

Selektionskriterier avgörande vid hepatocellulär cancer

Levertransplantation är i dag det bästa behandlingsalternativet för patienter med icke-resekabel hepatocellulär cancer och samtidig cirros – om de patienter som har tumörer med ett mycket aggressivt växtsätt kan exkluderas.

GUNNAR SÖDERDAHL, med dr, överläkare, transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm gunnar.soderdahl@karolinska.se

MALIN STERNBY EILARD, speciallistläkare

MAGNUS RIZELL, med dr, överläkare; de båda sistnämnda Transplantationscentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Primär malignitet i levern var en av de första indikationerna för levertransplantation när denna behandlingsmetod etablerades under tidigt 1980-tal. Att med en och samma operation kunna både avlägsna patientens tumör och ge bot för den underliggande leversjukdomen var ett attraktivt koncept. Ofta var det vid hepatocellulär cancer som transplantation erbjöds som kurativ behandling i tidiga serier. Beroende på hög recidivfrekvens, inte sällan i den transplanterade levern, var dock överlevnaden efter levertransplantation vid avancerad hepatocellulär cancer sämre än vid levertransplantation utan malignitet.

Efter en kortare period då malignitet i levern snarast var en kontraindikation för transplantation har pendeln svängt tillbaka sedan mitten av 1990-talet, eftersom möjligheter då gavs att selektera de patienter med avancerad hepatocellulär cancer som har bättre prognos. Variabler som tumörstorlek, antal tumörer och avsaknad av tumörinväxt i vena portae eller leverven har fungerat för att bedöma risken för recidiv. Genom analys av postoperativa explantat och explantatets korrelation till prognos har dessa variabler blivit grunden för att urskilja subgrupper av patienter med prognos jämförbar med den vid levertransplantation på grund av icke-malign indikation.

I många år har de sk Milano-kriterierna från 1996 varit mest internationellt vedertagna, med en gräns på max 5 cm för enstaka tumör alternativt max 3 cm vid max 3 tumörer [1]. Tillämpningen av dessa strikta kriterier utestänger dock många patienter med relativt god postoperativ prognos, där ingen annan behandling visat sig ge bättre resultat. Försök att på olika sätt expandera selektionskriterierna har därför praktiserats vid ett flertal transplantationscentra under 2000-talet. Fortfarande väntar vi på fynd av biologiska markörer för att bättre kunna selektera patienter för levertransplantation.

Organtillgång

Antalet tillgängliga organ är mindre än det samlade antalet patienter som är i behov av levertransplantation i Sverige. Or-

»Fortfarande väntar vi på identifiering av biologiska markörer för att bättre kunna selektera patienter för levertransplantation.«

gantillgången varierar mycket i olika regioner och länder, vilket är en starkt bidragande orsak till oenighet kring selektionskriterier. Acceptabel 5-årsöverlevnad i en region med förhållandevis god organtillgång kan vara helt oacceptabel i en annan med längre väntetider och högre mortalitet bland patienterna på väntelistan.

I de nordiska länderna har balansen mellan organtillgång och antalet potentiella leverrecipienter historiskt varit relativt god. Medianväntetiderna för transplantation har fram till för några år sedan i regel varit mindre än 3 månader, och i Sverige har vi därigenom kunnat tillämpa förhållandevis liberala selektionskriterier för levertransplantation vid hepatocellulär cancer.

Situationen har dock förändrats under de senaste åren, och vi ser nu en oroande ökning av mortaliteten bland vänteliste-patienterna, vilket skärper selektionskraven inom samtliga indikationer för levertransplantation, inklusive hepatocellulär cancer.

Kortaste accepterade överlevnadstid efter transplantation

Resultaten vid levertransplantation för icke-maligna indikationer varierar beroende på en rad olika faktorer, där typ av indikation och biologisk ålder är exempel. Vid kronisk leversjukdom generellt uppgår 5-årsöverlevnaden till ca 75 procent. Vissa tillstånd som är allmänt accepterade indikationer för levertransplantation uppvisar dock betydligt kortare 5-årsöverlevnad, t ex tidig retransplantation på grund av hepatit C-recidiv eller levertransplantation hos patienter med annan samsjuklighet.

För närvarande har vi i Sverige som inofficiell riktlinje att erbjuda levertransplantation endast till patienter med en förväntad 5-årsöverlevnad som är mer än 50 procent vid behand-

SAMMANFATTAT

Resultaten för levertransplantation vid hepatocellulär cancer är starkt beroende på vilka selektionskriterier som tillämpas.

Om recidivfrekvensen efter transplantation överstiger 25 procent, riskerar överlevnaden för patienter med icke-maligna indikationer för levertransplantation att påverkas negativt på grund av begränsad organtillgång.

En retrospektiv analys av ett samlat svenskt transplanta-

tionsmaterial visar att följsamhet till de sk UCSF-kriterierna ger bäst förutsättningar för en acceptabel 5-årsöverlevnad och recidivfrekvens.

Försök med preoperativ tumörreduktion hos patienter med mer avancerad tumörbörda pågår. I selekterade fall kan det innebära möjlighet till transplantation även om patienten inte primärt uppfyller UCSF-kriterierna.

FAKTA 1. Kriterier för levertransplantation

Milano-kriterierna: 1 tumör ≤ 5 cm eller ≤ 3 tumörer varav den största är ≤ 3 cm. Frånvaro av makrovaskulär invasion.

UCSF-kriterierna: 1 tumör $\leq 6,5$ cm eller ≤ 3 tumörer varav den största är $\leq 4,5$ cm och sammanlagd tumördiameter är ≤ 8 cm. Frånvaro av makrovaskulär invasion.

Up to seven-kriterierna: Summan av antalet tumörer och den

största tumörens storlek är ≤ 7 cm. Frånvaro av makrovaskulär invasion.

Karolinska-kriterierna: Summan av den sammanlagda tumörstorleken är ≤ 10 cm oavsett antal tumörer. Frånvaro av makrovaskulär invasion.

TABELL 1. Patient- och tumörkaraktistika för patienter som genomgått levertransplantation i Stockholm och Göteborg med diagnosen avancerad hepatocellulär cancer i cirrotisk lever 1997–2011.

	Stockholm	Göteborg	Totalt	P-värde
Patienter som uppfyllde Milano-kriterierna postoperativt, antal (andel)	57 (50)	59 (62)	116 (55)	0,12
Patienter som uppfyllde UCSF-kriterierna postoperativt, antal (andel)	68 (59)	69 (71)	137 (64)	0,10
Patienter som uppfyllde Karolinska-kriterierna postoperativt, antal (andel)	88 (77)	72 (96)	160 (84)	<0,05
Total tumördiameter, cm	5,9	4,7	5,5	<0,05
Största tumörfokus, cm	3,9	3,5	3,7	0,29
Antal tumörer	2,4	2,5	2,5	0,59
Alfafetoprotein i serum, $\mu\text{g/l}$	1 444	627	1 245	0,21
Ålder recipient, år	57	56,3	56,7	0,41
Ålder donator, år	54,7	52,9	53,8	0,4
Mikrovaskulär invasion	41 (35)	28 (29)	69 (32)	0,45

lingsbeslut. Om denna riktlinje tillämpas även för patienter med hepatocellulär cancer, ska patienter med kortare förväntad långtidsöverlevnad efter levertransplantation erbjudas andra behandlingsalternativ. Hos patienter med hepatocellulär cancer där förväntad 5-årsöverlevnad med levertransplantation är mer än 50 procent bör dock resultatet för alternativa behandlingar vara högre än denna siffra för att de ska vara konkurrerande behandlingsalternativ.

Eftersom kumulativ 5-årsmortalitet vid icke-malign leversjukdom uppgår till ca 25 procent efter levertransplantation, finns det utrymme för ytterligare högst 25 procent mortalitet relaterad till tumörrecidiv om 5-årsöverlevnad över 50 procent ska uppnås vid hepatocellulär cancer som indikation.

Genom att studera recidivfrekvens snarare än överlevnad från retrospektiva data, undviker man en betydande felkälla beroende på generellt förbättrad överlevnad baserat på under vilken tidsperiod transplantationen genomfördes. Det finns här anledning att anta att recidivfrekvensen mer speglar tumörens biologi än tekniska och farmakologiska landvinningar, även om förändringar av tex immunsuppression inte helt kan negligeras.

Transplantation jämfört med resektion

För de flesta patienter med hepatocellulär cancer erbjuds bara ett möjligt alternativ till kurativt syftande behandling. Utan cirros är leverresektion ett förstahandsval, medan det för patienter med cirros och dålig leverfunktion bara finns transplantation som möjligt alternativ. För patienter med cir-

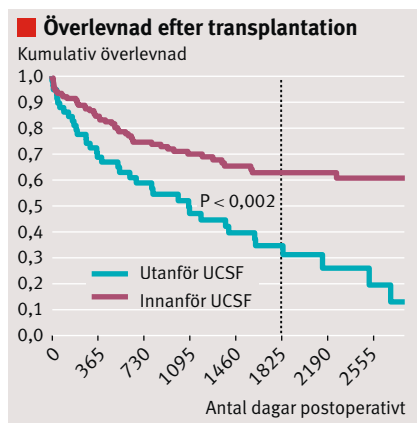
ros och välbevarad leverfunktion är båda alternativen tänkbara. Fördelen med leverresektion är naturligtvis att ingen hänsyn behöver tas till organtillgång, vilket ger kortare väntetid. En annan fördel är att den initiala morbiditeten/mortaliteten är mindre.

Således: Ju bättre leverfunktion, ju mindre risk för progress av leversjukdom och ju mindre tumör, desto mer fördelar med leverresektion. Långtidsöverlevnaden är dock kortare, eftersom den underliggande leversjukdomen och tumörbenägenheten finns kvar, med mycket hög recidivfrekvens som följd (50–80 procent på 5 år).

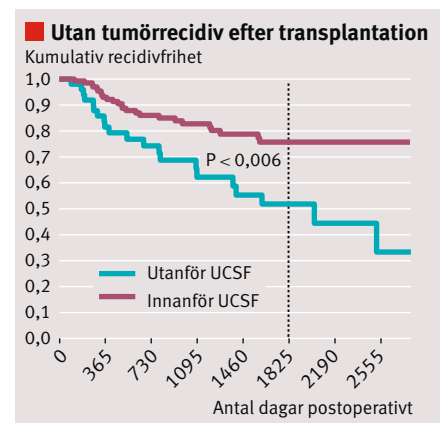
Argument för dagens kriterier i Sverige

Ett nationellt vårdprogram för behandling vid hepatocellulär cancer är för närvarande under sammanställning. Som stöd för rekommendationerna har man gjort en retrospektiv analys av vilka förutsättningarna är för att uppnå en 5-årig recidivfrekvens lägre än 25 procent efter levertransplantation vid hepatocellulär cancer med samtidig levercirros. En del i denna analys har varit en genomgång av de nationella data som föreligger för den senaste 15-årsperioden.

Eftersom Sverige fram till nyligen haft relativt liberala kriterier för levertransplantation, innehåller detta patientmaterial en större andel av förhållandevis avancerade tumörer än många internationella serier. Detta möjliggör i sin tur en analys av hur olika mer strikta kriterier skulle ha påverkat utfallet om dessa i stället hade tillämpats vid transplantationstillfället. I analysen testades retrospektivt fyra kriterier: Mila-



Figur 1. Överlevnad efter levertransplantation för patienter med tumörkaraktistika som uppfyller respektive inte uppfyller UCSF-kriterierna vid den preoperativa bedömningen.



Figur 2. Kumulativ andel patienter i livet och utan recidiv efter levertransplantation vid selektion enligt UCSF-kriterierna.

no-, UCSF (University of California San Francisco)-, Karolinska- respektive Upto seven-kriterierna (Fakta 1) [2, 3]. Analysen inkluderade både preoperativ stadiindelning och jämförelse med postoperativ patologi (Tabell I).

Under perioden 1996–2011 transplanterades 213 patienter, och den totala 5-årsöverlevnaden uppgick till 53 procent (112/213 patienter). Den kumulativa recidivfrekvensen under 5 år uppgick i samma material till 31 procent.

Om Milano-kriterierna hade tillämpats på detta material, hade endast 121 patienter kunnat erbjudas levertransplantation. För patienter som uppfyllde Milano-kriterierna var 5-årsöverlevnaden 64 procent, vilket i sin tur då skulle ha medfört att 77 patienter hade levt efter 5 år. Om i stället UCSF-kriterierna hade tillämpats, hade 152 patienter kunnat transplanteras med en 5-årsöverlevnad på 63 procent (Figur 1). Detta medför en ökning till 96 patienter med överlevnad >5 år. Således skulle en expansion enligt UCSF leda till möjligheten att hjälpa 19 extra patienter till priset av 31 levertransplantationer, dvs 1,6 transplantationer/patient.

Test av Karolinska-kriterierna visade att 188 patienter skulle ha kunnat transplanteras med 55 procents 5-årsöverlevnad, vilket leder till 103 långtidsöverlevande patienter. Detta innebär således att ytterligare 7 patienter skulle ha kunnat hjälpas, men detta skulle då ha skett till priset av 36 levertransplantationer, dvs 5,1 transplantationer/patient. Upto seven-kriterierna, slutligen, visade i vårt material samma expansionspotential som UCSF-kriterierna, men till priset av fler förbrukade organ än med UCSF-kriterierna.

Vid analys av recidivfrekvens klarade endast Milano-kriterierna och UCSF-kriterierna den på förhand uppställda 25-procentsgränsen.

Slutsatsen av denna analys blev således att av ovan testade kriterier endast UCSF-kriterierna uppfyllde den på förhand uppfyllda kravspecifikationen; att erbjuda maximalt antal patienter möjlighet till långtidsöverlevnad utan att tillgången till organ för andra patientgrupper påtagligt påverkades och med en recidivfrekvens lägre än 25 procent (Figur 2). Vid landets båda levertransplantationsenheter ligger för närvarande därför dessa kriterier till grund för vilka patienter med hepatocellulär cancer och samtidig levercirros som kan behandlas med levertransplantation.

Preoperativ tumörreduktion

Under 2000-talet har en rad alternativa behandlingsmodaliteter vunnit tilltagande acceptans som både kurativt och palliativt syftande terapi vid hepatocellulär cancer. Mest använda i Sverige har varit radiofrekvensablation (radiofrequency ablation [RFA]) och transarteriell kemoablation (transarteriell chemoablation [TACE]), där effektdokumentationen har bedömts som god vid små tumörer (radiofrekvensablation) och vid intermediärt avancerad hepatocellulär cancer (transarteriell kemoablation). Förutom som rena behandlingsalternativ har metoderna använts för att uppnå tumörkontroll hos patienter som placerats på väntelista för transplantation.

Antalet patienter där oacceptabel tumörprogress medfört att de tagits bort från väntelistan för levertransplantation har därigenom kunnat reduceras, men effekt på postoperativ överlevnad har ännu inte påvisats. Genom att applicera dessa behandlingsmetoder på patienter med intermediär eller avancerad hepatocellulär cancer kan man »omvandla» en patient som initialt inte uppfyller selektionskriterierna för transplantation till att klassificeras som att uppfylla dem.

Ett flertal serier med sådana försök till preoperativ tumörreduktion har genomförts, och vid framgångsrikt försök har patienten accepterats för levertransplantation [3]. Randomi-

»... 'omvandla' en patient som initialt inte uppfyller selektionskriterierna för transplantation till att klassificeras som att uppfylla dem.«

serade studier inom området saknas, men en nyligen publicerad systematisk genomgång av 305 patienter som framgångsrikt behandlats med tumörreduktion för att uppfylla Milano-kriterierna antyder att dessa patienter inte har sämre överlevnad än patienter som initialt uppfyllde kriterierna [4]. I Sverige planeras inom det närmaste året ett formaliserat tumörreduktionsprotokoll för potentiella transplantationskandidater som initialt inte uppfyller UCSF-kriterierna.

Framtidstrender

Oavsett behandlingsmodalitet kommer tumörbiologin att vara gränssättande för utfallet efter diagnos. Tumörstorlek och antal tumörer speglar sannolikt bristfälligt tumörbiologin men tillmäts i dag stort värde, till stor del eftersom korrelationen mellan postoperativ tumöranalys och preoperativ evaluering är förhållandevis hög. Andra variabler som sannolikt korrelerar bättre med tumörbiologin inkluderar serumnivåer av alfafetoprotein, förekomst av mikrovaskulär invasion, differentieringsgrad, respons på antitumoral behandling och tillväxthastighet [5].

Genom att karakterisera tumörens genomiska profil kan man i dag klassificera grupper av tumörer med avseende på grad av aggressivitet, och denna teknik kommer med stor sannolikhet att förfinas ytterligare. Ett problem med flera av dessa tekniker är att preoperativa biopsier krävs för bedömning, och även om risken för spridning av tumörceller är förhållandevis låg uppvisar många tumörer en betydande heterogenitet, vilket leder till risk för underskattning av malignitetspotentialen.

Vid annan gastrointestinal cancer har multimodal behandling visat sig kunna ge betydande överlevnadsvinster jämfört med isolerad kirurgi. Effektiv systemisk kemoterapi mot hepatocellulär cancer har länge saknats, även om förhoppningar tidigare sattes till doxorubicin [6]. Tyrosinkinasiinhibitorn sorafenib har dock nyligen i randomiserade studier visats kunna ge förlängd överlevnad vid avancerad hepatocellulär cancer [7]. Studier på adjuvant behandling med sorafenib efter såväl leverresektion som levertransplantation pågår, men effektdata saknas ännu.

Konventionell immunsuppressiv behandling, som är nödvändig efter levertransplantation, är potentiellt tumörtillväxtestimulerande. Här pågår en större multicenterstudie med sirolimus, ett läkemedel som utöver immunsuppressiva effekter även har angiogeneshämmande och potentiellt antitumorala egenskaper [8].

Tillgången till organ är i dag en betydande restriktiv faktor för att kunna behandla alla patienter där levertransplantation innebär den för patienten bästa chansen till långtidsöverlevnad av de till buds stående behandlingsmodaliteterna. Organbristen är relativt ojämnt fördelad mellan blodgrupperna, där blodgrupp O och B är mest utsatt. Protokoll för blodgruppsinkompatibel levertransplantation är under utarbetande, och lyckas man komma över blodgruppsbarriären kan fler patienter med hepatocellulär cancer sannolikt hjälpas.

Transplantation med levande donator kan också vara ett alternativ och kan te sig särskilt attraktivt för patienter med hepatocellulär cancer, eftersom väntetiden för transplantation då kan hållas kort. Risker för donatorn måste dock vägas mot

överlevnadsvinsten för patienten, och för närvarande finns konsensus om att 50 procenters chans till recipientöverlevnad mer än 5 år är en rimlig gräns även vid transplantation med levande donator.

Slutligen kan transplantation med donator som avlidit i hjärtdöd (donation after cardiac death [DCD]) möjligen innebära ytterligare organstillskott även för leverrecipienter, men frågetecken finns fortfarande kring risker för anoxiska gallgångsskador vid denna typ av organdonation.

Mer stringenta kriterier

För närvarande används således de sk UCSF-kriterierna för att selektera de patienter med icke-resekabel hepatocellulär cancer som kan vara hjälpta av transplantation. Det är dock eftersträvansvärt att en multidisciplinär bedömning görs även av patienter som primärt inte uppfyller dessa kriterier och som därmed, initialt, är exkluderade från levertransplantation. Protokoll för preoperativ tumörreduktion skulle nämligen kunna tillämpas i selekterade fall. Dessutom styr även andra faktorer än de för närvarande accepterade kriterierna möjligheterna för en 50-procentig chans att uppnå 5-årsöverlevnad efter levertransplantation [9]. Mer stringenta kriterier står dock sannolikt för dörren.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Gunnar Söderdahl och Magnus Rizell är prövare i Silverstudien, där effekten av immunsuppression med sirolimus efter levertransplantation studeras;*

REFERENSER

1. 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):693-9.
2. Yao FY, Ferrell 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):1394-403.
3. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819-27.
4. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, et al. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria [review]. *Br J Surg.* 2011;98(9):1201-8.
5. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and
- histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1080-6.
6. Söderdahl G, Backman L, Isoniemi H, et al. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2006;19(4):288-94.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
8. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51(4):1237-43.
9. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11-22.

studien delfinansieras av Wyeth. Magnus Rizell och Malin Sternby Eilard uppbär finansiellt stöd från Bayer för klinisk studie med sorafenib inför levertransplantation.