

Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol

Jasmine Sinha, Neil Mehta, Jennifer L. Dodge, Eduard Poltavskiy, John Roberts, Francis Yao

Περίληψη άρθρου

Οι ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) που εμπίπτουν στα κριτήρια βελτίωσης του σταδίου κατά BCLC (down-staging-DS) του University of California, San Francisco (UCSF-DS) (μία βλάβη > 5 εκ και ≤ 8 cm; δύο ή περισσότερες βλάβες η καθεμία ≤ 5 εκ, ή 4 με 5 βλάβες η καθεμία ≤ 3 cm και συνολικής διαμέτρου όγκου ≤ 8 εκ) και πέτυχαν DS στα κριτήρια του Μιλάνου είχαν παρόμοιες εκβάσεις μετά από μεταμόσχευση ήπατος (liver transplantation -LT) σε σύγκριση με τους ΗΚΚ ασθενείς που εξαρχής ενέπιπταν στα κριτήρια του Μιλάνου. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά ως προς την έκβαση της DS σε ασθενείς με αρχικό φορτίο νόσου που υπερβαίνει τα κριτήρια UCSF-DS, οι οποίοι ορίζονται ως “all-comers” (AC). Συγκρίναμε την intention-to-treat (ITT) έκβαση της DS σε 74 ασθενείς στην ομάδα AC και σε 133 ασθενείς της ομάδας UCSF-DS. Επιτυχής DS στα κριτήρια του Μιλάνου παρατηρήθηκε σε 64.8% των ασθενών στην ομάδα AC έναντι 84.2% στην ομάδα UCSF-DS ($P < 0.001$). Το άθροισμα αριθμού βλαβών και της διαμέτρου του μεγαλύτερου όγκου συσχετίστηκε σημαντικά με επιτυχή DS (αναλογία κινδύνου [HR] 0.87, $P < 0.05$). Η αθροιστική πιθανότητα απόσυρσης (dropout) από τη λίστα αναμονής εντός 1 και 3 ετών ήταν 53.5% και 80.0%, αντίστοιχα, για την AC ομάδα έναντι 25.0% και 36.1%, αντίστοιχως, για την UCSF-DS ($P < 0.0001$). Προβλεπτικοί παράγοντες απόσυρσης ήταν το άθροισμα αριθμού βλαβών και διαμέτρου του μεγαλύτερου όγκου > 8 (HR 1.79, $P = 0.049$) και το κατά Child στάδιο B και C (HR 2.54, $P = 0.001$). Η AC ομάδα είχε επίσης σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα μεταμόσχευσης ήπατος (13.5% έναντι 59.0%, $P < 0.001$). Η ITT επιβίωση στον 1 χρόνο και στα 5 έτη ήταν 77.4% και 21.1%, αντίστοιχως, στην ομάδα AC έναντι 85.5% και 56.0%, αντίστοιχως, στην ομάδα UCSF-DS ($P < 0.001$). Τρεις από τους 10

ασθενείς στην ομάδα AC που μεταμοσχεύθηκαν εμφάνισαν υποτροπή του ΗΚΚ. *Συμπέρασμα:* Παρατηρήσαμε μια σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα μεταμόσχευσης ήπατος με κατώτερη ΙΤΤ επιβίωση μετά από DS στην ομάδα AC έναντι της UCSF-DS ομάδας. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι υπάρχει ένα ανώτατο όριο φορτίου όγκου, πέρα από το οποίο η επιτυχής μεταμόσχευση ήπατος μετά από DS αποτελεί έναν μη ρεαλιστικό στόχο.

Σχόλιο άρθρου

Οι Yao et al. πριν λίγα χρόνια ανέδειξαν ότι ΗΚΚ ασθενείς, που βρίσκονται εκτός κριτηρίων του Μιλάνου μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος με αποτελέσματα εφάμιλλα των ασθενών εντός κριτηρίων του Μιλάνου, εφόσον πληρούσαν τα UCSF κριτήρια (μία βλάβη > 5 εκ και ≤ 8 cm; δύο ή περισσότερες βλάβες καθεμία ≤ 5 εκ, ή 4 με 5 βλάβες η καθεμία ≤ 3 cm και συνολικής διαμέτρου όγκου ≤ 8 εκ) και υποβάλλονταν σε τοποπεριοχικές θεραπείες βελτίωσης του σταδίου κατά BCLC (downstaging-DS), ώστε να πετύχουν τελικά τα κριτήρια του Μιλάνου¹.

Στην παρούσα μελέτη του Liver Transplantation οι Sinha et al. επιχειρούν να διερευνήσουν αν υπάρχει ακόμα μεγαλύτερη δυνατότητα διεύρυνσης της δεξαμενής των ΗΚΚ ασθενών προς μεταμόσχευση, περιλαμβάνοντας και ασθενείς με τόσο υψηλό φορτίο νόσου που υπερβαίνει και τα UCSF κριτήρια. Η μελέτη αναδεικνύει ωστόσο σαφώς υποδεέστερα αποτελέσματα της ομάδας εκτός UCSF κριτηρίων (AC) σε σχέση με τους ασθενείς εντός UCSF, ως προς την επίτευξη του DS, τη συχνότητα απόσυρσης από τη λίστα αναμονής, την πιθανότητα μεταμόσχευσης και την ΙΤΤ επιβίωση. Το συνολικό φορτίο της νόσου όπως αυτό εκφράζεται από το άθροισμα αριθμού βλαβών και συνολικής διαμέτρου του όγκου και το κατά Child στάδιο της ηπατικής νόσου αναδεικνύονται ως ισχυρότεροι προβλεπτικοί παράγοντες επιτυχούς DS (τιμή <12 συνεπάγεται πιθανότητα επιτυχούς DS >50%) και απόσυρσης από τη λίστα.

Φαίνεται ως εκ τούτου ότι υπάρχει ένα απώτατο όριο φορτίου νόσου, πέραν του οποίου, παρά τη χρήση τοποπεριοχικών θεραπειών προς βελτίωση του σταδίου του ΗΚΚ, τα αποτελέσματα ως προς την επίτευξη του DS, την πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης και τη βελτίωση της επιβίωσης είναι πτωχά. Ως εκ τούτου, στην

ομάδα αυτών ασθενών με τόσο υψηλό φορτίο νόσου η επιτυχής μεταμόσχευση ήπατος μετά από DS αποτελεί έναν μάλλον μη ρεαλιστικό στόχο, για να εφαρμοστεί στο σύνολο της ομάδας. Θα μπορούσε ενδεχομένως να εφαρμοστεί μόνο σε ένα υποσύνολο των ασθενών αυτών που χαρακτηρίζεται από καλό επίπεδο ηπατικής λειτουργίας και σχετικά χαμηλό φορτίο νόσου όπως αυτό εκφράζεται από το αθροισμα αριθμού βλαβών και διαμέτρου του μεγαλύτερου όγκου.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30570>

1. Yao FY, Mehta N, Flemming JA, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1677.

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας