

ANALIZA DIFERITOR SCORURI PENTRU ESTIMAREA SUPRAVIEȚUIRII POST-TRANSPLANT

Vladislav IURCIUC - student anul V, Medicină 1, Inesa TOACĂ¹ - studenta anul V, Medicină 1, Diana BUGA¹ – doctorand anul II, Natalia TARAN³ – dr. șt. med., cercet. șt., Grigorie IVANCOV² - drd., ș/s chirurgie septică SCR, Victor PÎRVU² – rezident anul III, Angela PELTEC¹- dr. șt. med., conf. univ.

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

²Catedra de chirurgie nr. II,

³Laboratorul Gastroenterologie,

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel 068719880, vladislav.iurciuc24@gmail.com

Rezumat. Numărul de pacienți care necesită transplant hepatic este mult mai mare, decât numărul de intervenții efectuate, ce duce la creșterea mortalității celor din lista de așteptare. Există modele de prognostic de supraviețuire a pacienților din lista de așteptare, care prezic mortalitatea la 90 zile. Prezicerea supraviețuirii post-transplant a devenit necesară pentru o gestionare mai bună a organelor disponibile pentru transplant și pentru o selecție mai corectă a pacienților. Până în prezent cel mai utilizat scor pentru acordarea priorității transplanturilor hepatice este Modelul pentru boala hepatică în stadiu final (MELD). La momentul actual, cercetătorii încearcă aplicarea scorurilor noi cu mai multe variabile și compararea rezultatelor obținute cu valorile MELD, pentru crearea unui scor ce ar prezice cu siguranță supraviețuirea post-transplant. În acest review am analizat performanța scorului MELD și a altor 2 scoruri: Modelul pentru supraviețuirea transplantului hepatic (MLTS) și Indexul riscului donatorului (DRI), în calitate de modele prognostice pentru supraviețuirea post-transplant.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, modele predictive, MELD, DRI, MLTS, supraviețuire post-transplant.

Summary. Analysis of different scores for post-transplant survival estimation.

The number of patients who need a liver transplant is much higher than the number of surgical interventions performed, thereby increasing mortality among those who are on the waiting list. There are survival prognosis models for waiting patients, predicting mortality at 90 days. The prediction of posttransplant survival has become necessary for a better management of organs available for transplantation and for a more accurate patient selection. To date, the most commonly used score for giving priority to liver transplants is the Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Currently, researchers try to apply new scores with multiple variables and compare the results obtained with MELD values to create a score that would certainly predict post-transplant survival. In this review we analyzed the performance of MELD and other 2 scores: the Model for Liver Transplantation Survival and the Donor Risk Index, as prognostic models for survival after liver transplantation.

Key-words: liver transplantation, models predicting, MELD, DRI, MLTS, survival after liver transplantation.

Резюме. Анализ различных систем оценок для расчета выживания после трансплантации.

Число пациентов, которым требуется пересадка печени, намного превышает количество выполненных хирургических вмешательств, что увеличивает смертность среди тех, кто находится в листе ожидания. Существуют модели прогноза выживаемости для пациентов, прогнозирующие смертность в течении 90 дней. Прогнозирование выживаемости после трансплантации стало необходимым для лучшего управления органами, доступными для трансплантации, и для более точного отбора пациентов. На сегодняшний день наиболее часто используемая оценка для того, чтобы отдавать приоритет трансплантации печени, представляет собой Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD). В настоящее время исследователи пытаются применить новые оценки с несколькими переменными и сравнить полученные результаты со значениями MELD, чтобы создать оценку, которая, несомненно, прогнозировала бы выживаемость после трансплантации. В этом обзоре мы проанализировали показатели MELD и 2 других показателей: модель выживания при трансплантации печени (MLTS) и индекс донорского риска (DRI), как прогностические модели выживания после трансплантации печени.

Ключевые слова: Трансплантация печени, прогнозирующие модели, MLTS, DRI, MELD, выживание после трансплантации печени.

Introducere

Transplantul hepatic este opțiunea de tratament pentru multe patologii hepatice terminale, care crește speranța de viață și îmbunătățește calitatea vieții. Rata de supraviețuire post-transplant în primul și următorii

5 ani este în prezent de 80% și 50% respectiv [1]. Îmbunătățirea progresivă a rezultatelor transplantului hepatic a condus la creșterea numărului pacienților la care este indicat transplantul. Totuși, disponibilitatea insuficientă a organelor donate limitează intervențiile

care pot fi efectuate [2]. Din cauza creșterii discrepanței dintre numărul organelor donate disponibile și necesitățile existente (numărul mare de recipienți potențiali) a fost necesar de stabilit criterii operaționale pentru selectarea pacienților și donatorilor. Prin urmare, a fost introdus un sistem standardizat de scorificare a severității stării pacientului, pentru ameliorarea prognosticului post-transplant.

Diverse scoruri sunt utilizate ca modele prognostice a severității bolii. Pentru patologia hepatică cel mai răspândit model folosit este clasificarea Child-Turcotte modificată de Pugh. Scorul MELD (The Model for End-Stage Liver Disease) a fost adoptat în SUA pentru stabilirea priorităților la accesul transplantului hepatic în 2002 [3]. În majoritatea statelor din Europa a fost implementat principiul *sickest first* pentru stabilirea priorităților alocării grefei în baza scorului MELD. Deși, MELD este un scor pentru prezicerea mortalității pacienților în lista de așteptare pentru transplant, rămân câteva întrebări, în special în ceea ce privește riscul de deces și relația dintre scorul MELD și supraviețuirea post-transplant [4, 5]. The Donor Risk Index (DRI) model [6], care a fost creat printr-o analiză a 90882 donatori (United Network for Organ Sharing), a identificat 7 factori de risc semnificativi independenți pentru rejețul transplantului la recipienții adulți. Un alt scor privind supraviețuirea post-transplant - the Model for Liver Transplantation Survival (MLTS) a fost elaborat ca un predictor puternic care aplică diferiți factori din perioada pre-transplant, privind: donatorul, recipientul și echipa chirurgicală [7].

Alocarea de organe ar trebui să fie proiectată nu doar pentru a evita moartea înainte de transplant, ci și pentru a preveni moartea prematură post-transplant și, prin urmare, pierderea resurselor limitate. Elaborarea unui model capabil să prezică supraviețuirea post-transplant a devenit o chestie de interes vital pentru comunitatea de transplant, deoarece un sistem de alocarea organelor care echilibrează severitatea bolii cu rezultatele anticipate poate maximaliza beneficiile de supraviețuire pentru pacienții cu transplant. La momentul actual este esențială elaborarea unui model ce cu siguranță ar prezice supraviețuirea post-transplant. Scopul acestei lucrări este analiza modelelor existente capabile să prezică supraviețuirea post-transplant.

MELD

Inițial, scorul MELD a fost stabilit pentru prezicerea mortalității la 3 luni a pacienților ce au urmat șuntarea transjugulară intrahepatică porto-sistemică (TIPS), bazându-se pe 3 parametri biochimici obiectivi ce includ: concentrația serică de creatinină, con-

centrația totală de bilirubină în ser și rata internațională a normalizării timpului protrombinic (PT-INR) [3]. Se calculează în baza ecuației: $MELD = (0,957 \times \ln[SCr] + 0,378 \times \ln[TB] + 1,120 \times \ln[PT-INR] + 0,643) \times 10$. Scorul MELD este de asemenea o metodă bine stabilită pentru estimare asupra viețuirii la 3 luni a pacienților care nu au beneficiat de transplant [3-8].

Scorul MELD prezice mortalitatea la 3 luni pentru majoritatea candidaților din lista de așteptare pentru transplant, reducând rata mortalității cu aproximativ 3,5%, crescând numărul de transplantări pentru carcinomul hepatocelular cu aproximativ 10% [12, 13]. În ciuda multor avantaje, MELD nu prezice cu exactitate supraviețuirea în 15-20% din cazuri. Unii pacienți cu patologie hepatică severă obțin un scor MELD mic: cei cu patologie colestatică, care au INR și nivelul de creatinină în limitele de referință; pacienții cu ascită refractară și funcția hepatică conservată; pacienții cu encefalopatie determinată de șunturile porto-cavale și cei cu sindrom hepatopulmonar. Astfel, acestor pacienți trebuie să li se ofere puncte de excepție MELD ca ei să obțină posibilitatea la accesul de transplant hepatic [14]. Adăugarea de variabile care sunt determinante bune ale funcției hepatice și renale pot îmbunătăți precizia acestui model [12].

După ce hiponatriemia a fost recunoscută factor independent a mortalității la pacienții cu ciroză hepatică, a fost creat scorul MELD-Na care prezice cu o acuratețe mai mare mortalitatea pacienților în lista de așteptare pentru transplant hepatic comparativ cu scorul MELD standard.

DRI

Caracteristicile donatorului sunt factori importanți în determinarea rezultatelor transplantului. DRI evaluează 7 caracteristici ale donatorilor, utilizând modelul de regresie Cox. Un scor DRI mic indică un organ care este mai apropiat de cel ideal pentru transplant [15]. Feng și coautorii [6] au prezentat caracteristicile ideale ale unui donator în moarte cerebrală. Donatorul ideal trebuia să fie tânăr (<40 ani), fără antecedente patologice, înalt ($\geq 1,70m$), cu antecedent de traumatism cranio-cerebral și greafa să nu fie utilizată pentru transplant hepatic de tip *split*. În plus, un donator ideal nu trebuie să se afle mai mult de 4 zile în unitate de terapie intensivă, tensiunea arterială sistolică să fie mai mare de 60 mmHg, să nu fie aplicată medicația vasoactivă și să prezinte următoarele date de laborator - bilirubina $\leq 35 \mu\text{mol/l}$, ALAT <170 U/L, ASAT <140 U/L și Na <160 mEq/L [4, 15].

Interacțiunea dintre DRI și scorul MELD a fost examinată de câțiva autori. Într-un studiu ce a inclus 1090 transplanturi, Bonney și coaut. [16] au identificat că pacienții cu un scor MELD mic sau interme-

diar beneficiau de un efect pozitiv a transplantului, doar atunci când primeau un organ corespunzător cu un DRI mic, în timp ce pacienții cu un scor MELD înalt aveau beneficiu de la transplant indiferent de corespundere a unui DRI scor jos sau înalt [23]. Aceste rezultate au confirmat parțial cele ale lui *Schaubel și coaut.* [17], care a demonstrat că pacienții cu DRI scor înalt care au beneficiat de un transplant, au avut o rată a mortalității de 3,5 ori mai mare decât cei care au rămas pe lista de așteptare [24].

MLTS

Rezultatul transplantului depinde de interacțiunea dintre următorii 3 factori: donator, recipient și perioada preoperatorie. MLTS este un model matematic creat de *Ghobrial și coaut.* [7] ce se bazează pe următorii factori: vârsta recipientului, vârsta donatorului, log-creatinina (mg/dL), log-bilirubina totală (mg/dL), durata ischemiei reci (ore), durata ischemiei calde (min), log-timp protrombinic, retransplant. Pentru scorul MLTS cei mai importanți determinanți factori sunt bilirubina totală, durata ischemiei reci și calde și statutul retransplant. MLTS utilizează analiza statistică multivariată pentru a determina independent impactul acestor factori în supraviețuire a recipientului.

În studiul din Sao-Paulo, Brazilia, cu un lot de 1006 pacienți post-transplant, s-a analizat supraviețuirea post-transplant în baza scorurilor: MELD, DRI și MLTS. Dintre cei 1006 pacienți, 274 au decedat (27%). Analiza unifactorială a supraviețuirii cu utilizarea modelului riscurilor proporționale Cox a evidențiat un raport al riscurilor de 1,02 și 1,43 pentru MELD și MLTS respectiv ($p < 0,001$). Aria curbei ROC pentru DRI a fost întotdeauna mai mică de 0,5, în timp ce MELD și MLTS au fost semnificativ mai mari de 0,5 ($p < 0,001$). Cutoff pentru MELD $\geq 29,5$ (calculat înainte de transplant) - sensibilitate 39,1%; specificitate 75,4% și MLTS $\geq 1,9$ (calculat înainte de transplant) - sensibilitate 63,9%, specificitate 54,5%, sunt predictorii buni de supraviețuire post-transplant ($p < 0,001$). Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire au evidențiat diferențe semnificative la pacienții cu scor mic sau egal și cei cu scor mai mare față de Cutoff pentru MELD și MLTS. Rata mortalității pacienților cu scor MELD și MLTS egal sau mai mare de Cutoff a fost mai scăzută, decât la cei cu scoruri mai mici de Cutoff.

În baza articolelor analizate am ajuns la concluzia că scorurile MELD și MLTS manifestă o abilitate similară de precizie a morții post-transplant hepatic. În principiu, ar fi de așteptat că un model care utilizează variabilele recipientului, donatorului și echipei chirurgicale, cum ar fi MLTS, să fie preferabil unui model bazat exclusiv pe variabilele donatorului

(DRI) sau pe variabilele recipientului (MELD). Cu toate acestea nu s-a observat ca MLTS să furnizeze informații mai sigure decât MELD în studiile analizate. Din aceste considerente, fiecare scor trebuie testat în mai multe centre pentru validarea eficacității sale.

Bibliografie

1. Bilbao I., Armadans L., Lazaro J.L., Hidalgo E., Castells L., Margarit C. *Predictive factors for early mortality following liver transplantation.* Clin Transplant. 2003, 17(5), p. 401–11. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.2003.00068.x>.
2. Brandão A., Fuchs S.C., Gleisner A.L., Marroni C., Zanotelli M.L., Cantisani G. *MELD and other predictors of survival after liver transplantation.* Clin Transplant. 2009, 23(2), p. 220–7. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.2009.23.issue-2>.
3. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., Borg P.C. *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.* Hepatology. 2000, 31(4), p. 864–71. <http://dx.doi.org/10.1053/he.2000.5852>.
4. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.* Hepatology. 2001, 33(2), p. 464–70. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>.
5. Northrup P.G., Wanamaker R.C., Lee V.D., Adams R.B., Berg C.L. *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis.* Ann Surg. 2005, 242(2), p. 244–51. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0>.
6. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., Dykstra D.M., Punch J.D., DeRoy M.A. et al. *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.* Am J Transplant. 2006, 6(4), p. 783–90. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2006.6.issue-4>.
7. Ghobrial R.M., Gornbein J., Steadman R., Danino N., Markmann J.F., Holt C. et al. *Pretransplantation model to predict posttransplant survival in liver transplant patients.* Ann Surg. 2002, 236(3), p. 315–23. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-200209000-00008>.
8. Jacob M., Copley L.P., Lewsey J.D., Gimson A., Toogood G.J., Rela M. et al. *Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland.* Liver Transpl. 2004, 10(7), p. 903–7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
9. Jacob M., Lewsey J.D., Sharpin C., Gimson A., Rela M., van der Meulen J.H. *Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation.* Liver Transpl. 2005, 11(7), p. 814–25. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
10. Habib S., Berk B., Chang C.C., Demetris A.J., Fontes P., Dvorchik I. et al. *Meld and prediction of post-liver transplantation survival.* Liver Transpl. 2006, 12(3), p. 440–7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
11. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo

- M., Rolles K., Patch D., et al. *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. *Liver Transp.* 2006, 12(7), p. 1049–61. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
12. Kamath P.S., Kim W.R. *The model for end-stage liver disease (MELD)*. *Hepatology.* 2007, 45(3), p. 797–805. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-3350](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-3350).
13. Freitas A.C.T., Parolin M.B., Stadnik L., Coelho J.C.U. *Hepatocellular carcinoma: impact of waiting list and pre-operative treatment strategies on survival of cadaveric liver transplantation in pre-MELD era in one center in Brazil*. *Arq Gastroenterol.* 2007, 44(3), p. 189–94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032007000300002>.
14. Northup P.G., Intagliata N.M., Shah N.L., Pelletier S.J., Berg C.L., Argo C.K. *Mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and model for end stage liver disease (MELD) inflation*. *Hepatology.* 2015, 61, p. 285–91.
15. Axelrod D.A., Schnitzler M., Salvalaggio P.R., Swindle J., Abecassis M.M. *The economic impact of the utilization of liver allografts with high donor risk index*. *Am J Transplant.* 2007, 7(4), p. 990–7. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2007.7.issue-4>.
16. Bonney G.K., Aldersley M.A., Asthana S., Toogood G.J., Pollard S.G., Lodge J.P. et al. *Donor Risk Index and MELD Interactions in predicting Long-Term Graft Survival: A Single-Center Experience*. *Transplantation.* 2009, 87(12), p. 1859–63. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a75b37>.
17. Schaubel D.E., Sima C.S., Goodrich N.P., Feng S., Merion R.M. *The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality*. *Am J Transplant.* 2008, 8(2), p. 419–25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02086.x>.