

## Experiencia de downstaging versus criterios de Milán para trasplante hepático por carcinoma hepatocelular en una cohorte prospectiva

Marín-Zuluaga, Juan Ignacio; Saavedra-Chacón, María Fernanda; Melgar-Burbano, Christian Ernesto; Muñoz-Maya, Octavio; Santos-Sánchez, Oscar; Mena-Hurtado, Álvaro; Guzmán-Luna, Carlos; Hoyos-Duque, Sergio; Tobón-Franco, Sebastián; Donado-Gómez, Jorge Hernando; Restrepo-Gutiérrez, Juan Carlos

Juan Ignacio Marín-Zuluaga

jmarin@hptu.org.co

Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

María Fernanda Saavedra-Chacón

Universidad de Antioquia, Colombia

Christian Ernesto Melgar-Burbano

Universidad Surcolombiana, Colombia

Octavio Muñoz-Maya

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Oscar Santos-Sánchez

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Álvaro Mena-Hurtado

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Carlos Guzmán-Luna

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Sergio Hoyos-Duque

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Sebastián Tobón-Franco

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Jorge Hernando Donado-Gómez

Universidad de Antioquia, Colombia

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de

Antioquia, Colombia

### HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 2, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 22 Marzo 2023

Aprobación: 31 Marzo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744075002/>

**Resumen: Introducción.** El acceso al trasplante hepático (TH) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) se basa en la aplicación de criterios morfológicos rigurosos estipulados desde 1996, conocidos como criterios de Milán. Una de las estrategias descritas para expandir estos criterios se conoce como downstaging (reducción del estadiaje tumoral mediante terapias locorregionales). El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento postrasplante de pacientes con CHC que ingresaron dentro de los parámetros de Milán, comparado con el de aquellos pacientes llevados a terapia de downstaging en un centro colombiano. **Metodología.** Se incluyeron pacientes adultos con cirrosis hepática (CH) y CHC que fueron llevados a TH en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre julio de 2012 a septiembre de 2021. Como desenlace principal se definió recurrencia y tiempo de recurrencia de la enfermedad tumoral, muerte por todas las causas y tiempo al fallecimiento. Se evaluaron las características sociodemográficas y clínicas de cada grupo. Se incluyeron scores pronósticos de recurrencia de la enfermedad tumoral. **Resultados.** Se trasplantaron 68 pacientes con CH y CHC, 50 (73,5 %) eran hombres y la edad promedio fue 59 años; 51 pacientes (75 %) cumplían con los criterios de Milán y 17 (25 %) fueron llevados a terapia de *downstaging* previo al TH. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global y supervivencia libre de trasplante entre los dos grupos evaluados,  $p=0,479$  y  $p=0,385$ , respectivamente. Tampoco hubo diferencia significativa en la recurrencia de la enfermedad tumoral entre ambos grupos ( $p=0,81$ ). En total hubo 7 casos de recurrencia tumoral (10,2 %) y 11 casos de muerte (16,2 %). **Conclusiones.** No se encontraron diferencias significativas en recurrencia y mortalidad entre los pacientes que cumplían los criterios de Milán y los trasplantados luego de la terapia de *downstaging*, en un tiempo de seguimiento de 53 meses hasta el último control posterior al trasplante hepático. Esta sería la primera evaluación prospectiva de un protocolo de *downstaging* para CHC en Colombia.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado, recurrencia, supervivencia, tratamiento.

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112322.170>

## EDITORIAL



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

**Abstract: Introduction.** Access to liver transplantation (LT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) is based on the application of rigorous morphological criteria stipulated since 1996, known as the Milan criteria. One of the strategies described to expand these criteria is known as downstaging (tumor staging reduction through locoregional therapies). The objective of this study was to describe the post-transplant performance of patients with HCC who were admitted within the Milan parameters, compared with those of patients taken to downstaging therapy, in a Colombian center. **Methodology.** Adult patients with cirrhosis and HCC that received LT between July 2012 and September 2021 at the Pablo Tobón Uribe Hospital were included. The main outcome was defined as recurrence and time to recurrence of the tumor disease, death from all causes, and time to death. The sociodemographic and clinical characteristics of each group were evaluated. Tumor disease recurrence prognostic scores were included. **Results.** Sixty-eight patients with cirrhosis and HCC received LT in the time frame, 50 (73.5%) were men and the mean age was 59 years. Fifty-one patients were transplanted (75%) fulfilling Milan criteria, and 17 (25%) patients received downstaging therapies before LT. There were no significant differences in overall survival and transplant-free survival between the two groups,  $p=0.479$  and  $p=0.385$ , respectively. There was also no significant difference in the recurrence of the tumor disease between both groups ( $p=0.81$ ). In total there were 7 tumoral recurrences (10.2%) and 11 deaths (16.2%). **Conclusions.** There were no differences in recurrence and survival between patients transplanted fulfilling Milan criteria and those receiving downstaging therapies, following a mean time of 53 months after LT. This is the first prospective evaluation of the downstaging protocol in Colombia.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver transplant, recurrence, survival, downstaging.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento ideal para carcinoma hepatocelular (CHC) temprano, al remover no solo el tumor sino el resto del hígado con cirrosis que tiene potencial oncogénico, y curar la cirrosis hepática (CH). El número de pacientes con CHC se ha incrementado en las últimas dos décadas y ahora corresponde aproximadamente del 30 % al 40 % de los pacientes en lista de espera para TH [1]. Los criterios de Milán publicados en 1996 (nódulo único  $\leq 5$  cm o hasta tres lesiones  $\leq 3$  cm, sin invasión vascular, sin compromiso ganglionar, y sin metástasis extrahepática) permanecen como el estándar de oro para la selección de estos pacientes en la mayoría de los centros de trasplante a nivel mundial [2]. Muchos consideran que estos criterios son restrictivos, y han surgido en los últimos años múltiples propuestas de expansión de estos criterios [3-6]. Sin embargo, utilizar criterios más liberales puede resultar en mayores tasas de recurrencia, menor supervivencia postrasplante y limitar el acceso a trasplante de otros pacientes con mejor pronóstico [7].

El *downstaging* se define como la reducción de la carga tumoral viable mediante terapia locoregional (TLR) para cumplir con criterios aceptables de trasplante. Independientemente de si el estadio del tumor está dentro o fuera de los criterios de Milán, se ha demostrado que la respuesta a la TLR es un marcador de

biología tumoral favorable, mientras que la progresión tumoral, refleja un comportamiento tumoral agresivo asociado con una mayor probabilidad de recurrencia del tumor después del trasplante [8,9]. El *downstaging* ha ganado apoyo en los últimos años como una mejor alternativa a simplemente expandir los límites de tamaño del tumor [5,6,10,11]. El objetivo es fusionar criterios extendidos de tamaño y número de tumores con la respuesta a la TLR, sirviendo como una herramienta para seleccionar un subconjunto de pacientes con biología tumoral favorable que responderían a los tratamientos de reducción del estadio y con buenos resultados postrasplante [10].

El grupo de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), publicó la mayor experiencia de un solo centro con *downstaging*, utilizando un protocolo uniforme con criterios de inclusión bien definidos [12]. Los pacientes con *downstaging* exitoso, llevados a criterios de Milán, mostraron una supervivencia a los 5 años postrasplante del 78 % y una tasa de recurrencia tumoral del 9 %, similar a los reportes de pacientes dentro de los criterios de Milán. Un estudio colaborativo posterior de la *United Network of Organ Sharing* (UNOS), involucrando a tres centros y usando el mismo protocolo de la UCSF, mostró resultados similares, con una supervivencia a 5 años postrasplante del 80 % y una tasa de recurrencia menor del 15 % postrasplante [13].

A pesar de estos resultados alentadores, una revisión sistemática de todas las series publicadas de *downstaging*, reportó una amplia diferencia en las tasas de éxito del 11 % al 77 %, y unas tasas de recurrencia tumoral del 7 % al 33 % [14], demostrando heterogeneidad de las poblaciones de estudio y la falta de aplicación estricta de los criterios en los estudios. Con base en estas dificultades, la UNOS en 2017 propuso la estandarización de los criterios, adoptando los propuestos por la UCSF [15], lo que permitiría empezar a recopilar datos prospectivos para validar la factibilidad y eficacia del *downstaging*. Y así surgió el estudio MERITS-LT (sigla en inglés que se traduce como Evaluación Multicéntrica de Reducción de Tamaño del Tumor Previo al Trasplante de Hígado), primer estudio prospectivo multicéntrico sobre *downstaging* que involucró 7 centros de Estados Unidos [11]. De 209 pacientes iniciales, el 83 % tuvieron *downstaging* exitoso, y después de una mediana de seguimiento de 17 meses, el 30 % de toda la cohorte había logrado llegar al TH con sobrevida del 95 % y una tasa de recurrencia del 7,9 %.

El presente estudio describe los resultados de la aplicación prospectiva del protocolo de *downstaging* de la UCSF para CHC, en comparación con los criterios de Milán, en pacientes llevados a TH desde el año 2012 con seguimiento hasta el 2021, en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en Medellín, Colombia.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo de una cohorte prospectiva.

### Contexto y participantes

Se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años con CH y CHC que fueron llevados a TH en el HPTU, entre julio de 2012 a septiembre de 2021. El HPTU es una institución de cuarto nivel de atención, con un grupo reconocido en el área de Hepatología, donde se realiza tratamiento para CHC, actualizado según las recomendaciones del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con el protocolo aplicado: terapia de *downstaging*, y aquellos llevados a TH por cumplir con los criterios de Milán. El protocolo de *downstaging* usado tiene en cuenta principalmente los criterios de San Francisco, que incluye la suma de diámetros tumorales menor a 8 cm [9], además de la alfafetoproteína (AFP) menor a 400 ng/mL luego de la TLR. Se excluyeron aquellos pacientes con historias clínicas con datos incompletos que impidiesen completar el instrumento.

## Variables

Como desenlace principal se definió recurrencia de la enfermedad tumoral y tiempo de recurrencia como la aparición de cualquier lesión indicativa de CHC, ya fuera intrahepática, vascular o extrahepática posterior al TH. También se analizó la muerte por todas las causas y tiempo al fallecimiento. Se evaluaron las características sociodemográficas principales, así como las variables clínicas, de imagen, laboratorios y la descripción del explante de cada uno de los grupos (aquellos con terapia de *downstaging* y aquellos llevados a TH dentro de los criterios de Milán). Se incluyeron scores pronósticos de recurrencia de la enfermedad tumoral dentro de las variables, entre ellos, el modelo AFP y el RETREAT (del inglés, *Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*).

## Control de sesgos

Al tratarse de un estudio basado en registros clínicos, pueden identificarse sesgos de selección e información por la calidad de los datos diligenciados en las historias clínicas y reportes de radiología y patología, por parte del personal médico. Por tal motivo, se efectuó una recolección mediante el sistema REDCap de manera independiente por cada investigador. Los resultados fueron revisados para documentar incongruencias por el conjunto de investigadores (al menos dos), y se resolvieron explorando la historia clínica de cada paciente y consensuando las diferencias.

## Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y mediante medias aritméticas, desviación estándar, cuartiles, rango intercuartílico, valores mínimos y valores máximos para las variables cuantitativas. Entre los dos grupos (aquellos con terapia de *downstaging* y aquellos llevados a TH por cumplir con los criterios de Milán) se analizaron las variables categóricas mediante *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95 %, y algunas variables cuantitativas mediante diferencia de medias, ya que se cumplió con el criterio de normalidad. Al documentarse bajos casos de recurrencia y mortalidad, se realizaron tablas descriptivas de cada uno de los desenlaces de recurrencia y mortalidad; de igual manera, se realizó un análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el programa estadístico Epidat versión 4.2.

## Aspectos éticos

Los investigadores se adhirieron a la Declaración de Helsinki, versión 2013, y se obtuvo aprobación del Comité de Investigación y Ética del HPTU. Se respetó la confidencialidad e integridad de los datos de los pacientes. Para la publicación del artículo, se siguieron las recomendaciones del STROBE [10].

## RESULTADOS

Se registraron 68 pacientes trasplantados con CH y CHC desde julio de 2012 a septiembre de 2021. De estos pacientes, 50 (73,5 %) eran hombres, la edad promedio al diagnóstico fue de 59 años y el MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) promedio fue de 22. Las etiologías de la CH más frecuentes fueron el alcohol y el hígado graso con 25 % ambas, y 17 (25 %) de los pacientes estaban en estadio B de acuerdo al sistema BCLC. Según los criterios de Milán, 51 pacientes (75 %) fueron llevados a TH, y 17 pacientes (25 %) fueron llevados

a terapia de *downstaging* previo a ser trasplantados. Se presentaron 5 (10 %) casos de recurrencia tumoral en el grupo de criterios de Milán, y 2 (12 %) en el grupo de *downstaging*, 10 pacientes (20 %) fallecieron en el grupo de criterios de Milán, de los cuales 2 (4 %) se relacionaron con recurrencia. En el grupo de *downstaging*, hubo una (6 %) muerte no relacionada con la recurrencia. El tiempo mínimo de muerte fue de 1 mes y el máximo de 86 meses. En total hubo 7 casos de recurrencia tumoral (10,2 %) y 11 casos de muerte (16,2 %) (**figura 1**).

Entre los grupos se documentaron diferencias significativas en los diámetros tumorales totales. En el grupo de *downstaging*, las medias del diámetro tumoral total imagenológico y en el explante fueron mayores significativamente comparadas con las del grupo dentro de los criterios de Milán (6,3 versus 3,0; y 5,2 versus 3,4, respectivamente). Los valores promedio del modelo AFP eran significativamente mayores en el grupo de *downstaging* (1,6 versus 0,7;  $p=0,006$ ), sin embargo, el RETREAT fue similar entre los dos grupos (1,8 versus 2,1;  $p=0,291$ ) (**tabla 1**).

La mediana de los valores de la AFP de los 68 pacientes fue de 5,70 ng/mL (P25-P75:3,60-9,20). El valor mínimo de la AFP fue de 1 ng/mL y el valor máximo fue de 1.764 ng/mL. El tiempo al último seguimiento posterior al TH presentó una mediana de 53 meses, mínimo de 5 meses y máximo de 118 meses. La mediana de tiempo desde el *downstaging* al TH en meses fue de 11,76, siendo mínimo de 3 meses y máximo de 71 meses.

De los 17 pacientes llevados a *downstaging*, el 82,3 % recibieron quimioembolización transarterial (TACE), y el 17,6 % TACE y radiofrecuencia. La respuesta a la TLR fue completa en el 29,4 % y parcial en el 58,8 %. La AFP entre las intervenciones presentó una mediana de 5,69 ng/mL (P25-P75:3,20-11,60) (**tabla 2**). En la **figura 2** se puede apreciar el diámetro total de la imagen del CHC en los pacientes tratados con *downstaging*. Así mismo, se puede observar cómo todos los pacientes tenían volúmenes tumorales mayores a 5 cm en la imagen previa al TH.

De los 7 pacientes que tuvieron recurrencia tumoral, 2 (28,5 %) tuvieron una lesión intrahepática, 3 (43 %) progresión a enfermedad tumoral extrahepática y 2 (28,5 %) invasión vascular. El tratamiento realizado para la recurrencia fue resección quirúrgica en 2 pacientes y paliativo en el resto de los pacientes (**tabla 3**).

En cuanto al análisis de los desenlaces y características del explante entre los grupos de pacientes con CH y CHC, diferenciados por el manejo con *downstaging* de aquellos que cumplían con los criterios de Milán antes del trasplante, no hubo diferencias significativas en la recurrencia de la enfermedad tumoral entre los dos grupos con un OR=1,22 (0,21-6,99;  $p=0,81$ ). Tampoco se encontró diferencia significativa en la mortalidad con un OR=0,25 (0,03-2,16;  $p=0,18$ ), aunque los datos eran escasos para el análisis de estas dos variables (**tabla 4**).

En la **tabla 5** pueden observarse las diferentes variables en cada uno de los pacientes con CH y CHC llevados a TH que presentaron recurrencia tumoral. De estos pacientes, dos fueron llevados a *downstaging*, tenían pobre diferenciación de la lesión en el explante y uno de ellos tenía invasión vascular en el mismo. Ninguno de los dos pacientes anteriores murió. La mayoría de los pacientes con enfermedad tumoral recurrente tenía satelitosis y diferenciación pobre o moderada en la histología, dos de ellos presentaron AFP mayor a 20 ng/mL, sin embargo, menor de 100 ng/mL, y el RETREAT fue mayor o igual a 3 en la mayoría de los casos. El rango de tiempo de recurrencia en meses fue variable, siendo de 2 meses el valor mínimo, y de 68 meses el valor máximo.

Se presentaron 11 muertes postrasplante, de las cuales una de ellas ocurrió en un paciente con *downstaging*, el resto de los pacientes que murieron fueron llevados a TH cumpliendo los criterios de Milán. La muerte en la mayoría de los casos no estaba relacionada con la recurrencia de la enfermedad tumoral. El tiempo mínimo en meses de muerte fue de 1 mes y máximo de 86 meses (**tabla 6**).

Finalmente, en las **figuras 3 y 4** se puede observar que no hubo diferencias significativas en la supervivencia global ( $p=0,479$ ) y supervivencia libre de trasplante ( $p=0,385$ ) entre los grupos de pacientes con CH y CHC trasplantados, teniendo en cuenta los criterios de Milán con respecto a los pacientes llevados a *downstaging*.



FIGURA 1.

Diagrama de flujo de los resultados y desenlaces obtenidos en el estudio. CH: cirrosis hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; TH: trasplante hepático.

TABLA 1.

Características clínicas de los 68 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular llevados a trasplante, de acuerdo al downstaging o los criterios de Milán.

| Variables                                            | Downstaging<br>n=17 (%) | Milán<br>n=51 (%) | Valor p |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------|
| Edad, media (DS)                                     | 61 (1,1)                | 57,51 (8,7)       | 0,117   |
| Masculino (%)                                        | 12 (70,6)               | 38 (74,5)         | 1,000   |
| Etiología (%)                                        |                         |                   | 0,383   |
| Alcohol                                              | 2 (11,8)                | 15 (29,4)         |         |
| Hígado graso                                         | 7 (41,2)                | 10 (19,6)         |         |
| Criptogénica                                         | 1 (5,9)                 | 9 (17,6)          |         |
| Virus de la hepatitis C                              | 3 (17,6)                | 6 (11,8)          |         |
| Virus de la hepatitis B                              | 2 (11,8)                | 3 (5,9)           |         |
| Hepatitis autoinmune                                 | 1 (5,9)                 | 1 (2,0)           |         |
| Colangitis biliar primaria                           | 1 (5,9)                 | 2 (3,9)           |         |
| Hemocromatosis                                       | 0 (0,0)                 | 1 (2,0)           |         |
| Hígado graso y alcohol                               | 0 (0,0)                 | 4 (7,8)           |         |
| MELD, media (DS)                                     | 21,6 (1,7)              | 22 (2,3)          | 0,511   |
| AFP al trasplante, media (DS)                        | 6,3 (4,7)               | 76,1 (260,4)      | 0,275   |
| Diámetro tumoral total en imagen en cm, media (DS)   | 6,3 (1,4)               | 3,0 (1,2)         | <0,001  |
| Diámetro tumoral total en explante en cm, media (DS) | 5,2 (3,08)              | 3,4 (1,8)         | 0,004   |
| Modelo AFP, media (DS)                               | 1,6 (1,3)               | 0,7 (1,0)         | 0,006   |
| RETREAT                                              | 1,8 (1,3)               | 2,1 (1,2)         | 0,291   |

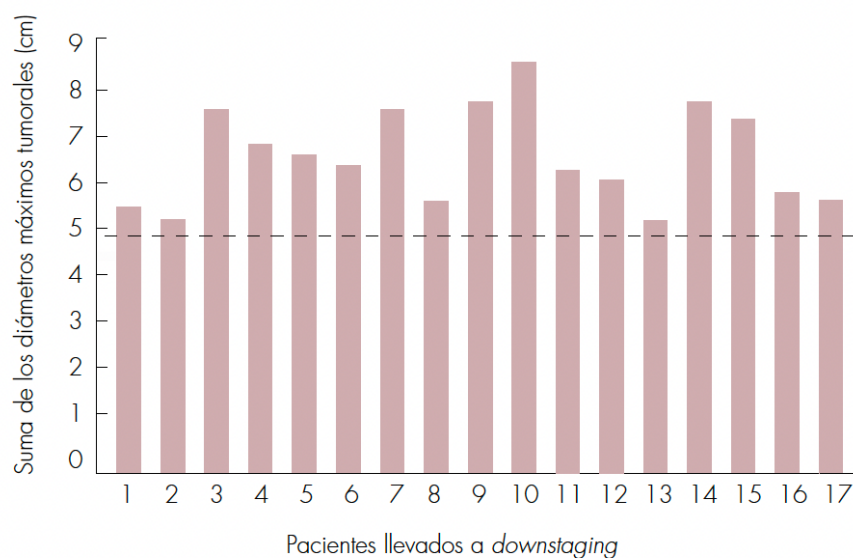
MELD: Model for End-stage Liver Disease; RETREAT: Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant; AFP: alfafetoproteína; DS: desviación estándar.

TABLA 2.

Características de las intervenciones del downstaging y su respuesta en los 17 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular llevados a trasplante.

| Variable                                           | n (%)             |
|----------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Tratamiento ofrecido</b>                        |                   |
| TACE                                               | 14 (82,3)         |
| TACE y radiofrecuencia                             | 3 (17,6)          |
| <b>Número de TACE recibidas</b>                    |                   |
| 1                                                  | 5 (29,4)          |
| 2                                                  | 9 (53,0)          |
| 3                                                  | 3 (17,6)          |
| <b>Número de radiofrecuencias recibidas</b>        |                   |
| 1                                                  | 2 (11,7)          |
| 3                                                  | 1 (5,8)           |
| <b>mRECIST</b>                                     |                   |
| Respuesta completa                                 | 5 (29,4)          |
| Respuesta parcial                                  | 10 (58,8)         |
| Estable                                            | 1 (5,8)           |
| No calculable                                      | 1 (5,8)           |
| Variable                                           | Mediana (P25-P75) |
| Alfafetoproteína entre intervenciones (ng/mL)      | 5,69 (3,25-11,6)  |
| Alfafetoproteína al momento del trasplante (ng/mL) | 5,6 (3,24-9,2)    |

TACE: quimioembolización transarterial; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.



**FIGURA 2.**  
Suma de diámetros máximos tumorales en cm de los 17 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular que fueron llevados a downstaging.

TABLA 3.

Tipo de recurrencia e intervenciones realizadas en los 7 pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular con recurrencia luego del trasplante hepático.

| Variable                                                        | n (%)    |
|-----------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Grupo</b>                                                    |          |
| Aquellos que recibieron <i>downstaging</i> previo al trasplante | 2 (28,5) |
| Aquellos trasplantados de acuerdo con criterios de Milán        | 5 (71,5) |
| <b>Tipo de recurrencia</b>                                      |          |
| Lesión intrahepática                                            | 2 (28,5) |
| Progresión extrahepática                                        | 3 (43,0) |
| Invasión vascular                                               | 2 (28,5) |
| <b>Tratamiento ofrecido a la recurrencia</b>                    |          |
| Resección quirúrgica                                            | 2 (28,5) |
| Manejo paliativo                                                | 5 (71,5) |

TABLA 4.

Desenlaces y datos del explante de los 68 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular llevados a trasplante, de acuerdo con los criterios de Milán y los que recibieron downstaging.

| Variables                   |    | Downstaging<br>n=17 (%) | Milán<br>n=51 (%) | OR (IC95%)           | Valor p |
|-----------------------------|----|-------------------------|-------------------|----------------------|---------|
| Trombosis portal no tumoral | Sí | 3 (18)                  | 4 (8)             | 3,35<br>(0,60-18,52) | 0,14    |
|                             | No | 14 (82)                 | 47 (92)           |                      |         |
| Invasión vascular explante  | Sí | 3 (18)                  | 22 (43)           | 0,28 (0,07-1,10)     | 0,05    |
|                             | No | 14 (82)                 | 29 (57)           |                      |         |
| Diferenciación del explante |    |                         |                   |                      |         |
| Bien diferenciado           |    | 1 (6)                   | 11 (21,6)         |                      | 0,50    |
| Moderado diferenciado       |    | 9 (53)                  | 19 (37,2)         |                      |         |
| Mal diferenciado            |    | 6 (35)                  | 19 (37,2)         |                      |         |
| Sin información *           |    | 1 (6)                   | 2 (4)             |                      |         |
| Satelitosis                 | Sí | 4 (24)                  | 16 (31)           | 0,67 (0,19-2,30)     | 0,53    |
|                             | No | 13 (76)                 | 35 (69)           |                      |         |
| Recurrencia                 | Sí | 2 (12)                  | 5 (10)            | 1,22 (0,21-6,99)     | 0,81    |
|                             | No | 15 (88)                 | 46 (90)           |                      |         |
| Tipo de recurrencia         |    |                         |                   |                      |         |
| Sin recurrencia             |    | 15 (88)                 | 46 (90)           |                      | 0,28    |
| Lesión intrahepática        |    | 0 (0)                   | 2 (4)             |                      |         |
| Progresión extrahepática    |    | 2 (12)                  | 1 (2)             |                      |         |
| Invasión vascular           |    | 0 (0)                   | 2 (4)             |                      |         |
| Muerte                      | Sí | 1 (6)                   | 10 (20)           | 0,25 (0,03-2,16)     | 0,18    |
|                             | No | 16 (94)                 | 41 (80)           |                      |         |

\* Un paciente no tenía tumor en el explante.

TABLA 5.

Descripción de los 7 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular que presentaron recurrencia tumoral luego del trasplante hepático.

| Sexo/<br>edad | Downstaging | Etiología    | Suma de<br>diámetros<br>imagen (cm) | AFP<br>(ng/mL) /<br>modelo AFP | Explante                  |                      |             |                | RETREAT | Tiempo<br>recurrencia<br>(meses) | Muerte |
|---------------|-------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|----------------|---------|----------------------------------|--------|
|               |             |              |                                     |                                | Suma de<br>diámetros (cm) | Invasión<br>vascular | Satelitosis | Diferenciación |         |                                  |        |
| M/55          | No          | Hepatitis C  | 5                                   | 27,4/1                         | 5                         | No                   | Sí          | Moderada       | 3       | 2                                | Sí     |
| F/64          | No          | Alcohol      | 1,2                                 | 5,4/0                          | 1,3                       | No                   | No          | Pobre          | 3       | 11                               | Sí     |
| M/63          | No          | Criptogénica | 2,6                                 | 38/0                           | 4,8                       | Sí                   | Sí          | Pobre          | 4       | 40                               | Sí     |
| F/65          | No          | Hígado graso | 2,5                                 | 15/0                           | 4,1                       | Sí                   | Sí          | Pobre          | 3       | 5                                | Sí     |
| M/63          | No          | Alcohol      | 1,8                                 | 6/0                            | 2,1                       | No                   | No          | Moderada       | 1       | 2                                | Sí     |
| M/63          | Sí          | Criptogénica | 6,8                                 | 5,7/4                          | 12,8                      | No                   | No*         | Moderada       | 2       | 68                               | No     |
| M/61          | Sí          | Hígado graso | 6,6                                 | 5/1                            | 3,3                       | Sí                   | No          | Pobre          | 1       | 39                               | No     |

\* Múltiples tumores que perforaron el peritoneo y comprometieron estructuras extrahepáticas (diafragma por su cara interna). AFP: alfafetoproteína; RETREAT: Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant.

**TABLA 6.**  
Descripción de los 11 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma  
hepatocelular que fallecieron luego del trasplante hepático.

| Sexo/<br>edad | Downstaging | Etiología              | Tiempo a<br>muerte (meses) | Causa de muerte<br>asociada a recurrencia |
|---------------|-------------|------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| M/55          | No          | Hepatitis C            | 4                          | Sí                                        |
| M/68          | No          | Hígado graso y alcohol | 86                         | No                                        |
| F/64          | No          | Alcohol                | 13                         | Sí                                        |
| M/63          | No          | Criptogénica           | 44                         | No                                        |
| M/69          | No          | Alcohol                | 0                          | No                                        |
| M/56          | No          | Hígado graso           | 31                         | No                                        |
| F/65          | No          | Hígado graso           | 5                          | No                                        |
| M/56          | No          | Alcohol                | 38                         | No                                        |
| M/65          | No          | Hígado graso           | 1                          | No                                        |
| M/63          | No          | Alcohol                | 25                         | No                                        |
| M/58          | Sí          | Hepatitis C            | 1                          | No                                        |

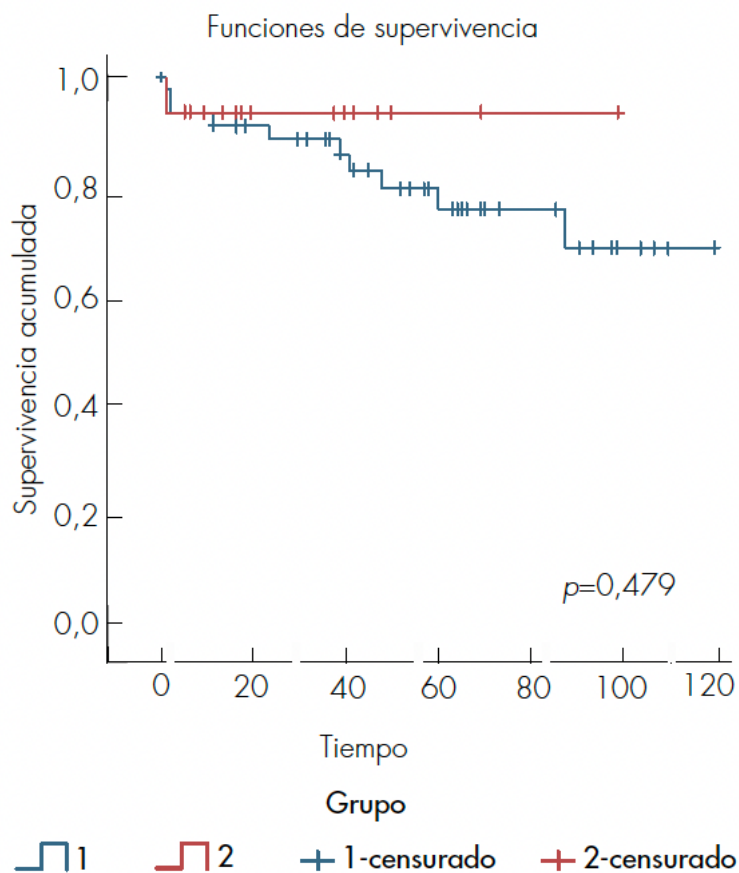


FIGURA 3.

Supervivencia global de los 68 pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular llevados a trasplante, de acuerdo con los criterios de Milán (azul) y los que recibieron downstaging (roja).

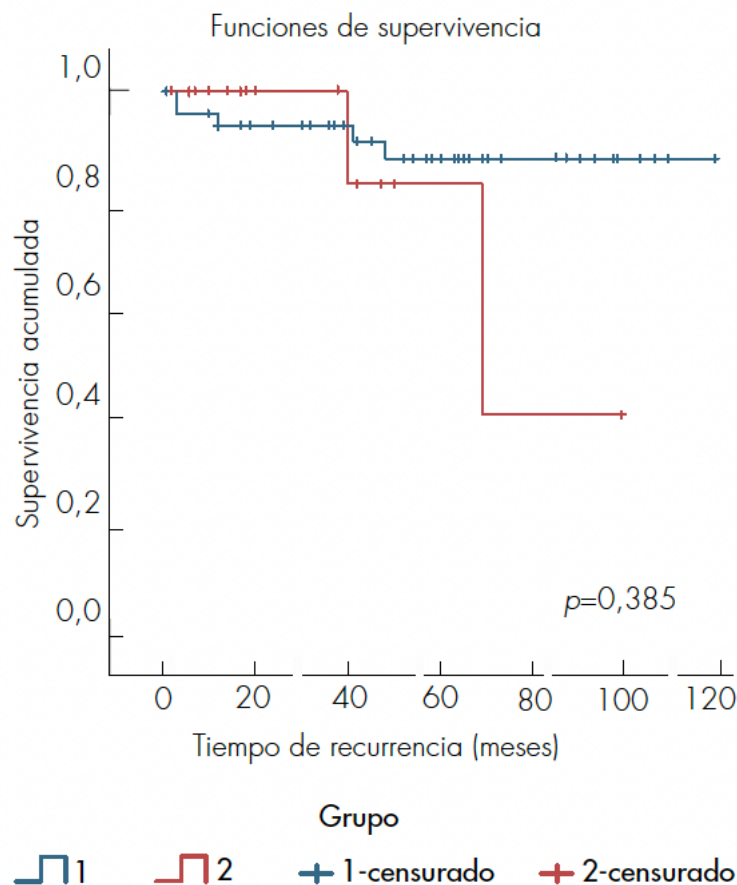


FIGURA 4.  
Supervivencia libre de recurrencia tumoral de los 68 pacientes con cirrosis  
hepática y carcinoma hepatocelular llevados a trasplante, de acuerdo  
con los criterios de Milán (azul) y los que recibieron downstaging (roja).

## DISCUSIÓN

Esta es la primera evaluación prospectiva de un protocolo de *downstaging* para CHC según los criterios propuestos por la UCSF, en pacientes trasplantados de hígado en Colombia. Aunque los eventos recopilados de recurrencia y mortalidad fueron escasos, y por lo cual no se pudieron realizar análisis estadísticos concluyentes, no se encontraron diferencias significativas en recurrencia y mortalidad entre los pacientes que cumplían con los criterios de Milán y los trasplantados luego de *downstaging*, en un tiempo promedio al último seguimiento de 53 meses. El plan es continuar con el seguimiento y recolección de nuevos pacientes, así como con la vinculación prospectiva de otros centros del país, con el fin de demostrar la factibilidad y eficacia de esta expansión de los criterios de Milán en Colombia.

La mayoría de los centros a nivel mundial utilizan los criterios de Milán para la selección de candidatos a trasplante [2]. Esta estrategia garantiza bajas tasas de recurrencia y buenos resultados de supervivencia postrasplante [4]. Los buenos resultados estimularon la expansión de estos criterios morfológicos de tamaño y número de tumores propuestos desde 1996, por considerarse restrictivos, pudiendo existir algunos pacientes que, sobrepasando esos criterios, tendrían igualmente buena evolución postrasplante. Sin embargo, el precio de esta expansión tiene costos en cuanto a una mayor recurrencia y menor supervivencia postrasplante, y

exigen el análisis de la limitación del acceso a trasplante de otros pacientes con indicaciones diferentes a CHC, que tendrían mejor pronóstico [7].

En nuestra serie la recurrencia fue de 10 % para pacientes trasplantados dentro de los criterios de Milán, y de 12 % para pacientes con *downstaging*. Esta tasa de recurrencia reportada en nuestra serie es similar a la reportada por la base de datos de la UNOS en 422 pacientes trasplantados con protocolo de *downstaging* entre 2012 y 2015, que mostró una recurrencia del 12,8 % a los 3 años y del 16 % a los 5 años [16]. Nuestro estudio describe un porcentaje de recurrencia a 3 años del 5,8 % y del 12 % a los 5 años.

De las estrategias utilizadas para expandir los criterios de Milán, el *downstaging* se define entonces como una de las mejores alternativas, ya que fusiona los criterios de expansión con la respuesta tumoral a la TLR como criterio biológico de la agresividad tumoral [8-10]. Sin embargo, una revisión sistemática publicada en 2015 mostró heterogeneidad de las poblaciones de estudio y falta de una estricta aplicación de los criterios en los estudios [14], resaltando la importancia de validar de manera prospectiva la aplicación de criterios estandarizados de *downstaging*, como se llevó a cabo en el estudio MERITS-LT [11], y hasta el momento nuestra serie está reportando la factibilidad de la aplicación de estos criterios en nuestro medio.

Una lección aprendida de los reportes iniciales del *downstaging* para garantizar el éxito, es restringirlo a pacientes con función hepática preservada, para asegurar un riesgo bajo de descompensación de la cirrosis; y la propuesta es que solo pacientes Child-Pugh A o B se sometan a TLR [10]. En nuestro estudio, el 65 % de los pacientes eran Child-Pugh A y el 35 % eran B. Solamente 2 pacientes de este grupo tenían un nivel de bilirrubina mayor de 3 mg/dL pero menor de 4 mg/dL, con una mediana de MELD de 9. Estos datos explican el éxito de la TLR en este grupo de pacientes.

El nivel de la AFP ha sido descrito como criterio de exclusión o falla al tratamiento [15], y una AFP basal mayor de 1.000 ng/mL se considera predictor de falla al tratamiento y alta probabilidad de recurrencia, por lo tanto, este nivel es una contraindicación para ofrecer la terapia [12,13]. Nuestra población de *downstaging* tuvo una mediana de AFP de 5,6 ng/mL al momento del trasplante, y ningún paciente tuvo AFP basal mayor de 100 ng/mL, lo que confiere a esta población menor probabilidad de recurrencia.

El promedio de diámetro tumoral total de  $6,30 \text{ cm} \pm 1,42$  en el grupo de *downstaging* y de  $3,01 \text{ cm} \pm 1,24$  en el grupo que cumplía con los criterios de Milán, confirma que se logró la expansión de los criterios de acceso al trasplante, con resultados de recurrencia y supervivencia que hasta el momento no son diferentes a lo previamente reportado en otras series a nivel mundial.

Como se describe en otras series [11,16], la principal TLR utilizada para *downstaging* en esta cohorte fue la TACE, y solo en 3 pacientes se combinó con radiofrecuencia. En promedio, los pacientes recibieron dos TACE antes de acceder al trasplante, con una mediana entre el inicio del tratamiento y el trasplante de 11,7 meses, garantizando un tiempo adecuado para evaluar la biología tumoral y para evitar la salida de lista de espera para trasplante por una eventual progresión.

Varios modelos pronósticos basados en el explante, incluyendo el score RETREAT, demostraron peor supervivencia postrasplante relacionada con una infraestadificación del tumor en el explante más allá de los criterios de Milán [17-19]. Estos hallazgos subrayan la importancia de una estricta adherencia a las definiciones del *downstaging*, y de asegurar una respuesta adecuada a la reducción del estadio antes del trasplante, además de encontrar formas de reducir las imprecisiones en la estadificación radiográfica antes del TH [20]. Como se reportó en la **tabla 1**, el score RETREAT no fue significativamente diferente entre los dos grupos, comprobando que hizo una adecuada reducción de estadios.

Las limitaciones del estudio, incluyendo que el tamaño de muestra es aún escaso para hacer análisis estadísticos, es que no tenemos un valor exacto del porcentaje de pacientes que salieron de la lista de espera por progresión tumoral después de iniciar el tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Esta es la primera serie prospectiva en Colombia que evalúa la aplicación de los criterios de *downstaging* de la UCSF, y actualmente de la UNOS, para la selección de candidatos a trasplante de hígado por CHC, con una tasa de recurrencia y supervivencia similar a la de los pacientes trasplantados dentro de criterios de Milán. Demostrando la factibilidad y eficacia de este protocolo como una manera de expandir los criterios morfológicos tradicionales.

La estandarización de este protocolo en otros centros del país, permitiría aumentar el tamaño de muestra y la validación de esta conducta para los pacientes con CHC en nuestro medio.

## REFERENCIAS

1. Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Increasing liver transplantation wait-list dropout for hepatocellular carcinoma with widening geographical disparities: Implications for organ allocation. *Liver Transpl* 2018;24:1346-1356. <https://doi.org/10.1002/lt.25317>.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699. <https://doi.org/10.1056/nejm199603143341104>.
3. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:1982-1989. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02351.x>.
4. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:203-217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193>.
5. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, Desai AP, Frenette C, Pillai AA, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant* 2020;20:333-347. <https://doi.org/10.1111/ajt.15697>.
6. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104:1136-1142. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003174>.
7. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:839-846. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02138.x>.
8. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1108-1118. <https://doi.org/10.1002/lt.23706>.
9. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, Rosen C, Sanchez W, Watt K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transplant* 2014;14:1383-1390. <https://doi.org/10.1111/ajt.12684>.
10. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology* 2016;63:1014-1025. <https://doi.org/10.1002/hep.28139>.
11. Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, Hoteit M, Guy J, Parikh N, et al. Downstaging outcomes for hepatocellular carcinoma: results from the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium. *Gastroenterology* 2021;161:1502-1512. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.033>.
12. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977. <https://doi.org/10.1002/hep.27752>.

13. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minter WB, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria: A multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:955-964. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.037>.
14. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Down-staging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-1152. <https://doi.org/10.1002/lt.24169>.
15. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Changes to HCC criteria for auto approval. Virginia, USA: United States Department of Health and Human Services; 2016. Acceso 15 de enero de 2023. Disponible en [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1922/liver\\_hcc\\_criteria\\_for\\_auto\\_approval\\_20160815.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1922/liver_hcc_criteria_for_auto_approval_20160815.pdf).
16. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology* 2020;71:943-954. <https://doi.org/10.1002/hep.30879>.
17. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A new MORAL to the story. *Ann Surg* 2017;265:557-564. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001966>.
18. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg* 2015;220:416-427. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.025>.
19. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5116>.
20. Tran NH, Muñoz S, Thompson S, Hallemeier CL, Bruix J. Hepatocellular carcinoma downstaging for liver transplantation in the era of systemic combined therapy with anti-VEGF/TKI and immunotherapy. *Hepatology* 2022;76:1203-1218. <https://doi.org/10.1002/hep.32613>.