



Trasplante hepático y tumores

TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE *pág. 108* RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA *pág. 103* TRASPLANTE HEPÁTICO EN OTROS TUMORES *pág. 113*

Puntos clave

El trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma según los criterios de Milán (un nódulo menor de 5 cm o 2-3 nódulos menores de 3 cm) ofrece una baja incidencia de recidiva tumoral y una buena supervivencia.

En la última década, diversos estudios han propuesto la ampliación de los criterios de Milán, obteniendo buenos resultados.

Varios estudios señalan que los pacientes que superan los criterios de Milán y responden a los tratamientos locorregionales (*downstage*) pueden recibir un trasplante hepático con buenos resultados.

Posiblemente, los criterios de Milán podrían ampliarse, pero no existe evidencia científica suficiente para establecer unos nuevos límites.

Criterios de trasplante hepático en el hepatocarcinoma, ¿pueden ampliarse?

JOSÉ IGNACIO HERRERO SANTOS

Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra y Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Pamplona. Navarra. España.

La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma en nuestro país tienen una cirrosis hepática subyacente. Esto hace que tanto el pronóstico del paciente como las posibles alternativas terapéuticas dependan no sólo de la estadificación tumoral, sino también del grado de insuficiencia hepática o de la existencia de hipertensión portal¹. En este contexto, el trasplante hepático permite el tratamiento tanto de la enfermedad tumoral como de la cirrosis hepática subyacente.

Experiencia previa a los criterios de Milán

Hasta los años noventa, el único límite para el trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma era la presencia de metástasis a distancia. Por ello, los resultados de la mayoría de las series de trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma eran muy malos, con una elevada incidencia de recidiva tumoral y una baja supervivencia a largo plazo²⁻⁴. En 1991, el registro internacional de tumores de Cincinnati comunicó una supervivencia a los 5 años del trasplante del 18%⁵, y el registro europeo de trasplante hepático mostraba una supervivencia a los 2 años del 31%⁶.

Sin embargo, también se comprobó que los pacientes con hepatocarcinomas incidentales (no detectados antes del trasplante por medio de los estudios radiológicos) tenían una supervivencia a largo plazo comparable con la de los pacientes trasplantados por afección no tumoral^{5,7}. Esto hizo pensar que el trasplante hepático podría ser una opción válida para pacientes con un escaso número de lesiones tumorales de pequeño tamaño⁸.

Criterios de Milán

En 1996, el grupo del Dr. Mazzaferro publicó los resultados de una serie de 48 pacientes con hepatocarcinoma a los que se trasplantó, de acuerdo con unos criterios previamente establecidos: ausencia de invasión vascular o enfermedad tumoral a distancia y una única lesión tumoral que no excediera los 5 cm de diámetro o 2-3 lesiones tumorales menores de 3 cm⁹. La supervivencia actuarial a los 4 años de estos pacientes fue del 75% y el riesgo de recidiva tumoral fue del 8%. Además, se comprobó que los pacientes que superaban los criterios anteriormente mencionados en el análisis anatomopatológico de la pieza de hepatectomía tenían un mayor riesgo de recidiva tumoral y una supervivencia inferior.

Tras la publicación del artículo original de Mazzaferro, diversos grupos confirmaron los buenos resultados del grupo de Milán¹⁰. Por ello, los criterios de Milán son los límites más aceptados para el trasplante hepático, y diversas sociedades, como la Sociedad Española de Trasplante Hepático¹¹ y la Asociación Española para el Estudio del Hígado¹², se adhieren a estos criterios.

Criterios expandidos

La aplicación de los criterios de Milán se asocia a un bajo riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante, pero posibilita el acceso al trasplante hepático a un pequeño número de pacientes con hepatocarcinoma. En la última década, diversos autores han publicado los resultados del trasplante en pacientes que superan los criterios de Milán. Estos resultados, en las series publicadas, son comparables con los obtenidos cuan-

Lectura rápida



Hasta los años noventa no se establecieron límites para el trasplante en los pacientes con hepatocarcinoma.

Los criterios de Milán (un nódulo tumoral menor de 5 cm o 2-3 nódulos menores de 3 cm) seleccionan a pacientes con un bajo riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante hepático.

Los criterios de Milán son los más aceptados para seleccionar a pacientes con hepatocarcinoma como potenciales candidatos a trasplante hepático.

En la última década, distintos trabajos señalan que los criterios de Milán pueden ampliarse de forma moderada, manteniendo un bajo riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante. Los pacientes con hepatocarcinoma trasplantados según los criterios de la UCSF (un nódulo tumoral menor de 6,5 cm o 2-3 nódulos menores de 4,5 cm, si la suma de sus diámetros no excede 8 cm) tienen unos resultados comparables con los obtenidos usando los criterios de Milán.

Los pacientes trasplantados según los criterios CUN (un nódulo tumoral menor de 6 cm o 2-3 nódulos menores de 5 cm) también tienen una excelente supervivencia tras el trasplante.



do se utilizan los criterios de Milán. Sin ánimo de ser exhaustivos, se comentan a continuación algunos de los más importantes y se resumen en la tabla 1.

En 2001, Yao comunicó los resultados de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), en la que los límites para el acceso al trasplante fueron un nódulo tumoral de hasta 6,5 cm, o 2-3 nódulos menores de 4,5 cm si la suma de sus diámetros era menor de 8 cm¹³. Poco después comprobaron que la supervivencia de los pacientes que superaban los criterios de Milán, pero se mantenían dentro de los criterios UCSF, era igual que la de los pacientes que cumplían los criterios de Milán¹⁴.

También se obtuvieron resultados similares utilizando los límites de la Clínica Universidad de Navarra (CUN), en los que el límite para el trasplante se estableció en un nódulo único de hasta 6 cm o 2-3 nódulos de hasta 5 cm¹⁵. Utilizando estos criterios, los pacientes que cumplían los criterios de Milán tuvieron una supervivencia idéntica a la de los pacientes que superaban estos criterios, pero quedaban dentro de los criterios CUN¹⁶.

En 2009, Mazzaferro publicó los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se analiza la evolución tras el trasplante de más de 1.500 pacientes según los resultados del estadio tumoral obtenido tras el examen de la pieza de hepatectomía¹⁷. Los autores com-

prueban que la supervivencia a los 5 años del trasplante disminuye de forma progresiva al aumentar el número de nódulos tumorales y su tamaño. La existencia de invasión vascular es otro factor determinante en el riesgo de recidiva tumoral. En el mismo trabajo proponen el uso de los criterios *up-to-seven* (la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral de mayor tamaño es menor o igual que 7). Seleccionando únicamente a los pacientes sin invasión vascular microscópica, los pacientes que cumplen los criterios de Milán tienen una supervivencia idéntica a la de los pacientes que los superan, pero quedan dentro de los nuevos criterios *up-to-seven*.

Ha habido otras propuestas de expansión de los límites de trasplante en los pacientes con hepatocarcinoma¹⁸⁻³⁰. La mayoría de ellas basan los límites en el número y el tamaño de los nódulos tumorales. Sin embargo, algunos autores, además de prestar atención a la masa tumoral, han propuesto límites según los valores de los marcadores tumorales, como la alfafetoproteína mayor de 400 UI/ml o la desgamma-carboxi-protrombina mayor de 400 mAU/ml^{19,23,28,29}. Una elevación importante de estos marcadores se asocia a una mayor incidencia de invasión vascular y a una peor diferenciación histológica²⁹, que son dos importantísimos factores de riesgo de recidiva tumoral.

Tabla 1. Propuestas de ampliación de los criterios de trasplante hepático

Autor	Año	Referencia	Criterios, N.º/tamaño	P/R	Rx/AP	N.º > Milán	SPV 5 años	Recidiva
Yao	2007	14	1 < 6,5 cm 2-3 < 4,5 cm Suma < 8 cm	P	Rx	38		6,4%
Herrero	2008	16	1 < 6 cm 2-3 < 5 cm	P	Rx	26	73%	8%
Silva	2008	25	1-3 < 5 cm Suma < 10 cm	R	Rx	26	68%	28%
Mazzaferro	2009	17	<i>Up-to-seven</i> . Sin invasión microvascular	R	AP	283	71%	
Zheng	2008	23	Suma < 8 cm Suma > 8 cm + AP I o II + AFP < 400	R	AP	26	55%	
Lee	2008	24	1-5 < 5 cm	R	AP	22	80%	9%
Toso	2008	26	Volumen tumoral < 115 ml	R	Rx	94	≈ 70%	12%
Muscari	2009	27	< 5; < 5 cm	R	Rx	20	80%	3%
Fujiki	2009	29	< 10; < 5 cm; DCP < 400 mAU/ml	R	Rx	28	81%	4%

AP: criterio anatomopatológico; DCP: desgamma-carboxi-protrombina; P: prospectivo; R: retrospectivo; Rx: criterio radiológico; *up-to-seven*: número de nódulos tumorales + diámetro en centímetros del nódulo de mayor tamaño ≤ 7.

Los trabajos que proponen superar los límites de Milán tienen algunos puntos débiles: el pequeño número de pacientes incluido en los estudios (aunque no debe olvidarse que el artículo de Mazzaferro en el que se fundamentan los criterios de Milán incluyó únicamente a 48 pacientes) y el carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios, de forma que muchos de ellos se basan en la estadificación patológica para definir los límites del trasplante. Incluso el estudio en que se basa la propuesta de los nuevos criterios *up-to-seven* compara los resultados de los pacientes en los que en la pieza de hepatectomía se cumplen los criterios de Milán o *up-to-seven*, tras descartar a los pacientes en los que se observó invasión vascular microscópica (dato que sólo puede obtenerse tras el trasplante). También debe tenerse en cuenta que los estudios radiológicos subestiman con frecuencia la carga tumoral¹⁵. Por ello, es difícil alcanzar un consenso acerca de la expansión de los criterios de trasplante en el hepatocarcinoma.

Trasplante tras respuesta al tratamiento (*downstaging*)

El tratamiento locorregional del hepatocarcinoma, fundamentalmente mediante quimioembolización o radioembolización, puede conseguir una respuesta de la enfermedad tumoral. De esta forma, algunos pacientes con una carga tumoral que supera los límites aceptados para el trasplante pueden disminuir su carga tumoral (*downstaging*) hasta alcanzarlos. En estos casos, tras un periodo de espera, podría considerarse la posibilidad del trasplante hepático. Esta estrategia permite seleccionar a pacientes con tumores con un comportamiento biológico menos agresivo³⁰.

Hasta el momento, se han publicado varias series en las que se analiza la respuesta al tratamiento y la supervivencia tras el trasplante³¹⁻³⁷. En la mayoría de las series, la supervivencia de los pacientes trasplantados tras la respuesta al tratamiento locorregional es comparable con la de los pacientes que cumplen los criterios de Milán sin tratamiento previo. De todas formas, el pequeño número de series, su pequeño tamaño y su heterogeneidad (los criterios de inclusión son distintos y en alguna de ellas no se plantean criterios de selección para iniciar el tratamiento) no permiten que haya evidencia suficiente como para generalizar el trasplante tras *downstaging*.

Conclusiones

Existen evidencias de que los límites actuales para el trasplante hepático (criterios de Milán) pueden sobrepasarse, ya sea trasplantando a pacientes que superan ligeramente estos límites o trasplantando a pacientes que sobrepasaban esos límites, pero han respondido al tratamiento locorregional (*downstaging*). Probablemente, la inclusión de parámetros biológicos que permitan estimar la agresividad del tumor³⁸ servirá en el futuro para hacer una mejor selección de los pacientes candidatos a trasplante.

La expansión de los criterios de trasplante tiene como contrapartida un aumento de los potenciales candidatos a trasplante, lo que podría ocasionar un aumento de la mortalidad y/o de la progresión tumoral en lista de espera. De esta forma, quedan en contraposición el beneficio personal y el beneficio general, ya que un aumento de la mortalidad en lista de espera causaría una menor supervivencia por intención de tratamiento. El trasplante de donante vivo podría paliar este problema, en parte.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HBP (Oxford). 2005;7:37-41.
2. Iwatsuki S, Klintmalm GBG, Starzl T. Total hepatectomy and liver replacement (orthotopic liver transplantation) for primary hepatic malignancy. World J Surg. 1982;6:81-5.
3. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. Ann Surg. 1988;207:373-9.
4. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. Ann Surg. 1989;209:88-98.
5. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery. 1991;110:726-35.
6. ● Bismuth H, Castaign D, Ericzon BG, Otte JB, Rolles K, Ringe B, et al. Hepatic transplantation in Europe. First report of the European Liver Transplant Registry. Lancet. 1987;2:674-6.
7. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl T. Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg. 1985;202:401-7.
8. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaign D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Ann Surg. 1993;218:145-51.
9. ●● Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334:693-9.
10. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke G, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic findings determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology. 2001;33:1080-6.
11. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Gastroenterol Hepatol. 2008;31:82-91.
12. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc). 2009;132:272-87.
13. ● Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Lectura rápida



Además del número y el tamaño de las lesiones tumorales, los valores de alfafetoproteína mayores de 400 UI/dl, u otros marcadores de una biología tumoral más agresiva, podrían ser útiles para seleccionar a los pacientes candidatos a trasplante.

No existe evidencia científica suficiente para proponer unos límites concretos para el trasplante hepático, más allá de los criterios de Milán.

Algunos estudios señalan que, en los pacientes que rebasan los criterios de Milán, una buena respuesta a los tratamientos locorregionales (*downstage*), el trasplante hepático tiene unos buenos resultados. La evidencia científica a favor del trasplante tras *downstaging* es aún débil.

A la hora de plantear la ampliación de los límites para el trasplante hepático, debe tenerse en cuenta la repercusión que tendría un aumento del número de pacientes en lista de espera.



Bibliografía recomendada

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.

Estudio en el que se fundamentan los criterios de Milán para la selección de pacientes con hepatocarcinoma como candidatos a trasplante hepático.

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.

Es el primer estudio en el que se comunican los resultados del trasplante hepático según los criterios de la UCSF que amplían los criterios de Milán. Cuando el estudio anatomopatológico del hígado rebasa los criterios UCSF, el riesgo de recidiva tumoral aumenta de forma significativa.

Herrero JJ, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl.* 2008;14:272-8.

Estudio español en el que se propone una ampliación de los límites de trasplante para pacientes con hepatocarcinoma. Es uno de los pocos estudios prospectivos sobre la ampliación de criterios de trasplante.

Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.

Estudio multicéntrico basado en los resultados anatomopatológicos de más de 1.500 pacientes. Se propone el criterio up-to-seven (suma del número de nódulos tumorales + centímetros del mayor de ellos ≤ 7).

noma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-403.

14. 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;7:2587-96.
15. Herrero JJ, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2001;7:631-6.
16. ● Herrero JJ, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl.* 2008;14:272-8.
17. ● Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.
18. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:391-9.
19. Kwon CH, Kim DJ, Han YS, Park JB, Choi GS, Kim SJ, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? *Dig Dis.* 2007;25:313-9.
20. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25:299-302.
21. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Aishima S, Terashi T, et al. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2007;83:893-9.
22. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25:310-2.
23. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation.* 2008;85:1726-32.
24. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl.* 2008;14:935-45.
25. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andujar R, Pareja E, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:1449-60.
26. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:1107-15.
27. Muscari F, Foppa B, Kamar N, Peron JM, Selves J, Suc B. Liberal selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2009;96:785-91.
28. ● Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.* 2009;49:832-8.
29. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2009;9:2362-71.
30. Millonig G, Graziadei I, Freund M, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:272-9.
31. Chapman WC, Doyle MBM, Stuart JE, Vachhrajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617-25.
32. ● Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48:819-27.
33. Ravaoli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Virelli M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:2547-57.
34. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9:1920-8.
35. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:415-23.
36. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1158-68.
37. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Liver Transpl.* 2010;16:289-99.
38. Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol.* 2008;49:581-8.