



Trasplante hepático y tumores

CRITERIOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA, ¿PUEDEN AMPLIARSE? *pág. 99*
 RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA *pág. 103* TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE *pág. 108*

Puntos clave

Las neoplasias benignas hepáticas, como el adenoma y el hemangioma, representan una indicación excepcional de trasplante hepático. Sólo se usa en pacientes con tumores no resecables y sintomáticos por tamaño, riesgo de malignidad u otras complicaciones.

Los progresos en la estadificación tumoral y las novedades en inmunosupresión y en la quimioterapia han llevado a replantear el TH en el tratamiento de algunos tumores malignos primarios diferentes del hepatocarcinoma y de tumores metastásicos.

Las indicaciones de trasplante hepático más aceptadas para tumores diferentes del hepatocarcinoma son el hemangioendotelioma epiteloide, el colangiocarcinoma hilar no resecable, asociando siempre tratamiento neoadyuvante, y las metástasis de tumores neuroendocrinos.

El colangiocarcinoma intrahepático y los sarcomas se consideran actualmente una contraindicación para el TH.

Recientemente, algunos grupos de TH están tratando de demostrar la utilidad del TH en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal no resecables y muy seleccionados.

Trasplante hepático en otros tumores

EMILIO RAMOS RUBIO Y LAURA LLADÓ GARRIGA

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Unidad de Cirugía Hepática. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los progresos realizados en las técnicas de estadificación, en inmunosupresión y en los tratamientos quimioterápicos han llevado a replantear la indicación de trasplante hepático (TH) en pacientes con tumores primarios o metastásicos diferentes del hepatocarcinoma. Aun así, esta indicación de TH es poco frecuente. En la última memoria del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (1984-2009)¹ se incluyen 86 casos con tumores benignos y 209 con tumores malignos distintos del hepatocarcinoma. Ello representa el 1,89% de los 15.571 pacientes que constituyen el registro. En el European Liver Transplant Registry (ELTR)², entre los casi 75.000 pacientes trasplantados entre 1968 y 2009, 982 tenían tumores benignos o enfermedad poliquística hepática y 1.625, tumores malignos distintos del hepatocarcinoma.

Tumores benignos

El TH está indicado^{3,4} cuando no es posible la resección, pero el paciente necesita tratamiento por diversos motivos: gran volumen tumoral, diagnóstico incierto, alto riesgo de transformación maligna o asociación con enfermedades metabólicas o con síndromes como el de Kasabach-Merritt^{5,6}. La enfermedad poliquística, la hiperplasia nodular focal, la hiperplasia nodular regenerativa⁷, el hamartoma mesenquimal y la linfangiomatosis hepática⁸ no son verdaderas neoplasias, pero algunos registros las catalogan como tumores benignos (tabla 1). Entre las verdaderas neoplasias, el adenoma (fig. 1) y el hemangioma (fig. 2) son las indicaciones más frecuentes (tabla 2). En el caso de los adenomas hepáticos, el trasplante está indicado para el tratamiento de tumores gigantes por el riesgo de hemorragia o degeneración maligna o cuando se asocian a glucogenosis tipo I o IV⁹. El hemangioma cavernoso hepático es un tumor

muy frecuente cuyas complicaciones son excepcionales. La cirugía sólo se indica para el tratamiento de tumores sintomáticos por un gran volumen tumoral o por el llamado síndrome de Kasabach-Merritt (coagulación intravascular dentro del tumor con consumo de plaquetas).

Tumores malignos primarios

La lista de tumores malignos primarios del hígado, diferentes del hepatocarcinoma, para los que existe alguna experiencia con el TH es corta (tabla 3).

Hemangioendotelioma epiteloide

Es una neoplasia de origen vascular con un grado bajo o intermedio de malignidad y un pronóstico impredecible. Según la experiencia del ELTR¹⁰, la supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 93, el 83 y el 72%. La enfermedad extrahepática y la invasión ganglionar no deben considerarse contraindicaciones para el trasplante¹¹, de ma-

Tabla 1. Tumores benignos hepáticos en los que se ha indicado trasplante. Varias de estas lesiones no son neoplasias, pero en algunos registros se catalogan como tumores

Adenoma hepático
Adenomatosi s hepática
Hemangioma hepático
Poliquistosis hepática
Hiperplasia nodular focal
Hiperplasia nodular regenerativa
Hamartoma mesenquimal
Linfangiomatosis hepática

Lectura rápida



Los tumores hepáticos benignos representan una indicación excepcional de trasplante hepático (TH) (5/1.000 en el Registro Español).

Los progresos en la estadificación tumoral, en la inmunosupresión y la quimioterapia han llevado a replantear el TH en el tratamiento de algunos tumores malignos primarios diferentes del hepatocarcinoma y en tumores metastásicos.

El hemangioendotelioma epitelioides es un tumor vascular poco frecuente, de malignidad intermedia. En pacientes con tumores no resecables, el trasplante hepático obtiene supervivencias mayores del 80% a los 5 años.

Entre el 0,6 y el 14% de los hepatocarcinomas presentan un componente de colangiocarcinoma asociado que empeora el pronóstico de supervivencia. Su diagnóstico preoperatorio es difícil e implica la contraindicación del trasplante.

El colangiocarcinoma intrahepático se descartó como indicación de trasplante a partir de los malos resultados de supervivencia publicados en los años 2003 y 2004. Recientemente se propuso que con una mejor selección de los pacientes se podrían obtener buenos resultados.

El colangiocarcinoma hilar no resecable no es una indicación generalmente aceptada de TH, pero en algunos centros la aplicación de un protocolo específico de radioquimioterapia ha permitido alcanzar supervivencias mayores del 70% a los 5 años.



Figura 1. Adenoma gigante en contacto con las tres venas suprahepáticas. A pesar de su tamaño y situación es posible la extirpación.



Figura 2. Hemangioma cavernoso múltiple con afectación de todo el hígado.

nera que algunos pacientes han sido sometidos a TH y trasplante pulmonar simultáneo o secuencial. Los resultados podrían mejorar en el futuro con la utilización de los nuevos fármacos

Tabla 2. Número de tumores hepáticos benignos tratados con trasplante en Estados Unidos (UNOS) y Europa (ELTR) desde 1989 a 2008

	UNOS (n = 394)	ELTR (n = 902)
Porcentaje del total de trasplantes	0,9	1,25
Enfermedad poliquística	301	626
Adenoma hepático/adenomatosis	42	61
Hemangioma	15	77
Hiperplasia nodular regenerativa	3	34
Otros	33	104

ELTR: European Liver Transplant Registry;
 UNOS: United Network for Organ Sharing.

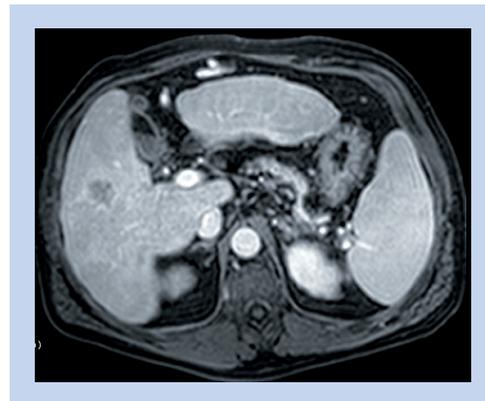


Figura 3. Hepatocolangiocarcinoma en el segmento V hepático. El diagnóstico se sospechó en la resonancia y se confirmó mediante biopsia.

inmunosupresores con acción antiangiogénica, como los inhibidores mTOR, y con la aplicación de tratamientos adyuvantes con efecto antioangiogénico, como los anticuerpos anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*)¹².

Hepatocolangiocarcinoma

Este tumor mixto representa el 0,6-14% de los tumores malignos primarios del hígado¹³. Es el componente de colangiocarcinoma lo que determina el pronóstico por su tendencia a metastatizar precozmente en los ganglios linfáticos. Concentraciones elevadas del antígeno CA19.9 se asocian a una peor supervivencia después de la cirugía¹⁴. El diagnóstico radiológico preoperatorio es difícil, por lo que en caso de sospecha debe realizarse una biopsia (fig. 3). En una reciente publicación de la Universidad de Miami de 3 pacientes trasplantados con este tumor, 2 fallecieron antes de 6 meses por metástasis¹⁵. Por este motivo, para muchos grupos, entre ellos los grupos españoles, este tumor mixto representa una contraindicación para trasplante hepático.

Colangiocarcinoma intrahepático

Desde la publicación en 2004¹⁶ de la experiencia de los grupos españoles de TH, así como

Tabla 3. Tumores malignos diferentes del hepatocarcinoma en los que se ha realizado un trasplante hepático

Hemangioendotelioma epitelioides
Hepatocolangiocarcinoma
Colangiocarcinoma intrahepático
Colangiocarcinoma hilar
Hepatoblastoma
Tumores vasculares malignos

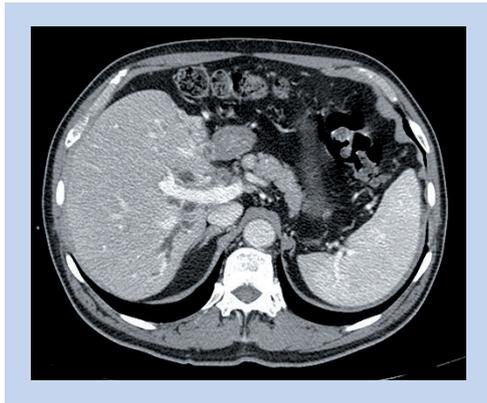


Figura 4. Colangiocarcinoma biliar con atrofia del hígado izquierdo y afectación de la bifurcación principal derecha.



Figura 5. Metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino pancreático. Se comportan como lesiones hipervasculares en la fase arterial de la tomografía computarizada.

de otras experiencias¹⁷, este tumor no se acepta como indicación de TH. Las supervivencias obtenidas a los 5 años eran del 30-40%, siendo la recidiva tumoral la causa más frecuente de fallecimiento de los pacientes. Por otra parte, el progreso de las técnicas de cirugía hepática permite reseca tumores que previamente eran considerados irresecables y obtener supervivencias del 45% a los 5 años¹⁸. Estos resultados han llevado a contraindicar el TH incluso en pacientes con cirrosis hepática que presentan pequeños colangiocarcinomas intrahepáticos. Sin embargo, algunas evidencias¹⁹ señalan que con una buena selección estos últimos pacientes podrían beneficiarse del TH.

Colangiocarcinoma hiliar

Las indicaciones y resultados del TH en pacientes con colangiocarcinoma hiliar (fig. 4) se comentaron en un número reciente de esta revista²⁰. Esta indicación de TH no se ha generalizado, sino que continúa realizándose solamente en determinados centros de Estados Unidos y especialmente en la Clínica Mayo (Rochester, MN), donde se describieron los criterios de selección y el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante. Hasta enero de 2010 se habían realizado en la Clínica Mayo 125 TH por colangiocarcinoma hiliar²¹. Los resultados obtenidos continúan siendo excelentes y aparentemente superiores a los obtenidos con la resección. A pesar de ello, la complejidad de protocolo de quimiorradioterapia pre-TH y la escasez de injertos hacen recomendable continuar indicando la resección cuando esta sea posible²².

Hepatoblastoma

Es el tumor hepático primario maligno más frecuente en la infancia. Los resultados del trasplante hepático en pacientes no resecales son excelentes, con supervivencias cercanas al 80%

a los 5 años²³. La única contraindicación para el trasplante es la persistencia de una o más localizaciones extrahepáticas de la enfermedad sin respuesta a la quimioterapia y no resecales. La recidiva tumoral es la causa más común de fallecimiento después del trasplante, por lo que algunos centros realizan tratamiento con quimioterapia después del trasplante, sin que haya podido demostrarse que esta medida sea eficaz²⁴.

Tumores vasculares malignos

El hemangiosarcoma es el sarcoma primario más frecuente del hígado. La experiencia acumulada en el ELTR confirma que este tumor representa una contraindicación absoluta para el TH. Todos los pacientes trasplantados desarrollaron recidiva tumoral después de una media de 6 meses y ningún paciente sobrevivió más de 2 años¹².

Tumores metastásicos

Metástasis de tumores neuroendocrinos (TNE)

Estos tumores constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes que aparecen en el tracto gastrointestinal, páncreas y vías respiratorias. La presencia de metástasis hepáticas (fig. 5) representa un evento pronóstico desfavorable, pero muchos pacientes pueden presentar supervivencias prolongadas en su evolución espontánea. La sintomatología que producen puede depender del volumen de masa tumoral o bien de la producción hormonal²⁵. Estas metástasis son tributarias de un amplio grupo de opciones terapéuticas (abstención, farmacológica, quimioembolización, radioterapia y ciru-

Lectura rápida



El hepatoblastoma es el tumor primario maligno más frecuente en la infancia. Es muy sensible a la quimioterapia, lo cual contribuye a aumentar la resecaibilidad. El trasplante hepático se reserva para los casos no resecales incluso con enfermedad extrahepática.

Los pacientes con sarcomas hepáticos como el hemangiosarcoma no obtienen ningún beneficio con el trasplante hepático.

Entre los tumores metastásicos, sólo las metástasis hepáticas (MH) de tumores neuroendocrinos (TNE) se consideran una posible indicación de TH cuando son sintomáticas y no tienen otro tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años suele ser inferior al 30%.

Los mejores resultados publicados del TH en el tratamiento de las MH de TNE son los de Mazzaferro et al, con una supervivencia del 90% a los 5 años y SLE del 77%, gracias a una selección de los pacientes siguiendo unos criterios estrictos.

Hasta el año 2007 en el registro europeo de trasplante hepático sólo constaban 58 TH por MH de carcinoma colorrectal. La supervivencia a los 5 años era del 18%. Recientemente la Universidad de Oslo ha publicado un estudio piloto con 16 casos logrando una supervivencia del 94% a los 25 meses, pero con una recidiva del 60%.



Bibliografía recomendada

Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: A systematic review. *Dig Surg*. 2010;27:68-75.

En este artículo se realiza una revisión sistemática de las indicaciones y resultados del trasplante hepático en pacientes con neoplasias y lesiones hepáticas benignas. Asimismo, muestra la evolución de esta indicación en los últimos años.

Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transplantation*. 2010;16:930-42.

Se trata de un extenso artículo en el que se realiza un análisis de la literatura relacionada con el trasplante hepático en pacientes con neoplasias diferentes del hepatocarcinoma. Presenta la situación actual del tema y los criterios actualmente empleados en la selección de estos pacientes.

gía). La cirugía sólo es aplicable en alrededor del 20% de los casos, dado que habitualmente se trata de lesiones múltiples y bilaterales.

El trasplante hepático se ha propuesto como tratamiento para lograr una mejoría sintomática o una prolongación de la supervivencia en pacientes que han agotado otros tratamientos. Los resultados alcanzados en términos de supervivencia han sido muy variables y van del 36 al 75% a los 5 años, pero con supervivencias libres de enfermedad generalmente inferiores al 30% a los 5 años²⁶.

Las variables con valor pronóstico más desfavorable después del trasplante hepático son: la existencia de enfermedad extrahepática, la asociación del trasplante con resecciones supramesocólicas amplias, una expresión de la proteína del gen *Ki67* superior al 10%, una mala diferenciación celular, la localización del tumor primario en el páncreas, la afectación de más del 50% del volumen hepático o la presencia de hepatomegalia definida como un incremento mayor del 20% con respecto al volumen estándar²⁷.

En 2007, el grupo de Milán publicó los resultados de un estudio prospectivo²⁸ en 24 casos en los que se aplicaron unos criterios de selección estrictos que incluían buena diferenciación celular, tumor primario con drenaje venoso al sistema portal, resección del tumor primario antes del trasplante, afectación del hígado de menos del 50%, enfermedad estable durante los 6 meses previos al trasplante y edad inferior a los 55 años. La supervivencia a los 5 años fue del 90%, con una supervivencia libre de enfermedad del 77%.

En 2008, Le Treut²⁹ publicó los resultados de un estudio multicéntrico francés en el cual la supervivencia a los 5 años era del 47%, con una supervivencia libre de enfermedad del 20%. El análisis multivariante identificó tres factores de riesgo principales de mal pronóstico: resecciones multiorgánicas en el hemiabdomen superior, un tumor primario pancreático y la presencia de hepatomegalia ya definida previamente. Los pacientes que no presentaron ninguno de los factores de riesgo tuvieron una supervivencia a los 5 años del 76%, mientras que los que presentaban tumores pancreáticos y hepatomegalia tuvieron una supervivencia del 12%.

La indicación de trasplante hepático en estos pacientes sigue siendo controvertida teniendo en cuenta la escasez de órganos, pero resulta evidente que los resultados dependen en gran parte de la selección de los receptores.

Metástasis de carcinoma colorrectal (MCCR)

Según el ELTR, hasta el año 2007 se realizaron en Europa 58 trasplantes hepáticos con esta indicación, la mayoría de ellos antes de 1995.

La supervivencia a los 5 años de esta pequeña serie de enfermos fue del 18%. A pesar de ello, algunos grupos han iniciado estudios piloto con objeto de revalorar esta indicación de trasplante. La experiencia más relevante es la del grupo de la Universidad de Oslo, que recientemente ha publicado su experiencia con 16 trasplantes³⁰. Tras un seguimiento medio de 25 meses, la supervivencia de los pacientes fue del 94%. Sin embargo, apareció recidiva en 10 de los 16 pacientes, lo cual significa que es necesario mejorar aún más la selección de los casos y que las MH de CCR no pueden ser consideradas una indicación aceptable de TH.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
2. European Liver Transplant Registry. Disponible en: <http://www.eltr.org/>
3. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: A systematic review. *Dig Surg*. 2010;27:68-75.
4. Moya A, Torres-Quevedo R, Mir P. Trasplante hepático en pacientes con lesiones benignas hepáticas. *Cir Esp*. 2008;84:60-6.
5. Meguro M, Soejima Y, Taketomi A, Ikegami T, Yamashita Y, Harada N, et al. Living donor liver transplantation in a patient with giant hepatic hemangioma complicated by Kasabach-Merritt syndrome: Report of a case. *Surg Today*. 2008;38:463-8.
6. Vagefi PA, Klein I, Gelb B, Hameed B, Moff SL, Simko JP, et al. Emergent orthotopic liver transplantation for hemorrhage from a giant cavernous hepatic hemangioma: case report and review. *J Gastrointest Surg*. June 2010.
7. Radomsky JS, Chojnacki KA, Moritz MJ, Rubin R, Armenti VT, Wilson GA, et al. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. *Am Surg*. 2000;66:1067-70.
8. Ra S, Bradley RF, Fishbein MC, Busuttill RW, Lu D, Lassman CR. Recurrent hepatic lymphangiomas after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2007;13:1593-7.
9. Lerut J, Ciccirelli O, Sempoux C, Danse E, De Flandre J, Horsman Y, et al. Glycogenesis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. *Transplant Int*. 2003;16:879-84.
10. Lerut J, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Report of the European Liver Transplant Registry. *Ann Surg*. 2007;246:949-57.
11. Rodríguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: The UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:110-6.
12. Bonaccorsi-Riani E, Lerut JP. Liver transplantation and vascular tumours. *Transplant Int*. 2010;23:686-91.
13. Chan ACh-Y, Lo ChM, Ng IO-L, Fan ST. Liver transplantation for combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Asia Journal of Surgery*. 2007;30:143-6.
14. Kim KH, Lee SG, Park EH, Hwang S, Ahn ChS, Moon DB, et al. Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:623-9.
15. Maganty K, Levi D, Moon J, Bejarano PA, Arosemena L, Tzakis A, et al. Combined hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: outcome after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3597-601.
16. Robles R, Figueras J, Sanchez-Turiñón V, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:265-71.



17. Pascher A, Jonas S, Nehaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:282-7.
18. Lanthaler M, Biebl M, Strasser A, Weissenbacher A, Falkeis C, Margreiter R, et al. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma—a single center experience. *Am Surg.* 2010;76:411-7.
19. Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, Molmenti EP, Beckebaum S, Fouzas I, et al. Liver transplantation as a primary indication for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Transp Proceedings.* 2008;40:3194-5.
20. Ramos E, Llado L. Tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma hilar. *Actualizaciones en GH.* 2010;9:120-3.
21. ●● Rosen CH, Heimbach JK, Gores G. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplant Int.* 2010;23:692-7.
22. Singal A, Welling TH, Marrero JA. Role of liver transplantation in the treatment of Cholangiocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:491-502.
23. ●● Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transplantation.* 2010;16:930-42.
24. McDiarmid SV. Liver transplantation for malignancies in children. *Liver Transplantation.* 2010;16:S13-S21.
25. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transplant Int.* 2008;21:1107-17.
26. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui C, Joutet-Mourin A, Semoux C, Goffette P, Ciccarelli O, et al. Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transplant Int.* 2010;23:668-78.
27. Gregoire E, Le Treut YP. Liver transplantation for primary or secondary endocrine Tumors. *Transplant Int.* 2010;23:704-11.
28. ●● Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47:454-75.
29. ●● Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case french multicentric report. *Am J Transplant.* 2008;8:1205-13.
30. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transplant Int.* 2010;23:679-85.

Bibliografía recomendada

Rosen CH, Heimbach JK, Gores G. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplant Int.* 2010;23:692-7.

Este artículo hace una puesta al día de la experiencia obtenida en la Clínica Mayo en el tratamiento de esta enfermedad mediante el TH. Se presentan los últimos resultados y las indicaciones de trasplante y resección.

Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47:454-75.

En este artículo se presentan los criterios de selección propuestos por el Istituto Nazionale Tumori de Milán para la indicación del trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. También se hace una revisión de los resultados propios y de los publicados en la literatura.