

# Nové možnosti jaterní chirurgie u primárně neoperabilních nádorů jater

Vladislav Třeška<sup>1</sup>, Jakub Fichtl<sup>1</sup>, Daniel Lysák<sup>2</sup>, František Šlauf<sup>3</sup>, Václav Liška<sup>1</sup>, Alan Sutnar<sup>1</sup>, Tomáš Skalický<sup>1</sup>, Jiří Ferda<sup>3</sup>, Petr Duras<sup>3</sup>, Jan Brůha<sup>1</sup>, Jindřich Fínek<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika FN a LFUK v Plzni

<sup>2</sup>Hematoonkologické oddělení FN v Plzni

<sup>3</sup>Radiodiagnostická klinika FN a LFUK v Plzni

<sup>4</sup>Radioterapeutické oddělení FN a LFUK v Plzni

**Úvod:** Nedostatečný zbytkový objem jater po resekci (FLRV) je hlavní příčinou primární neresekability jaterních nádorů. Embolizace větve portální žíly (PVE) s aplikací hematopoietických kmenových buněk (HSC) může být způsob, jak významnou měrou zvýšit počet nemocných s dostatečným FLRV, a tím rozšířit resekabilitu primárně chirurgicky neřešitelných nádorů jater.

**Metodika:** U dvanácti nemocných s FLRV < 30 % byla provedena PVE na straně nádoru s následnou aplikací HSC do druhostranné ne-embolizované větve vena portae.

**Výsledky:** PVE s aplikací HSC proběhly bez komplikací. U všech nemocných došlo do 4 týdnů k dostatečnému nárůstu FLRV. Radikální resekce jater byla provedena u osmi nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu. U dvou nemocných současně se zvýšením FLRV došlo i k významnému nárůstu objemu nádoru, resekce jater nebyla možná. U jednoho nemocného těžké nitrobřišní srůsty zabránily jaterní resekci. Jeden nemocný je čerstvě po aplikaci HSC. Celkové přežívání nemocných po dobu jednoho roku a tří let je 66,7 %, resp. 33,3 %. Medián přežití bez recidivy je 6 měsíců.

**Závěr:** Kombinace PVE s aplikací HSC se jeví jako nadějná metoda pro zvýšení operability jaterních nádorů.

**Klíčová slova:** jaterní nádory, zbytkový objem jater, embolizace portální žíly, hematopoietické kmenové buňky, jaterní resekce.

## The new treatment possibilities of the primary unresectable liver tumors

**Introduction:** Insufficient future liver remnant volume (FLRV) is the main cause of liver tumors unresectability. Portal vein embolization (PVE) with application of hematopoietic stem cells (HSC) can be a matter how to increase resectability of liver tumors.

**Method:** PVE with application of HSC were performed in 12 patients with primary unresectable liver tumors.

**Results:** The procedures were without complications. After 4 weeks the sufficient FLRV grew. Radical liver resection was performed in 8 patients. Tumor progression was pattern in 2 patients and in one patients the severe intraabdominal adhesions were cause of inoperability. One patient is just after PVE and HSC application. Overall survival in one and three years is 66.7 %, resp. 33.3 %. Median of progression free survival is 6 months.

**Conclusion:** Combination of PVE with application of HSC is the promised method for increasing resectability of primary unresectable liver tumors.

**Key words:** liver tumors, future liver remnant volume, portal vein embolization, hematopoietic stem cells, liver resection.

Onkologie 2013; 7(5): 231–235

## Úvod

Resekce jater je doposud jedinou radikální léčbou u nemocných s primárními nebo sekundárními nádory jater. Bohužel jen asi u 20–25 % nemocných je nádor jater v době diagnostiky primárně resekabilní. Nedostatečný volum jaterní tkáně po resekci, tzv. future liver remnant volume (FLRV) je jednou z hlavních příčin neoperability jaterních nádorů. V těchto případech embolizace větve portální žíly (PVE) na straně nádoru je důležitým krokem k nárůstu objemu kontralaterálního jaterního laloku s následnou možností resekce jater. K nárůstu dostatečného objemu jater potřebného k resekci obvykle dochází do 4–6 týdnů po provedené PVE. Avšak asi u 30 % nemocných z různých, často

nejasných příčin, nedojde k nárůstu požadovaného FLRV tak, aby mohli podstoupit jaterní resekci.

Proto je cílem hledat prostředky, které by vedly k větší úspěšnosti v růstu zdravého laloku jater po PVE a k maximálnímu zkrácení časového intervalu nutného k hypertrofii jaterní tkáně po PVE. K možným stimulatorům růstu jaterní tkáně po PVE mohou patřit hematopoietické kmenové buňky (HSC), které za normálních okolností participují na regeneraci jaterní tkáně. Autoři prezentují své počáteční klinické zkušenosti se selektivní aplikací autologních HSC CD 34+ a CD 133+ v kombinaci s PVE u nemocných s primárními a sekundárními primárně neoperabilními nádory jater.

## Soubor nemocných, metoda

HSC pro stimulaci regenerace jaterního parenchymu společně s PVE využíváme od roku 2009 po schválení Etickou komisí FN v Plzni. Doposud jsme aplikovali autologní HSC CD34+ a CD 133+ 12 nemocným, sedmi mužům a pěti ženám, průměrného věku 62,9 let (54–75let). Jednalo se 11x o metastázy kolorektálního karcinomu, 1x o hepatocelulární karcinom. Do studie byli zařazeni nemocní s primárně inoperabilním nádorem jater z důvodu nedostatečné FLRV, u kterých nebylo nalezeno mimojaterní šíření nádoru (USG, CT, PET-CT, event. MRI). Za nedostatečný FLRV jsme považovali již objem menší 30 % celkového objemu jaterní tkáně vzhledem k tomu, že řada nemocných s jaterními metastázami

**Tabulka 1.** PVE s aplikací HSC (2009–2013)

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>Celkem nemocných:</b>                          |
| N = 12                                            |
| <b>Průměrný věk:</b>                              |
| 62,9 (54–75) let                                  |
| <b>Typ nádoru:</b>                                |
| ■ 12 × jaterní metastázy kolorektálního karcinomu |
| ■ 1 × hepatocelulární karcinom                    |
| <b>Průměrný počáteční FRLV:</b>                   |
| 24,4 %                                            |

**Tabulka 2.** Výsledky (soubor 11 nemocných, 1 nemocný časně po aplikaci)

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>Dostatečný nárůst FRLV:</b>                         |
| N = 11 (100%) – jeden nemocný t.č. čerstvě po aplikaci |
| <b>Radikální resekce jater:</b>                        |
| N = 8 (72,7%)                                          |
| <b>Technicky neproveditelná resekce jater:</b>         |
| N = 1 (9,1%)                                           |
| <b>Nárůst nádoru:</b>                                  |
| N = 2 (18,2%)                                          |

**Obrázek 2.** S. p. PVE vpravo

zami indikovaných k jaterní resekci podstoupila v krátkém časovém období před zamýšlenou resekci jater chemoterapii či kombinaci chemoterapie s biologickou léčbou pro primární nádor. Provedli jsme vstupní volumetrii jater s určením FLRV (Somatom Definition, Siemens, Germany). Průměrný počáteční FLRV byl 24,4 % (tabulka 1). Funkci jaterního parenchymu jsme hodnotili podle klinických a laboratorních parametrů a dále retenčním testem indocyaninové zeleně (Limon, Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany). Neoadjuvantní chemoterapii cílenou na primární nebo sekundární nádor jater jsme nepodávali. Všichni nemocní byli důkladně informováni o navrženém léčebném postupu s upozorněním na možná nebezpečí (především další progresi nádoru) a podepsali informovaný souhlas.

Ve stručnosti uvádíme metodiku našeho postupu. U prvních 10 nemocných zdrojem HSC byly periferní kmenové krvetvorné buňky

**Obrázek 1.** Získaný produkt po leukaferéze

(PBSC) odebrané metodou aferézy z periferní krve. Pacienti byli před odběrem stimulováni růstovým faktorem granulopoezy (G-CSF, Neupogen, Amgen Europe B.V., Breda, Holandsko) v dávce 10 µg/kg/den aplikovaným podkožně v jedné denní dávce po dobu 4 dnů. Od čtvrtého dne po aplikaci Neupogenu byly monitorovány v periferní krvi cirkulující kmenové buňky (detekované průtokovou cytometrií jako CD34+ buňky). Pátý den po aplikaci Neupogenu byla provedena cestou dialyzačního katétru zavedeného do vena femoralis jedna velkoobjemová leukaferéza na kontinuálním separátoru krevních elementů Cobe Spectra (CaridianBCT, Lakewood, CO, USA), program pro odběr mononukleárních leukocytů (MNC program, software verze 6.1). Zpracovány byly cca 3 objemy krve nemocného, jako antikoagulant byl použit roztok na bázi citrátu a kyseliny citronové (ACD-A, Baxter, Deerfield, IL, USA) v poměru 1 : 12–1 : 14 k plné krvi. V rámci prevence citrátové toxicity byla všem nemocným prováděna suplementace kalcia do návratné linky (frakcionovaně, celková dávka 10–20 ml CaCl<sub>2</sub>). Získaný produkt (obrázek 1) byl laboratorně analyzován a byly stanoveny základní parametry kvality: objem, koncentrace a absolutní obsah leukocytů a CD34+ buněk, obsah erytrocytů, trombocytů, viabilita CD34+ buněk, sterilita, obsah CD133+ buněk. Odběr vzorku ke stanovení všech testů byl proveden v rámci uzavřeného systému. U všech pacientů bylo zároveň před mobilizací provedeno vyšetření k vyloučení krvi přenosných onemocnění (HIV, HBV, HCV, syfilis). S produktem nebylo dále manipulováno a byl uložen do druhého dne při teplotě 2–8 °C za kontinuální monitorace skladovacích podmínek. Následující den byl produkt vydán z laboratoře k implantaci na operačním sále (obrázek 1) ze střídavého řezu v pravém podbřišku cestou vena ileocolica.

Den před leukaferézou jsme provedli PVE transparietální cestou pomocí směsi Histoacryl (BBraun, Germany): Lipiodol (Cedex, France) 1 : 10 (obrázek 2). Následující den po leukaferéze jsme v celkové anestézii ze střídavého řezu v pravém podbřišku zavedli cestou vena ileocolica katétr do druhostranné větve portální žíly a aplikovali jsme získaný 100 ml produkt s minimálním požadovaným objemem 1x10<sup>7</sup> HSC. Růst kontralaterálního jaterního laloku jsme u obou skupin sledovali pomocí CT volumetrie jater v týdenních intervalech po PVE či aplikaci HSC. Jakmile došlo k dostatečnému nárůstu objemu kontralaterálního laloku jater, provedli jsme resekci jater. V případě progresi nádoru v játrech (opět měřeno pomocí CT volumetrie) či organismu byli nemocní dále léčeni onkologem.

U posledních dvou zařazených nemocných jsme využili odběr HSC z kostní dřeně, což je z hlediska časové náročnosti metoda příznivější, protože jak odběr, tak aplikace probíhá v jedné době. Den před odběrem byla provedena embolizace pravé větve portální žíly výše popsaným způsobem. Z kostní dřeně lopaty kosti kyčelní jsme odebrali 300 ml aspirátu do antikoagulačního roztoku. Tento aspirát byl následně přímo na operačním sále centrifugován a zpracován speciálním přístrojem (Systém Res-Q 60 BMC, ThermoGenesis Corp., USA). Byl získán výsledný produkt v množství odpovídajícím desetině původního objemu aspirátu. Tento produkt obsahuje velké množství HSC (CD 133 + a CD 34+) a dále kromě dalších krevních elementů i mezenchymální kmenové buňky. Produkt jsme pak aplikovali ve stejné době ze střídavého řezu v pravém podbřišku do větve ileokolické žíly pod skiagrafickou kontrolou katetrem do levé větve portální žíly (obrázek 3).

**Obrázek 3.** Aplikace produktu do levé větve portální žíly

Získané výsledky jsme hodnotili pomocí Kaplan-Meierové křivky z hlediska 1 a 3letého celkového a bezpříznakového přežívání nemocných. Tyto výsledky jsme porovnali se skupinou nemocných (N = 40), u kterých byla provedena jen PVE bez aplikace HSC.

### Výsledky

PVE a následná aplikace HSC proběhla vždy bez komplikací. Z doposud provedených jedenácti aplikací autologních HSC v kombinaci s PVE (jeden nemocný je čerstvě po PVE a aplikaci HSC zatím ve sledování vývoje FLRV) došlo k dostatečné hypertrofii FLRV u všech nemocných v intervalu do 4 týdnů po výkonu (obrázek 4). Nicméně u dvou nemocných (1x HCC, 1x JMCRK) současně se zvýšením FRLV došlo i k významnému nárůstu objemu nádoru, který byl příčinou nemožnosti provedení jaterní resekce. Nemocní byli dále léčeni pouze symptomaticky. U dalšího nemocného pak těžké nitrobrší srůsty typu linitis plastica byly příčinou technické neproveditelnosti jaterní ope-

race a nemocný je dále v péči onkologa. Radikální resekci (R0) jater jsme provedli u osmi nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu (pravostranná hepatektomie 4x, rozšířená pravostranná hepatektomie 4x) – Tab. 2). Nemocní byli dále léčeni kombinací adjuvanční chemoterapie v režimu FOLFOX 6 s biologickou léčbou – bevacizumab.

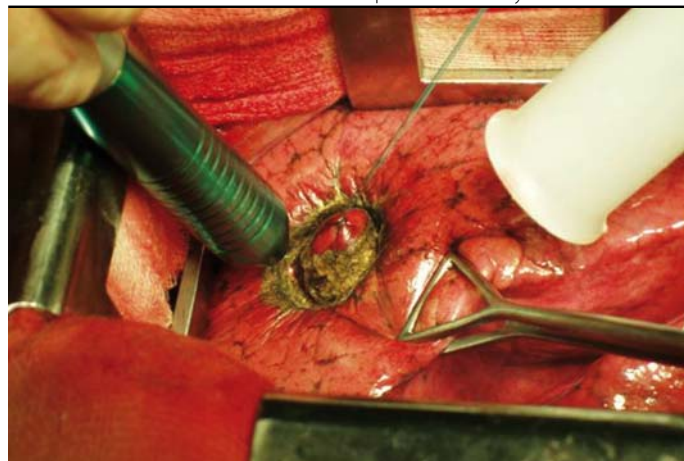
Celkové přežívání nemocných po dobu jednoho roku a tří let je 66,7%, resp. 33,3% ukazuje graf 1, který zároveň porovnává dlouhodobé výsledky s výsledky skupiny našich nemocných jen po PVE bez aplikace HSC (bez statistické významnosti). Medián přežití bez recidivy je 6 měsíců. Graf 2 srovnává bezpříznakové přežívání skupiny PVE s a bez aplikace HSC (bez statistické významnosti). U jednoho nemocného došlo po 9 měsících po resekci jater k rozvoji solitární plicní metastázy, která byla řešena laserovou metastazektomií (obrázek 5).

### Diskuze

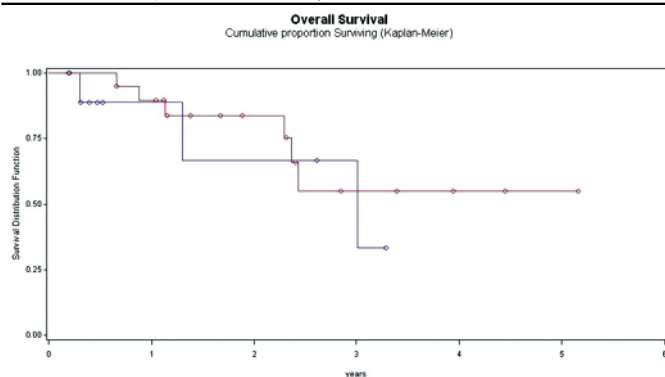
Naše předchozí experimentální studie (1) prokázala, že přímá aplikace kmenových buněk

do kontralaterálního laloku jater po předchozí ligaci větve vena portae má významný vliv na regeneraci a hypertrofii jaterního parenchymu. Na základě této zkušenosti a dlouholeté klinické zkušenosti s etapovými výkony na játrech s využitím PVE a rovněž vzhledem ke zkušenostem s aplikací HSC u hematologických nemocných jsme využili aplikaci autologních HSC společně s PVE u zatím 11 nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu do jater a jednoho nemocného s hepatocelulárním karcinomem s cílem akcelerace růstu zdravého laloku jater. Důvodem podpory růstu jaterní tkáně po PVE pomocí HSC byla naše a literární zkušenost, že u některých nemocných (u cca 30%) z nejasných příčin nedochází po PVE k dostatečnému nárůstu jaterní tkáně (2).

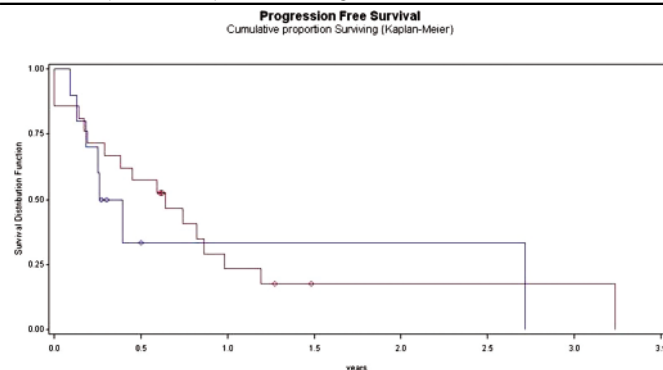
Játra jsou ojedinělým orgánem s vlastní regenerační schopností. Po resekci jater má klíčovou úlohu v zahájení regenerace jater vlastní hepatocyty, které jsou schopné replikace v 70 i více cyklech. Tento proces je regulován cytokiny produkované jak parenchymovými, tak neparenchymovými jaterními buňkami – tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a interleukin-6 (IL-6), které stimulují přechod hepatocytu z klidové G0 fáze buněčného dělení do G1 fáze tzv. primic. Hepatocyt je poté na základě dalších podnětů udržován v proliferaci dalšími cytokiny – hepatocyte growth factor (HGF), transforming growth factor (TGF- $\alpha$ ), epidermal growth factor (EGF), insulin like growth factor (IGF). Ukončení proliferace a diferenciací dělících se hepatocytů ve funkčně zralé hepatocyty je stimulováno transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Proliferace hepatocytů je provázána s mírným zpožděním proliferací neparenchymových buněk jater (cholangiocytů) a osídlením Disseho prostor novými Kupfferovými buňkami. Tento proces končí za 3–4 měsíce kompletní regenerace jaterního parenchymu (3).

**Obrázek 4.** Dostatečná hypertrofie levého laloku jater**Obrázek 5.** Laserová metastazektomie plicní metastázy



**Graf 1.** Celkové přežívání nemocných (Overall Survival)

modrá křivka – skupina PVE + HSC; červená křivka – skupina PVE

**Graf 2.** Bezpříznakové přežívání (Progression Free Survival)

modrá křivka – skupina PVE + HSC; červená křivka – skupina PVE

V jaterní tkáni je přítomný kompartment progenitorových nezralých kmenových buněk, tzv. „oval cells“, které jsou lokalizovány v oblasti Heringových kanálků. Tyto kmenové jaterní buňky jsou umístěny v tzv. „niche“, prostředí, které je optimální pro jejich udržování v klidovém stadiu, resp. jejich přípravu k transformaci v hepatocyty a cholangiocyty. Jejich role nastupuje nejspíše až v procesu porušení běžných regeneračních pochodů jaterního parenchymu pomocí hepatocytů, které z různých příčin nestačí zajišťovat regenerační pochody v poškozené jaterní tkáni. Zde je pak zahájena proliferace, expanze a diferenciace „oval cells“ v buňky jaterního parenchymu pomocí především růstových faktorů (HGF, EGF, TGF- $\beta$ ) – 4.

Dalším zdrojem regenerace jaterního parenchymu po resekci jater, při jaterním selhávání z nejrozličnějších příčin jsou hematopoietické kmenové buňky (HSC), které jsou v játrech lokalizovány v periduktálních prostorech. Mají schopnost regenerace cestou tvorby oválných buněk a posléze hepatocytů (5). Nicméně objem novotvořených jaterních buněk touto cestou je velmi malý a činí asi 0,15 % všech hepatocytů. Tato skutečnost byla jedním z hlavních důvodů hledání bohatších využitelných zdrojů kmenových buněk, které by bylo možné exogenní cestou aplikovat do jaterního parenchymu k podpoře jeho regenerace v případech malého FRLV. Kmenové buňky jsou u dospělé populace zastoupené ve všech tkáních, pro klinickou potřebu jsou krev, tuková tkáň a kostní dřeň vzhledem ke snadné dostupnosti jejich hlavními zdroji. Cirkulující HSC, jejichž zdrojem je kostní dřeň, jsou charakterizované povrchovými znaky CD 34+ a CD 133+, glykoproteiny důležité pro vzájemnou adhezi buněk (cell-cell adhesion interaction). Tyto buňky jsou ve větší míře vyplavovány do periferní krve po větších jaterních resekcích (6) Z dosavadních zkušeností v oblasti regenerace jaterního parenchymu je

známo, že autologní HSC CD 34+ a CD133+ jsou schopné diferenciace v hepatocyty, Kupfferovy buňky, cholangiocyty a endoteliální buňky (7, 8). Jejich dosavadní hlavní využití bylo u nemocných s hematologickými malignitami vyžadující autologní transplantaci kostní dřeně po ablativní chemoterapii. V poslední době se pozornost na využití HSC koncentruje též na oblast léčby onemocnění jater, kardiovaskulárního systému, nervové tkáně a diabetu (9, 10). HSC jsou z kostní dřeně mobilizovány pomocí granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), kde se využívá jeho antagonistického účinku na chemokine receptor type 4 (CXCR4), který udržuje HSC v kostní dřeni. Druhou látkou umožňující mobilizaci HSC z kostní dřeně je plerixafor, antagonist CXCR4. Plerixafor byl primárně studován jako látka pro léčbu HIV. Nicméně je prokázáno, že CXCR4 váže stromal-derived factor (SDF-1), a tím umožňuje vyplavení HSC z kostní dřeně, a působí proto synergisticky s G-CSF (11, 12, 13).

Úloha HSC v regeneraci jaterního parenchymu byla prokázána v experimentální studii Mark a kol. (14) na zvířecím modelu akutního jaterního selhání vyvolaném aplikací carbon tetrachloridu. Po mobilizaci HSC z kostní dřeně pomocí Neupogenu (G-CSF, Amgen Europe B.V., Breda, Holandsko) a Mozobilu (plerixafor, Genzyme, Cambridge, USA) bylo možné do 24 hod prokázat v poškozeném jaterním parenchymu signifikantní periportální infiltraci HSC pomocí imunostainingu specifickými CD34 protilátkami v porovnání se skupinou zvířat bez této stimulace. Nicméně klinických studií zabývajících se aplikací kmenových buněk v kombinaci s PVE v souvislosti s regenerací jater je doposud velmi málo a jedná se spíše o case report studie (15).

Využití kmenových buněk v regeneraci jater může být však spojeno se závažným problémem, který spočívá v podpoře kancerogeneze u nemocných s primárními, nebo sekundárními nádory jater. V současnosti se diskutuje o úloze

oválných buněk při vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC). Tyto buňky byly detekovány v dysplastických ložiskách jaterní cirhózy, hepatocelulárních adenomů, u steatózy jater, cirhózy na podkladě sklerozující cholangitidy, tedy v případech prekancerózy. Obecně se má za to, že oválné buňky v procesu kancerogeneze tvoří nezralé hepatocyty, které pak za jistých okolností mohou být základem vzniku HCC (16).

Tento problém samozřejmě souvisí i s exogenní aplikací kmenových buněk (HSC, MSC), která by mohla za jistých okolností vést ke vzniku nádoru v jaterním parenchymu, nebo ke stimulaci vlastních nádorových ložisek nejen v játrech, ale i event. mikrometastáz v organismu. Nádorová tkáň obsahuje velké množství stimulačních látek (růstové faktory, matrix-metalloproteiny, cytokiny), které mohou vést k migraci HSC do nádorové tkáně, kde mohou dále stimulovat růst a šíření nádoru. Mechanismus vlastní interakce HSC s nádorovými buňkami není dosud přesně znám. Pravděpodobně dochází ke stimulaci neoangiogeneze s imunosupresí a inhibicí apoptózy (17). Pravděpodobným mechanismem, který podporuje růst metastáz v játrech, je diferenciace mezenchymálních buněk v místě nádoru v tzv. carcinoma associated fibroblast (CAF)-like cells a tyto buňky pak podporují růst nádoru. U primárních nádorů jater byla prokázána přímá spojitost mezi kmenovými/progenitorovými kmenovými buňkami, které jsou vlastní jaterní tkáni a lokalizovány v oblasti terminálních částí Heringových kanálků a hepatokarcinogenezi (18). Růst nádoru může být podporován i regeneračními mechanismy vlastní jaterní tkáně po PVE, kdy se v játrech tvoří celá škála růstových faktorů, matrixmetaloproteináz, cytokinů, které mohou zároveň stimulovat a umožňovat proliferaci nádorové tkáně. U jedné naší nemocné s HCC došlo k progresi nádoru v kontralaterálním, neembolizovaném jaterním laloku i přes zachování standardního indikačního a léčebného postupu.

Mechanismus progresu nádoru je nejasný a bude samozřejmě zapotřebí podstatně větších zkušeností stran typu primárního nebo sekundárního nádoru, velikosti nádoru v jaterním parenchymu, intervalu mezi PVE s podáním HSC a následné resekce jater a řady dalších, především laboratorních parametrů k určení rizika nádorové progresu po PVE s aplikací HSC. Pravděpodobně svou roli hraje i kompenzatorně zvýšený tok arteriální krve do jater po PVE známý jako „hepatic arterial buffer response“, který může paradoxně vést k vyššímu krevnímu zásobení nádorových ložisek v játrech.

Dalším, doposud nevyřešeným problémem je, do jaké míry se vlastní, exogenně aplikované kmenové buňky přímo podílí na vytvoření nových hepatocytů, cholangiocytů. Na rozdíl od experimentálních studií nemáme prostředek pro značení exogenně podaných kmenových buněk a tudíž není jasná představa, jaké procento těchto buněk se „uchytí“ v jaterním parenchymu. Experimentální studie se zatím značně liší ve svých výsledcích. Někteří autoři (19) popisují kvalitní „záchyt“ značených, exogenně podaných kmenových buněk, jiní (20) popisují více než sporný záchyt těchto buněk v jaterním parenchymu. Dalším faktem je, že v získaném produktu ať již z kostní dřeně, nebo plazmaferézou nejsou jen kmenové buňky, ale je tam přítomna řada jiných buněk včetně řady cytokinů, růstových faktorů atd., což pravděpodobně hraje rovněž významnou roli v procesu stimulace jaterního parenchymu a v horším případě to může mít vliv i na růst nádoru.

## Závěr

Náš soubor nemocných s aplikací HSC po PVE je zatím malý, nicméně je možné konstatovat, že zvolený způsob získávání a následné aplikace HSC je vhodný pro klinickou praxi.

V porovnání se samotnou PVE u nemocných s primárně inoperabilními nádory jater, bude pravděpodobně kombinace PVE s HSC profitem pro nemocného stran rychlejší a úspěšnější stimulace růstu FRLV, což umožňuje radikální resekci jater u více nemocných s primárně inoperabilními nádory jater. Nedořešených otázek je však celá řada. Jedná se o nebezpečí akcelerace růstu a šíření nádoru v játrech a organismu nemocných, kterým se aplikoval produkt. Další otázkou je, jak se jednotlivé složky produktu podílejí na výše uvedených procesech. Je proto zapotřebí dalších studií v tomto směru, které by alespoň částečně odpověděly na řadu doposud nevyřešených otázek.

*Práce vznikla s podporou Výzkumného záměru P 36 UK v Praze, LF v Plzni.*

## Literatura

1. Liska V, Slowik P, Eggenhofer E, Treska V, Renner P, Mirka H, Kober J, Sykora R, Schlitt HJ, Holubec L, Chlumská A, Skalický T, Matejovic M, Dahlke M.H. Intraportal injection of porcine multipotent mesenchymal stromal cells augments liver regeneration after portal vein embolization. *In vivo* 2009; 23: 229–236.
2. Sánchez A, Fabregat I. Growth factor- and cytokine-driven pathways governing liver stemness and differentiation. *J Gastroenterol* 2010; 16: 5148–5161.
3. Fausto N. Liver regeneration and repair: Hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477–1487.
4. Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and Cancer: Recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298–306.
5. Duncan AW, Dorell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466–481.
6. Ribeiro MAF. Liver regeneration, stem cells and beyond. *J Gastrointest Surg* 2009; 1: 6–7.
7. Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(Suppl 1): 11881–11888.
8. De Silvestro G, Vicarioto M, Donadel C. Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 805–810.

9. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 2006; 169: 338–346.
10. Kung JWC, Forbes SJ. Stem cells and liver repair. *COBIOT* 2009; 20: 1–7.
11. Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 271–282.
12. Russo FP, Parola M. Stem and progenitor cells in liver regeneration and repair. *Cytotherapy* 2011; 13: 135–144.
13. Uy GL, Retting MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1797–1804.
14. Mark AL, Sun Z, Warren DS, Lonze BE, Knabel MK, Williams GM, Locke JE, Montgomery RA, Cameron AM. Stem cell mobilization is life saving in an animal model of acute liver failure. *Ann Surg* 2010; 252: 591–596.
15. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477–1487.
16. Libbrecht L, Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Semin Cell dev Biol* 2002; 13: 389–396.
17. Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 2323–2333.
18. Zhu W, Xu W, Jiang R, Qian H, Chen M, Hu J, Cao W, Han C, Chen Y. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth in vivo. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 267–274.
19. Fujii H, Hirose T, Oe S, Yasuchika K, Azuma H. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol* 2002; 36: 653–659.
20. Dahlke MH, Popp FC, Bahlmann FH, Aselmann H, Jager MD. Liver regeneration in a retrorsine/CCl4 – induced acute liver failure model: do bone marrow-derived cells contribute? *J Hepatol* 2003; 39: 365–373.

*Článek přijat redakcí: 22. 7. 2013*

*Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2013*

---

**prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.**

Chirurgická klinika FN a LF UK v Plzni  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
treska@fnplzen.cz.

---