

## Trasplante de donante vivo en el paciente con hepatocarcinoma

J. Fuster, R. Charco, C. Fondevila, J.M. Llovet, J. Ferrer, D. Calatayud, J. Bruix y J.C. García-Valdecasas

Unidad de Trasplante Hepático. Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular es el quinto tumor maligno más frecuente en el mundo, con casi medio millón de nuevos casos anuales<sup>1</sup>. La incidencia de este tipo de tumor se ha incrementado tanto en Estados Unidos como en Europa y es la principal causa de muerte entre la población de pacientes cirróticos<sup>2,3</sup>. En el pronóstico de este tumor interviene una serie de variables derivadas del estadio tumoral, el grado de afección de la función hepática, el estado general del paciente y la eficacia del tratamiento planteado.

Se han sugerido numerosos esquemas de tratamiento y clasificaciones, pero la que parece reunir más adeptos<sup>4</sup> es la clasificación BCLC<sup>5</sup>, en la que se unen de una forma práctica la estrategia de tratamiento en función del estadio tumoral y la función hepática. Siguiendo esta clasificación, se puede diagnosticar aproximadamente un 40% de los casos en el estadio inicial y se les puede ofrecer un tratamiento radical con una probabilidad de supervivencia a los 5 años que oscila en el 50-70%.

Entre los tratamientos radicales se incluyen la resección hepática, el trasplante hepático procedente tanto de cadáver como de donante vivo y las opciones de tratamiento percutáneo como la radiofrecuencia y la inyección intratumoral de alcohol<sup>3</sup>.

Antes de entrar en consideraciones, es necesario precisar la historia natural de este tipo de pacientes. Recientemente nuestro grupo ha podido analizar la supervivencia en un grupo de pacientes, perteneciente a un estadio intermedio, en los que no se realizó tratamiento<sup>6</sup>. Son pacientes que no fueron tratados debido a que pertenecían por aleatorización al grupo de «no tratamiento» de 2 estudios controlados y aleatorizados. La probabilidad global de supervivencia de este grupo de pacientes fue del 54, el 40 y

el 28% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. Estos resultados no sólo son importantes para establecer el pronóstico de los pacientes con hepatocarcinoma, sino también para valorar la eficacia de los tratamientos realizados con finalidad curativa o paliativa. En este sentido, los tratamientos que se ofrezcan a estos pacientes deben obtener obligatoriamente una supervivencia superior a la que se ha expuesto, o cabe calificar la selección de los pacientes como inadecuada.

### TRASPLANTE HEPÁTICO Y HEPATOCARCINOMA

Desde hace años, la indicación de trasplante hepático como tratamiento del hepatocarcinoma está bien establecida<sup>7</sup>. Utilizando criterios selectivos óptimos, conocidos como los criterios de Milán<sup>8</sup>, se consigue en muchos casos supervivencias a 5 años superiores al 70%, con una probabilidad de recidiva que está alrededor del 15%. El único problema en estos casos es el período en lista de espera, que puede condicionar los resultados cuando se analizan los datos en función de la intención de tratamiento<sup>9</sup>. La necesidad de obtener un óptimo beneficio a partir del número limitado de donantes ha hecho que durante los últimos años se mantuvieran inalterables los estrictos criterios de selección, priorizando a los pacientes con hepatocarcinoma no avanzado, en los que se espera una mayor probabilidad de supervivencia tras el trasplante.

Sin embargo, y a pesar del exhaustivo estudio preoperatorio, en un porcentaje no desdeñable de casos, que puede llegar hasta el 40%, se exceden los criterios de Milán en el momento del trasplante. Este hecho, consecuencia de la dilación en la lista de espera, no es un dato determinante que empeore los resultados desde el punto de vista de la supervivencia ni de la recidiva<sup>7</sup>.

Por otra parte, diferentes grupos han analizado recientemente los resultados del trasplante en casos de hepatocarcinoma avanzado<sup>10,11</sup>. Si bien se debe matizar que el estudio de Yao<sup>11</sup> se basa en criterios patológicos obtenidos del explante hepático, los resultados demuestran una supervivencia a 5 años de alrededor del 50%. Es decir, que un estadio patológico avanzado no significa inequívoca-

Correspondencia: Dr. J.C. García-Valdecasas.  
Unidad de Trasplante Hepático. Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática.  
Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jcvalde@clinic.ub.es

mente un pronóstico infausto. Sin embargo, la rigurosidad en la selección hace que un grupo de pacientes con hepatocarcinoma discretamente avanzado, en los que el trasplante puede ofrecer una supervivencia aceptable sin llegar a la que se obtiene en estadios iniciales, sea definitivamente excluido de esta opción de tratamiento.

Estas connotaciones constituyen la base racional para entender que se podría extender las indicaciones del trasplante hepático para hepatocarcinoma. Sin embargo, hay que considerar que la ampliación de criterios para trasplante en el caso del hepatocarcinoma, al tener la enfermedad tan alta incidencia, podría incrementar de manera desmesurada el número de trasplantes con esta indicación, en detrimento de otros pacientes. Es decir que, paralelamente a la ampliación de criterios, debería ampliarse el *pool* de donantes.

El mejor método para reducir la caída de los pacientes en lista de espera para trasplante es la expansión del número de donantes potenciales. Las opciones para incrementar el *pool* de donantes pasan por utilizar los denominados órganos marginales, ya sea hígados con esteatosis o donantes de edad avanzada, hígados procedentes de donantes con virus C o hígados de donantes a corazón parado. Por otro lado, existen posibilidades de realizar una bipartición hepática en la que se ofrece la posibilidad de repartir un órgano entre 2 pacientes, realizar trasplante dominó, en el que el donante y a la vez paciente es portador de una enfermedad metabólica y, por último, realizar el trasplante a partir de un donante vivo.

Es evidente que la posibilidad de realizar el trasplante procedente de un donante vivo es de gran importancia para los pacientes con hepatocarcinoma, ya que en muchos casos es la única solución para listas de espera largas. Incluso puede ser útil en los casos en que no se cumplen los estrictos criterios de selección para trasplante de cadáver. La base racional para estos casos, como ya hemos mencionado, estriba en que ciertos pacientes, hasta un 40%, sufren progresión de la enfermedad en lista de espera, sin llegar a ser excluyente, ya que no hay invasión vascular ni enfermedad a distancia. En estos casos el trasplante consigue supervivencias del 50% a los 5 años, con una tasa de recidiva de alrededor del 30%<sup>7</sup>. Se considera pues que, a pesar de no ser los mejores candidatos, la supervivencia y la recidiva que se consiguen no son inaceptables.

### EXPANSIÓN DE LOS CRITERIOS PARA TRASPLANTE EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

Con el paso del tiempo, el trasplante hepático ha sido víctima de su propio éxito. El incremento del número de candidatos, sin llevar aparejado un incremento proporcional de donantes, ha condicionado largos períodos de lista de espera. Un período de 6 meses en lista de espera se asocia con un 20% de exclusión de pacientes pendientes de trasplante<sup>9</sup>. La exclusión en la lista de espera se produce en la mayoría de los casos por progresión de la enfermedad tumoral, lo que en último término se correlaciona con un más agresivo comportamiento biológico del tumor. Es importante resaltar que hay 2 aspectos relevantes

que son básicos para identificar los tumores con un comportamiento agresivo. En primer lugar está la diferenciación tumoral. Cillo et al<sup>12</sup>, en un reciente trabajo, llaman la atención sobre la necesidad de identificar los tumores con riesgo de recidiva bajo, ya que se han conseguido buenos resultados tras el trasplante en pacientes con tumores únicos bien diferenciados, a pesar de exceder los criterios de Milán. En estos casos se consiguieron supervivencias del 75% a los 5 años, con baja incidencia de recidiva.

En segundo lugar, es importante establecer los criterios pronósticos de exclusión en la lista de espera, puesto que este factor se ha demostrado como el único determinante en la supervivencia de los pacientes<sup>13</sup>. El análisis de los pacientes en lista de espera ha permitido demostrar que los factores directamente implicados en la exclusión debido a la progresión de la enfermedad son: un tumor mayor de 3 cm de diámetro, una cifra basal de alfafetoproteína superior a 200 ng/ml, la ausencia de respuesta al tratamiento y que el tumor doble el tamaño dentro de un período de 6 meses.

Es evidente que los pacientes con criterios de agresividad tumoral configuran un grupo en el que acelerar la realización del trasplante es de capital importancia para asegurar su supervivencia.

El refinamiento en la identificación de factores de riesgo y el hecho de que los pacientes que han sido trasplantados más allá de los límites convencionales consiguen supervivencias superiores al 50% a los 5 años han condicionado que en los últimos años se cuestionaran esos criterios y se haya propuesto indicaciones extendidas para el trasplante hepático por hepatocarcinoma<sup>10-12</sup>.

El análisis meditado de estas propuestas exige tener en cuenta 3 consideraciones<sup>14</sup>:

1. Es importante definir si la expansión de los criterios se realiza con base en los estudios radiológicos preoperatorios o en los hallazgos patológicos del explante hepático.
2. Si se introduce en la lista de espera a los pacientes con un estadio más avanzado, es probable que las exclusiones en lista por progresión tumoral se incrementen.
3. Es necesario analizar por separado los resultados obtenidos con el trasplante cadavérico y con el trasplante de donante vivo.

### TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO Y HEPATOCARCINOMA

La aceptación del trasplante hepático procedente de donante vivo como una opción de tratamiento en hepatopatías terminales ofrece la posibilidad de constituirse en una alternativa en casos de hepatocarcinoma que no cumplan los criterios estrictos convencionales para trasplante procedente de cadáver. Si existen casos en que, a pesar de exceder los criterios de Milán, se consiguen supervivencias de alrededor del 50% a los 5 años, por qué no presuponer que en casos de hepatocarcinoma avanzado el trasplante inmediato, sin lista de espera, que ofrece el donante vivo pueda conseguir supervivencias similares.

La supervivencia esperada con el trasplante de donante vivo se ha calculado en modelos matemáticos<sup>15</sup>. Los resultados en términos de supervivencia esperada varían en función de la lista de espera, de la probabilidad de exclusión de la lista debido a la progresión de la enfermedad y de los resultados que ofrezca el grupo quirúrgico. En listas de espera que superen los 6 meses, suponiendo una supervivencia del 70% tras el trasplante procedente de cadáver, el trasplante de donante vivo ofrece una ganancia de la expectativa de vida que oscila entre 10 meses y 1,8 años. Cuanto mayor sea la expectativa de vida que se obtiene con el trasplante cadavérico, mayor será la diferencia a favor del trasplante de donante vivo, gracias a que en este último supuesto el trasplante se realiza sin demora. En términos de coste-efectividad, se considera que el trasplante de donante vivo sólo debe realizarse cuando el período en lista de espera es superior a 6 meses.

La aceptación del trasplante de donante vivo como tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma abre nuevas expectativas. Sin embargo, su introducción en la práctica clínica debe ser matizada en función de una serie de consideraciones, como: la necesidad de tener un grupo quirúrgico de cirujanos hepáticos con amplia experiencia, la mayor morbilidad postoperatoria con relación a la vía biliar, el innegable riesgo al que se somete al donante y la baja aplicabilidad del procedimiento<sup>16-18</sup>.

A pesar de todo, es lícito presumir, en función de los resultados de que se dispone, que el trasplante cadavérico y el donante vivo son comparables, y ésta es la base racional para proponer el donante vivo en pacientes con hepatocarcinoma en espera de un donante cadáver. Los principales impedimentos que pueden ensombrecer los resultados con el trasplante de donante vivo son, por un lado, la recidiva de la infección por el virus C<sup>19</sup>, que algunos estudios han considerado más agresiva y precoz que con el trasplante convencional y, por otro, la recidiva tumoral. La mayoría de los estudios determinan que el mejor predictor de la aparición de recidiva es la invasión vascular<sup>20</sup>.

La mayoría de las series que comunican resultados con trasplante de donante vivo en pacientes con hepatocarcinoma lo hacen con períodos de seguimiento cortos<sup>21-23</sup>. En pacientes con criterios expandidos, se ha comunicado una supervivencia a los 3 años que se sitúa sobre el 60%, con una probabilidad de recidiva del 15-20%.

En nuestra unidad hemos diseñado un estudio piloto con criterios expandidos<sup>3</sup>. Los criterios para la inclusión de los pacientes son los siguientes:

*1. Tumor único de hasta 7 cm de diámetro.* Recientemente se ha podido comprobar que el tamaño de 7 cm de diámetro marca de manera decisiva la probabilidad de supervivencia<sup>10</sup>. La supervivencia libre de recidiva fue del 55% en los pacientes con tumores entre 5 y 7 cm, mientras que en tumores mayores de 7 cm fue del 34%. El poder predictivo que se había imputado al tamaño, sobre todo en tumores mayores de 5 cm, podía ser consecuencia de su frecuente asociación con la invasión vascular y/o la pre-

sencia de satelitosis, no detectadas previamente por técnicas de imagen. Es posible que la utilización de técnicas de imagen de última generación pueda minimizar o descartar estos factores desfavorables, antes de definir un tumor como único<sup>24</sup>.

*2. Multinodular con 3 nódulos menores de 5 cm o 5 nódulos menores de 3 cm.* El número de tumores se ha descrito como variable pronóstica. Aunque los datos pueden ser heterogéneos, se han comunicado resultados satisfactorios a pesar de que en un número no despreciable de casos se había encontrado multinodularidad inesperada en el explante hepático<sup>9</sup>.

*3. Respuesta a cualquier tipo de tratamiento que consiga criterios de trasplante convencional mantenidos por un período de 6 meses.* Durante el período de lista de espera en muchos centros, entre los que se encuentra el nuestro, se realizan tratamientos antitumorales. La quimioembolización, la inyección intratumoral de etanol y, más recientemente, la radiofrecuencia se utilizan como medios para frenar la progresión tumoral y evitar en último término la exclusión de la lista de espera. Este tratamiento podría hacer asequible el trasplante de donante vivo a pacientes que en la actualidad no se considera candidatos al trasplante convencional.

Este estudio piloto propone el trasplante de donante vivo como una alternativa razonable para los pacientes con hepatocarcinoma que presentan una probabilidad de recidiva y supervivencia intermedia tras el trasplante convencional. En nuestra unidad estos pacientes están excluidos del programa de trasplante y reciben tratamientos locorreccionales o sistémicos en el marco de ensayos clínicos<sup>3,25</sup>. Estimamos que los pacientes incluidos en este estudio pueden obtener una supervivencia a los 5 años entre el 40 y el 50%, con una probabilidad de recidiva de alrededor del 25%. Teniendo en cuenta los datos disponibles de su historia natural –independientemente de los tratamientos locorreccionales aplicados–, la probabilidad de supervivencia de estos pacientes a los 5 años es del 10-20%, todos ellos con enfermedad en progresión<sup>6</sup>. En este momento, y a pesar de que el número de pacientes es limitado, así como el período de seguimiento, los resultados que hemos obtenido son superponibles a los conseguidos en nuestro propio grupo con el trasplante cadavérico, con una probabilidad de supervivencia a los 3 años del 72%. Estos resultados se comparan favorablemente con los recientemente publicados en Estados Unidos<sup>26</sup>.

Pese a estos esperanzadores resultados, creemos que son necesarios un mayor número de casos y más tiempo de seguimiento para extraer conclusiones definitivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
2. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745-50.

3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:519-24.
4. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41:707-16.
5. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC classification. *Sem Liv Dis*. 1999;19:329-38.
6. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29:62-7.
7. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liv Dis*. 2005;25:181-200.
8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
9. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
10. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters. *Ann Surg*. 2002;235:533-9.
11. Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
12. Cillo U, Vitale A, Basanello M, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:150-9.
13. Llovet JM, Sala M, Fuster J, et al. Predictors of drop-out and survival of patients with hepatocellular carcinoma candidates for liver transplantation. *Hepatology*. 2003;38 Suppl 1:763A.
14. Roayaie S, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Is expansion of criteria justified? *Clin Liver Dis*. 2005;9:315-28.
15. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology*. 2001;33:1073-9.
16. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, et al. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med*. 2002;346:1074-82.
17. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:818-25.
18. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43: 104-9.
19. García-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology*. 2004;40:699-707.
20. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, et al. Vascular invasion and histopathology grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33:1080-6.
21. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma. Experience in Japan. *Ann Surg*. 2004;240:451-61.
22. Kahihara S, Kiuchi T, Ueda M. Living donor living transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2003;75: S37-40.
23. Gondolesi GE, Roayaie S, Muñoz L, et al. Adult living donor transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg*. 2004;239:142-9.
24. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38:1034-42.
25. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD practice guideline. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
26. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients. A report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg*. 2005;242:314-25.