

Editorial

Hepatocarcinoma y trasplante hepático

El trasplante hepático se ha consolidado como una modalidad terapéutica altamente eficaz en los pacientes con hepatopatía crónica terminal, en el fallo hepático fulminante y en el carcinoma hepatocelular (CHC), con supervivencias globales al año en torno al 80% y en algunos grupos del 95% (hepatopatías crónicas colestásicas, pacientes con carcinoma hepatocelular de pequeño tamaño). En este sentido el éxito del modelo Español, cuyo primer trasplante fue realizado en 1984 por los Dres. Margarit (*in memoriam*) y Jaurrieta, ha superado ya a los países de Europa que comenzaron su actividad trasplantadora 5, 9 y 16 años antes, (Italia, Francia y Reino Unido, respectivamente), siendo en 2004 el primer país Europeo en número de trasplantes absolutos (11.660, seguidos de Francia con 10.916 y R. Unido con 10.252, según datos del Registro Europeo de Trasplantes).

El CHC representa el tumor maligno primario más frecuente, representando en torno al 12% de las indicaciones de trasplante (datos del mismo Registro). En España se ha pasado del 7% en 1987-1989 al 24% en el 2002-2004, llegando al 34,4% en los receptores de más de 60 años (datos de la ONT, memoria de 2005), por lo que es evidente que representa un grave problema al que nos seguiremos enfrentando en el futuro.

La mayoría de los pacientes se encuentran infectados por el VHC, VHB, padecen una hemocromatosis o bien una cirrosis de origen etílico (1). La presencia de VHB replicativo y sobre todo, la asociación VHC y marcadores de VHB (anticuerpos antiHBc y antiHBs positivos) observada en más del 55% de los pacientes con CHC frente al 12% del grupo control, incrementa el riesgo de desarrollar CHC de forma notable.

La incidencia varía de 5-15 casos por 100.000 habitantes en Europa y EE.UU. a los 27-36 por 100.000 en el este asiático. En el 90% de los casos existe una cirrosis hepática en el momento del diagnóstico, siendo la prevalencia del mismo del 5% en pacientes no descompensados y del 15-20% en pacientes descompensados. La incidencia anual es del 3-6% y es tema de controversia si el tratamiento previo con IFN disminuye o no el riesgo de desarrollar CHC. El trasplante resulta doblemente curativo en estos pacientes, ya que con la intervención desaparecen el CHC por un lado y la cirrosis por otro. Por este motivo, el tratamiento de elección en el paciente con CHC, estadio I y II, debería ser el trasplante, en ausencia de contraindicaciones que

Editorial

lo hagan desaconsejable o edad avanzada. Los decepcionantes resultados de principio de la década de los 90, con supervivencias a los 5 años del 18%, condujeron a una mejor selección de los pacientes, centrándose el esfuerzo en un diagnóstico precoz, un correcto estadiaje y combinación del trasplante con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previo al trasplante. En la actualidad la supervivencia, sobre 6.547 pacientes del Registro Europeo hasta diciembre de 2004, es del 78, 54 y 42% a los 1, 5 y 10 años respectivamente, observándose una tasa de supervivencia a partir del tercer año, inferiores al resto de las etiologías (76% para la cirrosis, 63% para el fallo hepático fulminante y 62% para el CHC). Existen una serie de causas que podrían estar relacionadas con la mortalidad a los 3 y 12 meses, entre las que destacan el fallo hepático fulminante como causa de trasplante, edad del donante mayor de 60 años, injerto partido o reducido, tiempo total de isquemia mayor de 13 horas y puntuación de la UNOS baja. Sin embargo, la cirrosis por alcohol, el CHC, la hepatitis C, la hepatitis B, la CBP, donante menor de 40 años, y la experiencia (más de 70 trasplantes al año) se asocian a menor mortalidad (2).

Las indicaciones aceptadas para la realización del trasplante hepático en los pacientes con CHC son un nódulo < 5 cm o hasta 3 nódulos < 3 cm (los llamados criterios de Milán) (3,4). Recientemente se han propuesto unos criterios expandidos por parte de la UCSF que son un nódulo < 6,5 cm o múltiples, sin que ninguno supere los 4,5 cm ni más de 8 cm en conjunto (5). La única excepción sería el carcinoma fibrolamelar, que por su lenta evolución permitiría su trasplante con lesiones de mayor tamaño. Las contraindicaciones se asocian a enfermedad tumoral diseminada, con metástasis a distancia o invasión vascular. En general, salvo los pacientes cirróticos en estadio Child A, con bilirrubina normal, más de 100.000 plaquetas y sin varices esofágicas, que podrían ser considerados candidatos a cirugía, todos los pacientes con esta patología de menos de 65 años deberían ser considerados como posibles candidatos a TH.

Para mejorar la supervivencia postrasplante, el primer problema a resolver consiste en conseguir realizar una adecuada selección de los pacientes para intentar asimilar las tasas de supervivencia a largo plazo de los pacientes con CHC con las observadas en otras etiologías, ya que la realidad es que la tasa de recurrencia del CHC postrasplante es del 10-15% (6) y el 46% de los pacientes trasplantados por un CHC que fallecen en nuestro país, lo hacen por recidiva del tumor (datos de la ONT 2005). Para dar respuesta a esta cuestión resulta imprescindible conocer el grado de exactitud que podemos alcanzar con las técnicas de imagen actuales para conseguir una adecuada clasificación del estadio tumoral pretrasplante y qué sistema de clasificación resulta ser más fiable a la hora de decidir el tratamiento que se debe proponer a un paciente. Desgraciadamente la sensibilidad y especificidad de las tres técnicas de imagen más utilizadas (ecografía, TAC y RM con contrastes) no son altas. Quizás la ecografía resulte ser más sensible en el diagnóstico de tumores de pequeño tamaño, mientras que la RM resulta ser más específica en las lesiones de más de 2 cm. Diferentes estudios encuentran una tasa de infraestadiaje de hasta el 20% de los pacientes, algunos de ellos con porcentajes de exactitud diagnóstica pretrasplante de tan sólo el 14% y sensibilidad para tumores de 1 y 2 cm del 0 y 21% respectivamente (7). Con respecto al sistema de clasificación tumoral sí parece existir mayor nivel de consenso, siendo el modelo propuesto por el Hospital Clínico de Barcelona el que mejor parece clasificar, desde el punto de vista pronóstico, a los pacientes en estadios para su posterior tratamiento. Dicho modelo ha sido aceptado por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (4,8), y ha sido validada de forma prospectiva en Italia (9).

Editorial

La segunda cuestión a tener en cuenta para intentar modificar la tasa de recurrencia postrasplante es si se debe tratar a los pacientes en lista de espera en un sistema sin priorización o intentar conseguir trasplantar relativamente pronto a estos pacientes, en el contexto de un sistema que priorice a los pacientes con tumores mayores de 2 cm como ocurre con el sistema MELD. No hay clara evidencia de que se deba realizar ningún tratamiento en pacientes cuya probabilidad de ser trasplantados sea inferior a 6 los meses (10), por lo que quizás la opción más acertada, si fuese posible, sería aumentar la disponibilidad de órganos para disminuir la lista de espera, aspecto más teórico que práctico salvo en lo referente al trasplante hepático de donante vivo, o priorizar a estos pacientes con una distribución de órganos que les permita llegar al trasplante antes de ser excluidos de la lista por progresión de la enfermedad (11). Desde 1998 en EE.UU., con correcciones posteriores, han comenzado a dar prioridad a estos pacientes, asignando una puntuación MELD de 22 puntos (T2, criterios de Milán) para evitar el riesgo de enfermedad diseminada en el momento del TH, con incrementos cada 3 meses de la puntuación mientras el paciente se encuentre en lista de espera. En España algunos grupos han comenzado a seguir esta pauta, aunque con puntuaciones ligeramente inferiores. Las características moleculares de los tumores podrían aportar información no sólo desde el punto de vista pronóstico sino también como posible desarrollo de dianas terapéuticas (12).

La tercera opción para intentar disminuir la recurrencia tumoral postrasplante es el tratamiento inmunosupresor que se debería dar a estos pacientes, y si se podrían beneficiar de alguna estrategia orientada a prevenir la recidiva. Parece que el exceso de inmunosupresión favorece la recidiva tumoral (6), mientras que algunas pautas terapéuticas basadas en el uso de sirolimus y posiblemente everolimus, podrían disminuir, e incluso hacer desaparecer, la recurrencia tumoral (13). Se necesitan estudios prospectivos bien diseñados que permitiesen en un futuro demostrar el beneficio de estas pautas de inmunosupresión en los pacientes con alto riesgo de recidiva.

El artículo de Pérez Luque y cols. (14) que se publica en este mismo número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* evalúa de forma retrospectiva la supervivencia observada en su cohorte de pacientes trasplantados por esta patología. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a criterios aceptados internacionalmente para su inclusión en lista de espera, sin aceptar pacientes que pudiesen ser incluidos dentro de los llamados criterios expandidos. El estudio de extensión consistió en la realización preoperatorio de ecografía doppler, TC torácico y gammagrafía ósea. Actualmente la RM juega un papel de mayor protagonismo en dicho estudio por su mayor sensibilidad en el estudio de los nódulos mayores de 2 cm, como ya se ha referido. De los resultados destaca la alta incidencia de CHC incidental (32,1%), probablemente relacionado con la baja sensibilidad de las técnicas de imagen en general, y que a pesar de los importantes avances realizados hasta la actualidad, precisan ser mejoradas. En efecto, aunque recientemente los criterios diagnósticos no invasivos, basados en la presencia de un nódulo de más de 2 cm con TAC o RM compatible con CHC (lesión hipervascular en fase arterial con lavado portal) y TAC más RM compatibles en el caso de nódulos de 1-2 cm, parece imponerse (4), no resulta raro encontrar en la práctica clínica pacientes en los que a pesar de la alta sospecha, bien por la clínica, bien por la ecografía, no se consigue demostrar la presencia de dicho CHC por TAC o RM hasta meses después, además de la evidente falta de correlación existente entre el diagnóstico pretrasplante y la anatomía patológica. Esta incertidumbre nos obliga a ser más cautos en todos los sentidos, tanto a la hora de indicar un trasplante hepático como a la hora de no hacerlo. Es por ello, que en este tipo de pacientes juega aún un papel importante el diagnóstico citológico, a pesar del teórico riesgo de diseminación (15), aún no claramente demostrado (16).

Editorial

Como ocurre en la mayoría de los grupos de trasplante, la etiología más frecuente fue el VHC, más del 50% de los pacientes, con una edad media baja, de 53 años y con una distribución por sexos de 9:1 para los hombres. El 34,6% fallecieron, siendo la causa más frecuente de mortalidad la recidiva tumoral, con una tasa de recurrencia del 12,3%, similar a otras series (17), siendo la segunda causa de fallecimiento la recidiva del VHC. La supervivencia al año, 5 y 10 años del 80, 61 y 52%, son similares a las observadas en el Registro Europeo. Sin embargo resulta llamativo la peor evolución del CHC incidental, ya que este suele ser de pequeño tamaño, y este criterio, el tamaño tumoral, está considerado como un factor de buen pronóstico (18), con supervivencias en este subgrupo de pacientes superponible a los pacientes que reciben un trasplante por enfermedad no tumoral (14). No se ha demostrado ninguna pauta de seguimiento postrasplante que haya demostrado una menor tasa de recurrencia. Los pacientes con CHC y elevación de alfafetoproteína pueden ser monitorizados con dicha determinación periódica, pero no sólo no se ha demostrado que dicho seguimiento permita realizar un diagnóstico precoz, sino que además no parece modificar la historia natural del paciente que presenta la recidiva. La recidiva suele aparecer en los 2 primeros años postrasplante (6), con una supervivencia media tras el diagnóstico de pocos meses. En nuestra experiencia, sobre 547 pacientes trasplantados, 83 de ellos por hepatocarcinoma, la tasa de recurrencia en los pacientes que mantenían los criterios de Milán en el hígado explantado fue del 10%, mientras que en el 20% de pacientes que estaban infraestadiados, la recurrencia fue del 15%, apareciendo la misma en el primer año postrasplante en el 80% de los casos, con una media de supervivencia postdiagnóstico de tan sólo 2 meses. Resulta sorprendente la supervivencia de los pacientes de la serie de Pérez Luque y cols. con 5 años para los pacientes con CHC conocido y 7 años de media para los pacientes con CHC incidental, aunque los pacientes que presentaron recidiva, fallecieron en su mayoría en los tres primeros años postrasplante, hecho más concordante con lo publicado hasta la actualidad. Se han propuesto diferentes criterios de mal pronóstico como la elevación de AFP, tamaño tumoral, grado de diferenciación, etc. De todos ellos, en ausencia de diseminación extrahepática, los más consistentes y que aparecen en la mayoría de los trabajos publicados son la macro o microinvasión vascular, la presencia de nódulos satélites peritumorales, estando ambos directamente relacionados con el tamaño del tumor. La diferenciación tumoral se ha puesto en relación con la capacidad para inducir invasión vascular (19). El hallazgo de que los pacientes con baja supervivencia tienen aumentada la expresión de genes antiapoptosis, genes envueltos en la modificación de las histonas o genes asociados a mayor proliferación celular, permitiría identificar subclases de CHC, biológicamente diferentes, que nos ayudaría a una mejor selección de los pacientes, así como a buscar estrategias de tratamiento pre- o postrasplante que permitiesen disminuir de forma efectiva la recurrencia tumoral y por ende mejorar la supervivencia de nuestros pacientes (20).

M. García y R. Bárcena

*Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Gastroenterología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid*