Latinoamérica: en busca del mejor modelo predictivo de recurrencia del hepatocarcinoma después del trasplante

Federico Piñero, M.D., M.S.C.E. ^{ID}*, Aline Chagas, M.D.[†] e Ilka Boin, M.D.[‡]

Los criterios de Milán, publicados hace 20 años, se consideran los criterios estándar de selección para el trasplante de hígado (TH) en pacientes con hepatocarcinoma (HCC)¹. Actualmente se realizan en Latinoamérica más de 2500 trasplantes de hígado al año, pero los datos publicados sobre el TH en el hepatocarcinoma son heterogéneos (Fig. 1). En la mayoría de los países latinoamericanos, los criterios más utilizados para seleccionar a los pacientes con hepatocarcinoma son los criterios de Milán.

La recurrencia del hepatocarcinoma después del trasplante es un problema preocupante que se considera como una enfermedad sistémica avanzada, con bajas tasas de supervivencia y pocos recursos de tratamiento. Aunque los criterios de Milán marcaron el inicio de una revolución respecto al TH en todo el mundo, con bajas tasas de recurrencia

y excelentes porcentajes de supervivencia, la predicción de la recurrencia del hepatocarcinoma basada exclusivamente en el número y tamaño del tumor es actualmente objeto de debate. Hay otros modelos predictivos que cuestionan los procesos de selección y clasificación de los candidatos. Estos modelos tienden a utilizar «criterios de hiperselección» para equilibrar y asegurar un acceso equitativo a las políticas de asignación de órganos²⁻⁵ (Fig. 2).

El modelo francés de alfafetoproteína (AFP), que incluye los valores séricos de AFP, se ha validado en diversas cohortes externas, incluyendo Latinoamérica^{3,4}. La AFP sérica (como variable continua y como variable dicotómica) se ha asociado a recurrencia del hepatocarcinoma independientemente del número y el tamaño del tumor, y se correlaciona con la desdiferenciación tumoral y la invasión microvascular³⁻⁵.

Abreviaturas: AFP: alfafetoproteína; HA: hepatopatía alcohólica; HCC: hepatocarcinoma; HR: *hazard ratio*; LE: lista de espera; mRECIST: criterios RECIST modificados; NE: no evaluado; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (criterios de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos); RM: resonancia magnética; RETREAT: *Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant* (estimación del riesgo de recurrencia del tumor después del trasplante); SG: supervivencia global; SV: supervivencia; TC: tomografía computarizada; TH: trasplante de hígado; UCSF: Universidad de California, San Francisco; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

*Hospital Universitario Austral, Unidad de Hepatología y trasplante hepático, Facultad de Medicina de la Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina, [†]Hospital das Clínicas, Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil, y [‡]Hospital das Clínicas, Unidad de Trasplante Hepático, Universidad Estatal de Campinas, São Paulo, Brasil.

Posibles conflictos de interés: ninguno.

Recibido el 13 de agosto de 2018; aceptado el 9 de octubre de 2018.

Consulte este artículo en wileyonlinelibrary.com

© 2019 de la *American Association for the Study of Liver Diseases*

Autor		País	Pacientes	Diseño	Etiología	Resultados
Gabrielli M Transplant Proc 2010		CHILE	29 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	C Alemana 1993-2009 Retrospectivo	VHC 44 % HA 31 %	SG a 5 años >80 % No cumplen Milán 66 % Recurrencia 13 %
Hoyos S Ann Hepatol 2015		COLOMBIA	54 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	Medellín 2004-2013 Retrospectivo	HA 22 % VHB 20 % VHC 18 %	SG a 5 años 74 % Recurrencia 7,4 %
Costa P Transplant Proc 2010		BRASIL	140 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	Ceará 2006-2010 Retrospectivo	VHC 45,7 % HA 17,1 % VHB 12,8 %	Recurrencia 8,6 %
Felga G Transplant Proc 2012		BRASIL	130 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	São Paulo 2004-2013 Prospectivo	NE	Reducción estadio tumoral n = 10
Ataide EC Transplant Proc 2011		BRASIL	83 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	Campinas 1997-2010 Retrospectivo	NE	Recurrencia 6,0 %
Teixeira AC Transplant Proc 2010		BRASIL	25 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	São Paulo 2001-2009 Retrospectivo	VHC 40 % HA 29 % VHB 7 %	Recurrencia 12 %
Salvalaggio PR Am J Transplant 2015		BRASIL	283 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	São Paulo 2001-2009 Retrospectivo	VHC 69 % HA 12 % VHB 7 %	Interrupción a los 3, 6 y 12 meses: 6 %, 12 %, 18 % SV después del TH >3 m HR LE 0,28
Gruz F Acta Gastro Lat 2013		ARGENTINA	95 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	Buenos Aires 2006-2013 Retrospectivo	VHB 34 % VHC 33 % Cripto 29 %	SG a 5 años 67 % Recurrencia 19 %
Piñero F Ann Hepatol 2013		ARGENTINA	54 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán	Buenos Aires 2005-2010 Retrospectivo	VHC 46 % VHB 16 %	SG a 5 años 68 % Recurrencia 15 % Puntuación
Piñero F Eur J Gastroenterol Hepatol 2015		ARGENTINA	134 HCC Cumplen/superan los criterios de Milán/ incidental	Multicéntrico 2005-2011 Retrospectivo	VHC 41 % HA 19 % VHB 12 %	Recurrencia 13,7 % Cribado en lista de espera S 33 %, E 99 %

FIG 1 Estudios de cohortes con datos de supervivencia o recurrencia tras el TH en pacientes con hepatocarcinoma en Latinoamérica.

Además, existe un nuevo y creciente interés por la AFP no solo por su valor pronóstico sino también como herramienta de seguimiento del hepatocarcinoma. Aunque el talón de Aquiles está en los diferentes puntos de corte propuestos, un valor de AFP sérica superior a 1000 ng/mL se ha considerado como un criterio de selección negativo para el trasplante, incluso en los pacientes que cumplen los criterios de Milán.

Otros autores han propuesto evaluar la desdiferenciación tumoral pretrasplante con independencia de la carga tumoral que muestre la prueba de imagen⁶. Sin embargo, la biopsia del tumor no siempre es técnicamente factible. Además, el hecho de que en la muestra no haya invasión microvascular no excluye por completo su presencia (resultado falso negativo) y, en cuanto a la diferenciación tumoral, los acuerdos inter-observador entre patólogos han cuestionado este algoritmo.

Por consiguiente, estas variables ligeramente estáticas no tienen en cuenta los cambios dinámicos que se producen durante la lista de espera. De hecho, algunos autores han señalado que este periodo proporciona una oportunidad única para establecer un proceso de selección «natural» entre pacientes con y sin progresión⁷ (Fig. 3). El tiempo en lista de espera se ha considerado como una herramienta clave para observar la biología tumoral⁷. No obstante, esta propuesta tiene muchas salvedades, incluyendo la posibilidad de tratamiento antes del trasplante, el número y diámetro de los nódulos tumorales, los valores séricos de AFP y las diferencias regionales en relación con la escasez de donantes y las políticas de asignación de órganos. Un aspecto crucial respecto a la toma de decisiones clínicas es que los tratamientos locorregionales suelen aplicarse principalmente en función de los datos de las imágenes, en lugar

FIG 2 Modelos de selección para el trasplante.

FIG 3 Pasos del proceso de evaluación dinámica de los pacientes con HCC mientras están en lista de espera para TH.

de considerar conjuntamente la imagen y los valores de AFP. Este marcador biológico debe tenerse en cuenta a la hora de decidir si hay que tratar a los pacientes mientras permanecen en lista de espera (Fig. 3).

Por otra parte, algunos pacientes que superan los criterios de Milán podrían tener una supervivencia suficiente y bajas tasas de recurrencia después de reducir su estadio tumoral mediante terapias locorregionales⁸. Sin embargo,

FIG 4 Estudio del hígado explantado y valoración del riesgo.

la medicina basada en la evidencia sigue demandando estudios de cohortes prospectivos que validen este enfoque. Además, definir la «respuesta tumoral o progresión tras las terapias locorregionales durante el periodo en lista de espera» exige procedimientos de consenso adicionales (Fig. 3). Esta definición puede ser diferente si se consideran los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), los criterios RECIST modificados (mRECIST) o solo los criterios de selección para el TH antes mencionados⁹. De hecho, puede ocurrir que se considere progresión radiológica según los criterios mRECIST o RECIST y que al mismo tiempo el paciente siga cumpliendo los criterios de elegibilidad para el trasplante.

Así pues, el procedimiento de selección de candidatos pretrasplante debería considerar datos dinámicos y longitudinales, en lugar de una fotografía estática de un solo momento previo al trasplante. Estos modelos predictivos pretrasplante ofrecen una solución cerrada, pero aún no son perfectos. Esto se refleja en la discordancia entre las imágenes pretrasplante y los hallazgos en el hígado explantado, que según algunos informes es superior al 30 %^{3,4,6}.

Por último, a la hora de evaluar el riesgo de recurrencia del hepatocarcinoma después del TH es importante señalar algunos aspectos. En primer lugar, la discordancia entre la imagen y el hígado explantado podría deberse a la progresión del tumor durante el periodo en lista de espera (discordancia «falsa») o bien tratarse de una discordancia «real», en términos de baja precisión de la imagen previa al trasplante. En segundo lugar, ¿en qué momento se realizó la evaluación? Por ejemplo, el sesgo de información puede

deberse a que la imagen se valoró en el momento de incluir al paciente en la lista de espera y no en el momento en el que se realizó la última evaluación de imagen pretrasplante, es decir, sin tener en cuenta el efecto de las terapias locorregionales aplicadas (necrosis tumoral en el hígado explantado).

A pesar de una selección adecuada de los candidatos, debe considerarse prioritario reevaluar el riesgo de recurrencia a partir de los datos de hígados explantados, centrándose en la presencia de invasión microvascular y diferenciación tumoral (Fig. 4). Los criterios *up-to-7* mostraron que la aparición de invasión microvascular (con cualquier número y tamaño de tumores) se correlacionaba con una supervivencia significativamente menor y mayores tasas de recurrencia. Más recientemente, algunos modelos predictivos han incluido variables pretrasplante y postrasplante. La puntuación RETREAT (*Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*)¹⁰ y la versión actualizada de la calculadora *Metroticket*¹¹ incluyen la carga tumoral y los valores de AFP.

En conclusión, es necesario mejorar el proceso de selección de los pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático a fin de ampliar la población y mejorar el proceso de selección, teniendo en cuenta el objetivo de una distribución más equitativa de los órganos.

CORRESPONDENCIA

Federico Piñero, M.D., M.S.C.E., Unidad de Hepatología y trasplante hepático, Hospital Universitario Austral, Av. Presidente Perón 1500, B1629HJ Pilar, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: fpinero@cas.austral.edu.ar

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44-S57.
- 2) Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:1982-1989.
- 3) Duvoux C, Thoraval FR, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994.e3.
- 4) Piñero F, Tisi Baña M, de Ataíde EC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the AFP model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016;36:1657-1667.
- 5) Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1107-1115.
- 6) Sapisochin G, Golderacena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology* 2016;64:2077-2088.
- 7) Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, et al. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:937-944.
- 8) Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-1152.
- 9) Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
- 10) Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2016;3:493-500.
- 11) Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risk of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128-129.