

**Caracterización de una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma que recibieron
tratamiento con terapia loco-regional de *downstaging* comparado con pacientes con
criterios de Milán que fueron llevados a trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón
Uribe de Julio de 2012 hasta septiembre de 2021**

**María Fernanda Saavedra Chacón
Christian Ernesto Melgar Burbano**

**Juan Ignacio Marín Zuluaga
Jorge Hernando Donado**

**Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina Especialización Médica UdeA
Posgrado UdeA
Medellín UdeA
2023**

Caracterización de una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma que recibieron tratamiento con terapia loco-regional de *downstaging* comparado con pacientes con criterios de Milán que fueron llevados a trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Julio de 2012 hasta septiembre de 2021

Juan Ignacio Marín-Zuluaga¹, María Fernanda Saavedra Chacón², Christian Ernesto Melgar Burbano², Jorge Hernando Donado Gómez³

1. Médico Internista y Hepatólogo Hospital Pablo Tobón Uribe
2. Universidad de Antioquia estudiantes de postgrado en Hepatología clínica
3. Médico Internista Universidad Pontificia Bolivariana, Epidemiólogo Hospital Pablo Tobón Uribe Profesor ocasional Universidad de Antioquia. ORCID 0000-0001-8581-2267

Resumen

Antecedentes: El acceso al trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular se limita a cumplir criterios morfométricos rigurosos estipulados desde 1996 llamados criterios de Milán. Objetivo: describir el comportamiento de las características clínicas de los pacientes con carcinoma hepatocelular llevados a trasplante hepático, dentro de los parámetros de Milán comparado con aquellos pacientes llevados a terapia de *Downstaging* en un centro colombiano. Métodos: se incluyeron pacientes adultos con cirrosis y carcinoma hepatocelular que fueron llevados a trasplante hepático 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 cirrosis y carcinoma hepatocelular, 50 (73.5%) eran hombres y la edad promedio fue 59 años. 51 pacientes (75%) dentro de criterios de Milán y 17 (25%) llevados a terapia de *Downstaging* previo al TH. En total hubo 7 casos de recurrencia tumoral (10.2%) y 11 casos de muerte (16.2%). 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. Conclusiones: no se encontraron diferencias significativas en recurrencia y mortalidad entre pacientes que

cumplían criterios Milán y los trasplantados luego de la terapia de *Downstaging*, en un tiempo promedio al último seguimiento posterior al TH de 53 meses. Los resultados de nuestro estudio muestran congruencia con los resultados internacionales.

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

Abstract

Background: Access to liver transplant in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma is limited to fulfilling the morphologic Milán criteria published since 1996. The aim of this paper is to describe the behavior of the clinical variables, comparing patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma receiving liver transplant when fulfilling Milán criteria, and patients with downstaging therapies before liver transplant in a Colombian hospital. **Methods:** adult patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma that received liver transplant between July 2012 and September 2021 in the Pablo Tobón Uribe hospital were included. The main endpoints were survival and tumoral recurrence. The principal clinical and sociodemographic characteristics were described between the two groups including recurrence scores. **Results:** 68 patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma received liver transplant in the time frame, 50 (73.5%) were men and the mean age was 59 years. 51 patients were transplanted (75%) fulfilling Milán criteria and 17 (25%) patients received *Downstaging* therapies before liver transplant. In total there were 7 tumoral recurrences (10.2%) and 11 deaths (16.2%). No significant differences were found in survival and tumoral recurrence between the two groups, $P = 0.479$ y $P = 0.385$, respectively. **Conclusions:** There were no differences in recurrence and survival between patients transplanted fulfilling Milán criteria and those receiving downstaging therapies, following a mean time after liver transplant of 53 months. The results of this study are in congruence with the worldwide reported data.

Key words: hepatocelular carcinoma, liver transplant, recurrence, survival, downstaging.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto cáncer más común a nivel mundial y de acuerdo a los reportes de la organización mundial de la salud (OMS) en el 2015, fue la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer (1). En Antioquia de acuerdo a la información nacional de cáncer en Colombia, se registró una incidencia de 2,6 personas por 100.000 personas año para el año 2017 (2).

En el momento de evaluar el tratamiento del CHC se consideran múltiples factores que incluyen la extensión y ubicación del tumor, la función hepática, la presencia o ausencia de enfermedad extrahepática y el estado funcional del paciente junto con la presencia de sus comorbilidades. Dentro de las terapias curativas del CHC, el trasplante hepático (TH) en pacientes seleccionados, es una terapia exitosa no solo por su impacto en el CHC, sino por su efecto en la curación de la cirrosis (3). Desde 1996, Mazzaferro *et al*, plantearon los criterios de Milán para trasplantar pacientes con cirrosis hepática y CHC, correspondientes a la presencia de 1 lesión menor de 5 cm, o hasta 3 lesiones menores de 3 cm, sin la presencia invasión vascular o enfermedad extrahepática (4). Estos criterios han sido reconocidos internacionalmente como las pautas para seleccionar pacientes con CHC para trasplante de hígado, sin embargo, hoy en día se considera que el simple uso del número y tamaño del tumor, son datos insuficientes para definir las características biológicas del CHC y predecir el riesgo de la recurrencia tumoral. Por ello se han planteado scores pronósticos que adicionan la alfa feto-proteína (AFP) al tamaño y número de las lesiones, como marcador subrogado de la diferenciación e invasión vascular tumoral (5). De la misma manera, se han estipulado scores de riesgo que identifican los pacientes que tienen potencial de beneficiarse de un seguimiento más estrecho y futuras terapias adyuvantes luego del TH mediante el RETREAT (*Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*)(6).

Múltiples pacientes en lista de espera que se benefician del TH, han sido removidos de la misma, por los criterios rigurosos de tamaño proclamados por los criterios de Milán (7). En este escenario se ha planteado la terapia de *downstaging* (estadificación descendente) con la cual se puede reducir el tamaño del tumor mediante el uso de terapias loco-regionales como la quimio-embolización transarterial, por sus siglas en inglés (TACE) y la ablación por radiofrecuencia

(RF). Con estas terapias, se han logrado buenas respuestas en la reducción del estadio del CHC y reevaluándose de esta manera, la decisión de trasplante hepático para pacientes con CHC cuyos tumores se encuentran más allá de los criterios de Milán (8)

El presente estudio busca describir el comportamiento de las características clínicas y paraclínicas más relevantes de los pacientes con CHC llevados a TH, dentro de los parámetros de Milán comparado con aquellos pacientes llevados a terapia de estadificación descendente de Downstaging en un centro de TH colombiano de la ciudad de Medellín.

Métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional descriptivo de seguimiento a una cohorte prospectiva

Contexto y participantes: se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años con cirrosis y CHC que fueron llevados a TH en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) entre Julio de 2012 a Septiembre de 2021. El HPTU es una institución de cuarto nivel de atención, con grupo reconocido de hepatología donde se realiza tratamiento de hepatocarcinoma actualizado según las recomendaciones del BCLC. El protocolo de *downstaging* usado tiene en cuenta principalmente los criterios de San Francisco, teniendo en cuenta la suma de diámetros tumorales menor a 8 cm (9) y en adición la AFP menor a 400 luego de la terapia loco-regional. 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 HCC ya sea intra-hepática, vascular o extrahepática posterior al TH, y tiempo a la aparición de cualquier lesión indicativa de HCC ya sea hepática o extrahepática posterior al trasplante hepático, respectivamente. 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 la imagen, laboratorios y la descripción del explante de cada uno de los grupos (aquellos con terapia de *downstaging* y aquellos llevados a trasplante hepático dentro de los criterios de Milán). Se incluyeron scores pronósticos de recurrencia de la enfermedad tumoral dentro de las variables, dentro de ellos el AFP model y el RETREAT.

Control de sesgos: al tratarse de un estudio basado en registros clínicos pueden identificarse sesgos de selección e información por la calidad de la información diligenciada en las historias clínicas y reportes de radiología y patología por el 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 (más de 2 por lo menos), y aquellas documentadas 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 medianas y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Entre los dos grupos (aquellos con terapia de *downstaging* y aquellos llevados a

trasplante hepático dentro de los criterios de Milán) se analizó mediante *odds ratios e intervalos de confianza del 95%*, las variables categóricas y mediante diferencias de media las variables cuantitativas. Al documentarse bajos casos de recurrencia y mortalidad se realizaron tablas descriptivas de cada uno de los desenlaces de recurrencia y mortalidad. Se utilizó en 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 Hospital Pablo Tobón Uribe (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 cirrosis 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 y el MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) promedio fue de 22. Las etiología de la cirrosis más frecuente fue el alcohol y el hígado graso 25% respectivamente, y 17 (25%) de los pacientes estaban en estadio B del BCLC. 51 pacientes (75%) fueron llevados al trasplante hepático dentro de los criterios de Milán 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*. Se presentaron 10 (20%) fallecimientos en el grupo de criterios de Milán, de los cuales 2 (4%), se relacionaron con recurrencia. En el grupo de *downstaging* hubo 1 (6%) muerte no relacionada con la recurrencia. El tiempo mínimo de muerte fue de 1 mes y máximo de 86 meses. En total hubo 7 casos de recurrencia tumoral (10.2%) y 11 casos de muerte (16.2%) **figura 1**.

Los valores de AFP en promedio fueron de 5.70 P (3.60 - 9.20). El valor mínimo de AFP fue de 1 (ng/mL) y el valor máximo fue de 1764 (ng/mL). El tiempo al último seguimiento posterior al trasplante hepático fue en promedio 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 (4-11) siendo mínimo de 3 meses y máximo de 71 meses. Ver la **tabla 1**.

Los 17 pacientes llevados a *downstaging* recibieron TACE en el 82.3% de los casos y TACE y RF en el 17.6% de los casos. La respuesta a la terapia locoregional fue completa en el 29.4% y parcial en el 58.8%. La AFP entre las intervenciones fue en promedio 5.69 P 25 y 75 (3.2 - 11.60). Ver **tabla 2**. En la **figura 2** se puede apreciar el volumen total en la imagen del CHC en los pacientes tratados con *downstaging*. Se puede observar como todos los pacientes tenían volúmenes tumorales en la imagen previa al trasplante hepático mayores a 5 cm.

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 a la recurrencia fue resección quirúrgica en 2 pacientes y paliativo en el resto de los pacientes. Ver **tabla 3**.

En cuanto al análisis de los grupos de pacientes con cirrosis y CHC, diferenciados por el manejo con *downstaging* de aquellos que cumplían los criterios de Milán antes del trasplante, se documentó que la suma de diámetros máximos tumorales en imagen fue en promedio $6.30 \text{ cm} \pm 1.42$ en el grupo de *downstaging* y $30.1 \text{ cm} \pm 1.24$ en el grupo de criterios de Milán, con una diferencia de medias de 3.29 (2.49 a 4.08) y $P 0.00$. La AFP fue en promedio fue $6.33 \pm 4.67 \text{ ng/mL}$ en el grupo de *Downstaging* y $76.15 \pm 260.41 \text{ ng/mL}$ en el grupo de criterios de Milán. No hubo diferencias significativas en la recurrencia de la enfermedad tumoral entre los dos grupos OR 1.22 (0.21-6.99) $p 0.81$. Tampoco se encontraron diferencias significativas en mortalidad OR 0.25 (0.03-2.16) $p 0.18$, aunque los datos eran escasos para el análisis de estas dos variables, con intervalos de confianza imprecisos. La suma de los diámetros máximos tumorales del CHC en el explante fue mayor en el grupo llevado a tratamiento con *downstaging* con una diferencia de medias de 1.81 (0.17 a 3.46) $p 0.03$, sin embargo, el RETREAT no fue significativamente diferente entre los dos grupos con diferencia de medias de $-0.37 (-1.11 \text{ a } 0.36)$ $p 0.31$. Ver **tabla 4**.

En la **tabla 5** puede observarse las diferentes variables en cada uno de los pacientes con cirrosis y CHC llevados a trasplante hepático que recurrieron. De estos pacientes 2 de ellos 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 positiva 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 desde 2 meses el mínimo valor y 68 meses el máximo valor.

Hubo 11 muertes, de las cuales 1 de ellas ocurrió en un paciente con *downstaging*, el resto de los pacientes que murieron fueron llevados al trasplante dentro de 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. Ver **tabla 6**.

Finalmente, en las **figuras 3 y 4** se puede observar que no hubo diferencias significativas en la supervivencia global y supervivencia libre de trasplante entre los pacientes con cirrosis y CHC trasplantados teniendo en cuenta los criterios de Milán con respecto a los pacientes llevados a downstaging.

Discusión

Los criterios morfométricos expandidos para realizar TH en CHC se han venido estipulando desde el 2001 con los criterios de la universidad de San Francisco. Además, se han adicionado marcadores biológicos como la AFP, que se han planteado en el Metroticket en el 2018 y más recientemente el Moral en el 2019 (9). El downstaging se plantea como un anglicismo usado a nivel mundial que se refiere a re-estadificar o buscar encasillar el tumor dentro de los criterios de Milán, que se puede realizar con las terapias loco-regionales mencionadas. Los diferentes estudios internacionales evaluando desenlaces clínicamente significativos luego de trasplantar pacientes que recibieron downstaging suelen ser heterogéneos por los diferentes protocolos utilizados (11). En nuestro estudio el protocolo de downstaging utilizado en HPTU se fundamenta en los criterios de San Francisco en adición a la evaluación de la AFP menor de 400 luego de las terapias loco-regionales del protocolo (12), siempre analizando cada caso en una junta multidisciplinaria que incluye radiólogos corporales e intervencionistas, cirujanos de trasplante hepático y hepatólogos.

Al comparar nuestros resultados, con los estudios internacionales más recientes, en lo que respecta a la supervivencia y recurrencia tumoral en los grupos de pacientes trasplantados luego de ser llevados a downstaging comparado con los que fueron llevados a trasplante hepático con criterios de Milán, se puede observar que los datos de supervivencia global y recurrencia de la enfermedad tumoral son similares. En el metaanálisis publicado por el grupo de Marcello Di Martino et al., se analizaron 6 estudios evaluando supervivencia global después del trasplante hepático a 1 y 3 años, correspondientes a 1048 pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de downstaging y Milán. A los 5 años, 4 estudios (860 pacientes) mostraron los mismos resultados (13).

En lo que respecta a recurrencia de la enfermedad tumoral luego del trasplante hepático el grupo de investigadores liderado por Neil Mehta, de la universidad de San Francisco en California, documentó que en los 542 pacientes con CHC llevados a trasplante hepático luego de recibir downstaging tenía un porcentaje de recurrencia del 12.8% a los 3 años y 16 % a los 5 años (14). Nuestro estudio describe un porcentaje de recurrencia a 3 años del 5.8% y 11.7% a los 5 años.

De manera llamativa la mayoría de los pacientes de nuestro estudio tenía un RETREAT entre 2 y 4, y en el estudio anteriormente mencionado la mayoría de pacientes tenían un RETREAT de 4, sin embargo, de los 7 pacientes con recurrencia de la enfermedad tumoral 4 de ellos (57%) presentaron un RETREAT mayor a 3.

Los reportes del tiempo de lista de espera luego de recibir downstaging a nivel mundial muestran datos promedio entre 2 a 11 meses. En nuestro estudio se documentó un tiempo promedio en lista de espera luego de recibir downstaging de 11.76 meses congruente con los tiempos anteriormente reportados (9).

Los pacientes con downstaging recibieron en su mayoría TACE o la combinación de TACE con RF lo cual la práctica más realizada en la mayoría de los estudios. En nuestro medio no contamos aún con radio-embolización transarterial (TARE) sin embargo, los estudios evaluando éxito en la terapia de downstaging comparando entre TARE y TACE no han mostrado diferencias significativas (15).

Las variables más características de los pacientes trasplantados que tuvieron recurrencia tumoral se fundamentaron en las cualidades del explante dadas por la moderada y pobre diferenciación, satelitosis e invasión vascular. Los pacientes de nuestro estudio tenían en general AFP bajas, dada la importante selectividad en el momento de recibir trasplante hepático.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio podemos asegurar que se trata de una de las series más grandes evaluando desenlaces en pacientes trasplantados hepáticos y con downstaging en Colombia. Los resultados nos permiten rectificar la práctica de nuestro protocolo de downstaging en la institución. Como limitaciones al tratarse de un estudio observacional confiere la posibilidad de sesgos de medición. El tamaño de la muestra no fue muy grande, sin embargo se evaluó la totalidad de pacientes que hasta la fecha mencionada habían recibido el protocolo de downstaging, por lo que se continuarán analizando los pacientes de manera consecutiva hasta lograr mayores muestras y corroborar los resultados reportados.

Conclusión

Se logró un seguimiento detallado de los 68 pacientes con cirrosis y CHC que fueron llevados a trasplante hepático en el HPTU en el periodo de tiempo planteado. No se encontraron diferencias significativas en recurrencia y mortalidad en un tiempo promedio al último seguimiento posterior al trasplante de 53 meses. Los datos de recurrencia y mortalidad fueron escasos por lo que no se pudieron realizar análisis estadísticos concluyentes. Los biomarcadores como la AFP y las características histológicas del explante son útiles en poder predecir la recurrencia de la enfermedad tumoral en estos pacientes. La terapia de *downstaging* es una alternativa aceptable en pacientes con cirrosis hepática y CHC cuyas lesiones se salen de los criterios de Milán. Se requieren continuar con la recolección de datos para obtener mayores datos que apoyen su efectividad en nuestro medio.

Tablas y figuras:**Tabla No. 1. Características sociodemográficas y clínicas de 68 pacientes con cirrosis y Carcinoma hepatocelular (CHC) llevados a trasplante entre Julio de 2012 a septiembre de 2021.**

Variable	N (%)
Sexo Masculino	50 (73.5)
Diabetes	29 (42.6)
Obesidad	15 (22.1)
Etiología de la cirrosis	
Alcohol	17 (25.0)
Hígado graso	17 (25.0)
Criptogénica	10 (14.7)
Hepatitis C	9 (13.2)
Hepatitis B	5 (7.4)
Hígado graso y alcohol	4 (5.9)
Colangitis biliar primaria	3 (4.4)
Hepatitis autoinmune	2 (2.9)
Hemocromatosis	1 (1.5)
Child Pugh score	
A	40 (59.0)
B	19 (28.0)
C	9 (13.0)
Complicaciones de la cirrosis	
Várices	52 (76.5)
Ascitis	29 (42.6)
Encefalopatía	28 (41.2)
Sangrado	22 (32.4)
Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)	

0	10 (15.0)
A	41 (60.0)
B	17 (25.0)
<i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i>	
0	50 (73.5)
1	16 (23.5)
2	1(1.5)
Número de lesiones tumorales	
1	44 (64.7)
2	17 (25.0)
3	6 (8.8)
4	1 (1.5)
Diseminación extrahepática	
No	68 (100.0)
Trombosis portal	
No	61 (89.7)
No tumoral	6 (8.8)
<i>Downstaging</i>	
No	51 (75.0)
Si	17 (25.0)
Invasión vascular en explante	
	25 (36.8)
Diferenciación del tumor en el explante	
Bien diferenciado	11 (16.2)
Moderadamente diferenciado	28 (41.2)
Mal diferenciado	25 (36.8)
Sin información	3 (4.4)
Satelitosis del explante	
	20 (29.4)
Recurrencia	
	7 (10.2)
Muerte	
	11 (16.2)
Variable	Mediana (P25-P75)

Edad al diagnóstico (años)	59 (56-64)
Índice de masa corporal (m²/kg)	26.5 (23.9-29.6)
MELD**	22 (22-22)
Diámetro de la lesión mayor (cm)	2.70 (2.0-4.0)
Suma de diámetros máximos tumorales (cm)	3.65 (2.12-5.22)
Alfa-fetoproteína (AFP) (ng/mL)	5.7 (3.6-9.2)
AFP <i>model</i>	1 (0-1)
Suma de diámetros máximos tumorales en el explante (cm)	3.70 (2.10-5.15)
RETREAT***	2.00 (1.00-2.75)
Tiempo de seguimiento luego del trasplante (meses)	53 (26-81.5)
Tiempo a muerte (meses)	13 (1-38)
Tiempo desde downstaging a trasplante (meses)	11.76 (4-11)

(*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (**) *Model for End-stage Liver Disease*

(***) *Estimation of Tumor Recurrence After Transplant.*

Tabla No. 2. Características de las intervenciones de *Downstaging* y su respuesta, que recibieron los 17 pacientes con cirrosis y CHC llevados a trasplante entre Julio de 2012 a septiembre de 2021.

Variable	N (%)
Tratamiento ofrecido	
TACE*	14 (82.3)
TACE y radiofrecuencia	3 (17.6)
Número de TACE recibidas	
1	5 (29.4)
2	9 (53.0)
3	3 (17.6)
Número de radiofrecuencias recibidas	
1	2 (11.7)
3	1 (5.8)
mRECIST **	
Respuesta completa	5 (29.4)
Respuesta parcial	10 (58.8)
Estable	1 (5.8)
No calculable	1 (5.8)
Variable	Mediana (P25-P75)
Alfa-fetoproteína entre intervenciones (ng/mL)	5.69 (3.25-11.6)
Alfa-fetoproteína al momento del trasplante (ng/mL)	5.6 (3.24-9.2)

(*) *Trans-arterial chemoembolization*, (**) *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

Tabla No 3. Tipo de recurrencia e intervenciones realizadas en los 7 pacientes con cirrosis y CHC que recurrieron luego del trasplante hepático.

Variable	N (%)
Grupo	
Aquellos que recibieron <i>Downstaging</i> previo al trasplante	2 (28.5)
Aquellos trasplantados dentro de criterios de Milán	5 (71.5)
Tipo de recurrencia	
Lesión intrahepática	2 (28.5)
Progresión extrahepática	3 (43.0)
Invasión vascular	2 (28.5)
Tratamiento ofrecido a la recurrencia	
Resección quirúrgica	2 (28.5)
Manejo paliativo	5 (71.5)

Tabla No 4. Características clínicas de los 68 pacientes con cirrosis y CHC llevados a trasplante, diferenciadas en los grupos de los que recibieron *Downstaging* y los trasplantados dentro de los criterios de Milán.

Variables N (%)		<i>Downstaging</i> n= 17(%)	Milán n = 51(%)	OR IC 95%	Val or p
Trombosis portal	No	14 (82)	47 (92)	3.35 (0.60-18.52)	0.14
	No tumoral	3 (18)	3 (6)		
Invasión vascular explante	Si	3 (18)	22 (43)	0.28 (0.07-1.10)	0.05
	No	14 (82)	29 (57)		
Diferenciación explante					
Bien diferenciado		1 (6)	10 (20)		0.50
Moderado diferenciado		9 (53)	19 (37)		
Mal diferenciado		6 (35)	19 (37)		
Sin información*		1 (6)	2 (4)		
Satelitosis	Si	4 (24)	16 (31)	0.67 (0.19-2.30)	0.53
	No	13 (76)	35 (69)		
Recurrencia	Si	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	Si	1 (6)	10 (20)	0.25 (0.03-2.16)	0.18
	No	16 (94)	41 (80)		
Variable media (SD)	Downstaging n=17	Milán n =51	Diferencia de medias		P
Edad al diagnóstico (años)	61.00 ± 4.138	57.51 ± 8.714	3.49 (0.32 a 6.65)		0.03

Alfa-fetoproteína (AFP) (ng/mL)	6.33 ± 4.67	76.15 ± 260.41	-69.81 (-143.09 a 3.45)	0.06
Ca 19-9 (U/mL)	11.28 ± 14.88	6.46 ± 14.32	4.82 (-7.94 a 17.59)	0.41
Lesión de mayor tamaño (cm)	4.77 ± 1.41	2.62 ± 1.04	2.15 (1.37 a 2.92)	0.00
Suma de diámetros máximos tumorales (cm)	6.30 ± 1.42	3.01 ± 1.24	3.29 (2.49 a 4.08)	0.00
AFP <i>model</i>	1.56 ± 1.26	0.69 ± 1.01	0.87 (0.15 a 1.59)	0.01
Suma de diámetros máximos tumorales (cm)	5.21 ± 3.08	3.39 ± 1.80	1.81 (0.17 a 3.46)	0.03
RETREAT^{&}	1.76 ± 1.30	2.14 ± 1.23	-0.37 (-1.11 a 0.36)	0.31

(*) 1 paciente no tenía tumor en el explante (&) *Estimation of Tumor Recurrence After Transplant.*

Tabla No 5. Descripción de los 7 pacientes con cirrosis y CHC que presentaron recurrencia tumoral luego de trasplante hepático.

Sexo/edad	Downstaging	Etiología	Suma de diámetros imagen (cm)	AFP ^{\$} (ng/mL) /AFP <i>model</i>	Explante				RETREAT ^{&}	Tiempo recurrencia (meses)	Muerte
					Suma de diámetros (cm)	Invasión vascular	Satelitosis	Diferenciación			
M/55	No	Hepatitis C	5	27.4/1	5.0	No	Si	Moderada	3	2	Si
F/64	No	Alcohol	1.2	5.4/0	1.3	No	No	Pobre	3	11	Si
M/63	No	Criptogénica	2.6	38.0/0	4.8	Si	Si	Pobre	4	40	Si
F/65	No	Hígado graso	2.5	15.0/0	4.1	Si	Si	Pobre	3	5	Si
M/63	No	Alcohol	1.8	6.0/0	2.1	No	No	Moderada	1	2	Si
M/63	Si	Criptogénica	6.8	5.7/4	12.8	No	No *	Moderada	2	68	No
M/61	Si	Hígado graso	6.6	5.0/1	3.3	Si	No	Pobre	1	39	No

(^{\$}) Alfa fetoproteína (*) múltiples tumores que perforan el peritoneo y comprometen estructuras extrahepáticas (diafragma por su cara interna), ([&]) *Estimation of Tumor Recurrence After Transplant.*

Tabla No 6. Descripción de los 11 pacientes con cirrosis y CHC que fallecieron luego del trasplante hepático.

Sexo/edad	Downstaging	Etiología	Tiempo a muerte (meses)	Causa de muerte asociada a recurrencia
M/55	No	Hepatitis C	4	Si
M/68	No	Hígado graso y alcohol	86	No
F/64	No	Alcohol	13	Si
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	Si	Hepatitis C	1	No

Figura No 1. Diagrama de flujo de los resultados y desenlaces obtenidos en el estudio

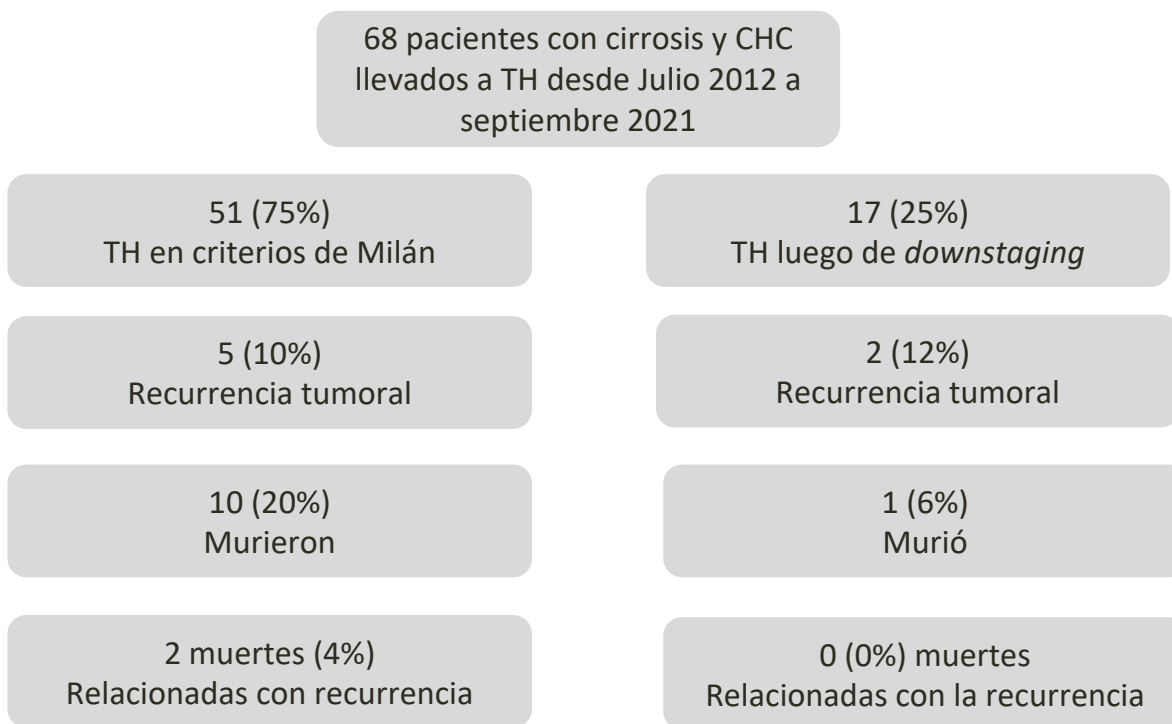


Figura No 2. Suma de diámetros máximos tumorales en cm de los 17 pacientes con cirrosis y CHC que fueron llevados a *Downstaging*.

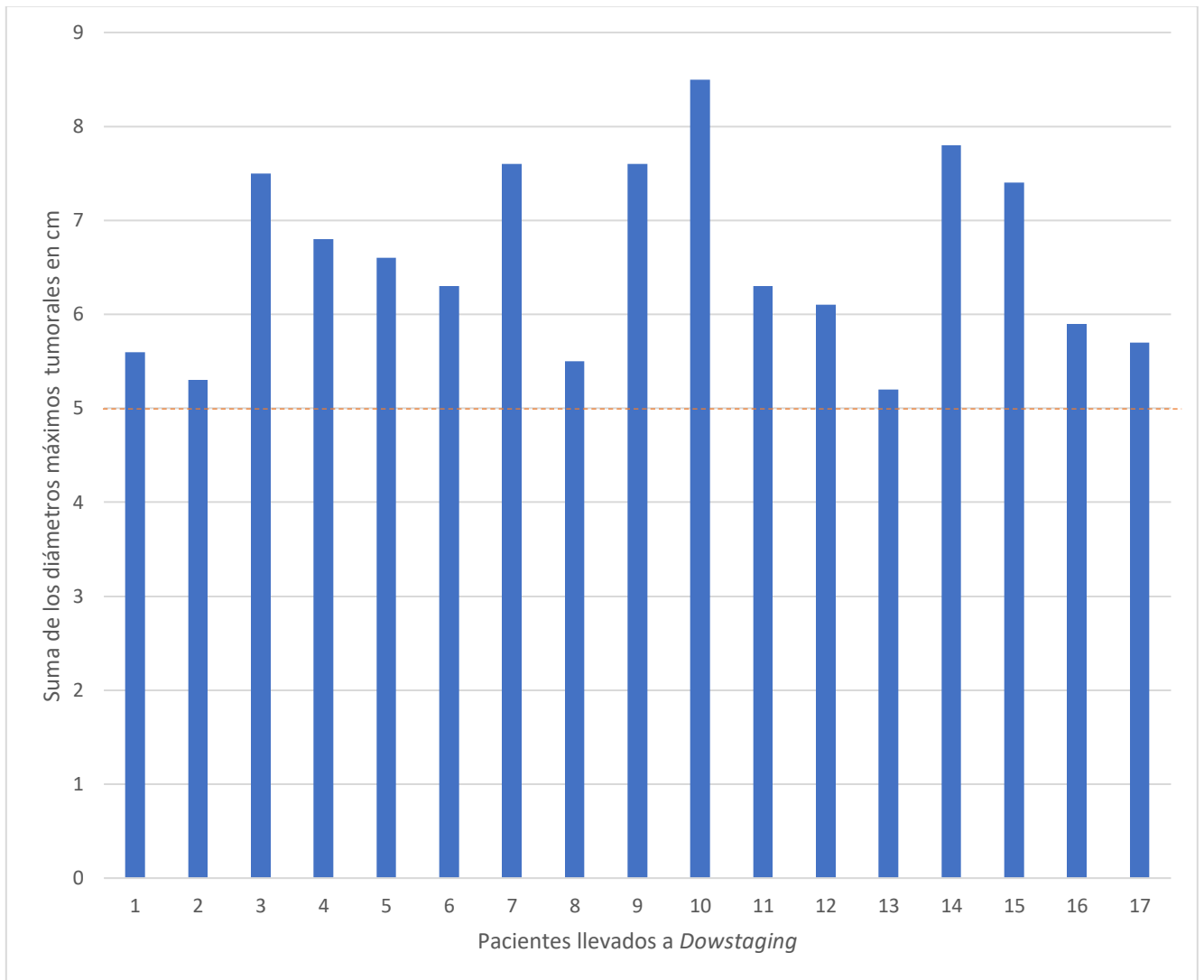
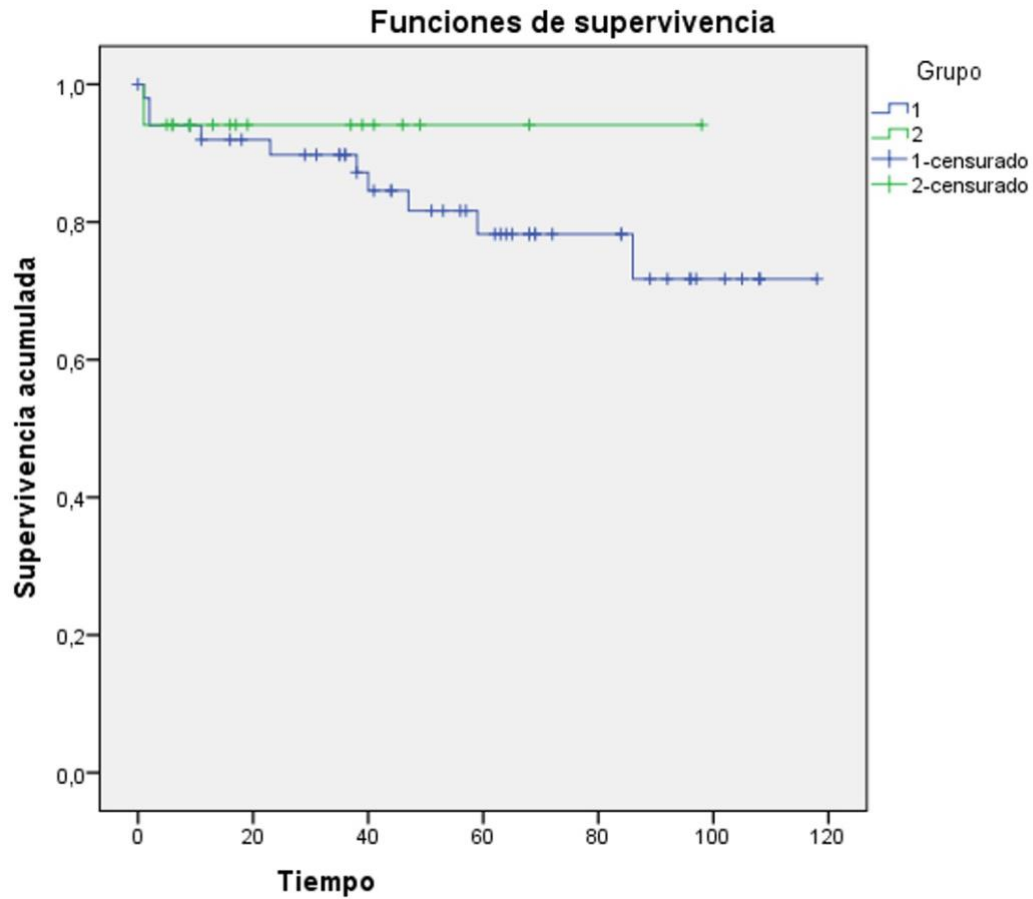
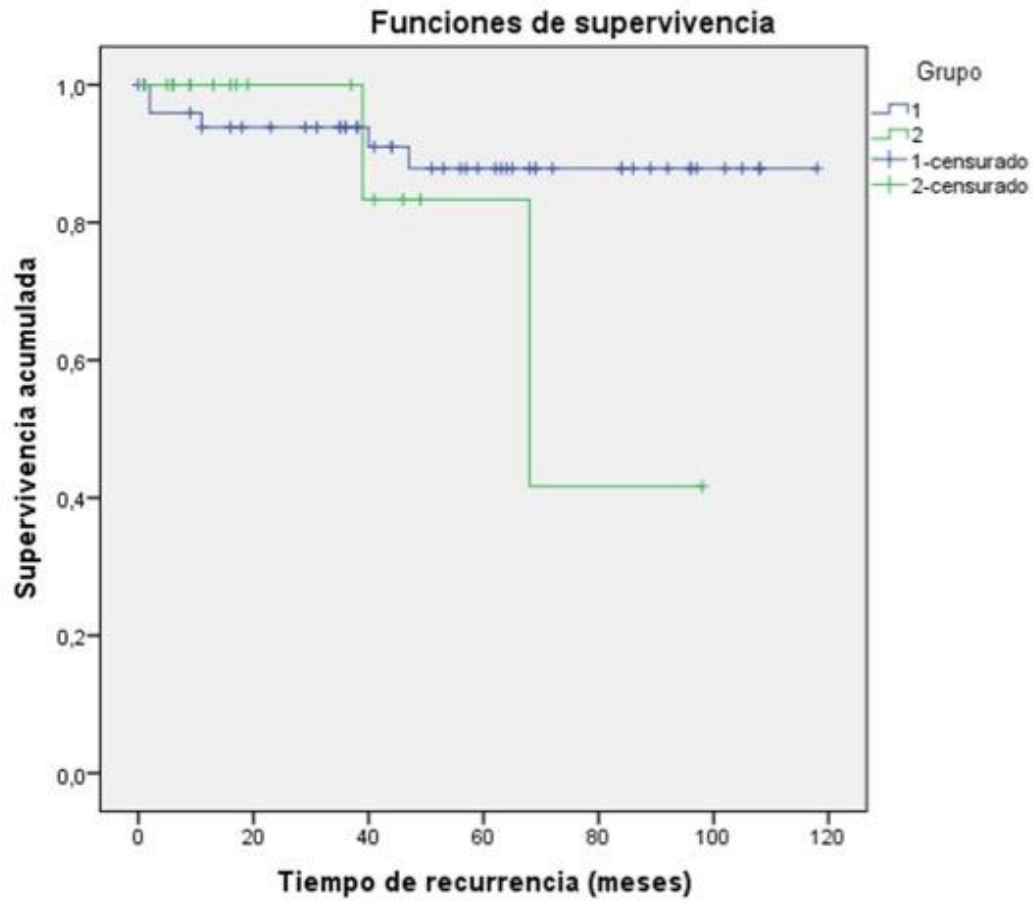


Figura No 3. Supervivencia global entre los de los 68 pacientes con cirrosis y CHC llevados a trasplante, diferenciadas en los grupos de los que recibieron *Downstaging* (verde) y los trasplantados dentro de los criterios de Milán (azul).



P 0,479

Figura No 4. Supervivencia libre de recurrencia tumoral de los 68 pacientes con cirrosis y CHC llevados a trasplante, diferenciadas en los grupos de los que recibieron *Downstaging* (verde) y los trasplantados dentro de los criterios de Milán (azul).



P 0,385

Bibliografía

1. Mak L-Y, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. 2018 May [cited 2022 Nov 20];38(38):262–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231359/>
2. Sistema de Información de Cáncer en Colombia [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: https://www.infocancer.co/portal/#!/filtro_incidencia/
3. 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* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 20];20(2):333–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710773/>
4. Incenzo Azzafarro VM, Nrico Egalia ER, Oberto Oci RD, Alvatore Ndreola SA, Ndreola Ulvirenti AP, Ederico Ozzetti FB, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104> [Internet]. 1996 Mar 14 [cited 2022 Nov 20];334(11):693–700. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199603143341104>
5. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol*. 2017 Mar 1;66(3):552–9.
6. 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(4):493–500.
7. Gunsar F. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Nov 20];15(Suppl 2):59–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302001/>
8. Xu DW, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond

- the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2022 Nov 20];22(12):3325. Available from: [/pmc/articles/PMC4806190/](#)
9. Halazun KJ, Sapisochin G, von Ahrens D, Agopian VG, Tabrizian P. Predictors of outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma (HCC) beyond Milan criteria. *Int J Surg* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Dec 29];82S:61–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707331/>
 10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 23];370(9596):1453–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064739/>
 11. Degroote H, Piñero F, Costentin C, Notarpaolo A, Boin IF, Boudjema K, et al. International study on the outcome of locoregional therapy for liver transplant in hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. *JHEP Reports* [Internet]. 2021 Oct [cited 2022 Jan 17];3(5):100331. Available from: [/pmc/articles/PMC8405981/](#)
 12. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 29];8(9):765–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200775/>
 13. Di Martino M, Vitale A, Ferraro D, Maniscalco M, Pisaniello D, Arenga G, et al. Downstaging Therapies for Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis on Intention-to-Treat Outcomes. *Cancers* (Basel) [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Dec 29];14(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36291885/>
 14. 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jan 17];71(3):943–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344273/>
 15. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma:

chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Dec 29];9(8):1920–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552767/>

Strobe diligenciada con los parámetros del estudio (10).

Item	Recomendation	Page
Title and abstract	<p>a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>	3
Introduction	<p>Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported</p> <p>State specific objectives, including any prespecified hypotheses</p>	5
Methods	<p>Present key elements of study design early in the paper</p> <p>Setting</p> <p>Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection</p> <p>Participants</p> <p>(a) Cohort study—give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p>Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable</p> <p>Data sources/ measurement</p> <p>For each variable of interest give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group</p> <p>Bias</p> <p>Describe any efforts to address potential sources of bias</p> <p>Study size</p> <p>Explain how the study size was arrived at</p> <p>Quantitative variables</p> <p>Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why</p>	6

	<p>Statistical methods</p> <p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) Cohort study—if applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p>	
Results	<p>(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—eg, numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p> <p>Descriptive data</p> <p>(a) Give characteristics of study participants (eg, demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) Cohort study—summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p> <p>Outcome data</p> <p>Cohort study—report numbers of outcome events or summary measures over time</p>	9,10,14-27
Discussion	<p>Summarise key results with reference to study objectives</p> <p>Limitations</p> <p>Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias</p> <p>Interpretation</p>	11,12

	<p>Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence</p> <p>Generalisability</p> <p>Discuss the generalisability (external validity) of the study results</p>	
Funding	<p>Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based</p>	1