tříměsíčních intervalech s cílem předejít jejich obliteraci a bakteriální cholangitidě. Frekvence pravidelných výměn katetrů byla přizpůsobena klinickému stavu pacienta a funkčnosti zevně-vnitřní drenáže.

Provedení výkonu dokumentuje obrázek 6:

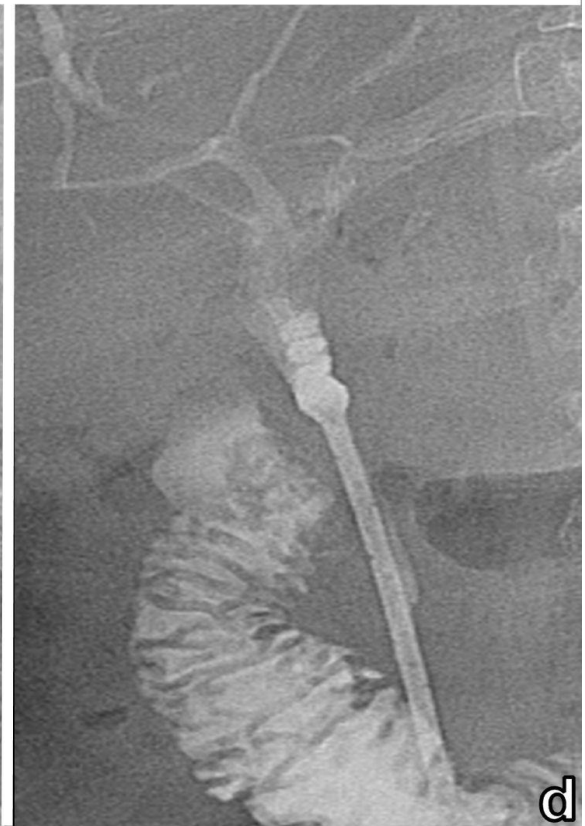
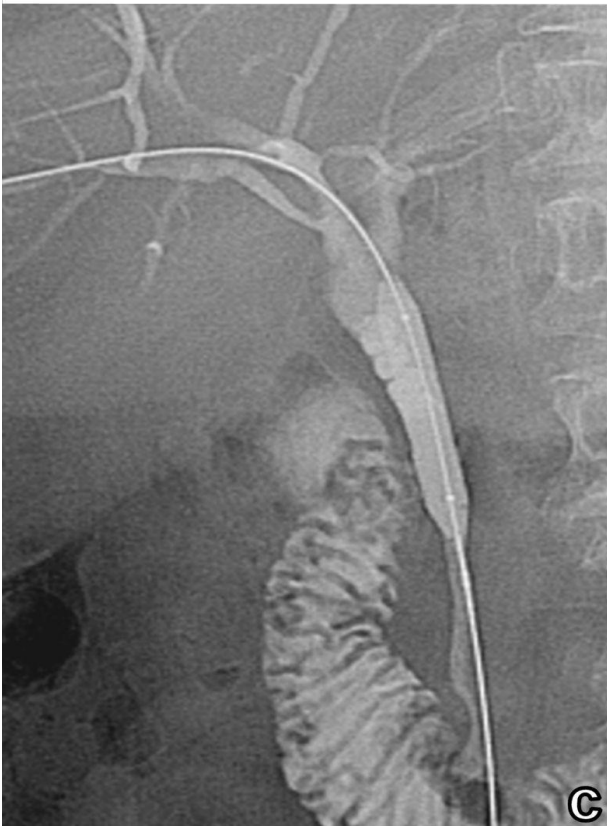
61 letý pacient se stenózou žlučových cest v hepatikojejunoanastomóze (šipka) 6 let po transplantaci jater, perkutánním přístupem zavedený vodič ze žlučových cest do střevní kličky (a). Po dilataci stenózy 7 mm balónkovým katetrem (b, c) je zavedena dlouhodobá zevně-vnitřní drenáž (d). Po 6 měsících léčby byl proveden manometrický test a katetr odstraněn při normálních tlacích ve žlučových cestách a vymizení stenózy (šipka) na kontrolním nástřiku (e).



Šesti nemocným se zevně vnitřní drenáží žlučových cest byl zaveden vnitřní plastický stent (Miller Double Mushroom, Cook Medical). Jeho další výměny byly prováděny endoskopickým přístupem (obrázek 7).

Obrázek 7:

61 letá žena s těsnou stenózou choledochocholechochoanastomózy (šipky) 13 měsíců po transplantaci jater, endoskopické řešení bylo pro těsnou stenózu neschůdné. Perkutánní cestou zavedena zevně-vnitřní drenáž žlučových cest (a, b). Po týdnu byla provedena dilatace stenózy 8 mm balónkovým katetrem a zaveden vnitřní plastový stent (c, d). Výměny byly prováděny endoskopicky, po 9 měsících byla léčba úspěšně ukončena.



### **5.2.3. Sledování nemocných a hodnocení výsledků:**

Všichni nemocní byli v průběhu léčby sledováni ambulantně. Nejdéle každé tři měsíce byla prováděna klinická vyšetření, sonografie, laboratorní testy a pravidelné výměny drenážních katetrů.

Dlouhodobé sledování pacientů bylo zajištěno pravidelnými kontrolami dle standardního transplantačního protokolu, který zahrnuje fyzikální, laboratorní a ultrazvukové vyšetření během prvního roku po transplantaci měsíčně, dále v intervalu tří měsíců. V 1,2,3,5,7 a 10 letech po transplantaci je prováděna jaterní biopsie. Frekvence kontrol byla upravována dle klinického stavu i výsledků vyšetření každého pacienta.

Výsledky byly dokumentovány Kaplan-Meierovou křivkou kumulativního přežívání.

## **5.3. Výsledky:**

### **5.3.1. Technická úspěšnost a komplikace výkonu**

U všech 30 pacientů se zdařila punkce většinou nedilatovaných žlučových cest. U jednoho nemocného se stenózou žlučodů v anastomóze a u dvou pacientů se stenózou neanastomotickou se nepodařilo proniknout těsným zúžením do střevní kličky a byla tedy provedena pouze zevní drenáž žlučových cest. Po stabilizaci stavu všech tří pacientů následovalo chirurgické řešení – hepatikojejunoanastomóza. Perkutánní intervenční výkon, tedy provedení zevně-vnitřní drenáže a dilatace stenózy žlučových cest, byl technicky úspěšný u 27 pacientů (90 %).

Přechodné ataky cholangitidy po výkonu u několika nemocných byly zvládnuty antibiotickou léčbou.

U dvou nemocných (6,7 %) došlo ke komplikacím. U první pacientky se při povytažení drenážního katetru, který vytvořil smyčku mezi játry a hrudní stěnou, objevil únik žluče do pleurální dutiny. Komplikace byla vyřešena zavedením nového drenážního katetru do žlučových cest a drenáží pleurální dutiny.

U druhého nemocného došlo po obtížné punkci nedilatovaných žlučových cest u pacienta s neschůdným endoskopickým řešením k vytvoření subkapsulárního hematomu. Bylo prokázáno malé pseudoaneuryzma větve pravé jaterní tepny s komunikací do subkapsulárního prostoru, které bylo embolizováno coily (Tornado, Cook).

U stejného pacienta se posléze objevila komunikace traktu zevně vnitřní drenáže žlučových cest s větví portální žíly. Tato komplikace byla řešena embolizací drenážního traktu vstřebatelnou gelatinovou pěnou (Gelita medical) po předchozím zavedení vnitřního plastového stentu. Výměny stentu pak probíhaly endoskopicky.

### **5.3.2. Klinické výsledky**

Klinická úspěšnost léčby byla definována jako odstranění drenáže žlučových cest bez odezvy laboratorní, klinické a ultrazvukové. Odstranění drenážního katetru bylo provedeno při absenci významné stenózy na cholangiogramu a rychlém odtoku kontrastní látky bez známek stagnace v biliárním stromu po provedení klinického testu.

U pěti nemocných byl proveden manometrický zátěžový test, na základě jeho výsledku byla drenáž odstraněna. Jednalo se o tři nemocné s dlouhodobou drenáží žlučových cest a opakovanými dilatacemi stenóz, kde byl výsledek testu vodítkem při rozhodování o ukončení léčby (obrázek 8 a 9). U dalších dvou pacientů jsme se po provedeném testu rozhodli k odstranění drenáže a ukončení léčby, která trvala poměrně krátkou dobu, ale měla příznivou odezvu v cholangiografickém obraze.

Dle výše uvedených kritérií bylo dosaženo klinické úspěšnosti perkutánní léčby stenóz žlučových cest u 22 pacientů, tedy 73,3 % z celého souboru 30 pacientů a 81,5 % ze skupiny 27 technicky úspěšných výkonů. Průměrná doba trvání léčby u těchto 22 pacientů od provedení drenáže žlučových cest do jejího definitivního odstranění byla 17,6 (2–72) měsíců.

Klinické úspěšnosti tedy nebylo dosaženo u 5 nemocných ze skupiny technicky úspěšných 27 výkonů. Jeden z těchto nemocných podstoupil retransplantaci pro abscedující cholangitidu i přes zevně vnitřní drenáž žlučových cest při trombóze hepatické tepny. Perkutánní výkon pomohl tomuto pacientovi ve stabilizovaném stavu překlenout období k retransplantaci. Další pacient zemřel při zavedené zevně-vnitřní



drenáži v důsledku progredující lymfoproliferativní nemoci po 7 měsících od začátku perkutánní léčby. U jedné pacientky byl při endoskopické výměně perkutánně zavedeného vnitřního plastového stentu zaveden metalický pokrytý stent.

U dvou ze zbylých pěti pacientů (u kterých nebylo dosaženo klinické úspěšnosti dle stanovených kritérií) byla pro recidivu primární sklerozující cholangitidy ve štěpu jater ponechána trvalá zevně vnitřní drenáž žlučových cest s pravidelnými výměnami po třech měsících. Oba nemocní zemřeli po 10 a 12 letech trvání zevně-vnitřní drenáže žlučových cest, příčinou úmrtí byl v jednom případě karcinom plic, druhé úmrtí bylo z kardiálních příčin.

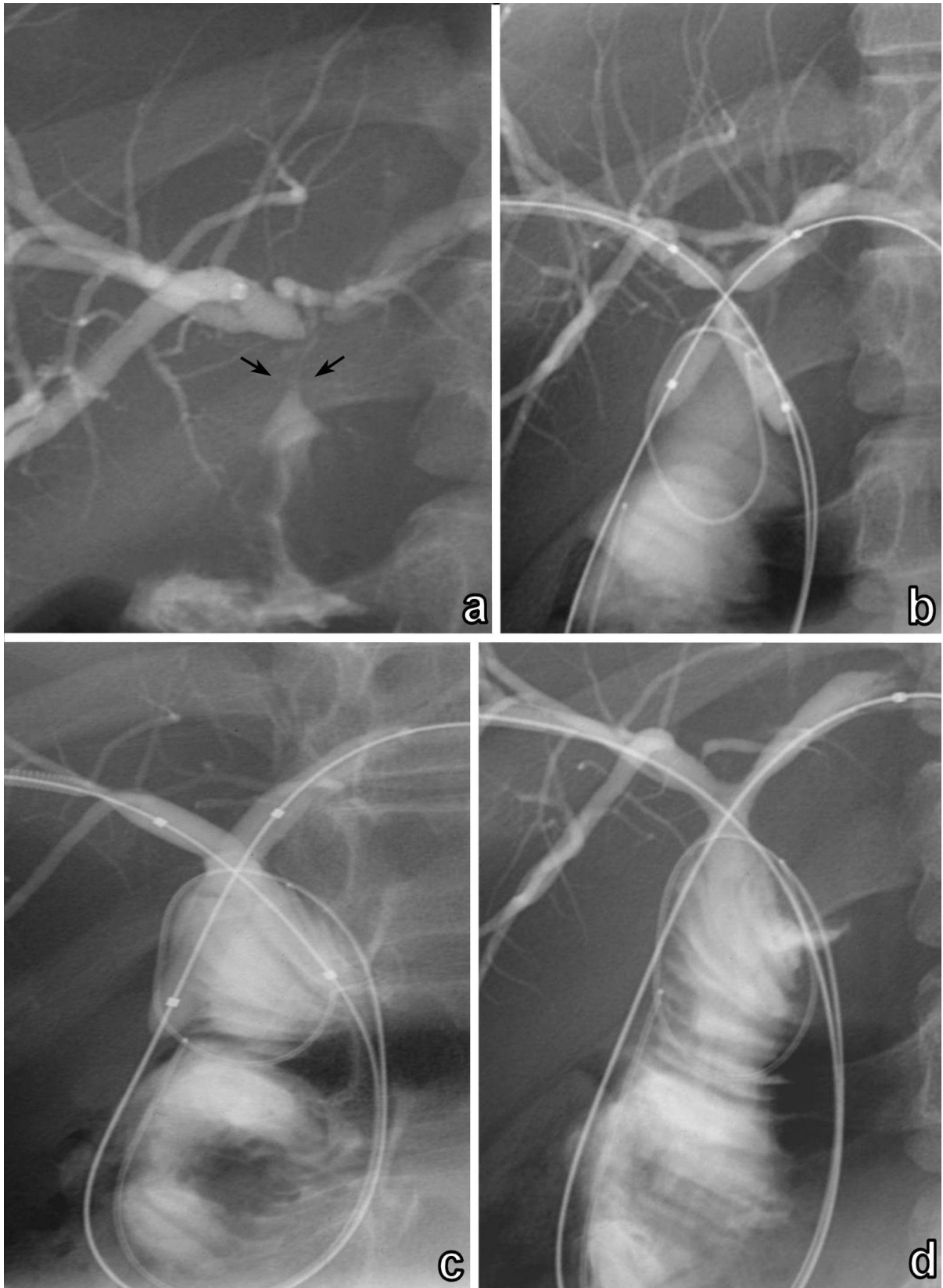
Přehled výsledků udává tabulka 7.

Obrázek 8:

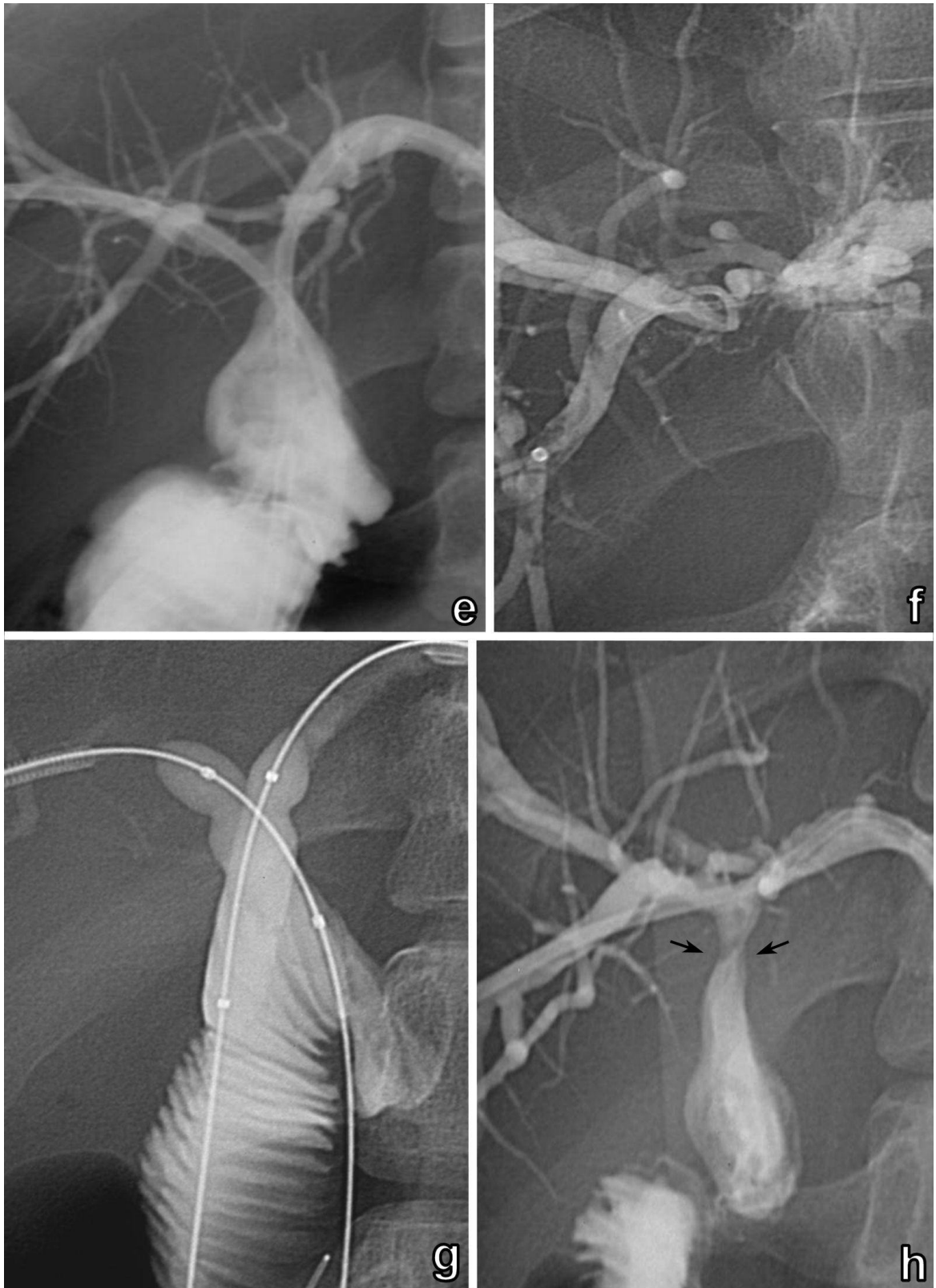
19 letá žena téměř dva roky po transplantaci jater s těsnou stenózou (šipky) hepaticojejunoanastomózy (a), přecházející na pravostranné i levostranné žlučové cesty, které nejsou dilatovány. Postupně se daří provést punkci pravostranných i levostranných žlučovodů a proniknout těsným zúžením do střevní kličky. Stenózy dilatujeme současně dvěma 7 mm balónkovými katetry (b, c). Po dilataci stenóza vymizela (d).

Obrázek 9:

U těžce nemocné je po dilataci stenózy zavedena dlouhodobá zevně-vnitřní drenáž pravostranných i levostranných žlučových cest (e). Při pokusu o ukončení léčby je ponechána pouze zevní drenáž žlučových cest (f), objevuje se však těsná restenóza (g). Další dilatace je provedena dvěma 9 mm balónky. Léčba je úspěšně ukončena (šipky) odstraněním drenážních katetrů po 39 měsících po provedení manometrického testu (h). Pacientka je poté 7,5 roku bez obtíží.



Obrázek 8.



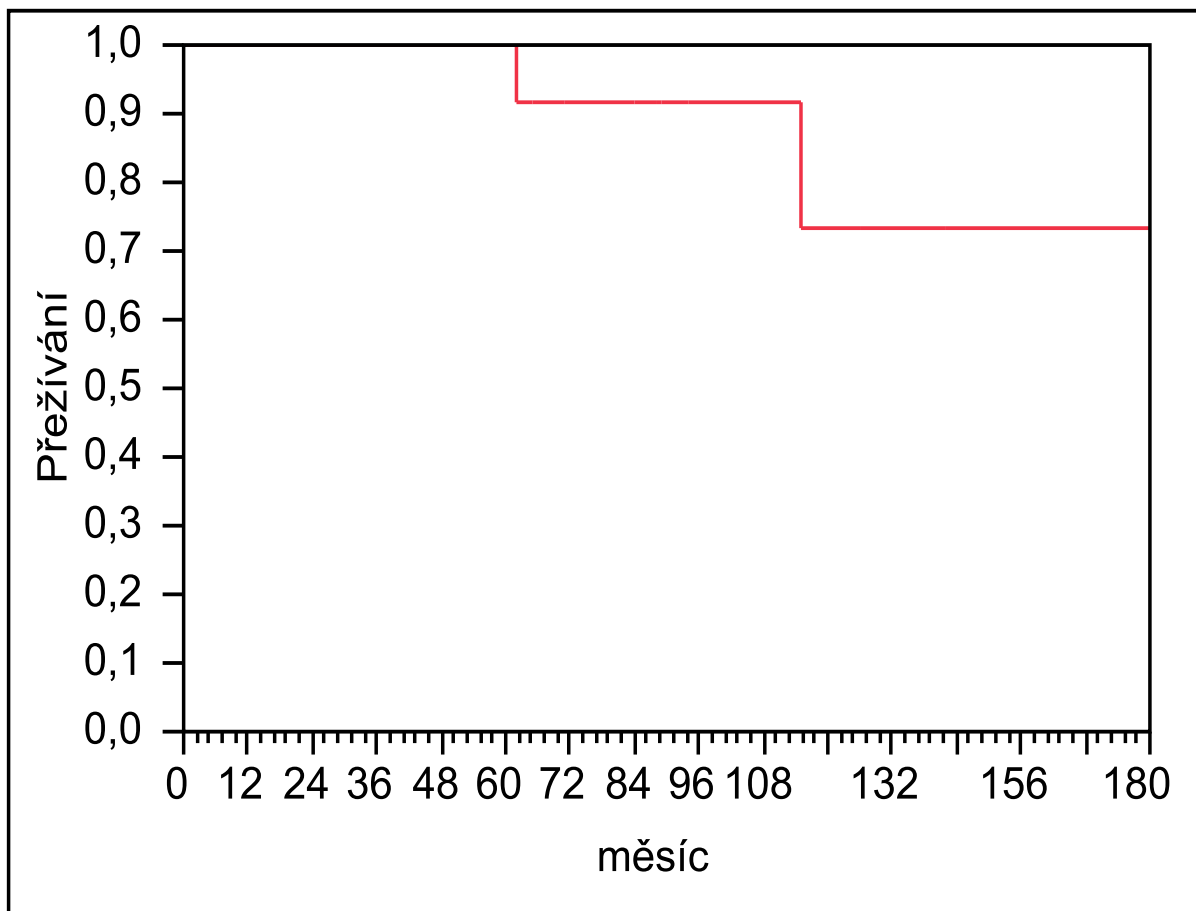
Obrázek 9.

### 5.3.3. Dlouhodobé sledování nemocných

Všech 22 pacientů, u kterých bylo dosaženo klinické úspěšnosti perkutánní léčby, bylo dlouhodobě sledováno během pravidelných standardních kontrol transplantovaných nemocných. Restenóza léčeného úseku žlučových cest nebyla prokázána u žádného z těchto pacientů během dlouhodobého sledování průměrně 73,5 měsíců, tedy 6,12 let (1,5–15 let) od skončení perkutánní léčby. Jeden pacient zemřel v průběhu sledování pro diagnózu karcinomu, další pacient podstoupil retransplantaci pro rekurenci primární sklerozující cholangitidy. Všichni ostatní nemocní jsou v dobré klinické kondici, s uspokojivými jaterními funkcemi. Dvě ženy porodily zdravé dítě.

Výsledky dokumentuje Kaplan-Meierova křivka přežívání pacientů bez klinických známek recidivy striktury žlučových cest (graf 2).

Graf 2: Kaplan-Meierova kumulativní křivka přežívání (n=22):



## 5.4. Diskuse:

### 5.4.1. Cévní zásobení biliárního stromu

Žlučovody jsou normálně zásobeny ze 40 % z pravé větve arteria hepatica a z 60 % z paraduodenálního plexu z arteria gastroduodenalis. Při transplantaci je zásobení z arteria gastroduodenalis přerušeno a žlučovody transplantovaných jater jsou zásobeny pouze z arteria hepatica, její stenóza nebo uzávěr může vést ke stenóze žlučovodů.<sup>59</sup> Snížení průtoku v arteria hepatica detekovaného Dopplerovským UZ vyšetřením je nalezeno až u dvou třetin pacientů s intrahepatickými a neanastomotickými stenózami žlučových cest.<sup>59</sup>

Zejména neanastomotické stenózy žlučových cest mohou být spojeny se stenózou hepatické tepny. V těchto případech je indikována PTA/stent arteria hepatica současně s léčbou žlučových cest. Pokud by byla stenóza jaterní tepny ponechána, významně se snižuje úspěšnost terapie stenózy žlučových cest.<sup>60</sup> V našem souboru byla významná stenóza jaterní tepny prokázána a úspěšně dilatována pouze u jednoho pacienta. U dalšího nemocného byla prokázána trombóza hepatické artérie a pro abscedující cholangitidu i přes funkční zevně vnitřní drenáž žlučových cest musela být provedena retransplantace.

### 5.4.2. Perkutánní intervence u stenóz žlučových cest po transplantaci jater

V léčbě stenóz žlučových cest je dnes metodou volby endoskopická dilatace a zavedení plastového stentu, perkutánní balónková dilatace a zevně-vnitřní drenáž je indikována při neschůdném nebo neúspěšném endoskopickém přístupu, zejména u pacientů s hepatikojejunoanastomózou, u intrahepatických stenóz a u těsných nepravidelných zúžení. Chirurgické řešení (reoperace, retransplantace) je zatíženo vyšší morbiditou a mortalitou i rekurencí biliárních striktur po rekonstrukci žlučových cest, proto je indikováno až při neúspěchu výše uvedených metod.<sup>61</sup>

Úspěšnost ERCP je udávána mezi 45–97 % pacientů,<sup>59</sup> ke komplikacím (krvácení, hemobilie, pankreatitida, duodenální perforace) dochází ve 2,6–4 % případů.<sup>59,61</sup> Endoskopická léčba neanastomotických stenóz má horší výsledky, její úspěšnost je

udávána mezi 50–75 %, vyžaduje delší čas léčby a vícečetné výměny stentů.<sup>59</sup>

Dlouhodobá úspěšnost léčby u anastomotických stenóz po ortotopické transplantaci jater je 70–100 %, u neanastomotických stenóz při transplantaci od žijících dárců pouze 25–33 %.<sup>46</sup> Nejčastější příčinou selhání ERCP je těsná stenóza, která nedovolí přístup do centrálních žlučovodů. Obtížná je ERCP u pacientů s HJA, nové endoskopické přístupy však umožňují provedení ERCP i u těchto nemocných.<sup>46</sup>

Perkutánní punkce žlučových cest může být u pacientů s jejich obstrukcí po transplantaci velmi obtížná, protože dilatace biliárního stromu je spíše výjimečná. U našich nemocných se však punkce žlučového stromu a zavedení alespoň zevní drenáže vždy zdařila.

Mezi popisované komplikace při perkutánní léčbě patří hemobilie, cholangitis, pankreatitis, biliární píštěl, biliární perforace, poranění portální žíly, hepatické artérie, hemothorax.<sup>59</sup> Righi udává výskyt komplikací v 8 % případů, u 75 % pacientů spontánně odezní.<sup>59</sup> V našem souboru se vyskytly dvě komplikace (6,7 %). Jedna z nich, únik žluče do pleurální dutiny, nebývá v literatuře popisována.

Dlouhodobé výsledky perkutánní léčby stenóz žlučových cest po transplantaci jater jsou v literatuře publikovány jen ojediněle. Righi udává úspěšnost perkutánní intervence (balónková dilatace a zevně vnitřní drenáž) s roční průchodností 70 %.<sup>59</sup> Weber uvádí společně výsledky perkutánní (dilatace plastovými bužemi, nikoli balónkovými katetry) a endoskopické léčby se střední dobou sledování 53–81 měsíců (dle lokalizace stenózy) po odstranění biliární drenáže bez průkazu restenózy.<sup>61</sup> Střední doba trvání endoskopické a perkutánní léčby v tomto souboru byla 9–11 měsíců (opět dle lokalizace stenózy). Roumilhac udává sekundární průchodnost biliárního traktu při perkutánní léčbě (včetně případné implantace metalického stentu) 80 % v 5 letech.<sup>62</sup> Sung prezentuje soubor 76 pacientů, 39 z nich (51 %) bylo úspěšně léčeno perkutánně. Při dlouhodobém sledování těchto nemocných uvádí přežití v 5 letech bez rekurence stenózy 78,8 %.<sup>63</sup> Piardi uvádí 52,3 % úspěšně léčených stenóz ve skupině 65 pacientů s choledochocholedochoanastomózou.<sup>64</sup>

Ve srovnání s ostatními literárními údaji přináší náš soubor dlouhodobé výsledky perkutánní léčby stenóz žlučových cest u souboru pacientů, u kterých byl endoskopický výkon neúspěšný nebo neschůdný. U našich nemocných bylo dosaženo technické úspěšnosti v 90 %. I u tří technicky neúspěšných procedur však byla provedena zevní drenáž žlučových cest, která umožnila chirurgické řešení s časovým odstupem při

dobrém klinickém stavu nemocných. Klinická úspěšnost v našem souboru, definovaná jako odstranění drenáže bez odezvy klinické, laboratorní a ultrazvukové, je 73,3 %. Stejně jsou i dlouhodobé výsledky při sledování průměrně více než 6 let od skončení léčby (odstranění drenáže).

Pokud bychom však za klinicky úspěšné považovali i 2 pacienty s trvalou zevně-vnitřní drenáží v důsledku rekurence základního onemocnění (primární sklerozující cholangitida), dlouhodobá úspěšnost léčby by byla 80 %.

### **5.4.3. Primární sklerozující cholangitida**

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je chronické jaterní onemocnění charakterizované difúzními zánětlivými fibrózními změnami postihujícími intrahepatické i extrahepatické žlučovody. Střední doba přežití nemocných je 10–12 let od stanovení diagnózy. Ortotopická transplantace jater je pro pacienty v konečném stádiu onemocnění jedinou efektivní léčbou. K recidivě onemocnění však po transplantaci jater dochází až ve 20 % případů.<sup>65</sup> Diagnóza rekurence je založena na přítomnosti PSC před transplantací, cholangiografických známkách (nepravidelné neanastomotické striktury žlučových cest intrahepatických a/nebo extrahepatických žlučovodů) a /nebo histologických nálezů z biopsie jater. Je stanovena hranice vzniku 90 dnů od transplantace kvůli odlišení ischemického typu striktur.<sup>65</sup> Není dostupná farmakologická ani endoskopická terapie, která by progresi rekurence onemocnění ovlivnila. Dlouhodobá (trvalá) zevně vnitřní drenáž žlučových cest proto byla zvolena u dvou našich nemocných s touto diagnózou. Výměny byly prováděny standardně každé tři měsíce, pacienti zavedený drenážní katetr dobře tolerovali.

#### **5.4.4. Biliární manometrický perfúzní test**

Biliární manometrický perfúzní test napomáhá k vhodnému načasování ukončení léčby dlouhodobou zevně-vnitřní drenáží žlučových cest. Předčasné ukončení léčby s rozvojem restenózy znamená nutnost vytvoření nového transhepatického přístupu do žlučových cest, následnou dilataci a opětovnou zevně-vnitřní drenáž. V našem souboru byl manometrický test úspěšně použit při rozhodování o možnosti odstranění dlouhodobé zevně-vnitřní drenáže u 5 nemocných po ortotopické transplantaci jater. Použití tohoto testu je v literatuře popisováno na poměrně malých souborech pacientů s perkutánní léčbou benigních stenóz žlučových cest, publikované použití u transplantovaných nemocných je ojedinělé.<sup>66</sup> Na rozdíl od klinického testu je biliární manometrický perfúzní test pro pacienta jednodušší, nevyžaduje nutnost zavedení dalšího katetru po dobu 7-10 dnů, jeho výsledek je znám ihned po provedení. Zároveň je bezpečný, technicky lehce proveditelný a nenáročný na materiálové vybavení. Provedení klinického testu je obtížné zejména u dětských příjemců, kde vzhledem ke kalibru žlučových cest není často zevní drenáž žlučovodů prakticky možná.<sup>66</sup> Černá udává, že manometrický test je alternativou vyšetřování efektu léčby benigních striktur žlučových cest, který je pro pacienta více komfortní.<sup>67</sup> Savader udává, že klinické výsledky manometrického testu a testu klinického jsou srovnatelné, BMPT je levnější a pro pacienta časově méně náročný.<sup>53</sup>

Restenóza nebyla v průběhu dlouhodobého sledování prokázána u žádného z našich pacientů, u kterých jsme při rozhodování o ukončení léčby využili manometrický test.

#### **5.4.5. Další možnosti v léčbě biliárních komplikací po transplantaci jater**

Použití cutting balónků (balónek s mikrochirurgickými břity umístěnými podélně na jeho povrchu) v perkutánní léčbě stenóz žlučových cest zvyšuje technickou úspěšnost perkutánního výkonu, není však jasné, zda zlepšuje rovněž klinické dlouhodobé výsledky. Vzhledem k tomuto faktu je doporučováno používat cutting



balónek pouze u lézí, které jsou refrakterní při použití standardního balónkového katetru.<sup>50</sup> V našem souboru nemocných nebyl cutting balónek použit.

Zkušenosti s perkutánní implantací kovových stentů do benigních striktur žlučových cest jsou limitovány, jejich úloha není zcela jasná. Jsou popisovány kazuistiky nebo malé soubory pacientů s léčbou kovovými stenty, primární úspěšnost ve 2–3 letech je uváděna mezi 27– 44 %, sekundární úspěšnost s opakovanými reintervencemi je kolem 80 %. Příčinou restenózy kovových stentů je proliferace mukózy žlučových cest do lumina stentu.<sup>51</sup> Přítomnost stentu však v případě jeho selhání velmi komplikuje následný chirurgický výkon.<sup>58,61,69</sup> U našich nemocných nebyl kovový stent perkutánně do žlučových cest implantován.

V literatuře je popisováno i užití katetrů o velkém průměru (18 F) k dlouhodobé zevně-vnitřní drenáži žlučových cest po balónkové dilataci stenózy. Efekt je přirovnáván k výsledku při použití kovových stentů, ale s možností jednoduchého odstranění po skončení léčby.<sup>70</sup>

V léčbě biliárního leaku i biliárních stenóz jsou užívány i dočasné potažené samoexpandibilní metalické stenty, které jsou zaváděny endoskopicky a po léčbě jsou opět endoskopicky odstraněny. Jejich užití však není zatím obecně doporučováno. Léčba biliárního leaku s aplikací stentů je úspěšná, komplikací jsou však popisované striktury po odstranění stentu.<sup>55</sup>

## 5.5. Závěr:

Biliární stenózy jsou nejčastější biliární komplikací po ortotopické transplantaci jater. Metodou volby při léčbě zúžení žlučových cest je u pacientů s choledochocholedochoanastomózou ERCP. Perkutánní intervence je indikována při nemožnosti provedení ERCP (nejčastěji u pacientů s hepatikojejunoanastomózou) a jejím neúspěchu. Perkutánní zevně-vnitřní drenáž žlučových cest a dilatace stenózy je metodou s dobrou technickou úspěšností, malým počtem komplikací a příznivými dlouhodobými klinickými výsledky. Léčba stenóz žlučových cest je většinou

dlouhodobá, rozhodování o vhodnosti odstranění drenáže usnadní tlakový manometrický test. Chirurgické řešení je indikováno až při neúspěchu ERCP i perkutánní intervence.

# 6. Intervenční radiologie v léčbě cévních komplikací u pacientů po ortotopické transplantaci jater

---

## 6.1. Úvod

### 6.1.1. Cévní komplikace po transplantaci jater

Cévní komplikace u nemocných po transplantaci jater lze rozdělit na tepenné a žilní. Tepenné komplikace se vyskytují u 4–11 % dospělých pacientů a u 11–26 % dětských nemocných.<sup>72</sup> Nejčastější a nejméně závažnější tepennou komplikací je trombóza jaterní tepny. Je spojena s vysokou mortalitou a morbiditou, bez léčby často vede ke ztrátě štěpu a je nejčastější příčinou retransplantace.<sup>2</sup> Další tepennou komplikací je stenóza jaterní tepny nebo její kinking. Méně často se vyskytuje pseudovýduť arteria hepatica nebo steal syndrom. Trombóza jaterní tepny představuje 58 % arteriálních komplikací, stenóza jaterní tepny 31 %, kinking 6 %.<sup>72</sup> Arteriální stenóza nebo kinking může vyústit v trombózu tepny se všemi jejími důsledky.

Výrazně méně časté jsou žilní komplikace: stenóza nebo trombóza portální žíly se objevuje u 1–2 % transplantovaných, stenóza dolní duté žíly rovněž u 1–2 % pacientů.<sup>71</sup>

Celkově výrazně vyšší výskyt komplikací je udáván u dětských příjemců, vyšší výskyt je rovněž při retransplantaci jater.<sup>71,73</sup>

### 6.1.2. Zobrazovací metody u cévních komplikací

Základní vyšetřovací metodou je dopplerovská sonografie, i když její senzitivita je udávána jen 85 %.<sup>71</sup> CT nebo MR angiografie objasní i anatomické poměry transplantovaných jater a cévních anastomóz. Znamky ischemie prokáže i biopsie jater. Spolupráce transplantčního chirurga a intervenčního radiologa je naprosto nezbytná již při hodnocení vyšetření zobrazovacími metodami, neboť pro správnou diagnózu je nutná dokonalá znalost techniky provedené operace a způsobu našití cévních

anastomóz. Digitální subtrakční angiografie se ve většině případů provádí jako ověřovací vyšetření, na které navazuje terapeutický výkon.

### **6.1.3. Stenóza arteria hepatica a její léčba**

Stenóza jaterní tepny představuje vážné ohrožení dlouhodobé funkce štěpu, neboť může vést k ischemii žlučových cest a může vyústit v trombózu arteria hepatica.

Stenózy jaterní tepny lze dle lokalizace rozdělit na stenózy anastomotické a neanastomotické, které jsou proximální (od odstupu truncus coeliacus po chirurgickou anastomózu, tedy na vlastních tepnách příjemce) a distální (od chirurgické anastomózy k intrahepatickým tepnám, tedy na dárcovských tepnách štěpu). Většina stenóz je však lokalizována v blízkosti anastomózy.<sup>72</sup>

Příčiny vzniku stenózy arteria hepatica jsou velmi různorodé. Zúžení může být způsobeno technickou chybou, poraněním cévy, poškozením perfúzními roztoky, ale uplatňovat se může i rejekce nebo rekurence základního onemocnění, často je příčina neznámá.<sup>73</sup> Většina stenóz jaterní tepny se objeví do tří měsíců po transplantaci.<sup>74</sup>

Klinicky se stenóza tepny projeví nejčastěji zhoršením funkce štěpu s elevací jaterních enzymů. Asi u pětiny pacientů, tedy ve 20–27 % stenóz klinické projevy chybí, nemocní jsou asymptotičtí,<sup>71</sup> stenóza pak bývá odhalena při pravidelné sonografické kontrole transplantovaných nemocných.

Metodou volby v terapii stenóz jaterní tepny štěpu je dnes PTA s implantací stentu. S perkutánní léčbou je spojena nižší mortalita i morbidita než je udávána u chirurgické revaskularizace nebo retransplantace, proto má být chirurgická léčba vyhrazena jen pro neúspěch a komplikace PTA.<sup>72</sup> Zároveň pokud je stenóza umístěna intrahepaticky, je pro chirurga obtížně přístupná.

Při indikaci PTA hepatické tepny je nutno respektovat obecné kontraindikace katetrizačního výkonu a aplikace kontrastní látky. Angioplastika nemá být prováděna dříve než za tři týdny po transplantaci, nikdy ne dříve než za 7 dní. Většina stenóz (70 %) je lokalizována v anastomóze a při dilataci krátce po transplantaci hrozí riziko ruptury anastomózy.<sup>73,75</sup> Vícečetné stenózy nejsou kontraindikací, ale angioplastika vícečetného postižení má horší výsledky.<sup>75</sup>

Technická úspěšnost PTA je udávána mezi 80–90 %.<sup>72</sup> Příčinou neúspěchu PTA bývá nejčastěji nemožnost zavést balónek/stent přes vinutí tepny, kinking nebo její spasmus. Další příčinou neúspěšné PTA může být recoil. Lepší prognózu mají stenózy vzniklé déle po transplantaci jater.

Komprese truncus coeliacus, způsobená útlakem bráničními snopci, je popisována u 10 % transplantovaných nemocných. Je označována jako arcuate ligament syndrom. Většinou není zdrojem žádných komplikací. Udává se však, že může snížit průtok jaterní tepnou ze 400 ml/min. na 200 ml/min. V některých případech tedy může přispívat k ischemii jaterního štetpu nebo se podílet na vzniku trombózy jaterní tepny.<sup>77,78</sup>

#### **6.1.4. Komplikace PTA arteria hepatica a jejich řešení**

Komplikace PTA stenózy hepatické tepny můžeme rozdělit na periprocedurální a pozdní. Periprocedurální komplikace se vyskytují v 7–10 % případů.<sup>72,79</sup> Nejčastější z nich je arteriální disekce (4–5 % výkonů). U disekce, která nelimituje krevní průtok, je indikována pouze antikoagulační terapie po výkonu. Pokud je disekce pro krevní průtok limitující, je vhodná implantace stentu. Pokud je toto řešení technicky neschůdné, je indikována léčba chirurgická.<sup>72</sup>

Další častější komplikací je perforace nebo ruptura jaterní tepny (2–5 %).<sup>72,79</sup> Drobné porušení integrity stěny tepny s minimálním krvácením se někdy zastaví spontánně. U větších extravazací je nutná promptní insuflace balónku a zavedení pokrytého stentu nebo chirurgická léčba.

Arteriální trombóza (0–2 %) je komplikací, kterou je možno pokusit se řešit intraarteriální trombolýzou s následným vyřešením původní příčiny, ale úspěšnost je nejistá.<sup>80</sup>

Málo častou komplikací je periferní embolizace.

Spasmus jaterní tepny může být příčinou selhání PTA nebo arteriální trombózy. Obvykle je podáván ke zrušení spasmu intraarteriálně nitroglycerin. Spasmus refrakterní na opakované podání nitroglycerinu někdy odezní po odstranění instrumentária.<sup>72</sup>

Mezi pozdní komplikace patří restenóza, trombóza a pseudoaneuryzma. Celkový výskyt komplikací je udáván kolem 12 %.<sup>72,79</sup> Trombóza vzniká do 30 dnů po provedené angioplastice a vyskytuje se v 5,9 % případů.<sup>79</sup> Pseudoaneuryzma v místě PTA nebo implantovaného stentu je popisováno u 3,8 % angioplastik.<sup>79</sup> Častěji vzniká při použití větších balónků a stentů.<sup>79</sup>

#### **6.1.5. Biliární komplikace při stenóze arteria hepatica**

Biliární komplikace, zejména intrahepatické striktury, nekróza žlučového stromu a intrahepatické biliární leaky jsou standardně popisovány při uzávěru jaterní tepny. Abnormální nález na cholangiogramu je v těchto případech popisován u 80 % nemocných.

Omezení krevního toku způsobené stenózou jaterní tepny je však rovněž provázeno zvýšeným výskytem biliárních komplikací. Abnormální cholangiogram byl nalezen u 67 % pacientů se stenózou arteria hepatica (u kontrolní skupiny byly změny v cholangiogramu ve 28 %). Nejčastěji byly diagnostikovány neanastomotické biliární striktury.<sup>81</sup> Jejich hlavní příčinou vzniku je tedy pravděpodobně ischémie žlučodů při stenóze hepatické tepny. Intrahepatický biliární leak ani nekróza nebyly při stenóze jaterní tepny patrné.<sup>81</sup> Včasná diagnóza stenózy jaterní tepny a její léčba tedy může zamezit rozvoji biliárních komplikací, zejména intrahepatických stenóz.<sup>51</sup>

#### **6.1.6. Trombóza arteria hepatica a její léčba**

Trombóza jaterní tepny je nejčastější a nejmávanější cévní komplikací po OLTx, neboť často vyústí v selhání štěpu a nutnost retransplantace.<sup>82</sup> Trombózu arteria hepatica můžeme rozdělit na časnou (do 1 měsíce po transplantaci) a pozdní.<sup>72</sup> Časný uzávěr hepatické tepny po transplantaci jater vede k nekróze biliárního stromu, která může být u imunosuprimovaných pacientů provázena sepsí a smrtí. Nekróza biliárního stromu je na cholangiogramu charakterizována nepravidelnými stenózami a zúženými a defekty v náplni žlučových cest.<sup>51</sup> Po transplantaci je jaterní tepna pro biliární strom

tepnu konečnou, neboť dochází k podvazu arteria gastroduodenalis a přerušení kolaterál zejména z phrenických artérií.<sup>81, 83,84</sup> U pozdních uzávěrů je průběh mírnější pravděpodobně díky vytvoření kolaterál z phrenických tepen, které jsou angiograficky prokazatelné.<sup>85</sup>

Příčinou trombózy může být stenóza nebo kinking arteria hepatica, z nechirurgických příčin je uváděna rejekce. Výrazně vyšší výskyt je u dětských příjemců. Rizikovým faktorem je retransplantace, složité anatomické poměry při operaci, transplantace redukováného štěpu, primární sklerozující cholangitida, věk dárce nad 60 let, dlouhá studená ischemie, cytomegalovirová infekce, kouření, hyperkoagulační stav příjemce.<sup>86</sup>

Klinický obraz může být velmi různorodý. Při časném uzávěru do 4 týdnů po transplantaci může dojít k fulminantní ischemické nekróze jater. Při subakutním průběhu se objevují teploty, leukocytóza a cholangitidy, může se vyvinout až septický stav s jaterními abscesy. U části pacientů nemusí být příznaky a laboratorní známky zpočátku přítomny, proto je nutné rutinní dopplerovské vyšetření.<sup>84</sup> I tyto nemocní jsou ohrožení vznikem pozdních biliárních komplikací.<sup>2</sup>

Pokud trombóza vyústí v selhání jaterního štěpu, je indikována retransplantace. Při časně trombóze bez jaterního selhání je prováděna chirurgická revaskularizace. Pozdní trombózy jsou často řešeny konzervativně léčbou sekundárních ischemických komplikací (perkutánní biliární drenáž). U časných trombóz arteria hepatica je velmi důležitá včasná diagnóza. U nemocných, u kterých byla zjištěna okluze jaterní tepny dopplerovským UZ vyšetřením v době, kdy byli nemocní ještě asymptomaticí, jsou výsledky revaskularizace výrazně lepší (81.8 % přežití) než u pacientů symptomatických (40 %).<sup>84</sup>

Intraarteriální trombolýza je v časném potransplantačním období (do 2–3 týdnů po operaci) zatížena vysokým rizikem intraabdominálního krvácení.<sup>72</sup> Jsou však popisovány kazuistiky a malé soubory nemocných s časně diagnostikovanou trombózou léčenou intraarteriální trombolýzou následovanou PTA s implantací stentu.<sup>86</sup>

### **6.1.7. Ostatní tepenné komplikace**

Kinking jaterní tepny bývá nejčastěji způsoben nadbytečnou délkou dárcovské nebo příjemcovské tepny, méně často je způsoben chirurgicky zavedeným drénem. V 7 % případů bývá stenóza jaterní tepny spojena s vinutím a zalomením.<sup>72</sup> Metodou volby je chirurgická revize a zkrácení tepny, pokud je příčinou pouze zavedený drén, stačí jeho odstranění. Při kontraindikaci chirurgického řešení je vhodná antikoagulace. Perkutánní intervence s sebou přináší velké riziko disekce, spasmu a trombózy hepatické tepny. Je tedy indikována až jako poslední volba, doporučuje se implantovat koronární stent.<sup>71,72</sup>

Pseudoaneuryzma jaterní tepny je vzácnou, ale závažnou komplikací. Může být důsledkem infekce nebo poranění tepny při transplantaci. Může působit útlak jaterní tepny, vyvolat částečnou nebo úplnou trombózu tepny. Ruptura pseudoaneuryzmatu s krvácením do dutiny břišní představuje ohrožení nemocného na životě. V léčbě je preferován endovaskulární přístup, chirurgické řešení bývá obtížné.<sup>2, 87</sup>

Další vzácnou komplikací je arteriální steal syndrom. Při něm dochází k obratu tepenného krevního proudu od jater směrem ke zvětšené slezině (do arteria lienalis, výjimečně do arteria gastroduodenalis). V tomto případě nemusí být na prvních angiografických snímcích náplň hepatické tepny patrna, přestože se nejedná o její uzávěr.<sup>72</sup> Syndrom vede k různě vyjádřené hypoperfúzi jaterního štěpu. Řešením je splenektomie nebo endovaskulární uzávěr slezinné tepny.<sup>2,72</sup>

### **6.1.8. Žilní komplikace po transplantaci jater**

Žilní komplikace, tedy stenóza venózního napojení jater (dolní duté žíly nebo odtokových jaterních žil) a stenóza nebo trombóza portální žíly jsou ve srovnání s arteriálními komplikacemi vzácné. Jejich příčinou bývá technická chyba při chirurgickém nařítí anastomózy. Riziko žilního uzávěru zvyšují také některá onemocnění jater. Mezi ně patří Budd-Chiariho syndrom predisponující k uzávěru jaterních žil. Větší riziko uzávěru portální žíly je u pacientů s cirhózou jater a předtransplantační trombózou vena portae s provedenou trombektomií.<sup>2</sup>



Stenóza jaterních žil nebo suprahepatická stenóza dolní duté žíly se projeví poruchou odtoku žilní krve z jater, která se prezentuje ascitem a symptomy obdobnými jako Budd-Chiariho syndrom. Infrahepatická stenóza dolní duté žíly se může projevit otoky dolní poloviny těla. Stenóza nebo trombóza portální žíly vede ke zhoršení jaterních funkcí a vývoji portální hypertenze. V léčbě těchto komplikací se uplatňuje endovaskulární přístup, chirurgické řešení je obtížné.<sup>2</sup>

## **6.2. Materiál a metoda**

### ***6.2.1. Charakteristika souboru pacientů***

Do našeho souboru byli zařazeni dospělí pacienti po ortotopické transplantaci jater, kterým byla diagnostikována stenóza tepny štěpu (truncus coeliacus nebo arteria hepatica) a byli v letech 1996–2011 léčeni perkutánní transluminální angioplastikou.

Jednalo se o 20 pacientů, 13 mužů a 7 žen průměrného věku 45,25 (21–62) let. V době provedení intervence byli nemocní průměrně 2,3 měsíce (3 dny–5 měsíců) po transplantaci jater.

Základní diagnóza, pro kterou byli nemocní indikováni k OLTx byla nejčastěji jaterní cirhóza na podkladě hepatitidy B, C nebo alkoholické etiologie (u 10 nemocných), u jednoho z nich byl v cirhóze hepatocelulární karcinom. Třikrát byla transplantace provedena pro akutní jaterní selhání. Mezi dalšími diagnózami byla Wilsonova choroba jater (u 2 nemocných), Budd-Chiariho syndrom (1x), primární sklerozující cholangitida (2x), hemangioendoteliom (1x) a kongenitální jaterní fibróza (1x). U třech nemocných se jednalo o retransplantaci.

U 20 pacientů byly léčeny celkem 23 tepenné stenózy. Nejčastěji byla léčena stenóza anastomotická, celkem v 10 případech. Pětkrát byla léčena neanastomotická stenóza lokalizovaná distálně od tepenné anastomózy, tedy na dárcovských tepnách. Třikrát byla léčena neanastomotická proximální stenóza, tedy stenóza na tepnách

příjemce, od truncus coeliacus po tepennou anastomózu. U 7 výkonů byla provedena pouze angioplastika bez implantace stentu. Celkem do 16 tepen byl implantován stent.

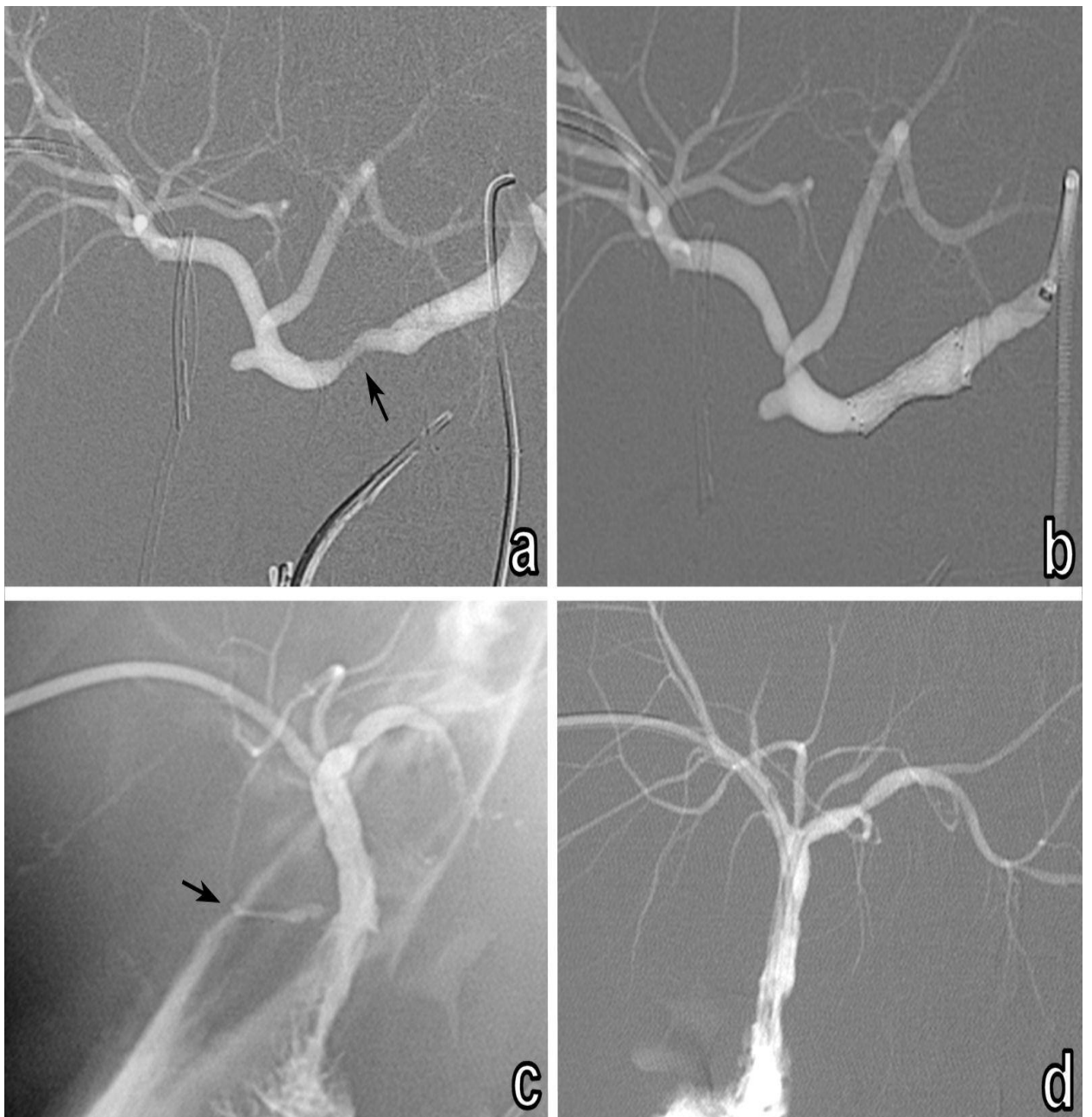
Klinickou indikací k výkonu u našich pacientů bylo v 18 případech zhoršení funkce štěpu s elevací jaterních enzymů. U dvou nemocných byla stenóza asymptomatická, PTA byla indikována pro těsnou stenózu jako prevence uzávěru tepny. U 9 nemocných byly současně diagnostikovány biliární komplikace (stenóza žlučových cest a/nebo bilom), které byly řešeny endoskopicky nebo při neschůdnosti endoskopického řešení perkutánně (obrázek 10).

Stenóza tepny štěpu byla u všech nemocných diagnostikována sonograficky, u dvou asymptomatických pacientů při pravidelné ultrazvukové kontrole. Další vyšetřovací metodou byla u všech nemocných CT angiografie. Toto vyšetření bylo prováděno k verifikaci stenózy a její významnosti a zároveň k přesnému zobrazení cévních struktur, zejména anatomických poměrů po transplantaci jater. Všichni nemocní měli před výkonem provedena standardní předoperační vyšetření, včetně laboratorních hodnot jaterních testů. Byly dodržovány obecné kontraindikace katetrizačního výkonu.

Přehled pacientů udává tabulka 8.

Obrázek 10:

35 letý pacient s významnou stenózou hepatické tepny v anastomóze (šipka) 30 dní po transplantaci jater (a). Stenóza byla řešena implantací Smart stentu (b). Biliární leak (šipka) u téhož nemocného (c) byl ošetřen perkutánní zevně-vnitřní drenáží žlučových cest (d), na které se kompletně zhojil. Pacient je 5 let po transplantaci s dobrou jaterní funkcí.



**Tabulka 8: Přehled pacientů indikovaných k PTA arteria hepatica/coeliaca**

Pacient	Věk / pohlaví	Základní onemocnění	Stenóza	Doba od OLTx	PTA/stent	Reziduální stenóza	Komplikace	Sledování (měsíce)	Klinické výsledky
1	41/ž	cirhóza	anast.	4 měsíce	jen PTA	0	0	54	úmrtí - ca krku
2	35/ž	Wilsonova choroba	neanast.dist.	4 měsíce	jen PTA	0	0		
3	51/m	cirhóza	anast.	3 měsíce	S Genesis 6/15 mm	0	0	81	funkční štěp.DUS +
4	30/m	PSC	neanast.dist.	5 měsíců	jen PTA	20%	0	78	funkční štěp.DUS +
5	58/m	HCC	anast.	4 měsíce	S Wallstent 7/40 mm	0	0	77	funkční štěp.DUS +
6	34/m	Budd-Chiariho syndrom	anast.	3 měsíce	S Wallstent 7/40 mm	0	0	75	funkční štěp.DUS +
7	50/m	cirhóza	anast.	2 měsíce	S Smart 6/20 mm	0	0	73	funkční štěp.DUS +
8	21/ž	cirhóza	neanast.dist.	2 měsíce	jen PTA	20%	disekce	71	funkční štěp.DUS +
9	35/m	Wilsonova choroba	anast.	1 měsíc	S Wallstent 7/30 mm	0	0	3	úmrtí - akutní celulární rejeckce
10	57/ž	akutní selhání jater	neanast.prox.	1 měsíc	S Smart 7/40 mm	0	0	64	funkční štěp.DUS +
11	35/m	PSC	anast.	1 měsíc	S Express 8/17 mm	0	0	2	úmrtí - septický šok
12	55/m	akutní selhání jater	anast.	1 měsíc	S Smart 6/20 mm	0	0	8	úmrtí - akutní celulární rejeckce
13	57/ž	cirhóza	neanast.dist.	5 měsíců	jen PTA	0	0		
14	62/m	kongenitální fibróza	neanast.prox.	3 dny	S Express 8/17 mm	0	0	1	úmrtí - akutní celulární rejeckce
15	37/ž	akutní selhání jater	anast.	1 měsíc	S Wallstent 8/29	0	0	23	retransplant.- rekurence hep. C
16	39/m	hemangioendotelom	neanast.prox.	15 dní	S Smart 8/20 mm	0	0	52	funkční štěp.DUS +
17	51/m	cirhóza	neanast.dist.	16 dní	S Smart 7/20 mm	0	0		
18	44/m	akutní selhání jater	anast.	1 měsíc	S Wallstent 7/30 mm	0	0	1	úmrtí - septický šok
19	63/ž	cirhóza	anast.	1 měsíc	S Smart 8/20 mm	0	0	44	funkční štěp.DUS +
20	50/m	cirhóza	anast.	1 měsíc	jen PTA	0	0	32	funkční štěp.DUS +
			anast.	1 měsíc	S Prokinetic 3,5/20mm	0	0	18	funkční štěp.DUS +
			anast.	2 měsíce	jen PTA	0	embolizace	12	funkční štěp.DUS +
			anast.	2 měsíce	S Palmaz Blue	0	0	6	funkční štěp. DUS +

### **6.2.2. Provedení PTA stenózy hepatické tepny**

Všechny výkony byly provedeny v místním znecitlivění. U 16 nemocných byla PTA provedena přístupem z pravé femorální tepny, u 4 pacientů byla jako přístupová cesta vzhledem k anatomickým poměrům volena levá axilární artérie. U jednoho z těchto čtyř pacientů byl předchozí pokus o PTA z femorální tepny neúspěšný, u druhého se přístupem z třísla zdařila pouze PTA, nikoli implantace stentu. U všech nemocných byla provedena angiografie truncus coeliacus a arteria hepatica k ověření významnosti stenózy. Za významné bylo považováno zúžení tepny o více než 50 %.

Do odstupu arteria hepatica byl zaveden 5F sheath, který zajišťoval přístup pro zavedení dilatačního balónku a implantaci stentu.

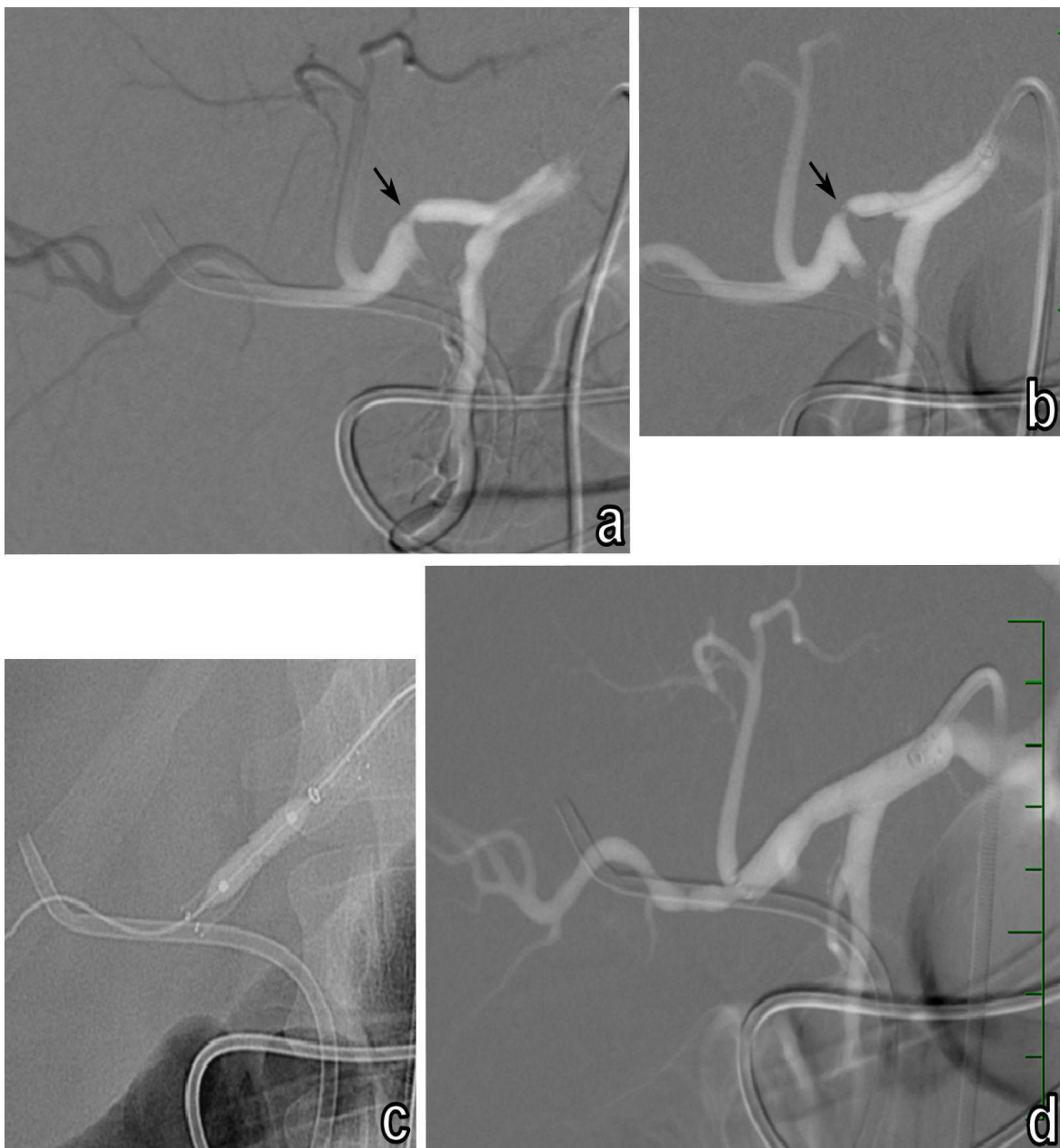
Celkem do 16 stenóz byl implantován stent (obrázek 11). Do 11 stenóz byly implantovány samoexpandibilní stenty: do pěti anastomotických zúžení Wallstent (Boston Scientific), do šesti anastomotických i neanastomotických stenóz Smart stent (Cordis). U jednoho z těchto nemocných byl implantován Smart stent do stenózy truncus coeliacus, druhý Smart stent peroperačně pro extrémní vinutí do stenózy arteria hepatica. Pětkrát byl implantován balónexpandibilní stent, vždy do krátkých stenóz. Dva krátké Express stenty (Boston Scientific) byly umístěny do proximální neanastomotické stenózy v oblasti truncus coeliacus. Do krátké stenózy v anastomóze hepatické tepny byl implantován Palmaz Genesis stent (Cordis), do dalšího krátkého anastomotického zúžení byl zaveden Palmaz Blue stent (Cordis). Do jedné anastomotické stenózy byl implantován koronární Pro-Kinetic Energy stent (Biotronic). U sedmi zúžení byla provedena jen prostá PTA bez implantace stentu (obrázek 12). U pěti nemocných jsme pro velmi výrazné vinutí jaterní tepny velmi obtížně pronikali do stenózy a zaváděli balónkový katetr, u třech byl po dilataci balónkem příznivý nález, proto jsme vzhledem k vinutí stent nezaváděli. U jednoho pacienta byla patrna disekce, implantace stentu byla však pro vinutí vyloučena. U jednoho nemocného byl stent implantován i přes výrazné vinutí pro významnou reziduální stenózu po balónkové angioplastice (obrázek 13).

Během výkonu bylo všem pacientům aplikováno 5000 jednotek heparinu, po výkonu standardně 5000 jednotek heparinu subkutánně večer a druhý den ráno. Antiagregace byla zajištěna podáním 100 mg kyseliny acetylsalicylové denně nejméně

po dobu 6 měsíců. Po skončení výkonu a odstranění katetru bylo místo vpichu ošetřeno standardní kompresí.

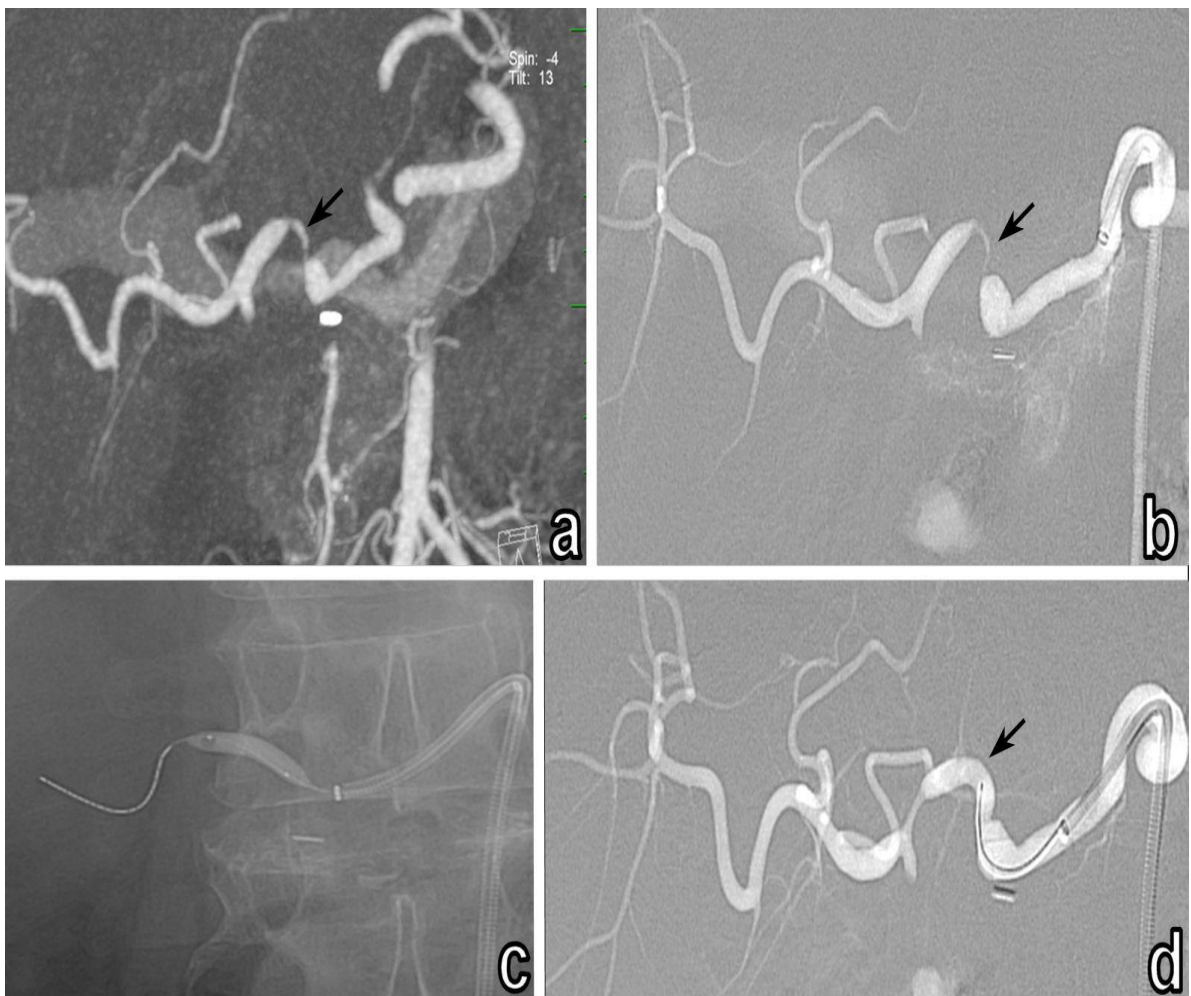
Obrázek 11:

35 letý muž měsíc po transplantaci, se stenózou žlučových cest řešenou endoskopicky. Těsná anastomotické stenóza (šipky) hepatické tepny (a, b), po předdilataci malým balónkem implantován Smart stent, balónkovým katetrem dodilatován (c). Příznivý nález po výkonu, pacient je 5 let se sonograficky dobře průchodnou tepnou štěpu.



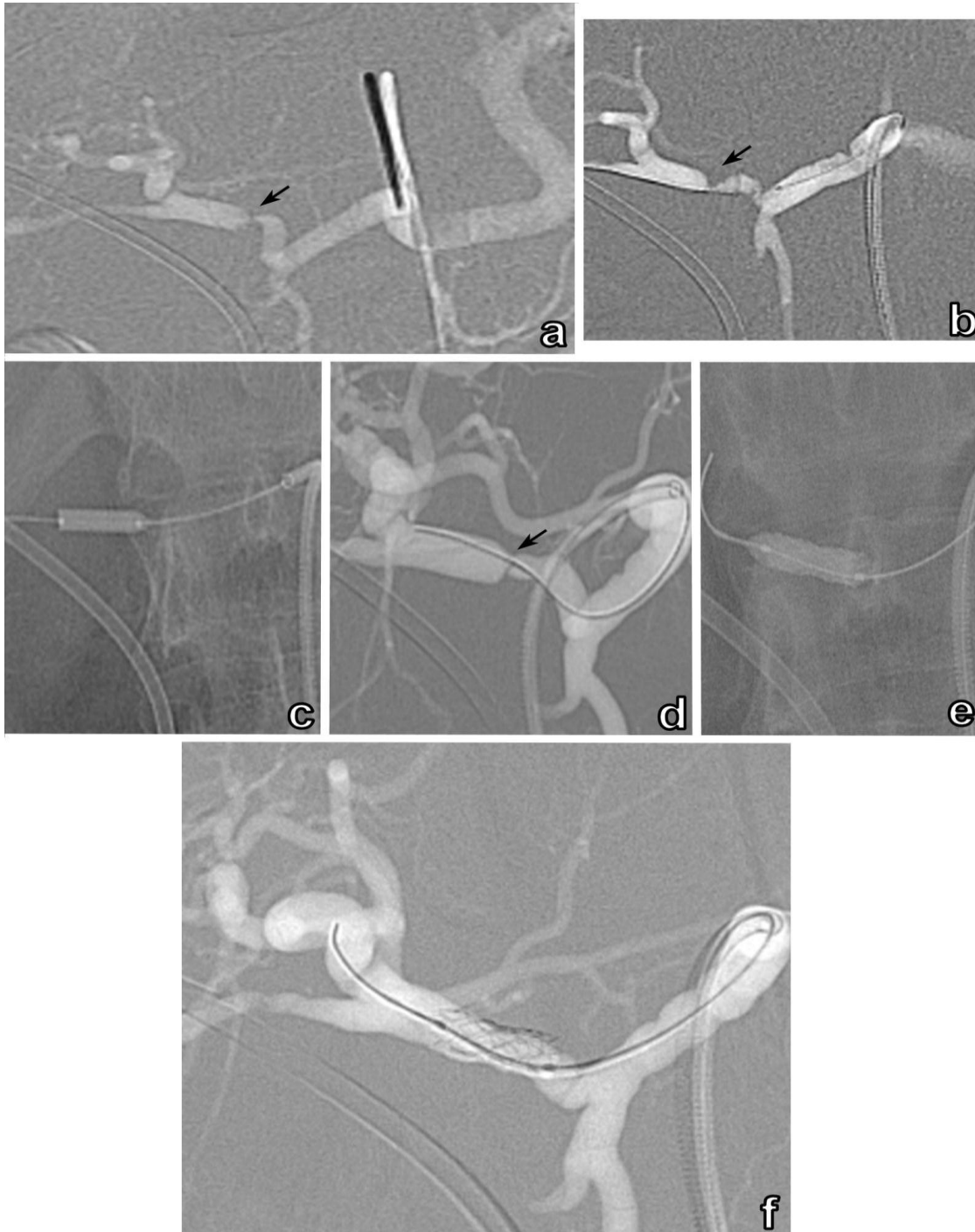
Obrázek 12:

51 letý muž 1 měsíc po transplantaci jater s asymptomatickou těsnou anastomotickou stenózou arteria hepatica (šipky) dokumentovanou na CTA (a). Byla provedena angiografie přístupem z femorální tepny (b) a vzhledem k výraznému vinutí provedena pouze dilatace balónkem bez implantace stentu (c). Přesto se objevuje spasmus v místě původně intaktní tepny, stenóza však vymizela (d). Pacient je 2,5 roku od výkonu se sonograficky dobře průchodnou hepatickou tepnou.



Obrázek 13:

50 letý muž 2 měsíce po transplantaci se stenózou žlučových cest řešenou endoskopicky a stenózou arteria hepatica (šipky) v anastomóze (a) Vzhledem k vinutí tepny dilatujeme 4 mm balónkem (b, c), pro přetrvávání významné stenózy (d) však implantujeme Palmaz Blue 5mm stent (e) s dodilatací. Příznivý nález po výkonu (f) přetrvává během sonografických kontrol 6 měsíců.





### **6.2.3. Sledování nemocných a statistické zpracování výsledků:**

Všichni nemocní byli po výkonu sledování dle standardního vyšetřovacího protokolu transplantovaných nemocných. Sledovány byly zejména hladiny jaterních enzymů, prováděny byly pravidelné ultrazvukové kontroly včetně Doppler UZ vyšetření zásobení jaterního štěpu.

Statistické zhodnocení výsledků bylo provedeno Kaplan-Meierovou křivkou kumulativního přežívání. Srovnání hladin jaterních enzymů, AST i ALT u pacientů před PTA tepny štěpu a po provedeném výkonu bylo statisticky hodnoceno Wilcoxonovým neparametrickým párovým testem.

## **6.3. Výsledky**

### **6.3.1. Technická úspěšnost výkonu a komplikace**

U všech 20 pacientů z našeho souboru (100 %) byly perkutánní intervenční výkony technicky úspěšné. Za technicky úspěšnou byla považována PTA/implantace stentu, kterou byla dosažena normalizace průsvitu léčeného úseku tepny nebo maximálně reziduální stenóza do 20 % průměru tepny. Tohoto výsledku bylo dosaženo u všech 23 léčených stenóz. Normálního průsvitu tepny bez zúžení bylo dosaženo u 16 stenóz ošetřených stentem. U sedmi zúžení léčených pouze prostou angioplastikou vymizela významná zúžení, u dvou nemocných bylo po výkonu přítomno nevýznamné reziduální zúžení maximálně do 20 % průsvitu dilatované tepny.

U jednoho nemocného došlo k disekci výrazně vinuté hepatické tepny, disekce však neomezovala krevní tok, vzhledem k vinutí tepny nebylo zavedení stentu indikováno. Při antiagregační léčbě je však i u tohoto nemocného sonograficky tepna štěpu s dobrým průtokem, vymizela i výrazná porucha prokrvení štěpu popisovaná před výkonem v histologickém obraze. U stejného pacienta došlo k rozvoji hematomu v místě vpichu v pravém třísele, v léčbě však stačil konzervativní postup s prolongovanou kompresí.

U jedné nemocné došlo po PTA k drobné embolizaci do periferie jaterní tepny, komplikace byla bez klinické odezvy. Jinou komplikaci v souvislosti s výkonem jsme u žádného pacienta nezaznamenali. K drobným komplikacím tedy v našem souboru došlo v 10 % případů, vážnější komplikace, která by ovlivnila klinický stav pacienta, se však nevyskytla.

Výsledky dokumentuje tabulka 8.

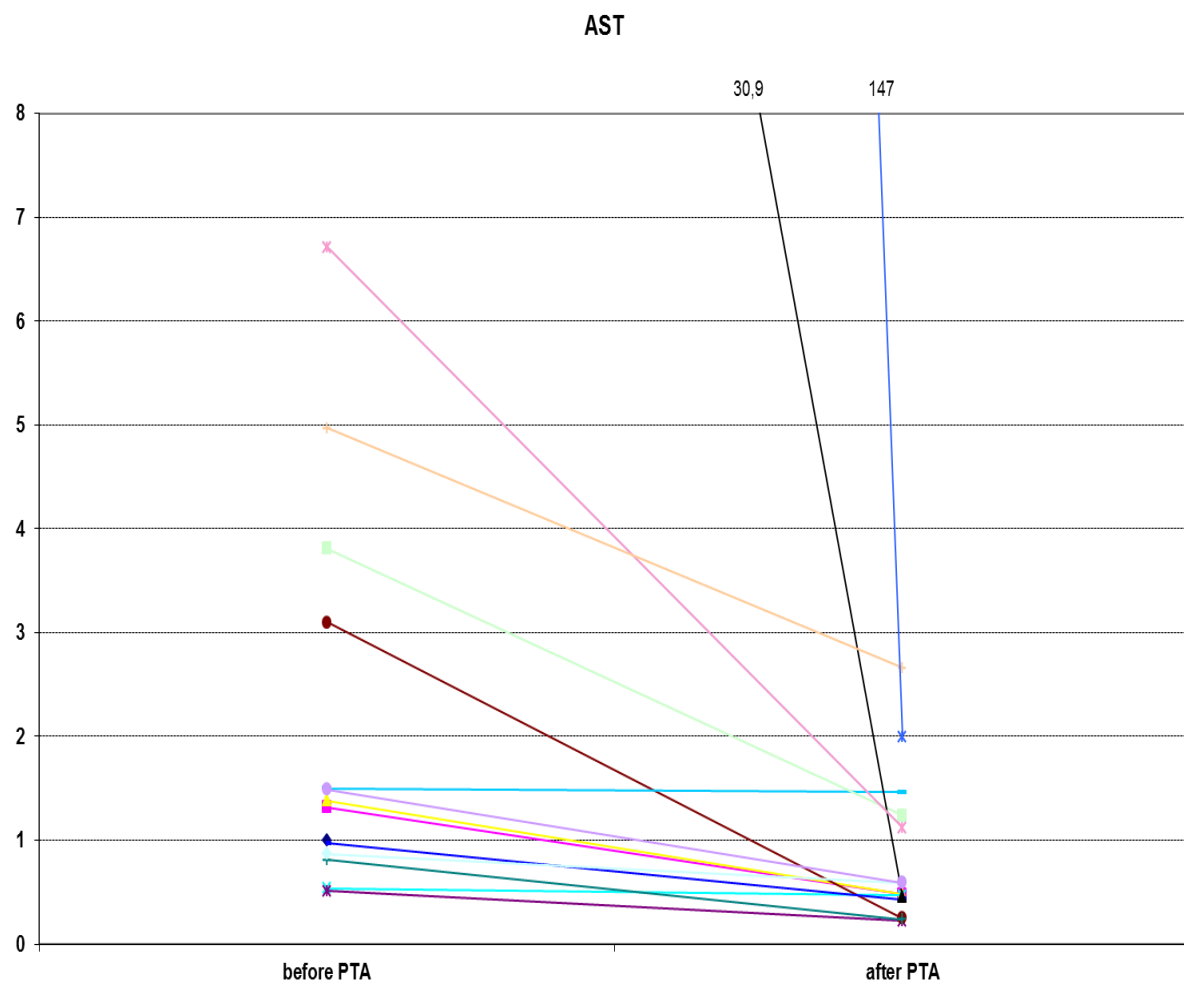
### ***6.3.2. Klinické výsledky***

Klinická úspěšnost u našich pacientů je dokumentována poklesem laboratorních hodnot zvýšených jaterních testů do měsíce po výkonu. Sledována byla hladina ALT i AST. K tomuto poklesu došlo u všech 18 symptomatických nemocných (pouze u 1 pacienta byl pokles hodnot AST jen minimální).

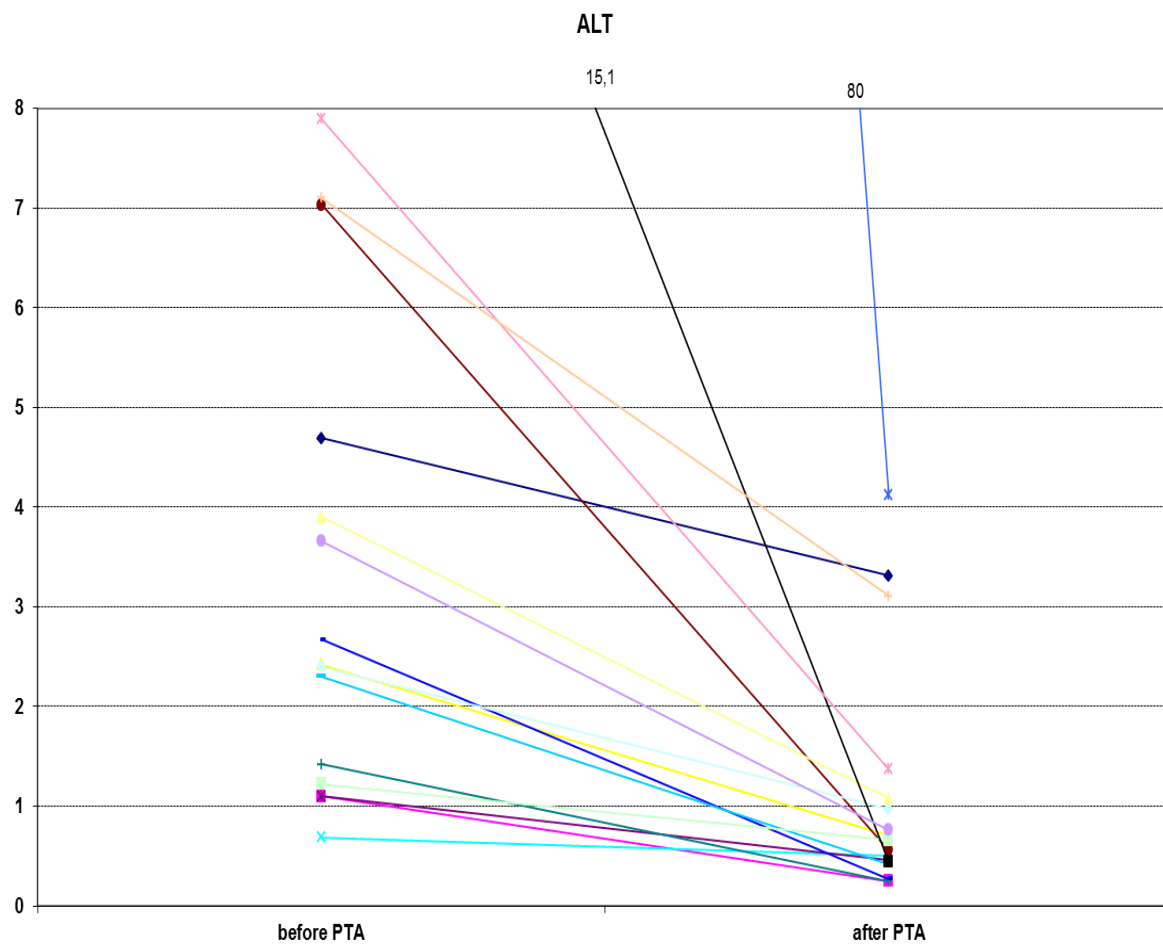
Pokles hodnot AST ukazuje graf 3, pokles hodnot ALT dokumentuje graf 4.

Hladiny AST i ALT se po výkonu statisticky významně snížily dle Wilcoxonova neparametrického párového testu na hladině významnosti  $p = 0,01$ .

Graf 3: Hladina AST před a po PTA tepny štěpu.



Graf 4: Hladina ALT před a po PTA tepny štěpu.



### **6.3.3. Dlouhodobé sledování nemocných**

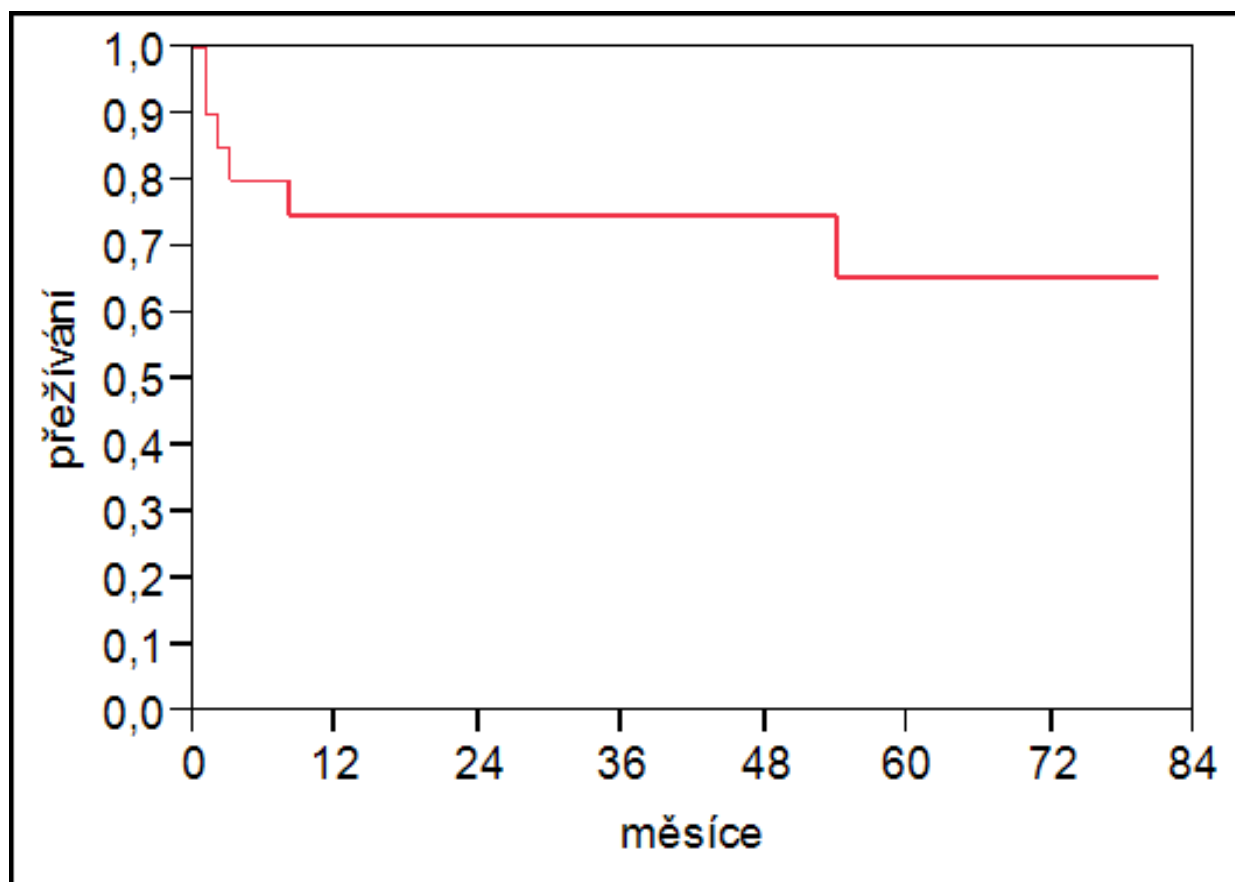
Průměrná doba sledování u našich 20 pacientů je 42,55 měsíců, tedy 3,5 roku (1–81 měsíc). Během tohoto sledování nebyla u žádného pacienta diagnostikována při pravidelných sonografických kontrolách restenóza nebo okluze léčené tepny. U jednoho nemocného došlo k uzávěru a. hepatica communis proximálně od stentu implantovaného do anastomózy; dobrá průchodnost stentu, dostatečné zásobení a normální funkce jaterního štěpu je udržována mohutným kolaterálním zásobením z a. gastroduodenalis.

Během sledování zemřelo celkem 6 pacientů, 4 z nich do tří měsíců po výkonu, který byl prováděn vždy do jednoho měsíce po transplantaci. Příčinou smrti těchto nemocných byla akutní celulární rejekce (u dvou nemocných) nebo septický šok (rovněž u dvou pacientů). Tři z těchto nemocných byli transplantováni pro akutní jaterní selhání, u jednoho se jednalo o druhou retransplantaci v krátkém časovém období. Jeden pacient zemřel 8 měsíců po výkonu pro akutní celulární rejekci, jedna nemocná 54 měsíců po výkonu pro karcinom tonsily. U jedné nemocné byla provedena retransplantace pro rekurenci základního onemocnění (hepatitidy C). Ostatní pacienti mají při dlouhodobém sledování dobrou funkci štěpu se sonograficky průchodnou tepnou štěpu.

Pokud bychom z dlouhodobého sledování vyloučili 4 nemocné, kteří zemřeli do 3 měsíců po výkonu, provedeném do jednoho měsíce po transplantaci, byla by doba sledování ostatních 16 pacientů 48 měsíců, tedy 4 roky.

Přežívání pacientů bez známek recidivy tepenné stenózy ukazuje kumulativní křivka dle Kaplan-Meiera (graf 5).

Graf 5: Kumulativní křivka přežívání dle Kaplan-Meiera (n=20):



## 6.4. Diskuse

### 6.4.1. Indikace k perkutánní léčbě stenóz jaterní tepny

PTA/stent je dnes metodou volby v terapii stenóz jaterní tepny štěpu, chirurgická léčba, která byla dříve obvyklá, má být vyhrazena jen pro neúspěch a komplikace PTA. Cílem angioplastiky jaterní tepny je zlepšení funkce jaterního štěpu a prevence trombózy tepny. Nejvhodnější k perkutánní intervenci jsou jednoduché stenózy bez kinkingu a většího vinutí přístupové tepny.<sup>79</sup>

U většiny nemocných se stenóza tepny štěpu projeví zhoršením jaterních funkcí, indikace k léčbě je u těchto nemocných jasná. Existuje však skupina nejméně 20 % pacientů, kteří jsou asymptomaticí, stenóza hepatické tepny je diagnostikována při

pravidelných sonografických kontrolách, nemocní mají jaterní testy (ALT, AST) v mezích normy. Saad udává, že neléčená stenóza až v 65 % během 6 měsíců vyústí v trombózu, zatímco u pacientů s úspěšně provedenou angioplastikou jaterní tepny je trombóza nalezena do 6 měsíců jen u 19 % pacientů.<sup>72</sup> Tento fakt opravňuje k provedení PTA i u skupiny nemocných bez příznaků stenózy tepny štěpu. V našem souboru byla technicky úspěšná angioplastika provedena u dvou asymptomatických pacientů s prokázanou těsnou stenózou jaterní tepny. Oproti tomu nebyla na našem pracovišti indikována angioplastika tepny štěpu u ojedinělých nemocných s málo významnou stenózou (60 %), která byla nepříznivě anatomicky lokalizována v extrémním vinutí tepny. Vzhledem k tomu, že nemocní byli v době stanovení diagnózy asymptomatictí, domnívali jsme se, že riziko komplikací výkonu v tomto případě překračuje jeho benefit. Nemocní jsou pravidelně sonograficky i laboratorně sledováni.

Vzhledem k riziku ruptury anastomózy nemá být angioplastika jaterní tepny prováděna dříve než za tři týdny po transplantaci, nikdy ne dříve než za 7 dní.<sup>72,73</sup> V našem souboru jsme jedenkrát prováděli PTA s implantací stentu za 3 dny po transplantaci, jednalo se ale o těsnou stenózu v odstupu truncus coeliacus, tedy v oblasti, kde nebylo operováno.

Vícečetné stenózy nepředstavují kontraindikaci PTA.<sup>75</sup> V našem souboru nemocných byli tři pacienti, kterým byly úspěšně léčeny vždy dvě stenózy. U dvou z nich byly stenózy lokalizovány v anastomóze a na dárcovské tepně, u jednoho na truncus coeliacus a dárcovské tepně. Jedna ze stenóz na dárcovské tepně se objevila s odstupem 4 měsíců od angioplastiky anastomózy.

#### **6.4.2. PTA a funkce transplantovaných jater**

Většina autorů udává, že léčba stenózy tepny štěpu před rozvojem biliární nekrózy má vliv na klinické výsledky výkonu.<sup>72,88,89</sup> PTA je indikována, pokud není přítomno rozsáhlé ireversibilní poškození jaterního parenchymu. Orons udává, že špatné jaterní funkce jsou špatným prognostickým znamením pro úspěšnost PTA.<sup>90</sup> Naproti tomu jsou publikovány soubory nemocných, které prokazují nejen zlepšení jaterních testů, ale i resorpci intrahepatických kolekcí tekutin po úspěšné angioplastice jaterní tepny.<sup>89,91,92</sup> V souboru našich pacientů byl prokázán statisticky významný pokles AST i ALT za

měsíc po úspěšně provedené angioplastice (s výjimkou nemocných, kteří byli před výkonem asymptomaticí).

Zlepšení jaterních funkcí, vyjádřených tímto poklesem jaterních enzymů, pravděpodobně nebylo pouze výsledkem angioplastiky, neboť pacienti byli současně intenzivně léčeni hepatoprotektivními léky. Domníváme se však, že při poklesu jak ALT, tak AST u všech pacientů po PTA je efekt této metody zřetelný.

Pokud je u pacientů se stenózou jaterní tepny zároveň prokázáno postižení žlučových cest (biliární stenóza nebo leak), je nutné současně léčit i tuto potransplantační komplikaci. V našem souboru nemocných bylo postižení žlučových cest nalezeno u 9 z 20 pacientů (45 %). U všech nemocných bylo léčeno endoskopicky nebo perkutánně.

#### **6.4.3. PTA /stent v léčbě stenóz jaterní tepny**

Technická úspěšnost angioplastiky hepatické tepny bývá uváděna mezi 80 a 90 %.<sup>72</sup> Příčinou neúspěchu je většinou nemožnost zavést balónkový katetr nebo stent do oblasti stenózy pro vinutí nebo spasmus léčené tepny. Tato příčina je udávána až v 80 % případů neúspěšných PTA. V našem souboru bylo 7 těsných stenóz výrazně vinutých tepen léčeno pouze balónkovou angioplastikou bez implantace stentu. U tří pacientů bylo k dosažení stenózy nutno použít přístup z arteria axilaris. Všechny 7 výkonů bylo technicky i klinicky úspěšných. Implantace stentu v těchto případech představovala vyšší riziko možných periprocedurálních komplikací. U dalšího nemocného byl stent do intrahepatické stenózy vinuté tepny, která byla pro chirurga obtížně přístupná, implantován peroperačně rovněž s dobrým klinickým efektem.

Nejčastější z periprocedurálních komplikací, které jsou udávány v 7–10 % případů,<sup>72,79</sup> je disekce. V našem souboru nemocných k ní došlo u 1 pacienta (5 %) s výrazným vinutím tepen. Disekce nebyla pro krevní proud limitující, byla řešena konzervativně antikoagulační léčbou. Jinou periprocedurální komplikaci jsme v našem souboru nezaznamenali.



Ve vinutých tepnách jsou časté spasmy, vyskytly se i v našem souboru, ale nepovažovali jsme je za komplikaci, dařilo se je odstranit nebo alespoň výrazně zmírnit podáním nitroglycerinu.

Z literárních údajů rovněž vyplývá, že téměř všechny komplikace vzniklé s časovým odstupem od výkonu, které vedou k restenóze nebo uzávěru hepatické tepny, vznikají do 6 měsíců od provedené angioplastiky.<sup>72</sup> Restenózy ve stentu jsou uváděny až ve 25 % případů.<sup>73,82</sup> V našem souboru pacientů se ve sledovaném období žádné pozdní komplikace nevyskytly.

Saad uvádí, že technické výsledky závisí na zkušenosti operátora.<sup>79</sup> Na pracovištích, na kterých bylo provedeno alespoň 30 angioplastik jaterní tepny je technická úspěšnost více než 90 % a procento periprocedurálních komplikací klesá pod 5 %.<sup>79</sup> Tento fakt souvisí pravděpodobně nejen s technickým provedením výkonu, ale i s pečlivě uváženou indikací (odmítnutím vysoce rizikových výkonů).<sup>79</sup> S těmito údaji jsou v souladu i výsledky našeho souboru nemocných. Žádný z našich pacientů indikovaných k PTA neměl diagnostikován kinking tepny štěpu, u velmi vinutých tepen s málo významnou stenózou jsme výkon neindikovali a v těsné stenóze výrazně vinutých tepen provedli pouze PTA bez implantace stentu.

V literatuře jsou většinou publikovány menší soubory nemocných (25–30 pacientů), často velmi různorodé (dětští i dospělí pacienti, transplantace od žijících i zemřelých dárců). Jednotný postup není dán ani v indikacích pacientů k léčbě, ani v provedení výkonu (je prováděna PTA samotná nebo s implantací různých typů stentů).

Ueno prezentuje 26 dospělých pacientů s primoimplantací koronárního stentu, restenóza se objevila u 25 % z nich.<sup>75</sup> Boyvat provedl perkutánní angioplastiku u 20 dětských i dospělých pacientů pro stenózu i trombózu tepny štěpu s implantací různých typů stentů při reziduální stenóze pro balónkové dilataci. Výkon byl u 5 z 9 pacientů, u kterých byla PTA prováděna do 7 dnů od transplantace, komplikován rupturou tepny (ve 4 případech řešenou implantací pokrytého stentu).<sup>73</sup> Kodama publikuje soubor 18 pacientů po transplantaci jater od živých dárců s 94,4 % technickou úspěšností prosté angioplastiky, rekurence stenózy se objevila ve 33,3 %.<sup>93</sup> Maruzzelli prezentuje výsledky 25 dětských i dospělých pacientů léčených prostou angioplastikou i implantací stentu s technickou úspěšností 96 % a Kaplan-Meierovou křivkou primární průchodnosti v 1 a 2 letech 77 %.<sup>94</sup> Chen publikuje výsledky implantace stentu u 20

dospělých pacientů: dosáhl technické úspěšnosti 100 %, primární průchodnost v 1 roce byla 79 %.<sup>95</sup>

U angioplastik stenóz koronárních tepen u pacientů po transplantaci srdce jsou prokázány lepší výsledky s implantací stentů než při provedení pouze balónkové angioplastiky.<sup>96</sup> Udává se, že vaskulopatie srdečního štěpu může být imunologické povahy, v patogenezi hepatické stenózy se může uplatňovat i rejekce (její povaha je však spíše multifaktoriální) a proto byl tento model aplikován na tepnu jaterního štěpu. Do stenóz arteria hepatica se začaly implantovat flexibilní koronární stenty.

Dlouhodobé výsledky u větších souborů nemocných však nejsou známy. Huang publikuje soubor 14 pacientů s technickou úspěšností implantace koronárních stentů 100 %, průchodnost v jednom roce však byla jen 45 %.<sup>97</sup> Koronární stenty mají dobrou radiální sílu a jsou flexibilní, proto je jejich implantace schůdnější i do vinutých tepen. Mezi jednotlivými typy koronárních stentů nebyly shledány žádné podstatné rozdíly.<sup>97</sup> S použitím těchto stentů lze tedy dosáhnout vysoké technické úspěšnosti, problémem však zůstává velké procento restenóz. U asymptomatických stenóz (u pacientů s normálními hladinami jaterních enzymů), zejména u těch, které vznikly později po transplantaci a nejsou těsné, je tedy pravděpodobně vhodné zvážit sledování pacienta při konzervativní léčbě.

Denys publikuje soubor 13 nemocných s implantací koronárních stentů do stenózy hepatické tepny. Rozdíly nenachází v NIR stentu (Boston Scientific) a AVE stentu (Medtronic), nedoporučuje však implantaci Gianturco-Roubin koronárního stentu (Cook), který má malou radiální sílu. Primární průchodnost stentu v jednom roce udává 53 %.<sup>98</sup>

Z literárních údajů není znám efekt úspěšné PTA na morbiditu nemocných a přežití štěpu.<sup>94</sup>

#### **6.4.4. Perkutánní řešení žilních komplikací**

Endovaskulární techniky jsou indikovány i k léčbě těchto nepříliš častých cévních komplikací po transplantaci jater.

K léčbě stenóz dolní duté žíly se používají balónky velkých rozměrů, popisovány jsou i simultánní insuflace dvou balónek. Rezistentní stenózy nebo stenózy s recoilem jsou léčeny stenty. Stenózy jaterních žil jsou diagnostikovány především u pacientů po transplantaci od žijícího dárce, metodou volby je PTA, většinou je doporučován transjugulární přístup.<sup>99</sup> Je popisován i perkutánní přístup transhepaticky.<sup>100</sup>

K léčbě stenóz portální žíly je nejčastěji používán transhepatický přístup, možný je i přístup transjugulární. Provádí se PTA velkými balónky, při rezistentní stenóze s implantací stentu. Intraparenchymální trakt může být embolizován gelatinovou pěnou.<sup>99</sup>

Ve sledovaném období jsme na našem pracovišti provedli perkutánní intervence u dvou nemocných s žilními komplikacemi po transplantaci jater, které nebyly zařazeny do výše uvedeného souboru (zařazeni byli jen nemocní se stenózou jaterní tepny).

První nemocnou byla pacientka se stenózou dolní duté žíly, která se projevila klinicky otoky dolní poloviny těla. Do stenózy byl implantován Gianturco Z stent (Cook). Nemocná je 10 let po implantaci v dobrém klinickém stavu, se sonograficky volně průchodným stentem a dobrou funkcí štěpu.

Druhým pacientem byl nemocný se stenózou portální žíly, která se projevila zhoršením jaterních funkcí a známkami portální hypertenze. Provedli jsme u něj PTA s implantací Wallstentu (Boston Scientific) perkutánním přístupem s dobrým klinickým efektem, nemocný byl bez příznaků 18 měsíců po výkonu, zemřel na rekurenci základního onemocnění.

## 6.5. Závěr

Nejčastější z cévních komplikací po transplantaci jater je postižení jaterní tepny. Perkutánní transluminální angioplastika, většinou s implantací stentu, je metodou volby v léčbě stenózy tepny štěpu. Má nízký počet komplikací, vysokou technickou úspěšnost a dobré dlouhodobé výsledky. Při lokalizaci stenózy ve vinutých tepnách je vhodné provedení angioplastiky bez implantace stentu. Klinický úspěch výkonu je následován statisticky významným poklesem jaterních enzymů, což je známkou zlepšených jaterních funkcí.

## 7. Celkový závěr práce

---

Metody intervenční radiologie mají v současné době v programu transplantace jater nezastupitelnou úlohu. Hlavní předností perkutánních technik je minimální invazivita, při dodržení indikačních kritérií a kontraindikací malý počet komplikací a příznivé dlouhodobé klinické výsledky. Moderní zobrazovací metody zásadním způsobem přispívají ke stanovení diagnózy a zobrazením anatomických struktur umožňují bezpečné provedení intervenčního výkonu.

Metodou volby je PTA/stent v léčbě některých cévních komplikací po transplantaci jater, nejčastěji stenóz arteria hepatica, ale i méně častých stenóz dolní duté žíly nebo portální žíly. Klinická úspěšnost angioplastiky jaterní tepny je dokumentována statisticky významným poklesem hodnot jaterních enzymů AST a ALT po léčbě.

Při léčbě biliárních komplikací je dilatace stenóz žlučových cest a dlouhodobá zevně-vnitřní drenáž indikována v případě neschůdné nebo neúspěšné endoskopické léčby. Manometrický perfúzní zátěžový test je objektivním ukazatelem úspěšnosti léčby a možnosti jejího ukončení.

Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu u pacientů indikovaných k transplantaci jater přispívá k překlenutí doby na čekací listině bez progresu nádoru a ke snížení počtu rekurencí tumoru po transplantaci. DEB TACE s aplikací DC Bead 100-300  $\mu\text{m}$  při superselektivní katetrizaci je schopna dosáhnout téměř kompletní až kompletní nekrózy tumoru (nejméně 90 %) u statisticky významně vyššího počtu nemocných než při použití větších částic při hodnocení z histopatologického vyšetření explantátu jater.



## 8. Souhrn

---

### ***Cíl:***

Zhodnotit úlohu intervenční radiologie v programu transplantace jater na základě prezentace našich zkušeností, technických a dlouhodobých klinických výsledků chemoembolizace HCC u pacientů před transplantací jater a perkutánní léčby některých biliárních a cévních komplikací po transplantaci jater.

### ***Metoda:***

Dvacet pět pacientů (17 mužů, 8 žen, průměrný věk 57,76 let) s hepatocelulárním karcinomem bylo indikováno k TACE před transplantací jater v letech 2008 až 2012. Chemoembolizace byla provedena u 23 pacientů, z toho 7x c-TACE v roce 2008 a 16x DEB TACE v následujících letech.

Třicet pacientů (13 mužů, 17 žen, průměrný věk 46,4 let) se strikturou žlučových cest po transplantaci jater a s nemožností endoskopického přístupu bylo v letech 1996 až 2010 léčeno perkutánní balónkovou dilatací a dlouhodobou zevně-vnitřní drenáží.

Dvaceti nemocným (13 mužů, 7 žen, průměrný věk 45,25 let) po transplantaci jater se stenózou tepny štěpu byla provedena PTA/stent v letech 1996 až 2011. U 16 pacientů byl implantován stent, u 7 nemocných, u kterých byla hepatická tepna výrazně vinutá, byla provedena pouze prostá angioplastika.

### ***Výsledky:***

Transplantace jater byla provedena 20 pacientům po TACE. Jeden nemocný byl vyřazen z čekací listiny pro progresi nádoru (4,5 %), u 2 pacientů (10 %) došlo k rekurenci tumoru během průměrné doby sledování 19,25 měsíců. Při histopatologickém vyšetření explantátů jater byla nalezena kompletní nekróza tumoru ve 100 % při aplikaci DC Bead 100–300  $\mu\text{m}$ .

U pacientů se strikturou žlučových cest bylo technického úspěchu dosaženo u 27 nemocných (90 %), došlo ke dvěma komplikacím (6,3 %). Dlouhodobé klinické úspěšnosti bez klinických, laboratorních nebo sonografických známek restenózy bylo dosaženo u 22 nemocných (73,3 %) během průměrné doby sledování 5,8 let. Biliární manometrický test může být použit k objektivizaci a ukončení úspěšné léčby.

U všech pacientů se stenózou hepatické tepny byla léčba (PTA/stent) technicky úspěšná. U všech pacientů došlo k poklesu zvýšených hladin jaterních enzymů.

Během sledování 42,55 měsíců nebyla prokázána žádná restenóza.

***Závěr:***

Perkutánní intervenční metody jsou bezpečnou léčbou u pacientů v programu transplantace jater s vysokou technickou úspěšností a dobrými klinickými výsledky.



# 9. Summary

---

## ***Purpose:***

This study was designed to evaluate the role of interventional radiology in liver transplantation programme. The aim is to present our experience, technical outcomes and long-term clinical results with chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients before liver transplantation and with percutaneous treatment of vascular and biliary complication after orthotopic liver transplantation.

## ***Methods:***

Twenty five patients (17 men, 8 women, mean age 57.76 years) with HCC were scheduled for TACE prior to liver transplantation from 2008 to 2012. Twenty three procedures were performed, 7 c-TACE in 2008 and 16 DEB TACE in next years.

Thirty patients (13 men, 17 women, mean age 46.4 years) with biliary strictures after liver transplantation without endoscopic access possibility were treated with balloon dilatation and biliary duct drainage from 1996 and 2010.

Twenty patients (13 men, 7 women, mean age 45.25 years) were treated with PTA/stent due to hepatic artery stenosis after liver transplantation between 1996 and 2011. Stents were placed to the hepatic/celiac artery in 16 PTAs, balloon dilatation alone was performed in 7 stenosis due to tortuosity of the vessel.

## ***Results:***

Liver transplantation was performed to 20 patients after TACE. Only one patient (4.5 %) was excluded from waiting list due to tumour progression, in 2 patients (10 %) tumour recurrence occurred during the mean follow-up 19.25 months. Complete necrosis of HCC in histopathologic evaluation of explanted liver was achieved in 100 % after DEB TACE with DC Bead 100–300 µm.

Technical success was achieved in 27 patients with biliary strictures (90 %), we experienced two complications (6.3 %). Long-term clinical success, defined as the absence of clinical, laboratory or sonographic signs of stricture recurrence was achieved in 22 patients (73.3 %) for a mean follow-up of 5.8 years. Biliary manometry can be used as objective test of successful treatment.

Technical success was achieved in all patients with hepatic artery stenosis treated with PTA/stent. In all patients, elevated liver enzyme levels improved after treatment. No restenosis was found during a mean follow-up of 42.55 months.

***Conclusions:***

Percutaneous treatment is a safe method with a high technical success rate and good clinical results in patients in liver transplantation programme.

# 10. Použitá literatura

---

1. Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Tex Heart Inst J.* 2001; 28(1):28-38.
2. Trunečka P, Adamec M. *Transplantace jater.* Karolinum Praha 2009; 39-194
3. López-Benítez R, Barragán-Campos HM, Richter GM, et al. Interventional radiologic procedures in the treatment of complications after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2009 Dec;23 Suppl 21:92-101.
4. Miraglia R, Maruzelli L, Caruso S., et al. Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009 Feb 14;15(6):684-693.
5. Caruso S, Miraglia R, Maruzzelli L, et al. Imaging in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 14;15(6):675-83.
6. Saad WEA, Lin E, Ormanoski M, et al. Noninvasive imaging of liver transplant complications. *Tech Vasc Interventional Rad* 2007; 10:191-206.
7. Llovet JM, Ducreux M. EASL-EORTC Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 908-943.
8. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012 Mar 31;379(9822):1245-55.
9. Petruželka L. Celosvětový výskyt a etiologie hepatocelulárního karcinomu a perspektivy jeho léčby. *Hepatocelulární karcinom. Sborník č.1, duben 2011: 2-3*
10. Lachenmayer A, Alsinet C, Chang ChY, Llovet JM. Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010 Jul;42 Suppl 3: 64-72
11. Worns MA, Galle PR. Future perspectives in hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2010 Jul;42 Suppl 3: 302-9
12. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma liver transplantation 2004; 2 (10): 115-120
13. Bruix J., Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.

15. Wang Y, Chen Y, Ge N et al. Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (11): 3540-6
16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J med* 1996; 334:693-699
17. Yao FY, Ferrell L, Bass NM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403
18. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.
19. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 765-774.
20. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead *Expert Rev. Anticancer ther.* 2008; 8 (10): 1643-1650
21. De Cecco CN, Ferrari R, Rengo M, et al. Anatomic variations of the hepatic arteries in 250 patients studied with 64-row CT angiography. *Eur Radiol* 2009; 19: 2765-2770.
22. Golzarian J, Sun S, Sharafuddin MJ. *Vascular Embolotherapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; 129-140
23. Addario L, Di Costanzo GG, Tritto G et al. Fatal ischemic acute pancreatitis complicating trans-catheter arterial embolization of small hepatocellular carcinoma: Do the risk outweigh the benefits? *Journal of Hepatology* 2008; 49: 149-152.
24. Pijl ME, Pattynama PM, van Hoek B: Liver rupture after transcatheter arterial chemoembolization of a giant hepatocellular carcinoma. *JVIR* 1999; 10: 895-897.
25. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30 (1): 52-60
26. Xu X, Hong Ke Q, Shao Z et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2009; 54:0385-388.

27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
28. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (3): 541-51
29. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (1): 41-52
30. Burrel M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56 (6): 1330-5
31. Grosso M, Vignali C, Quareti P et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 1141-1149.
32. Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S et al. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (3): 532-40
33. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T., Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. An evidence-based analysis. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 2644-2650.
34. Belghiti J, Carr BI, Greig PD, et al. Treatment before liver transplantation for HCC. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15 (4): 993-1000
35. Kim DJ, Choi MS, Lee JH, et al. Milan criteria are useful predictors for favorable outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43):6992-6997
36. Seehofer D, Nebrig M, Denecke T et. al. Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A retrospective analysis. *Clin Transplant* 2012; 26 (5): 764-74

37. Millonig G, Graziadei IW, Freund et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation* 2007; 13: 272-279.
38. Majno P, Giosta E, Morel P et al. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 134-143.
39. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP investigators study group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 378-390.
40. Vilanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426.
41. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile duct. *Ann Surg.* 1976; 184: 605-9.
42. Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30):3725-3733.
43. Gunawansa N, McCall JL, Holden A, et al. Biliary complications following orthotopic liver transplantation: a 10-year audit. *HPB* 2011; 13: 391-399.
44. Hung H, Chen TS, et al. Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage is an effective rescue therapy for biliary complications in liver transplant recipients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Chin Med Assoc* 2009; 72 (8): 395-401.
45. Ostroff JV. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterology + Hepatology* 2010; 6 (4): 264-272.
46. Ryu CHH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut and Liver* 2011; 5 (2): 133-142.
47. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver transplantation* 2008; 14: 759-769.
48. Sibuleski L, Nguyen JH. Update on biliary strictures in liver transplants. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1760-1764.
49. Baccarani U, Adani GL, et al. Steatosis of the graft is a risk factor for posttransplantation biliary complications, *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 1313-1315.

50. Saad WEA. Percutaneous management of postoperative anastomotic biliary strictures. *Tech Vasc Interventional Rad* 2008; 11: 143-153.
51. Buck DG, Zajko AB. Biliary complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interventional Rad* 2008; 11: 51-59.
52. Van Sonnenberg E, Ferrucci JT, Neff CC et al. Biliary pressure: manometric and perfusion studies at percutaneous transhepatic cholangiography and percutaneous biliary drainage. *Radiology* 1983; 148: 41-50.
53. Savader SJ, Cameron JL, Pitt HA et al. Biliary manometry versus clinical trial: value as predictors of success after treatment of biliary tract strictures. *J Vasc Intervent Radiol* 1994; 5 (5): 757-63.
54. Thomas RP, Köcher M, Černá M, et al. Biliary manometric perfusion test in the evaluation of benign biliary stricture fragment – a case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008; 152(2): 293-297.
55. Thomas RP, Köcher M, Černá et al. Is the biliary manometric perfusion test effective in the evaluation of balloon dilatation treatment success of benign biliary strictures? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153 (2): 153-156.
56. Martins FP, Phillips M, Gaidhane MR et al. Biliary leak in post-liver-transplant patients: is there any place for metal stent? *HPB Surg* 2012; e-pub 2012 May
57. Kim JH, Ko GJ, Sung KB et al. Bile leak following living donor liver transplantation: clinical efficacy of percutaneous transhepatic treatment. *Liver Transplantation* 2008; 14: 1142-1149.
58. Righi D, Franchello A, Ricchiuti A et al. Safety and efficacy of the percutaneous treatment of bile leaks in hepaticojejunostomy or split-liver transplantation without dilatation of the biliary tree. *Liver Transplantation* 2008; 14: 611-615.
59. Righi D, Cesarani F, et al. Role of interventional radiology in the treatment of biliary strictures following orthotopic liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 30-35.
60. Zhao DB, Shan H, et al. Role of interventional therapy in hepatic artery stenosis and non-anastomotic bile duct stricture after orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (22): 3128-3132.
61. Weber A, Prinz Ch, et al. Long-term outcome of endoscopic and/or percutaneous

- transhepatic therapy in patients with biliary stricture after orthotopic liver transplantation. *J. Gastroenterol* 2009; 44:1195-1202.
62. Roumilhac D, Poyet G, et al. Long-term results of percutaneous management for anastomotic biliary stricture after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 394-400.
  63. Sung RS, Campbell DA, Rudich SM et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 110-115.
  64. Piardi T, Greget M, Audet M. et al. Biliary strictures after liver transplantation: Is percutaneous treatment indicated? *Ann Transplant* 2011; 16:5-13.
  65. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8 (7). 575-581.
  66. Haskal ZJ, Brown RS. role of biliary stress manometry after biliary stricture dilation in living donor liver transplant recipients. *J Vasc Intervent Radiol* 2008; 19: 216-219.
  67. Černá M, Thomas RP, Köcher M. et al. Manometric perfusion test in biliary strictures treatment. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (117): 1354-8.
  68. Savader SJ, Cameron JL, Lillemoie KD et al. The biliary manometric perfusion test and clinical trial- long-term productive value of success after treatment of bile duct strictures: ten-year experience. *J Vasc Intervent Radiol* 1998; 9 (6): 976-85.
  69. Thethy S, Thompson BNJ, Pleas H et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 647-653.
  70. Choo SV, Shin SV, Do YS et al. The balloon dilatation and large profile catheter maintenance method for the management of the bile duct stricture following liver transplantation. *Korean J Radiol* 2006; 7: 41-49.
  71. Da Silva RF, Raphe R, Felício HC, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of the hepatic artery stenosis after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 805-807.
  72. Saad WEA. Management of hepatic artery steno-occlusive complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interventional Rad* 2007; 10:207-220.
  73. Boyvat F, Aytakin C, Harman A, et al. Endovascular stent placement in patients with hepatic artery stenoses or thromboses after liver transplant. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 22-26.



74. Miraglia R, Maruzelli L, Caruso S et al. Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 684-693.
75. Ueno T, Jones G, Martin A, et al. Clinical outcomes from hepatic artery stenting in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 422-427.
76. Yang Y, Hua L, Bin-sheng FU, et al. Hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation: interventional treatment or retransplantation? *Chin Med J* 2008; 121(20): 1997-2000.
77. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC et al. Celiac axis compression syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1438-1439.
78. Fukuzawa K, Schwartz ME, Katz E et al. The arcuate ligament syndrome in liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 223-224.
79. Saad WEA, Davies MG, Sahler LG et al. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Intervent Radiol* 2005; 16: 795-805.
80. Saad WEA, Davies MG, Saad NEA, et al. Trans-catheter thrombolysis of thrombosed hepatic arteries in liver transplant recipients: predictors of definitive endoluminal success and the role of pre-operative thrombolysis. *Vasc Endovasc Surg* 2007; 41: 19-26.
81. Orons PD, Sheng R, Zajko AB. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *AJR* 1995;165: 1145-1149..
82. Cheng YF, Chen CL, Chen YS et al. Interventional radiology in the treatment of post-liver transplant complications. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 2196-2197.
83. Hoffer FA, Littlewood Teele R, Lillehei CW, Vacanti JP. Infected bilomas and hepatic artery thrombosis in infant recipients of liver transplants. *Radiology* 1988; 169: 435-438.
84. Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 746-757.
85. Wozney P, Zajko AB, Bron KM et al. Vascular complications after liver transplantation. A 5-year experience. *AJR* 1986; 147: 657-663.

86. Grodzicky M, Anysz-Grodzicka A., Remiszewski P et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 3039-3042.
87. Marshall MM, Muiesan P, Srinivasan P et al. Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: Incidence, presenting features and management. *Clin Radiol.* 2001; 56: 579-587.
88. Abassoglu o, Levy MF, Vodapally MS et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation – incidence, presentation, treatment and long term outcome. *Transplantation* 1997; 63: 250-255.
89. Mondragon RS, Karani JB, Heaton ND et al. The use of percutaneous transluminal angioplasty in hepatic artery stenosis after transplantation. *Transplantation* 1994; 57 (2): 228-231.
90. Orons PD, Zajko AB, Bron KM et al. Hepatic artery angioplasty after liver transplantation: experience in 21 allografts. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 523-529.
91. Raby N, Karoni J, Thomas S et al. Stenoses of vascular anastomoses after hepatic transplantation: treatment with balloon angioplasty. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 167-171.
92. Castaneda F, Samuel KS, Hunter DW et al. Reversible hepatic transplant ischemia: case report and review of the literature. *Cardiovasc Interv Radiol* 1990; 13: 88-90.
93. Kodama Y, Sakuhara Y, Abo D et al. Percutaneous transluminal angioplasty for hepatic artery stenosis after living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12: 465-469.
94. Maruzzeli I, Miraglia R, Caruso S, et al. Percutaneous endovascular treatment of hepatic artery stenosis in adult and pediatric patients after liver transplantation. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010; 33: 1111-1119.
95. Chen GH, Wang GY, Yang HL et al. Single-center experience of therapeutic management of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation. *Eur Surg Res* 2009; 42: 21-27.
96. Heublein B, Pethig K, Maass C et al. Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease. *Am Heart J* 1997; 134 (5): 930-938.
97. Huang M, Shan H, Jiang Z et al. The use of coronary stent in hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation. *European Journal of Radiology* 2006; 60: 425-430.

98. Denys AL, Qanadli SD, Durand F et al. Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. *AJR* 2002; 178: 1175-1177.
99. Amesur NB, Zajko AB. Interventional radiology in liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12: 330-351.
100. Kubo T, Shibata T, Itoh K et al. Outcome of percutaneous transhepatic venoplasty for hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation. *Radiology* 2006; 239 (1): 285-290.