

Transplantace jater – vývoj indikací v poslední dekádě

Pavel Trunečka

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Souhrn

Správná indikace je jedním z klíčových předpokladů úspěchu transplantační léčby a je též významným regulátorem řešení nepoměru mezi potřebou transplantace a reálnou kapacitou transplantačního programu. Pro zařazení na čekací listinu je rozhodujícím faktorem pravděpodobnost dosažení benefitu, který může transplantace jater průměrnému kandidátovi poskytnout. Velikost minimálního akceptovatelného benefitu je dána především dynamikou čekací listiny, většina programů pracuje s 50% pravděpodobností 5letého přežití po transplantaci. Transplantace jater je nadále výkonem určeným k radikální léčbě smrtelných jaterních chorob jiným způsobem neléčitelných s cílem dosažení dlouhodobého přežití. K současným posunům v indikacích přispívá růst incidence hepatocelulárního karcinomu a nealkoholové tukové choroby jater. Zlepšení intenzivní péče pak otvírá možnost indikovat k transplantaci pacienty s akutním selháním jater nasedajícím na selhání chronické (acute-on-chronic liver failure – ACLF). Zlepšení chirurgické a onkologické péče pak vede k indikaci transplantace u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, který se velikostí nachází již za hranicemi standardních kritérií. A znovu se otevírá i téma transplantací nemocným s cholangiocelulárním karcinomem a metastázami kolorektálního karcinomu. Tyto indikace jsou vnímány kontroverzně a dochází ke značným regionálním variacím v praktickém přístupu. Nově je diskutována definice marné transplantace a kritérií odmítnutí transplantační léčby.

Klíčová slova: cholangiocelulární karcinom – hepatocelulární karcinom jater – indikace transplantace – marná transplantace – nealkoholová tuková choroba jater – akutní selhání jater nasedající na selhání chronické – transplantace jater

Liver transplantation – changes in indications over last decade

Summary

To achieve satisfactory results of liver transplantation, proper selection of transplant candidates is essential. Moreover, indication process is crucial regulator to solve disparity between need for transplantation and capacity of transplant services. Any patient entering the transplant waiting list must have a chance to achieve at least average transplant benefit, currently described as 50% chance to survive 5 years after liver replacement. Until now, liver transplantation is procedure designed to treat life threatening liver disorders with aim to offer long-term survival. Nevertheless, an increase in incidence of hepatocellular carcinoma, and nonalcoholic fatty liver disease caused changes in indication spectrum. Improvement in intensive care turned interest to patients with acute-on-chronic liver failure even caused by acute alcoholic hepatitis. Advances in surgery and oncology broadened indications of patients with hepatocellular carcinoma behind standard criteria, and reopened interest in field of cholangiocellular cancer and even liver metastases of colorectal cancer. These criteria are still under development, and full of controversies and broad local variation in clinical practice is present. Entity of futile transplantation is discussed recently with aim to define generally acceptable criteria to deny transplant treatment in too risky patients.

Key words: acute-on-chronic liver failure – cholangiocellular carcinoma – futile transplantation – hepatocellular carcinoma – indication of transplantation – liver transplantation – non-alcoholic fatty liver disease

Úvod

Transplantace jater je chirurgická metoda sloužící k náhradě nemocných jater jaterní tkání přenesenou od zemřelého nebo žijícího dárce. Transplantovaný štěp může být tvořen celými játry nebo částí jater. Na kvalitě

jaterního štěpu a bezchybnosti chirurgického výkonu pak z velké míry závisí výsledek transplantace. Dalšími faktory důležitými pro dosažení příznivých výsledků jsou selekce příjemců, perioperační a pooperační intenzivní péče, adekvátní imunosupresivní léčba a schop-

nost poskytnout dlouhodobé sledování, které odpovídajícím způsobem reaguje na vzniklé komplikace nebo jim předchází.

Od svých prvopočátků v 60. letech minulého století prošla metoda podstatným vývojem, který byl akcelerován zejména nepoměrem mezi potřebou a dostupností vhodných dárců. Tento nepoměr se stupňoval s poznáním velkého přínosu transplantační léčby v podobě přežívání za hranicí 10, 20 let i více let, což vedlo k zvětšujícímu se zájmu institucí o zavedení programu transplantace jater. V současnosti je tak transplantace jater prováděna na všech kontinentech v centrech, která v závislosti na své velikosti provádějí ročně stovky transplantací, ale i jen jednotlivé výkony. Při tom v Evropě a Severní Americe se provádí téměř 9 000 výkonů ročně, zhruba třetinový počet případů na jihoamerické státy. Jen v zemích Evropské unie bylo v roce 2017 provedeno 7 984 transplantací jater, z toho 3 % od žijících dárců. V České republice bylo v roce 2018 transplantací jater provedeno 216 (Zdroj: Koordinační středisko transplantací ČR). Velkého objemu transplantací dosahují asijská centra, a to jak japonská, jihokorejská, tak i čínská a indická. Např. jen v samotném Turecku na pomezí Evropy a Asie bylo v roce 2017 provedeno 1 446, ze dvou třetin od žijících dárců. Celosvětově tak v roce 2016 počet transplantací jater dosáhl 30 352 výkonů, z toho 21 % štěpů pocházelo od žijících dárců [1]. Transplantace jater se tak v poslední dekádě stala metodou celosvětově dostupnou, s výjimkou velmi chudých zemí. Výrazné regionální rozdíly jsou v metodách získávání dárců orgánů. V rozvinutých zemích Asie, ale i v Indii převažují výkony založené na přenosu části jater od žijícího dárce, ostatní část světa používá štěpy od žijících dárců pro dospělé příjemce jen omezeně. Následující text tak bude reflektovat především situaci euroatlantickou a bude se zabývat transplantacemi kadaverálních jater v dospělé populaci se zaměřením na změny v indikacích v poslední dekádě.

Nové indikace k transplantaci jater

Z hlediska systému je nejméně výhodnou situací vysoká časná úmrtnost po transplantaci jater. Svědčí o chybném postupu operační nebo intenzivní péče, nesprávně zvoleném dárcovském orgánu, ale nejčastěji o nevhodně indikovaném příjemci jater. Takový postup vede k úmrtí příjemce jater i ztrátě štěpu, který mohl posloužit jinému

pacientovi. Potenciálně tak tato chyba může znamenat 2 úmrtí. Jen o něco méně nedobrá je mortalita na čekací listině. V tom případě dochází ke ztrátě prostředků vynaložených na předtransplantační vyšetření a péči, ale též ke ztrátě času nesprávně zvoleného kandidáta, který mohl strávit rozumněji, než absolvováním procedur předtransplantačního vyšetření, přípravy a marným čekáním. Proces indikace tak nadále představuje podstatnou část úspěchu programu. Navíc je významným regulátorem mezi potřebou transplantace a možnostmi zdravotního systému. Indikační kritéria tak vyjadřují schopnost poskytnout přežití konkrétních pacientů s jaterním onemocněním, a to v závislosti na podmínkách transplantačního centra a s ohledem na obvyklé výsledky dosahované při aplikaci současných postupů. S tím souvisí rozšiřování indikací i akceptování pacientů v pokročilejších fázích onemocnění. Velmi podstatným rysem současnosti jsou změny ve spektru jaterních onemocnění, se kterými se hepatolog setkává: nižší zastoupení cholestatických cirhóz a selhání jater způsobených virovými hepatitidami, zvyšování počtu pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (Non-Alcoholic SteatoHepatitis – NASH), a především narůstající počet pacientů indikovaných k transplantaci pro hepatocelulární karcinom (HCC) a v poslední době též úvahy o transplantaci pro metastatické postižení jater. Tlak nově uvažovaných indikací k transplantaci jater tak vede k formování podoboru transplantační onkologie.

Nealkoholová steatohepatitida

Nealkoholová steatohepatitida (NASH) je poměrně novou jednotkou do 80. let minulého století neznámou. Nicméně s pandemií obezity a diabetu 2. typu se onemocnění stává nejčastější jaterní chorobou a s nástupem nové generace antivirotik k léčbě hepatitidy C lze očekávat, že NASH bude brzy i hlavní příčinou jaterního selhání, nejčastější indikací k transplantaci jater a rovněž významnou etiologií HCC [2]. Přežívání u pacientů po transplantaci jater pro NASH přesně kopíruje křivku přežití pacientů s kryptogenní cirhózou, a proto lze předpokládat, že celá řada nemocných v minulosti indikovaná k transplantaci pro diagnózu kryptogenní cirhózy měla ve skutečnosti selhání jater vzniklé na podkladě NASH [3].

Z hlediska transplantace jater má zvyšování výskytu nealkoholické steatózy jater (Non Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) a NASH významné implikace. Pacienti s jaterním selháním při NASH jsou často obézní (sarko-

Tab. 1. Transplantace jater pro NASH a metabolické komplikace. Upraveno podle [8]

imunosuprese	kortikoidy	blokátoři kalcineurinu	m-TOR inhibitory
komplikace		takrolimus	cyklosporin
abdominální obezita	+		
diabetes de novo po transplantaci	+++	++	+
arteriální hypertenze	+	++	++
dyslipidemie	+	+	+
renální selhání		++	++

penická obezita) a s ohledem na metabolický syndrom, který NASH provází, mají vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění, diabetu a selhání ledvin. Kardiovaskulární onemocnění jsou při tom hlavní příčinou úmrtí pacientů po transplantaci jater. Diabetes mellitus i selhání ledvin pak jsou dalšími významnými rizikovými faktory nepříznivého výsledku transplantační léčby. I samotná obezita je z hlediska poskytování péče kandidátům transplantace jater značně komplikujícím faktorem. Morbidně obezní pacienti (BMI ≥ 40) měli zřetelně sníženo krátkodobé i dlouhodobé přežití [4], což však výsledky novějších studií nepotvrzují. S obezitou je rovněž spojen zvýšený výskyt zhoubných nádorů. V každém případě je nutno počítat se zvýšenou utilizací zdrojů a nárůstem nákladů transplantační léčby v této skupině nemocných [5]. V zahraničí řada kandidátů transplantace podstoupí před výkonem, případně i během výkonu, některou z bariatrických operací k řešení základního onemocnění a k prevenci rekurence NASH. Steatóza se u ostatních příjemců jater vyvine velmi často, ale jen u části z nich dochází ke vzniku NASH de novo [6], u pacientů po transplantaci pro NASH je naopak rekurence onemocnění velmi častá. Současná imunosupresivní léčba značnou měrou přispívá k výskytu jednotlivých komponent metabolického syndromu, případně je zhoršuje (tab. 1).

Dalším nepříznivým dopadem zvyšující se frekvence NAFLD v populaci je negativní ovlivnění kvality dárců. Při odhadované přibližně 30%prevalenci NAFLD v běžné populaci tak významná část dárců orgánů bude mít steatotický štep, jehož přenos zvyšuje riziko komplikací včetně primární afunkce. Prospektivně by se mohlo jednat o značný problém, který bude omezovat přístup pacientů k transplantaci [7,8].

Transplantace jater pro ACLF a pro alkoholickou hepatitidu

V nepříliš dávné minulosti byla transplantace jater u pacientů s multiorgánovým selháním provádějícm jaterní cirhózu považována s ohledem k vysoké mortalitě po transplantaci i na čekací listině za jasně kontraindikovanou. Upřednostnění takových pacientů na čekací listině bylo hodnoceno jako kontraproduktivní s odkazem na nutnost včasného doporučení do transplantačního centra ještě před fatálním selháním. V poslední dekádě, především díky zlepšené intenzivní péči o cirhotiky, byla nově definována **jednotka akutní selhání jater nasedající na selhání chronické** (Acute-on-Chronic Liver Failure – ACLF). Tento stav je charakterizován přítomností akutního zhoršení jaterní funkce u pacienta s cirhózou, které provází selhání dalších orgánů (ledvin, mozku, plic, oběhu, koagulace) s vysokou 28denní mortalitou. Akutní dekompenzace cirhózy může mít zjevnou vyvolávající příčinu v podobě infekce, krvácení, hypoperfuze jater, akcelerace abúzu alkoholu, ale může se objevit i bez vyvolávající příčiny. Množství informací bylo získáno analýzou dat multicentrické prospektivní observační studie CANONIC: 25 pacientů z jedné skupiny podstoupilo urgentně transplantaci jater a jejich 1leté přežití

bylo v závislosti na tíži selhání 80% pro ACLF-1, 72% pro ACLF-2 a 78% pro ACLF-3, tedy jen o málo horší než u pacientů po transplantaci pro jaterní cirhózu bez ACLF [9].

Významné byly i poznatky získané v recentní retrospektivní analýze registru UNOS (United Network for Organ Sharing) zaměřené na nemocné s chronickým jaterním onemocněním a selháváním dalších orgánových systémů, tedy kandidátů, kteří by mohli být charakterizováni jako pacienti s ACLF. Identifikováno bylo 2 515 pacientů, kteří měli před transplantací selhání 3 a více orgánů. Jejich 1leté a 5leté přežití pak činilo 84 % a 73 %, nebo 81 % a 67 %, dle počtu selhaných orgánů (3 až 5/6) [10].

Mezi odborníky je nyní shoda, že pacienti s ACLF by měli být stabilizováni specializovanou intenzivní léčbou a podstoupit rychlou evaluaci s ohledem k možnosti zařazení na čekací listinu. V procesu alokace by měli dostat prioritu odpovídající jejich vysoké krátkodobé mortalitě. S ohledem k jejich vysokému MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skóre není tento problém zásadní v programech alokujících játra dle MELD, nicméně existují mnohem přesnější kritéria k odhadu krátkodobé prognózy pacientů s ACLF v závislosti na počtu selhaných orgánů. Potransplantační průběh je komplikovanější, je potřeba počítat s vyšší mortalitou i vyššími náklady. Transplantaci lze provést jen u kandidátů, které je možno intenzivní péčí stabilizovat. Pacienti se selháním plic mají prognózu mimořádně špatnou a jsou většinou kontraindikováni [11].

Péče o pacienty s ACLF je nadále zatížena řadou kontroverzí a etických problémů, které se týkají především identifikace pacientů, u kterých je snaha o transplantační léčbu marná (futile transplantation). V literatuře poslední dekády se objevilo několik expertních systémů k odhadu marnosti transplantační léčby [12]. Jedná se však o složitou, často lokálně specifickou, eticky komplikovanou a vyvíjející se problematiku [14].

Akutní alkoholická hepatitida

V mnohých západních centrech je akutní alkoholická hepatitida nereagující na léčbu steroidy zvažována k transplantaci jater. Indikace je založena jednak na selekci pacientů, kteří mají vysokou pravděpodobnost úmrtí (Lille skóre $> 0,45$), a nemají tak šanci manifestovat schopnost abstinence. Pacienti, u kterých jsou na základě kvalifikovaného psychologického, psychiatrického a sociálního šetření členové transplantačního týmu přesvědčeni o dostatečně vysoké pravděpodobnosti dlouhodobé abstinence, jsou zařazeni na listinu v pořadí odpovídajícím tíži selhání. Většina z těchto pacientů patří do kategorie ACLF. V publikovaných studiích je pravděpodobnost dlouhodobého přežití a dlouhodobé abstinence vysoká, nicméně proces selekce bývá velmi přísný. V dnes již klasické studii Mathurinově, ve které časná transplantace byla provedena u 26 pacientů s průměrným Lille skóre 0,88, byla k transplantaci selektována méně než 2 % pacientů přijatých pro alkoholickou hepatitidu. Výsledkem bylo 77 % 1leté přežití transplantovaných ve srovnání s 23 % u paci-

entů kontrolní skupiny. Ke konzumaci alkoholu se v průběhu 3 let vrátili 3 nemocní (11,5 %) [14].

Recentně bylo navrženo skóre SALT (Sustained Alcohol use post-Liver Transplantation) k posouzení pravděpodobnosti dlouhodobé abstinence [15]. Přístup k této indikaci není jednotný, nicméně v mnoha zemích západního světa je v současnosti u vysoce selektovaných kandidátů transplantace jater pro selhání jater při alkoholické hepatitidě považována za indikovanou [16]. Na jaře roku 2019 se k problematice uskutečnila konsenzaální konference. Publikace závěrů této konference se očekávají v nejbližší době.

Indikace transplantace pro zhoubné nádory jater

Hepatocelulární karcinom

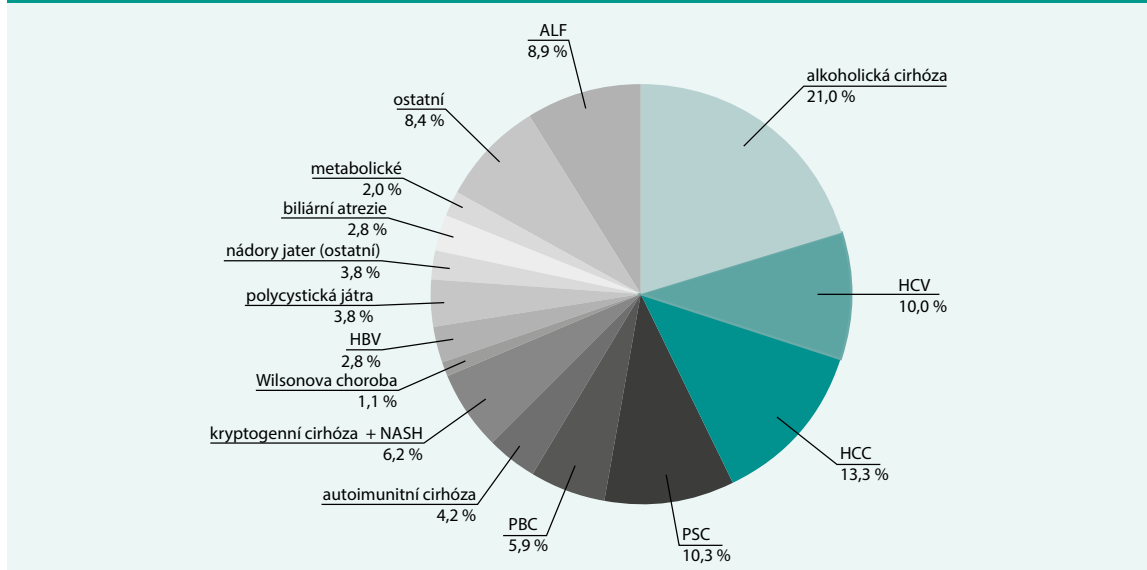
Hlavní změnou ve spektru indikací k transplantaci jater, ke které došlo v posledních letech, je narůstající dominance hepatocelulárního karcinomu, který v současnosti představuje v některých programech až 40 % indikací. Graf ukazuje zastoupení indikací u 1 461 transplantací provedených v IKEM v letech 1995–2017 s 13% podílem HCC. V roce 2018 však tento podíl činil již 24 %. Hepatocelulární karcinom (HCC) se jednak stal celosvětově jedním z nejčastěji se vyskytujících zhoubných novotvarů, jednak se podstatně rozšířily možnosti jeho efektivní léčby transplantací jater, která v současnosti představuje pro pacienty nejlepší možnou léčebnou modalitu s velkou nadějí na vyléčení, byla-li diagnóza stanovena včas. Navíc lokoregionální léčba, která je dnes prakticky univerzálně aplikována u pacientů s HCC ve stadiu T2 indikovaných k transplantaci jater (LTx) prav-

děpodobně zvyšuje 5leté přežití [17] a vede k širší aplikaci expandovaných indikačních kritérií (většinou kritéria UCSF – University of California San Francisco). Hlavní zásady výběru kandidátů jsou v současnosti již ustáleny a dobře popsány v doporučeních odborných společností, jak EASL (European Association for Study of Liver), tak i AASLD (American Association for Study of Liver Disease).

V mnoha programech je lokoregionální léčba využívána též k „downstagingu“, tedy snaze zmenšit nádor do rozsahu, který odpovídá standardním kritériím s nadějí, že přežití pacientů po transplantaci bude stejné jako v této skupině. Úspěšný downstaging tak teoreticky otevírá cestu na čekací listinu i pro pacienty s nádorem přesahujícím standardní kritéria. Tento postup zatím není všeobecně přijat, kritéria k výběru kandidátů k downstagingu nejsou ustálena a nejedná se o univerzálně přijatý léčebný postup. Tak jako v jiných oblastech transplantace medicíny i zde klinická praxe předbíhá a aplikuje postupy, které nebyly ověřeny prospektivními randomizovanými studiemi. Většinou se neuvazuje o léčbě pacientů s ložiskem > 8 cm [18], podrobnosti v tab. 2.

V praxi se vyskytují značné lokální variace selekce k downstagingu dané dosažitelností dárcovských orgánů, tedy dynamikou na čekací listině. Především dynamika čekací listiny rozhoduje o minimálním očekávaném benefitu transplantace jater, se kterým lze pacienta na čekací listinu zařadit. Budeme-li porovnávat očekávané přežití pacientů po transplantaci pro nezhoubná onemocnění a HCC, zjistíme, že pacienti indikovaní pro HCC dle Milánských kritérií mají přibližně stejné očekávané přežití. Skutečný transplantace benefit však vychází z porovnání výsledků léčebných modalit, přičemž úspěšnost netransplantač-

Graf. Indikace k transplantaci jater v IKEM v letech 1995–2017 (N = 1 461)



ALF – akutní jaterní selhání/Acute Liver Failure HBV – virus hepatitidy B HCC – hepatocelulární karcinom HCV – virus hepatitidy C PBC – primární biliární cirhóza PSC – primární sklerozující cholangitida/Primary Sclerosing Cholangitis

ních metod péče se v posledních letech rovněž zvýšila. Pacienti indikovaní podle expandovaných kritérií mají pravděpodobnost dlouhodobého přežití nižší, ale jejich přežití při jiné léčbě je katastrofální, a jejich transplantační benefit tedy paradoxně může být vyšší. Tento koncept je třeba aplikovat v kontextu věku pacienta, komorbidit i dalších faktorů, které mohou v případě úspěchu vést k přežití měřenému v desítkách let [19].

Cholangiocelulární adenokarcinom

Pohledy na indikace standardní, problémové i experimentální se vyvíjejí a v poslední dekádě došlo k významným posunům. Typickým příkladem je transplantace jater pro cholangiocelulární adenokarcinom (CCA). Díky úspěchu skupiny z Mayo Clinic a využití „Mayo protokolu“ i jinde, je dnes hilový neresekovatelný CCA (hCCC) v mnoha větších centrech indikován k transplantaci jater. Při této léčbě pacient bez předchozí chirurgické intervence podstoupí neoadjuvantní chemoradioterapii (zahrnující externí i intraduktální radioterapii). Při negativním výsledku následné explorační abdominální dutiny zahrnující histologické vyšetření příslušných lymfatických uzlin může podstoupit transplantaci jater. Takto léčení nemocní z originální série dosáhli 5letého přežití přibližně v 55 %. Jednalo se ale o vysoce selektovanou skupinu nemocných, z pacientů, kteří byli na Mayo protokol zařazeni, transplantaci podstoupila jen asi polovina nemocných [20]. V multicentrické severoamerické studii (287 pacientů) využívající stejný postup bylo dosaženo 5letého přežití u 53 % příjemců [21] a dle analýzy evropského registru (173 pacientů) 5 let od transplantace přežilo 63 % pacientů [22]. Zdá se tedy, že precizní protokol neoadjuvantní chemoiradiační terapie a následná transplantace představují dobrou příležitost pro správně selektovanou skupinu nemocných s hCCA.

Druhou skupinu pacientů, jejichž prognóza byla až doposud mimořádně nepříznivá, tvoří nemocní s intrahepatálním CCA (iCCA). Tento nádor představuje ve většině center absolutní kontraindikaci transplantace jater. Nicméně v analýze UNOS registru bylo u 440 pacientů s nádorem s cholangiogenní diferenciací nalezeným v explantátu 5leté přežívání v 47 % [24].

Ještě nadějnější výsledky vyplývají ze 2 studií posledních let, španělské multicentrické, zahrnující 29 paci-

entů [24] a kanadské s 15 pacienty s „velmi časným“ iCCA (jedno ložisko ≤ 20 mm) [25]. V těchto skupinách dosáhlo 5leté přežití příjemců 73 %, respektive 69 %. Přežívání příjemců s většími nádory bylo ale i v těchto sestavách katastrofální. V současné době iCCA nadále nepatří ke standardním indikacím k ortotopické transplantaci jater (Orthotopic Liver Transplantation – OLTx), lze se s ním setkat především jako s důsledkem nesprávné diagnózy HCC. Nicméně se zdá, že „velmi časný“ iCCA (jedno nádorové ložisko o průměru do 20 mm) patrně představuje onemocnění, které by mohlo být transplantací léčeno úspěšně [26].

Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu

Další problematickou onkologickou indikací k transplantaci jater jsou jaterní metastázy kolorektálního karcinomu (CRC) neošetřitelné standardním chirurgickým postupem. Prognóza pacientů s neresekovatelnými metastázami CRC je přes aplikaci paliativní chemoterapie velmi špatná.

Pokusy o transplantační léčbu datované do roku 2000 skončily se špatnými výsledky: 5leté přežití se ve 3 publikovaných sestavách pohybovalo mezi 12–21 %, a tato léčebná modalita tak byla na téměř 2 desítky let opuštěna [27]. V současnosti jsou k dispozici o mnoho optimističtější výsledky 2 pilotních studií s 21 a 12 pacienty. V první z nich, norské studii umožněné místním přebytkem dárců orgánů, bylo dosaženo 5letého přežití (Kaplan-Meyer) u 60 % nemocných i přesto, že k recidivě nádoru došlo u 90 % pacientů [28]. Druhá studie publikovaná v roce 2017 evropským konsorciem dosáhla 50% 5letého přežití. Střední doba sledování činila pouze 26 měsíců, 4 pacienti však přežívali 48 měsíců bez známek recidivy onemocnění [29]. V současnosti probíhá několik prospektivních studií, ve kterých jsou tito pacienti s neresekovatelnými metastázami CRC léčeni transplantací buď kadaverózního štěpu, nebo jsou léčeni štěpem od žijícího dárce, případně technicky komplikovaným způsobem, při němž je po parciální hepatektomii a transplantaci segmentu II a III po dosažení dostatečného objemu dárčovské tkáně dokončena hepatektomie vlastních jater. Výsledky těchto 3 studií (2 norských a 1 francouzské) se očekávají po roce 2025. V odborné komunitě převažuje názor, že indikace nemocných s metastázami CRC by v současnosti měla

Tab. 2. Kritéria k transplantaci jater pro HCC

kritéria	solitární ložisko (průměr)	maximální počet ložisek jejich max. průměr součet průměrů	poznámka
Milánská kritéria [31]	5 cm	3 ≤ 3 cm –	bez angioinvasze bez vzdálených metastáz
UCSF kritéria [32]	6,5 cm	3 $\leq 4,5$ cm součet ≤ 8 cm	bez angioinvasze bez vzdálených metastáz
kritéria k zahájení „downstagingu“ [18]	8 cm	3 ≤ 5 součet ≤ 8 cm	bez angioinvasze bez vzdálených metastáz

probíhat jen v rámci kontrolovaných klinických studií. Existují však i mnohem radikálnější názory. Vezmeme-li však v úvahu množství potenciálních kandidátů této léčby, je nezbytné zachovat mimořádnou opatrnost při analýze předběžných výsledků probíhajících studií a odpovědně definovat optimální doporučení pro praxi [30].

Závěr

Proces indikace nadále zásadním způsobem ovlivňuje výsledky transplantace jater, která v mnoha případech zůstává jedinou nadějí na prodloužení života pacientů s jaterním postižením. Posuny v indikacích v poslední dekádě jsou značné a jsou způsobeny jak změnami v incidenci jaterních chorob, tak i vývojem v oborech zasahujících do oblasti transplantační medicíny. Mnohé nové indikace jsou předmětem intenzivního výzkumu a často kontroverzních diskusí. Praktický přístup k těmto novým indikacím vykazuje značné regionální variace, nicméně lze očekávat, že přispějí k dalšímu rozvoji metody i souvisejících oborů.

Literatura

1. Newsletter transplant 2018 Council of Europe. Dostupné z WWW: <<http://www.transplant-observatory.org/download/6732/>>
2. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 686–690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171>>.
3. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141(4): 1249–1253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.061>>.
4. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35(1): 105–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.30318>>.
5. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation* 2017; 101(10): 2288–2296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001794>>.
6. Hejlouva I, Honsova E, Sticova E et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transpl* 2016; 22(5): 644–655. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24393>>.
7. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865–873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21327>>.
8. Pais R, Barritt AS, Calmus Y et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1245–1257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033>>.
9. Putignano A, Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: implications for liver transplantation. *Liver transplantation* 2017; 23(2): 234–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24654>>.
10. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S et al. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1047–1056. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.007>>.
11. Gustot T, Agarwal B. Selected patients with acute-on-chronic liver failure grade 3 are not too sick to be considered for liver transplantation. *J Hepatol* 2017; 67(4): 667–668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.017>>.
12. Dutkowski, Oberkofler CE, Slankamenac K et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011; 254(5): 745–753; discussion 753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>>.
13. Schrem H, Focken M, Gunson B et al. The new liver allocation score for transplantation is validated and improved transplant survival benefit in Germany but not in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2016; 22(6): 743–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24421>>.
14. Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365(19): 1790–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105703>>.
15. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C et al. Predicting Low-Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The SALT Score. *Hepatology* 2018; <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.30478>>.
16. Gelu-Simeon M, Mathurin P. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis: Where Are We Now? *Liver Transpl* 2018; 24(10): 1327–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.25337>>.
17. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1): 381–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29485>>.
18. Yao FY, Mehta N, Flemming J et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61(6): 1968–1977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27752>>.
19. Cillo U, Vitale A, Polacco M et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma through the lens of transplant benefit. *Hepatology* 2017; 65(5): 1741–1748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28998>>.
20. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008; 10(3): 186–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13651820801992542>>.
21. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by live transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 88–98.e3; quiz e14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.008>>.
22. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156127>>.
23. Vilchez V, Shah MB, Daily MF et al. Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford)* 2016; 18(1): 29–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.001>>.
24. Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 2014; 14(3): 660–667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12591>>.
25. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64(4): 1178–1188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28744>>.
26. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2018; 24(2): 294–303. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24955>>.
27. Gorgen A, Muaddi H, Zhang W et al. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 9531925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/9531925>>.
28. Hagness M, Foss A, Line PD et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257(5): 800–806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182823957>>.
29. Toso C, Pinto Marques H, Andres A et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved

ved. Liver Transpl 2017; 23(8): 1073–1076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24791>>.

30. Andres A, Oldani G, Berney T et al. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. Transl Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2018.08.04>>.

31. 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(11): 693–699. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJM199603143341104>>.

32. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not ad-

versely impact survival. Hepatology 2001; 33(6): 1394–1403. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1053/jhep.2001.24563>>.

MUDr. Pavel Trunečka, CSc.

✉ patr@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 21. 1. 2019

Přijato po recenzi 17. 4. 2019