

Richtsnoer Levertransplantatie bij Hepatocellulair Carcinoom

Versie 2.4 d.d. september 2022

Leden werkgroep:

M.J. Coenraad, MDL arts LUMC, voorzitter
I.P.J. Alwayn, chirurg LUMC
A.P. van de Berg, internist UMCG
M.C. Burgmans, radioloog LUMC
A.S.L.P. Crobach, patholoog LUMC
M. Doukas, patholoog EMC
E.W. Duiker, patholoog UMCG
C.M. den Hoed, MLD arts EMC
B. van Hoek, MDL arts LUMC
K.P. de Jong, chirurg UMCG
H.J. Metselaar, MDL arts EMC
A. Moelker, radioloog EMC
M.W. Nijkamp, chirurg UMCG
W.G. Polak, chirurg EMC
S.J.S. Ruiter, technisch geneeskundige UMCG
M. Sonneveld, MDL arts EMC

Inhoud

Inhoud	2
Afkortingen	3
1. Inleiding	4
2. Belangrijkste veranderingen in Nederland voor levertransplantatie bij hepatocellulair carcinoom	5
3. Selectie/ allocatie modellen	6
4. Locoregionale therapie bij potentiële ontvangers van een levertransplantatie met hepatocellulair carcinoom in een cirrotische lever.....	11
Deel 1: Thermoablatie	12
Deel 2 Transarteriële therapie	19
5. Test of time	23
6. Uitkomst van Primary vs. Salvage transplantatie	28
7. Lever transplantatie voor HCC in non-cirrotische patiënten.....	34
8. Minimale donorkwaliteit, rol van perfusie en levende donatie	38
9. Immunosuppressie na levertransplantatie.....	42
10. Follow-up/surveillance na levertransplantatie.....	45
Referenties.....	50

Afkortingen

HCC	Hepatocellulair carcinoma
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
NOTR	Nederlandse Orgaantransplantatie Registratie
LRT	Locoregionale therapie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ILTS	International Liver Transplantation Society
UCSF	University of California San Francisco
UK	United Kingdom
AFP	Alfa-foetoproteïne
TA	Thermoablatie
RFA	Radiofrequente ablatie
MWA	Microwave ablatie
TACE	TransArteriële ChemoEmbolisatie
SIRT	Selectieve Interne Radiotherapie
TARE	TransArteriële RadioEmbolisatie
NAT	Neoadjuvante therapie
cPR	Complete pathologische response
mRECIST	Modified response evaluation criteria for solid tumors
ASR	Ablatie site recidief percentage
OR	Odds Ratio
CI	Confidence interval
(N)ASH	(Niet-)Alcoholische steatohepatitis
THRI	Toronto HCC Risk Index
CECT	Contrast-enhanced CT
HR	Hazards Ratio
PLT	Primaire lever transplantatie
SLT	Salvage levertransplantatie na RFA of resectie
OLT	Orthotope levertransplantatie
OS	Overall survival
DSS	Disease (HCC)-specific survival
HE	Hematoxyline en Eosine
MELD-EQ	Model for End-Stage Liver Disease Equivalent score
SE	Standaard exceptie
ITT	Intention-to-treat
DRI	Donor risk index
BMI	Body mass index
MAFLD	Metabolic associated fatty liver disease
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
ELTR	European Liver Transplant Registry
ECD	Extended Criteria Donoren
DCD	Donatie na circulatoir arrest (donation after circulatory death)
ITBL	Ischemisch type biliaire laesie
DBD	Donatie na hersendood (donation after brain death)
CNI	Calcineurineremmer
ROC	Receiver operating characteristic
AUC	Area under the curve
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatieve risico

1. Inleiding

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is met 15% de op een na meest frequente indicatie voor levertransplantatie in Europa, na cirrose.¹ In de Verenigde Staten is het aandeel van de wachtlijstregistraties wegens HCC de laatste decaden toegenomen (15.1% in 2004–2010 versus 22.9% in 2011–2015). Het aantal levertransplantatie ontvangers met HCC is toegenomen in de periode 2004-2012 en HCC was zelfs de meest voorkomende indicatie voor levertransplantatie in 2015.² Ook in Nederland is HCC met 28% de meest voorkomende indicatie voor levertransplantatie.³

De Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) en Milaan criteria⁴ vormen de basis voor selectie en allocatie voor levertransplantatie in internationale richtlijnen en in Eurotransplant (www.ET.org/manual). Betere locoregionale en chirurgische behandeltechnieken en aanwijzingen dat bepaalde patiënten met een HCC buiten de Milaan criteria een vergelijkbare overleving hebben als patiënten binnen de Milaan criteria, zijn de aanleiding om de huidige de selectiecriteria voor levertransplantatie vanwege HCC kritisch te bekijken en waar nodig aan te passen.

Vanuit het Landelijk Overleg Levertransplantatie is er een landelijke multidisciplinaire werkgroep samengesteld. Deze werkgroep heeft de opdracht gekregen een landelijke richtsnoer Levertransplantatie voor HCC op te stellen. Dit richtsnoer heeft tot doel de indicatie en selectie voor levertransplantatie in patiënten met een HCC aan te passen volgens de huidige inzichten. De aanbevelingen met betrekking tot indicatiestelling, selectie en prioritering in deze richtlijn zijn van toepassing op de volwassen populatie met HCC op een achtergrond van fibrose, cirrose of een chronische leverziekte. In hoofdstuk 7 wordt HCC bij volwassenen in de **normale** lever apart behandeld. Het richtsnoer is goedgekeurd door het Landelijk Overleg Levertransplantatie. Voor kwaliteitsdoeleinden is afgesproken om de patiënt- en tumorkarakteristieken, neoadjuvante behandelingen en gegevens met betrekking tot levertransplantatie via de Nederlandse Orgaantransplantatie Registratie (NOTR) te registreren, zodat de uitkomsten regelmatig beoordeeld kunnen worden. Dit richtsnoer zal minimaal iedere 5 jaar herzien worden.

Leden werkgroep:

M.J. Coenraad, MDL arts LUMC, voorzitter
I.P.J. Alwayn, chirurg LUMC
A.P. van de Berg, internist UMCG
M.C. Burgmans, radioloog LUMC
A.S.L.P. Crobach, patholoog LUMC
M. Doukas, patholoog EMC
E.W. Duiker, patholoog UMCG
C.M. den Hoed, MLD arts EMC
B. van Hoek, MDL arts LUMC
K.P. de Jong, chirurg UMCG
H.J. Metselaar, MDL arts EMC
A. Moelker, radioloog EMC
M.W. Nijkamp, chirurg UMCG
W.G. Polak, chirurg EMC
S.J.S. Ruiters, technisch geneeskundige UMCG
M. Sonneveld, MDL arts EMC

2. Belangrijkste veranderingen in Nederland voor levertransplantatie bij hepatocellulair carcinoom

- Het AFP model in combinatie met ablatie/resectie en wacht (ablate and wait) strategie zal toegepast worden voor selectie en prioritering voor levertransplantatie.
- Een wachttijd van 6 maanden ('test of time') neemt de ongelijke toegang tot levertransplantatie tussen patiënten met en zonder HCC weg en lijkt optimaal wat betreft de kans op recidief na levertransplantatie en overleving na levertransplantatie.
- Thermale ablatie is de eerste keuze behandeling voor solitaire kleine hepatocellulaire carcinomen < 30 mm, waarbij curatie kan worden nagestreefd en een 'ablate and wait' strategie kan worden aangehouden.
- Bij aantonen van recidief HCC 6 maanden of langer na een behandeling dient de patiënt onverwijld met standaard exceptiepunten op de wachtlijst geplaatst te worden en niet pas na het doorlopen van de test-of-time periode van 6 maanden.
- Indien tijdens strikte follow up (CT of MRI elke 3-4 maanden) na ablatie, een ablatie site recidief/ residu of een nieuw HCC < 30 mm wordt gediagnosticeerd kan een in opzet curatieve, herhaalde ablatie worden overwogen.
- Een wachttijd van tenminste 3 maanden tussen locoregionale therapie (LRT) voor 'downstaging' naar binnen geldende selectiecriteria (AFP model) voor levertransplantatie zal worden aangehouden. Voor het bepalen van de optimale wachttijd in deze situatie is nader onderzoek nodig. (Dit betreft dus niet LRT als 'bridging' naar levertransplantatie).
- Ondanks de kennislacunes stelt de werkgroep voor een uniforme wijze van surveillance toe te passen gedurende de eerste 5 jaar na levertransplantatie.

Voorstel voor surveillance

Retreat score 0-2	1x jaar CT thorax/abdomen + AFP
RETREAT score \geq 3	1x 6 maanden CT thorax/abdomen + AFP

3. Selectie/allocatie modellen

M.J. Coenraad

Inleiding

Wat is de doelstelling voor levertransplantatie in HCC patiënten in Nederland?

De Milaan criteria worden op het moment in Eurotransplant gehanteerd voor de selectie en prioritering van HCC patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie. De Milaan criteria zijn gevalideerd in verschillende patiënten cohorten. Patiënten met HCC binnen de Milaan criteria hebben een 5 jaar overleving van 70% na levertransplantatie en een recidief percentage van 10%.⁴ Andere modellen zijn in de laatste decennia ontwikkeld en worden in verschillende transplantatie regio's gebruikt om HCC patiënten op de levertransplantatie wachtlijst te selecteren en prioriteren (tabel 1). Tevens is door de European Association for the Study of the Liver (EASL) en International Liver Transplantation Society (ILTS) onlangs aanbevolen om in toekomstige criteria voor de selectie en prioritering van patiënten met HCC voor levertransplantatie surrogaat-parameters voor tumorbiologie en respons op neoadjuvante behandelingen op te nemen. Het wetenschappelijke bewijs voor de beschikbare modellen moet opnieuw worden geëvalueerd, om te kunnen bepalen welk model het beste past bij de doelstelling in Nederland om die patiënten te selecteren voor levertransplantatie, die een verwachte 5-jaars overleving na levertransplantatie hebben van 70%, en daarmee transplantatie achterwege te laten bij patiënten die ook zonder levertransplantatie met locoregionale behandeling een vergelijkbare 5-jaars overleving hebben.

Vraag:

Welk model is beschikbaar voor selectie van HCC patiënten?

De conventionele criteria zullen waarschijnlijk worden vervangen door samengestelde criteria voor indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie in HCC patiënten te definiëren.⁵ Samengestelde criteria nemen surrogaat-parameters van tumorbiologie en de reactie op neoadjuvante behandelingen, tumorgrootte en het aantal tumoren in overweging. Deze criteria dienen in elke patiënt voorafgaand aan levertransplantatie beschikbaar en toetsbaar te zijn. Bij voorkeur is het model prospectief gevalideerd. Alle methoden die in tabel 1 genoemd zijn, zijn in tabel 3 tegen deze criteria afgezet. Verder wordt in het rapport van het ILTS Transplantatie oncologie consensus congres⁶ aanbevolen om de prognose van post-levertransplantatie uitkomsten in HCC patiënten, vooral voor patiënten buiten Milaan, te baseren op te meten pre-levertransplantatie condities. Beschikbare externe onafhankelijke prospectieve cohorten moeten worden meegewogen.

	Model	5 jaar overleving	5 jaar recurrence	Opmerkingen
Milan criteria, 1996 ⁴	Enkele tumor ≤ 50 mm, 3 tumoren ≤ 30 mm	70%	10%	UNOS, Eurotransplant
UCSF criteria, 2001 ⁷	Enkele tumor ≤ 65 mm, tot 3 tumoren ≤ 45 mm, cumulatieve diameter ≤ 80 mm	75%	11%	Intern en extern gevalideerd. Geschatte 20% verhoging van geschikte patiënten, 44% mortaliteit op de wachtlijst
Metroticket V2.0 2018 ⁸	Computermodel gebaseerd op hoogte AFP, tumor grootte en tumor aantal			V2.0 AFP geïnccludeerd
UK listing criteria, 2009 ⁹	Enkele tumor < 70 mm, tot 5 tumoren < 30 mm	NA	NA	Modificatie van up-to-seven model
AFP Model, 2013 ¹⁰	Tumor grootte, aantal, AFP concentratie	69%	9%	Extern gevalideerd Real-life data AFP geïnccludeerd

Tabel 1. Conventionele en uitgebreide criteria voor levertransplantatie bij HCC.

UCSF criteria

Yao et al⁷ hebben de impact van het pathologische tumorstadium op recidiefrije overleving na levertransplantatie in HCC patiënten geanalyseerd, met als doel de criteria met betrekking tot de bovenlimiet van de grootte en het aantal tumoren opnieuw te evalueren, om daarop een geschikt selectiebeleid voor levertransplantatie te kunnen baseren. De studie is in 1 centrum uitgevoerd, er zijn retrospectief 70 patiënten geïnccludeerd tussen 1988-2000 en de University of California San Francisco (UCSF) criteria zijn gebruikt (enkele laesie ≤ 65 mm of 2-3 laesies waarvan de laesies niet > 30 mm en een totale tumor diameter van ≤ 80 mm.^{7,11} Deze methode is extern gevalideerd in Portugal¹², in Latijns Amerikaanse landen¹³ en in Frankrijk¹⁴. De externe validatie liet zien dat de 5 jaar overleving 46% was en de recurrence rate 55%. Deze getallen zijn niet goed genoeg om in Nederland als acceptabel te worden gezien.

Metroticket 2.0 Model voor analyse van de concurrerende risico's op overlijden na levertransplantatie van HCC patiënten

Het doel van deze studie was om een prognostisch model te ontwikkelen, gebaseerd op karakteristieken van HCC patiënten voordat levertransplantatie is uitgevoerd. Dit gebeurde door een competing-risk analyse te doen en factoren die geassocieerd worden met overleving in HCC patiënten te evalueren. De studie bestond uit een Westers cohort (n=1018, 56% hepatitis C) en een Oosters cohort (n=967, 96% hepatitis B). De primaire uitkomst was HCC-gerelateerd overlijden en de methode was een web-gebaseerd individueel rekenmodel. In dit model wordt 30% HCC-gerelateerde sterfte als acceptabel beschouwd, wat significant hoger is dan in de Nederlandse resultaten. De beperkingen van dit model zijn daarom de afkapwaarde van HCC-gerelateerde sterfte en het gebrek aan prospectieve evaluatie en externe validatie.⁸

UK listing criteria

De criteria van de United Kingdom (UK) listing criteria zijn:

- Een enkele tumor ≤ 50 mm diameter
- Tot 5 tumoren, allemaal ≤ 30 mm diameter
- Enkele tumor > 50 mm en ≤ 70 mm diameter, geen bewijs van tumorprogressie (volume verhoogd met $< 20\%$), geen extrahepatische metastasering en geen nieuwe tumoren binnen 6 maanden; LRT of chemotherapie mag binnen deze 6 maanden worden gegeven.

Bepaalde data zijn beschikbaar voor dit model. In een studie in een centrum met 100 HCC patiënten was de 5-jaarsoverleving 43%.⁹ In een review¹⁵ zijn de volgende beperkingen gemeld voor de UK listing criteria:

- Het criterium 'volume verhoogd met $< 20\%$ voor tumoren > 50 mm en ≤ 70 mm diameter' is ambigu.
- Onderrapportage van het aantal tumoren op radiologische beeldvorming is frequent voorkomend.

Vanwege deze beperkingen is deze methode niet geschikt voor de Nederlandse situatie.

AFP Model 2013

Dit model heeft de Milaan criteria overgenomen en heeft de alfa-foetoproteïne (AFP) concentratie toegevoegd, waardoor de prestatie van de Milaan criteria verbeterde.¹⁰ Het AFP model is extern gevalideerd.^{15,16}

Het model is in Frankrijk in 2013 in gebruik genomen en is na implementatie geëvalueerd: 515 HCC patiënten stonden op de levertransplantatie wachtlijst tussen maart 2013 en maart 2014. Hiervan zijn 341 patiënten getransplanteerd. Van de overige 174 HCC patiënten stonden er 31 nog steeds wachtlijst, zijn er 48 overleden en vielen 78 van de wachtlijst vanwege tumorprogressie, de overige 17 toonden verbetering of besloten niet getransplanteerd te willen worden.¹⁷ Deze vroege evaluatie van het AFP model laat zien dat in 3 jaar het geobserveerde ziekterecidief en de overleving in de getransplanteerde patiënten met AFP score ≤ 2 (tabel 2) in overeenstemming zijn met de verwachting van het originele model, respectievelijk 10% en 79%. Er is tot op heden geen dysfunctie van het model geobserveerd. In Frankrijk is een verplichte minimale test of time van 3 maanden geïntroduceerd bij patiënten na 'downstaging' van HCC. De verwachting is dat ongeveer 5-10% meer patiënten met HCC in aanmerking zullen komen voor transplantatie met het AFP-model in vergelijking met de Milan criteria (niet gepubliceerde data LUMC, EMC). Door tegelijkertijd een ablatie/resectie en wacht strategie aan te nemen (zie hoofdstuk 3), is het effect voor non-HCC patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie beperkt/niet aanwezig. Er zijn tot op heden nog geen prospectieve data beschikbaar, waarin de 'ablatie/resectie en wacht strategie' zijn geëvalueerd; prospectieve evaluatie is daarom een voorwaarde. Vroeg stadium HCC patiënten zouden na ablatie/resectie in 40-50% van de gevallen geen recidief HCC hebben en dus geen noodzaak tot transplantatie hebben.⁵ Daarnaast wordt bij het achterwege laten van levertransplantatie het 5-10% 5-jaars risico op verlies van graft of overlijden vermeden.

Table 2. Simplified, User-Friendly Version of the AFP Model

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, cm			
≤ 3	0	1	0
3–6	0.272	1.31	1
> 6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
≥ 4	0.696	2.01	2
AFP level, ng/mL			
≤ 100	0	1	0
100–1000	0.668	1.95	2
> 1000	0.945	2.57	3

NOTE. The score is calculated by adding the individual points for each obtained variable. A cut-off value of 2 separates between patients at high and low risk of recurrence. In this simplified version, a cut-off value of 2 selected exactly the same patients as the original Cox score cut-off value of 0.7.

Tabel 2. Vereenvoudigde versie van het AFP-model (Bron: Duvoux et al¹⁰).

	Milan Criteria 1996 ⁴	UCSF criteria 2001 ⁷	Metroticket V2.0, 2018 ⁸	UK listing criteria, 2009 ⁹	AFP model 2013 ¹⁰
Surrogaten van tumor biologie	Red	Red	Green	Red	Green
Respons op neoadjuvante behandeling ter overbrugging naar of downstaging voor transplantatie	Red	Red	Red	Green	Green
Tumor diameter en aantal tumoren	Green	Green	Green	Green	Green
Criteria moeten <i>a priori</i> worden onderzocht en vastgesteld	Green	Red	Green	Green	Green
Criteria zijn prospectief gevalideerd	Green	Green	Red	Red	Green
Criteria zouden elk moment te <i>auditen</i> moeten zijn	Green	Green	Green	Red	Green

Tabel 3. Conventionele en uitgebreide criteria voor HCC afgezet tegen samengestelde criteria in de EASL-richtlijn voor het management van HCC. Groen = voldoet aan criterium, rood = voldoet niet aan criterium.

Conclusie

Samengestelde modellen die AFP includeren, zullen waarschijnlijk de conventionele criteria gaan vervangen. Deze samengestelde criteria zullen vooraf moeten worden onderzocht en gevalideerd en moeten op elk tijdstip controleerbaar zijn. Prognose na levertransplantatie moet worden gebaseerd op verifieerbare pre- levertransplantatie gegevens.

- Het metroticket V2.0 model beschouwt 30% ziekterecidief als acceptabel, is niet extern gevalideerd. Risico: negatieve impact op HCC patiënten.
- UCSF-criteria hebben geen biologische tumormarker, zijn gebaseerd op explantaat criteria, de preoperatieve validatie data zijn lager. Risico: negatieve impact op non-HCC patiënten.
- UK listing criteria: niet geëvalueerd, niet gevalideerd en gebruikt een ambigue marker van biologisch gedrag.
- AFP model voldoet aan de adviezen van EASL/ILTS, intern en extern gevalideerd, real-life data beschikbaar, geïmplementeerd in Frankrijk.

Aanbevelingen

- Het AFP model in combinatie met ablatie/resectie en wacht ('ablate and wait') strategie zal toegepast worden voor selectie en prioritering voor levertransplantatie in Nederland.
- De uitkomsten van patiënten vanaf het moment van neoadjuvante behandeling zullen prospectief geëvalueerd worden 3 en na 5 jaar na ingebruikname van het AFP-model en de ablatie/resectie en wachtstrategie op *intention-to-treat* basis.

4. Locoregionale therapie bij potentiële ontvangers van een levertransplantatie met hepatocellulair carcinoom in een cirrotische lever

K.P. de Jong, S.J.S. Ruiter, M.C. Burgmans

Terminologie

Locoregionale therapie (LRT) ter behandeling levertumoren

- Definitie: Behandeling waarbij de levertumor niet chirurgisch wordt verwijderd door middel van resectie, maar waarbij de tumor wordt behandeld door lokale therapie (thermoablatie) of door transarteriële toediening (lokaal dan wel regionaal) van microsferen beladen met chemotherapeutica (TACE) of radioactieve substanties (SIRT/TARE) met als doel de tumor te doden dan wel tumorgroei tegen te gaan.

Thermoablatie (TA)

- Radiofrequente ablatie (RFA)
- Microwave ablatie (MWA)

Transarteriële therapie

- TransArteriële ChemoEmbolisatie (TACE)
- Selectieve Interne Radiotherapie (SIRT) ook wel TransArteriële RadioEmbolisatie (TARE)

Externe radiotherapie

Neoadjuvante therapie (NAT)

- Verzamelnaam voor bridging en/of down-staging ongeacht de toegepaste therapie (RFA, MWA, TACE, SIRT) in aanloop naar een voorgenomen levertransplantatie

Inleiding

Bij patiënten met een HCC in een cirrotische lever, bij wie de verminderde leverfunctie ten gevolge van cirrose nog geen indicatie voor levertransplantatie vormt, dient oncologische behandeling van het HCC overwogen worden, al dan niet ter overbrugging naar levertransplantatie. Afhankelijk van de leverfunctie komen patiënten in aanmerking voor chirurgische resectie of een locoregionale therapie. Bij het bepalen van de rol van locoregionale therapieën voorafgaand aan levertransplantatie wordt onderscheid gemaakt tussen 'bridging' therapie en 'downstaging'. Onder 'bridging' therapie wordt verstaan het toepassen van resectie of locoregionale therapie bij patiënten die bij aanvang voldoen aan geldende criteria voor levertransplantatie (bv. Milaan criteria). 'Bridging' therapie is erop gericht de 'drop-out rate' te verlagen voor patiënten die op de wachtlijst staan voor levertransplantatie. Een tweede beoogd effect van 'bridging' therapie is het reduceren van het recidiefpercentage na levertransplantatie.

'Downstaging' heeft betrekking op patiënten die bij diagnosestelling niet in aanmerking komen voor levertransplantatie vanwege een te groot tumor aantal en/of tumor grootte. 'Downstaging' heeft tumorreductie als doel. De locoregionale therapie is erop gericht het aantal en de grootte van de tumoren terug te brengen, opdat voldaan wordt aan de geldende selectiecriteria voor levertransplantatie (waarbij CT of MRI wordt gebruikt om aantal en diameters van vitale tumoren te bepalen). Bovendien is een daling van de AFP serum concentratie (indien verhoogd) na succesvolle LRT van belang. Het belang is gelegen in het feit dat hoog-risico patiënten op basis van het AFP model die na LRT in de laag-risico groep komen, hetzelfde lage risico op recidief hebben als de patiënten die altijd in de laag-risico groep waren geëvalueerd.¹⁰

In vergelijking met partiële leverresectie is LRT van de HCC tumor(en) minder invasief, het gaat met minder complicaties gepaard en heeft een geringer effect op de kwaliteit van leven. Bij tumoren van beperkte omvang blijken de oncologische resultaten bovendien niet onder te doen voor leverresectie en zelfs curatief te kunnen zijn.

In dit hoofdstuk worden slechts de locoregionale behandelingen besproken.

Deel 1: Thermoablatie

Deelvragen:

- 1) Gaat locoregionale behandeling van HCC gepaard met lagere drop-out en/of betere overleving na transplantatie?
- 2) Is er een voorkeur voor ablatie of resectie van HCC in cirrotische levers?
- 3) Is er een voorkeur voor type ablatie; microwave of radiofrequente ablatie?
- 4) Zijn er voorspellende factoren voor het optreden van recidief HCC na thermoablatie?
- 5) Is er een voorkeur voor een radiologische modaliteit voor follow-up na locoregionale therapie ten behoeve van vroegtijdige detectie van recidief HCC?
- 6) Moeten we patiënten op de wachtlijst plaatsen voor levertransplantatie bij vaststellen van recidief na succesvolle eerste thermale ablatie om een recidief buiten de selectiecriteria voor levertransplantatie te voorkomen?

Vraag 1. Gaat locoregionale behandeling van HCC gepaard met lagere drop-out en/of betere overleving na transplantatie?

Het effect op de lange termijn, ten aanzien van drop-out van de wachtlijst voor levertransplantatie of overleving na transplantatie, is onzeker. In een systematische review en meta-analyse uit 2018 wordt beschreven dat locoregionale therapie geen statistisch significante winst oplevert; dit is noch het geval voor drop-out van de wachtlijst, noch voor overleving na transplantatie.¹⁸ In deze studie zijn echter meerdere vormen van LRT meegenomen in de analyse (RFA, SIRT, TACE, externe radiotherapie), wat een oordeel over ablatie alléén als LRT onmogelijk maakt. Daarnaast wordt in deze studie voorbijgegaan aan de essentie van het nastreven van een complete pathologische respons (cPR) bij het uitvoeren van de LRT. Met ablatie kan cPR bereikt worden in > 95% van HCC tumoren.¹⁹ Indien cPR kan worden bereikt, is er wel degelijk winst te behalen in zowel uitval van de wachtlijst als overleving.²⁰ Een recente studie bevestigt dat cPR van groot belang is.²¹ Het toevoegen van respons criteria (modified response evaluation criteria for solid tumors [mRECIST]) van NAT aan Metroticket 2.0 criteria⁸ verbeterde de inschatting van het risico op post-transplantatie HCC-gerelateerde sterfte. Na een intentioneel curatieve behandeling van het HCC (resectie of ablatie) zal de kans op recidief HCC moeten bepalen of en met name wanneer de levertransplantatie uitgevoerd dient te worden. Enerzijds dienen de korte en lange termijn risico's van levertransplantatie (bij goede leverfunctie) niet onnodig vroeg te worden genomen, maar anderzijds dient niet zo lang gewacht te worden dat terugkeer van HCC een succesvolle levertransplantatie niet meer mogelijk maakt.

Conclusie:

- Indien locoregionale behandeling leidt tot complete pathologische respons is er een gunstig effect op drop-out en overleving.

Vraag 2. Is er een voorkeur voor ablatie of resectie van HCC in cirrotische levers?

Een systematische review en meta-analyse met trial sequentie analyse uit 2018, bij 742 patiënten met BCLC stadium 0 of A, liet een vergelijkbare 1- en 3-jaarsoverleving zien voor RFA en resectie, maar een slechtere overleving voor RFA na 5 jaar.²² Recidiefpercentage bleek eveneens hoger voor de RFA-groep. Het complicatierisico zou lager zijn in de RFA-groep, maar dit kon niet bevestigd worden met de trial sequentie analyse.

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie met 218 patiënten met HCC < 50 mm, < 3 noduli en Child-Pugh classificatie A of B zonder macrovasculaire invasie, was er geen significant verschil in risico op recidief (71.3% na resectie versus 81.7% na ablatie; $p=0.092$).²³ De 5-jaars overleving was

vergelijkbaar rond de 66%. Ziektevrije 5-jaars overleving vertoonde een tendens ($p=0.072$) naar een betere overleving in de resectiegroep (41.5%) versus de ablatie groep (33.6%). In een subgroep analyse (solitair HCC < 20 mm) was er geen verschil in algehele 5-jaarsoverleving (76% resectie en 69% ablatie) of ziektevrije 5-jaarsoverleving (52% resectie en 46% ablatie). Bloedverlies en opnameduur waren significant lager na ablatie.

Voor patiënten met BCLC-stadium 0 of A met ≤ 3 nodules ≤ 30 mm blijkt RFA meer kosteneffectief te zijn dan resectie, terwijl voor solitaire tumoren met een diameter tussen 30 en 50 mm resectie gepaard gaat met een betere overleving en kosteneffectiviteit.²⁴

In een retrospectief onderzoek bij 604 patiënten met een solitair HCC ≤ 30 mm en cirrose zonder portale hypertensie was er sprake van een hoger risico op recidief HCC na RFA-behandeling in vergelijking tot de groep die met resectie was behandeld. De algehele overleving was niet verschillend tussen beide groepen.²⁵

In een recent onderzoek, gebaseerd op data van de United States National Cancer Database (2004-2015), waarin de uitkomsten van resectie en ablatie van HCC werden geanalyseerd, werd aangetoond dat bij patiënten met HCC en ernstige lever fibrose/cirrose, de lange termijn overleving vergelijkbaar is in de met RFA behandelde groep en de groep die met leverresectie is behandeld. De groep die met RFA is behandeld, heeft echter aanzienlijk minder complicaties, resulterend in een kortere opnameduur en minder ziekenhuis heropnames, en ook de vroege mortaliteit is lager.²⁶

Een belangrijke beperking van ablatie is de kans op het incompleet uitvoeren van de ablatie, met als gevolg restvitaliteit van (een deel van) het HCC, met recidief c.q. residu tot gevolg. Een recente studie liet zien dat met drie-dimensionale-genavigeerde multiprobe RFA met intraprocedurele beeldfusie 97% volledige necrose kan worden bereikt in de behandelde tumoren.¹⁹

Bias in verschillende studies (RFA toegepast bij significant oudere patiënten en met hogere Child-Pugh score) maakt conclusies met betrekking tot overleving minder betrouwbaar.

Conclusies:

- Bij patiënten met HCC binnen Milaan criteria is de 1- en 3-jaarsoverleving na thermoablatie vergelijkbaar met de 1- en 3-jaarsoverleving na resectie. Er zijn aanwijzingen dat de 5-jaars overleving in deze patiëntencategorie beter is na resectie dan na ablatie.
- Het verkrijgen van een complete radiologische response tijdens de ablatie is mogelijk en uitermate wenselijk.

Vraag 3. Is er een voorkeur voor type ablatie; microwave of radiofrequente ablatie?

In een recent gepubliceerde systematische review en meta-analyse werden de uitkomsten van MWA vergeleken met die van RFA in patiënten met levercirrose (voornamelijk Child-Pugh A en B) en HCC.²⁷ Er werden vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies geïnccludeerd (550 patiënten) en 10 cohortstudies (1522 patiënten), waarvan in 4 cohortstudies laparoscopische MWA met RFA werd vergeleken. De gemiddelde diameter van tumoren in de studies varieerde van 16 tot 37.5 mm. Er werd geen significant verschil gevonden in technisch succes van beide methoden. Het ablatie site recidief percentage (ASR) was vergelijkbaar voor percutane MWA en RFA, evenals het optreden van (majeure) complicaties. Het ASR-percentage lag lager in de laparoscopische MWA groep (Odds Ratio (OR) 2.21, 95% confidence interval (CI) 1.19-4.07). Bij MWA was er een niet-significant verschillend grotere kans op complicaties. Er was geen verschil in 3-jaars ziektevrije en algehele overleving. De enige Westerse gerandomiseerde gecontroleerde studie (geïnccludeerd in deze meta-analyse) werd uitgevoerd in Zwitserland en Frankrijk.²⁸ 71 patiënten met 98 HCCs werden behandeld met MWA en 73 patiënten met 104 HCCs ondergingen RFA-behandeling. Tumor diameter was < 40 mm (gemiddeld 18 mm) en bij 37% van de patiënten was er sprake van meer dan één HCC. Na één maand werd bij 4.4% van de HCCs een residu gevonden en 8.9% ontwikkelde een ASR binnen 2 jaar. Er werden geen verschillen gevonden in ASR risico en overleving tussen de RFA en MWA behandelde groepen. Twee jaar na behandeling was 86% (MWA) versus 84% (RFA) van de patiënten in leven. De auteurs concluderen dat

er, behoudens een kortere ablatieduur bij MWA, geen verschillen zijn in uitkomsten tussen MWA versus RFA-behandeling van HCC.

In een gerandomiseerde studie in China, die niet is opgenomen in bovenstaande meta-analyse, werd bij 203 patiënten met 265 HCCs met een diameter < 5 cm een vergelijkbaar technisch succes (=complete ablatie) verkregen van 98%. Ook in deze studie was er geen significant verschil in ASR kans na 1, 3 en 5 jaar.²⁹ De 5-jaarsoverleving was 67.3% (MWA) en 72.7% (RFA, p=0.91). Als gevolg van de hogere thermale efficiëntie van MWA, waren de kosten en aantal naald inserties lager bij MWA dan RFA.

Conclusie:

- MWA en RFA zijn vergelijkbaar qua effectiviteit voor de behandeling van HCC in cirrotische levers

Vraag 4. Zijn er voorspellende factoren voor het optreden van recidief HCC na thermoablatie?

Risicofactoren voor het ontstaan van HCC op een achtergrond van een chronische leverziekte

De aanwezigheid van en het type onderliggende leverziekte bepalen in belangrijke mate het risico op het ontwikkelen van een HCC. Uit een recente studie van Sharma et al³⁰ bij 3064 cirrotische patiënten blijkt dat cirrose op basis van virale hepatitis gepaard gaat met een hoog cumulatief HCC-risico, gevolgd door (niet-)alcoholische steatohepatitis ((N)ASH). De immuun-gemedieerde aandoeningen (primaire biliaire cholangitis, primaire scleroserende cholangitis, auto-immuun hepatitis) gaan gepaard met het laagste risico op HCC ontwikkeling. Van belang hierbij is dat seroconversie van HCV patiënten met een forse risicoreductie gepaard gaat. Naast etiologie bleken mannelijk geslacht en hogere leeftijd risicofactoren te zijn voor het ontstaan van HCC. Deze resultaten hebben geresulteerd in een praktische score waarmee het risico op het ontstaan van HCC in cirrotische levers kan worden ingeschat; de Toronto HCC Risk Index (THRI). Externe validatie van deze score in een Nederlands cohort (n=1144 patiënten, Rotterdam) vertoonde een treffende overeenkomst tussen beide cohorten met betrekking tot de voorspelde HCC incidentie. Deze score is echter niet ontwikkeld om het risico op het ontstaan van een recidief HCC na locoregionale behandeling te voorspellen.

Risicofactoren voor, en beloop na ontstaan van recidief HCC na uitvoeren thermoablatie

In een in 2018 gepubliceerde meta-analyse werden de volgende factoren gevonden, die geassocieerd zijn met een betere ziektevrije en algehele overleving bij patiënten met HCC na behandeling met RFA: Child-Pugh A cirrose, albumine bilirubine score, solitair HCC < 20 mm en AFP < 20 ng/ml.³¹ Er zijn echter verschillende beperkingen van deze meta-analyse: (1) 34 publicaties tot september 2017 werden geïnccludeerd, waarvan 53% van de studies gebaseerd is op data uit de periode voor 2010, waardoor verschillen in technische ontwikkeling van thermoablatie en cross-sectionele beeldvorming technologie met meer recente studies de resultaten kunnen hebben beïnvloed; (2) de bevinding dat Child-Pugh B cirrose een significante voorspeller is voor slechtere algehele overleving is voor de hand liggend, aangezien dit ook zonder HCC het geval is³²; (3) tumor diameter als continue variabele is niet van prognostisch belang, maar onderverdeling in > 20 mm (4 studies) of > 30 mm (4 studies) wel; (4) de gevonden prognostische variabele AFP waarde (met cut off 20 ng/mL) is ook in de niet-ablatie setting een prognostische variabele (bv. recidief HCC na partiële leverresectie of LRT, kans op drop-out van de wachtlijst, en recidief HCC na transplantatie); (5) het eventuele effect van behandeling en seroconversie van virale hepatitis is onduidelijk in de verschillende gepubliceerde studies; (6) volgens de huidige inzichten is het verkrijgen van een complete radiologische respons een vereiste voor een succesvolle ablatie; dit item is echter niet geanalyseerd in dit review.

In een recente analyse van de United States National Cancer Database (2004-2015) werd aangetoond dat de algehele overleving zowel na resectie als ablatie van HCC in de meer recente tijdsperiode sterk is verbeterd.²⁶

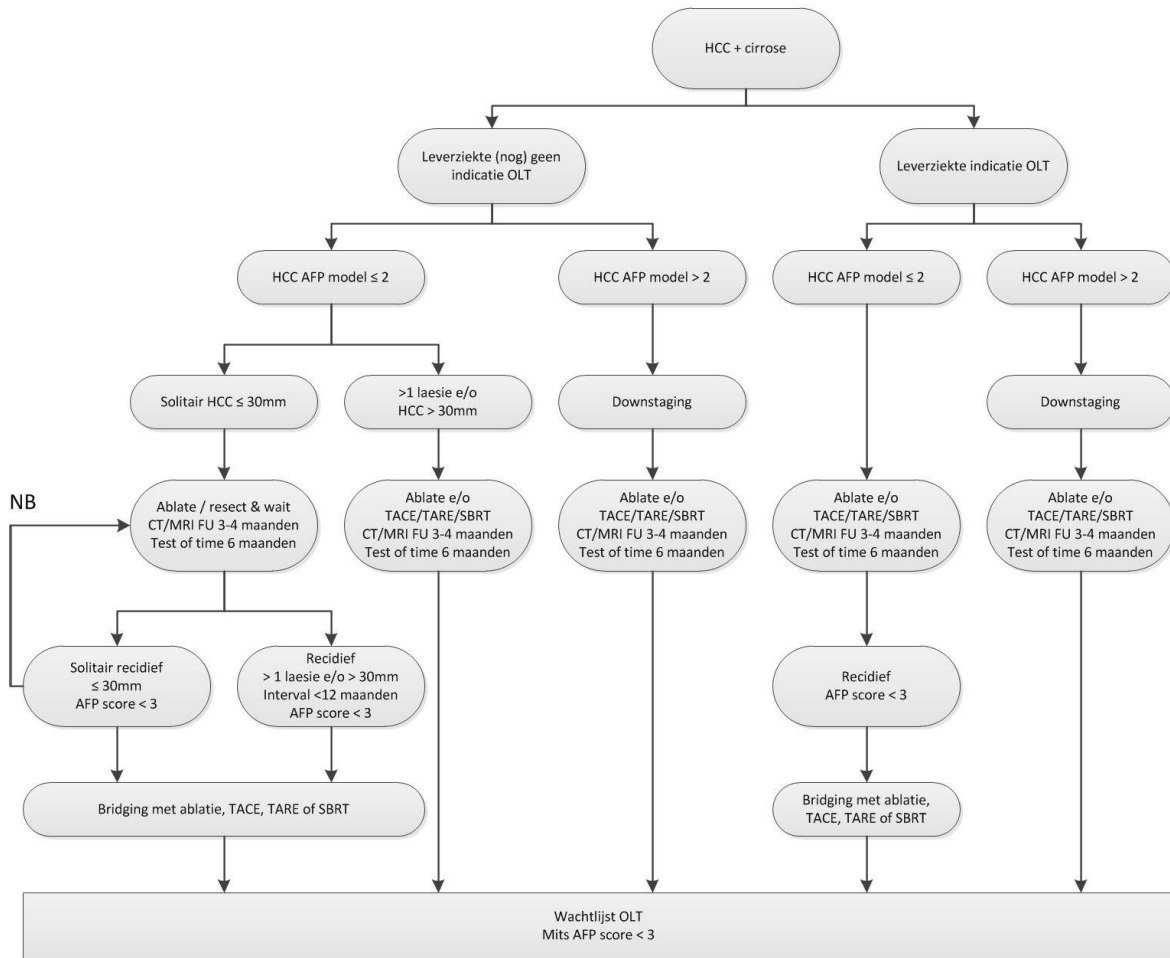
Hermida et al.³³ onderzochten 238 met ablatie behandelde HCC-patiënten. Een grotere tumor diameter (> 20 mm) en het echogeleid, in plaats van CT-geleid, uitvoeren van de ablatie waren onafhankelijke voorspellers voor het ontstaan van ASR. Intrahepatische (niet-ASR) recidieven bleken vaker op te treden bij multifocale HCCs, bij een AFP waarde > 100 ng/ml en bij herhaalde behandelingen.

Het AFP model¹⁰ levert interessante informatie op over het belang van de respons op bridging/downstaging door middel van LRT met betrekking tot de verandering in risico score die op kan treden bij herevaluatie na de verstreken test-of-time periode. De laagste recidief kans (14.3%) na transplantatie is bij patiënten die initieel in de laag risico groep zijn en die daarin blijven na LRT. Een zelfde lage recidief-kans hebben patiënten die na LRT van hoog risico naar laag risico verschuiven. Een hoge recidief-kans (58.4%) hebben de patiënten die zich in de hoog- risico groep bevinden en daarin blijven, terwijl de patiënten die verschuiven van een laag risico naar een hoog risico, de hoogste kans (65.7%) op het krijgen van recidief HCC na transplantatie hebben.

Conclusies:

- Wegens heterogeniteit in patiëntpopulaties, behandeltechnieken en tijdsperioden zijn predictieve factoren van recidief HCC na thermoablatie niet eenduidig vast te stellen.
- Een afwachtende houding met betrekking tot het op de wachtlijst voor levertransplantatie plaatsen van patiënten met HCC in cirrotische levers lijkt gerechtvaardigd bij patiënten met Child-Pugh A en een solitair HCC met een diameter < 30 mm waarbij met thermoablatie een complete radiologische respons kan worden verkregen.

Stroomschema voor neoadjuvante behandelingen in relatie tot AFP risico score en timing voor levertransplantatie bij patiënten met HCC in cirrotische lever



NB: In de linker kolom kan bij een eerste ablatie-site recidief na thermoablatie van een solitaire haard ≤ 30 mm en prognostisch gunstige kenmerken (laag AFP, lang interval etc.) overwogen worden een re-ablatie uit te voeren.

Vraag 5. Is er een voorkeur voor een radiologische modaliteit voor follow-up na locoregionale therapie ten behoeve van vroegtijdige detectie van recidief HCC?

In voornamelijk Aziatische studies is aangetoond dat MRI superieur is ten opzichte van contrast-enhanced CT (CECT) voor detectie van vitaal tumorweefsel na locoregionale behandeling. Een retrospectieve observationele studie bij 108 patiënten met 162 HCCs (60% met RFA behandeld) leverde op dat (3.0T) MRI met lever-specifiek contrast (gadoxetaat dinatrium) een significant hogere diagnostische accuratesse (> 95%) heeft dan CECT (88%) voor de detectie van vitaal tumorweefsel grenzend aan of in de behandelde HCC haard.³⁴ Een prospectieve, observationele studie bij 97 patiënten die reeds een RFA behandeling voor HCC hadden ondergaan, leverde eveneens een hogere diagnostische accuratesse op met MRI (90%) versus 72% voor CECT voor detectie van nieuwe HCC haarden.³⁵ Beide studies betroffen HCCs met een diameter van < 20 mm. In een studie van oudere datum met een 1.5T MRI bleek bij HCCs met een diameter < 10 mm de MRI (met contrast) superieur, terwijl bij grotere HCCs geen verschil met de CECT werd gevonden.³⁶ Een retrospectieve studie waarbij CECT werd vergeleken met CECT + lever specifiek contrast MRI liet zien dat bij 53 van de 323 patiënten (16.4%) additionele HCC haarden werden gevonden, wat bij 13.3% van de patiënten aanleiding gaf tot verandering van het behandelplan.³⁷ Bovendien bleek na propensity score matching dat bij de CT + MRI groep de recidief kans kleiner was en gepaard ging met een lagere mortaliteit (Hazards Ratio [HR] 0.66, 95% CI 0.44-0.99). Een in 2017 gepubliceerde meta-analyse bevestigde deze resultaten voor HCCs met een diameter van \leq 20 mm.³⁸ In een recente consensus meeting is eveneens geconcludeerd dat MRI superieur is aan CECT voor HCC diagnostiek.³⁹

Beperkingen: (1) etiologie leverziekte verschillend, (2) niet specifiek gericht op detectie van ablatie site recidieven.

Conclusie:

- Follow up dient met MRI plaats te vinden gezien de hogere diagnostische accuratesse dan van contrast-enhanced CT en de noodzaak om een ablatie site recidief) of intrahepatisch recidief/de novo tijdig te detecteren

Vraag 6. Moeten we patiënten op de levertransplantatie wachtlijst plaatsen bij vaststellen van recidief na succesvolle eerste thermale ablatie om een recidief buiten de levertransplantatie selectiecriteria te voorkomen?

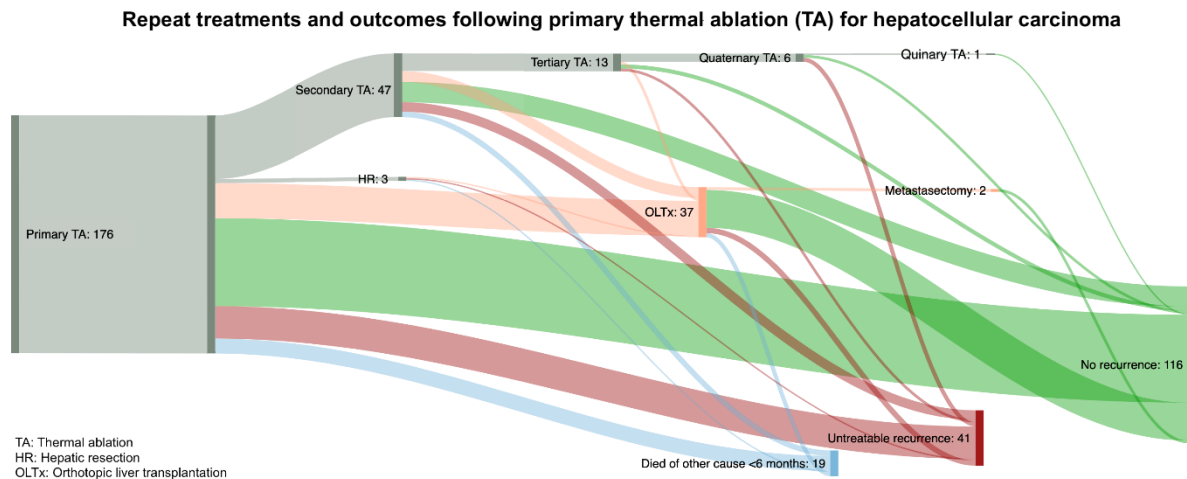
In een retrospectieve studie met 67 patiënten met HCC (n=51 met 1 HCC en n=16 met 2 haarden) die binnen Milaan criteria met RFA werden behandeld, was er sprake van een 58% 5-jaars recidief kans.⁴⁰ Uiteindelijk werd bij slechts 8% een ASR gediagnostiseerd. Alle 16 patiënten met twee HCC haarden kregen recidief HCC. Mediane tijd tot recidief was 37 maanden. De conclusie van dit onderzoek is dat bij patiënten met een solitair klein HCC en zonder significante portale hypertensie een zeer goede prognose hebben na 5 jaar en geen primaire levertransplantatie behoeven.

In een andere retrospectieve studie⁴¹ zijn 301 patiënten geïncludeerd (167 HCC \leq 20 mm en 134 HCC > 20 mm). 21.6% van de patiënten met HCC \leq 20 mm kregen een recidief, vergeleken met 35.1% in de groep met HCC > 20 mm. Tumor grootte > 20 mm en AFP ten tijde van ablatie zijn factoren die van invloed zijn op post-RFA recidief buiten Milaan. Uiteindelijk krijgt 2/3 van de transplantabele patiënten met HCC < 30 mm een recidief na RFA. De mediane recidief-vrije periode was 2.5 jaar (95% CI 1.85-3.15) voor de groep met HCC \leq 20 mm en 1.52 jaar (95% CI 1.24-1.81) voor de groep met HCC > 20 mm. De auteurs suggereren dat patiënten met een verhoogd risico op recidief eerder gescreend moeten worden voor levertransplantatie, idealiter bij het eerste recidief na RFA.

In een matched-control (1:1) cohort studie⁴² werden patiënten met HCC vergeleken in 2 groepen: primaire lever transplantatie (PLT, n=509) versus salvage levertransplantatie na RFA of resectie (SLT, n=50). 42% kreeg binnen 1 jaar recidief HCC in de SLT groep. Het 5-jaars cumulatieve recidief risico na SLT was 41% voor RFA versus 28% voor resectie (p=0.56). Er is geen significant verschil in 5-jaarsoverleving tussen PLT en SLT.

In een Japanse retrospectieve studie⁴³ werden 323 patiënten met early-stage HCC geanalyseerd, die behandeld zijn met RFA. Bij 84% van deze patiënten ontwikkelde zich een recidief HCC en 15% een ablatie-site recidief. Risicofactoren voor recidief HCC buiten Milaan vallen zijn AFP > 100ng/ml, PIVKA-II > 100 mAU/ml, tumor diameter > 20 mm en recidief HCC < 1 jaar. Voor deze patiënten is listing voor SLT aanbevolen bij recidief HCC.

Literatuur die het effect van herhaalde ablaties na het vaststellen van een recidief HCC in patiënten met levercirrose op de overleving en recidief HCC rapporteert is schaars. Een recente studie bij een Nederlandse populatie bestaande uit 176 HCC patiënten (> 90% met cirrose) behandeld met ablatie na 2015 bleek bij 56% een recidief te ontstaan, waarvan 86% intrahepatisch. Bij 89% van deze patiënten werden 1 tot 4 herhaalde (intentioneel curatieve) behandelingen uitgevoerd. (Figuur)



Van de 139 patiënten die alleen met één of meer ablatie sessies werden behandeld bleven 86 (61.9%) na de laatste ablatie recidief-vrij, 11.5% overleed aan niet HCC gerelateerde oorzaken, en 26.6% ontwikkelde een niet behandelbaar recidief. Een vergelijking van 49 patiënten met de intentie tot orthotopie levertransplantatie (OLT) met 55 patiënten die kwalificeerden voor OLT maar door verschillende redenen niet op de wachtlijst voor OLT werden geplaatst leverde niet significante verschillen op voor overall survival (OS) en disease (HCC)-specific survival (DSS) (respectievelijk mediaan 121.6 maanden vs. 109.8 maanden; 5-jaars OS 68.7% vs. 52.9%, $p=0.659$); 5-jaars DSS 81.1% vs. 66.7%, $p=0.702$). De conclusie van deze studie is dat het verrichten van herhaalde ablatie sessies voor recidief HCC in patiënten met cirrotische levers met goede functie een curatieve behandeling kan zijn mits met frequente follow up een recidief HCC vroegtijdig wordt gedetecteerd. (Outcomes after primary and repeat thermal ablation of hepatocellular carcinoma with or without liver transplantation).⁴⁴

Het is goed de oorzaken van sterfte bij de voor HCC, of met HCC getransplanteerden in ogenschouw te nemen. Hiertoe is de LITES-HCC score ontwikkeld, gebruik makend van de OPTN/UNOS data.⁴⁵ Hieruit bleek dat, bij 950 van de 1178 na OLT (voor/met HCC) overleden patiënten bij wie een doodsoorzaak bekend was, een even groot aantal patiënten (24.0%) overleed aan recidief HCC als aan niet-HCC maligniteiten (22.8%) of aan cardiovasculaire of infectieuze aandoeningen (26.6%). Het is aannemelijk dat het achterwege laten van een transplantatie bij patiënten die een curatieve locoregionale behandeling voor HCC hebben ondergaan, gepaard gaat met een lagere kans op overlijden ten gevolge van niet-HCC maligniteiten, cardiovasculaire of infectieuze aandoeningen door het ontbreken van immuunsuppressie.

Conclusies:

- Bij patiënten met een recidief na een eerdere succesvolle ablatie van een HCC, waarbij het recidief gepaard gaat met risicofactoren zoals AFP > 100 U/ml, tumor grootte > 30 mm of

recidief < 1 jaar is het aan te bevelen om patiënten op de levertransplantatie wachtlijst te plaatsen.

- Patiënten met een beperkte tumorload (solitair HCC < 30 mm) zonder significante portale hypertensie hebben na succesvolle ablatie een goede 5-jaars overleving. Bij deze patiënten is het te overwegen om bij een beperkt recidief HCC nogmaals lokale behandeling te geven.

Deel 2: Transarteriële therapie

Deelvragen

- 1) Welke therapie verdient de voorkeur als bridging therapie?
- 2) Welke therapie verdient de voorkeur bij downstaging?
- 3) Hoe is het effect van TARE ten opzichte van TACE bij bridging of downstaging?

Vraag 1. Welke therapie verdient voorkeur als bridging therapie?

Welke therapie het meest geschikt is als bridging therapie is lastig te bepalen bij gebrek aan gerandomiseerde prospectieve onderzoeken die ablatie en transarteriële therapieën vergelijken. De meeste studies betreffen single center studies met beperkte aantallen patiënten. Beschikbare cohort-studies laten zich moeilijk vergelijken vanwege verschillen in patiënt-selectie, centrum-specifieke protocollen, wachttijd tot transplantatie en gerapporteerde uitkomstmaten. Er is evenwel consistente rapportage in de literatuur dat thermale ablatie, toegepast als bridging therapie, resulteert in hogere percentages (46-74%) complete tumor necrose in vergelijking tot TACE (22-29%).⁴⁶⁻⁵² Bovendien geldt dat patiënten die voldoen aan de Milaan-criteria een tumor aantal en grootte hebben dat valt onder BCLC-stadium 0 of A. Voor deze tumorstadia gelden resectie en ablatie als 1e keus therapieën met curatieve intentie. Daarom geniet ablatie de voorkeur als bridging therapie boven transarteriële therapieën. Wanneer ablatie niet mogelijk is of het complicatierisico sterk verhoogd is, zijn transarteriële therapieën een alternatief.

Conclusie:

- Ablatie geniet de voorkeur als bridging therapie. Indien dit niet mogelijk is of het complicatierisico sterk verhoogd is, zijn transarteriële therapieën een alternatief

Vraag 2. Welke therapie verdient voorkeur bij downstaging?

Ook hier geldt dat er een gebrek is aan gerandomiseerde studies. Er zijn enkele prospectieve studies en hoofdzakelijk retrospectieve studies met beperkte aantallen patiënten met succesvolle downstaging.^{49,51,53-60} In de meeste studies is TACE gebruikt als therapie voorafgaand aan de levertransplantatie. In enkele studies betrof de downstaging therapie ablatie, TARE of een combinatie van therapieën. In de grootste prospectieve studie (n=118) werden strikte criteria gesteld om in aanmerking te komen voor downstaging (beperkingen in aantal en grootte van tumoren) en werd TACE als therapie gebruikt.⁶¹ Bij 54.2% van patiënten werd transplantatie verricht na succesvolle downstaging. Er werd een 5-jaarsoverleving gerapporteerd van 78%, welke vergelijkbaar is met die van patiënten die bij aanvang binnen de Milaan-criteria zaten. Patiënten die vanwege tumor aantal en/of grootte buiten de Milaan-criteria vallen, zijn volgens de EASL-richtlijn geen kandidaat voor thermale ablatie. Het betreft immers patiënten met een solitaire tumor > 50 mm of patiënten met BCLC B.

Conclusie:

- Transarteriële therapie is de behandeling van keuze bij het nastreven van downstaging, eventueel gecombineerd of gevolgd door ablatie of resectie.

Vraag 3. Hoe is de effectiviteit van SIRT/TARE ten opzichte van TACE bij bridging of downstaging?

Wederom geldt dat er geen gerandomiseerde, prospectieve studies zijn om deze vraag eenduidig te beantwoorden. Beide therapieën worden toegepast bij patiënten met BCLC intermediate stage HCC (BCLC B) en op basis van cohortstudies is aannemelijk dat de effectiviteit van beide therapieën hierbij vergelijkbaar is.

Als behandeling voorafgaand aan levertransplantatie bestaat de meeste literatuur over de toepassing van TACE. De publicaties over TARE beperken zich tot cohort-studies van kleine omvang. Na TARE als bridging therapie is een 5-jaarsoverleving gerapporteerd van 79%, hetgeen overeenkomt met de overleving na TACE als bridging therapie.^{62,63} Bij toepassing van TARE als downstaging therapie varieert het succespercentage van 22-78.9%.^{58,64-66} In een retrospectieve, single-center studie werden TACE en TARE vergeleken bij het behandelen van patiënten met HCC UNOS T3. In de TARE groep (n=43) was downstaging tot UNOS T2 succesvol in 58% van de patiënten versus 31% in de TACE groep. De studie kende evenwel belangrijke beperkingen als gevolg van het retrospectieve karakter, potentiële selectiebias en verschillen in follow-up. Bovendien werd succesvolle downstaging gedefinieerd op basis van 'imaging' criteria; ook patiënten die niet in aanmerking kwamen voor levertransplantatie werden meegenomen in de analyses.

Conclusie:

- Op basis van de beschikbare literatuur bestaat geen voorkeur voor TACE of TARE als bridging of downstaging therapie. In geval van een (segmentele) porta-thrombose bestaat een voorkeur voor TARE vanwege het minimaal emboliserend effect en daarmee lager risico op ischemie en necrose.

Deel 3: Pathologie verslaglegging bij lever explantaat met (voorbehandeld) HCC

M. Doukas, E.W. Duiker, A.S.L.P Crobach

Standaard pathologie beoordeling

De beoordeling van geëxplanteerde levers gebeurt in eerste instantie macroscopisch, waarbij alle verdachte nodulaire afwijkingen ingesloten worden. Ter identificatie van de verdachte nodulaire afwijkingen wordt de gehele lever in plakken van 5-10 mm gesneden. De snijrichting is bij voorkeur in het axiale vlak om de correlatie met de axiale radiologie beelden te vergemakkelijken. Alle pre-operatieve radiologisch waargenomen afwijkingen en mogelijk extra afwijkende gebieden die niet in pre-operatieve radiologie verslagen zijn vermeld worden gefotografeerd en ingesloten. Het aangeleverd krijgen van de juiste klinische informatie is dus essentieel! Het gaat dan om hoeveel afwijkingen er op basis van de beeldvorming zichtbaar zijn, de grootte van deze afwijkingen en de locatie/welk leversegment. In een later stadium kan deze informatie aangevuld worden met het type behandeling per afwijking en de datum van de behandeling.

De beoordeling vindt plaats o.b.v. hematoxyline en Eosine (HE)-coupes (dikte 4 µm), zoals standaard gebruikt binnen de diagnostiek. Grote afwijkingen worden representatief gesampled zodat een juiste inschatting over de microscopische bevindingen kan worden gedaan. Kleine nodi (< 10 mm) worden totaal ingesloten.

Voor iedere separate HCC-nodus worden in ieder geval de volgende items beoordeeld:

1. Afmeting
2. Differentiatie graad
3. Vitaliteit/Necrose (uitgedrukt in percentage- complete versus partiele pathologische respons)
4. Vasculaire invasie
5. Satelliet laesies + aantal

Daarnaast:

6. Lymfklier positiviteit
7. Cirrotische achtergrond

Beoordeling van aanvullende items in onderzoeksetting

Naast de bovengenoemde items die bij een reguliere macroscopische beoordeling kunnen worden verkregen, kan er aandacht zijn voor een meer gedetailleerde data-verzameling. Het verkrijgen van deze aanvullende gegevens past niet goed binnen de huidige reguliere werkwijze. Voor het verkrijgen van deze aanvullende data is er samenwerking nodig met onder andere de radioloog en chirurg. In researchsetting kunnen onderstaande potentieel waardevolle aanvullende data worden verkregen. Het nut van het al dat niet registreren van onderstaande aanvullende items kan alleen onderzocht worden door het verzamelen van deze data om die vervolgens te koppelen aan voorafgaande behandeling(en) en uitkomsten. Er bestaat geen tijdsdruk bij het beoordelen van de lever explantaten, daar de pathologische beoordeling (nog) geen behandelconsequenties heeft. Dit biedt de mogelijkheid om het explantaat op een voor alle disciplines geschikt moment te beoordelen.

Aanvullende items die kunnen worden beoordeeld zijn:

- Het aantal satellieten met een bepaalde marge, gerekend ten opzichte van de buitenste rand van de tumor. Hierbij kan dan een onderscheid gemaakt worden tussen nodi op < 5 mm, resp. 5-10 mm en resp > 10 mm ten opzicht van de buitenste tumor marge.
- Tevens kan getracht worden een uitspraak te doen over het therapie-effect, waarbij bijvoorbeeld gekeken kan worden naar de correlatie van microspheres en necrose. Necrose kan onafhankelijk van enige vorm van therapie in het centrum van grotere tumoren optreden ten gevolge van hypoxie.
- De grootte van de ablatiemarge ten opzichte van de buitenrand van de tumor.
- Aanwezigheid van nieuwe noduli in de ablatiezone of in de rand van de ablatiezone.

Protocollaire verslaglegging

Sommige deelgebieden van de pathologie, zoals de mamma-pathologie en colorectale chirurgie, maken al uitgebreid gebruik van protocollaire verslaglegging. Voordeel hiervan is dat bepaalde items binnen het protocol 'verplicht' kunnen worden gemaakt., alvorens het verslag definitief gemaakt kan worden. Op deze manier staan in alle pathologieverslagen dezelfde items.

Een tweede voordeel is dat de gegenereerde conclusies bij de protocollaire verslaglegging alle eenzelfde opbouw hebben.

Ook voor leverresecties wordt in de toekomst een protocollaire verslaglegging verwacht. De eerder beschreven items kunnen dan worden opgenomen, al dan niet als verplichte items, in de protocollaire verslaglegging.

Samenvatting

Thermale ablatie is een waardevolle en effectieve minimaal invasieve behandelmodaliteit voor HCC. Er is hierbij geen duidelijke voorkeur aan te geven voor RFA of MWA. Hierbij dient het verkrijgen van een complete radiologische respons (als surrogaat voor een complete pathologische respons) inclusief voldoende marge nagestreefd te worden. Bij succesvolle behandeling van kleine HCCs < 30 mm in patiënten met Child-Pugh klasse A kan gekozen worden voor de ablate and wait strategie. Wanneer deze patiënten een tumor > 30 mm, een AFP > 100 ng/ml en/of een recidief < 1 jaar ontwikkelen is

plaatsing op de wachtlijst voor OLT geïndiceerd. Voor patiënten met een solitair HCC zonder significante portale hypertensie kan bij een laat recidief gekozen worden voor herhaalde lokale behandeling.

Indien ablatie niet mogelijk is kunnen andere locoregionale behandelingen (TACE, SIRT) additief of als geïsoleerde behandeling worden uitgevoerd. Dit zijn echter intentioneel niet curatieve behandelingen en deze dienen gevolgd te worden door plaatsing op de wachtlijst voor levertransplantatie als een patiënt daarvoor voldoet aan de overige criteria. Nauwgezette korte termijn (3-4 maanden) imaging dient uitgevoerd te worden ter evaluatie van de compleetheid van de ablatie en nadien dient nauwgezette nacontrole met cross-sectionele imaging uitgevoerd te worden ter detectie van recidief of de-novo HCC ontwikkeling, waarbij contrast MRI de voorkeur verdient.

Aanbevelingen

- Timing van levertransplantatie dient te geschieden op grond van een op het individu toegesneden risico-inschatting met als basis het hierboven uiteengezette stroom- diagram.
- Thermale ablatie is de eerste-keuze behandeling voor kleine hepatocellulaire carcinomen (HCCs) < 30 mm, waarbij curatie kan worden nagestreefd en een 'ablate and wait' strategie kan worden aangehouden.
- Bij aantonen van recidief HCC 6 maanden of langer na een behandeling dient de patiënt onverwijld met standaard exceptiepunten op de levertransplantatie wachtlijst geplaatst te worden en niet pas na het doorlopen van de test-of-time periode van 6 maanden.
- Follow up iedere 3-4 maanden dient bij voorkeur te geschieden met contrast MRI en CT thorax.
- De centra die thermale ablaties uitvoeren bij patiënten die potentieel in aanmerking komen voor levertransplantatie dienen als kwaliteitskenmerk bij te houden wat het percentage cPR in de met ablatie behandelde HCCs in de geëxplanteerde levers is.
- Als kwaliteitskenmerk zouden de 3 Nederlandse centra een panel samen dienen te stellen waarin alle ablatie-resultaten gedeeld en beoordeeld worden op complete radiologische respons inclusief marge. Bij twijfel over adequaatheid van de ablatie dient discussie plaats te vinden waaruit kan volgen dat een completerende ablatie dient te worden uitgevoerd.

5. Test of time

B. van Hoek

Inleiding

Het is wenselijk dat patiënten met en zonder HCC gelijke kansen hebben in de toegang tot levertransplantatie. Er zijn meerdere studies verricht, waarin een zo eerlijk mogelijke selectie en indicatiestelling zijn onderzocht. Daarbij is identificatie van optimale wachttijd tot transplantatie, al dan niet in de situatie van downstaging, en van patiënten met een HCC met gunstig biologisch gedrag van belang.

Deelvragen

- 1) Is het mogelijk het verschil in toegang tot levertransplantatie tussen patiënten met en zonder HCC weg te nemen door een verplichte wachttijd op te nemen bij patiënten met HCC?
- 2) Hoeveel wachttijd is optimaal om gelijke toegang tot levertransplantatie voor HCC en niet-HCC patiënten te waarborgen?
- 3) Is de wachttijd tot levertransplantatie een voorspeller van recidief HCC na levertransplantatie?
- 4) Wat is de oorzaak en timing van uitval van de wachtlijst voor levertransplantatie bij HCC?
- 5) Wanneer kan bij T1 HCCs gekozen worden te wachten tot progressie naar T2 en wanneer is directe locoregionale therapie noodzakelijk?
- 6) Is er een optimale wachttijd tot aan levertransplantatie bij patiënten met een HCC?
- 7) Wat is de rol van de wachttijd en andere factoren op de post-transplantatie overleving?

Vraag 1. Is het mogelijk om het verschil in toegang tot levertransplantatie tussen patiënten met en zonder HCC weg te nemen door een verplichte wachttijd op te nemen bij patiënten met HCC?

Door middel van de Model for End-Stage Liver Disease Equivalent score (MELD-EQ) gemaakt voor patiënten met HCC werd geprobeerd hierop antwoord te geven.⁶⁷ Groepen van HCC patiënten werden gevormd, die een risico op uitval van de wachtlijst door ziekteprogressie of overlijden hadden, gelijk aan dat voor niet-HCC patiënten. Voorspellingen voor de kans op transplantatie of uitval werden gedaan op basis van allocatie met deze MELD-EQ score. HCC patiënten met MELD-EQ ≤ 18 zouden een kans op uitval hebben gelijk aan die van niet-HCC patiënten binnen dezelfde MELD-score range, terwijl de kans op uitval voor hoger-risico HCC patiënten (MELD-EQ > 18) zou verminderen. De algehele overleving na levertransplantatie van alle HCC risicogroepen was lager dan van de vergelijkbare niet-HCC patiënten, met 1-jaarsoverleving van 77% (95% CI 70-85) voor MELD-EQ van 31 en hoger. HCC patiënten met de combinatie van lage labMELD en lage AFP concentratie (MELD-EQ ≤ 18) zouden een duidelijk voordeel hebben, in vergelijking met non-HCC patiënten met lage labMELD in dezelfde range.⁶⁷

Conclusie:

- Een langere wachttijd zou bij het gebruik van de MELD-EQ score in de groep met een lage MELD-EQ gerechtvaardigd zijn, echter in de groep met hoge MELD-EQ zou dit systeem leiden tot een minder goede toegang tot levertransplantatie.

Vraag 2. Hoeveel wachttijd is bij HCC optimaal om gelijke toegang tot levertransplantatie voor HCC en niet-HCC patiënten te waarborgen?

Van alle kandidaten voor levertransplantatie op de wachtlijst van de United Network for Organ Sharing (UNOS) tussen 1-1-2010 en 31-12-2010 (n=28.053) hadden 2773 (9.9%) patiënten een MELD standaard exceptie (SE) voor HCC. Bij modellering zouden voor HCC patiënten de transplantatie ratio's 108.7, 65.0, 44.2 en 33.6 per 100 persoonsjaren zijn met het huidige beleid en bij 0, 3-, 6-, of 9

maanden wachttijd, alvorens standaard exceptie punten worden toegekend, respectievelijk. Voor niet-HCC kandidaten zouden dezelfde ratio's 30.1, 32.5, 33.9, en 34.8 zijn.⁶⁸

Conclusie:

- Een wachttijd van 6-9 maanden, alvorens standaard exceptie punten worden toegekend, zal de ongelijkheid tussen HCC en niet-HCC kandidaten elimineren en leiden tot vergelijkbare toegang tot levertransplantatie.

Vraag 3. Is de wachttijd tot levertransplantatie een voorspeller van recidief HCC na levertransplantatie?

In de periode tot 2015 kregen alle patiënten met een HCC als indicatie voor levertransplantatie direct bij plaatsing op de wachtlijst exceptiepunten (MELD 22), conform de regels van OPTN/UNOS. De mediane wachttijd van moment van plaatsing op de wachtlijst tot levertransplantatie was 77 dagen (range 30-169) in 5002 levertransplantatie ontvangers met HCC in de UNOS regio. De cumulatieve incidentie van recidief HCC ná levertransplantatie was 3.3% (95% CI 2.8-3.8%) binnen 1 jaar en 5.6% (95% CI 5.0-6.3%) binnen 2 jaar. Het percentage recidief binnen 1 jaar was significant lager voor patiënten met wachttijd > 120 dagen versus wachttijd van 120 dagen of minder (2.2% versus 3.9%, $p=0.002$). Na 2 jaar follow up was er geen significant verschil meer in recidiefpercentage (5.0% versus 5.9%, $p=0.09$). Na correctie voor klinische factoren werd het risico op HCC recidief na levertransplantatie verlaagd met 40% voor de groep die > 120 dagen moest wachten (subhazard ratio = 0.6, $p=0.005$).⁶⁹

Recentelijk werden de data van patiënten op de UNOS wachtlijst voor levertransplantatie vanwege HCC vergeleken van patiënten voor en na invoering van de verplichte 6 maanden wachttijd. Opvallend was dat de mortaliteit op de wachtlijst en uitval hoger was in de patiënten zonder wachttijd dan die in de patiënten met een verplichte wachttijd, 4.1% en 1.2% respectievelijk. Logischerwijs was ook de kans op transplantatie lager in de groep met een verplichte wachttijd. De wachttijd van 6 maanden had echter geen effect op de post levertransplantatie uitkomsten.⁷⁰

Conclusie:

- Het risico op HCC recidief binnen 1 jaar na levertransplantatie wordt mogelijk verlaagd door een verplichte wachttijd (> 120 dagen). Met 6 maanden wachttijd neemt de kans op uitval van de wachtlijst af en neemt de kans op transplantatie toe, terwijl het in deze recente UNOS data geen effect op post-levertransplantatie uitkomsten heeft.

Vraag 4. Wat is de oorzaak en timing van uitval van de wachtlijst voor levertransplantatie bij HCC?

In een single-center, intention-to-treat (ITT) analyse van volwassen patiënten met HCC, die voldoen aan de Milaan-criteria, tussen 7-2006 en 9-2013 werden de patiënten in groepen verdeeld naar tijdsduur op de wachtlijst.⁷¹ Uitval van de wachtlijst op 3, 6 en 12 maanden was 6.4%, 12.4% en 17.7%, respectievelijk. Patiënten die uitvielen van de wachtlijst waren ouder, hadden vaker bloedgroep A en O, en hadden hogere Child-Pugh en MELD-scores. Ze hadden ook meer en grotere tumoren, hogere AFP concentraties en een slechtere respons op TACE. Er was minder uitval in bloedgroepen B en AB (OR=0.21, $p=0.02$). Patiënten met een goede respons op TACE hadden minder uitval (OR 0.22, $p<0.001$). Wat betreft tijd tot uitval was de enige significant gerelateerde baseline variabele een hogere MELD score (13 voor mensen met uitval van de wachtlijst binnen 90 dagen vs. 10 voor mensen met uitval na 180 dagen, $p=0.0025$).

Conclusie:

- Patiënten met een vroege uitval van de wachtlijst kenmerken zich door ernstiger leverinsufficiëntie, uitgedrukt in Child-Pugh of MELD score. Patiënten met progressief HCC hadden een hogere tumorload en slechtere respons op locoregionale therapie.

Vraag 5. Wanneer kan bij T1 HCCs gekozen worden om te wachten tot ze aan T2 criteria voldoen voor plaatsing op de wachtlijst (de 'wait and not ablate' benadering) en wanneer is directe locoregionale therapie nodig?

Patiënten met T1 HCC (1 laesie < 20 mm) zonder optie voor resectie komen nu niet in aanmerking voor SE punten op de wachtlijst in tegenstelling tot T2 tumoren (vanaf 20 mm). Vaak wordt daarom met LRT gewacht tot ze het T2 stadium bereiken (1 laesie 20-50 mm of 2-3 laesies van max 30 mm of minder). In een recente studie van Mehta et al.⁷² werd de uitkomst van deze 'wait and not ablate' strategie geanalyseerd. 114 patiënten met T1 HCC 1.0-1.9 cm ondergingen iedere 3 maanden herhaalde beeldvorming. De kans op tumorprogressie van T1 naar direct boven T2 (en dus uitsluiting van de wachtlijst) was 4.4% op 6 maanden en 9.0% op zowel 12 en 24 maanden. De 1- en 3-jaarsoverleving was 94.5% en 75.5% respectievelijk. In multivariate analyse waren de voorspellers voor snelle tumorprogressie, gedefinieerd als > 10 mm toename in totale tumordiameter in 3 maanden: alcoholische leverziekte (OR 6.52, p=0.02) en Spaanse afkomst (OR 3.86, p=0.047), terwijl hepatitis B beschermend leek (OR, 0.09, p=0.04). In de competing risk analyse waren voorspellers van uitsluiting van levertransplantatie (met of zonder listing onder T2): AFP van 500 ng/ml of hoger (HR 12.69, 95% CI 2.8-57.0, p=0.001) en snelle tumorprogressie (HR 5.68, p<0.001).

Conclusie:

- De 'wait and not ablate' strategie tot progressie van T1 naar T2 voor plaatsing op de wachtlijst heeft een risico van minder dan 10% op tumorprogressie naar direct boven de T2 criteria (en dus uitsluiting van de wachtlijst voor levertransplantatie) binnen 24 maanden na diagnose. Patiënten met AFP van 500 ng/ml of hoger of met snelle tumorprogressie hebben een hoog risico op uitsluiting van levertransplantatie. Deze laatste categorie patiënten zou direct met locoregionale therapie behandeld moeten worden. Waarschijnlijk is juist in dit geval een 6 maanden wachttijd nodig om de post-levertransplantatie recidiefkans te verlagen, maar dit moet nader worden onderzocht. Men kan er na directe ablatie van een T1 of zelfs T2 tumor ook voor kiezen te wachten tot een recidief HCC optreedt om dan direct te listen (zoals in Frankrijk momenteel toegepast).

Vraag 6. Is er een optimale wachttijd tot aan levertransplantatie bij patiënten met een HCC?

Het bestaande idee is dat een te korte wachttijd resulteert in inclusie van HCCs met agressief biologisch gedrag of met micro-angioinvasie, circulerende tumorcellen en micrometastasen, terwijl te lange wachttijd tot levertransplantatie kan resulteren in een verandering naar meer agressief gedrag van de tumor, of ontstaan van micro-angioinvasie en micrometastasen. In een recente multicenter studie tussen 2002 en 2012 werden 911 patiënten van 3 centra met korte, medium en lange wachttijd (mediaan 4, 7 en 13 maanden respectievelijk) geïnccludeerd die een MELD exceptie kregen voor HCC.⁷³ De wachttijd van HCC diagnose tot levertransplantatie was < 6 maanden in 32.4%, 6-18 maanden in 53.7%, en > 18 maanden in 13.9%. Uitval van de wachtlijst was 18.4% op mediaan 11.3 maanden. De kans op HCC recidief binnen 1 en 5 jaar was respectievelijk 6.4% en 15.5% bij een wachttijd < 6 of > 18 maanden (n=343), versus 4.5% en 9.8% bij wachttijd 6-18 maanden (n=397) (p=0.049). Onafhankelijke risicofactoren voor HCC recidief waren wachttijd < 6 of > 18 maanden (HR 1.6, p=0.043) en AFP > 400 ng/ml ten tijde van HCC diagnose (HR 3.0, p<0.001).

Conclusie:

- De optimale wachttijd van HCC diagnose tot levertransplantatie ligt tussen de 6 en 18 maanden.

Vraag 7. Wat is de rol van wachttijd en andere factoren op de post-transplantatie overleving?

Een retrospectieve observationele studie werd verricht op de OPTN database van 27-2-2002 tot 25-9-2015.⁷⁴ De cumulatieve incidentie van levertransplantatie en overlijden op de wachtlijst op ITT basis en overleving na levertransplantatie werden geanalyseerd voor patiënten van 18 jaar en ouder voor levertransplantatie voor stadium II HCC exceptie in iedere UNOS regio. Een multivariate analyse van voorspellende factoren voor overleving werd verricht. De cumulatieve incidentie van levertransplantatie nam af en die van overlijden op de wachtlijst nam toe met het toenemen van de wachttijd. De ITT overleving nam af met toenemende regionale wachttijd ($p < 0.05$). Wachttijd bleek in deze studie geen voorspeller voor de overleving na levertransplantatie. Significante voorspellers van overleving na levertransplantatie waren AFP concentratie (< 15 ng/ml, $15-400$ ng/ml of > 400 ng/ml), grootte van de grootste tumor (< 30 versus > 30 mm), aantal tumoren, leeftijd van ontvanger, labMELD, donor risk index (DRI), tijdsperiode van levertransplantatie, en regio ($p < 0.05$).

Een tweede studie had tot doel om longitudinale trends te onderzoeken in LRT voor HCC patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie en onafhankelijke prognostische factoren voor algehele overleving te identificeren.⁷⁵ HCC patiënten op de wachtlijst in de UNOS database van 1988 tot 2014 werden onderzocht. Levertransplantatie ontvangers die op de wachtlijst kwamen van 2002 tot 2013 en getransplanteerd werden tot 2014 met meer dan 1 jaar follow-up werden geanalyseerd. De algehele overleving werd vergeleken tussen patiënten die wel of geen locoregionale therapie (bridging) kregen, en lange wachttijd > 200 dagen mediaan versus korte wachttijd (< 120 dagen mediaan) hadden, en per geografische regio. Locoregionale bridging therapie op de wachtlijst voor levertransplantatie in de Verenigde Staten nam in 25 jaar enorm toe. In 2014 onderging meer dan 50% minimaal 1 maal LRT. Van de 17,291 HCC patiënten op de wachtlijst geplaatst voor levertransplantatie van 2002 tot 2013 ondergingen 14.511 patiënten een levertransplantatie en 3889 van hen ondergingen LRT. De vergeleken groepen waren gelijk voor geslacht, ras, body mass index (BMI), HCC etiologie en labMELD score ($p > 0.05$). Significante verschillen in gemiddelde overleving waren er voor lange wachttijd /veel LRT versus korte wachttijd/weinig LRT (122.4 versus 104.5 maanden), en voor korte wachttijd/veel LRT versus korte wachttijd/weinig LRT (104.2 versus 102.3 maanden) ($p = 0.0006$). Lage leeftijd van ontvanger, lage donorleeftijd, lange wachttijd, en bridging LRT waren significante onafhankelijke voorspellers van overleving na levertransplantatie. In een retrospectieve analyse van de UNOS database van 3819 patiënten die een levertransplantatie ondergingen tussen 2012 en 2015, bedroeg de mediane wachttijd na locoregionale therapie 12.8 maanden in regio's met lange wachttijd, 6.5 maanden in regio's met gemiddelde wachttijd en 2.6 maanden in regio's met een korte wachttijd. Het risico op overlijden na levertransplantatie was significant hoger in de regio's met een korte of gemiddelde wachttijd in vergelijking met de regio's met een lange wachttijd (HR 3.1, $p = 0.005$), er was echter geen significant verschil in het risico op HCC recidief.⁷⁶

Conclusie:

- Het effect van de duur van de wachttijd op de overleving na levertransplantatie is niet geheel duidelijk: terwijl de ene studie toont dat dit niet van prognostische waarde is, laat de andere studie wel een positief effect zien. De duur van de wachttijd is in beide studies van prognostische waarde voor overlijden op de wachtlijst, waarbij een langere wachttijd gunstig is. Het toepassen van locoregionale bridging therapie op de wachtlijst is een positieve voorspeller voor overleving na levertransplantatie, net als de timing van transplantatie na locoregionale therapie, waarbij wederom een langere wachttijd gunstig is.

Samenvatting

Om ervoor te zorgen dat de toegang tot levertransplantatie in evenwicht is tussen patiënten met en zonder HCC zou een wachttijd van 6-9 maanden ideaal zijn. De drop-out in de eerste 6 maanden wordt vooral veroorzaakt door gedecompenseerde leverziekte, terwijl de drop-out na 6 maanden vooral door tumorprogressie wordt veroorzaakt. Wanneer de wachttijd voor patiënten met HCC korter zou

zijn dan 6 maanden zou dit bovendien leiden tot significant meer HCC recidief na levertransplantatie. Voorspellers voor uitval van de wachtlijst zijn leeftijd, tumorlast (grootte, aantal en hoogte AFP), leverfunctie, slechte respons op LRT en snelle tumorprogressie (> 10 mm/3 maanden).

Indien er sprake is van een klein HCC (T1) kan naast ablate and wait ook gekozen worden voor de not ablate and wait strategie waarbij wordt gewacht tot patiënt direct in aanmerking komt voor levertransplantatie. Wait and not ablate heeft de voorkeur bij patiënten met een slechtere leverfunctie en HCC < 20 mm (T1 HCC), echter patiënten met een AFP > 500 ng/ml en snelle tumorprogressie hebben een hoog risico op uitval van de wachtlijst en dienen altijd LRT te ondergaan, bij voorkeur gevolgd door 6 maanden wachttijd. In het algemeen is het verrichten van LRT op de wachtlijst geassocieerd met een gunstiger overleving na levertransplantatie en een verlaagde kans op recidief na levertransplantatie. Na het ondergaan van LRT voor downstaging naar binnen geldende selectiecriteria voor levertransplantatie lijkt het aanhouden van minimaal 3 maanden wachttijd tot actieve listing voor LT verstandig omdat dit de overleving na levertransplantatie positief beïnvloedt.

Aanbevelingen:

- Een wachttijd van 6 maanden neemt de ongelijke toegang tot levertransplantatie tussen patiënten met en zonder HCC weg en lijkt optimaal wat betreft de kans op recidief na levertransplantatie en overleving na levertransplantatie.
- LRT op de wachtlijst verlaagt de kans op tumorrecidief na levertransplantatie en verhoogt de overleving na levertransplantatie.
- Een wachttijd van tenminste 3 maanden na radiologisch vastgestelde succesvolle downstaging therapie naar binnen geldende selectiecriteria (AFP model) en plaatsing op levertransplantatie wachtlijst zal worden aangehouden. Voor het bepalen van de optimale wachttijd in deze situatie is nader onderzoek nodig.

6. Uitkomst van Primary versus Salvage transplantatie

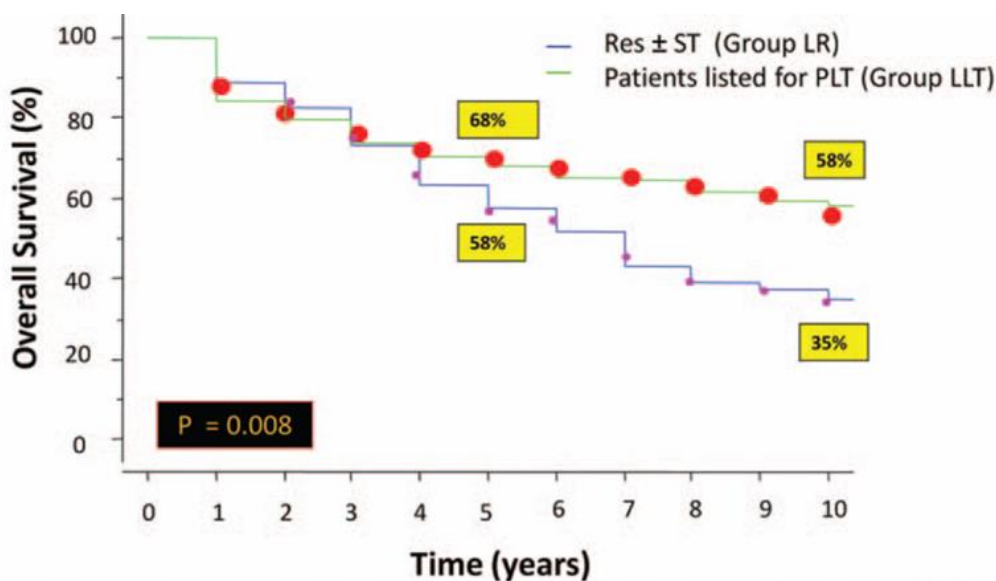
I.P.J. Alwyn

Vraag:

Wat zijn de uitkomsten met betrekking tot algehele en ziektevrije overleving na primaire levertransplantatie (PLT) voor hepatocellulair carcinoom (HCC) vergeleken met levertransplantatie voor recidief van HCC na eerdere in opzet curatieve chirurgische of ablatieve behandeling (salvage levertransplantatie, SLT)?

De schaarste van donororganen heeft ertoe geleid dat veel levertransplantatiecentra in plaats van PLT zijn overgegaan naar SLT, in het bijzonder bij solitaire of perifeer gelegen HCC. Majno et al.⁷⁷ beschreef als eerste acceptabele uitkomsten na SLT in een geselecteerd patiënten cohort. Een meta-analyse van Hu et al.⁷⁸, gebaseerd op 7 niet-gerandomiseerde studies, toonde geen verschillen in overleving of postoperatieve complicaties na PLT of SLT.

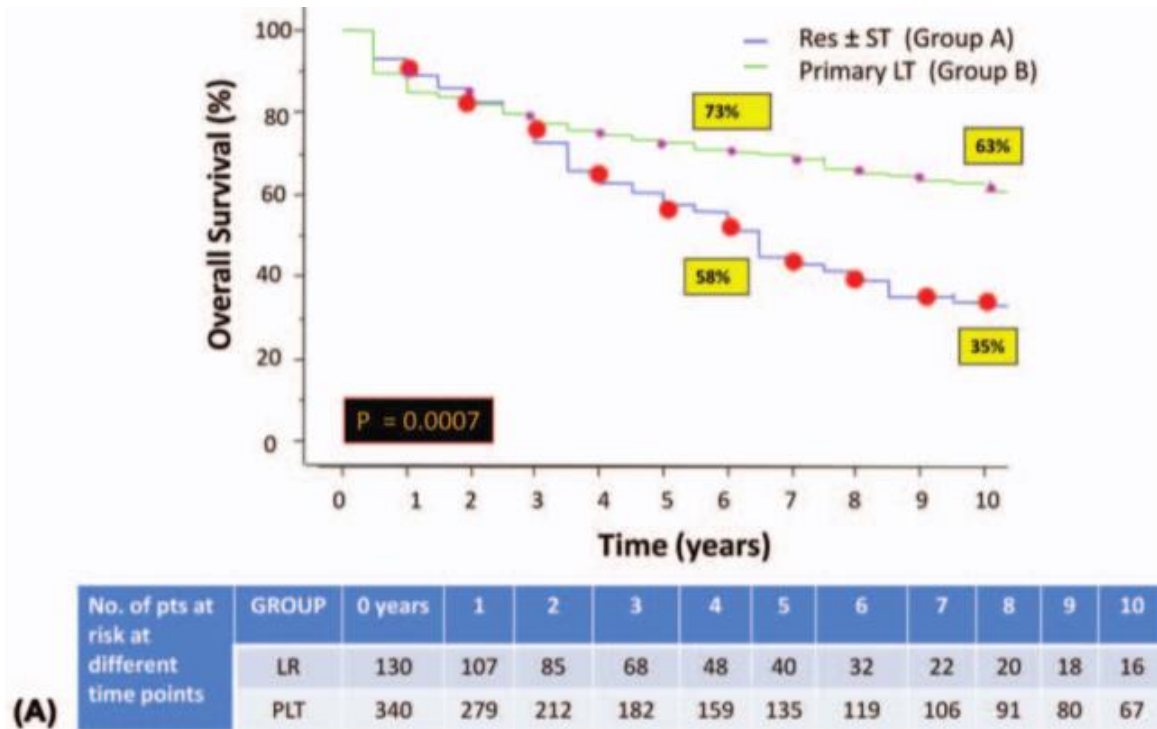
Bhangui et al.⁷⁹ beschrijft de ervaringen van Hôpital Paul Brousse met 130 patiënten voor lever resectie +/- SLT (groep LR) en 340 patiënten met PLT tussen 1990 en 2012. De algehele overleving (intention-to-treat, ITT) in patiënten "listed for liver transplantation" (groep LLT) vergeleken met groep LR was significant hoger na 5 en 10 jaar (68% en 58% versus 58% en 35%, respectievelijk, $p=0.008$) (Fig. 2).



No. of pts at risk at different time points	GROUP	0 years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	LR	130	107	85	68	48	40	32	22	20	18	16
LLT	366	302	253	200	177	146	126	117	98	87	76	

Figuur 2. Algehele overleving van resectie ± SLT groep (groep LR) vs. patiënten op de wachtlijst geplaatst voor PLT (groep LLT) (Bron: Bhangui et al.⁷⁹). Res, resectie.

De algehele overleving na PLT of SLT (patiënten die na resectie getransplanteerd konden worden) was echter vergelijkbaar, en significant beter dan resectie alleen (73% en 63% versus 87% en 62% versus 44% en 22% na 5 en 10 jaar).⁷⁹



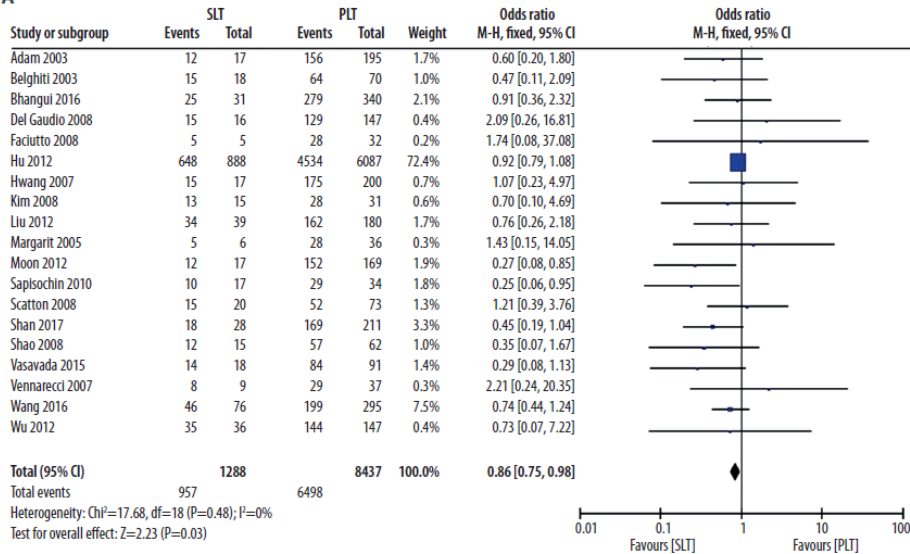
Figuur 3. Algehele overleving in groep LR (resectie ± SLT) (n=130) versus groep PLT (primary LT) (n=340) patiënten (Bron: Bhangui et al.⁷⁹). Res, resectie.

De kans dat patiënten na een initiële curatieve resectie in aanmerking kwamen voor levertransplantatie na recidief was in dit cohort 34%. Dit was in de meerderheid van de gevallen (63%) vanwege recidief buiten Milaan, maar ook tumor progressie op de wachtlijst en alcohol recidivisme kwamen voor.

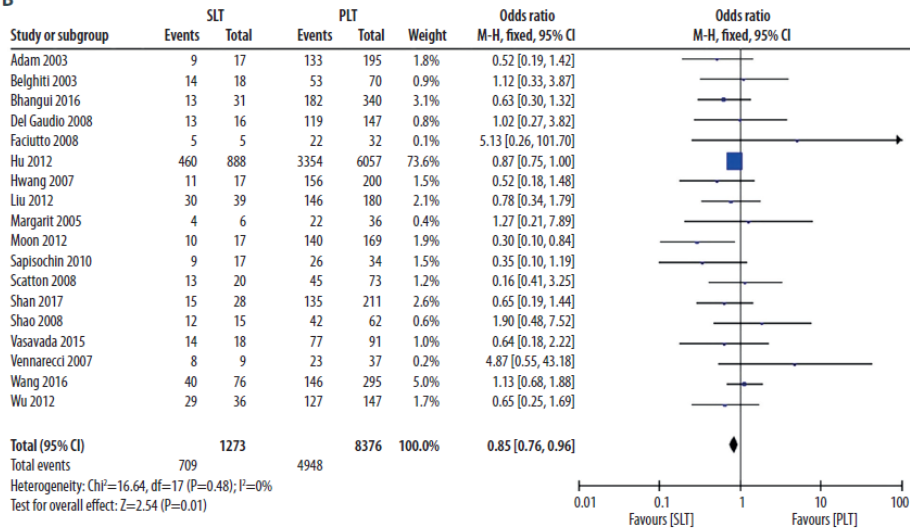
De ziektevrije overleving na levertransplantatie was niet significant verschillend tussen PLT en SLT na 5 jaar (69% versus 48%) of 10 jaar (61% versus 48%) (p=0.18).

In een meta-analyse uit 2018 werd geobserveerd dat met SLT een algehele (Fig. 4) en ziektevrije overleving (Fig. 5) kon worden bereikt dan met PLT.⁸⁰ Er werden echter geen verschillen in algehele overleving aangetoond tussen de twee behandelmodaliteiten wanneer geselecteerd werd voor patiënten binnen Milaan criteria. De postoperatieve complicaties en het peroperatief bloedverlies waren significant hoger in SLT versus PLT.

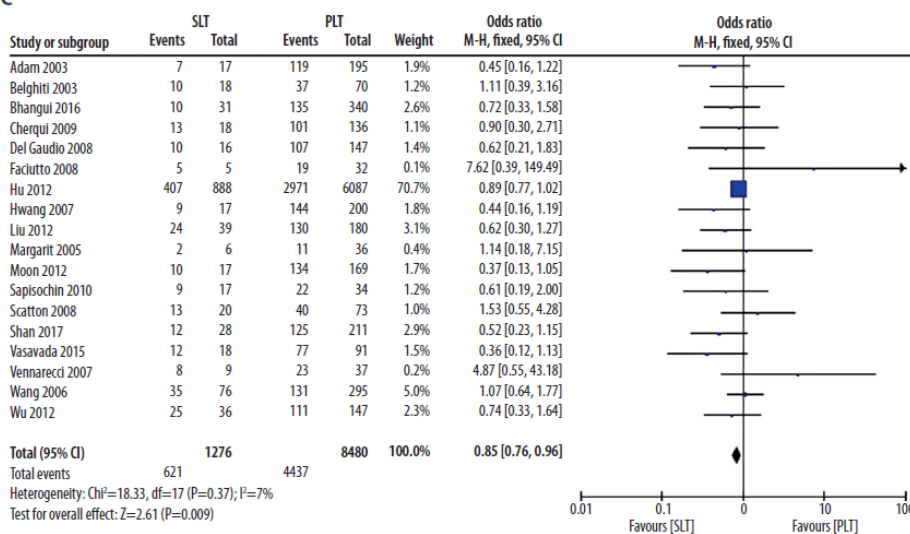
A



B



C



Figur 4. Algehele overleving tussen SLT en PLT: (A) 1-year, (B) 3-year, (C) 5-year (Bron: Yadav et al.⁸⁰).

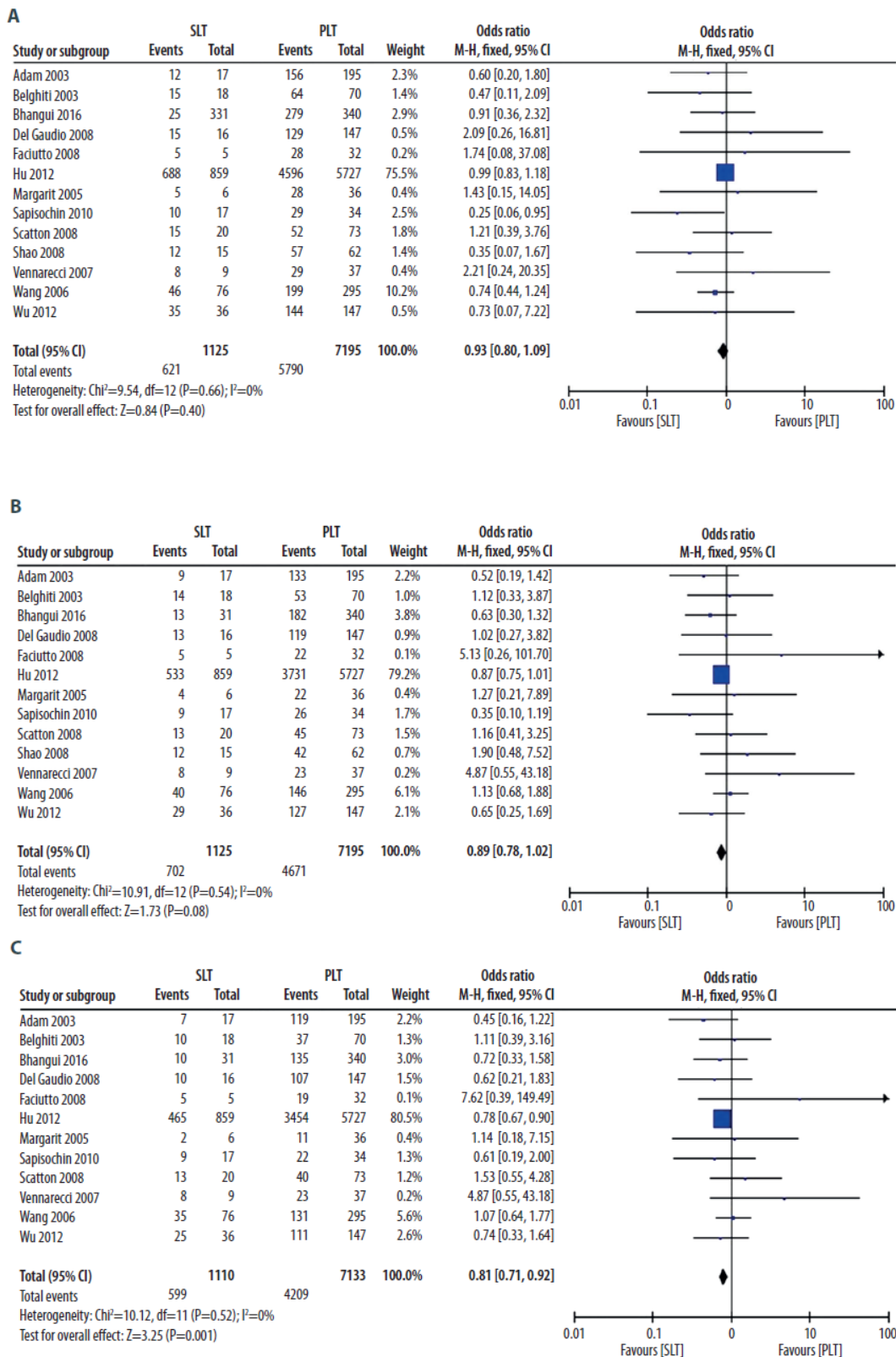
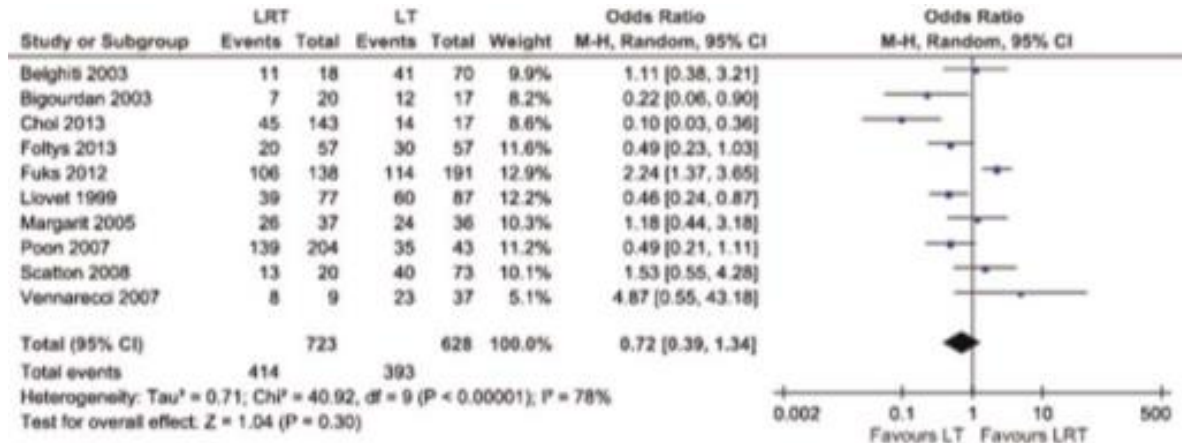
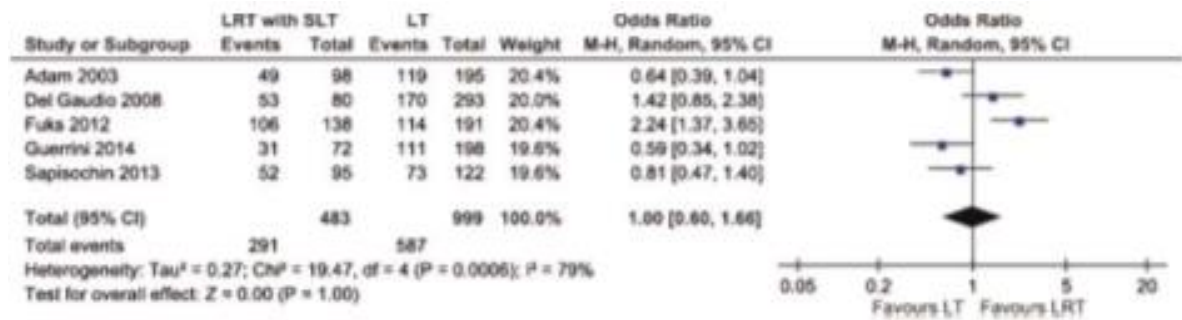


Figure 5. Disease-free survival outcomes between SLT group and PLT group: (A) 1-year, (B) 3-year, (C) 5-year (Bron: Yadav et al.⁸⁰).

In een recente systematische review en meta-analyse van Murali et al.⁸¹ werden locoregionale behandelingen gevolgd door levertransplantatie (SLT) vergeleken met PLT. De 5-jaars ziektevrije en algehele overleving was significant slechter in SLT-patiënten. Echter, wanneer geselecteerd werd voor patiënten met Child-Pugh A cirrose en een solitair HCC was de 5-jaars OS niet verschillend (Fig. 6). Een ITT-analyse leverde geen verschillen op tussen de twee strategieën (Fig. 7).



Figuur 6. Forest plot voor algehele 5-jaaroverleving voor curatieve locoregionale therapie versus PLT voor patiënten met Child-Pugh A cirrose (Bron: Murali et al.⁸¹).



Figuur 7. Forest plot voor intention-to-treat algehele 5-jaaroverleving voor curatieve locoregionale therapie met SLT versus PLT (Bron: Murali et al.⁸¹).

In een recente studie uit Singapore werden twee kleine cohorten van 14 SLT en 35 PLT-patiënten vergeleken. In deze studie werden geen significante verschillen gevonden, maar wel een trend tot een inferieure ziektevrije 5-jaaroverleving (SLT 57% versus PLT 72%), algehele 5-jaaroverleving (SLT 61% versus PLT 75%) en een hogere morbiditeit (Clavien-Dindo ≥ 3) na SLT (SLT 42.9% versus PLT 37%).⁸²

Lim et al.⁸³ vergeleken SLT met een tweede resectie na recidief van HCC. Patiënten uit Henri Mondor (Parijs) en Universiteit van Tokyo tussen 1994 en 2011 werden hiertoe vergeleken. De algehele 5- en 10-jaaroverleving was vergelijkbaar tussen de groepen (intention-to-treat-analyse).

Conclusie

Er is geen eenduidige literatuur van voldoende kwaliteit om een duidelijke voorkeur voor PLT of SLT uit te spreken. Met SLT-strategie varieert de kans op transplantabiliteit van recidief HCC tussen 3% en 45% met een algehele 5-jaaroverleving na transplantatie tussen 41% en 89%.

Aanbeveling

- SLT kan worden overwogen als een reële strategie en alternatief voor geselecteerde patiënten met resectabele HCCs ten opzichte van PLT.

7. Lever transplantatie voor HCC in non-cirrotische patiënten

M.W. Nijkamp

Inleiding

Met de stijgende incidentie van non-cirrotisch HCC is het van belang dat ook gekeken wordt naar de plaats van levertransplantatie voor HCC in non-cirrotische patiënten. Dit is een aparte patiëntenpopulatie waarbij de optimale behandeling kan verschillen van die van de cirrotische patiënt.

Deelvragen

- 1) Wat is de incidentie en prevalentie van HCC in een non-cirrotische lever? Hoe kenmerkt het HCC in een non-cirrotische lever zich?
- 2) Wat is de optimale behandeling voor een HCC in een non-cirrotische lever en wat is de rol van transplantatie?

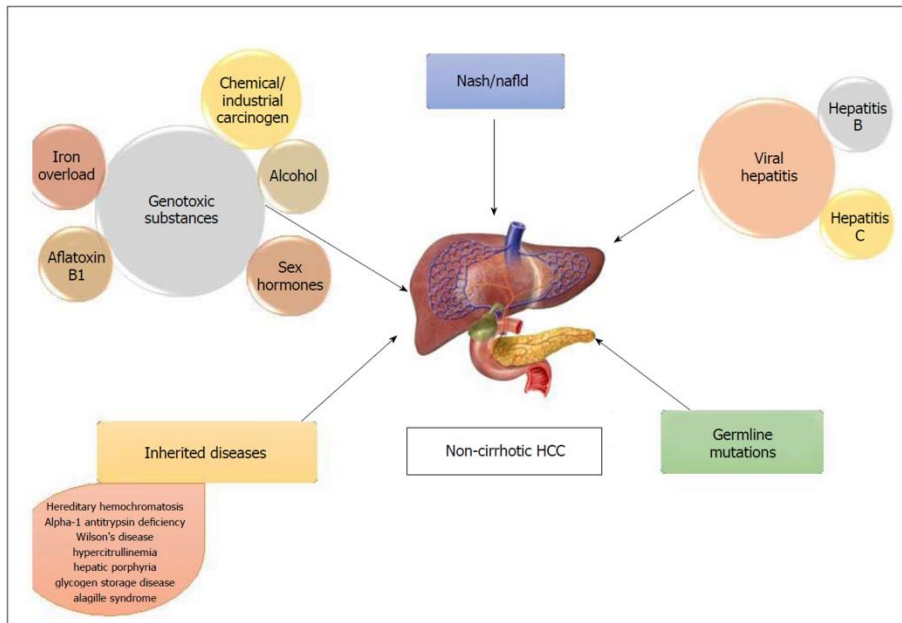
Vraag 1. Wat is de incidentie en prevalentie van HCC in non-cirrotische lever? Hoe kenmerkt het HCC in non-cirrotische lever zich?

Het is belangrijk in deze vraagstelling wat de definitie van non-cirrose inhoudt. Non-cirrose is niet gelijk aan de normale lever, maar behelst ook het spectrum tussen normaal en cirrose. Dit is een grijs gebied, waarbij met name de grens tussen ernst van fibrose en cirrose moeilijk te maken is. In een recent artikel over de rol van resectie voor HCC in non-cirrose, werden patiënten geïnccludeerd met een fibrose graad 0-4, terwijl patiënten met een fibrose graad 5-6 geëxcludeerd werden (Ishak score).⁸⁴ Dit zou overeenkomen met een METAVIR score t/m F3.

De incidentie van HCC is de afgelopen 30 jaar gestegen, van 1.5 naar 4.9 per 100.000 mensen. Met name de stijging in incidentie door een non-virale etiologie is hierbij opvallend, van 10% in 1991 tot 24.1% in 2010. Ook de incidentie van het non-cirrotisch HCC stijgt: van 10% in 2000 naar ongeveer 20% tegenwoordig.⁸⁵⁻⁸⁷ De etiologie van HCC in een non-cirrotische lever is divers (figuur 8). Enkele voorbeelden hiervan zijn het directe carcinogene effect van hepatitis B virus en in mindere mate hepatitis C virus, genotoxische stoffen (bijv. alcohol, aflatoxineB1), erfelijke ziekten (bijv. alfa-1-antitrypsine deficiëntie, hemochromatose), genmutaties (*hTERT*) en progressie vanuit een leverceladenoom. Maar met name de rol van metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) zal de komende jaren steeds groter worden als onderliggende oorzaak bij non-cirrotisch HCC. Inderdaad blijkt de toename van gradering van steatose geassocieerd te zijn met het een toename van de proportie HCC in non-cirrotische levertumoren.⁸⁸ Al met al blijkt de stijging van de incidentie non-cirrotisch HCC met name te worden verklaard door de toename van patiënten met MAFLD. De prevalentie van deze ziekte is de laatste jaren dramatisch gestegen. Tegenwoordig wordt de prevalentie van MAFLD in de Verenigde Staten geschat op 30-40% van de volwassenen, waar het in Japan al 20-35% van de volwassen bevolking betreft. De World Health Organization (WHO) schat dat in 2030 er bij bijna 60% van de volwassenen sprake zal zijn van MAFLD.⁸⁹ Ongeveer 25% van de patiënten met MAFLD zal NASH ontwikkelen, van wie 20% progressief zal zijn naar cirrose.^{90,91} De overgrote meerderheid van patiënten met MAFLD vormt dus geen cirrose. Wel blijkt uit een meta-analyse al dat maar liefst 38% van de patiënten met non-cirrotisch NASH een HCC en vormt en dat de helft van de NASH gerelateerde HCCs in een non-cirrotische achtergrond voorkomt.⁸⁸

Conclusie

Non-cirrose is niet altijd gelijk aan een normale lever, er is in de afgelopen jaren een duidelijke toename in de incidentie van het HCC in een non-cirrotische lever, grotendeels toe te schrijven aan de toename van MAFLD.



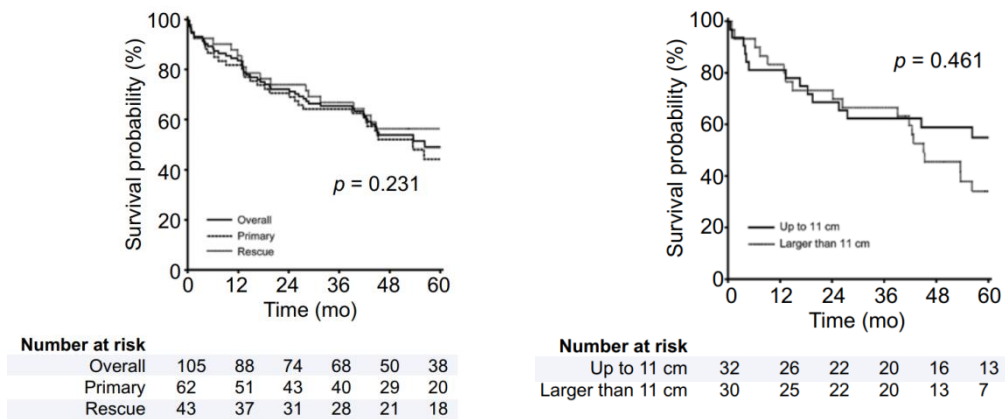
Figuur 8. Etiologie van HCC in non-cirrhotische lever (Bron: Desai et al.⁸⁶).

Vraag 2. Wat is de behandeling voor HCC in een non-cirrhotische lever en wat is de rol van transplantatie daarbij?

Volgens de huidige richtlijnen wordt surveillance niet aanbevolen bij patiënten met HCV of MAFLD zonder cirrose, omdat het risico op HCC significant lager is dan bij patiënten met cirrose.⁵ Aangezien de ontwikkeling van een HCC meestal asymptomatisch verloopt, worden de non-cirrhotische HCCs vaak in een later stadium ontdekt, waardoor de tumoren vaak groot in omvang zijn.^{84,92} Een retrospectieve analyse van Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data bij 3897 patiënten met non-cirrhotisch HCC liet zien dat partiële hepatectomie gepaard ging met een 1-, 3- en 5-jaarsoverleving van 84%, 63% en 50%, respectievelijk. Tumorrecidief is een groot probleem en treedt in het merendeel van de gevallen op. Belangrijke prognostische factoren zijn geslacht, tumorgrootte en -aantal, bilobaire ziekte en macrovasculaire invasie.⁸⁴

Levertransplantatie kan worden uitgevoerd als primair chirurgische behandeling, maar ook als "rescue" transplantatie (salvage transplantatie) in het geval van recidief HCC. Aangezien het non-cirrhotisch HCC zich kenmerkt door aan late detectie en zodoende een aanzienlijke grootte en/of aantal, valt de overgrote meerderheid buiten de Milaan criteria bij diagnose. Er zijn weinig data beschikbaar over dit onderwerp. Een review van Houben uit 1999 wordt buiten beschouwing gelaten vanwege de gedateerdheid. In een review van Mergental et al.⁸⁷ uit 2010 wordt een overzicht gegeven van de tot dan toe bekende literatuur over OLT bij non-cirrhotisch HCC. Dit betreft voornamelijk case reports of kleine retrospectieve studies, waarbij een totaal van 27 patiënten worden vermeld. Daarnaast vermelden zij preliminaire data over orthotope levertransplantatie in non-cirrhotisch HCC, die later worden gepubliceerd als HCC in normale levers. De conclusie uit dit review luidt dat grootte geen voorspellende factor is voor overleving.

In een retrospectieve analyse van de European Liver Transplant Registry (ELTR) tussen 1995 en 2006 werden 147 patiënten geïdentificeerd, die een levertransplantatie ondergingen voor een HCC in een niet-cirrhotische lever.⁹² Patiënten met leverfibrose, onderliggende leverziekte en onderliggende hepatitis werden geëxcludeerd, waardoor 105 patiënten die een OLT ondergingen vanwege een HCC in een **normale** lever werden geanalyseerd. Van de 105 patiënten ondergingen 62 patiënten een primaire OLT en 43 ondergingen een rescue OLT. In 89% van de gevallen vielen de patiënten buiten Milaan ten tijde van de transplantatie. Voor de gehele groep was de 1-, 3- en 5-jaars overleving 84%, 66% en 49%, respectievelijk. Overleving was niet geassocieerd met tumorgrootte, tumoraantal of Milaan criteria. Belangrijke negatieve prognostische factoren zijn lymfklierstatus, macrovasculaire invasie en een rescue OLT binnen 12 maanden na leverresectie.



Figuur 9. Overleving na levertransplantatie, onderverdeeld naar totaal/primaire/salvage levertransplantatie en naar tumorgrootte (Bron: Mergental et al.⁹²).

Ondanks het gegeven dat er consensus bestaat over het feit dat de Milaan criteria niet gelden voor HCC in non-cirrotische levers⁹³, zijn er geen data beschikbaar voor de rol van transplantatie in HCC in non-cirrotische/niet-normale levers.

Uit een recente retrospectieve analyse van de ELTR database tussen 1990 en 2016 bleek dat 3,5% van de 22.787 patiënten die getransplanteerd zijn vanwege HCC een non-cirrotische lever te hebben. Als onderliggende leverziekte bij deze patiënten bleek hepatitis C de meest frequente oorzaak (23.4%), gevolgd door hepatitis B (11.7%), overige virale hepatitis (9.4%) en hemochromatose (7%). Deze studie toonde een hogere mate van mortaliteit na transplantatie aan in de non-cirrotische HCC groep versus de cirrotische HCC groep, mogelijk op basis van een agressievere tumor biologie.⁹⁴

Samenvattend kan gesteld worden dat de Milaan criteria niet opgaan voor patiënten met een HCC in een **normale** lever. Bij een niet-resectabele tumor en afwezigheid van macrovasculaire invasie en extrahepatische ziekte (inclusief lymfeklieren) komen deze patiënten in aanmerking voor een levertransplantatie, onafhankelijk van de Milaan criteria. In het geval van een eerdere resectie, kan een rescue (salvage) transplantatie plaatsvinden indien er geen macrovasculaire invasie is, negatieve lymfeklieren en de ziektevrije overleving langer is dan 12 maanden. Helaas zijn er vooralsnog geen data beschikbaar over de resultaten van OLT in patiënten met HCC in een non-cirrotische, niet-normale lever.

Conclusie

Er is een toename in de incidentie van het HCC in een non-cirrotische lever, grotendeels toe te schrijven aan de toename van MAFLD. Hierbij is van belang dat non-cirrose niet altijd gelijk is aan een normale lever en dat dit consequenties kan hebben met betrekking tot de behandelopties. Voor patiënten met een HCC in een **normale lever** gaan de Milaan criteria niet op, waarbij levertransplantatie een behandeloptie is bij een niet resectabel HCC danwel lokaal recidief. Er zijn geen data omtrent OLT in patiënten met een HCC in een non-cirrotische, niet-normale lever.

Aanbevelingen

- Voor het HCC in een non-cirrotische, maar niet-normale lever wordt vooralsnog vastgehouden aan de criteria zoals die gelden voor het HCC in een cirrotische lever
- Lever transplantatie is een geschikte behandeling voor niet-resectabel HCC in de niet-cirrotische, **normale** lever.

- Irresectabiliteit van een tumor is een voorwaarde om in aanmerking te komen voor exceptiepunten. Irresectabiliteit dient door de drie transplantatie centra onderschreven te worden. Deze voorwaarde geldt niet voor het HCC met een onderliggende metabole ziekte.
- De Milaan criteria en het AFP model die gebruikt worden voor selectie van patiënten met een cirrotisch HCC, gaan niet op voor HCC in een **normale** lever.
- Een leverbiopsie is nodig om vast te stellen dat de achtergrond van de lever 'normaal' is.
- Om meer kennis te vergaren over de rol van OLT bij het non-cirrotische HCC dient nader onderzoek plaats te vinden

8. Minimale donorkwaliteit, rol van perfusie en levende donatie

W.G. Polak

Inleiding

Sinds publicatie van de zogeheten Milaan criteria door het team van Mazzaferro is post-mortale levertransplantatie een breed geaccepteerde behandeling voor patiënten met een HCC in een cirrotische lever.⁴ Gezien het aanhoudende donortekort wordt in de Westerse landen gekeken naar het uitbreiden van de donorpool, enerzijds door gebruik te maken van Extended Criteria Donoren (ECD), anderzijds door te kijken naar technieken die de kwaliteit van de donorlevers verbeteren en het verder uitbreiden van de donorpool door gebruik van levende donoren.

Deelvragen:

- 1) Wat is de definitie van een suboptimale donor (Extended Criteria Donor)?
- 2) Wat zijn de uitkomsten van levertransplantatie in HCC patiënten, wanneer gebruik wordt gemaakt van suboptimale donororganen?
- 3) Wat is de rol van machineperfusie in het optimaliseren van levers die beschikbaar komen voor patiënten met HCC?
- 4) Heeft levende donor levertransplantatie dezelfde uitkomsten als levertransplantatie met post-mortale organen in de behandeling van patiënten met HCC?

Vraag 1. Wat is de definitie van een suboptimale donor (Extended Criteria Donor)?

Om het aantal beschikbare donororganen te vergroten in een tijd van aanhoudend tekort aan organen, hebben verschillende Westerse landen het gebruik van organen afkomstig van zogeheten Extended Criteria Donors (ECD) geïntroduceerd. Echter, de definitie van ECD varieert tussen verschillende landen.

Binnen Eurotransplant worden levers beschouwd als afkomstig van een ECD-donor wanneer aan één van de volgende criteria wordt voldaan⁹⁵:

- Leeftijd ouder dan 65 jaar
- Mechanische ventilatie op een Intensive Care gedurende een periode van ten minste zeven dagen
- Obesitas (gedefinieerd als een BMI van > 30 kg/m²)
- Steatose van de lever van ten minste 40%
- Een piek natrium serumconcentratie van ten minste 165 mmol/l
- Een piek ALAT (SGPT) serumconcentratie van ten minste 105 U/l
- Een piek ASAT (SGOT) serumconcentratie van ten minste 90 U/l
- Een piek bilirubine serumconcentratie van ten minste 3 mg/dl (51.3 µmol/l)
- Donatie na circulatoir arrest (donation after circulatory death, DCD), waaronder ook donatie na euthanasie.

Vraag 2. Wat zijn de uitkomsten van levertransplantatie in HCC patiënten wanneer gebruik wordt gemaakt van suboptimale donororganen?

Het aantal publicaties omtrent de kwaliteit van postmortale organen gebruikt voor levertransplantatie in patiënten met een HCC is beperkt. Slechts enkele artikelen beschrijven het gebruik van levers afkomstig van ECD in een populatie HCC patiënten.⁹⁶⁻⁹⁸

In een single center studie uit de VS werd een cohort van 97 patiënten met HCC beschreven, die allen op de wachtlijst stonden voor een levertransplantatie. Van hen ondergingen uiteindelijk 77 patiënten een levertransplantatie: 47 patiënten ontvingen een lever afkomstig van een ECD, 30 patiënten ontvingen een lever van een "standaard" donor. Er was geen verschil in algehele overleving wanneer het gebruik van ECD levers werd vergeleken met dat van "standaard criteria" levers (p=0.93). De kans

op het ontwikkelen van transplantaatfalen op 1, 2 en 4 jaar post-transplantatie was niet significant verschillend tussen procedures verricht met ECD levers versus procedures waarin “standaard criteria” levers werden gebruikt (19% versus 10%, 24% versus 17% en 30% versus 22%, respectievelijk ($p=0.4$). Met het gebruik van levers afkomstig van suboptimale donor kan dus eenzelfde overleving worden bewerkstelligd als met het gebruik van “standaard criteria” levers. Door het gebruik van suboptimale levers is de kans op tijdig transplanteren toegenomen en neemt het risico op uitval op de wachtlijst af.⁹⁹

In een Duitse studie in één centrum werden 57 HCC patiënten die een levende donor levertransplantatie hebben ondergaan, vergeleken met 52 HCC patiënten die werden getransplanteerd met een orgaan afkomstig van een suboptimale overleden donor. In patiënten met een HCC leidde een transplantatie met een suboptimale lever tot een betere patiënt overleving in vergelijking met levende donor levertransplantatie. Er werd geen verschil waargenomen tussen beide groepen op het gebied van retransplantatie, ontwikkeling van ischemisch type biliaire laesie (ITBL) en kans op recidief HCC. Echter, de uiteenlopende definities die gehanteerd worden voor ECD vormen een belangrijke limitatie in het extrapoleren van deze uitkomsten.⁹⁸

Een volgende Duitse studie in één centrum maakte gebruik van zogeheten major extended donor criteria (maEDC, gedefinieerd als donororganen met meer dan 40% steatose een donorleeftijd van ten minste 65 jaar en een koude ischemietijd van ten minste 14 uur). In deze studie werd het effect van levertransplantatie van HCC patiënten met maEDC organen vergeleken met transplantaties met non-maEDC organen. In totaal zijn 264 patiënten geïnculdeerd in deze studie. De patiënt-overleving op 1 jaar post-transplantatie verschilde niet significant tussen beide groepen. Ook na correctie voor laboratorium MELD score (< 20 of ≥ 20) verschilde de patiënt-overleving niet tussen beide groepen. Het gebruik van maEDC levers bleek in univariabele en multivariabele analyse geen risicofactor te zijn voor sterfte binnen het eerste jaar na transplantatie. Er bleek eveneens geen verschil te zijn in patiënt overleving tussen patiënten met HCC dat voldeed aan de Milaan criteria ten opzichte van patiënten met een HCC dat niet aan de Milaan criteria voldeed. De transplantaat-overleving 1 jaar na transplantatie verschilde tussen beide groepen, in het voordeel van de non-maEDC groep en dit verschil bleef ook na correctie voor laboratorium MELD score bestaan. Ondanks de korte follow up duur van deze studie, zouden maEDC-levers gebruikt kunnen worden om het aantal beschikbare levers voor patiënten met een HCC te vergroten zonder dat dit afbreuk doet aan de algehele en ziektevrije 1-jaarsoverleving.¹⁰⁰

Levers afkomstig van DCD donoren zijn een aparte entiteit binnen de ECD. In Nederland wordt ongeveer 30% van de levertransplantaties uitgevoerd met organen afkomstig van dit type donoren.¹⁰¹ Er zijn enkele publicaties waarin het gebruik van DCD levers voor de populatie HCC patiënten is beschreven met goede resultaten.

Croome et al.¹⁰² onderzochten de kans op en risicofactoren voor het optreden van recidief HCC in patiënten die een levertransplantatie ondergingen met enerzijds een orgaan afkomstig van een DCD donor ($n = 57$) en anderzijds een orgaan afkomstig van een DBD donor (donation after brain death) ($n = 340$). Er was geen verschil tussen aantal tumoren ($p=0.26$), tumor volume ($p=0.34$) en serumconcentratie AFP ($p=0.47$) tussen beide groepen. Na een mediane follow-up duur van 3.9 jaren werd in 12.1% van de ontvangers van een DBD lever recidief HCC gediagnosticeerd tegenover 12.3% in de DCD groep. Er was geen verschil in ziektevrije overleving tussen beide groepen ($p=0.29$) noch in de cumulatieve incidentie van recidief HCC ($p=0.91$). De meest voorkomende primaire lokalisatie van het recidief HCC was in beide groepen het transplantaat ($p=0.39$)¹⁰³.

Khorsandi et al.¹⁰⁴ onderzochten de invloed van een DCD donor op algehele overleving na levertransplantatie in een cohort uit één centrum. Dit cohort bestond uit 347 ontvangers die tussen

2001 en 2014 een levertransplantatie ondergingen vanwege HCC. Eenennegentig van de 347 patiënten ontvingen een DCD lever. Zowel de algehele patiënt overleving alsmede de aan maligniteit gerelateerde overleving verschilde niet significant tussen ontvangers van DBD organen en ontvangers van DCD organen ($p=0.115$ en $p=0.7$, respectievelijk). Het type postmortale levertransplantatie (DBD versus DCD) bleek in deze serie geen invloed te hebben op aan maligniteit gerelateerde overleving in patiënten getransplanteerd vanwege HCC.

Een vergelijkbare studie werd gedaan door Silverstein et al.¹⁰⁵ binnen de UNOS database. In deze studie werden 7563 HCC patiënten geïnccludeerd die op basis van exceptie punten een levertransplantatie hebben ondergaan tussen 2012 en 2016. Van deze patiënten kreeg 567 (7.5%) een DCD lever en 6996 (92.5%) een DBD lever. Er werd vastgesteld dat de kans om binnen drie jaar na transplantatie een recidief HCC te ontwikkelen 7.6% bedroeg voor de DCD groep en 6.4% voor de DBD groep ($p=0.67$). Algehele overleving op drie jaar post-transplantatie verschilde echter wel tussen beide groepen (81% versus 85%, $p=0.008$). Na multivariabele analyse bleek het krijgen van een DCD lever een onafhankelijke risicofactor voor post-transplantatie mortaliteit (HR 1.38, $p=0.005$). Echter, na stratificatie bleek dat alleen in een subgroep van patiënten met een hogere kans op recidief HCC het gebruik van DCD levers leidde tot een slechtere overleving. Kenmerken van deze subgroep met een hogere recidiefkans waren: patiënten met een RETREAT score van 4 of hoger, patiënten met een AFP van 100 ng/ml of hoger en patiënten met multipole tumoren op laatste beeldvorming voorafgaand aan transplantatie. In getransplanteerde HCC patiënten met een laag tot gemiddeld risico op recidief HCC, lijkt er geen verschil in overleving te zijn tussen enerzijds ontvangers van DCD levers en anderzijds ontvangers van DBD levers. De auteurs suggereren dat DCD levers daarnaast het beste de beschikbaarheid van donororganen kunnen vergroten in een populatie van HCC patiënten met gedecompenseerde cirrose en/of partiële respons of stabiele ziekte na locoregionale therapie met een AFP serumconcentratie van hoogstens 100 ng/ml ten tijde van transplantatie.

Conclusie

Het gebruik van levers afkomstig van extended criteria donoren, inclusief DCD donoren, voor transplantatie van patiënten met een HCC is veilig en kent vergelijkbare resultaten als wanneer gebruik wordt gemaakt van “standaard” levers (bewijsniveau C).

Vraag 3. Wat is de rol van machineperfusie in het optimaliseren van levers die beschikbaar komen voor patiënten met HCC?

Er zijn geen studies beschikbaar naar de rol van machineperfusie in patiënten die een levertransplantatie ondergaan vanwege een HCC. Echter, aangezien een groot deel van deze populatie getransplanteerd wordt met een ECD lever, kan het gebruik van machineperfusie de risico's die inherent zijn aan ECD organen verminderen en zo de indicatie voor het gebruik van deze levers in de HCC populatie vergroten.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Conclusie

Op basis van de beschikbare literatuur kan geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van machineperfusie bij levertransplantatie van patiënten met een HCC.

Vraag 4. Heeft levende levertransplantatie dezelfde uitkomsten als levertransplantatie met post-mortale organen in de behandeling van patiënten met HCC?

In niet-Westerse landen is levende donor levertransplantatie geïntroduceerd als alternatief ten tijde van een groeiend tekort aan donororganen. Het is een goed alternatief gebleken voor postmortale levertransplantatie van patiënten met een HCC.⁹⁶

Het gebruik van levende donor levertransplantatie voor patiënten met een HCC kent enkele voordelen: de wachttijd voor transplantatie is korter, de kwaliteit van het donororgaan is goed, de ischemietijden zijn korter en de behandeling van HCC pretransplantatie kan worden geoptimaliseerd.

Desondanks zijn er enkele publicaties verschenen, waarin wordt gesuggereerd dat de kans op recidief HCC groter is na een levende donor levertransplantatie in vergelijking met een postmortale transplantatie.^{110,111} Een verklaring hiervoor zou de kortere wachttijd kunnen zijn, wanneer wordt gekozen voor een levende donor levertransplantatie. Op deze manier worden mogelijk ook patiënten met een agressieve tumorbiologie getransplanteerd, die normaliter gezien de langere wachttijd voor een postmortaal aanbod hoogstwaarschijnlijk progressie hadden ontwikkeld en van de wachtlijst zouden worden verwijderd.¹¹² Een andere verklaring ligt in de uitbreiding van de indicaties voor ontvangers van levende levertransplantaties.¹¹¹ Tenslotte wordt in sommige publicaties benoemd dat de chirurgische technieken die gebruikt worden bij levende donor levertransplantatie ingaan tegen de principes van de oncologische chirurgie: het trachten tot zoveel mogelijk behoud van de native vena cava alsmede dissectie van de hilaire structuren zou de kans op achterblijven van maligne cellen doen toenemen.¹¹³ Echter, een recent gepubliceerd systematisch overzichtsartikel met meta-analyse waarin levende donor levertransplantatie voor HCC patiënten wordt vergeleken met postmortale levertransplantatie, toont aan dat er geen verschil is tussen beide groepen aangaande patiënt overleving, ziektevrije overleving en percentage recidief HCC. Uit deze studie bleek zelfs dat bij een analyse middels het intention-to-treat principe levende levertransplantatie leidde tot een betere patiënt overleving op 5 jaar post-transplantatie.¹¹⁴

Conclusie

Levende donor levertransplantatie is een waardevolle aanvulling op postmortale levertransplantatie voor HCC patiënten en kent gelijke uitkomsten op het gebied van algehele patiëntoverleving, ziektevrije overleving en recidiefkans (bewijsniveau B).

Conclusies

Het gebruik van levers afkomstig van extended criteria donoren, inclusief DCD donoren is een veilige optie voor transplantatie in patiënten met een HCC en kent vergelijkbare uitkomsten met het gebruik van standaard levers. Levende donor levertransplantatie is een waardevolle aanvulling op postmortale levertransplantatie en kent gelijke uitkomsten op het gebied van algehele overleving, ziektevrije overleving en recidiefkans. Voor het gebruik van machineperfusie bij patiënten met een HCC kan op basis van de beschikbare literatuur geen uitspraak gedaan worden.

Aanbevelingen

- ECD levers kunnen gebruikt worden voor levertransplantatie bij patiënten met een HCC
- Levende donor levertransplantatie is een waardevolle aanvulling op postmortale levertransplantatie
- Ondanks het ontbreken van specifieke studies naar het gebruik van machineperfusie bij patiënten met een HCC, kan het gebruik van machineperfusie de risico's die inherent zijn aan ECD organen verminderen en zo de mogelijkheid voor het gebruik van deze levers in de HCC populatie vergroten

9. Immunosuppressie na levertransplantatie

A.P. van den Berg

Inleiding

Immunosuppressie speelt een centrale rol in het verhoogde risico op het ontwikkelen van een maligniteit na orgaantransplantatie, en dus wellicht ook op recidief van HCC. De vraag is dan ook of de intensiteit van immunosuppressie of het voorschrijven van een specifiek regime effect heeft op het risico van recidief.

Deelvragen

- 1) Heeft de intensiteit van het immunosuppressieve regime invloed op de incidentie van recidief van HCC?
- 2) Heeft de samenstelling van het immunosuppressieve regime invloed op de incidentie van recidief van HCC?

Vraag 1. Heeft de intensiteit van het immunosuppressieve regime invloed op de incidentie van recidief van HCC?

In verschillende retrospectieve studies is een relatie beschreven tussen de hoogte van calcineurineremmer (CNI) spiegels en de kans op recidief van HCC. In een analyse uit 2008 van 139 patiënten die getransplanteerd waren vanwege HCC was de gemiddelde tacrolimus dalspiegel gedurende het eerste jaar 11.6 ± 1.5 µg/L bij patiënten met recidief en 8.6 ± 1.7 µg/L zonder recidief ($p < 0.001$); het optimale afkappunt lag bij 10 µg/L (receiver operating characteristic [ROC] area under the curve [AUC] 0.913). Voor de ciclosporine dalspiegel lag het optimale afkappunt bij 220 µg/L (ROC AUC 0.752). De gemiddelde CNI spiegels waren in multivariate analyse een onafhankelijke voorspeller voor recidief van HCC.¹¹⁵

In een studie uit 2013 naar risicofactoren voor recidief HCC bij 219 patiënten, bleek de dosis-intensiteit van CNI's gedurende de eerste maand na transplantatie geassocieerd te zijn met recidief van HCC. Een gemiddelde dalspiegel tacrolimus > 10 µg/L of van ciclosporine > 300 µg/L was in multivariate analyse een onafhankelijke voorspeller van recidief HCC na 5 jaar (27.7 versus 14.7%, $p = 0.007$).¹¹⁶

Opgemerkt moet worden dat de CNI spiegels in deze studies beduidend hoger lagen dan die welke nu worden aangehouden. Of verschillen binnen de huidige doelbereik invloed hebben op de recidief kans van HCC is niet bekend.

Conclusie

Er is een relatie tussen de hoogte van de CNI spiegels en de kans op recidief van HCC, echter deze data zijn afkomstig uit een periode waarin de doelbereik beduidend hoger lag. Er is geen uitspraak te doen over het risico op recidief en dalspiegels bij het huidige immunosuppressieve regime.

Vraag 2. Heeft de samenstelling van het immunosuppressieve regime invloed op de incidentie van recidief van HCC ?

In de eerder genoemde studie uit 2013 naar risicofactoren voor recidief HCC bij 219 patiënten bleek het gebruik van corticosteroiden, azathioprine en mycofenolaat mofetil gedurende de eerste maand na transplantatie niet geassocieerd met recidief van HCC.¹¹⁶

Experimenteel onderzoek suggereert dat CNI's invloed hebben op de groei van HCC.⁹⁷ Het oncogenetische pathway PI3K/AKT/mTOR – de target van mTOR remmers sirolimus en everolimus – is geactiveerd bij de helft van alle HCCs, en is geassocieerd met een slechte prognose.¹¹⁷ Daarom lag het voor de hand om de invloed van de specifieke samenstelling van het immunosuppressieve regime op de recidiefkans van HCC na transplantatie te onderzoeken.

Een in 2010 beschreven retrospectief onderzoek bij patiënten getransplanteerd vanwege HCC, vergeleek 31 patiënten behandeld met sirolimus, al dan niet met een lage dosis tacrolimus met 31 patiënten die tacrolimus monotherapie ontvingen.¹¹⁸ De keuze voor het immunosuppressieve regime werd bepaald door de behandelend arts. Beide groepen waren vergelijkbaar qua tumor-geassocieerde prognostische factoren. De ziektevrije overleving was significant beter bij patiënten behandeld met sirolimus (3-jaar ziektevrije overleving van 86% versus 56%).

In een systematisch overzichtartikel werd gekeken naar de invloed van mTOR remmers vs. CNI's op recidief HCC na levertransplantatie op basis van 42 studies met in totaal 366 patiënten.¹¹⁹ Het merendeel van deze studies was niet gerandomiseerd. Er werd geconcludeerd dat patiënten die behandeld werden met everolimus significant minder vaak recidief vertoonden dan patiënten die ingesteld waren op sirolimus of CNI; echter de observatieduur van patiënten met everolimus was significant korter, en het percentage patiënten met een tumor binnen de Milaan criteria was groter. Wanneer uitsluitend naar randomized controlled trials (RCT) gekeken werd was er geen verschil tussen de kans op recidief bij patiënten op een mTOR remmer of een CNI.

In 2016 werd de SILVER studie gepubliceerd, waarbij 525 patiënten, getransplanteerd vanwege HCC, werden gerandomiseerd tussen sirolimus-vrije immunosuppressie vs. een immunosuppressief regime met sirolimus, al dan niet met een CNI.¹²⁰ Bij intention-to-treat analyse was de ziektevrije overleving gedurende de gehele studieduur van 8 jaar getalsmatig beter in de sirolimus arm, maar dit verschil was slechts statistisch significant op jaar 1, 3 en 4. Ook de algehele overleving was beter in de sirolimus groep gedurende de gehele studieperiode: dit verschil was statistisch significant op jaar 1, 4 en 5. HCC was doodsoorzaak in de CNI- en sirolimus arm bij resp. 33 en 24 patiënten (40 en 38% van de doodsoorzaken, respectievelijk). Ongeveer 20% van de patiënten in de sirolimus arm ontvingen sirolimus als monotherapie: de ziektevrije en algehele overleving lagen 13-15% hoger dan bij patiënten die sirolimus met een CNI ontvingen. Bij subgroep analyse bleek dat de ziektevrije overleving beter was gedurende jaar 1 t/m 4 bij patiënten met HCC "binnen Milaan", maar op geen enkel tijdstip bij meer uitgebreide tumoren.

Recent werd een exploratieve analyse van de Silverstudie gepubliceerd, die was ingegeven door het feit dat er sprake was van 30% cross-over tussen beide studiearmen.

Patiënten, die gedurende minimaal 3 maanden sirolimus hadden gebruikt (ongeacht de studiearm waarin zij waren gerandomiseerd), hadden een lagere overlijdenskans (HR 0.7, $p=0.02$). Dit lagere risico werd met name gezien in de subgroep patiënten met verhoogd preoperatief AFP ($> 10 \mu\text{g/L}$). Bij patiënten die behandeld werden met sirolimus trad recidief HCC later na transplantatie op, en was de overleving na recidief beter dan bij patiënten die geen sirolimus ontvingen; of de incidentie van HCC recidief verschilde tussen beide groepen wordt niet gemeld in deze studie. Welke factoren bepaalden dat patiënten van studie arm switchten, en welke vormen van bias hier wellicht een rol spelen, blijft onduidelijk.¹²¹

Een tweede post-hoc analyse van de Silverstudie had betrekking op de subgroep van patiënten met HCV cirrose als onderliggende ziekte. De ziektevrije en algehele overleving bij patiënten in de sirolimus-arm, die meer dan de helft van de tijd ook een CNI gebruikten, was significant beter dan die van patiënten in de CNI controle arm en dan die van patiënten in de sirolimus arm die minder dan de helft van de tijd een CNI gebruikten. Ook voor deze post-hoc analyse geldt dat onduidelijkheid bestaat over methodologische beperkingen en bias.

In 2019 werd een volgend systematisch overzichtartikel gepubliceerd met meta-analyse van CNI- vs. mTOR-gebaseerde immunosuppressie, gebaseerd op 23 studies.¹²² Algemeen was de kans op recidief HCC lager in de mTOR arm (relatieve risico [RR] 0.67, 95% CI 0.56-0.82), en de 1-, 3- en 5-jaarsoverleving hoger (RR resp. 1.07, 1.1, 1.18). Slechts 6 van de 23 studies in deze meta-analyse waren

RCT's, en slechts 2 van deze 6 (waaronder de reeds besproken Silverstudie) hadden recidief HCC als primaire uitkomstmaat.

Bij dit alles moet worden aangetekend, dat er buiten de context van transplantatie geen goede aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van mTOR remmers bij de behandeling van HCC. Er is geen bewijs voor de effectiviteit van everolimus als behandeling van HCC. In een gerandomiseerd onderzoek werden 546 patiënten met BCLC stadium B of C HCC en Child-Pugh A leverfunctie met progressieve ziekte onder, of intolerantie voor sorafenib behandeld met een vaste dosis van 7.5 mg everolimus of placebo. De progressie-vrije en algehele overleving verschilden niet tussen beide armen.¹²³ In een tweede studie werden 106 patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerd HCC en een Child-Pugh score ≤ 7 lever functie gerandomiseerd tussen sorafenib met everolimus in een dosering van 5 mg of sorafenib met placebo. De algehele en progressie-vrije overleving verschilden niet tussen beide armen.¹²⁴

Samenvattend kan op basis van deze studies worden geconcludeerd dat er geen bewijs is dat de kans op recidief van HCC na levertransplantatie wordt verminderd door gebruik van een mTOR remmer in plaats van een CNI.

Omdat mTOR remmers niet bewezen effectief zijn bij HCC buiten de context van transplantatie, was het op voorhand onwaarschijnlijk dat zij wel effect zouden hebben op HCC ná transplantatie. Wellicht kunnen mTOR remmers als vervanger van CNI's (die de groei van HCC lijken te bevorderen) het ongunstige effect van CNI's beperken. Goede data hieromtrent ontbreken echter.

Interpretatie van de gerandomiseerde SILVERstudie en de post-hoc analyses daarvan, van de cohort studies en de systematische reviews wordt bemoeilijkt door methodologische tekortkomingen.

Conclusies

Op basis van de huidige literatuur is er geen duidelijkheid te geven pro- of contra een immunosuppressief regime al dan niet gebaseerd op een mTOR inhibitor dan wel een CNI bij patiënten die getransplanteerd zijn vanwege HCC. Wel verdient het aanbeveling om gedurende het eerste jaar de dal spiegels van tacrolimus $< 10 \mu\text{g/L}$ te houden. Of het goed is om nog lagere streefspiegels aan te houden is niet bekend.

Aanbevelingen^{93,122}

- Er zijn geen goede aanbevelingen te doen voor een specifiek immunosuppressief regime
- In het eerste jaar post-transplantatie dient een dalspiegel van tacrolimus van $< 10 \mu\text{g/L}$ nagestreefd te worden

10. Follow-up/surveillance na levertransplantatie

H.J. Metselaar, M. Sonneveld

Inleiding

Ondanks de huidige selectie en voorbehandeling van patiënten met HCC voor een levertransplantatie is de kans op terugkeer van HCC in de lever of daarbuiten tussen de 15 en 20%. De grootste kans op terugkeer van het HCC is in de eerste 12-16 maanden na de levertransplantatie, maar de tumor kan ook nog voorkomen tot 5 jaar na de transplantatie. De belangrijkste locaties voor terugkeer van HCC zijn het transplantaat (25-30%), longen (25%), bot (25%) en peritoneum (25%). In geval van een terugkeer is de kans op sterfte hoog, met een gemiddelde overleving van 7-16 maanden.^{93,125,126}

Deelvragen

- 1) Kan de terugkeer van een HCC voorspeld worden?
- 2) Hoe dient follow up plaats te vinden na levertransplantatie voor HCC?
- 3) Wat is de winst van het uitvoeren van surveillance op de overleving na levertransplantatie voor HCC?

Vraag 1. Kan de terugkeer van een HCC voorspeld worden?

Er zijn verschillende factoren geïdentificeerd die gerelateerd zijn aan een verhoogd risico op terugkeer van het HCC. Deze factoren zijn gerelateerd aan de tumor, patiënt karakteristieken en aan de behandeling, de meest relevante factoren zijn weergegeven in tabel 3.

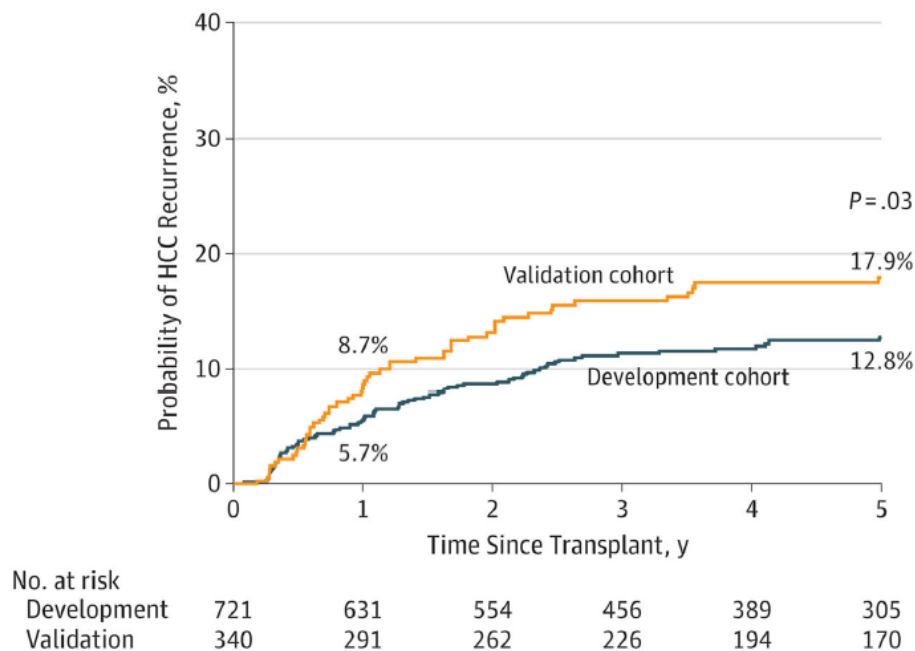
Related to the tumor	Related to the patient	Related to the treatment
Tumor staging	Obesity	Pretransplantation:
Vascular invasion	Viral etiology	Percutaneous tumor biopsy
Differentiation's grade	HCV treatment	Waiting time
	NAFLD	Bridging therapy
		Peri-transplantation:
Alpha-fetoprotein		Donor's age
Neutrophil-lymphocyte ratio		Ischemia time
		Surgical technique
		Posttransplantation:
Enhanced uptake in PET scan		Immunosuppression
MRI findings with gadoxetic acid		Adjuvant sorafenib
Response to LRT		

Tabel 3. Factoren die zijn geassocieerd met terugkeer van HCC (Bron: Filgueira et al.¹²⁵).

Om een surveillance strategie, gericht op het detecteren van terugkeer van HCC na levertransplantatie, te kunnen individualiseren is een score systeem ontwikkeld op basis van een deel van deze karakteristieken. Deze zogeheten RETREAT score kan op basis van de pathologische bevindingen van de geëxplanteerde lever worden berekend. Het model is ontwikkeld in 721 patiënten, die in 3 centra in de Verenigde Staten een levertransplantatie hebben ondergaan. Alle patiënten zijn geaccepteerd en getransplanteerd op basis van de Milaan criteria. In een tweede cohort van 340 patiënten, getransplanteerd in Toronto, is het model gevalideerd.

De primaire uitkomstmaat was terugkeer van HCC, vastgesteld op basis van radiologische afbeelding elke drie maanden na de transplantatie. De analyse is uitgevoerd met een multivariabele Cox regressie

model. De kans op terugkeer na 5 jaar was 12.8% in het eerste cohort en 17.9% in het validatie cohort. De grootste kans op terugkeer was in de eerste 2 jaar na levertransplantatie (Figuur 10).

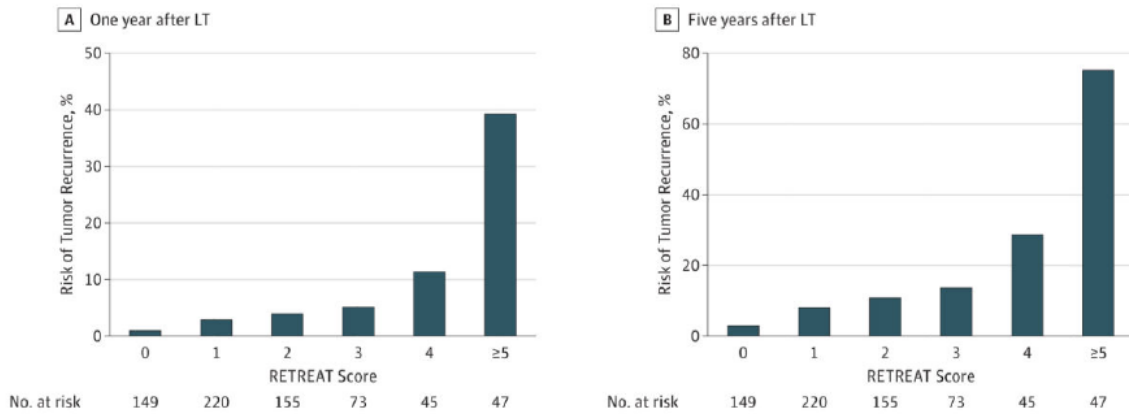


Figuur 10. Kans op terugkeer van HCC na levertransplantatie (Bron: Filgueira et al.¹²⁵).

Bij ontwikkeling van het model werden meerdere risicofactoren voor het optreden van een recidief HCC na levertransplantatie geïdentificeerd (Tabel 4). De belangrijkste risicofactoren voor terugkeer van HCC zijn de hoogte van het alfafoetoproteïne (AFP) en de grootte en aantal vitale tumoren. Op basis van deze factoren is de zogeheten RETREAT score tot stand gekomen. Bij een score van 5 of hoger is de kans op terugkeer 40% binnen 1 jaar en bijna 80% binnen 5 jaar na levertransplantatie.

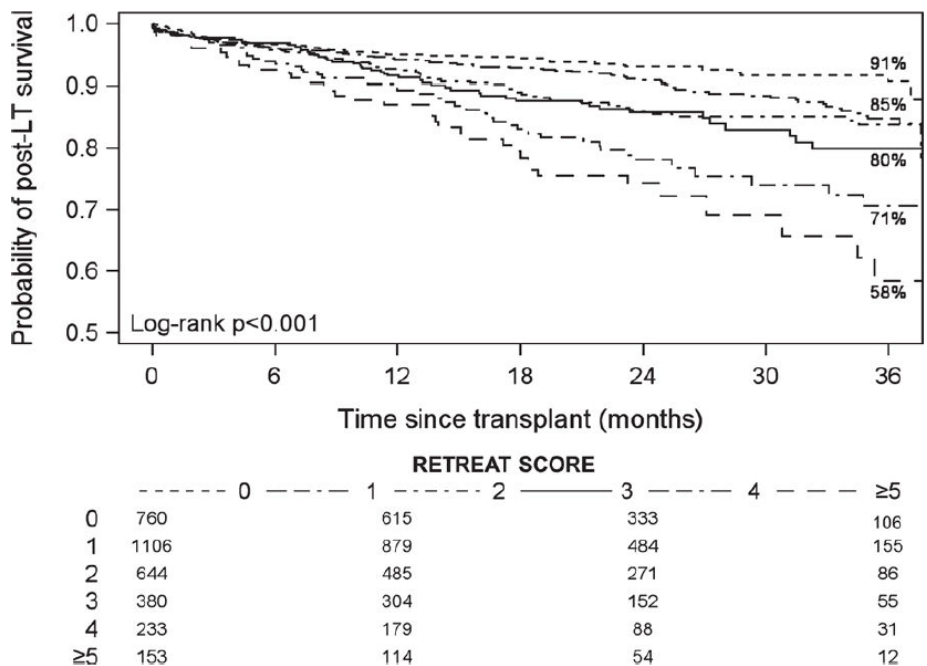
Predictor	Multivariable HR (95% CI)	P Value	β Coefficient	RETREAT Points ^d
AFP at LT, ng/mL				
0–20	1 [Reference]	NA	NA	0
21–99	1.80 (1.05–3.10)	.03	0.59	1
100–999	2.56 (1.42–4.62)	.002	0.94	2
≥1000	4.45 (1.98–10.00)	<.001	1.49	3
Microvascular invasion	3.80 (2.23–6.47)	<.001	1.34	2
Largest viable tumor diameter (cm) plus No. of viable tumors^b				
0	1 [Reference]	NA	NA	0
1.1–4.9	1.58 (0.73–3.39)	.25	0.45	1
5.0–9.9	2.69 (1.24–5.83)	.01	0.99	2
≥10	6.75 (2.55–17.88)	<.001	1.91	3

Tabel 4. Risicofactoren voor terugkeer van HCC (Bron: Filgueira et al.¹²⁵).



Figuur 11. De relatie tussen de RETREAT score en kans op terugkeer van HCC (Bron: Filgueira et al.¹²⁵).

De RETREAT score is in de UNOS-database gevalideerd in 3276 patiënten.¹²⁶ Bij een score van 4 of hoger is de kans op terugkeer > 20%, met een negatieve impact op de overleving na transplantatie. Op basis van deze gegevens zou men de RETREAT score kunnen gebruiken om patiënten te selecteren om intensief te vervolgen na levertransplantatie.



Figuur 12. De relatie tussen de RETREAT score en de overleving na levertransplantatie in het UNOS-cohort (Bron: Mehta et al.¹²⁶).

Conclusie

De kans op terugkeer van HCC is hoog bij een RETREAT score van 4 of hoger. Terugkeer van HCC is geassocieerd met een slechtere overleving na levertransplantatie.

Vraag 2. Hoe dient de follow up plaats te vinden na levertransplantatie voor HCC?

Er zijn drie opties voor surveillance na levertransplantatie.

- 1) Geen (alleen bij klachten/ verdenking onderzoek naar recidief)
- 2) Alleen surveillance van het transplantaat
- 3) Surveillance van thorax en abdomen

Op dit moment is er nog geen consensus of surveillance dient plaats te vinden bij patiënten die getransplanteerd zijn vanwege een HCC. Daarnaast is er geen consensus omtrent de criteria die dan gebruikt dienen te gaan worden. De RETREAT score is een relatief makkelijke en ook bruikbare score. Ook is er in de literatuur geen eenduidigheid omtrent het tijdsinterval dat is aangewezen. Omdat het beloop van een recidief HCC agressiever is dan het beloop na een leverresectie, kunnen gegevens vanuit een niet-transplantatie populatie hiervoor waarschijnlijk niet worden gebruikt. Een studie in 125 patiënten met een maximale follow-up van 16 jaar en > 2000 CT/MRI onderzoeken gedurende de follow-up, suggereert dat een tijdsinterval van 6 maanden even goed is als 3 maanden.^{93,127} De opstellers van de RETREAT score hebben ook een voorstel gedaan voor surveillance afhankelijk van de RETREAT score (tabel 5).

Er is geen consensus over de aangewezen diagnostiek, maar vele auteurs suggereren dat een combinatie van CT-thorax en abdomen in combinatie met bepalen van AFP het meest effectief is.

RETREAT score	Percentage of cohort	Proposed post- LT HCC surveillance regimen ^a
0	23%	No surveillance
1-3	65%	Every 6 mo for 2 y
4	7%	Every 6 mo for 5 y
>5	5%	Every 3- 4 mo for 2 y; then every 6 mo for y 2- 5

Tabel 5. Schema voor opvolging van patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan voor HCC (Bron: Filgueira et al.¹²⁵).

Vraag 3. Wat is de winst van het uitvoeren van surveillance op de overleving?

Er is nog weinig duidelijk omtrent de overlevingswinst die surveillance zou kunnen opleveren. Een retrospectieve multicentrische studie vanuit Canada en Spanje heeft echter aangetoond dat wanneer er locoregionale therapie van het recidief mogelijk is, dit kan leiden tot een duidelijke verbetering van de overleving.¹²⁸ Prospectieve data of vergelijkende studies tussen al dan niet verrichten van surveillance ontbreken echter.

Conclusie

Er is mogelijk overlevingswinst te behalen wanneer er vroege detectie van recidief is en optie voor locoregionale therapie.

Samenvatting

Ondanks de huidige selectie en voorbehandeling is de kans op recidief van het HCC na levertransplantatie tussen de 15-20%. Recidief treedt voornamelijk op in de eerste 12 tot 16 maanden na transplantatie, maar het kan worden gezien tot 5 jaar na levertransplantatie. In het geval van recidief is de gemiddelde overleving 7-16 maanden. De RETREAT score kan gebruikt worden om patiënten te selecteren die een verhoogd risico hebben op recidief, er is echter nog geen wetenschappelijk onderbouwd advies te geven over de wijze en frequentie van eventuele follow-up. Bovendien is nog niet aangetoond wat de gevolgen van vroegere detectie van recidief zijn op overleving, kwaliteit van leven en de eventuele kosteneffectiviteit.

Aanbevelingen

- Er zijn momenteel nog geen wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen te doen met betrekking tot het screenen op recidief HCC na levertransplantatie
- De beste methode en frequentie van surveillance zijn nog niet vastgesteld
- De RETREAT score zou een goed algoritme kunnen zijn voor deze screening
- Ondanks de kennislacunes stelt de werkgroep voor een uniforme wijze van surveillance toe te passen gedurende de eerste 5 jaar na levertransplantatie.

Voorstel voor surveillance

Retreat score 0-2	1x jaar CT thorax/abdomen + AFP
RETREAT score \geq 3	1x 6 maanden CT thorax/abdomen + AFP

Dankbetuiging

Onze dank gaat uit naar Annelotte Broekhoven voor het kritisch lezen en redigeren van het manuscript en naar Richard Kok voor de vormgeving van het stroomdiagram.

Referenties

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317.
2. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, et al. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):767-775 e763.
3. Tieleman M, van den Berg AP, van Hoek B, et al. 'Komt mijn nieuwe lever wel op tijd?'. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2018;162:D2159.
4. 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.
5. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
6. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104(6):1143-1149.
7. 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):1394-1403.
8. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128-139.
9. NHS Blood and Transplant Advisory Group. Protocols and Guidelines for Adults Undergoing Deceased Donor Liver-Transplantation in the UK 2009. Available from: https://www.anestesia-triveneto.org/uploads/6/6/2/2/6622780/protocols_and_guidelines_for_adults_undergoing_deceased_donor_liver_transplantation_in_the_uk.pdf.
10. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-994 e983.
11. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008;8(10):1982-1989.
12. Pinto-Marques H, Silva S, Sobral M, Perdigoto R, Martins A, Barroso E. A Fair Chance for Everyone: Total Tumor Volume as a Selection Tool in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg*. 2018;35(6):539-548.
13. Pinero F, Costa P, Boteon YL, et al. Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Latin American Cohort Study. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):256-267.
14. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, et al. 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(12):1761-1769.
15. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Review article: liver transplantation for hepatocellular carcinoma - a critical appraisal of the current worldwide listing criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(8):893-902.
16. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol*. 2017;66(3):552-559.
17. Duvoux C, Petiet M, Oubaya N, et al. PS-211-Liver transplantation for HCC: Applicability and performance of the AFP score in real life. The French organization for organ sharing (ABM) experience. *Journal of Hepatology*. 2019;70:e140.

18. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):381-400.
19. Bale R, Schullian P, Eberle G, et al. Stereotactic Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: a Histopathological Study in Explanted Livers. *Hepatology*. 2019;70(3):840-850.
20. DiNorcia J, Florman SS, Haydel B, et al. Pathologic Response to Pretransplant Locoregional Therapy is Predictive of Patient Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg*. 2020;271(4):616-624.
21. Cucchetti A, Serenari M, Sposito C, et al. Including mRECIST in the Metroticket 2.0 criteria improves prediction of hepatocellular carcinoma-related death after liver transplant. *J Hepatol*. 2020;73(2):342-348.
22. Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Radiology*. 2018;287(2):461-472.
23. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(13):1775-1784.
24. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(2):300-307.
25. Kim GA, Shim JH, Kim MJ, et al. Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas. *Br J Surg*. 2016;103(1):126-135.
26. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2679-2689.
27. Tan W, Deng Q, Lin S, Wang Y, Xu G. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):264-272.
28. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(5):317-325.
29. Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66(6):1172-1173.
30. Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2017.
31. Casadei Gardini A, Marisi G, Canale M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of overall survival and recurrence-free survival. *Onco Targets Ther*. 2018;11:6555-6567.
32. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231.
33. Hermida M, Cassinotto C, Piron L, et al. Multimodal Percutaneous Thermal Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma: Predictive Factors of Recurrence and Survival in Western Patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2).
34. Hwang J, Kim SH, Kim YS, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(3):629-638.
35. Imai Y, Katayama K, Hori M, et al. Prospective Comparison of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI with Dynamic CT for Detecting Recurrence of HCC after Radiofrequency Ablation. *Liver Cancer*. 2017;6(4):349-359.

36. Kim YK, Kim CS, Chung GH, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(1):149-157.
37. Kim HD, Lim YS, Han S, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1371-1382.
38. Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1505-1518.
39. Zech CJ, Ba-Ssalamah A, Berg T, et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2020;30(1):370-382.
40. N'Kontchou G, Aout M, Laurent A, et al. Survival after radiofrequency ablation and salvage transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(1):160-166.
41. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol.* 2019;70(5):866-873.
42. Muaddi H, Al-Adra DP, Beecroft R, et al. Liver Transplantation is Equally Effective as a Salvage Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Radiofrequency Ablation or Liver Resection with Curative Intent. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):991-999.
43. Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, et al. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2014;20(3):291-297.
44. Serbanescu-Kele Apor de Zalan CMC, Ruitter SJS, van den Berg AP, Pennings JP, de Jong KP. Outcomes after primary and repeat thermal ablation of hepatocellular carcinoma with or without liver transplantation. *Eur Radiol.* 2022;32(6):4168-4176.
45. Goldberg D, Mantero A, Newcomb C, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma using the LiTES-HCC score. *J Hepatol.* 2021;74(6):1398-1406.
46. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240(5):900-909.
47. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology.* 2005;234(3):954-960.
48. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1117-1126.
49. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226(6):688-701; discussion 701-683.
50. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl.* 2006;12(4):665-673.
51. Jang JW, You CR, Kim CW, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(3):415-423.
52. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11(7):767-775.

53. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2547-2557.
54. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13(2):272-279.
55. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. 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(6):557-563.
56. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1158-1168.
57. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Liver Transpl.* 2010;16(3):289-299.
58. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1920-1928.
59. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248(4):617-625.
60. Bova V, Miraglia R, Maruzzelli L, Vizzini GB, Luca A. Predictive factors of downstaging of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria treated with intra-arterial therapies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):433-439.
61. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61(6):1968-1977.
62. Ettorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg.* 2017;41(1):241-249.
63. Tohme S, Sukato D, Chen HW, et al. Yttrium-90 radioembolization as a bridge to liver transplantation: a single-institution experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(11):1632-1638.
64. Inarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):594-601.
65. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol.* 2006;94(7):572-586.
66. Pracht M, Edeline J, Lenoir L, et al. Lobar hepatocellular carcinoma with ipsilateral portal vein tumor thrombosis treated with yttrium-90 glass microsphere radioembolization: preliminary results. *Int J Hepatol.* 2013;2013:827649.
67. Marvin MR, Ferguson N, Cannon RM, Jones CM, Brock GN. MELDEQ : An alternative Model for End-Stage Liver Disease score for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2015;21(5):612-622.
68. Heimbach JK, Hirose R, Stock PG, et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States. *Hepatology.* 2015;61(5):1643-1650.
69. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(8):937-944.
70. Nagai S, Kitajima T, Yeddula S, et al. Effect of Mandatory 6-Month Waiting Period on Waitlist and Transplant Outcomes in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2020.

71. Salvalaggio PR, Felga GE, Guardia BD, et al. Time of Dropout From the Liver Transplant List in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Clinical Behavior According to Tumor Characteristics and Severity of Liver Disease. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2319-2322.
72. Mehta N, Sarkar M, Dodge JL, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Intention to treat outcome of T1 hepatocellular carcinoma with the "wait and not ablate" approach until meeting T2 criteria for liver transplant listing. *Liver Transpl.* 2016;22(2):178-187.
73. Mehta N, Heimbach J, Lee D, et al. Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot". *Transplantation.* 2017;101(9):2071-2078.
74. Hogen R, Lo M, DiNorcia J, et al. More Than Just Wait Time? Regional Differences in Liver Transplant Outcomes for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation.* 2019;103(4):747-754.
75. Xing M, Kim HS. Independent prognostic factors for posttransplant survival in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Cancer Med.* 2017;6(1):26-35.
76. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National Experience on Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, Alpha-Fetoprotein, and Wait Time. *Hepatology.* 2020;71(3):943-954.
77. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology.* 2000;31(4):899-906.
78. Hu Z, Wang W, Li Z, Ye S, Zheng SS. Recipient outcomes of salvage liver transplantation versus primary liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1316-1323.
79. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg.* 2016;264(1):155-163.
80. Yadav DK, Chen W, Bai X, et al. Salvage Liver Transplant versus Primary Liver Transplant for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Transplant.* 2018;23:524-545.
81. Murali AR, Patil S, Phillips KT, Voigt MD. Locoregional Therapy With Curative Intent Versus Primary Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2017;101(8):e249-e257.
82. Guo Y, Tan EK, Krishnamoorthy TL, et al. Outcomes of salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: A comparison with primary liver transplant. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019;23(1):1-7.
83. Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1553-1563.
84. Dasari BV, Kamarajah SK, Hodson J, et al. Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB (Oxford).* 2020;22(3):383-390.
85. van Meer S, van Erpecum KJ, Sprengers D, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):352-359.
86. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 2019;11(1):1-18.
87. Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl Int.* 2010;23(7):662-667.
88. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):848-854.

89. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(7):696-703.
90. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-654 e641-649; quiz e639-640.
91. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology.* 2016;64(1):19-22.
92. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol.* 2012;57(2):297-305.
93. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology.* 2012;13(1):e11-e22.
94. Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, et al. Mortality after Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Study from the European Liver Transplant Registry. *Liver Cancer.* 2020;9(4):455-467.
95. *Eurotransplant Manual*® – version 5.19. December 2020: Page 22 of 105.
96. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2014;3(2):108-118.
97. Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 1999;67(4):510-513.
98. Sotiropoulos GC, Spartalis E, Machairas N, Paul A, Malago M, Neuhauser M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma with live donors or extended criteria donors: a propensity score-matched comparison. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):722-727.
99. Facciuto ME, Singh MK, Katta U, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: defining the impact of using extended criteria liver allografts. *Transplantation.* 2011;92(4):446-452.
100. Lozanovski VJ, Kerr LTB, Khajeh E, et al. Liver Grafts with Major Extended Donor Criteria May Expand the Organ Pool for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(10).
101. Nederlandse Transplantatie Vereniging. Cijferoverzicht 2019. Available from: https://www.transplantatiestichting.nl/files/2020-06/NTS_cijferbijlage_jaarverslag_2019.pdf.
102. Croome KP, Lee DD, Burns JM, et al. The Use of Donation After Cardiac Death Allografts Does Not Increase Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Transplant.* 2015;15(10):2704-2711.
103. Croome KP, Lee, D.D., Burns, J.M., et al. The use of donation after cardiac death allografts does not increase recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2015:2704-2711.
104. Khorsandi SE, Yip VS, Cortes M, et al. Does Donation After Cardiac Death Utilization Adversely Affect Hepatocellular Cancer Survival? *Transplantation.* 2016;100(9):1916-1924.
105. Silverstein J, Roll G, Dodge JL, Grab JD, Yao FY, Mehta N. Donation After Circulatory Death Is Associated With Similar Posttransplant Survival in All but the Highest-Risk Hepatocellular Carcinoma Patients. *Liver Transpl.* 2020;26(9):1100-1111.
106. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg.* 2017;104(7):907-917.
107. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764-770; discussion 770-761.

108. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50-56.
109. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg*. 2019;270(5):906-914.
110. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S277-282.
111. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1601-1608.
112. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011;53(5):1570-1579.
113. Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Outcome of hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation: comparison of living donor and deceased donor transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(4):366-369.
114. Zhu B, Wang J, Li H, Chen X, Zeng Y. Living or deceased organ donors in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(2):133-147.
115. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg*. 2008;248(5):857-862.
116. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(6):1193-1199.
117. Hui IC, Tung EK, Sze KM, Ching YP, Ng IO. Rapamycin and CCI-779 inhibit the mammalian target of rapamycin signalling in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2010;30(1):65-75.
118. Vivarelli M, Dazzi A, Zanella M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2010;89(2):227-231.
119. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27(10):1039-1049.
120. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-125.
121. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, et al. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors. *Ann Surg*. 2020;272(5):855-862.
122. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1260-1273.
123. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):57-67.
124. Koeberle D, Dufour JF, Demeter G, et al. Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Ann Oncol*. 2016;27(5):856-861.
125. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol*. 2019;11(3):261-272.

126. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):493-500.
127. Liu D, Chan AC, Fong DY, Lo CM, Khong PL. Evidence-Based Surveillance Imaging Schedule After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Recurrence. *Transplantation.* 2017;101(1):107-111.
128. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(7):2286-2294.