

Editorial sobre estudio de investigación clínica en recurrencia de hepatocarcinoma luego del trasplante hepático

“Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation”

A. Valdivieso, J. Bustamante, M. Gastaca, J.G. Uriarte, A. Ventoso, P. Ruiz, J.R. Fernandez, I. Pijoan, M. Testillano, M.J. Suarez, M. Montejo, and J. Ortiz de Urbina. *Transplantation Proceedings*, 42, 660–662 (2010)

A. Comentario.

Dr. Lucas McCormack. Director del Programa de Trasplante Hepático del Hospital Alemán de Buenos Aires. Argentina

Valdivieso y col. de la Unidad Hepato-biliar y Trasplante hepático del Hospital Universitario Cruces de Bilbao, España, realiza un análisis retrospectivo de la experiencia en el manejo del recurrencia de HCC post-trasplante. Dicho grupo realizó a lo largo de 12 años (1996-2008) un total de 719 trasplantes hepáticos en 684 pacientes. Dentro de los criterios imagenológicos preoperatorios de Milán fueron trasplantados 182 (26.6%) pacientes portadores de HCC. La recurrencia de HCC en este subgrupo de pacientes fue detectada en 23/182 (12.6%) pacientes.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de la recurrencia de HCC post-TxH son cruciales en la valoración del estudio de Valdivieso y col. Dicho diagnóstico tuvo confirmación histológica sólo en algunos pacientes y en otros sólo se basó en la presunción diagnóstica basada en los métodos por imágenes. La importante cantidad de diagnósticos diferenciales en estos pacientes (por ejemplo, causas infecciosas, otros tumores, etc.) hace que la existencia de falsos positivos puede ser muy elevada lo cual compromete seriamente el valor de la presente investigación. Por otro lado no está claro el motivo por el cual se han incluido solo aquellos pacientes con diagnóstico previo y se han excluido aquellos pacientes con diagnóstico incidental en la pieza de TxH. La selección de paciente y la falta de investigación de una población continua a lo largo del tiempo llevan inherentes sesgos de selección de la población que puede comprometer la calidad del estudio.

Muchas variables que pueden afectar la recurrencia de HCC post-TxH no han sido correctamente analizadas en el presente trabajo, incluyendo: tratamiento previo de puente hacia el TxH, grado de diferenciación tumoral, estadio tumoral en el explante, invasión micro-vascular, esquema de inmunosupresión utilizado post-TxH, etc. Tampoco se define como fue el seguimiento previo de la población luego de su inclusión en lista de espera. Esto permitirá determinar cuál fue el seguimiento oncológico de un paciente cirrótico portador de un HCC dentro de los criterios de Milán que fuera incluido en la lista de espera de la unidad de TxH del Hospital Universitario Cruces de Bilbao con el objeto de detectar progresión tumoral y determinar así a que pacientes se los retiraría de la lista de espera. En este aspecto, llama la atención el elevado número de pacientes que al momento del explante presentaban mayor enfermedad que la detectada pre-operatoriamente. Además, los tratamientos puentes utilizados en el tiempo de espera fueron heterogéneos en la población de estudio incluyendo ablación con alcohol y quimio-embolización. En este aspecto, no hay correlación con el explante hepático para saber la efectividad de ese tratamiento puente.

En el manejo de la recurrencia de HCC post-TxH, los autores definen como estrategia terapéutica inicial la resección quirúrgica de la recurrencia. En aquellos casos irresecables, ellos han considerado a la doxirubicina como la droga de elección hasta 2007 donde han iniciado su experiencia con un esquema de inmunosupresión basado en Sirolimus. Recientemente se han inclinado al empleo de Everolimus asociado a Sorafenib en aquellos pacientes con función hepática estable. Es evidente que los esquemas de tratamiento post-recurrencia de HCC han sido muy disímiles en la población y pobremente descriptos en el estudio (dosis utilizadas, niveles de inmunosupresión plasmáticos, etc). Tampoco han descripto efectos secundarios relacionados con el uso del Sorafenib y tolerancia al tratamiento (dosis completa vs. parcial, suspensión del tratamiento, tiempo mínimo de tratamiento con sorafenib + everolimus en la población tratada, etc). De este modo, es muy difícil establecer pautas de recomendación general para la comunidad trasplantológica.

Del estudio surge la confirmación que la sobrevida es menor en aquellos pacientes que presentaron recurrencia de HCC post-TxH comparados con aquellos pacientes sin recurrencia. También está claro que la cirugía de la recurrencia con intención curativa R0 es aquella que ofrece los mejores resultados de supervivencia comparado con otras opciones de tratamiento incluyendo cirugías R1. Pero el trabajo no aporta información sólida que justifique una única estrategia terapéutica que abarque el manejo de la inmunosupresión luego del trasplante por HCC en hígado cirrótico con la intención de prevenir la recurrencia de HCC o del tratamiento combinado Sorafenib + Everolimus luego de comprobada la presencia de una recurrencia de HCC post-TxH como adyuvancia del tratamiento quirúrgico o sólo en pacientes irresecables. A pesar que los autores consideran dicho tratamiento combinado como un esquema muy racional, una recomendación sería solo surgirá de un estudio randomizado controlado que utilice criterios diagnósticos que estén dentro de los “*gold standard*” para el diagnóstico de certeza de la recurrencia de HCC post-TxH.

B. Resumen del Trabajo Científico

Introducción

El trasplante hepático (TxH) es el tratamiento estándar de muchos pacientes cirróticos con hepatocarcinoma (HCC) en estadios iniciales. A pesar que los pacientes sean seleccionados y se trasplanten únicamente a aquellos pacientes dentro de los criterios de Milán, la incidencia de recurrencia de HCC post-TxH varía del 8 al 20%. La historia natural y el pronóstico de la recurrencia del HCC luego del TxH es desconocida, pero su presencia impacta negativamente en la sobrevida con una mediana de supervivencia luego del diagnóstico menor a 12 meses. El manejo adecuado de pacientes con recurrencia de HCC no ha sido establecido con claridad y las opciones terapéuticas son muy limitadas. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad recurrente diseminada y no son candidatos a un tratamiento con intención curativa. Un número interesante de casos pueden ser considerados para resección hepática o de la recurrencia extra-hepática. Pocos estudios se han publicado referidos al pronóstico y tratamiento de la recurrencia de HCC post-TxH, pero se ha sugerido que aquellos pacientes sometidos a resección quirúrgica completa muestran mejor sobrevida. Desafortunadamente, el uso de esquemas de inmunosupresión ajustados a cada paciente y el rol de las nuevas terapias blanco no ha sido completamente desarrollado aún. En este trabajo se describe la experiencia en el manejo de la recurrencia de HCC post-TxH en una unidad de trasplante hepático.

Pacientes y Métodos

Entre 1996 y 2008, se han desarrollado 719 TxH en 684 pacientes. Fueron trasplantados dentro de los criterios de Milán un total de 182 (26.6%) pacientes. Aquellos tumores incidentales fueron excluidos. La recurrencia de HCC fue diagnosticada en 23/182 (12.6%) pacientes. Fueron considerados como diagnóstico de recurrencia de HCC a la detección de una masa hepática o extra-hepática que refuerza en los estudios contrastados dinámicos, un incremento de los niveles de alfa-feto proteína sérica o la documentación histológica de una lesión.

En aquellos casos en que fuera posible, la resección quirúrgica de la recurrencia fue la estrategia terapéutica inicial. En aquellos casos irresecables, la doxirrubicina ha sido considerada como la droga de primera elección desde el inicio del programa de TxH. A partir del 2007, se ha iniciado una experiencia con un esquema de inmunosupresión basado en Sirolimus. Recientemente, se ha utilizado Everolimus (luego de 3-4 semanas del TxH) asociado a Sorafenib en aquellos pacientes con función hepática estable. El seguimiento promedio de esta población fue de 60 meses con un mínimo de seguimiento en la serie de 12 meses.

Resultados

El promedio de edad de los pacientes con recurrencia de HCC post-TxH fue de 55.8 años. La mayoría fueron del sexo masculino (91%). La enfermedad hepática subyacente fue cirrosis por Virus C (56%), cirrosis alcohólica (26%) y cirrosis por virus B (8.7%). La mediana de alfa feto proteína fue 8.7 (rango: 2.7- 5056). El tiempo mediano en la lista de espera fue de 129 días con un 65% de tratados con quimio-embolización y/o ablación percutánea con alcohol. No hubo diferencias entre el grupo que presentó recurrencias (n:23) vs el

grupo que está libre de enfermedad neoplásica (n: 159) en cuanto a edad, género, etiología y tratamientos de puente en lista de espera.

En el hígado explantado, 134 (73%) pacientes se hallaron dentro de los criterios de Milán, 25 (13%) estaban dentro de los criterios de UCLA y 23 (12%) pacientes excedían los criterios de UCLA. La recurrencia se produjo en 10% de los pacientes trasplantados dentro de los criterios de Milán, en 4% de los que presentaron dentro de UCLA y en 35% de aquellos que excedieron los criterios de UCLA. La invasión micro-vascular en el estudio de la pieza de explante del hígado tumoral estuvo presente en 39% de los pacientes que presentaron recurrencia y solo en 9% de los casos sin recurrencia.

El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 23.4 meses (2-93) siendo su localización hepática (n: 2); hepática y extra-hepática (n: 5) o solo extra-hepática (n: 16). El pulmón estuvo afectado en 56% y los huesos en 21% de los casos.

La resección quirúrgica fue posible en 11 casos, quimioterapia con doxorubicina en 2, everolimus + sorafenib en 2, y soporte clínico en 8 pacientes. La resección quirúrgica fue R0 en solo 8 casos que involucraban al hígado (2), suprarrenal (2), ganglios intra-abdominales (2) y pulmón (2). En 4 pacientes se detectó recurrencias que llevo a la muerte a los 5, 35 y 55 meses luego de la cirugía de la recurrencia del HCC. El paciente restante que ha sido tratado con combinación entre Sorafenib + Everolimus sigue vivo luego de 19 meses de cirugía. En el subgrupo sin recurrencias (4 pacientes), 1 falleció a los 32 meses por recurrencia de Virus C a los 32 meses y 3 están vivos libres de enfermedad estando 2 de ellos bajo tratamiento combinado Sorafenib + Everolimus. La mediana de tiempo libre de recurrencia en la cohorte de pacientes sometidos a resección R0 fue de 21 meses (rango 7-90). Todos aquellos pacientes sometidos a cirugía R1 desarrollaron nueva recurrencia, 1 muriendo a 19 meses de operado, y 2 vivos a 12 y 15 meses luego de la cirugía de la recurrencia de HCC post-TxH.

Los 2 pacientes tratados con doxorubicina murieron con recurrencia a 16 y 21 meses. Los 2 pacientes tratados con tratamiento combinado Sorafenib + Everolimus están vivos a 18 (sin recurrencia) y 4 meses (con re- recurrencia).

Fallecieron 15 pacientes de los 23 con recurrencias de HCC post-TxH: 13 debido a re-recurrencia y 2 debido a recurrencia del virus de hepatitis C. La sobrevida media luego del TxH (48 vs 61 meses; $p < 0.001$) y actuarial a 5 años (83 vs 48%; $p < 0.001$) fue significativamente mayor en pacientes sin recurrencia comparada con aquellos que si la tuvieron. El tiempo de supervivencia luego de la recurrencia (33 vs 11 meses; $p < 0.006$) y la sobrevida actuarial a 5 años (27% vs 0%, p NS) fue significativamente mayor en aquellos sometidos a cirugía R0 comparada con el resto de los pacientes.