



## Trasplante hepático en cáncer de hígado. Indicaciones (Hepatic transplantation in liver cancer. Indications)

Dioverys Hinestroza-Finol<sup>1,2,3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1526-4386>  
Dilmo Hinestroza-Finol<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5893-1535>  
Ranced Vivas-Arellano<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4026-3310>  
Isabel Urdaneta-Durand<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0533-6828>  
Dilmo Hinestroza-Valbuena<sup>1,2,3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1615-2888>

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Hospital Universitario de Maracaibo, Zulia-Venezuela.

<sup>2</sup>Unidad de Cirugía General, Cirugía de Hígado, Vías biliares y Páncreas del Hospital Clínico de Maracaibo.

<sup>3</sup>Profesor Ordinario de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Recibido: 25 de Mayo 2021

Aceptado: 10 de Junio 2021

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5120878>

### RESUMEN

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) ha evolucionado con el paso del tiempo hacia un procedimiento con altas tasas de sobrevida. Esto, el desarrollo del tratamiento oncológico y la selección adecuada de pacientes por los criterios de Milán han ido colocando al TOH como una herramienta aceptada para el tratamiento del cáncer hepático tanto primario como metastásico. Sin embargo, algunos autores consideran estrictos estos criterios, impulsando su modificación e inclusión del comportamiento biológico del tumor, expandiendo así la elegibilidad de pacientes.

Palabras claves: trasplante ortotópico de hígado, cáncer, sobrevida, terapéutica, comportamiento biológico.

### ABSTRACT

Orthotopic liver transplantation has evolved over time into a procedure with high survival rates. This, the improvement of oncologic treatment and the adequate selection of patients according to the Milan criteria have gradually established liver transplantation as an accepted therapeutic procedure to treat primary and metastatic liver cancer. However, some authors consider these criteria too strict, stimulating their modification and inclusion of the biological behavior of the tumor, thus expanding the eligibility of patients.

Key words: orthotopic liver transplantation, cancer, survival, therapeutics, biological behavior.



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado primario o metastásico es una patología con alta incidencia a nivel mundial. Anualmente se diagnostican en el mundo 841.000 casos entre Carcinoma Hepatocelular (HCC) y Colangiocarcinoma, 782.000 personas pierden la vida por estas causas. Así como también 1.8 millones de pacientes son diagnosticados con cáncer colorrectal, de los cuales se estima que el 50% hará metástasis a hígado (1). En la mayoría de los casos la neoadyuvancia y resección hepática (RH) es el tratamiento ideal, sin embargo pocos pacientes son candidatos a RH por descompensación de la enfermedad hepática preexistente, disposición anatómica del tumor o extensión del mismo dentro del hígado y es acá donde el TOH juega un papel protagónico tanto por la capacidad de resecar el tumor por completo, como también, por cambiar el factor procarcinogénico del hígado enfermo (2).

El primer TOH exitoso como tratamiento oncológico fue descrito por Thomas Starzl y col. en 1967, por hepatoblastoma y posteriormente por colangiocarcinoma, teniendo como resultados alta recurrencia tumoral y baja sobrevida comparada con otros tratamientos, lo que llevó a contraindicar el TOH como tratamiento para el cáncer, sin embargo, el desarrollo de la tecnología en medicina y la técnica quirúrgica ha hecho de éste un procedimiento de rutina y con sobrevida aceptable, >80% al año y >70% a los 5 años (3).

La relación TOH-Cáncer da un giro importante posterior a la aplicación de los criterios de Milán descritos por Mazzaferro y col. en 1996 para pacientes con HCC.

Además la constante evolución del tratamiento oncológico y el desarrollo de inmunosupresores que tienen como beneficio la prevención de aparición de neoplasias de novo y recidiva de HCC.

La comunidad científica comprende que la clave para tener buenos resultados está en los criterios para calificar al paciente como candidato a TOH y tratamiento para el cáncer hepático. Esto se aplica también para colangiocarcinoma, cáncer colorrectal metastásico a hígado, tumores neuroendocrinos, entre otros.

### **Carcinoma hepatocelular**

El carcinoma hepatocelular representa una causa importante de morbimortalidad en el mundo, se mantiene entre el quinto y sexto tipo de cáncer más frecuente y es la tercera causa de muerte relacionada a cáncer. Solo el 46% de los pacientes son diagnosticados en una etapa temprana de la enfermedad, al otro 54% no se le puede brindar opciones curativas y la sobrevida es menor a 1 año (2)

El TOH como tratamiento para el HCC confiere la ventaja de extirpar el tumor y resecar el hígado enfermo por completo, por lo tanto disminuye la probabilidad de recidiva tumoral que en el hígado cirrótico es 50%-70%, además realizar una resección hepática con hipertensión portal es un procedimiento sumamente complejo y riesgoso (4).

En los inicios del TOH los resultados para el HCC no fueron muy favorables por su alta recurrencia, por lo que se desestimó el procedimiento para esta patología hasta 1996 cuando Mazzaferro y col. demostraron que aplicando los criterios de Milán mejoraron la sobrevida a 74% en 4 años y la sobrevida libre de recurrencia tumoral a 83%. Estos criterios básicamente toman en cuenta el número de tumores (1-3), el tamaño (único máximo 5cm y múltiples máximo 3 cm c/u), enfermedad extrahepática e invasión vascular (5)

Posterior a la aplicación de los criterios de Milán se ha criticado lo estricto que son y que no se toma en cuenta el aspecto biológico del tumor. Esto con la intención de ser más flexible al momento de incluir pacientes en una lista de espera y, aún más, para ser candidatos a trasplantes de donantes vivos. Por esta razón ha surgido por parte de algunos grupos



modificaciones de estos criterios y desarrollo de otros. Uno de los más conocidos y muy aceptados es el de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) publicado por Yao col. en el año 2001. Incrementa el tamaño de un tumor solitario hasta 6,5cm, mantiene máximo 3 lesiones que la mayor de ellas mida hasta 4,5cm pero que la suma de estas no exceda 8cm. Teniendo como resultados sobrevida al año y 5 años de 90% y 75,2% respectivamente y aquellos que excedían estos criterios solo 50% de sobrevida al año (6)

La Alfafetoproteína sérica (AFP) es un biomarcador importante en el HCC, La sobrevida libre de tumor en pacientes con AFP sérica >1000ng/ml ha sido reportada en 53% y ≤1000ng/ml 80%.<sup>5</sup> Dentro de los criterios que incluyen la AFP está los de Hangzhou que además de la AFP incorpora un tumor mayor a 8cm o la suma de los tumores, pero que sean histológicamente grado 1 (bien diferenciado) o grado 2 (moderadamente diferenciado) y AFP ≤400ng/ml. Obteniendo como resultados 70.7% de sobrevida a los 5 años y 62.4% de sobrevida sin recurrencia, además 37,5% de los pacientes incluidos estaban fuera de los criterios de Milán. Aspecto controversial de estos criterios es la necesidad de realizar biopsia del tumor previo al trasplante, lo cual se sugiere no realizar por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (5,7).

En Japón para pacientes candidatos a TOH de donantes vivos se aplican los criterios 5-5-500 que consta de: ≤5cm el tamaño tumoral, ≤5 tumores y AFP ≤500 ng/ml y la recurrencia tumoral a los 5 años es 7.3% (8).

Un inconveniente al que se enfrentan estos pacientes es que al priorizar a los receptores con la escala MELD aquellos pacientes con enfermedades hepáticas terminales tienen usualmente un puntaje superior a ellos, por lo que algunos centros han incorporado unas estrategias como: iniciar con MELD mínimo preestablecido e irlo aumentando cada cierto tiempo y también evaluar al paciente cada 3 meses. Por otro lado, esto ha impulsado a utilizar órganos limítrofes (donantes ancianos, donantes posparada cardíaca, dividir injertos, hepatitis C positivos, aminotransferasas elevadas o hígados esteatósicos) e incremento de trasplante de donantes vivo (5, 3).

### **Colangiocarcinoma**

EL colangiocarcinoma es una indicación inusual de TOH (2% en Europa), Inicialmente la sobrevida a los 5 años posterior a TOH era 0%-18% intrahepático e hilar respectivamente. En el colangiocarcinoma hilar la inclusión de la neoadyuvancia ha mejorado la sobrevida a los 5 años en promedio a 55% y sigue siendo un tema controversial la indicación de trasplante en los casos localmente avanzados (3,5). En el colangiocarcinoma intrahepático la indicación inicial sigue siendo resección hepática dejando la indicación de trasplante para aquellos pacientes que no sea posible realizar resección o que esté asociado a HCC. Se ha visto diferencia significativa en la sobrevida a los 5 años post TOH en los casos tratados en fase temprana 65% y localmente avanzados 45% y la probabilidad de recurrencia a los 5 años 18% y 61% respectivamente (9, 5)

### **Metástasis hepática de cáncer colorrectal**

El tratamiento curativo para la metástasis hepática del cáncer colorrectal es la resección hepática, pero solo el 30%-40% tienen criterios de resección al momento del diagnóstico por el insuficiente hígado sano o por enfermedad extrahepática. Gracias al avance en el tratamiento neoadyuvante 10%-15% de los pacientes sin criterios de resección hepática se tornan resecables (10). Los criterios para TOH siguen siendo controversiales, sobretodo, por el incremento de los resultados favorables de la terapia neoadyuvante, pero básicamente se



toma en cuenta la resección del tumor primario, no tener enfermedad extrahepática, CEA y la pérdida de peso o índice de masa corporal (11). Toso y col. reportaron una serie de 12 pacientes en 4 centros Europeos con sobrevida al 1, 3 y 5to año de 83%, 62% y 50% y 50% de recurrencia de la enfermedad (3).

### **Tumores neuroendocrinos**

Usualmente los tumores neuroendocrinos (TNE) hacen metástasis a hígado y cuando estos no son reseccables y son biológicamente poco agresivos el TOH podría estar indicado. Menos del 1% de los TOH realizados son por esta patología (12). Los criterios descritos por Mazzaferro y col. son los más aceptados mundialmente, se incluyen tumores Grado 1-2, resección completa del tumor primario, menos del 50% del hígado tomado, por lo menos 6 meses en tratamiento médico y un criterio relativo es ser menor de 60 años de edad (1). La sobrevida a 5 años está alrededor del 70%. Van Vilsteren y col. en el 2016 publicó un trabajo retrospectivo con sobrevida posterior a TOH a los 5 y 10 años de 97% y 89%(2). Hasta ahora no hay un consenso de cuándo es el mejor momento de realizar el TOH (1).

### **CONCLUSIÓN**

El Trasplante Hepático ha ido ganando terreno en el tratamiento del cáncer primario y metastásico de hígado, llevando a los pacientes oncológicos a compartir listas de espera para órganos cadavéricos con pacientes con enfermedades hepáticas terminales y así modificar las políticas de prioridad, como también la obtención de órganos limítrofes y aumento de trasplantes de donantes vivos. El avance en el tratamiento médico oncológico hace que constantemente se ajusten criterios para trasplante en cáncer.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Phillippe Abreu, Andre Gorgen, Graziano Oldani, Taizo Hibi, Gonzalo Sapisochin. Recent advances in liver transplantation for cancer: The future of transplant oncology. 2019, 5. Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver (EASL). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
2. Wei Chieh Kow. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* (2019) 4:33. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.05.06>
3. Ka-Wan K, Hiu-Ching K, Siu-Ho K. (2021). Expanding Indications for Liver Transplant: Tumor and Patient Factors. *Gut and Liver;* 15 (1):19-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102130/>
4. Wang L, Zheng S. (2018). Advances in predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma recipients after liver transplantation. *Journal of Zhejiang University-science B (Biomedicine & Biotechnology);* 19(7):497- 504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29971988/>
5. Lingiah VA, Niazi M, Olivo R, Paterno F, Guarrera JV, Pysopoulos NT. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol;* (2020) 8(1):69–75. doi: 10.14218/JCTH.2019.00050.
6. Hae Won Lee, and Kyung-Suk Suh. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology* 2016;22:309-318.



7. Pavel M, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterol*; (2018) 24 (32): 3626-3636. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113720/>
8. Xinyu Li, Lei Huang, Xisheng Leng. Analysis of prognostic factors of more/equal to 10 years of survival for liver cancer patients after liver transplantation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2018) 144:2465–2474.
9. Matteo Ravaioli y col. Liver transplantation for hepatic tumors: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5345-5352.
10. Andre Gorgen et al. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 2018, Article ID 9531925, 7 pages.
11. Pal-Dag Line, Morten Hagness, Svein Dueland. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 2018, Article ID 8547940, 5 pages.
12. Giuseppe Nigri. Treatment options for PNET liver metastases: a systematic review. *World Journal of Surgical Oncology* (2018) 16:142.