

Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

Liver transplant and hepatocellular carcinoma in Peru: outcome after 15 years in the transplant department of the Guillermo Almenara Hospital - EsSalud

Omar Mantilla Cruzatti¹, José Carlos Chaman Ortiz¹, Carlos Felix Rondon Leyva¹, Martín Padilla Machaca¹, José Rivera Romani¹, Bertha Cardenas Ramirez¹

¹ Departamento de Trasplante de Órganos, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

Recibido: 22/09/2017

Aprobado: 27/08/2018

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una neoplasia con incidencia y prevalencia significativa en el mundo. Ésta en gran porcentaje se origina en el hígado cirrótico. El trasplante hepático bajo condiciones especiales, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento simultáneo de ambas condiciones. En América latina la información es escasa. Este es un estudio de tipo descriptivo retrospectivo de corte transversal, cuyo universo es conformado por los primeros 200 trasplantes de hígado de nuestra serie (Años 2000-2015). Durante el periodo mencionado 26 (13%) pacientes tuvieron diagnóstico de CHC. De los 26 trasplantados con CHC, 21 (81%) pacientes fueron de sexo masculino. El promedio de edad fue 59,7 años. La etiología cirrótica más frecuente fue NASH con 9 (35%) casos, seguida de VHC y OH con 6 (23%). El promedio de AFP pre trasplante fue de 113,3. El "downstaging" fue realizado en 4 pacientes. La sobrevida global obtenida es de 90,9% a más de 5 años. La sobrevida libre de recurrencia en nuestra serie es de 95,5% a 5 años.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; Trasplante; alfa-Fetoproteínas (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a neoplasm with significant incidence and prevalence in the world. In large percentage it originates from a cirrhotic liver. Liver transplantation under special conditions is effective in the simultaneous treatment of both conditions. Information is scarce in Latin America. This is a cross-sectional study of the first 200 liver transplants of our series (Years 2000-2015). During this period, 26 (13%) patients had a diagnosis of HCC. Of the 26 transplanted with HCC, 21 (81%) patients were male. The average age was 59.7 years. The most frequent cirrhotic etiology was NASH with nine (35%) cases, followed by HCV and OH with six (23%). The average of AFP pre-transplant was 113.3. Downstaging was performed in four patients. The overall survival obtained is 90.9% over 5 years. The recurrence-free survival in our series is 95.5% at 5 years.

Keywords: Carcinoma, hepatocellular; Transplantation; alpha-fetoproteins (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma, es una neoplasia compleja que en gran porcentaje se origina en el hígado cirrótico, presentándose en los estadios iniciales de la cirrosis y en los más avanzados también ⁽¹⁾. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres de 2 a 4:1. Suele estar asociado a infección con el virus de la hepatitis B (VHB) (54%), el virus de la hepatitis C (VHC) (31%) y consumo crónico de alcohol (15%) ⁽²⁻⁴⁾. La aflatoxina B1 del *aspergillus flavus*, que contamina granos, cereales, legumbres y frutos secos, es el factor ambiental más importante. A nivel molecular produce una mutación característica en el gen supresor de tumores p53 y actúa como un cocarcinógeno ⁽⁵⁾.

Actualmente el CHC constituye la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y la sexta en mujeres ⁽⁶⁾. Asimismo origina el 70-90% del total de muerte por cáncer ^(6,7). Es el quinto cáncer en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. El 85% del total de CHC ocurre en Asia, África subsahariana y Melanesia. China registra la mitad de todos los casos de CHC.

Senegal, Gambia y Corea del Sur presentan elevada incidencia anual > 30 casos/ 100 000 habitantes. En Estados Unidos de Norteamérica, el norte de Europa y Oceanía presentan 5/100 000 habitantes, habiendo aumentado la incidencia en 5 veces los últimos 30 años ^(8,9).

En América latina la información acerca de la prevalencia, incidencia y factores de riesgo para CHC

es escasa. Se considera que la incidencia es baja ⁽¹⁰⁾ y esto se relaciona con la baja prevalencia de portadores crónicos de VHB en la mayoría de sus países ⁽¹¹⁾. En México se halló un aumento de la tasa de mortalidad por CHC de 4,1/ 100 000 en el 2000, a 4,7/ 100 000 en el 2006. Además se observó un 60% por VHC+OH, 8% por VHB, 13% VHB+VHC y 8% por alcohol (OH) solamente ^(12,13).

En Brasil se evaluaron aspectos epidemiológicos en 1 405 pacientes con CHC, demostrándose VHC en 55% de los casos en las zonas sur y sureste, mientras que en el norte y noroeste en menos del 50% seguido de VHB en 25%. En cambio, en la región medio-occidental el VHB fue la principal etiología con 40%, seguida de VHC con 30% ⁽¹⁴⁾. La Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado (ALEH) realizó un estudio prospectivo por 18 meses, con participación de 9 países, entre ellos Argentina, Brasil, Venezuela y Colombia ⁽¹⁵⁾. Se encontraron características demográficas similares a las descritas para occidente, con una edad mediana de 64 años, y un predominio de género masculino al 72,5%, en el 85,4% el paciente tenía cirrosis subyacente y las causas fueron VHC en 38%, OH en 28%, criptogénica en 15% y VHB en 14% ⁽¹⁵⁾.

En el Perú, se cuentan con muy pocos estudios e información respecto al CHC. En el 2009 se publicó una serie de 36 pacientes diagnosticados durante el periodo de un año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, de ellos el 69% fueron cirróticos, siendo las etiologías más frecuentes: VHB (38,9%), criptogénica (30,6%) y VHC (16,6%) ⁽¹⁶⁾. En el año 2007 se publica un estudio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el cual la etiología más frecuente es la infección crónica por VHB (muestra de 232 resecciones hepáticas por CHC con 16% de pacientes cirróticos) ⁽¹⁷⁾.

Si bien los criterios diagnósticos contemplan el análisis histopatológico (biopsia hepática), esto está estrictamente limitado a aquellos CHC en pacientes no cirróticos o en aquellos nódulos entre 1 y 2 cm que no muestren un patrón vascular típico en los estudios de imágenes.

El diagnóstico en cirróticos es radiológico, ciñéndose al patrón típico de CHC: hipervascular en la fase arterial tardía con lavado en la fase venosa portal o en la de equilibrio, en estudios tomográficos de cuatro fases o en estudios con resonancia magnética dinámica, tal cual lo indican las guías de la *European Association for the Study of the Liver Diseases (EASLD)* y la *American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD)* ⁽²⁻¹⁸⁾.

La alfa-fetoproteína sérica (AFP) es el biomarcador más estudiado. Tiene un bajo rendimiento diagnóstico y su mayor beneficio en el cribado es con valores

mayores a 20 ng/ml, con una sensibilidad aproximada del 60% ^(19,20). Los niveles altos de AFP, con un umbral de 200 o 400 ng/dl, según las series, se encuentran en aproximadamente el 30% de los casos de CHC y en estos su determinación puede ser útil para definir el diagnóstico cuando las imágenes no son concluyentes o la biopsia es infructuosa ^(21,22). La AFP >1000 ng/mL está asociada a la mayoría de CHC sintomáticos y en muchos casos correlaciona con CHC multicéntricos o con metástasis a distancia. Existen dos tercios de pacientes con pequeños tumores asintomáticos que van a tener AFP entre 20 y 200 ng/ml ^(23,24).

Las opciones de tratamiento del CHC son quirúrgicas: resección y trasplante ortotópico de hígado (TOH). Y las no quirúrgicas: inyección de etanol percutánea (PEI), quimioembolización transarterial (TACE), radiofrecuencia (RF) y terapia sistémica ^(25,26).

La resección quirúrgica seguida o no, de trasplante hepático; es la opción terapéutica de elección para los pacientes con nódulo único y cirrosis compensada. Sin embargo el TOH es la terapia de elección para aquellos con cirrosis descompensada Child Pugh B ó C y con CHC que cumplan los criterios de Milán ⁽²⁷⁾.

El TOH bajo ciertos criterios de selección de pacientes ha demostrado ser un tratamiento óptimo para el CHC.

En el año 1996 Mazaferro (criterios de Milán) define la enfermedad CHC temprana de acuerdo al tamaño y al número de tumores, creando los criterios de Milán que mostraron una supervivencia de 70% a 5 años y una recurrencia del 10-15% ⁽²⁷⁾. En el año 2002 *United Network for Organ Sharing's* (UNOS) adoptó el sistema Model for End Stage Liver Disease (MELD) para la asignación de injertos hepáticos en los Estados Unidos de Norteamérica, dicha fórmula calcula la mortalidad a corto plazo y estratifica a los pacientes cirróticos de acuerdo a la creatinina, bilirrubina e INR ⁽²⁸⁾. En el Perú a propuesta del Servicio de Trasplante de Hígado del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se adopta el modelo MELD para la distribución de órganos a partir de agosto del 2008.

La clasificación para estadiaje de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) aparece por primera vez en 1999 y genera criterios para guiar el manejo de los pacientes con CHC. El BCLC toma en cuenta las variables de: estatus de rendimiento, Child Pugh, tamaño tumoral, tumores múltiples, invasión vascular, metástasis ganglionar y metástasis extrahepática siendo anualmente actualizada ^(29,30).

La reducción tumoral o "downstaging", es el proceso mediante el cual por medio de tratamiento locoregional, se reduce el tamaño del tumor que

Anexo 1:

Tabla adaptada: evaluación de la respuesta tumoral según mRecist⁽³⁴⁾.

Lesión diana	Lesión no-diana	Nueva Lesión	Respuesta
RC	RC	No	RC
RC	RP/EE	No	RP
RP	No PE	No	RP
EE	No PE	No	EE
PE	Cualquiera	Si o No	PE
Cualquiera	PE	Si o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Si	PE

RC=respuesta completa, RP=respuesta parcial, EE=estabilidad de enfermedad, PE=progresión de enfermedad

escape a las medidas correspondientes a los criterios de Milán y/o a reducir el porcentaje de captación en fase arterial que correspondería a la reducción de masa tumoral viable en un nódulo CHC pudiendo llegar hasta la inactivación completa de dicho tumor. Para evaluar la respuesta tumoral se utiliza los criterios de mRECIST⁽³¹⁾ (ver Anexo 1).

La terapia puente en trasplante hepático es denominada como el o los procedimientos mediante los cuales se evita que un paciente con CHC que ingresa a lista de espera, salga de los criterios de inclusión por progresión de enfermedad. Está indicada en aquellos pacientes cuya proyección en lista de espera es mayor a 3 meses o cuando se encuentran cerca al límite de los criterios de Milán.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio de tipo descriptivo retrospectivo de corte transversal, cuyo universo es conformado por los primeros 200 trasplantes de hígado de nuestra serie. De dicha población se toman los casos de adultos con diagnóstico de CHC que fueron sometidos a trasplante de hígado en el periodo comprendido entre marzo del 2000 hasta Noviembre del 2015 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud Perú. Se realizaron 200 trasplantes hepáticos entre marzo del año 2000 y noviembre del 2015, todos ellos con donante cadavérico.

Criterios de inclusión: pacientes sometidos a trasplante de hígado que ingresaron a lista de espera con el diagnóstico de CHC de acuerdo a criterios de Milán con o sin tratamiento locoregional previo al trasplante. Pacientes con CHC en la anatomía patológica del explante hepático (CHC incidental).

Algunos pacientes fueron sometidos a reducción del tumor o "downstaging" para cumplir con los criterios de Milán y otros sometidos a "terapia puente" para mantenerse dentro de los mismos.

Los criterios diagnósticos utilizados para CHC fueron basados en las guías de manejo de la AASLD y la EASLD.

Instrumentos: historias clínicas, imágenes de archivo virtual y planilla de seguimiento post trasplante.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años al momento del trasplante. Asimismo se excluyó del análisis de supervivencia y recurrencia a aquellos pacientes que no tuvieron más de 3 meses de seguimiento post trasplante (deceso no relacionado a CHC).

Luego del trasplante al alta hospitalaria los pacientes tuvieron seguimiento por consultorio externo cada 15 días durante los primeros 3 meses, luego cada 30 días durante los siguientes 6 meses, seguido de cada 2 meses hasta finalizar el año post trasplante. A partir del año tuvieron seguimiento cada 3 meses. El protocolo de seguimiento incluye: hemograma completo, perfil hepático, perfil lipídico y dosaje del inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina); ecografía doppler de hígado mensualmente los primeros 6 meses, niveles de AFP trimestral y TEM trifásico de hígado trimestral el primer año y luego anual.

Los diagnósticos etiológicos de cada paciente con cirrosis fueron realizados de modo clínico y laboratorial (pre trasplante) o luego del análisis anatomopatológico, hecho con el explante del hígado cirrótico en cuestión.

Análisis estadístico:

Para el análisis descriptivo y estadístico fueron tomadas las siguientes variables: edad, sexo; etiología, MELD, Child Pugh, status BCLC, AFP pre TOH, forma diagnóstica del CHC, tiempo en lista de espera, tratamiento locoregional, respuesta al tratamiento con status mRECIST, diferenciación histopatológica de anatomía patológica en el explante, recurrencia de CHC post TOH y supervivencia post TOH.

Para el análisis univariado fueron utilizados medidas de frecuencia y de tendencia central. Así como también se utilizó Kaplan Meier para el análisis de sobrevida y recurrencia.

Tabla 1. Distribución por sexo y edad.

Trasplantados con carcinoma hepatocelular	Casos	%
n	26	13
Sexo:		
Masculino	21	81
Femenino	5	19
	Promedio	Rango
Edad (años)	59,7	(52-67)
MELD Score	16	(12-28)

RESULTADOS

De 200 trasplantes de hígado durante el periodo mencionado 26 (13%) tuvieron diagnóstico de CHC. De los 26 casos trasplantados de hígado con CHC, 21 (81%) pacientes fueron de sexo masculino (Tabla 1). El promedio de edad fue 59,7 años con un rango entre 52-67 años.

El promedio de score MELD fue de 16 siendo los rangos entre 12-28 puntos.

En la era Pre MELD, el promedio de días en lista de espera fue de 621 días. En la era Post MELD, el promedio es de 50,5 días. La etiología cirrótica más frecuente fue NASH con 9 (35%) casos, seguida de VHC y OH con 6 (23%) casos cada una (Tabla 2). El diagnóstico NASH se corroboró con anatomía patológica en 7 de los 9 casos y fue el diagnóstico concluyente en 2 casos que no cumplían criterios clínico-laboratoriales pre trasplante.

Respecto a la distribución según Child Pugh, tuvimos 10 (38%) casos con Child Pugh A y B respectivamente y 6 (24%) con C.

De acuerdo a la clasificación BCLC, obtuvimos 7 (27%) casos en estadio (0) o "very early stage", y 19 (73%) en estadio (A) o "early stage".

El promedio de AFP pre TOH en los 26 trasplantados fue de 113,3 con rangos que fluctuaron entre 2,9 - 1 500 ng/ml. Se obtuvo 17 casos con rango entre 0 y 20 ng/ml; 5 casos con valores entre 20 y 200 ng/ml y 4 casos con rangos por encima de 200 ng/ml (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución por etiología cirrótica.

Etiología cirrótica	Nº casos	%
NASH	9	35%
OH	6	23%
VHC	6	23%
VHB	3	11%
HAI	2	8%
Total	26	100%

En cuanto al diagnóstico de CHC se realizó antes del trasplante en 19 (73%) casos y fue de forma incidental en 7 casos.

De esos 7 casos incidentales, 4 fueron NASH: Teniendo 1 (43 mm), 1 (10 mm), 2 (20 mm y 10 mm) y 1 (15 mm) tumores respectivamente. Los 3 casos restantes fueron HAI: 1 tumor (20 mm), OH: 3 tumores (5 mm cada uno) y VHB: 1 tumor (10 mm).

La distribución de la cantidad de nódulos en los 19 casos fue: 3 (16%) casos con 3 nódulos, 3 (16%) casos con 2 nódulos y 13 (68%) casos con 1 sólo nódulo. El promedio de tamaño de los nódulos fue de 23,7 mm y varió entre 5 mm y 50 mm (Tabla 4).

De los 19 pacientes con diagnóstico de CHC pre TOH, 13 (65%) casos fueron sometidos a tratamiento locoregional antes del mismo, tal cual se muestra en la Tabla 5. Siendo la mayor cantidad de casos los sometidos a TACE: 9 (69%). Asimismo, en dichos 13 pacientes, se evidenció 6 casos de respuesta completa (RC) y 7 casos de respuesta parcial (RP) según criterios mRECIST.

La indicación para realizar tratamiento locoregional fue debido a terapia puente en 9 (45%) de casos y a downstaging en 4 (20%) casos. Siendo el procedimiento más utilizado la quimioembolización transarterial (TACE) (Tabla 6).

El "downstaging" fue realizado en 4 pacientes. El paciente N° 1 tenía 2 nódulos; uno de 50 mm y otro de 30 mm. Se utilizó RF para ambos obteniendo respuesta

Tabla 3. AFP en pacientes trasplantados de hígado con carcinoma hepatocelular.

	Promedio	Rango
AFP Pre TOH	113,3	(2,9 - 1 500)
	n	%
AFP: de 0 a 20	17	66
de 20 a 200	5	19
≥ a 200	4	15

Tabla 4. Diagnóstico de carcinoma hepatocelular pre trasplante y cantidad de nódulos al momento diagnóstico:

	n (pacientes)	%
Diagnóstico carcinoma hepatocelular		
Pre TOH	19	73
Incidental	7	27
Nódulos diagnosticados PreTOH		
3 nódulos	3	16
2 nódulos	3	16
1 nódulo	13	68
Total	19	100

completa en el menor y 50% en el mayor quedando dentro de criterios de Milán. El paciente N° 2 tenía 2 nódulos de 45 mm y 15 mm, por lo que fue sometido a PEI en la lesión menor obteniendo respuesta completa de dicho nódulo quedando dentro de los criterios. El paciente N° 3 contaba con 3 nódulos de 40, 23 y 20 mm respectivamente. Los nódulos de menor tamaño se localizaban cercanos al diafragma por lo que se optó por TACE al de 40 mm obteniéndose respuesta parcial con zona de realce arterial menor a 30 mm, cumpliendo así criterios de Milán. El paciente N° 4 era portador de 2 nódulos de 45 y 10 mm, siendo que manejaba niveles de AFP en 1500 previo a la TACE, que se realizó en el nódulo de mayor tamaño, obteniendo respuesta completa y caída de AFP a 20. Actualmente se mantiene en seguimiento sin recurrencia de enfermedad, este es el único paciente con AFP \geq 1000.

El grado de diferenciación histológico según la clasificación de Edmondson-Steiner en los 26 pacientes fue en 18 (69%) casos moderadamente diferenciado, en 3 (11%) bien diferenciado, en 2 (8%) pobremente diferenciado, en 1 (4%) indiferenciado y en 2 (8%) no se pudo precisar.

Además, se obtuvo 22 (84%) casos sin invasión microvascular histológica, 2 (8%) casos con invasión microvascular y 2 (8%) casos en los que no se pudo precisar (Tabla 7).

Tabla 5. Pacientes trasplantados con diagnóstico de carcinoma hepatocelular pre TOH que fueron sometidos a tratamiento locoregional y su comportamiento según criterios mRECIST.

	Tratamiento locoregional		Respuesta mRECIST			
	N	%	RC	RP	EE	PE
TACE	9	69	4	5	0	0
RF	2	15	1	1	0	0
PEI	1	8	0	1	0	0
PEI + TACE	1	8	1	0	0	0
Total	13	100				

** RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: estabilidad de enfermedad, PE: progresión de enfermedad

Tabla 6. Terapia puente y Downstaging en pacientes trasplantados con diagnóstico de carcinoma hepatocelular pre TOH.

	n	%	TACE	RF	PEI	PEI-TACE
Terapia puente en lista de espera	9	45	7	1	0	1
"Downstaging" en lista de espera	4	20	2	1	1	0
Total	13		9	2	1	1

Para el análisis de recurrencia y sobrevida se descartaron aquellos casos en los cuales no se pudo tener seguimiento del paciente por un mínimo de 3 meses (fallecimiento en post operatorio inmediato debido a disfunción primaria del injerto, sepsis o TAH), de esta forma retiramos 4 pacientes trasplantados. La muestra se ve reducida a 22 casos para estos efectos: con 2 pacientes fallecidos (no relacionados a CHC) durante el periodo de seguimiento mayor a 3 meses. Con ello, la sobrevida global obtenida es de 90,9% a más de 5 años, con una media de 96,6 meses con rangos medios de 84,2 - 108,9 meses con IC 95% (Figura 1).

La sobrevida libre de recurrencia en nuestra serie es de 95,5% a 5 años (1 caso de recurrencia), con una media de 94,7 meses con rangos medios de 75,6-113,8 meses con IC 95% (Figura 2).

DISCUSIÓN

En nuestros 200 primeros trasplantes, la principal causa etiológica asociada a CHC es NASH; misma tendencia observada en occidente y Europa. De esta forma en nuestra serie nos sumamos a dicha observación, en comparación al VHC + OH como causa principal en México^(12,13), y al VHC en norte, sur y centro occidente de Brasil⁽¹⁴⁾. Nuestro porcentaje global de trasplantados por cirrosis y CHC fue 16%, similar al 15% encontrado en Europa en el 2006⁽³²⁾ y al 16% encontrado en Colombia en el 2015⁽³³⁾. Sin embargo, algo alejado del 20,1% descrito por D. Levi

Tabla 7. Diferenciación histológica, invasión microvascular y tamaño nodular en los pacientes trasplantados de hígado con carcinoma hepatocelular.

	Casos	%
Estado histopatológico		
Bien diferenciado	3	11
Moderadamente diferenciado	18	69
Pobrementemente diferenciado	2	8
Mal diferenciado	1	4
No se pudo precisar	2	8
Invasión microvascular histológica		
Si	2	8
No	22	84
No precisa	2	8
	Promedio en mm	Rango de medida (mm)
Tamaño de nódulos en mm	23,7	(5 - 50)

y A. Tsakis *et al.* (34) en el 2010 en el Miami Transplant Institute y del 30% descrito por Sharma *et al.* (35) para Estados Unidos. La edad promedio en nuestra serie fue de 59,7 años, 5 años menos que lo mencionado en el 2009 por Bustios *et al.* (16). La edad es uno de los factores de riesgo de cáncer más importantes en general y particularmente en el CHC. La progresión de fibrosis es acelerada en pacientes mayores. La edad también refleja la duración de la enfermedad hepática con acumulación de daños, la disminución de la respuesta inmune al cáncer o al tratamiento antiviral (36). Se ha descrito al CHC como más frecuente en hombres que en mujeres. En poblaciones europeas de mediano riesgo se ha reportado relaciones de 4:1, en los Estados Unidos se tienen valores de 3:1 (34) dependiendo de las series. En Latinoamérica se mencionan valores de 1,2:1 en Colombia; 1,6:1 en Costa Rica; y 1,5:1 en Perú (36), sin embargo esto difiere considerablemente

de lo encontrado en nuestra serie que asciende a una relación de 4,2:1 para el sexo masculino.

El MELD promedio para nuestra serie fue 16, para rangos que fluctuaron entre 12 y 28. Sin embargo aunque a todos los pacientes se les asignó el puntaje MELD de acuerdo a los registros, 3 pacientes de nuestra serie fueron trasplantados durante la primera etapa de nuestra experiencia entre los años 2000 y 2008, tiempo durante el cual no utilizábamos el MELD (37). Es a partir del 2008, que nuestro departamento y la Organización Nacional de Trasplante y Donación de Órganos del Perú (ONDT) adopta el Método MELD para la asignación de injertos hepáticos, conjuntamente con el puntaje de excepción (MELD=22) que se agrega a los pacientes con diagnóstico de CHC en lista de espera. De este modo tenemos que en nuestra era “Pre-MELD” el tiempo

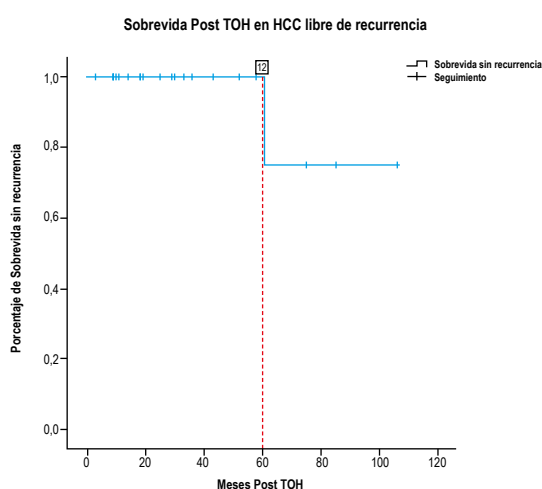


Figura 1. Sobrevida post TOH en carcinoma hepatocelular.

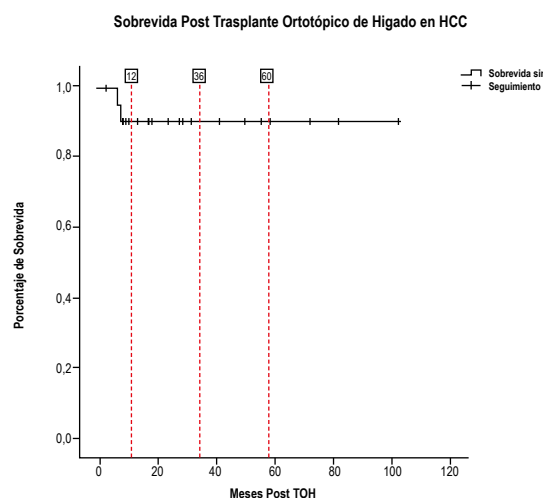


Figura 2. Sobrevida post TOH en carcinoma hepatocelular libre de recurrencia.

en lista de espera fue en promedio 621 días frente a los 51 días que consignamos luego de adoptar ésta metodología. En Latinoamérica el tiempo promedio en lista de espera para pacientes trasplantados por CHC con o sin cirrosis fue de 7,2 meses según lo publicado por Piñero *et al.* ⁽³⁶⁾.

El score Child Pugh hallado en un estudio multicéntrico que incluye centros en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Uruguay, Perú, México y Francia, tiene como resultado: Child Pugh A: 35,5%, B: 40,5% y C: 24% ⁽³⁶⁾ frente al nuestro, en el que obtuvimos A: 38%, B: 38% y C: 24%, resultados que parecen ir de acuerdo a los observado en el resto de Latinoamérica.

La AFP pre TOH en la serie antes mencionada tiene un valor promedio de 14,4 ng/ml frente a la nuestra que promedia en 113 ng/ml antes del trasplante. Es posible que esto se deba a la presencia de pacientes que si bien se mantenían dentro de criterios de Milán, tenían niveles por encima 200 ng/ml, significando un 15% de nuestra serie.

Mientras que el diagnóstico de CHC incidental varía según diferentes series publicadas, entre 2 y 40% con un promedio de 16% ^(38,39). Tenemos que en Argentina el valor es 28% ⁽⁴⁰⁾ frente al 27% obtenido en nuestra serie.

De 19 pacientes con diagnóstico de CHC pre TOH, 13(65%) fueron sometidos a tratamiento locoregional ya sea a modo de terapia puente o "downstaging". En cuanto a terapia puente, 7 de los 9 pacientes fueron sometidos a tratamiento locoregional debido a la presencia de un nódulo único que se acercaba o tenía la medida de 50 mm. Asimismo, en la etapa "pre MELD", el tiempo prolongado en lista de espera requería tomar medidas de cuidado para evitar la salida de lista o "drop out".

El servicio de trasplante hepático del Hospital Almenara trabaja de manera coordinada y muy cercana al servicio de Radiología Intervencionista; con ello siempre se discuten individualmente los procedimientos locorregionales.

Nuestros resultados histopatológicos fueron evaluados por el mismo patólogo, encontrando un 69% para CHC bien diferenciado y 84% sin invasión vascular, frente al 87% y 74% respectivamente, publicado por Piñero *et al.* ⁽⁴⁰⁾. Aunque la presencia de invasión microvascular es un predictor preciso de recurrencia, no la garantiza por sí mismo ⁽⁴⁰⁾.

Escartin *et al.* ⁽⁴¹⁾ presentan 202 casos de TOH en cirrosis y CHC durante el periodo de 1988 y 2005 en el hospital Vall d'Hebron de España, con resultados de sobrevida global a 5 años de 65% y sobrevida

libre de recurrencia a 5 años de 58%. Hoyos *et al.* ⁽⁴²⁾ evalúan el periodo entre 2004 y 2013 en el hospital Pablo Tobon en Medellín, Colombia, obteniendo 54 casos de TOH y CHC en 330 trasplantes hepáticos realizados. Su sobrevida global a 5 años fue 73,2% y la sobrevida libre de recurrencia fue 81,1%. Nuestra serie muestra sobrevida global de 90,9% y sobrevida libre de enfermedad de 95,5% a 5 años respectivamente. Este resultado alentador puede estar en relación al grado de diferenciación celular en los resultados histopatológicos, a la etiología que prima en nuestra serie (NASH) y a los criterios de exclusión estrictos que utilizamos para la incorporación a lista de espera (criterios de Milan).

En lo que respecta a sobrevida entre los pacientes que ingresaron a lista de espera cumpliendo criterios de Milán desde su ingreso frente a aquellos que lo hicieron luego de cumplir exitosamente nuestro protocolo de downstaging tuvimos 1 fallecido en cada grupo, siendo los motivos meningococemia y sepsis con punto de partida abdominal (hemitransposición porto-cava).

En nuestra serie las características de sobrevida, recurrencia y diferenciación celular fueron las mismas en los pacientes con diagnóstico pre trasplante así como en aquellos diagnosticados incidentalmente.

De los 19 casos que se incluyeron en lista de espera bajo criterios de Milan, se demostró en hallazgos de anatomía patológica que en 3 (15%) casos, se subvaloró el número de lesiones excediendo los criterios ya mencionados en solo 1 caso (5%).

En conclusión, en nuestra serie, cirrosis y CHC tiene al NASH como etiología más frecuente seguida de OH y VHC. Se presenta con más frecuencia en la sexta década de nuestros pacientes, en el sexo masculino y tiene MELD promedio 16. Desde la adopción del score MELD de priorización el tiempo en lista de espera decreció significativamente de 621 días a 51. Los criterios de Milán y consecuente sobrevida y recurrencia internacional, se ven reflejados en nuestra serie también. El downstaging bajo criterios de selección precisos, puede recuperar pacientes que inicialmente no cumplen condiciones para trasplante hepático y tener resultados óptimos de sobrevida y recurrencia. La terapia puente en lista de espera, permite disminuir los índices de "drop out" y podría considerarse como un elemento de protección en relación a la sobrevida y recurrencia de los pacientes trasplantados de hígado con CHC.

Declaración de conflicto de interés: Los autores del siguiente estudio niegan todo conflicto de interés económico, profesional o personal que sea relevante para este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. Oxford: Willey Blackwell; 2009.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
- Nault JC. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(5):937-47.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Ginebra: WHO, 2012.
- Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int*. 2008;2(1):17-30.
- Altekruze SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1485-91.
- Chiang CJ, Yang YW, Chen JD, You SL, Yang HI, Lee MH, et al. Significant reduction in end-stage liver diseases burden through the national viral hepatitis therapy program in Taiwan. *Hepatology*. 2015;61(4):1154-62.
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
- Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine*. 1990;8 Suppl:S100-6; discussion S134-9.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):226-9.
- Mondragón-Sánchez R, Garduño-López AL, Hernández-Castillo E, Gómez-Gómez E, Ruiz-Molina JM. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in México. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(64):1159-62.
- Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JJ, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93.
- Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol*. 2010;9(1):63-9.
- Bustíos Sánchez C, Díaz Ferrer J, Román Vargas R, Dávalos Moscol M, Zumaeta Villena E. Características Clínico - Epidemiológicas del Carcinoma Hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(1):17-23.
- Ruiz E, Sanchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, et al. Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por hepatocarcinoma. Análisis de 232 resecciones consecutivas. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(3):223-35.
- Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis, a prospective study. *Gastroenterology*. 1986;90(2):263-7.
- Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34(4):570-5.
- Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010;4(2):439-74.
- Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36(2):410-7.
- Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med*. 1988 Mar;108(3):390-401.
- Dusheiko GM. Hepatocellular carcinoma associated with chronic viral hepatitis. Aetiology, diagnosis and treatment. *Br Med Bull*. 1990;46(2):492-511.
- Martin AP. Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. *Int J Surg*. 2009;7(4):324-9.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
- 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(11):693-9.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10(1):7-15.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
- Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congrès: text of recommendations (long version). *Liver Transpl*. 2006;12(6):998-1011.
- Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena A, Guzmán C, et al. Experiencia del trasplante hepático en Latinoamérica: en un centro médico en Colombia. *Colomb Med*. 2015;46(1):8-13.
- Levi DM, Tzakis AG, Martin P, Nishida S, Island E, Moon J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease era. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):727-34, 735-6.
- Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The MELD impact. *Liver Transpl*. 2004;10(1):36-41.
- Piñero F, Tisi Baña M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int*. 2016;36(11):1657-67.
- Chaman Ortiz JC, Padilla Machaca PM, Rondon Leyva C, Carrasco Mascaró F. 10 años de trasplante hepático en el Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2010;30(4):350-6.
- Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, Song GW, et al. Super-selection of a subgroup of hepatocellular carcinoma patients at minimal risk of recurrence for liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(6):971-81.
- Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Monka D. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplant Proc*. 2009;41(1):219-21.
- Piñero F, Mendizabal M, Casciato P, Galdame O, Quiros R, Bandi J, et al. Is recurrence rate of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation similar to previously known HCC? Towards a predictive recurrence score. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):211-8.
- Escartin A, Sapisochin G, Bilbao I, Vilallonga R, Bueno J, Castells L, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2308-10.
- Hoyos S, Escobar J, Cardona D, Guzmán C, Mena Á, Osorio G, et al. Factors associated for recurrence and survival in Liver transplant patients with HCC – a single center retrospective study. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):58-63.

Correspondencia:

Alberto Omar Mantilla Cruzatti

Av. Los Ingenieros 580 Valle Hermoso, Surco – Lima, Perú

E-mail: dr_omarmantillac@hotmail.com