

## Trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular. Validez de los criterios de Milán

V. Felipe, M. Varela, A. Forner y J. Bruix

Oncología Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. CIBERHD. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es actualmente la principal causa de muerte en los pacientes afectados de cirrosis hepática<sup>1</sup> y supone una de las principales indicaciones de trasplante hepático en nuestro medio<sup>2</sup>. Asimismo, es la única neoplasia sólida que puede ser tributaria de curación mediante trasplante del órgano afectado. En la época inicial del trasplante hepático, los pacientes afectados de CHC no subsidiario de resección quirúrgica presentaban un pésimo pronóstico a corto plazo y no disponían de un tratamiento alternativo eficaz. Por tal motivo, se planteó la posibilidad de realizar un trasplante hepático como opción terapéutica. La inclusión de pacientes con enfermedad avanzada determinó unos resultados subóptimos, con una tasa de recidiva inadmisibles que hizo cuestionar a algunos grupos de investigadores la indicación de trasplante hepático en estos pacientes.

La experiencia y los conocimientos acumulados durante años por los pioneros en trasplante permitieron sentar las bases para un uso racional de los órganos disponibles y evitar la indicación de un tratamiento quirúrgico altamente complejo, costoso e invasivo a pacientes que no se beneficiarían de él, consolidando esta opción como un tratamiento válido en la práctica clínica convencional.

La decisión de qué pacientes deben considerarse para trasplante hepático y dónde se deben establecer los límites para indicarlo ha de estar basada en estudios científicos sólidos, de manera que la política sanitaria se ajuste al concepto de medicina basada en la evidencia y no en ideas bien intencionadas con escasa base racional y dirigidas a casos anecdóticos. A continuación se exponen los datos que avalan la bondad de los criterios de Milán para seleccionar los candidatos para trasplante hepático, la escasa

entidad de los datos que apoyan expandir los criterios de selección si se contraponen a la información que se dispone en contra de esta propuesta, y la dificultad y las consecuencias que tendría intentar aplicar una expansión de los criterios en un momento en que el problema más acuciante es la falta de donaciones. El número de candidatos a trasplante excede largamente el número de órganos disponibles, la lista de espera no ha dejado de crecer y, paralelamente, ha aumentado la mortalidad en lista. Por tanto, cualquier decisión que implique aumentar el número de candidatos debe contemplar la población en su conjunto y no casos individuales.

### BASE RACIONAL PARA LA BONDAD DE LOS CRITERIOS DE MILÁN

La publicación de Mazzaferro et al en 1996 representa un punto de inflexión en la selección de candidatos<sup>3</sup>. Previamente, la realización de trasplante hepático en pacientes con un CHC avanzado determinaba unos pobres resultados en términos de tasa de recidiva y supervivencia, lo que determinó que muchos grupos cuestionaran la indicación de trasplante hepático. Sin embargo, la experiencia acumulada por grupos líderes en París, Londres, Berlín o Pittsburgh mostraba que los pacientes trasplantados por una hepatopatía terminal con CHC incidental en el explante presentaban una tasa de supervivencia similar a los pacientes sin CHC, lo que correlacionaba la recidiva y supervivencia postrasplante directamente con la carga tumoral. Con esta hipótesis inicial, su estudio demostró que si la selección se restringía a pacientes con tumores únicos de un tamaño  $\leq 5$  cm o con un máximo de 3 nódulos  $< 3$  cm, la supervivencia a los 5 años podía superar el 70% y ser indistinguible de la que pueden alcanzar los pacientes sin CHC.

La importancia del tamaño tiene su base racional en su estrecha relación con la probabilidad de invasión vascular. Se dispone de estudios antiguos y modernos en los que se constata que a partir de 2 cm de diámetro, la pre-

Correspondencia: Dr. Jordi Bruix  
Oncología Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: bruix@ub.edu

sencia de invasión vascular microscópica supera el 30-40%, y que a partir de 3 cm la mitad de pacientes presenta una invasión vascular macroscópica reconocible si se explora de manera intencionada. Por último, el porcentaje es casi universal cuando se superan los 5 cm<sup>4</sup>.

Es relevante distinguir entre invasión vascular macroscópica y microscópica. La invasión vascular macroscópica evidente se asocia con una recidiva neoplásica prácticamente universal. Por el contrario, la invasión microscópica registrada focalmente después de un estudio exhaustivo de la pieza quirúrgica, determina un riesgo de recidiva significativamente superior al de los tumores sin esta característica, pero no alcanza en absoluto a todos los pacientes. Dado que la invasión macroscópica evidente es fácilmente detectable si las técnicas de imagen se aplican adecuadamente, su detección debe considerarse una contraindicación absoluta de trasplante. Sin embargo, la invasión microscópica no es detectable por técnicas de imagen, por lo que la única forma de predecir su presencia es mediante su estrecha asociación con el tamaño de la lesión.

El segundo parámetro relevante para definir el riesgo de recidiva es la multifocalidad, que es un marcador clínico-radiológico de tumor avanzado, asociado frecuentemente a la invasión vascular. Por tanto, los tumores multifocales fácilmente identificables por su tamaño y vascularización se asocian con una elevada tasa de recidiva.

Como hemos señalado anteriormente, el tamaño, la multifocalidad y la invasión vascular no son parámetros independientes. La progresión del CHC conlleva un aumento de diámetro y una infiltración venosa con focos metastáticos alrededor (la invasión vascular y los satélites reflejan una diseminación local) o a distancia, lo que condiciona la multifocalidad. De hecho, la probabilidad de que un tumor progrese más allá de 5 cm y se mantenga como un tumor único o sin invasión vascular una vez explorado mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) es escasa. Los criterios de Milán aceptan la multifocalidad de manera muy limitada, de modo que se intenta capturar los tumores sincrónicos de pequeño tamaño aparecidos en el seno del hígado cirrótico y los tumores en que la diseminación es muy limitada y potencialmente confinada al hígado, por lo que el riesgo de recidiva neoplásica aumenta pero no alcanza unas cifras extremas.

Los focos tumorales debidos a la diseminación son fácilmente reconocibles por un patrón vascular caracterizado por una irrigación arterial intensa. No obstante, por debajo de 1 cm pueden observarse como focos de hipercaptación arterial inespecíficos y, por ello, su caracterización inequívoca es imposible. Al mismo tiempo, los focos tumorales debidos a una transformación sincrónica o metacrónica que se hallen en fase inicial (por debajo de 2 cm) raramente son hipervasculares y, por tanto, también son de muy difícil catalogación<sup>5</sup>. Los criterios de Milán se aplican registrando únicamente los focos con patrón inequívoco de malignidad, mientras que los catalogados como sospechosos no pueden contabilizarse a la hora de establecer el diagnóstico de extensión. Estas considera-

ciones explican la bondad de los criterios de Milán si se aplican adecuadamente, y son fundamentales para analizar las propuestas de expansión de criterio que se pueden formular y que se comentan a continuación.

## EXPANSIÓN DE CRITERIOS

La aplicación de los criterios de Milán se estableció para lograr restringir la indicación de trasplante hepático a pacientes con óptimos resultados. Aunque ello se ha conseguido satisfactoriamente, diversos autores sugieren que los límites deberían expandirse, puesto que algunos pacientes con extensión tumoral excesiva podrían presentar quizás buenos resultados. Asimismo, a pesar de aplicar los criterios de Milán, es relativamente frecuente que la extensión de la enfermedad se haya infravalorado y, a pesar de ello, los resultados no se deterioran significativamente y la supervivencia puede superar el 50% a los 5 años. Las preguntas que habría que contestar al respecto son: ¿cómo deberían evaluarse los nuevos criterios?, ¿las propuestas que se han generado han seguido la metodología adecuada?, ¿se dispone de una validación externa o hay datos contradictorios?

## Evaluación de nuevos criterios

La indicación de trasplante y el diagnóstico de extensión deben basarse en los hallazgos de las técnicas de imagen. El registro de estos datos debe efectuarse de forma prospectiva y el intervalo de tiempo entre imagen y trasplante debe ser lo más corto posible, preferiblemente menor de un mes. Obviamente, los datos deben registrarse antes del análisis del explante y sin conocimiento de sus resultados. Los criterios utilizados para registrar los hallazgos deben estar correctamente definidos de antemano. Sin duda, los criterios expandidos no deben incluir a los pacientes que cumplen los criterios de Milán; en caso contrario, se evaluarían los criterios de Milán en algunos pacientes incluidos con criterios expandidos y los resultados tendrían una difícil interpretación. Asimismo, debe correlacionarse la estadificación mediante técnicas de imagen con los resultados del seguimiento, el cual debe ser de duración suficiente en un número adecuado de casos. El análisis debe basarse en la supervivencia y en la probabilidad de recidiva. La supervivencia libre de CHC por sí sola no es un parámetro fiable, dado que puede modificarse por eventos no relacionados con la neoplasia.

## Metodología aplicada para proponer criterios expandidos

Lamentablemente, los criterios de expansión cumplen pocos o ninguno de los requisitos expuestos anteriormente. En la mayor parte de los casos se ha analizado meramente el resultado de los hallazgos de anatomía patológica. La correlación con las técnicas de imagen es con frecuencia

inexistente y, si se reporta, se ha efectuado de forma retrospectiva y sin criterios preestablecidos. Por último, es habitual que se unan en una única serie los pacientes que cumplen los criterios de Milán con los que corresponderían a criterios expandidos. Este último grupo es escaso y el seguimiento corto. En algunas propuestas no se menciona la supervivencia y se desconoce la duración del seguimiento.

A pesar de esta falta de rigor, la propuesta de Yao et al<sup>6</sup> se presenta como validada y algunos centros/países se disponen a adoptarla. Por ello, es necesario dedicarle una atención especial. Además de basarse en datos obtenidos del explante, de no ser una propuesta evaluada prospectivamente y de no describir en absoluto los criterios radiológicos, el número de casos es reducido, se desconoce cuántos pacientes han sido tratados previamente al trasplante y si dicho tratamiento durante el período de espera en lista (p. ej., con radiofrecuencia) se ha basado en imágenes poco valorables y, por tanto, es imposible establecer la fiabilidad de la evaluación de la carga tumoral. En el último encuentro de la AASLD en 2006 se constataron estas deficiencias y contradicciones inherentes al estudio de Yao et al, que en el resumen publicado se evitan poner de manifiesto.

Además de estas limitaciones, debe señalarse que la ampliación de criterios que se propone es mínima y, tal como se expone en sus trabajos, debería basarse en la correcta catalogación de nódulos infracentimétricos en el seno de un hígado cirrótico. Dado que estos nódulos diminutos no se pueden catalogar de forma fiable mediante radiología, basar una ampliación de criterios en definiciones no disponibles debe considerarse arriesgado, cuando no erróneo de buen principio.

Algunos autores proponen ampliar criterios y, al mismo tiempo, excluir a los pacientes en los que se registre una característica potencialmente relacionada con un peor pronóstico postrasplante. Los valores elevados de alfa-fetoproteína (AFP) se relacionan con una progresión de la enfermedad debida a la demora en lista de espera y una recidiva tras el trasplante. No obstante, contraindicar el trasplante en pacientes con unos valores elevados de AFP no se ha contemplado en ningún programa y no hay estudios que puedan sugerir el valor que debería utilizarse como corte.

Dado que hay una relación entre el grado de diferenciación y la prevalencia de invasión vascular microscópica, algunos autores proponen excluir a los pacientes en los que la punción del tumor demuestre la presencia de células con una pobre diferenciación<sup>7</sup>. Esta estrategia es poco fiable. El grado de diferenciación se pierde con la progresión tumoral y, por tanto, se puede correlacionar con el tamaño y la invasión vascular. No obstante, se sabe que los nódulos tumorales no poseen una diferenciación celular homogénea, sino que coexisten áreas de buena, moderada y pobre diferenciación<sup>8</sup>. Por tanto, la punción obtendría una muestra aleatoria, y basar la decisión en una herramienta no reproducible es desaconsejable. Además, su uso requeriría puncionar todos los nódulos, y ello no siempre es posible, debido a las contraindicaciones, el deterioro de la coagulación o la localización del tumor. Por

último, el riesgo de diseminación iatrogénica se podría ver incrementado.

### Validación de criterios

Los criterios de Milán se han validado repetidamente en diferentes centros, tanto en donante cadáver como en donante vivo. El cumplimiento de los criterios de Milán permite una supervivencia del 70% a los 5 años y exceder los límites implica un deterioro que fácilmente lleva a menos del 50% a los 5 años. Un estudio multicéntrico efectuado en Francia con criterios de imagen y datos del explante demuestra de manera inequívoca esta realidad<sup>9</sup>, y lo mismo ocurre cuando se analiza la base de datos de la UNOS o cualquier registro de trasplante con un número suficiente de pacientes trasplantados por CHC<sup>10</sup>. De hecho, en el artículo inicial donde se describen los criterios de Milán, se expone que los pacientes que exceden los criterios en el explante presentan una supervivencia inferior. Todos estos datos muestran que el número de estudios que validan los criterios de Milán y que evidencian el impacto negativo de expandir los límites superan ampliamente los estudios de signo contrario, y cualquier análisis de la evidencia indica que es deletéreo modificar la política actual.

### Expansión de candidatos, lista de espera y repercusiones según la intención de tratamiento

Como se ha comentado previamente, hay un gran déficit de donantes para los pacientes que cumplen los criterios actuales de trasplante hepático. Durante el tiempo de espera, la enfermedad puede progresar, y entre un 15 y un 25% de los pacientes con CHC en los que se indica un trasplante son excluidos cuando la demora supera los 9 meses<sup>2</sup>. Esta circunstancia reduce la aplicabilidad del trasplante y la supervivencia de según la intención de tratamiento. Por tanto, el problema actual no reside en cuántos más pacientes pueden beneficiarse del trasplante, sino cómo se distribuyen los escasos órganos disponibles de manera más efectiva.

Se puede argumentar que algunos de los candidatos no tumorales presentan una expectativa de vida inferior a la que tendrían los pacientes con criterio ampliado, pero lo sensato es mejorar los resultados en todas las entidades y no disminuir la exigencia de hacer el mejor uso posible de los órganos disponibles. Posiblemente, si hay pacientes con malas expectativas, se debería considerar su exclusión del programa, tal como ocurre actualmente en pacientes con CHC avanzado. Algunos autores argumentan que a los pacientes se les debe ofrecer la posibilidad de sobrevivir aunque sea por debajo del 50% a los 5 años y que no es ético excluirlos de la lista de espera por exceder los criterios de Milán. Este argumento es adecuado desde el punto de vista del paciente excluido, pero no si se considera la población en su conjunto. Al haber un número finito de órganos, la utilización de uno de ellos en un paciente in-

fraóptimo evita que se destine a un candidato adecuado y, por tanto, se hace un mal servicio a la sociedad.

En resumen, los criterios de Milán deben seguir siendo el instrumento para seleccionar a los pacientes con CHC que deben incluirse en lista para trasplante hepático. No se dispone de datos que demuestren la bondad de expandir los límites, sino que hay evidencias que demuestran que los resultados al exceder los criterios de Milán dan lugar a cifras de supervivencia a largo plazo que no pueden considerarse aceptables. Debido a la escasez de órganos para trasplante, el problema que se debe resolver es cómo distribuir los escasos órganos de que se dispone y trasladar el nivel de exigencia existente en los enfermos con CHC a las otras categorías de pacientes. De este modo, se rentabilizará al máximo la utilidad de los órganos y se evitará su uso indebido en los pacientes en quienes las expectativas de supervivencia no son las exigibles. Como en otras áreas de la medicina, las decisiones clínicas deben basarse en un análisis racional de la evidencia científica y no en impulsos aparentemente bienintencionados que, en realidad, resultan contraproducentes para el conjunto de los pacientes y la sociedad de la que forman parte.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS número 03/02).

Alejandro Forner es beneficiario de una Ayuda Predoctoral de Formación en Investigación por el Instituto de Salud Carlos III.

María Varela disfruta de una beca-contrato de la Fundación Científica de la Asociación Española de Ayuda contra el Cáncer.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10.
2. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:181-200.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
4. Nakashima T, Kojiro M. *Hepatocellular carcinoma*. Tokyo: Springer Verlag; 1987.
5. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, 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.
6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
7. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:150-9.
8. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005;25:133-42.
9. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, 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;12:1761-9.
10. Jatoi M, Puhl S, Thyagarajan V, Pelletier S, Magee J, Jeffery P, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the Milan criteria using the UNOS database. *Hepatology*. 2006;44:407A.