

**Dissection 005 - Mai 2021, écrite par :**  
Dr Charlotte MAULAT, Paul Boulard et Pr Fabrice Muscari (Toulouse)

Type : monocentrique rétrospective

Journal: *annals of surgery*

Impact factor: 10.13

## Blood Salvage and Autotransfusion Does Not Increase the Risk of Tumor Recurrence After Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2021.

Auteurs : Ji-Hye Kwon, Sangbin Han, Doyeon Kim, Joon Hee Kuk, MD, Hyun Cho, Seonwoo Kim, PhD, Ju Dong Yang, MD, Chul Kim, Jong Man Kim, Gyu Sung Choi, Jae-Won Joh, Justin S. Ko, Mi Sook Gwak and Gaabsoo Kim.

### Résumé de l'article et commentaires

Nous avons lu avec grand intérêt l'article publié récemment dans *Annals of Surgery*, par Kwon et al. sur l'impact de l'autotransfusion de sang récupéré par un cell saver combiné à un filtre à leucocytes lors de la transplantation hépatique de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Cette étude rétrospective a évalué l'impact de l'autotransfusion de sang récupéré sur la récurrence tumorale après transplantation<sup>1</sup>.

La transplantation hépatique est une intervention chirurgicale majeure pendant laquelle une perte importante de sang est souvent causée par la présence de vaisseaux collatéraux due à l'hypertension portale, une diminution des facteurs de la coagulation et des procédures vasculaires sur les axes vasculaires principaux. Par conséquent, la transfusion de produits sanguins homologues est souvent nécessaire pendant une transplantation hépatique, et souvent en très grandes quantités. La transfusion allogénique de concentrés de globules rouges (CGR) a des effets indésirables connus tels que des troubles métaboliques, des réactions transfusionnelles, une surcharge circulatoire, une récurrence du CHC post-transplantation, des infections post-opératoires, une coagulopathie, des lésions aiguës pulmonaires et une augmentation de la mortalité<sup>1,2</sup>. De plus, en cas de transfusion sanguine allogénique, il y a un risque d'immunomodulation, d'alloimmunisation et, rarement, de réaction du greffon contre l'hôte<sup>3</sup>. Ainsi, la nécessité de transfusion de CGR en peropératoire pourrait être diminuée par l'utilisation d'autotransfusion de sang récupéré. Le principe de cette autotransfusion est de prélever le sang du site chirurgical et de le réinjecter afin de réduire l'utilisation de CGR allogéniques<sup>4</sup>.

La sécurité de l'autotransfusion dans la chirurgie carcinologique est un sujet controversé. Le risque théorique de l'autotransfusion est la propagation de cellules néoplasiques lorsque celle-ci est utilisée dans la chirurgie carcinologique<sup>5</sup>. Cette question reste débattue depuis des années. En effet, la contre-indication de l'utilisation du cell-saver dans la chirurgie carcinologique est fondée sur le rapport de 1986 de l'American Medical Council sur la transfusion de sang autologue. Ce rapport se base sur un cas rapporté en 1975 d'un patient de 52 ans chez qui avait été retrouvé des cellules malignes dans le sang récupéré par cell saver pendant sa chirurgie de pneumonectomie pour cancer<sup>3,6</sup>. Actuellement, ce dogme est devenu obsolète car de nombreux auteurs ont depuis montré que l'utilisation de sang autologue chez les patients atteints de cancer pouvait être utilisée en toute sécurité et n'affectait pas le risque de récurrence du cancer<sup>1,3,7</sup>, même après transplantation hépatique pour CHC<sup>5,8</sup>. De plus, chez les patients ayant un CHC avancé, avec un plus grand potentiel métastatique, l'incertitude demeure quant à la nécessité d'utiliser un filtre à leucocytes simple ou double pendant le traitement du sang récupéré<sup>9-11</sup>. Ceci n'a jamais été évalué alors que l'utilisation d'un double filtre augmente le temps de préparation du sang autologue et augmente, de ce fait, l'utilisation de CGR allogéniques<sup>1</sup>.

Dans cette étude rétrospective monocentrique, 349 patients transplantés hépatiques par donneur vivant pour CHC avancé ont été inclus entre mai 2002 et décembre 2017. La première étiologie du CHC dans cette cohorte était le virus de l'hépatite B, qui est connu pour être la première cause de CHC en Asie. Il n'y avait aucune différence significative entre le groupe autotransfusion et le groupe non-autotransfusion concernant la biologie tumorale, le traitement de la tumeur avant la transplantation, les patients avec un CHC au-delà des critères de Milan, le nombre et la taille des nodules, l'invasion vasculaire tumorale, le grade d'Edmonson, le downstaging et le taux d'alphafoeto-protéine (AFP). Dans les cohortes asiatiques, il existe des différences en termes d'étiologie, d'épidémiologie, de biologie tumorale et de mutations des CHC par rapport aux cohortes des pays occidentaux <sup>12</sup>, ce qui pourrait avoir un impact sur l'extrapolation des résultats de ces travaux à la population des pays occidentaux.

Du fait de la nature rétrospective de cette étude, les deux groupes étaient significativement différents concernant la numération plaquettaire, l'étiologie, le rapport de poids greffon-receveur, le score de MELD, le temps d'ischémie du greffon, l'âge et le sexe du receveur, le temps opératoire, le ratio neutrophiles sur lymphocyte, la quantité de transfusion allogénique et la compatibilité du groupe sanguin ABO ( $P < 0.05$ ). Un total de 74/129 patients sans autotransfusion ont été appariés avec 74/220 patients avec autotransfusion en utilisant un score de propension pour obtenir l'homogénéité entre les deux groupes. Le critère de jugement principal était la récurrence du CHC.

Les résultats de cette étude n'ont révélé aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la récurrence globale, la récurrence intrahépatique, la récurrence extrahépatique, la survie globale, le décès lié au CHC et le décès sans lien avec le CHC. Par conséquent, l'autotransfusion de sang récupéré avec simple filtre à leucocytes n'augmentait pas le risque de récurrence tumorale après transplantation, même chez les patients ayant un CHC avancé, avec un potentiel métastatique élevé. Les auteurs ont suggéré que la perte de viabilité des cellules néoplasiques due aux traumatismes physiques et aux changements morphologiques de ces cellules pendant le processus de récupération du cell saver empêchaient de franchir les barrières physiques permettant de former des métastases <sup>13</sup>. D'autres auteurs ont découvert que les cellules tumorales dans le sang récupéré pouvaient survivre au processus de récupération et à la filtration standard des globules rouges du cell saver, et que l'utilisation d'un filtre à leucocytes permettait de réduire le risque de réintroduction de ces cellules tumorales <sup>14</sup>. Les auteurs de cette étude ont systématiquement utilisé un filtre simple à leucocytes et ont souligné l'inutilité de l'utilisation d'un double filtre. Néanmoins, d'autres auteurs ont démontré que l'utilisation de l'autotransfusion sans filtre à leucocyte chez les patients ayant un CHC était sûre <sup>15</sup>, ce qui n'a pas été évalué dans cette étude.

De plus, les risques de récurrence du CHC (intra et extra-hépatique) et de décès ont montré une tendance en faveur de l'autotransfusion, bien que le seuil de significativité n'ait pas été atteint. Étant donné que la quantité de CGR allogéniques transfusés a été contrôlée par appariement, ces résultats ne sont pas la conséquence de l'utilisation moindre de CGR allogéniques ou de la réduction de l'immunomodulation par autotransfusion, mais plutôt la conséquence des effets directs de l'autotransfusion <sup>1</sup>.

Cette étude était limitée aux patients ayant un CHC de stade avancé transplantés par donneur vivant, qui n'auraient jamais eu accès à des donneurs décédés en raison de leur biologie tumorale avancée et de leur faible taux de survie après greffe. Plusieurs auteurs ont montré que l'autotransfusion sanguine peropératoire, avec utilisation d'un filtre à leucocytes, pouvait être utilisée de façon sûre, sans augmenter la récurrence du CHC <sup>5,10,11,14</sup> mais aucun d'entre eux n'a étudié ce sous-groupe de patients présentant un risque métastatique plus élevé. Bien que ces résultats soient difficiles à extrapoler pour les patients transplantés hépatiques de donneurs décédés qui ont une maladie plus limitée en raison de critères de sélection plus stricts, ces résultats restent intéressants. En effet, même dans ce sous-groupe de patients présentant un risque élevé de récurrence, l'autotransfusion peut être utilisée en toute sécurité et n'a aucune incidence sur le risque de récurrence néoplasique.

### Conclusion

En conclusion, cette étude montre que l'utilisation de l'autotransfusion avec une simple filtration à leucocyte chez les patients atteints d'un CHC avancé peut être utilisée en toute sécurité et n'a pas d'incidence sur le risque de récurrence néoplasique. La publication de cette étude dans *Annals of Surgery* a été rendue possible par l'intérêt du sujet traité, la grande taille de la cohorte et une méthodologie rigoureuse, sans données manquantes. Il confirme l'intérêt de l'autotransfusion dans la transplantation hépatique, même chez les patients atteints de CHC. De plus, cette étude révèle une tendance en faveur de l'autotransfusion par rapport à la transfusion allogénique de CGR, bien que le seuil de significativité n'ait pas été atteint. Un essai contrôlé randomisé multicentrique serait donc nécessaire pour confirmer ces résultats.

### Points faibles :

Étude rétrospective monocentrique. Cohorte de patients transplantés uniquement par donneur vivant. Résultats difficilement extrapolables aux donneurs décédés.

### Forces :

Intérêt du sujet traité. Grande taille de la cohorte. Méthodologie rigoureuse, sans données manquantes.

Lecture recommandée / Références

1. Kwon J-H, Han S, Kim D, et al. Blood Salvage and Autotransfusion Does Not Increase the Risk of Tumor Recurrence After Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* . Epub ahead of print March 18, 2021. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004866.
2. Kwon J-H, Han S, Jang JS, et al. Decrease in the Risk of Posttransplant Hepatocellular Carcinoma Recurrence After the Conversion to Prestorage Leukoreduction for Transfused Red Blood Cells. *Transplantation.* 2021;105:577–585.
3. Kumar N, Zaw AS, Kantharajanna SB, et al. Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture? *Transfus Med Oxf Engl.* 2017;27 Suppl 5:327–334.
4. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet Lond Engl.* 2013;381:1855–1865.
5. Muscari F, Suc B, Vigouroux D, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2005;18:1236–1239.
6. Autologous blood transfusions. Council on Scientific Affairs. *JAMA.* 1986;256:2378–2380.
7. Waters JH, Donnenberg AD. Blood salvage and cancer surgery: should we do it? *Transfusion (Paris).* 2009;49:2016–2018.
8. Akbulut S, Kayaalp C, Yilmaz M, et al. Effect of autotransfusion system on tumor recurrence and survival in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19:1625–1631.
9. Chun S, Phan M-TT, Hong S, et al. Double-filtered leukoreduction as a method for risk reduction of transfusion-associated graft-versus-host disease. *PloS One.* 2020;15:e0229724.
10. Han S, Kim G, Ko JS, et al. Safety of the Use of Blood Salvage and Autotransfusion During Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016;264:339–343.
11. Kim JM, Kim GS, Joh J-W, et al. Long-term results for living donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma using intraoperative blood salvage with leukocyte depletion filter. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2013;26:84–89.
12. Yao S, Johnson C, Hu Q, et al. Differences in somatic mutation landscape of hepatocellular carcinoma in Asian American and European American populations. *Oncotarget.* 2016;7:40491–40499.
13. Kumar N, Zaw AS, Khoo BL, et al. Intraoperative cell salvage in metastatic spine tumour surgery reduces potential for reinfusion of viable cancer cells. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2016;25:4008–4015.
14. Gwak MS, Lee K-W, Kim SY, et al. Can a leukocyte depletion filter (LDF) reduce the risk of reintroduction of hepatocellular carcinoma cells? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2005;11:331–335.
15. Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Chedid AD, et al. Impact of intraoperative blood salvage and autologous transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406:67–74.