

Trasplante hepático en carcinomas hepatocelulares que exceden los criterios de Milán

Emilio G Quiñonez

Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. Hospital Alemán. CABA. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:291-295

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente y provoca más de un millón de muertes anualmente.¹ Cerca del 90% de los CHC se encuentran en pacientes portadores de enfermedades hepáticas crónicas y los factores de riesgo principales son las infecciones crónicas por hepatitis B y C, el abuso de alcohol y la hemocromatosis hereditaria.² Los estadios tempranos de dicho tumor son considerados como una excelente indicación para el trasplante hepático (TH) porque permiten márgenes de resección más amplios, reemplazan el hígado cirrótico y restituyen la función hepática.

Desde la publicación por Mazzaferro y col en 1996³ de un trabajo prospectivo en el que se incluían para TH a los pacientes con tumores únicos menores de 5 cm o con hasta tres tumores de menos de 3 cm, sin invasión vascular, la historia del tratamiento del CHC se ha modificado sustancialmente, con una sobrevida a los cinco años mayor del 70% y un riesgo de recurrencia relativamente bajo (cerca del 10%). Dicho trabajo ha sido reproducido en varios centros del mundo y en la actualidad los organismos de procuración aceptan dichas características para priorizar su inclusión en lista de espera. Sin embargo, la aplicación de estos criterios podría llevar a excluir pacientes que podrían beneficiarse con este procedimiento.

En los últimos años han aparecido varios reportes que muestran buenos resultados con el tratamiento del CHC por fuera de dichos criterios.^{4,5} Sin embargo, no existe un consenso respecto a este tópi-

co.⁶⁻⁸ Basándome en ellos, presento a continuación una serie de artículos que permiten una breve y necesaria revisión del tema.

Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients Database

Reevaluación de los criterios de selección del carcinoma hepatocelular para trasplante hepático utilizando la base de datos del Registro Científico de los Receptores de Trasplantes

Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM.

Hepatology 2009;49:832-838.

En este estudio los autores realizaron una revisión de 6.478 receptores adultos (con edad mayor o igual a 18 años) de un primer TH aislado registrados en la base de datos del Registro Científico de los Receptores de Trasplantes (RCRT). Dicha base incluye datos de todos los donantes, candidatos en lista de espera y receptores de trasplante en los Estados Unidos.

Desde marzo de 2002 a enero de 2008 un número creciente de pacientes fuera de los criterios de Milán (CM)-(P < 0.001) han sido registrados para trasplante, pero representan aun menos del 5% de los TH realizados por CHC. Las variables analizadas para predecir la sobrevida de los pacientes fueron el número de tumores, el tamaño máximo del tumor, los CM, los criterios de la Universidad de California San Francisco (UCSF), el volumen total del tumor (VTT) y la alfafetoproteína (AFP). El VTT fue calculado como la suma del volumen de cada tumor

Correspondencia: Emilio G Quiñonez

Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. Hosp Alemán. Av Pueyrredón 1640. CP 1118. CABA. Argentina. Tel: 54 11 4727 7000 - Fax: 54 11 4727 7014 E-mail: equiñonez@hospitalaleman.com

[[$(4/3)\pi r^3$] basado en el radio máximo de cada uno.⁸ De todas las variables analizadas, solo el VTT ($P \leq 0.05$) y la AFP ($P < 0.001$) pudieron predecir la sobrevida de los pacientes. Mientras estos dos parámetros demostraron comportamientos independientes (ningún paciente presentó una elevación de ambos parámetros), los autores definieron que los pacientes con VTT $> 115 \text{ cm}^3$ o AFP $> 400 \text{ ng/ml}$ están fuera de criterio. La puntuación combinada VTT/AFP predice eficientemente la sobrevida post-TH [hazard ratio 2,95 (IC 95%: 1,7 - 2,4, $P < 0.001$)]. Los pacientes que no cumplían esos criterios tuvieron una sobrevida a los 3 años inferior al 50%. En conclusión, de acuerdo a los datos actuales del RCTR, los CM son demasiado restrictivos y los pacientes con gran VTT pueden tener una sobrevida satisfactoria luego del TH. La selección de pacientes mediante una puntuación compuesta (VTT/AFP) fue el más efectivo de todos los criterios analizados para predecir la sobrevida post-TH de los candidatos con CHC.

Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis

Predicción de la sobrevida luego del trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular que excede los criterios de Milán: un análisis exploratorio retrospectivo

Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, on behalf of the Metroticket Investigator Study Group. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.

El objetivo de este estudio fue explorar la sobrevida de pacientes con tumores que excedían los CM para evaluar si los criterios podían ser menos restrictivos, permitiendo a más pacientes calificar como candidatos a TH y obtener un modelo pronóstico basado en características objetivas del tumor, evaluando así si los CM podrían ser expandidos. Los datos de los pacientes de diferentes centros que recibieron un TH por CHC, a pesar de exceder los CM,

fueron registrados por medio de una encuesta que los especialistas de cada centro completaron vía internet (www.hcc-olt-metroticket.org). Los datos consignados fueron: tamaño del tumor principal, número de tumores, invasión vascular, estadio, DV versus donante cadavérico, año de trasplante, recurrencia y sobrevida.

La sobrevida de estos pacientes fue correlacionada retrospectivamente con el tamaño del mayor nódulo, el número de nódulos y la presencia o ausencia de invasión microvascular detectada en anatomía patológica.

El objetivo primario de este estudio fue obtener un modelo pronóstico de la sobrevida global basado en las características del tumor de acuerdo a los parámetros principales utilizados por la clasificación TNM. El objetivo secundario fue identificar a un subgrupo de pacientes con CHC que, excediendo los CM, alcanzaron una sobrevida global a los 5 años de al menos 70%, similar a los resultados esperados para los pacientes que cumplían dichos criterios.

Fueron ingresados en la base de datos los hallazgos obtenidos durante un período de 10 meses, entre junio de 2006 y abril de 2007, de 1.556 pacientes que recibieron un TH por CHC en los 36 centros de Europa, América y Asia, con un seguimiento global de 53 meses. En el análisis de la patología post-TH, 1.112 pacientes (71,5%) presentaron un CHC que excedía los CM y 444 (28,5%) tuvieron un CHC dentro de dichos criterios. En el grupo de pacientes con CHC que excedía los CM, el tamaño del nódulo más grande (media) fue 40 mm (rango 4 a 200 mm) y el número de nódulos (media) fue 4 (rango 1 a 20). Presentaron invasión microvascular 454 de los pacientes que fueron trasplantados fuera de los CM (41%). En este grupo la sobrevida global a los 5 años fue 53,6% (IC 95% 50,1 - 57,0), comparada con el 73,3% (IC 95% 68,2 - 77,7) de aquellos que cumplían los CM. Las hazard ratio asociadas con los valores crecientes del tamaño y número fueron 1,34 (IC 95% 1,25 - 1,44) y 1,51 (IC 95% 1,21 - 1,88), respectivamente. El efecto fue lineal para el tamaño mientras que el efecto tendió a una meseta por encima de tres tumores para el número de tumores. El efecto del tamaño y el número de tumores en la sobrevida fue mediado por la recurrencia ($b = 0,08$, $SE = 0,12$, $P = 0,476$). La presencia de invasión microvascular

duplicó las *hazard ratios* en todos los escenarios.

Una búsqueda de combinaciones de las características del tumor que excediendo los CM resultaron en una sobrevida global a los cinco años de al menos 70% generó un subgrupo de pacientes que, en ausencia de invasión microvascular, cumplían con los criterios llamados *up-to seven* (CHC en los que la suma del tamaño del tumor mayor en cm y el número de tumores daba un resultado menor o igual a 7).

La presencia de invasión microvascular en tumores de cualquier tamaño y número de tumores fue paralela a un deterioro significativo en los resultados, tanto en la sobrevida global como en la recurrencia post-trasplante. Los 283 pacientes sin invasión microvascular, pero que se incluían dentro de los criterios *up-to-seven*, consiguieron una sobrevida global a los 5 años del 71,2% (IC 95% 64,3 - 77,0).

En conclusión, más pacientes con CHC podrían ser candidatos a TH si el actual criterio de selección, basado en los CM estrictos, fuera reemplazado con una estimación más precisa de la sobrevida teniendo en cuenta las características individuales del tumor y el uso del criterio *up-to-seven*.

Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Criterios extendidos para trasplante hepático en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular

Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, Lopez-Andujar R, Pareja E, Torres-Quevedo R, Aguilera V, Montalva E, De Juan M, Mattos A, Prieto M, Mir J. *Liver Transpl* 2008;14:1449-1460.

El objetivo de este estudio fue evaluar la tasa de sobrevida y probabilidad de recurrencia con un nuevo criterio propuesto (hasta 3 tumores, cada uno no mayor de 5 cm y una carga tumoral de 10 cm). Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con cirrosis y CHC incluidos en lista de espera (LE) en el Hospital La Fe (Valencia, España) desde 1991 a 2006. Fueron comparados los resultados de los pacientes con tumores que cumplían o no los CM. Se realizó: 1) comparación de la sobrevida de los pacientes con CHC dentro y fuera de los CM basados en la intención de tratar, 2) comparación de la sobrevida y las probabilidades de recurrencia en los

pacientes trasplantados con CHC dentro y fuera de los CM, y 3) análisis de los potenciales factores de riesgo asociados con los objetivos previamente mencionados. Fueron incluidos en LE 281 pacientes. No recibieron TH 24 pacientes (tasa de salida de LE de 8,5%). Todos, a excepción de un caso, tenían tumores dentro de los CM. De los 257 pacientes con TH, 26 pacientes presentaron tumores más allá de los CM en la evaluación pre-TH. La sobrevida a los 5 años fue 56% en los pacientes con tumores dentro de los CM versus 66 % en aquellos que los tenían fuera de los CM ($P=0.487$). Entre los pacientes con TH, la sobrevida a los 5 años fue 62% versus 69%, respectivamente ($P=0.734$). Del análisis multivariado surgió la invasión microvascular como un factor pronóstico independiente de pobre sobrevida ($P=0.004$). Las probabilidades de recurrencia a 1 y 5 años fueron 14% en los pacientes con tumores dentro de los CM versus 28% en aquellos con tumores fuera de los CM ($P=0.063$). El análisis multivariado demostró que aumentan el riesgo de recurrencia tanto los tumores pobremente diferenciados ($P=0.001$) como la invasión microvascular ($P=0.001$).

Los autores concluyen que la expansión hasta 3 nódulos, cada uno de hasta 5 cm, y la carga tumoral ≤ 10 cm no resultó en la reducción de la sobrevida en comparación con los pacientes que tenían tumores dentro de los CM.

Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center

Criterios extendidos de la indicación de trasplante hepático con donante vivo para el carcinoma hepatocelular en un centro de gran volumen

Lee S-G, Hwang S, Moon D-B, Ahn C-S, Kim K-H, Sung K-B, Ko G-Y, Park K-M, Ha T-Y, Song G-W. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.

La aplicación de los CM y UCSF al DV han resultado en una sobrevida similar a la de aquellos TH realizados con donantes cadavéricos. Los criterios actuales para indicar un TH con DV a pacientes con CHC tienen un gran poder pronóstico, pero su poder discriminatorio para aquellos pacientes que no cumplen estos criterios es insuficiente debi-

do a que un número moderado de ellos que no cumplen dichos criterios sobreviven más de lo esperado. Un DV no es una fuente pública de órganos, sino que está dirigido a ciertos receptores con CHC avanzado. Es esencial mejorar las tasas de sobrevida del receptor mediante la exclusión del DV en aquellos pacientes con alto riesgo. Sobre la experiencia de un centro (*Asian Medical Center*, Seúl, Corea) con 221 pacientes con CHC que recibieron un DV, los autores han modificado los criterios de indicación para DV, pudiendo de esta manera expandir la selección de receptores sin aumentar la recurrencia del CHC post-TH. Estos criterios extendidos, basados en la patología del explante, fueron el diámetro máximo del tumor (5 cm), el número de tumores,⁶ y la ausencia de invasión vascular. Cumplían estos criterios 186 pacientes (84,2%), 10% y 5,5% más que aquellos que cumplían los CM y los criterios de UCSF, respectivamente. Las tasas de sobrevida global a los 5 años fueron 76% y 44,5% en los pacientes dentro y fuera de los CM, respectivamente; 75,9% y 36,4% dentro y fuera de los criterios de UCSF, respectivamente; y 76,3% y 18,9% dentro y fuera de los criterios extendidos de los autores, respectivamente. Aunque estos 3 criterios tuvieron similar poder pronóstico, los criterios extendidos tuvieron el mayor poder discriminatorio. Por consiguiente, estos criterios extendidos para elegir pacientes con CHC para DV amplían las indicaciones y pueden identificar pacientes que se beneficiarán con el DV de manera más precisa.

Comentario

El tratamiento del CHC ha evolucionado en las últimas décadas. El primer intento de TH en un paciente con CHC con "criterios extendidos" fue realizado por Thomas Starzl a fines de la década del sesenta, con malos resultados. A partir de entonces dicha indicación fue desalentada y recién en 1993, cuando Bismuth y col publicaron un estudio retrospectivo y comparativo de resección hepática versus TH en pacientes con CHC mostrando que el trasplante presentaba una menor tasa de recurrencia, fue que el TH resurgió como una posibilidad para estos pacientes.⁹

Posteriormente, Mazzaferro y col publicaron lo que hoy conocemos como CM.³ Las variables analizadas (tamaño y número de tumores) han demos-

trado ser las únicas variables independientes que pueden predecir la sobrevida del paciente y la recurrencia del tumor. Dichos resultados han sido confirmados alrededor del mundo y adoptados por numerosos países para la distribución de órganos.

La aparición de diversas publicaciones que intentan mostrar buenos resultados excediendo los CM trae aparejado el análisis de un tema no menor como es la dificultad actual en la procuración de órganos. Dicho aumento en los requerimientos de injertos podría representar un desafío mayor debido a la escasez de recursos. Por otro lado, no ofrecerle un TH a pacientes con potencial buen pronóstico es un problema no solo médico, sino ético.

La falta de consenso en la indicación mediante criterios extendidos ha resultado en una práctica clínica heterogénea con algunas indicaciones similares a las de los criterios convencionales y otras mucho más arriesgadas.

En el contexto actual, más que debatir si los criterios extendidos son mejores o peores que los CM, la pregunta fundamental a responder es si estos criterios extendidos pueden resultar en una sobrevida aceptable que justifique el uso de una fuente escasa.

Referencias

1. Pankin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
2. Kew MC. Hepatic tumors and cyst. In: Feldmen M, Sleisenger MH, Schrschmidt BF, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathology/Diagnosis/Management*, Vol. 1. 6th ed, Philadelphia, PA: W.B.Saunders; 1998.p.1364-1367.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti E, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
4. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
5. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-2596.
6. Yao FY. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: down-staging with a view to liver transplantation -yes. *Semin Liver Dis* 2006;26:239-247.

7. Llovet JM, Schwartz M, Fuster J, Bruix J. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: not yet there. *Semin Liver Dis* 2006;26:248-253.
8. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam LD, Shah S, Lancaster J, Grant DR, Greig PD, Shapiro AM, Kneteman NM. TTV predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1107-1115.
9. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-151.