

TRANSPLANTUL HEPATIC – O POSIBILITATE DE TRATAMENT A CANCERULUI HEPATOCELULAR DEZVOLTAT PE CIROZĂ NON-VIRALĂ

N. Vlad^{1,2}, C. Ducerf², J. Baulieux², C. Gouillat², S. Mezoughi², J.Y. Mabrut²

1) Departamentul de chirurgie; Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

2) Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hôpital Croix-Rousse, Service de Chirurgie Générale, Digestive et de la Transplantation Hépatique, Lyon

LIVER TRANSPLANTATION – A PARADIGM IN THE SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH NON-VIRAL LIVER CIRRHOSIS (Abstract): BACKGROUND: Worldwide the rate of hepatocellular carcinoma (HCC) is continuing increasing and the survival rate, without treatment, varies between 6 and 20 months. The actual surgical management comprises liver resections, focal ablation and liver transplantation. Apparently the liver transplantation is the best treatment both for liver cirrhosis and HCC. However, the literature data about liver transplantation for HCC associated with non-viral liver cirrhosis (NVLC) are limited. METHODS: We performed an observational study about the patients who underwent orthotopic liver transplantation for HCC arising in NVLC. Different clinical, operative, pathological and follow-up data were recorded into a MS Excel Database and statistically analyzed. RESULTS: We included 12 patients with a mean age of 59.3 ± 2.8 years old (range: 56-64). All the patients were men. According to Child-Pugh score, 16.6% (N=2) were in stage A, 41.7% (N=5) in stage B and the other 41.7% (N=5) in stage C. The mean value for MELD score was 19.8 ± 7.1 . The mean operation time was 405 ± 102 min and intraoperative mean blood loss was 1850 ± 1560 mL. The tumors had a mean diameter of 27.5 (range: 10-60). Major postoperative complications were noted in 5 cases. We noted no postoperative deaths. The overall survival rate was 91.67%; one death was noted 8 months after the operation. The mean survival time was 34.9 ± 26.5 months (median: 33). No loco-regional recurrence was noted. CONCLUSIONS: Liver transplantation represents a good choice for HCC associated with NVLC. The long term results are apparently superior to the others surgical procedures, with low rates of recurrence.

KEY WORDS: HEPATOCELLULAR CARCINOMA; LIVER TRANSPLANTATION; NON-VIRAL CIRRHOSIS

SHORT TITLE: Transplantul hepatic pentru cancerul hepatocelular (CHC)
Liver transplant for hepatocellular carcinoma (HCC)

HOW TO CITE: Vlad N, Ducerf C, Baulieux J, Gouillat C, Mezoughi S, Mabrut JY. [Liver transplantation – a paradigm in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in patients with non-viral liver cirrhosis] *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2012; 8(1): 47-52.

INTRODUCERE

Incidența cancerului hepatocelular (CHC) la nivel mondial este în creștere. În 2008, aproape 750000 de cazuri noi au fost raportate la nivel mondial, dintre care 13300 de cazuri America de Nord și 57900 în Europa, incidența fiind în creștere față de anul 2002 [1]. În 80% din cazuri el se

dezvoltă pe o ciroză hepatică a cărei etiologie este obișnuit virală. CHC are o mortalitate ridicată, supraviețuirea fără tratament fiind de 6-20 luni [2]. Reprezintă a treia cauză de deces prin cancer: 9,2% din totalul deceselor prin cancer [3].

Managementul actual de tratament al CHC se bazează pe rezecția hepatică, ablația locoregională și transplantul hepatic [4].

Received date: 15.12.2011

Accepted date: 23.12.2011

Correspondence to: Dr. Nuțu Vlad, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, România
Tel. / Fax: 0040 (0) 232 21 82 72
e-mail: nutu.vlad@gmail.com

Alegerea metodei de tratament depinde de dimensiunile cancerului, numărul tumorilor și, nu în ultimul rând, de starea parenchimului hepatic. Aproape 80% din pacienții cu CHC în momentul diagnosticului sunt nerezecabili fie din cauza stadiului tumorii, fie din cauza disfuncției hepatice [5]. În aceste condiții, transplantul hepatic ar acorda atât posibilitatea de înlăturare completă a CHC, indiferent de numărul și dimensiunea tumorilor, cât și a țesutului hepatic patologic non-tumoral, fiind deci tratamentul teoretic ideal atât pentru CHC, cât și pentru ciroză. Pe de altă parte, terapia imunosupresoare administrată pentru toleranța grefonului expune pacientul la un risc crescut de recurență și progresie tumorală. Un alt impediment al transplantului hepatic este numărul mic de donatori și costurile mari pentru îngrijirea acestor pacienți. Toate acestea au impus crearea unor criterii de selecție pentru transplantarea hepatică în CHC, care să asigure o supraviețuire postoperatorie cât mai bună indiferent de etiologia cirozei [7,8]: criteriile Milano, UCSF (University of California San Francisco), BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

În acest studiu ne-am propus să analizăm retrospectiv o serie de pacienți cu CHC dezvoltat ciroză non virală (CNV) la care s-a practicat transplant hepatic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții

Am analizat retrospectiv dosarele pacienților cu CHC care au beneficiat de transplant hepatic în perioada 2005-2011 în Centrul de Chirurgie Generală, Digestivă și Transplant Hepatic din Spitalul Croix Rousse, Lyon, Franța.

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența CHC nerezecabil; ciroză hepatică demonstrată histo-patologic; serologie negativă pentru virusurile hepatitice B și C negativă.

Tehnica operatorie

La toți pacienții s-a practicat transplant hepatic ortotopic cu ficat de la donator

cadavru. În toate cazurile a fost folosită incizia Rio Branco. Hepatectomia propriuzisă la primitor s-a realizat prin conservarea venei cave inferioare după tehnica „piggy-back” [9]. Implantul grefonului s-a efectuat prin anastomoză cavo-suprahepatică cu fir vascular 5/0, efectuând un surjet dus-întors după tehnica Hinley, reușind o anastomoză suficient de largă. Ulterior s-a efectuat lavajul ficatului cu albumină serică răcită la 4°C prin vena portă. Reconstrucția elementelor hilare a fost efectuată prin anastomoză arterială termino-terminală la nivelul bifurcației arterei hepatice proprii cu gastroduodenala la primitor și bifurcația arterei splenice cu hepatica comună la donator. Anastomoza s-a realizat printr-un surjet dus-întors de Prolene® 7/0. Diametrul anastomozei a variat între 4 și 6 mm. În patru cazuri, datorită unui flux slab la nivelul arterei hepatice comune a recipientului, vascularizarea arterială s-a realizat printr-un pontaj aorto-hepatic cu grefon iliac interpus. Revascularizarea portală s-a efectuat prin anastomoză termino-terminală cu fir vascular 6/0, efectuând un surjet dus-întors. Reconstrucția drenajului biliar s-a realizat prin anastomoză coledoco-coledociană termino-terminală cu fire separate de PDS® 6/0. Într-un caz refacerea drenajului biliar s-a efectuat prin anastomoză coledoco-jejunală pe ansă în „y” à la Roux. Drenajul Kehr s-a utilizat în nouă cazuri, iar în două cazuri anastomoza bilio-biliară a fost realizată fără drenaj extern. În toate cazurile la sfârșitul intervenției s-a prelevat biopsie hepatică din implant.

Parametrii analizați

Au fost studiați diferiți parametri preoperatori clinici și biologici. Riscul preoperator a fost evaluat prin Scorul ASA și Scorul MELD (Model for End-stage Liver Disease). Parametrii intraoperatori analizați au fost: durata intervenției, cantitatea de sânge pierdut. Postoperator, s-au studiat prezența complicațiilor, durata spitalizării, supraviețuirea. Complicațiile postoperatorii au fost grupate în minore (gradul I-II după Dindo-Clavien) și majore (gradul III-IV după Dindo-Clavien) [10]. Din buletinul

examenului histopatologic au fost notate dimensiunile și numărul tumorilor, prezența capsulei, prezența embolilor vasculari și a nodulilor sateliți.

REZULTATE

Au fost analizați 12 pacienți, toți de sex masculin, cu o vârstă medie de $59,3 \pm 2,8$ ani (limite: 56-64 ani). Indicele de masă corporală (IMC) mediu a fost de $27,9 \pm 3,6$ kg/m^2 (limite: 22,9-36,4 kg/m^2).

Etiologia cirozei a fost legată de consumul excesiv de alcool în 41,66% (N=5); la ceilalți șapte pacienți (58,34%) s-a dezvoltat pe steato-hepatită nonalcoolică (Non Alcoholic SteatoHepatitis - NASH).

Toți pacienții au avut boli asociate. Sindromul de hipertensiune portală s-a manifestat prin ascită, varice esofagiene cu episoade de hemoragie digestivă superioară, encefalopatie și trombocitopenie (Tabelul I).

Tabelul I Bolile asociate și manifestările sindromului de hipertensiune portală

	N	%
Obezitate	6	50
Diabet zaharat	6	50
Boli cardiovasculare	8	66,7
Ascită	8	66,7
Encefalopatie	6	50
Varice esofagiene cu HDS	8	66,7
Trombocitopenie	12	100

HDS: hemoragie digestivă superioară

Numărul mediu de trombocite a fost de $90500 \pm 44380/\text{mm}^3$ (limite: 24000-150000/ mm^3).

La șapte pacienți s-a efectuat preoperator sclerozarea varicelor esofagiene.

Riscul anestezico-chirurgical ASA a variat între 2 și 4, valoarea medie fiind de $3,1 \pm 0,67$. Valoarea medie a scorului MELD a fost de $19,8 \pm 7,1$ (limite: 12-36). AFP a avut valori crescute doar la trei pacienți (25%).

Conform clasificării Child-Phug, la momentul transplantului ciroza a fost la 2

pacienți (16,6%) în stadiul A, la 5 (41,7%) în stadiul B și la ceilalți 5 (41,7%) în stadiul C.

Diagnosticul de CHC a fost stabilit preoperator prin ecografie hepatică, computer tomografie (CT) și imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). În 5 cazuri (41,7%) diagnosticul a fost confirmat histologic preoperator prin puncție-biopsie tumorală.

Pe durata așteptării donatorului la cinci pacienți s-a practicat tratament neoadjuvant: chemoembolizare intraarterială în patru cazuri (33,33%) și termonecroză prin radiofrecvență percutană într-un caz (8,33%). Perioada medie de așteptare pe lista de transplant a fost de $177,5 \pm 137,1$ zile (limite: 29-456 zile).



Fig. 1 Ficat cirotic, micronodular cu CHC

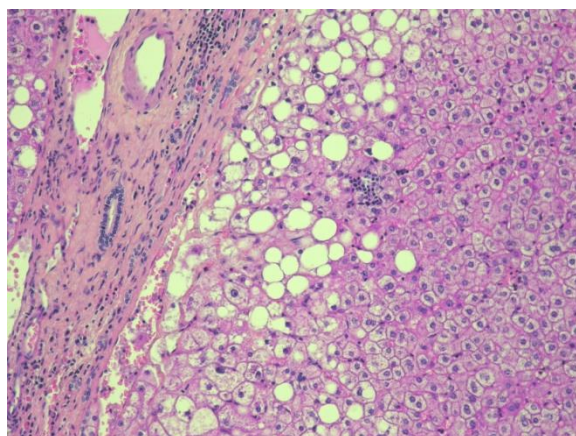


Fig. 2 Aspectul microscopic al CHC dezvoltat pe ciroză NASH (hematoxilină eozină, x400)

Durata medie a intervenției a fost de 405 ± 102 minute (limite: 250-630 minute). Cantitatea medie de sânge pierdută intraoperator a fost de 1850 ± 1560 mL

(limite: 600-6000 mL). Ficatul cirotic rezecat a fost examinat histologic pe mai multe secțiuni (Fig. 1); toți nodulii suspecți au fost examinați microscopic (Fig. 2).

Rezultatele examenului histo-patologic al tumorilor sunt prezentate în Tabelul II. La doi pacienți s-au constatat adenopatii la nivelul pediculului hepatic, dar examenul histologic nu a evidențiat invazie tumorală.

Tabelul II Rezultatele histopatologice

	N	%
Tumoră unică	7	58,3
Tumoră multiplă	5	41,7
Gradul I după Edmondson	7	58,3
Gradul II după Edmondson	3	25
Gradul III după Edmondson	2	16,7
Tumoră încapsulată	2	16,7
Noduli sateliți	1	8,3
Emboli vasculari	4	33,3
Necroză tumorală	6	50

În total, la cei 12 pacienți au fost diagnosticate postoperator 22 de tumori care au avut următoarea distribuție: tumoră unică 58,3% (7 cazuri), două tumori 16,7% (2 cazuri), trei tumori 8,3% (1 caz) și patru tumori 16,7% (2 cazuri). Diametrul mediu al tumorilor a fost de $27,5 \pm 5,7$ mm (limite: 10-60 mm). Localizarea segmentară a tumorilor este reprezentată în Figura 3.

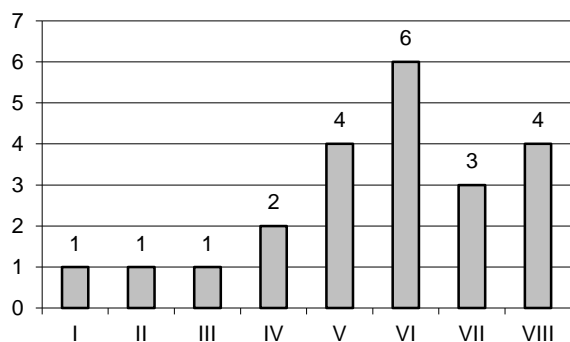


Fig. 3 Localizarea segmentară a tumorilor

Complicații postoperatorii minore au apărut la șapte pacienți (58,34%), iar în cinci cazuri (41,67%) au fost notate complicații majore: insuficiență renală acută (N=2),

pneumonie cu sepsis sever (N=2) și non-răspuns primar al ficatului transplantat (N=1). La doi pacienți (16,67%) s-a reintervenit chirurgical: la unul dintre pacienți s-a practicat retransplant în a treia zi postoperator, iar la al doilea caz s-a reintervenit pentru eviscerație la trei săptămâni după transplant. Rata mortalității postoperatorii a fost nulă.

Durata medie de spitalizare a fost de $30,6 \pm 9,9$ zile (limite: 20-56 zile), din care spitalizarea în secția de terapie intensivă a fost de $9,8 \pm 6,4$ zile (limite: 3-26 zile).

Nu a fost notată nicio recidivă tumorală. Un singur pacient a decedat la 8 luni după transplant; restul pacienților erau în viață la momentul încheierii studiului, durata medie de supraviețuire fiind de $34,9 \pm 26,5$ luni (mediana: 33 luni).

DISCUȚII

Începând cu anii '80 transplantul hepatic a devenit un tratament standard pentru bolile hepatice în stadiul terminal, indicația extinzându-se și la cancerul hepatocelular. Rezultatele inițiale în transplantul hepatic efectuat pentru cancer au fost nesatisfăcătoare datorită apariției recidivelor și progresiei rapide a tumorii pe imunosupresie [11]. Pentru includerea pacienților cu CHC pe lista de așteptare pentru transplant hepatic trebuie ținut cont de vârsta fiziologică, comorbiditățile asociate, starea parenchimului hepatic, numărul și dimensiunea tumorilor [6].

În 1996, Mazzaferro și colab. au publicat un studiu în care au luat ca punct de reper, așa-numitele *Criterii Milano*. În acest studiu ei au arătat ca pacienții cu un număr de până la 3 tumori mai mici de 3 cm, sau o tumoră cu diametrul mai mic de 5 cm, au avut o supraviețuire excelentă, în timp ce pacienții care depășeau aceste criterii au avut un prognostic semnificativ mai rău [12]. În urma acestui studiu au fost unanim acceptate *criteriile Milano* pentru selecția pacienților cu CHC care pot beneficia de transplant hepatic. Actualmente aceste criterii includ: tumoră unică ≤ 5 cm; 2-3 tumori cu diametrul

≤ 3cm; fără invazie vasculară; fără extensie extrahepatică.

Yao și colab. au introdus în 2001 criteriile UCSF, arătând că rezultate bune se obțin și la pacienții cu tumori mai mari de 5 cm [13,14]. În studiul nostru am avut două cazuri la care transplantul s-a realizat, deși diametrul tumoral era mai mare de 5 cm.

În Franța din 2007, Agenția de biomedicină a modificat normele de alocare a grefonului, care se aprobă pentru fiecare pacient în funcție de scorul MELD [6,15]. Scorul MELD se calculează printr-o formulă specială care i-a în calcul valorile bilirubinei totale, creatininei și INR-lui. Acest scor este utilizat de mai mult timp în SUA și prezice cu relativă exactitate riscul de mortalitate la pacienții de pe lista de așteptare [16]. Una dintre particularitățile pacienților cu CHC aflați pe lista de așteptare este progresia tumorii care poate duce la deces sau la retragerea de pe lista de așteptare. De aceea acești pacienți beneficiază de transplant în majoritatea centrelor de regulă în primele 6 luni.

Atunci când tumora progresează sau există factori de risc suplimentari (valori AFP foarte crescute) se recomandă aplicarea unui tratament neoadjuvant [17]. Chemoembolizarea intra-arterială cu lipiodol a fost folosită frecvent în acest scop, dar global nu a îmbunătățit rezultatele transplantului hepatic pentru CHC [18]. În studiul nostru patru pacienți au necesitat chemoembolizare intraarterială preoperatorie. Distrugerea focală prin radiofrecvență poate fi utilizată în cazul tumorilor mai mici de 3 cm și abordabile pe cale percutană. Dacă starea parenchimului hepatic permite se poate practica și rezecție hepatică ca tratament neoadjuvant.

Din motive etice transplantul hepatic cu ficat de la donator cadavru este practic recomandabil numai pacienților cu CHC aflați pe lista de așteptare care întrunesc criteriile Milano [19]. Pentru pacienții care nu întrunesc aceste criterii sunt disponibile alte soluții de transplantare: transplant de la donatori cadavru marginali; transplantul cu

segmente de ficat de la donatori în viață [20,21]; transplantul „domino” [22].

Chimioterapia adjuvantă post-transplant la pacienții cu CHC nu a reușit să demonstreze niciun avantaj [23]. Conform Registrului European de Transplant rata de supraviețuire la pacienții cu transplant pentru CHC a fost de 59% la cinci ani și 46% la 10 ani [24]. Mazzaferro și colab. au arătat într-un studiu recent multicentric că atunci când se respectă cu strictețe criteriile Milano supraviețuirea este și mai bună (73% la 5 ani și 69% la 10 ani) [25].

CONCLUZII

Transplantul hepatic reprezintă un tratament curativ major pentru cancerul hepatocelular dezvoltat pe ciroză. Pacienții cu CHC la care etiologia cirozei este non-virală au rezultate mai bune după transplant pentru că nu există riscul recurenței hepatitei. Pentru a preveni apariția recidivelor tumorale după transplant și a obține o supraviețuire bună la pacienții cu CHC trebuie respectate criteriile Milano.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Zarrinpar A, Kaldas F, Busuttil RW. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011; 10(3): 234-242.
2. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7(1): 26-34.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917.
4. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006; 25(27): 3848-3856.
5. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25): 3994-4005.

6. Mabrut JY, Ducerf C. Surgical management of hepatocellular carcinoma in 2010. *Cancer Radiother.* 2011; 15(1): 13-20.
7. Unek T, Karademir S, Arslan NC et al. Comparison of Milan and UCSF criteria for liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(37): 4206-4212.
8. Vitale A, Morales RR, Zanus G et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(7): 654-662.
9. Audet M, Piardi T, Panaro F et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(3): 591-596.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 205-213.
11. Martin AP. Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. *Int J Surg.* 2009; 7(4): 324-329.
12. 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.
13. Yao FY, Ferrel L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33(6): 1394-1403.
14. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH et al. Longterm results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002; 235(4): 533-539.
15. Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology.* 2010; 138(3): 802-809.
16. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 suppl 1): S261-S267.
17. Vibert E, Azoulay D, Hoti E et al. Progression of Alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010; 10(1): 129-137.
18. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarteriel chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant.* 2006; 6(11): 2644-2650.
19. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S et al. Tratatamentul multimodal al carcinomului hepatocelular. Analiza unei experiente clinice de 123 de cazuri în 5 ani. *Chirurgia.* 2005; 100(4): 321-331.
20. Gondolesi G, Muñoz L, Matsumoto C et al. Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6(1): 102-107.
21. Kawasaki S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49(43): 53-55.
22. Suehiro T, Terashi T, Shiotani S, Soejima Y, Sugimachi K. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2002; 131(1 Suppl): S190-S194.
23. Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(43): 4741-4746.
24. European Liver Transplant Registry: <http://www.eltr.org>.
25. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10(1): 35-43.