



## Liver transplant for Hepatocellular Carcinoma HCC.

**Serghei Burgoci**

Laborator de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv IP USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

### Abstract:

Hepatocellular carcinoma is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It ranks sixth out of all cancers and the fourth leading cause of cancer death. Liver transplantation is a key way of treating this disease, therefore, hepatocellular carcinoma grows as a primary indication for graft allocation. Although liver transplantation is a remarkable therapy for hepatocellular carcinoma, organ deficiency, careful selection and management of patients who may have a major survival benefit after transplantation remains a fundamental question. In fact, only some stages of the disease seem susceptible to transplantation, which stimulates discussions about the appropriate criteria for selecting candidates. In this article, we focused on the current criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma eligible for liver transplantation, as well as strategies to prevent disease progression and exclusion from the waiting list during waiting. Specific treatments used to reduce the stage of the disease to acceptable criteria (downstaging) are also reported when their tumor burden exceeds standard transplant criteria. Finally, we examined tumor recurrence after liver transplantation. The occurrence of recurrence is estimated at about 8% -20% in different studies. Possible approaches to prevent recurrence of the disease after transplantation are reported with appropriate results.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Liver transplant

### Introducere:

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă cea mai răspândită tumoră hepatică primară și a devenit o problemă importantă de sănătate în populație. Cu o incidență de 9,3 cazuri la 100000 de persoane/an, CHC este a șasea cea mai frecventă tumoră și a patra cauză principală de deces prin cancer [1]. HCC apare mai ales în cazul bolilor hepatice cronice și a cirozei, iar incidența acesteia este în creștere [2].

În general, transplantul hepatic (TH) este cel mai bun tratament pentru CHC în stadiu incipient, deoarece tratează simultan tumora și boala hepatică existentă (principalul factor de risc pentru dezvoltarea tumorii); astfel, numărul pacienților transplantați pentru CHC este în creștere, TH pentru CHC reprezentând 15-50% din totalul TH efectuat în majoritatea centrelor [3]. Totuși din cauza lipsei de

organe, selecția și gestionarea atentă a pacienților care pot avea un beneficiu major de supraviețuire după TH rămâne o întrebare fundamentală. Într-adevăr, limitarea recurenței tumorii după TH este o modalitate de optimizare a distribuției grefelor. Prezența revizuire se concentrează pe strategiile actuale de selecție, alocare a organelor și gestionarea pacienților transplantați pentru CHC.

Corresponding author: Serghei Burgoci. Laborator de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv IP USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Received July 19, 2021; Accepted September 15, 2021; Published September 30, 2021

Citation: Burgoci S Liver transplant for Hepatocellular Carcinoma HCC. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2021; 17(3): 166 – 178. [Article in Romanian] DOI:10.7438/JSURG.2021.03.04

Copyright: © 2020 Bradea C. et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

### **Criterii de selecție și supraviețuire:**

Studiul fundamental realizat de Mazzaferro din Milano în 1996 a stabilit TH de la donatorul decedat ca o strategie terapeutică importantă pentru CHC. Studiul a arătat că atunci când transplantul a fost efectuat în stadiul incipient al bolii (un nodul  $\leq 5$  cm sau  $\leq 3$  leziuni, fiecare  $> 3$  cm și absența invaziei vasculare, metastazelor sau afectarea ganglionilor limfatici), supraviețuirea de patru ani a reprezentat 75%, cu o rată de recidivă  $<10\%$  -15%. Aceste rezultate ale TH nu sunt diferite de cele observate la pacienți cirofici non-CHC. Așa numitele criterii din Milano au fost apoi aplicate pe scară largă pentru indicații TH la pacienții cu CHC [4]. Dar totuși mulți autori consideră criteriile de la Milano prea restrictive care exclud mulți pacienți din lista de transplant; astfel, a apărut un interes considerabil pentru extinderea acestor criterii [5, 6, 7].

După cum a demonstrat un studiu realizat la Universitatea din California din San Francisco (UCSF), pacienții cu CHC au fost transplantați cu criterii extinse corespunzătoare: (1) Un singur nod  $\leq 6,5$  cm; sau (2)  $\leq 3$  noduli cu cea mai mare  $\leq 4,5$  cm cu o suma totală a diametrelor  $\leq 8$ cm (criterii UCSF), au prezentat rezultate similare cu cei transplantați în criteriile Milano [5]. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv realizat de Decaens et al [8], a arătat că supraviețuirea la cinci ani a fost de 45,6% pentru pacienții care au îndeplinit criteriile UCSF, dar nu și criteriile de la Milano, și 60,1% pentru pacienții care au îndeplinit ambele criterii. Chiar dacă această diferență nu a fost semnificativă statistic, tendințele observate sugerează că selecția pe baza criteriilor USCF ar putea fi asociată cu o rată de succes mai mică.

Alt studiu, a analizat datele 1112 pacienți care au suferit TH pentru CHC în diferite centre din întreaga lume, care au

depășit criteriilor Milano, printr-un sondaj bazat pe web. Scopul analizei de a identifica volumele tumorale care depășesc criteriile Milano, dar nu afectează rata de supraviețuire. Urmărind acest studiu au fost identificate așa-numite „*up-to-seven*” criterii. Cu aceste criterii, valoarea totală este setată la șapte, iar scorul este calculat luând în considerare numărul total de leziuni plus diametrul (în cm) al nodulului mai mare (de exemplu: 4 noduli + diametru mai mare 3 cm, „*up-to-seven*” scor = 7). Comparația dintre pacienți (n = 283) care corespund criteriilor „*up-to-seven*” cu subiecții (n = 444) transplantați în cadrul criteriilor canonice Milano nu a arătat o diferență semnificativă în termenul de supraviețuire la cinci ani [8]. Cu toate acestea, valoarea prognostică „*up-to-seven*” criterii a fost inadecvată în prezența invaziei microvasculare, deoarece rata de supraviețuire a fost semnificativ mai mică în comparație cu cea prevăzută de scor. Din păcate, în practica clinică obișnuită, prezența invaziei microvasculare nu este evaluabilă înainte de transplant, limitând astfel aplicarea de rutină a „*up-to-seven*” criterii în activitatea de zi cu zi a TH.

O altă modalitate de a selecta candidați pentru TH se bazează pe un compozit din volumul total al tumorii (VTT) și alfa-fetoproteină (AFP). Toso [7] a arătat într-un studiu prospectiv că selecția candidatului cu CHC pentru TH ar putea fi extinsă la pacienții cu VTT  $\leq 115$  cm<sup>3</sup> și AFP  $\leq 400$  ng/ml, fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică. Se poate aștepta un risc crescut de renunțare de includere în lista de așteptare pentru acești pacienți, dar cu o supraviețuire post-transplant echivalentă cu cea a pacienților în conformitate cu criteriile din Milano.

Începând cu anul 2004, Universitatea din Toronto și-a adoptat criteriile extinse corespunzătoare de la Toronto. Conform acestui sistem, transplantul poate fi oferit fără

a ține cont de orice dimensiune sau număr de nodul de CHC, cu condiția ca pacientul să nu prezinte o răspândire extra-hepatică a bolii sau tumoră este slab diferențiată la examenul morfopatologic. Într-o cohortă pacienților transplantați conform criteriilor Toronto, supraviețuirea pacientului actuarial la cinci ani din momentul TH a fost de 68%, ceea ce este ușor diminuat în comparație cu cea a pacienților transplantați după criteriile Milano, dar nu diferă statistic. Cu toate acestea, rata de recurență a CHC a fost mai mare în grupul criteriilor Toronto [6].

Un grup din Kyoto a propus următoarele criterii Kyoto pentru TH pentru CHC:  $\leq 10$  tumori;  $\leq 5$  cm; și des-gamma-carboxi protrobină (DCP)  $\leq 400$  mAU/ml [11]. Folosind acest sistem, ratele de supraviețuire și recurență la 5 ani au fost 80% și, respectiv, 70%, atunci când toți pacienții (Milan-in sau Kyoto-in) au fost analizați [7]. Examinând diferite rate de supraviețuire în funcție de sistemele de selecție heterogene adoptate, se pune o întrebare: Care este rata minimă acceptabilă de supraviețuire la cinci ani la pacienții supuși TH pentru CHC? S-a sugerat că rata estimativă de supraviețuire de 50% la 5 ani este cea mai mică pentru

inclusiunea unui pacient pe lista de așteptare [10,11]. Într-un alt studiu privind alocarea competitivă a grefelor între pacienții cu CHC și non-CHC, folosind un model Markow, a fost propusă o rată de supraviețuire minimă pentru cinci ani de 61% pentru CHC pentru a evita dezavantajul pacienților non-HCC pe lista de așteptare [12]. De fapt, la o conferință din 2010 pentru CHC și transplant, care a avut loc la Zurich, o supraviețuire de 50% la cinci ani a fost considerată nesatisfăcătoare [13]. Până la urmă, criteriile Milano sunt, în prezent, standardul de aur pentru a selecta pacienții cu CHC pentru un TH de succes și referința pentru evaluarea validității altor criterii sugerate [14].

Criteriile alternative extinse pentru TH pentru CHC nu au ajuns la un consens în zilele noastre, iar întrebarea rămâne restantă și strâns legată de lungimea listei de așteptare, de sistemul de alocare a organelor și de disponibilitatea surselor alternative de grefe (cum ar fi donatorii vii, domino TH și grefe marginale). Caracteristicile și rezultatele diferitelor sisteme de alocare adoptate pentru TH pentru CHC sunt rezumate în tabelul 1.

<b>Tab. 1</b> Caracteristicile și rezultatele diferitelor sisteme de alocare adoptate pentru TH în CHC			
Sistemul de selecție	Anul propunerii	Criterii	Supraviețuire/ ani de urmărire
Criteriile Milano	1996	Leziune unică $\leq 5$ cm sau până la trei tumori separate, nu mai mari de 3 cm; fără invazie macrovasculară; fără interesare limfganglionară și extrahepatică.	85% / 4
Criteriile San Francisco (UCSF)	2007	Un singur nod până la 6,5 cm sau până la trei leziuni, cea mai mare până la 4,5 cm și suma diametrelor nu mai mare de 8 cm	80,9% / 5
Criteriile „up-to-seven”	2009	Suma dimensiunii (în cm) a tumorii mai mari plus numărul de tumori $\leq 7$	71.2% / 5
VTT și AFP criteriile	2009	VTT $\leq 115$ cm <sup>3</sup> și AFP $\leq 400$ ng / ml, fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică	74,6% / 4
Criteriile Kyoto	2013	$\leq 10$ tumori; $\leq 5$ cm; și des-gamma carboxi protrombină $\leq 400$ mAU / ml	65% / 5
Criteriile Toronto	2016	Orice dimensiune sau număr de tumori, fără simptome sistemice legate de cancer, boală extrahepatică, invazie vasculară sau o leziune slab diferențiată la biopsia.	68% / 5

### **Alocarea organelor la pacienți cu CHC:**

Disponibilitatea limitată donatorilor de grefe a determinat adoptarea unor criterii, care prioritează TH și se bazează pe riscul mortalității pe lista de așteptare. Model for end-stage liver disease (MELD), este un model statistic care consideră raportul INR și nivelul seric al bilirubinei și creatinine, acesta a fost adoptat în majoritatea sistemelor de alocare din întreaga lume. Conform acestui sistem, scorurile mai mari identifică pacienții cu un prognostic de viață pe termen scurt mai slab [15].

Pentru pacienții cu CHC, scorul tradițional MELD este de o utilitate redusă. Criteriile originale au fost de fapt concepute pentru a prezice mortalitatea la pacienți cu ciroză hepatică în stadiu final. Mulți pacienți cu CHC au boli hepatice bine compensate, caracterizate printr-un scor scăzut de MELD, iar riscul de abandonare al acestora de pe lista de așteptare este legat în principal de progresia tumorii, mai degrabă decât de apariția insuficienței hepatice. Din aceste motive au fost dezvoltate și adoptate de diferite centre sisteme modificate de notare cu privire la CHC. Această politică a fost adoptată ca să includă în aceeași listă de așteptare pacienți cu neoplasm hepatic și pacienți cu insuficiență hepatică, fără dezavantaj pentru un grup sau altul. Scorurile de prioritate pentru pacienții cu CHC se bazează în principal pe caracteristicile tumorii (mărimea, numărul și nivelul AFP) și timpul de așteptare (se acordă puncte suplimentare pacienților care au perioade mai lungi de așteptare) [16].

Toate sistemele de alocare ar trebui să fie supuse unei evaluări și revizii constante în timp, pentru a-și îndeplini obiectivele cu privire la beneficiile pentru transplant [17]. Sistemul de alocare pentru CHC poate fi considerat ca o „problemă dinamică” care trebuie modificată în diferite zone geografice

în timp, în funcție de candidat, tipul de boală și caracteristicile numărului de donatori.

### **Bridging therapie:**

Managementul pacienților cu CHC aflați pe lista de așteptare are ca scop evitarea progresiei bolii, cu excludere posibilă din această listă. În ciuda lipsei de date din studiile randomizate controlate cu placebo, recente ghiduri europene recomandă diferite terapii neoadjuvante pentru a stopa progresia tumorii cea ce va reduce riscul de abandonare din lista de așteptare. Această strategie este în special sugerată atunci când timpul de așteptare preconizat este de șase luni sau mai mult [14].

Ghidurile actualizate ale Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) recomandă diferite forme de terapie punte pentru pacienții aflați în lista de așteptare în T2 (criteriile Milan) cu scopul stopării progresiei tumorii; cu toate acestea, nu există nicio recomandare pentru o anumită formă de terapie neo adjuvantă. Pentru pacienții cu ciroză care așteaptă TH care dezvoltă un CHC T1 (un singur nod  $\leq 1,9$  cm), se sugerează observarea prin imagistică înaintea oricărei bridging terapie [18].

Motivul pentru bridging terapie este evidentă, deoarece rata de abandonare din listă, asociată cu extinderea tumorii, este raportată în 10% -20% [19]. Mai ales că, după această terapie pot fi așteptate efecte pozitive suplimentare ale terapiei neoadjuvante, cu răspuns pozitiv (necroză tumorală completă sau  $\geq 60\%$ ) după terapie locoregională. Cu toate acestea este necesar să menționăm că un rezultat îmbunătățit al TH după terapie punte a fost descris prin studii necontrolate [20]. Și totuși este evident, posibilul efect benefic al bridging terapiei, la pacienții cu CHC care așteaptă un timp scurt în listă de așteptare, reieșind din asta bridging terapia este aplicabilă și pentru pacienți ce se află mai mult timp pe lista de așteptare [21].

Bridging terapie necesară la fiecare pacient depinde în funcție de localizarea tumorii, dimensiunea, numărul nodulelor și funcția hepatică și include rezecția hepatică, injecția percutanată de etanol (PEI), ablația cu radiofrecvență (RFA), ablația cu microunde (MWA), chimioembolizarea trans-arterială (TACE), radioembolizarea (TARE) și radioterapia stereotactică.

Rezultatele generale asociate cu TACE sunt destul de inconsistente. Unele studii au descris un beneficiu clinic fără un impact negativ asupra supraviețuirii post-transplant [23]. Unul dintre cele mai pozitive studii a descris 48 de pacienți în conformitate cu criteriile Milano; niciunul dintre pacienții tratați cu TACE nu a avut progresie tumorală, unii din ei, au fost rețrași de pe lista de așteptare. Supraviețuirea la cinci ani la acești pacienți după TH a fost de 93%. O sută șaptezeci și opt de zile a fost timpul mediu de așteptare a grefei [22]. În schimb, beneficiile TACE au rezultat incerte în alte studii [24]. O revizuire sistematică a concluzionat că nu au fost disponibile dovezi certe pentru a indica faptul că TACE influențează asupra: (1) îmbunătățește supraviețuirea post TH; sau (2) Modifică rata complicațiilor după TH; sau (3) influențează asupra ratei de abandonare din listă de așteptare [25].

Pentru pacienții selectați cu tumori mici și cu funcție hepatică adecvată, poate fi efectuată o altă strategie, constând în rezecția chirurgicală inițială a tumorii urmată de supraveghere atentă și transplant de „salvare” dacă apare recidiva tumorii sau deteriorarea funcției hepatice. Într-o analiză retrospectivă a pacienților cu CHC care au suportat doar TH comparativ cu alții supuși rezecției inițiale și apoi TH (datorită CHC recidivant sau progresiei bolii hepatice în stadiu final), perioada postoperatorie și supraviețuirea generală sau fără recidivă nu a fost diferită [26].

În schimb, un studiu observațional francez asupra TH de salvare după rezecția inițială a raportat o creștere a mortalității perioperative și a recurenței CHC. La fel, a fost observată o supraviețuire generală și fără recidivă mai mică la cinci ani, în comparație cu TH inițial. Autorii au ajuns la concluzia că, chiar și atunci când CHC este susceptibil pentru rezecție, TH rămâne în continuare opțiunea ideală pentru un pacient cirotic cu CHC [27]. Pentru toate cele de mai sus, chiar dacă nu trebuie trasă o indicație definitivă, rezecția inițială a tumorii la pacienții cu funcție hepatică bine conservată pare a fi o abordare rezonabilă [28].

PEI, RFA și ablația cu microunde au fost, de asemenea, studiate ca bridging terapie [29]. Într-un studiu RFA a fost efectuată la cincizeci și doi de pacienți ca bridging terapie, și au fost observate rezultate încurajatoare. Doar trei pacienți (5,8%) au abandonat din listă, din cauza progresiei tumorii (timpul mediu aflării în listă = 13 luni). Patruzeci și unu de pacienți au suferit TH cu rate de supraviețuire la un an și la trei ani de 85%, respectiv 76%. Nu a apărut recidiva CHC în timpul urmăririi la niciun pacient [29]. Ablația cu microunde a fost, de asemenea, aplicată cu succes ca bridging terapie, deși sunt disponibile mai puține date [30].

Mai puține date sunt disponibile despre radioembolizare cu microsferă etichetate cu Litium<sup>90</sup> în comparație cu alte tehnici, cu toate acestea, s-a demonstrat că această procedură limitează progresia și abandonare din programele de transplant [31]. Experiența cu radioterapia corporală stereotactică (SBRT) ca bridging terapie este limitată, dar încurajatoare. Un studiu a comparat SBRT cu TACE și RFA în ceea ce privește rata abandonării, complicațiile postoperatorii și ratele de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani după TH. Rezultatele au fost similare în rândul grupurilor [32].

**Downstaging therapy** (tratament pentru deminuirea stadiului tumorii).

Majoritatea tratamentelor utilizate ca bridging terapii în paralel sunt, de asemenea, folosite ca downstaging terapii. Pentru comparație, a se vedea în tabelul 2 putem observa comparația acestor 2 metode de tratament. În orice caz, necesită de menționat ca „Downstaging” terapie sub înțelege tratamentul utilizat pentru a aduce pacienții la

criterii acceptabile atunci când sarcina lor tumorală (volumul și/sau numărul tumorii) depășește criteriile standard pentru TH.

Mai multe studii au demonstrat că succesul downstaging terapiei al CHC până la criteriile Milano reduce recidiva tumorii cu o rată de supraviețuire generale și a grefei este comparabilă cu cele care din start îndeplinesc criteriile Milano [33].

**Tabelul 2** Tehnici utilizate pentru bridging ori downstaging terapiei la pacienți cu CHC înainte de transplant hepatic și eficacitatea acestora

	<b>BRIDGING</b>	<b>DOWNSTAGING</b>
TACE	0-35% (39)	24%-77% (57)
Radioembolizarea	NA (49)	11%-43% (57)
RFA	16.8% (50)	NA
SBRT	16.7% (50)	NA
Rezecție	NA (40, 42)	NA
Abord combinat	NA	56% (58)

Coloana bridging: procentele (atunci când sunt prezente) indică rata abandonării de pe listă, în ciuda acestei terapii; referință corespunzătoare între virgule. Coloana de downstaging: procentajele (când sunt prezente) indică rata de succes cu downstaging; referință corespunzătoare între virgule. TACE: chimioembolizare transarterială; RFA: ablație prin radiofrecvență; SBRT: radioterapie corporală stereoactivă; NA: Nu este evaluat.

Nu există niciun acord universal cu privire la metoda optimă de downstaging; majoritatea datelor au fost colectate pentru TACE sau radioembolizare. O revizuire sistematică a downstaging terapiei al CHC, inclusiv datele a 950 de pacienți, a arătat o rată generală de succes de 48% (95% interval de încredere 39% -58%). Diferența dintre TACE și radioembolizare nu a fost semnificativă statistic [34]. Alte rapoarte au obținut rate de succes mai mari (60%) combinând diferite strategii (TACE plus RFA sau radioembolizare) [35]. Interesant este că răspunsul la downstaging terapie este

un marker important indirect al agresivității biologice a tumorii [36].

La fel, nu există un consens comun în privința priorității pacienților pentru TH, care reintră în criteriile acceptate. O conferință de consens italiană privind alocarea grefei hepatice a propus prioritizarea recipientului în funcție de riscul de progresie tumorii și de răspunsul la bridging /downstaging terapie [37]. Guidelinul AASLD pentru tratamentul CHC sugerează ca pacienții care depășesc criteriile Milano ( $\geq T3$ ) ar trebui să fie transplantați doar după downstaging terapie de succes [18].

#### **Recidivarea tumorii:**

Recidiva CHC după TH este aproximativ 8% -20% [37]. Un studiu multicentric pe stadializarea patologiei implantului a arătat că riscul de recurență al CHC este mai mare atunci când criteriile de volumul sau numărul de CHC sunt extinse [6]. Reapariția tumorii în cea mai mare parte este extrahepatică (plămâni și oase) [38] și probabil datorită creșterii metastazelor oculte [39]. Variabilele asociate de stadiul

cancerului sunt direct asociate cu prognosticul bolii după TH. Mărimea (volumul) și numărul tumorii [5,7], nivelurile serice ale markerului tumoral, cum ar fi AFP [40] și DCP [41] și indicele de inflamație (raport neutrofil-tolimfocit) sunt direct asociate cu recidivarea.

Câteva studii au analizat caracteristicile tumorii în ficatul explantat, care ar putea influența dezvoltarea recurenței CHC; din păcate, acești parametri nu pot fi folosiți în analizele pre-transplant, deoarece, în practica clinică curentă, majoritatea diagnosticărilor CHC sunt obținute pe baza investigațiilor radiologice. Caracteristicile cele mai relevante ale patologiei explantului sunt invazia micro și macroscopică vasculară, leziunile satelite și diferențierea tumorii [42].

Cercetările de la Universitatea din California, San Francisco, au dezvoltat un sistem de scor prognostic [Estimarea riscului recurenței tumorii după transplant (RETREAT) - **R**isk **E**stimation of **T**umor **R**ecurrence **A**fter **T**ransplant] folosind datele de la 721 de pacienți care au îndeplinit criteriile Milano. Trei variabile sunt independente asociate cu recidiva bolii: invazia microvasculară, nivelul AFP seric la momentul transplantului și diametrul celui mai mare nodul, plus numărul total de noduli în ficatul explantat. Acești parametri au stabilit riscul de recidivă de CHC la un an și cinci ani. Scorul RETREAT a fost capabil să estimeze probabilitatea de recurență, cu un risc <3% corespunzător unui scor = 0 și ≥ 75% cu un scor ≥ 5 [43].

Într-un studiu spaniol a fost observată o asociere între tratamentul virusului hepatitei C (HCV) care utilizează medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) și recurență scăzută de CHC la pacienții anterior rezecați sau ablați pentru CHC [44]. Recent, un studiu prospectiv amplu la pacienții cu HCV și cu ciroză compensată sau decompensată a constatat că răspunsul

virologic susținut după tratamentul cu DAA scade incidența CHC după un timp mediu de 14 luni [45]. Pe baza acestor studii, tratamentul infecției cu HCV este recomandat la pacienții cu CHC care este inclus în lista de așteptare pentru TH.

Un rol important în recurența CHC îl joacă și regimurile imunosupresive posttransplant care conțin inhibitori de calcineurin, cum ar fi tacrolimus și ciclosporină [46]. Este posibil că excesul de expunere de aceste medicamente într-un scurt timp după TH poate inhiba sistemul imunitar și poate inhiba detectarea de sistemului imunitar și se blochează acțiunea organismului asupra celulelor reziduale de CHC [47]. Într-o revizuire retrospectivă a pacienților cu CHC (n = 70) supuși tratamentului imunosupresiv cu inhibitori de calcineurină și nivele serice crescute de aceste medicamente, recurența cancerului a fost mai mare în comparație cu ceilalți pacienți [48].

#### **Prevenirea recurenței tumorii.**

Inhibitori mTOR (rapamicină), sirolimus și everolimus, sunt agenți imunosupresori care prezintă proprietăți ciudate în declanșare CHC. Studiile in vitro și in vivo sugerează că această clasă de medicamente contracarează activitatea proliferativă a CHC, care interferează probabil cu factorul de creștere endotelial vascular - Vascular endothelial growth factor (VEGF). S-a demonstrat că sirolimus inhibă creșterea și progresia metastatică a CHC [49]. Mai multe studii retrospective și de caz control al unui singur centru a raportat o recurență tumorală redusă la pacienții cu CHC tratați cu sirolimus în comparație cu cei tratați cu alte tipuri de agenți imunosupresori [50].

O meta-analiză, a declarat că utilizarea unei imunosupresii pe bază de sirolimus scade semnificativ reapariția a tumorii și mortalitatea asociată cu recurență [51]. Dar totuși, o etapă de studiu prospectiv

internațional controlat randomizat multicentric de faza III a dat rezultate negative. În acest studiu randomizat, pacienții cu CHC au fost tratați cu sirolimus sau fără sirolimus în urma TH. Supraviețuirea fără recidivă la cinci ani nu a fost diferită între grupuri [52].

Terapia adjuvantă poate reprezenta teoretic un beneficiu pentru subiecții HCC care suferă de LT. De fapt, chirurgia LT necesită o manipulare extinsă a grefei primitoare, expunând astfel pacientul la un risc semnificativ de semănare a celulelor tumorale. Mai mult, după starea imunosupresată LT poate spori creșterea tumorii; când aceasta se întâmplă, reparația posttransplant are tendința să se dezvolte mai rapid după LT mai degrabă decât după rezecție [53]. Cu toate acestea, chimioterapia cu medicamente, cum ar fi cisplatin sau 5-fluorouracil, nu a arătat niciun beneficiu clar [54].

Sorafenib, un inhibitor al tirozin kinazei care combate neoangiogeneza CHC, proliferarea celulelor și supraviețuirea tumorii, este terapia recomandată pentru tumora avansată [55]. O mică analiză retrospectivă caz control a apărut să demonstreze siguranța și un efect potențial al acestei molecule în reducerea recurenței CHC a grefei, îmbunătățind astfel ratele de supraviețuire generală și fără recidivă la subiecții după TH cu risc ridicat de recidivă [56]. Alt studiu cu sorafenib, controlat cu placebo în faza III dublu orb, comparativ cu placebo, ca terapie adjuvantă pentru CHC după rezecție sau ablație, nu a arătat niciun efect semnificativ [57]. Au fost identificați câțiva alți agenți activi și, în unele cazuri, aprobați pentru tratamentul CHC avansat, cum ar fi regorafenib, nivolumab și lenvatinib [58], dar niciunul dintre aceste medicamente nu a fost investigat ca terapii adjuvante.

### Concluzie:

TH este o opțiune curativă importantă pentru pacienții cu CHC în stadiu incipient; dar, deficitul de organe impune o selecție atentă a pacienților. Deși este clar că există un interes din ce în ce mai mare în admiterea pacienților cu tumori mai mari la TH, criteriile Milano rămân importante în selectarea pacienților cu CHC pentru transplant. Bridging terapia și downstaging tumoral sunt utile pentru micșorarea abandonării al pacienților care așteaptă TH, chiar dacă beneficiile nu au fost dovedite în studiile controlate. Rolul regimurilor imunosupresive care utilizează inhibitori ai mTOR în prevenirea recurenței după TH rămâne controversat. Cu toate că în prezent, au fost propuși mai mulți biomarkeri, nimeni nu a dovedit o validitate lor puternică pentru a prezice reparația tumorii. Cercetarea extinsă asupra predictorilor de recurență, cum ar fi invazia microvasculară, ar putea face posibilă perfecționarea criteriilor de selecție. Datele încurajatoare provin din analiza moleculară a CHC în ceea ce privește caracteristicile bolii. Un studiu a evidențiat un model genetic (semnătura genetică compusă din 35 de gene) cu o valoare predictivă negativă de 0,77 pentru invazia microvasculară a CHC [59]. O altă cercetare recentă a propus două subtipuri moleculare prognostice în rândul pacienților cu CHC cu invazie vasculară și diferențierea diferită a tumorii [60].

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol. Nu sunt probleme etice.

### Bibliografia.

1. IARC. Globocan (2015) Fact sheets by Population-Globocan-IARC [cited 26 January 2019]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)



2. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014; 60: 1767-1775
3. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt D. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2015; 15 Suppl 2: 1-28
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699
5. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587-2596
6. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattral MS. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016; 64: 2077-2088.
7. Kaido T, Ogawa K, Mori A, Fujimoto Y. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013; 154: 1053-1060
8. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761-1769
9. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, Ogawa K. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: A proposal of expanded criteria. *Dig Dis* 2007; 25: 299-302
10. Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: The value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010; 51: 12-15
11. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl* 2003; 9: 700-702
12. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008; 8: 839-846
13. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-e22
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu.; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236]
15. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91- 96
16. Toso C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2014; 14: 2221-2227
17. Lamas D, Rosenbaum L. Very complicated math--reconfiguring organ

- allocation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2447-2450
18. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380.
  19. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011; 17 Suppl 2: S98-108
  20. Lin Y, Chapman WC. Towards more effective liver allocation criteria for hepatocellular carcinoma: Tumor response to locoregional therapy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2416-2418.
  21. Sourianarayanan A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, Menon KV, Quintini C, Hashimoto K, Kelly D, Egthesad B, Miller C, Fung J. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: An outcome analysis. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 325-332
  22. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557-563
  23. Manini MA, Sangiovanni A, Martinetti L, Viganò D, La Mura V, Aghemo A, Iavarone M, Crespi S, Nicolini A, Colombo M. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads is effective for the maintenance of the Milan-in status in patients with a small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015; 21: 1259-1269
  24. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Boudjema K, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767-775
  25. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 2644-2650
  26. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 885-92; discussion 892-3
  27. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238: 508-18; discussion 518-9.
  28. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012; 55: 132-140
  29. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, Durazo F, Saab S, Han S, Finn R. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137
  30. Zanus G, Boetto R, Gringeri E, Vitale A, D'Amico F, Carraro A, Bassi D, Bonsignore P. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: Six liver

- transplantation cases. *Transplant Proc* 2011; 43: 1091-1094
31. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA, Abecassis MM, Haines KG. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006; 94: 572-586
  32. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, Russo M. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017; 67: 92-99
  33. Rubin A, Berenguer M. Remnant vital tissue following locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: Another player in the game. *Transpl Int* 2018.
  34. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015; 21: 1142-1152
  35. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, Toombs B, Round M. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2010; 16: 289-299
  36. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant* 2015; 15: 2552-2561
  37. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? *J Hepatol* 2011; 55: 1137-1147
  38. Valdivieso A, Bustamante J, Gastaca M, Uriarte JG, Ventoso A, Ruiz P, Fernandez JR. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 660-662 [PMID: 20304217 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.02.014]
  39. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant* 2011; 11: 2031-2035
  40. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986-94.e3; quiz e14-5
  41. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, Uemoto S. Significance of des-gammarboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2009; 9: 2362-2371
  42. Halazun KJ, Hardy MA, Rana S, Tamura AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141-151
  43. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, Burns JM, Sanchez W, Greig PD, Grant DR. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma

- Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017; 3: 493-500
44. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-726
  45. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, Tinè F, Distefano M, Licata A, Giannitrapani L, Prestileo T; Rete Sicilia Selezione Terapia-HCV (RESIST-HCV). Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2018; 155: 411-421.e4
  46. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, PoyatoGonzález A. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193-1199
  47. Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 253-260
  48. Wang Z, Zhou J, Fan J, Tan CJ, Qiu SJ, Yu Y. Sirolimus inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 715-722
  49. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128-135
  50. Angelico R, Parente A, Manzia TM. Using a weaning immunosuppression protocol in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: A compromise between the risk of recurrence and the risk of rejection? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 74
  51. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: Recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411-419
  52. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, Burra P, Jauch KW, Rentsch M. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016; 100: 116-125
  53. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991; 68: 2095-2100
  54. Söderdahl G, Bäckman L, Isoniemi H, Cahlin C, Höckerstedt K, Broomé U, Mäkisalo H, Friman S, Ericzon BG. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2006; 19: 288-294
  55. Bernal E, Montero JL, Delgado M, Fraga E, Costán G, Barrera P, López-Vallejos P, Solórzano G, Rufián S, Briceño J, Padillo J, López-Cillero P, Marchal T, Muntané J, de la Mata M. Adjuvant chemotherapy for prevention of recurrence of invasive hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 2495-2498
  56. Saab S, McTigue M, Finn RS, Busuttil RW. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: Feasibility and efficacy. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 307-313

57. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344- 1354
58. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling J, TH RD, Kang YK, Yeo YK, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, noncomparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502
59. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173
60. Ke K, Chen G, Cai Z, Huang Y. Evaluation and prediction of hepatocellular carcinoma prognosis based on molecular classification. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 5291- 5302