



**Caracterización de pacientes con Trasplante de Hígado debido a Hepatocarcinoma.
Estudio descriptivo de 14 años en centro único de Medellín**

Francisco Alexander Pérez Rengifo

Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Hepatología Clínica

Tutor

Dr. Sergio Iván Hoyos Duque Especialista (Esp) en Cirugía Hepatobiliar y Trasplante
Hepático

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Hepatología Clínica
Medellín, Antioquia, Colombia
2021

Cita nota al pie	1
Bibliografía	Pérez Rengifo Francisco Alexander. “Caracterización de pacientes con Trasplante de Hígado debido a Hepatocarcinoma. Estudio descriptivo de 14 años en centro único de Medellín”.
Estilo Chicago 17 (2017)	Trabajo de grado especialización, Universidad de Antioquia, 2021.



Seleccione posgrado UdeA (A-Z), Cohorte Seleccione cohorte posgrado. XII

Grupo de Investigación Gastrohepatología.

Instituto de Investigaciones Médicas (IIM).



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Carlos Palacio Acosta.

Jefe departamento: Juan Carlos Restrepo Gutiérrez.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mi esposa quien es la fuerza que impulsa con amor, a mis hijos la razón de vivir, a mis padres que siempre me acompañan y a mis profesores a quienes infinita gratitud les debo. A los que no nombro es porque siempre los llevo en mis recuerdos.

Agradecimientos

Al Hospital Pablo Tobón Uribe y sus colaboradores por permitir llevar a buen puerto la investigación.

Tabla de contenido

Resumen	9
Abstract.....	12
Introducción.....	14
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
Materiales y métodos.....	19
Resultados.....	20
Tabla 1. Características de de los 120 pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma 2004 - 2018 HPTU.....	23
Tabla 2. Análisis Bivariado de Recurrencia tumoral en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma 2004 - 2018 HPTU.....	26
Tabla 3. Análisis Bivariado de mortalidad en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma 2004 - 2018 HPTU.....	28
Tabla 4. Análisis multivariado de recurrencia en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma HPTU 2004 - 2018.....	31
Tabla 5. Análisis multivariado de mortalidad global en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma HPTU 2004 - 2018.....	31
Tabla 6. Análisis multivariado de mortalidad específica solo por recurrencia confirmada por biopsia en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma HPTU 2004 - 2018.....	32
Curvas de Supervivencia Figura 1 a Figura 22.....	32
Discusión.....	50
Conclusiones.....	61
Recomendaciones.....	61
Bibliografía	62

Lista de tablas

Tabla 1. Características de los 120 pacientes trasplantados por HCC 2004 - 2018 HPTU

Tabla 2. Análisis Bivariado de Recurrencia tumoral en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma 2004 - 2018 HPTU

Tabla 3. Análisis Bivariado de mortalidad global en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Tabla 4. Análisis multivariado de recurrencia en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Tabla 5. Análisis multivariado de mortalidad global en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Tabla 6. Análisis multivariado de fallecidos solo por recurrencia confirmada por biopsia en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Lista de figuras

Figura 1. Sobrevida global en pacientes con trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 2. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si son mayores de 60 años. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 3. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según género. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 4. Sobrevida en pacientes con cirrosis alcohólica y trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 5. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC con y sin sobrepeso. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 6. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC con y sin obesidad. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 7. Sobrevida en pacientes cirróticos por virus de la Hepatitis B con trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 8. Sobrevida en pacientes cirróticos por virus de la Hepatitis C y HCC con trasplante hepático. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 9. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC y cirrosis por NASH. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 10. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la clasificación de Child Pugh. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

Figura 11. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según el nivel de AFP. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 12. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante es hallado incidentalmente o no. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 13. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante se encontraba en criterios de Milán. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 14. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante se encontraba en criterios de USCF. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 15. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante tenía o no necrosis tumoral. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 17. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la focalidad del tumor. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 18. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de lesiones satélites. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Figura 19. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de invasión macrovascular en el explante. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

Figura 20. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de invasión microvascular intratumoral en el explante. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

Figura 21. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la realización previa de Downstaging. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

Siglas, acrónimos y abreviaturas

HPTU	Hospital Pablo Tobón Uribe
HCC	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
USCF	Criterios de la Universidad San Francisco California
AFP	Alfa Feto Proteína
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Cols.	Colaboradores
RETREAT	Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
IQR	Rango Intercuartílico
IMV	Invasión Microvascular
TAC	Tomografía Axial Computarizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
NASH	Esteatohepatitis No Alcohólica
TACE	Quimioembolización Transarterial
RFA	Ablación por Radiofrecuencia
CBP	Colangitis Biliar Primaria
ACV	Accidente Cerebro Vascular
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
Sig.	Significancia estadística
N.A	No Aplica
IMC	Índice de masa corporal

Resumen

Contexto. El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario más frecuente del hígado y es un problema de salud mundial, causal de una importante de morbimortalidad con alto costo para los sistemas de salud. El trasplante de hígado es el tratamiento con la mejor sobrevida para enfermos con HCC seleccionados mediante criterios de elección estrictos denominados los criterios de Milán que básicamente se traducen en una carga tumoral baja y una menor recurrencia. Los objetivos de este trabajo son caracterizar una cohorte de pacientes trasplantados por HCC y explorar los factores relacionados a la recurrencia tumoral y a la sobrevida de estos enfermos. **Materiales y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes trasplantados de Hígado por HCC durante 14 años en el Hospital Pablo Tobón Uribe, evaluando características demográficas, clínicas, paraclínicas e histopatológicas de los explantes. **Resultados** Desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2018 se realizaron 481 trasplantes de Hígado de los cuales en 120 la indicación fue HCC que corresponde al 24.9% de los trasplantes, la mediana de edad al momento del trasplante fue 59 años (IQR 54 - 64; $ks=0.125$, $P=0.000$) y 75.8% fueron hombres. El 99.2% de los pacientes tenían cirrosis, la causa más frecuente el origen alcohólico con un 29.2%, seguido por la cirrosis criptogénica con 21.7%, en tercer lugar, el virus de la Hepatitis C con 17.5% El 48.3% de estos cirróticos estaban Child A, Child mediana del MELD fue de 22 puntos (IQR 11 - 24; $ks=0.274$, $P=0.000$) y la mediana de alfa feto proteína (AFP) de 75 ng/mL (IQR 12 - 222; $ks=0.364$, $P=0.000$). La resonancia magnética fue el principal método diagnóstico. Se realizó terapia locoregional en el 21.7% de los pacientes siendo la quimioembolización la intervención más utilizada. Mas de la mitad de los explantes tenían tumores unifocales y la mayoría eran bien diferenciados. 68% de los explantes cumplían criterios de Milán. La recurrencia se presentó en 10% de los pacientes en tiempo de 54 meses (35 – 106 meses) y ni se reportaron retrasplantes por recurrencia. El manejo de la recurrencia fue especialmente con medidas paliativas y terapia sistémica con Sorafenib. Durante el seguimiento murieron 43 pacientes, 10 de los cuales fallecieron por recurrencia del HCC. La mediana de sobrevida estimada de estos pacientes fue 124 meses (IC95% 96 – 152). Los factores relacionados a la recurrencia en el análisis bivariado fueron la clasificación de Child, presencia de satelitosis, la invasión macrovascular, tumor por fuera de criterios de Milán y/o USCF, el MELD menor

de 15 puntos y la necrosis del tumor. En el análisis multivariado fueron factores relacionados a la recurrencia el puntaje MELD mayor de 15 puntos, la necrosis del tumor y la invasión microvascular intratumoral. En mortalidad global el análisis bivariado evidencia que la cirrosis por VHC y el puntaje de MELD se asociaron significativamente a este desenlace y los pacientes con cirrosis por VHB sobrevivieron en mayor proporción frente a otras causas. El análisis multivariado muestra que el explante por fuera de criterios de USCF y lesiones satélites tienen mayor mortalidad. En el subgrupo de pacientes muertos por recurrencia del HCC, tuvieron relación estadísticamente significativa pacientes por fuera de Milán y MELD mayor de 15 puntos. **Conclusión.** La recurrencia del HCC es un problema importante en los pacientes con trasplante de Hígado por esta neoplasia y está se asocia a una alta morbimortalidad, los pacientes con menor carga tumoral tienen las mejores tasas de supervivencia estimada y por ello la adecuada selección de candidatos es primordial ante la escasez de órganos.

Palabras clave: trasplante, hígado, hepatocarcinoma, milán, recurrencia, sobrevida.
Clasificación JEL: I10

Abstract

Context. Hepatocarcinoma (HCC) is the most frequent primary liver tumor and is a worldwide health problem. Liver transplantation is the treatment with the best survival for patients with HCC. Tumor recurrence is a major problem in this patient population. The study aims to describe patients transplanted for HCC and factors related to tumor recurrence and survival. **Materials and methods.** A 14-year retrospective descriptive study of patients who underwent liver transplantation for HCC at the Hospital Pablo Tobón Uribe was performed. We evaluated demographic, clinical, paraclinical and histopathological characteristics of the explants. **Results.** From January 1, 2004 to December 31, 2018, 481 liver transplantations were done of which in 120 the indication was HCC corresponding to 24.9% of the transplants, the median age at the time of transplantation was 59 years (IQR 54 - 64; $ks=0.125$, $P=0.000$) and 75.8% were men. Of these patients, 99.2% had cirrhosis and the most common cause was alcoholic origin with 29.2%, which was followed by cryptogenic cirrhosis with 21.7%, and in third place, Hepatitis C virus cirrhosis with 17.5%. Forty-eight-point three percent of these cirrhotic were Child A, median Child MELD was 22 points (IQR 11 - 24; $ks=0.274$, $P=0.000$) and median alpha feto protein (AFP) was 75 ng/mL (IQR 12 - 222; $ks=0.364$, $P=0.000$). MRI was the main diagnostic method. Locoregional therapy was performed in 21.7% of patients, with chemoembolization being the most frequently used intervention. More than half of the explants had unifocal tumors and most were well-differentiated. 68% of the explants met Milan criteria. Recurrence occurred in 10% of patients within 54 months (35 - 106 months) and no retransplantation for recurrence was reported. Management of recurrence was especially with palliative measures and systemic therapy with Sorafenib. During follow-up, 43 patients died, 10 of them due to recurrence of HCC. The median estimated survival of these patients was 124 months (95%CI 96 - 152). The factors related to

recurrence in the bivariate analysis were Child's classification, satellitosis, macrovascular invasion, tumor outside Milan and USCF criteria, MELD less than 15 points and tumor necrosis. In multivariate analysis, MELD score greater than 15 points, tumor necrosis and intratumoral microvascular invasion were related to recurrence. In overall mortality, bivariate analysis showed that HCV cirrhosis and MELD score were significantly associated with this outcome, and patients with HBV cirrhosis survived in a higher proportion than those with other causes. Multivariate analysis shows that explant outside USCF criteria and satellite lesions have higher mortality. In the subgroup of patients who died from HCC recurrence, patients outside Milan and MELD greater than 15 points were statistically significantly related. **Conclusion.** The recurrence of HCC is a critical problem in patients with liver transplantation and is associated with high morbidity and mortality, patients with lower tumor burden have the best estimated survival rates and therefore the proper selection of candidates is paramount to the shortage of organs.

Keywords: Liver transplantation, recurrence, hepatocarcinoma, survival. JEL Classification: I10

Introducción

El Hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia más frecuente del hígado [1] y se ha convertido un problema para la salud pública mundial, registrándose cada año 78.200 nuevos casos, provocando la muerte a 810 mil personas por año, afectando principalmente a personas de edad avanzada, ya que la incidencia se incrementa progresivamente al envejecer alcanzando su pico a los 70 años. En todo el mundo, aproximadamente el 80% de los casos de HCC son causados por infección debida al virus de la hepatitis B (VHB) y/o el virus de la hepatitis C (VHC), especialmente en el marco de una fibrosis avanzada o cirrosis establecida [2-4]. Esta carga de enfermedad no solo se traduce en problemas específicos a nivel de la salud individual para los afectados, sino que va más allá del contexto familiar y local, provocando un impacto sumamente preocupante sobre los sistemas de salud que asumen dicha carga. Esto se explica en que los gastos del HCC son extremadamente elevados inclusive en países de alto desarrollo económico como los Estados Unidos donde se ha estimado que la neoplasia es responsable de 1 billón de dólares en gastos derivados de costos directos e indirectos en salud [5].

El trasplante de hígado se ha convertido en un tratamiento estándar para pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa temprana y está disponible en la mayoría de los países desarrollados. Actualmente entre el 15 al 50% de todos los trasplantes hepáticos realizados en la mayoría de los centros a nivel mundial son por HCC, con unos excelentes resultados en la sobrevida de los pacientes, pero el entusiasmo en trasplantar a este tipo de enfermos, se ve limitado por la oferta de donantes, ya que el número de pacientes que esperan un hígado supera el número de injertos disponibles. Por esta razón, no todos los pacientes con HCC son candidatos al trasplante de hígado y los médicos necesitan seleccionar qué pacientes tendrán un mayor beneficio de supervivencia después del trasplante para utilizar eficientemente una fuente escasa de injertos. Así, la selección de candidatos es un tema importante a la hora de gestionar esta población de pacientes [6].

El estudio de referencia sobre el beneficio del trasplante hepático en el manejo de pacientes con HCC lo realiza en Italia el Dr. Mazzaferro y cols. con 48 pacientes cirróticos y HCC, los cuales fueron sometidos a trasplante de hígado cumpliendo unos criterios estrictos de inclusión conocidos como los criterios de Milán, describiendo un único tumor menor de 5 cm de diámetro o hasta 3 nódulos cada uno menor de 3 cm en diámetro. Los resultados fueron sorprendentes con una tasa de recurrencia solo del 8% y una sobrevida a 4 años del 75% y una tasa de sobrevida libre de

recurrencia del 83% [7]. Sin duda, a partir de dicha investigación, el tratamiento del HCC mediante trasplante hepático siguió en todo el mundo los lineamientos originados por el grupo de Milán basándose en sus excelentes resultados y nuestro grupo no es ajeno a esta recomendación.

A medida que la incidencia de HCC viene creciendo y de manera paralela su mortalidad, especialmente ante la epidemia de obesidad y síndrome metabólico tanto en países desarrollados y en desarrollo, es necesario conocer cuál es el comportamiento de este tumor en nuestro medio.

En Colombia, según el informe publicado del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) de 2020, han sido diagnosticados 113.221 casos nuevos de cáncer en general y el número de personas fallecidas por esta causa asciende a 54.987 casos. La incidencia del HCC es de 2.0 por 100.000 habitantes, con 2.289 casos reportados ocupando el puesto número 15 en la lista nacional y con una mortalidad de 2.220 casos anuales; lo que lo ubica en la novena causa más frecuente de muerte por cáncer en el país con un 4% de todas las muertes por malignidad [8].

En Antioquia, en el 2003 se reportó una tasa de mortalidad de 6,9/100.000, correspondiente a tumores malignos de hígado y de vías biliares intrahepáticas; mientras que los datos de 2005 corresponden a una tasa de mortalidad de 33/100.000 habitantes. El número de muertes por este tipo de tumores ha mostrado una tendencia ascendente en el país, cifras que coinciden con el aumento de la incidencia de cáncer primario de hígado a escala mundial. Un informe en una unidad de hepatología de Medellín demostró que el consumo crónico de alcohol fue el principal factor de riesgo de casos de cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. Mientras que, en un estudio retrospectivo en hospitales de tres ciudades del país, el principal factor de riesgo fue la infección por VHB, como era lo esperado según el perfil epidemiológico de esta infección en el país [9].

Respecto a la biología tumoral, los estudios muestran que pacientes con un estadio avanzado de cáncer es decir carga tumoral extensa y / o invasión vascular macroscópica tienen un resultado muy pobre [6,10,11] A pesar de una selección adecuada de los candidatos, debe considerarse prioritario reevaluar el riesgo de recurrencia a partir de los datos de hígados explantados, centrándose en la presencia de invasión microvascular y diferenciación tumoral. Los criterios *up-to-7* mostraron que la aparición de invasión microvascular (con cualquier número y tamaño de tumores) se correlacionaba con una supervivencia significativamente menor y mayores tasas de recurrencia. Más recientemente, algunos modelos predictivos han incluido variables pretrasplante y postrasplante. La puntuación RETREAT (Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant)

10 y la versión actualizada de la calculadora Metroticket11 incluyen la carga tumoral y los valores de AFP [12].

Una limitante que debemos sobrepasar es que las investigaciones nacionales sobre recurrencia de HCC son escasas en nuestro medio. En Colombia se realizaron más de 1.700 trasplantes de hígado entre finales de los años noventa y 2010 pero la información respecto a estas experiencias son pocas probablemente por la inmadurez de los grupos que apenas se estaban formando. En 2015 Santos y colaboradores realizan un estudio descriptivo en el Hospital Pablo Tobón Uribe (centro de referencia para trasplante de hígado) en Medellín Colombia, donde describen una serie de 272 trasplantes de hígado realizados en adultos y 33 en niños en el periodo comprendido entre febrero de 2004 y diciembre de 2010. Todos los donantes son cadavéricos y 241 correspondieron a primer trasplante en adulto. La supervivencia de los pacientes a 1 y 5 años fue de 82 y 72% respectivamente y del injerto hepático a 1 y 5 años fue de 78 y 68% respectivamente. La indicación de trasplante debido a HCC fue en el 15% de los casos y las tasas de sobrevida fueron similares a otros pacientes trasplantados por otras causas. Destaca que la tasas de recaída de HCC en este estudio fueron del 10% sin determinar factores relacionados [13].

Un estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo en Cali por Caicedo y cols. de trasplante hepático en pacientes con infección por virus de Hepatitis C (VHC) entre 1996 y el 2015 con una cohorte de 770 pacientes trasplantados de hígado, de los cuales 101 tenían infección por VHC y de estos el 30% tenían HCC, sin embargo, no se describen factores relacionados a recurrencia o sobrevida [14].

Posteriormente Hoyos y cols. realizan un trabajo sobre los factores asociados a recurrencia y sobrevida en HCC en un centro de trasplante entre el 2004 y el 2013, describiendo 330 trasplantes hepáticos, encontrando que la recurrencia del HCC fue del 7.4% después de un promedio de 81 meses; después de dos años la probabilidad de ser libre de recurrencia fue del 94.1% y después de 5 años fue del 81.1%. La probabilidad de sobrevida a un año fue de 83.2% y a 5 años del 73.2%. Destacan que los principales factores para la recurrencia tumoral fueron la invasión vascular en la patología y el tamaño del tumor mayor de 5 cm [15].

Para nuestro medio, el estudio de Hoyos nos coloca con una tasa de recurrencia menor a la de la cohorte de Mazzaferro, pero este número podría estar limitado por un tiempo de seguimiento corto (en promedio 3.3 años) y menor número de pacientes ya que su análisis fue hecho hace 5 años y en este tiempo el número de trasplantes ha aumentado en la institución. En el estudio de validación

interna del proyecto MetroTicket, se obtuvo una recurrencia de 10.9% en un seguimiento de 70.8 meses (5.9 años) de la cohorte italiana y del 21% de la cohorte asiática en la validación externa, con un seguimiento de 76,7 meses (6.3 años) [16] y nuestra investigación exploró si hubo cambios en la recurrencia o en la supervivencia de los pacientes con mayor seguimiento (14 años) y con un número mayor de enfermos.

En el presente estudio nos propusimos actualizar las características de la cohorte que fue descrita por Hoyos y cols. entre el año 2004 al 2013, recolectando información hasta el 2018, es decir obteniendo 5 años adicionales de seguimiento de estos pacientes y consolidando la información en un solo estudio descriptivo de 14 años. La investigación permite describir cuáles fueron las características demográficas de la población, detallamos la severidad de la disfunción hepática reflejada en las clasificaciones de Child Pugh y de MELD en pacientes cirróticos con HCC, se identificaron cuáles fueron los métodos que se utilizaron para hacer el diagnóstico del HCC (histopatológico o radiológico y en este último discriminando si fue por ecografía hepática, Tomografía axial computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), o si el HCC fue un hallazgo incidental en el explante. Se detallaron aspectos relacionados a la biología tumoral del HCC como nivel de Alfa feto proteína, número y tamaño de las lesiones, el compromiso vascular y la Satelitosis. También evaluamos el tiempo que estos pacientes tardaron en lista de espera y si hay alguna relación con la recurrencia del HCC. Hicimos una descripción de terapias loco regionales como terapias puente o “Downstaging” en sus diferentes modalidades, para disminuir la carga tumoral antes del trasplante y si estas terapias se relacionan o no a la recurrencia del HCC. Estos criterios son los que se han descrito en la literatura para tratar de predecir el riesgo de recurrencia para estos pacientes, lo cual permite planear y ejecutar un protocolo de seguimiento post trasplante de acuerdo a dichas características.

Al evaluar el número de lesiones visibles por imágenes e identificar características propias asociadas a la recurrencia como el tamaño de la lesión más grande o la suma de los diámetros de los tumores más pequeños nos permitió cuantificar la carga tumoral lo que tiene significado pronóstico como lo han descrito estudios previos al de Mazzaferro, en donde la etapa del tumor antes del trasplante estaba directamente relacionada con la tasa de recurrencia del cáncer después del trasplante de hígado. Además, en pacientes con carcinoma hepatocelular de etapa temprana, Mazzaferro claramente establece que el trasplante de hígado fue más eficaz que la resección del

hígado, de esta manera se identificaron pacientes con alta carga tumoral y con mayor riesgo de recurrencia.

Por otro lado, describimos pacientes que fueron trasplantados por fuera de criterios de Milán utilizando otros criterios, como los de la Universidad de California San Francisco (USCF por sus siglas en inglés) [17,18] y si esta conducta se refleja en mejores o peores desenlaces frente a recurrencia y mortalidad. Esto nos permite tener información local sobre el comportamiento biológico de los hepatocarcinomas en nuestra cohorte.

Hoyos identifica que el tamaño tumoral mayor de 5 cm y la invasión vascular son los principales factores relacionados a la recurrencia en la cohorte. Mazzaferro en su estudio de criterios extendidos en 2009, destaca que la recurrencia estuvo directamente relacionada con la presencia de invasión microvascular siendo del 12.8% cuando el HCC estaba en criterios de Milán y 39.9% a 5 años cuando estaba en el criterio de hasta 7 (nuevos criterios de Milán) [19]. Ahora en esta investigación, agregamos nuevas variables que podrían tener relación con la recurrencia y que no fueron descritas en el estudio de Hoyos y cols. entre las que se destacan la invasión vascular microvascular intratumoral y la invasión microvascular extratumoral.

La invasión microvascular (IMV) es definida como émbolos micro metástasis de HCC que comprometen los vasos hepáticos cuya presencia es un determinante crítico de recurrencia temprana y sobrevida. Se identifican como trombos pequeños de células neoplásicas en los sistemas venosos portal y hepático. La importancia de la IMV ha sido históricamente menos reconocida que la invasión macrovascular, aunque múltiples análisis retrospectivos recientes, han correlacionado estrechamente la IMV con una biología tumoral adversa y un mal pronóstico, también han demostrado que la IMV es un marcador más sensible para predecir la recurrencia del tumor y la supervivencia tras el trasplante y de la resección quirúrgica que los criterios de tradicionales de estadificación [20].

Un estudio francés que determino el significado pronóstico del grado de invasión microvascular intratumoral, invasión microvascular extratumoral e invasión macrovascular en pacientes sometidos a trasplante hepático y resección hepática [21], mostró que la sobrevida general de pacientes con invasión microvascular intratumoral fue significativamente peor en comparación con el grupo de no invasión vascular; adicionalmente en pacientes con invasión microvascular extratumoral llevados a resección quirúrgica la sobrevida general fue apenas del 29.2% a 5 años y los que recibieron trasplante hepático fue del 40.7% a 5 años. El estudio demuestra que el

pronóstico de los pacientes con compromiso intravascular extratumoral no es diferente al de los pacientes con invasión macrovascular y estos pacientes deberían ser clasificados como BCLC C (clasificación de Barcelona para el cancer hepático en donde la etapa 0 es muy temprano, estadio A temprano, estadio B intermedio, estadio C avanzado y estadio D muy avanzado) sin criterios para manejo curativo.

En esta investigación, identificamos el grado de diferenciación tumoral a nivel histológico y relacionarlo a la recurrencia y la sobrevida. Zhao describe un estudio con Datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de los Estados Unidos con 18 registros entre 2004 2015. Un total de 802 pacientes diagnosticados con HCC que recibieron trasplante hepático entre 2004 y 2015 fueron incluidos en este registro. En la cohorte multivariable ajustada (sobrevida general: n: 802; sobrevida específica de enfermedad: 640), se observó un peor pronóstico en la sobrevida general (HR, 1,57; 95% CI, 1.13 - 2.19; P = 0.008) y sobrevida específica de enfermedad (HR, 2.62; 95% CI, 1.44 - 4.77; P = .002) para pacientes con tumores moderados/poco diferenciados en comparación con los pacientes con tumores bien diferenciados [21]. Consideramos que la identificación y descripción del grado de diferenciación tumoral en nuestros pacientes es necesaria para relacionarla a la recurrencia y a la sobrevida.

Finalmente se hizo una descripción de causas de mortalidad en estos 14 años de experiencia, tanto relacionadas a la recurrencia del HCC y otras no relacionadas a esta patología. Con esta información nos propusimos explorar cuales fueron los factores relacionados a la sobrevida de los pacientes trasplantados por HCC en la cohorte de estudio y de esta manera generar información de muy alta utilidad para la selección de candidatos a trasplante por HCC con la mejor probabilidad de sobrevida en el contexto actual de escasa disponibilidad de donantes.

En resumen las razones que justificaron la realización de esta investigación fueron en primer lugar porque sintetiza la experiencia de más de una década de trasplante en el hospital Pablo Tobón Uribe y podría ser el estudio con más pacientes que describa recurrencia del HCC en Colombia, en segundo lugar porque hace una descripción en un tiempo mayor y tercero porque adiciona otras variables que se vienen describiendo en la literatura mundial y tienen que ver con los desenlaces de estos tumores que previamente no se han descrito en trabajos nacionales

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar los pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma y explorar los factores asociados con recurrencia y sobrevida en una cohorte de pacientes desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2018 en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín Colombia.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y tratamiento de los pacientes.
- Explorar cuales son los factores relacionados a la recurrencia de HCC en pacientes trasplantados por esta neoplasia en la cohorte de estudio
- Explorar cuales son los factores relacionados a la sobrevida de los pacientes trasplantados por HCC en la cohorte de estudio
- Describir cuales son las causas de mortalidad en esta cohorte de estudio

Materiales y Métodos

Este estudio fue aprobado por el comité en investigaciones y ética en investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes trasplantados de hígado en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2018, utilizando el código CIE 10 de Trasplante de Hígado para obtener la información y realizar el siguiente estudio descriptivo con análisis de sobrevida para los pacientes con hallazgo de HCC en el explante. Los datos obtenidos fueron almacenados a través del software de captura REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University) para mantener la confidencialidad de la información y cumplir con la normativa de la institución.

Se incluyeron personas mayores de 18 años con diagnóstico de HCC según las guías de la Asociación Europea para el estudio del Hígado y de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del Hígado, se excluyeron aquellos pacientes trasplantados en otras instituciones, tumores diferentes a hepatocarcinomas o historias clínicas sin estudio histopatológico del explante.

Para el análisis estadístico los datos recolectados incluyeron información demográfica de los pacientes como edad, sexo, peso, nacionalidad, índice de masa corporal; también variables clínicas como la presencia o no de cirrosis y la etiología, clasificación de Child Pugh y puntaje MELD. Se obtuvo información acerca de la modalidad de diagnóstico por imágenes (TAC, resonancia magnética o ecografía), nivel de AFP, fecha del diagnóstico y fecha de ingreso a lista de trasplante. Respecto al explante se revisó si había o no tumor en el explante, se documentaron número y tamaño de las lesiones, compromiso vascular intra y extratumoral, presencia de necrosis tumoral y el grado de diferenciación histológica según la clasificación de Edmonson y Steiner, se obtuvo información sobre terapias loco regionales de reducción en la carga tumoral (Downstaging). Los tumores se clasificaron según criterios de Milán, UCSF para determinar la carga tumoral del explante. Todas las anteriores son variables independientes y las variables dependientes son la recurrencia tumoral y la muerte.

Para el análisis univariado de las variables cuantitativas se efectuaron medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según la distribución de la variable por la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. El análisis de sobrevida y de recurrencia se hizo mediante el método de Kaplan Meier. Para explorar los factores que mejor expliquen la recurrencia del tumor y la sobrevida de los pacientes en el análisis multivariado, se usó el criterio Hosmer-Lomeshow con una $p \leq 0.25$ en el análisis bivariado o la plausibilidad biológica con criterio clínico, luego se efectuó un análisis de regresión de Cox. El valor de significancia aceptado es $p < 0.05$. Las variables categóricas se compararon usando el Test exacto de Fisher o el Chi cuadrado. Las variables continuas fueron comparadas mediante la prueba t de estudiante o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. El análisis de los datos se hizo mediante el programa SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, Illinois, USA).

Resultados

Se encontraron 1126 registros con la denominación Trasplante de Hígado (CIE 10 Z944) durante el periodo de estudio, de los cuales 1002 eran registros de trasplantes realizados por otra indicación diferente a HCC o eran trasplantes realizados por fuera de la institución. Los restantes 124 registros fueron de pacientes trasplantados por tumores hepáticos, 4 fueron tumores diferentes de HCC (los

4 fueron Hemangioendoteliomas epitelioides) y no se tuvieron en cuenta. Al final se analizaron 120 historias clínicas y estudios patológicos con diagnóstico pre trasplante de HCC.

Desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2018 se realizaron 481 trasplantes de Hígado de los cuales en 120 la indicación fue HCC que corresponde al 24.9% de los trasplantes, la mediana de edad al momento del trasplante fue 59 años (IQR 54 - 64; $ks=0.125$, $P=0.000$) y 75.8% fueron hombres. Los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) en promedio de 27.1 Kg/m² (IC95% 26 – 28 Kg/m²; $ks=0.079$, $P=0.066$). Respecto a la nacionalidad el 82.5% eran colombianos y el 17.5% extranjeros.

Clínicamente el 99.2% de los pacientes tenían cirrosis de base siendo la causa más frecuente el origen alcohólico con un 29.2%, seguido por la cirrosis criptogénica con 21.7%, en tercer lugar, el virus de la Hepatitis C con 17.5%, virus de la Hepatitis B 16.7% de casos, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) 13.3%, colangitis biliar primaria 3.3% y cirrosis de origen inmune con un 2.5%. No se documentaron casos de HCC en pacientes con cirrosis por colangitis esclerosante primaria. El 48.3% de estos cirróticos estaban Child A, Child B 28.3% y Child C 22.5%. La mediana del MELD fue de 22 puntos (IQR 11 - 24; $ks=0.274$, $P=0.000$) y la mediana de alfa feto proteína (AFP) de 75 ng/mL (IQR 12 - 222; $ks=0.364$, $P=0.000$).

En total 99 pacientes fueron diagnosticados de HCC por imágenes dinámicas (RMN o TAC) que corresponde al 82.5% de los pacientes y uno solo por ecografía (0.83%), y en 20 el diagnóstico fue incidental por el explante. De los 120 pacientes, el método diagnóstico pre trasplante del HCC fue la resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada y ecografía en el 62.5%, 20% y 0.8% de los casos respectivamente. En resonancia la mediana de la suma del tamaño de los nódulos fue de 2 cm (IQR 0 - 3.5; $ks=0.205$, $P=0.000$) y la mediana del número de nódulos fue de 1 lesión (IQR 0 -1; $ks=0.248$, $P=0.000$). Se encontró una lesión en el 41.7% de las resonancias, dos nódulos en el 15.8% y 3 nódulos en 4.2% de este método diagnóstico. En las tomografías se encontró un nódulo en el 14.2% de los casos, dos nódulos en el 5% y 3 nódulos en el 0.8% respectivamente. Del total de tomografías, el 75% tuvieron tumores dentro de Milán y del total de resonancias el 82,6% cumplía estos criterios. Del total de la muestra, el 51.7% de las resonancias y el 15% de las tomografías estaban dentro de los criterios de Milán.

Se hizo terapia puente en 26 pacientes correspondiendo al 21.7% de la cohorte, siendo la quimioembolización transarterial (TACE) el método preferido con una frecuencia del 15.8%, seguido por la ablación con radiofrecuencia (RFA) con 1.6% y la cirugía de resección en el 0.83%.

En 4 pacientes (3.33%) se hizo terapia combinada de TACE con RFA 1 paciente, TACE con cirugía 1 paciente, TACE con alcohol 1 paciente y RFA con alcohol en el último paciente. Destaca que un solo paciente recibió 4 sesiones de TACE antes de su trasplante. Se hicieron 35 sesiones de TACE en la cohorte. El promedio de tiempo de los pacientes en lista de espera fue de 46 días.

De esta cohorte solo un paciente tuvo trasplante combinado de hígado y riñón, se retrasplantaron 4 pacientes (3.3%) todos a causa de trombosis de la arteria hepática en el post operatorio mediato, no hubo pacientes con retrasplante por recurrencia del HCC.

En los explantes, se encontró neoplasia en 110 pacientes (91.7%) y de estos 108 fueron HCC y 2 fueron tumores mixtos (Hepatocolangiocarcinoma), 10 explantes no tenían tumor. Del total de explantes, encontramos que 20 especímenes tenían HCC (16.6%) sin diagnóstico previo de la neoplasia (diagnóstico incidental).

De los explantes en general, 63 (52.5%) tenían tumores unifocales y 47 (41.6%) eran multifocales, de estos últimos, 26 explantes tenían 2 lesiones, 8 tenían 3 lesiones, 8 tenían 4 lesiones, 1 explante 5 lesiones, otro 6 lesiones, otro 7 lesiones y 2 explantes con 8 lesiones. El tamaño tumoral total tuvo una mediana de 3 cm (IQR 1.7 – 5.5; $k_s = 0.186$, $P = 0.000$) y en el 12.5% de los explantes había necrosis en algún porcentaje, siendo mayor del 70% en 5 explantes (33.3%). Se pudo clasificar histológicamente 109 especímenes (90.8%) de los 120 explantes, los tumores bien diferenciados (grado I y II de Edmonson y Steiner) fueron 74 (61.6%) y los mal diferenciados (grado III y IV) fueron 35 (29.1%). Destaca que 14.2% de los explantes tenían satelitosis. Se encontró invasión vascular en 40 explantes (33.3%); macrovascular en dos explantes (1.7%), invasión microvascular intratumoral y microvascular extratumoral estuvo en 33 (27.5%) y 5 (4.2%) de los explantes respectivamente.

De los 120 explantes, 82 cumplían criterios de Milán (68.3%) y 95 (79.2%) cumplían criterios de USCF; 14 explantes estaban por fuera de Milán, pero dentro de los criterios de USCF (11.6%) y 14 explantes estaban fuera de Milán y de USCF (11.6%).

En 12 pacientes de los 120 hubo recurrencia que corresponde a 10% de los cohorte, pero la recurrencia del HCC confirmada por biopsia fue de 7.5% (9 pacientes), 1 paciente tuvo Hepatocolangiocarcinoma (0.8%) y otro un carcinoma escamocelular de primario desconocido (0.8%). En 1 paciente no se le hizo biopsia y desconocemos la naturaleza del tumor La recurrencia se presentó en un tiempo promedio de 54 meses y en un rango entre 35 y 106 meses. Se describieron recurrencias extrahepáticas en pared abdominal, peritoneo, próstata, pared costal, hueso, pulmón y

riñón. El diagnóstico de la recurrencia se hizo por RMN en 8 pacientes (6.66%), 5 por TAC (4.16%) y 1 mediante cirugía (0.83%). El manejo de la recurrencia fue paliativo en 6 pacientes (5%), 5 solo con sorafenib (4.16%), 1 paciente con TACE combinado con sorafenib (0.8%), 1 con quimioterapia (0.8%) y dos pacientes con cirugía de resección (1.7%).

Durante el seguimiento murieron 43 pacientes (35.8%), la causa más frecuente de muerte fue la recurrencia del HCC en 10 pacientes (8.33%), seguido de otras neoplasias diferentes de HCC en 8 pacientes (6.7%), luego el sangrado masivo intraoperatorio en 5 pacientes (4.2%), 4 pacientes (3.3%) murieron por infecciones en especial por sepsis abdominal y choque séptico y 10 pacientes de otras causas (8.33%). Se desconoce la causa de muerte en 6 pacientes (5%). Las características de los 120 pacientes trasplantados se resumen en la tabla 1.

Para los análisis bivariados de recurrencia y mortalidad, el análisis multivariado y el análisis de supervivencia solo se tomaron los pacientes con diagnóstico de HCC (108) y se excluyeron los explantes sin tumor o con diagnóstico de tumores mixtos.

Tabla 1. Características de los 120 pacientes trasplantados por HCC 2004 - 2018 HPTU

Variable	n (%)	Promedio	Mediana
Edad al momento del trasplante en años cumplidos	NA	NA	59 años (IQR 54 – 64)
Genero M/F	91(75.8%) / 29(24.2%)	NA	NA
Nacionalidad			NA
Colombiano	99 (82.5%)	NA	NA
Extranjero	21 (17.5%)		NA
IMC Kg/m ²	NA	27.1 (IC95% 26 – 28)	NA
Cirrosis por VHB	20 (16.7%)	NA	NA
Cirrosis por VHC	21 (17.5%)	NA	NA
Cirrosis por Alcohol	35 (29.2%)	NA	NA
Cirrosis criptogénica	26 (21.7%)	NA	NA
Cirrosis por NASH	16 (13.3%)	NA	NA
Cirrosis inmune	3 (2.5%)	NA	NA
Cirrosis CBP	4 (3.3%)	NA	NA
Child A	58 (48.3%)	NA	NA
Child B	34 (28.3%)	NA	NA
Child C	27 (22.5%)	NA	NA

<i>Puntaje MELD</i>	NA	NA	22 (IQR 11 - 24)
<i>Nivel de AFP ng/mL</i>	NA	NA	75 (IQR 12 - 222)
<i>Diagnóstico por TAC</i>	24 (20%)	NA	NA
<i>Diagnóstico por RMN</i>	75 (62.5%)	NA	NA
<i>Diagnóstico por ecografía</i>	1 (0.8%)	NA	NA
<i>Diagnóstico por explante</i>	20 (16.6%)	NA	NA
<i>Tamaño nódulos RMN en cm</i>	NA	NA	2 (IQR 0 - 3.5)
<i>Número de nódulos en RMN</i>		NA	1 (IQR 0 - 1)
<i>Milán en TAC</i>	51.7%	NA	NA
<i>Milán en RMN</i>	15%		NA
<i>Downstaging</i>	26 (21.7%)		NA
<i>TACE</i>	19 (15.8%)		NA
<i>RFA</i>	2 (1.6%)	NA	NA
<i>Cirugía</i>	1 (0.83%)		NA
<i>Terapia combinada</i>	4 (3.33%)		NA
<i>Tumor en el explante</i>	110 (91.7%)		NA
<i>HCC</i>	108 (90%)		NA
<i>Tumores mixtos</i>	2 (1.6%)	NA	NA
<i>Sin tumor en el explante</i>	10 (8.33%)		NA
<i>Unifocal</i>	63(52.5%)	NA	NA
<i>Multifocal</i>	47 (39.1%)		NA
<i>Necrosis en algún porcentaje</i>	15 (12.5%)	NA	NA
<i>Tamaño tumoral</i>	NA	NA	3 (IQR 1.7 – 5.5)
<i>Edmonson y Steiner</i>			NA
<i>Grado I</i>	37 (30.8%)		NA
<i>Grado II</i>	37 (30.8%)	NA	NA
<i>Grado III</i>	32 (26.7%)		NA
<i>Grado IV</i>	3 (2.5%)		NA
<i>Satelitosis</i>	17 (14.2%)	NA	NA
<i>Invasión vascular total</i>	40 (33.3%)		
<i>Invasión macrovascular explante</i>	2 (1.7%)	NA	NA
<i>Invasión microvascular intratumoral</i>	33 (27.5%)	NA	NA

<i>Invasión microvascular extratumoral</i>	5 (4.2%)	NA	NA
<i>Explante en Milán</i>	82 (68.3%)	NA	NA
<i>Explante en USCF</i>	95 (79.2%)	NA	NA
<i>Recurrencia Intrahepática</i>	14 (11.7%)	NA	NA
<i>Extrahepática</i>	7 (5.8%)	NA	NA
<i>Diagnóstico de la recurrencia por RMN</i>	7 (5.8%)	NA	NA
<i>Diagnóstico de la recurrencia por TAC</i>	8 (6.66%)	NA	NA
<i>Diagnóstico de la recurrencia por cirugía</i>	5 (4.16%)	NA	NA
<i>Biopsia de la recurrencia HCC</i>	1 (0.83%)	NA	NA
<i>HCC Hepatocolangiocarcinoma</i>	11 (9.16%)	NA	NA
<i>Ca escamocelular</i>	9 (7.5%)	NA	NA
<i>Tratamiento de la recurrencia Paliativo</i>	1 (0.83)	NA	NA
<i>Sorafenib</i>	14 (11.7%)	NA	NA
<i>TACE + Sorafenib</i>	6 (5%)	NA	NA
<i>Quimioterapia</i>	5 (4.16)	NA	NA
<i>Cirugía de resección</i>	1 (0.8%)	NA	NA
<i>Mortalidad</i>	1 (0.8%)	NA	NA
<i>Muerte por recurrencia del HCC</i>	2 (1.7%)	NA	NA
<i>Muerte por Neoplasia diferente HCC</i>	43 (35.8%)	NA	NA
<i>Muerte por sangrado intraoperatorio</i>	10 (8.33%)	NA	NA
<i>Muerte por infección</i>	8 (6.7%)	NA	NA
<i>Muerte por evento coronario agudo</i>	5 (4.2%)	NA	NA
<i>Muerte por insuficiencia hepática aguda</i>	4 (3.3%)	NA	NA
<i>Muerte por Trombosis portal</i>	2 (1.7%)	NA	NA
<i>Muerte por Disfunción primaria del injerto</i>	2 (1.7%)	NA	NA
<i>Muerte por ACV hemorrágico</i>	1 (0.8%)	NA	NA
<i>Muerte por embolia pulmonar</i>	1 (0.8%)	NA	NA

<i>Muerte por complicaciones de falla renal</i>	1 (0.8%)	NA	NA
<i>Muerte por causa desconocida</i>	6 (5%)	NA	NA
<i>Retrasplantes</i>	4 (3.3%)	NA	NA
<i>Sobrevida en meses</i>	NA	NA	124 meses (IC95% 96 – 152)

¹No Aplica (NA).

Análisis bivariado

Los factores relacionados a la recurrencia de HCC en pacientes trasplantados por esta causa en el análisis bivariado fueron la clasificación de Child, presencia de satelitosis, la invasión macrovascular, tumor por fuera de criterios de Milán y USCF, el MELD menor de 15 puntos y la necrosis del tumor. Las variables con su respectivo porcentaje de recurrencia y valor de significancia estadística se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis Bivariado de Recurrencia tumoral en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma 2004 - 2018 HPTU

<i>Variable</i>		Porcentaje de recurrencia	Valor de P
<i>Genero</i>	Hombres	12.04%	0.44
	Mujeres	8%	
<i>VHB</i>	Si	5.5%	0.36
	No	12.2%	
<i>VHC</i>	Si	22%	0.11
	No	8.8%	
<i>Alcohol</i>	Si	6.4%	0.27
	No	12.9%	
<i>NASH</i>	Si	12.5%	0.56
	No	10.8%	
<i>Inmune</i>	Si	0%	0.78
	No	11.3%	
<i>IMC>25</i>	Si	11.4%	0.58
	No	10.5%	
<i>IMC>30</i>	Si	11.1%	0.65
	No	11.1%	
<i>AFP > 400</i>	Si	12.1%	0.33

	No	0%	
<i>Child</i>	A	16.9%	0.004
	B	6.8%	
	C	0%	
<i>Focalidad</i>	Multifocal	9.5%	0.37
	Unifocal	13.3%	
<i>Tamaño tumoral total</i>		11.7%	0.56
<i>5 cm o mas</i>	Si		
	No	10.9%	
<i>Numero de lesiones</i>	1 a 4	10.6%	0.45
	Mas de 5	20%	
<i>Satelitosis</i>	Si	25%	0.07
	No	8.6%	
<i>Invasión macrovascular</i>	Si	100%	0.01
	No	9.43%	
<i>Invasión microvascular intratumoral</i>	Si	15.6%	0.25
	No	9.2%	
<i>Invasión intratumoral extratumoral</i>	Si		0.62
	No	0%	
	No	11.5%	
<i>Downstaging</i>	Si	14%	0.42
	No	10.3%	
<i>Necrosis del tumor</i>	Si	30.7%	0.037
	No	8.4%	
<i>Tumor en Milán</i>	Si	7.3%	0.036
	No	23%	
<i>Tumor en USCF</i>	Si	8.4%	0.037
	No	30.7%	
<i>Diagnóstico</i>	Si	9.5%	0.57
<i>Incidental</i>	No	11.5%	
<i>Bien diferenciado (I-II)</i>	Bien diferenciado	10.5%	0.50
	Moderadamente o mal diferenciado	12.5%	
<i>MELD</i>	Mas de 15	7%	0.064
	Menos de 15	18.9%	

En mortalidad global el análisis bivariado evidencio que la cirrosis por VHC y el puntaje de MELD se asociaron significativamente a este desenlace y los pacientes con cirrosis por VHB sobrevivieron en mayor proporción frente a otras causas. Esta información se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Análisis Bivariado de mortalidad global en pacientes trasplantados por Hepatocarcinoma HPTU 2004 - 2018

<i>Variable</i>		Porcentaje de mortalidad	Valor de P
<i>Genero</i>	Hombres	37%	0.49
	Mujeres	40%	
<i>VHB</i>	Si	16.6%	0.034
	No	42.2%	
<i>VHC</i>	Si	55%	0.079
	No	34%	
<i>Alcohol</i>	Si	38.7%	0.54
	No	37.6%	
<i>NASH</i>	Si	37.5%	0.60
	No	38%	
<i>Inmune</i>	Si	0%	0.38
	No	38.6%	
<i>IMC>25</i>	Si	38.5%	0.51
	No	36.8%	
<i>IMC>30</i>	Si	37%	0.54
	No	38.2%	
<i>AFP > 400</i>	Si	38%	0.37
	No	33.3%	
<i>Child</i>	Child A	37.7%	0.60
	Child B	34.4%	
	Child C	40%	
	Indefinido	33%	
<i>Focalidad</i>	Unifocal	33%	0.16
	Multifocal	44.4%	
<i>Tamaño tumoral total 5 cm o mas</i>	Si	47%	0.14
	No	34%	
<i>Numero de lesiones</i>	1 a 4	37.8%	0.63
	Mas de 5	40%	

<i>Satelitosis</i>	Si	31.2%	0.38
	No	39.1%	
<i>Invasión macrovascular</i>	Si	100%	0.14
	No	36.7%	
<i>Invasión microvascular intratumoral</i>	Si	37.5%	0.56
	No	38.1%	
<i>Invasión intratumoral extratumoral</i>	Si		0.51
	No	25%	
<i>Downstaging</i>	Si	23.8%	0.10
	No	41.3%	
<i>Necrosis del tumor</i>	Si	30.7%	0.40
	No	38.9%	
<i>Tumor en Milán</i>	Si	35.6%	0.22
	No	46%	
<i>Tumor en USCF</i>	Si	35.7%	0.170
	No	53.8%	
<i>Diagnóstico incidental</i>	Si	47.6%	0.22
	No	35.6%	
<i>Bien diferenciado (I-II)</i>	Si	42.1%	0.12
	No	28.1%	
<i>MELD</i>	Mas de 15	45%	0.027
	Menos de 15	24%	

Análisis multivariado

En el análisis multivariado fueron factores relacionados a la recurrencia el puntaje MELD mayor de 15 puntos (OR 0.116, p=0.025; IC95% 0.017 – 0.76), la necrosis del tumor (OR 0.119; p=0.020; IC95% 0.020 – 0.713) y la invasión microvascular intratumoral (OR 6, p=0.072; IC95% 0.84 – 43); estos datos son consignados en la tabla 4. Los factores relacionados a mortalidad global en esta cohorte de pacientes evidencian que el explante por fuera de USCF (OR 0.087, p=0.059; IC95% 0.007 – 1), lesiones satélites (OR 0.25, p=0.085; IC95% 0.005 – 1.21) y la cirrosis por virus de la hepatitis B (OR 0.071, p=0.006; IC95% 0.011 – 0.465) tienen una significancia estadística. En la tabla 5 se relacionan las diferentes variables evaluadas con su porcentaje de mortalidad y el valor de significancia estadística.

Tabla 4. Análisis multivariado de recurrencia en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Variable	OR	Significancia	IC95%
MELD > 15	0.071	0.006	0.011 – 0.465
Necrosis tumoral	0.087	0.059	0.007 – 1.094
Invasión microvascular intratumoral	0.25	0.085	0.005 – 1.21

Tabla 5. Análisis multivariado de mortalidad global en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Variable	OR	Significancia	IC95%
Cirrosis por VHB	0.071	0.006	0.011 – 0.465
Explante fuera de USCF	0.087	0.059	0.007 – 1.094
Lesiones satélites	0.25	0.085	0.005 – 1.21

Cuando hacemos un análisis multivariado en el subgrupo de pacientes que murieron solo por recurrencia del HCC, encontramos que tienen relación estadísticamente significativa el estar por fuera de criterios de Milán y el puntaje MELD mayor de 15 puntos, estos datos se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Análisis multivariado de fallecidos solo por recurrencia confirmada por biopsia en pacientes trasplantados de Hígado por Hepatocarcinoma HPTU 2004 – 2018

Variable	OR	Significancia	IC95%
Fuera de Milán	6.1	0.08	0.08 – 47
MELD > 15 puntos	5.6	0.051	0.99 – 32

Análisis de supervivencia

La probabilidad de estar vivo después de un trasplante hepático por HCC al año, a los 5 y a los 10 años es de 84%, 71% y del 51% respectivamente. (Figura 1). La mediana de sobrevida estimada de estos pacientes fue 124 meses (IC95% 96 – 152)

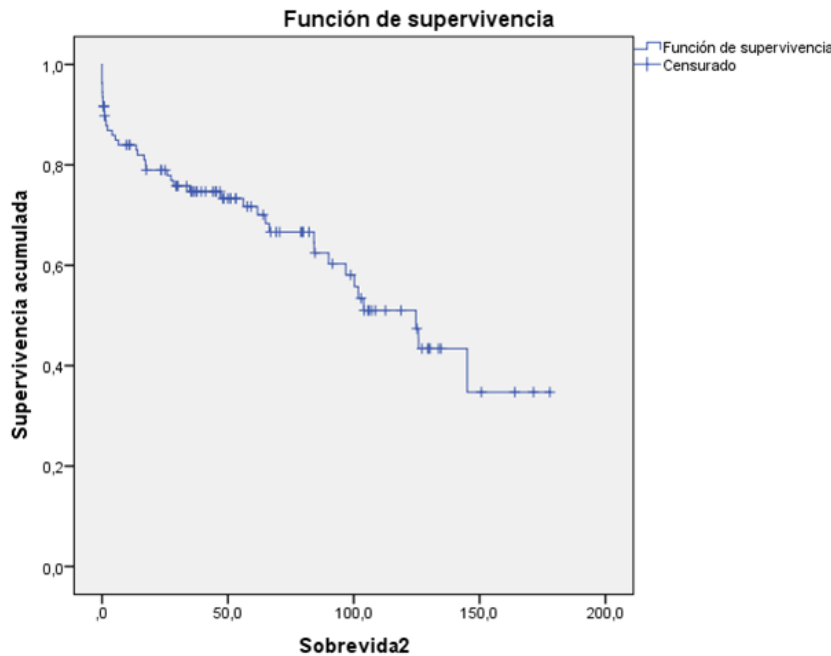


Figura 1. Sobrevida global en pacientes con trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al analizar la edad, observamos que la probabilidad de sobrevivir en mayores de 60 años a 1, 5 y 10 años es de 80%,65% y 40% respectivamente. En menores de 60 años, las curvas muestran probabilidades de sobrevivir a 1 año del 87%, al 5 año de 78% y a los 10 años de 61.5% (Figura 2). La mediana de sobrevida estimada en mayores de 60 años fue de 90 meses (IC95% 54 - 125) Vs 125 meses en menores de 60 años (IC95% 96 - 152).

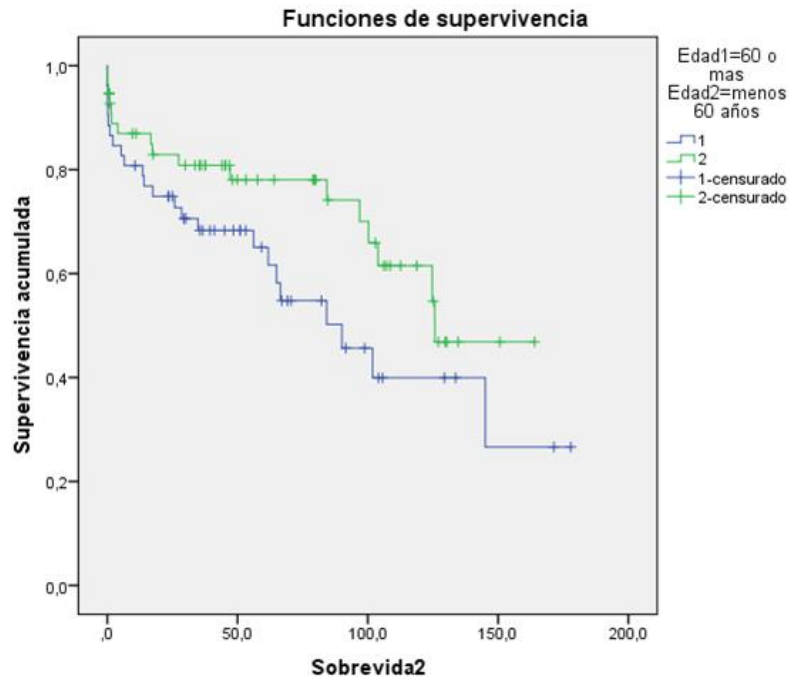


Figura 2. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si son mayores de 60 años. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

En hombres la probabilidad de supervivencia al año fue de 83.9% frente a un 84% de las mujeres, a los 5 años fue de 73% versus 65.3% y a los 10 años del 53.4% frente a 39.2% respectivamente (Figura 3). La mediana de supervivencia en hombres fue de 125 meses (IC95% 97 – 154) y en mujeres de 100 meses (IC95% 47 - 153).

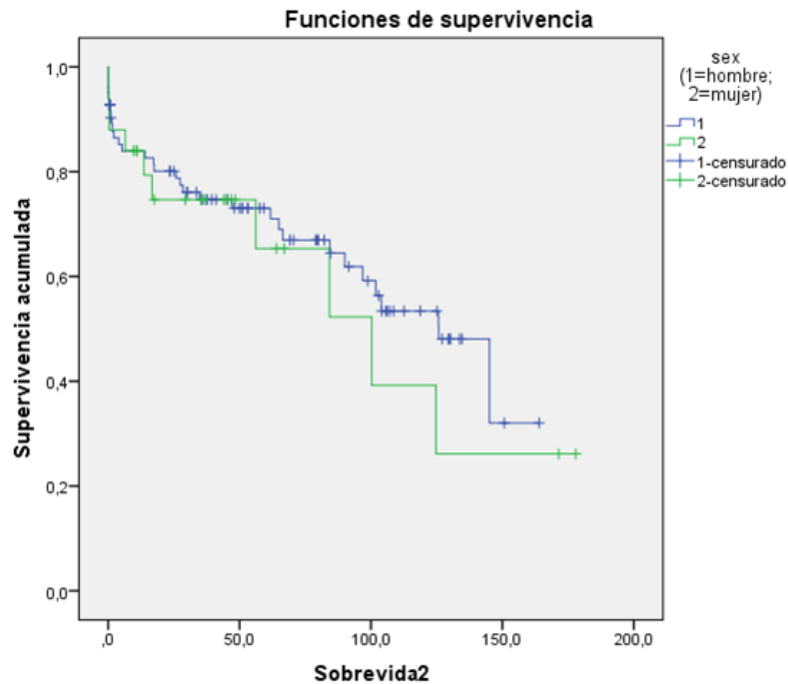


Figura 3. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según género. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al evaluar las etiologías de la cirrosis de estos pacientes, encontramos que la probabilidad de supervivencia de los individuos con cirrosis alcohólica trasplantados por HCC es de 90.3%, 80% y 56% frente a 81%, 68.3% y 49.5% a 1, 5 y 10 años respectivamente, de los trasplantados por otras causas (Figura 4).

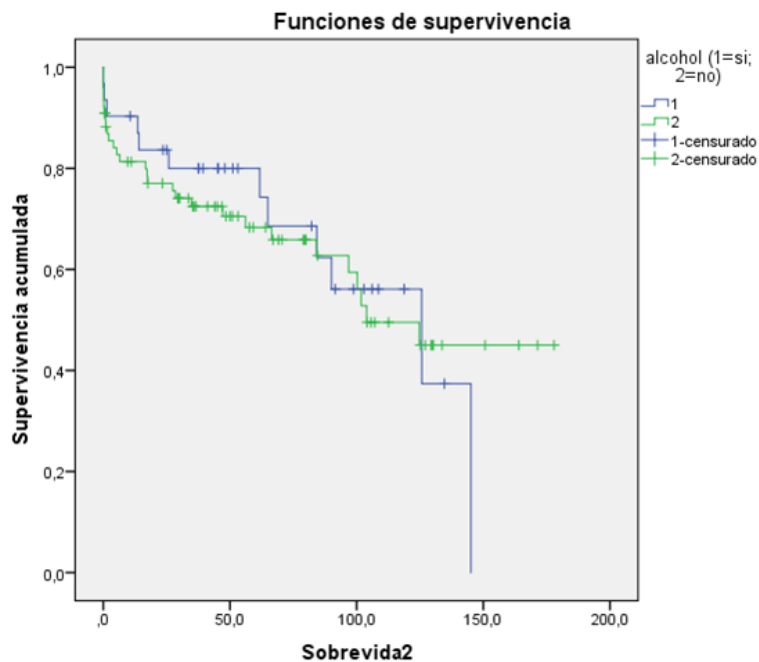


Figura 4. Sobrevida en pacientes con cirrosis alcohólica y trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Cuando se toma en cuenta el índice de masa corporal por encima o debajo de 25 como umbral, la probabilidad de sobrevivir con IMC menor de 25 es del 89.5% al año, 68.8% a los 5 años y del 57.3% a los 10 años versus 80.8%, 73.1% y 46.6% en el grupo con sobrepeso respectivamente. (Figura 5).

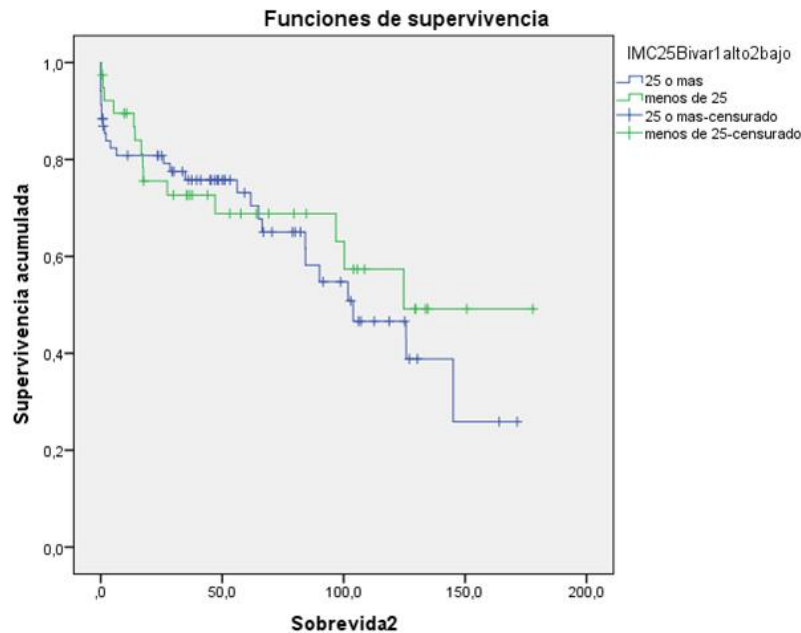


Figura 5. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC con y sin sobrepeso. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al evaluar la obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), la posibilidad de sobrevivir en el grupo de obesos fue de 88.7%, 76.1%, 45.2% Vs 82.4%, 70.2%, 53.3% en los no obesos a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 6). La mediana de probabilidad de sobrevida en obesos fue de 103 meses (IC95% 93 – 156) Vs 124 meses (IC95% 96 - 152)

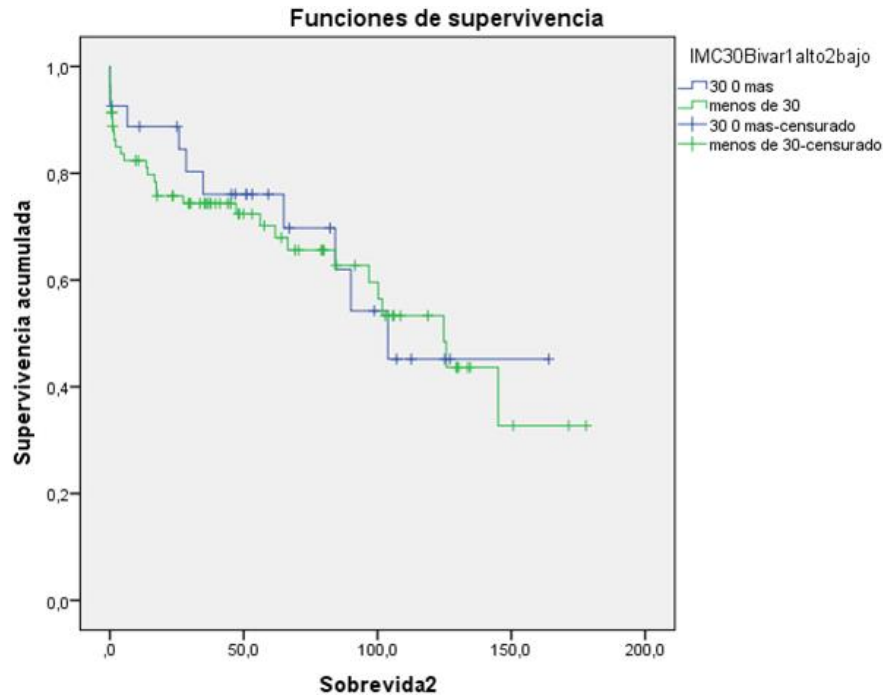


Figura 6. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC con y sin obesidad. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018. Un hallazgo no esperado es que la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis por virus de la Hepatitis B trasplantados por HCC fue mejor a 1, 5 y 10 años 94.4%, 82.2% y 82% respectivamente en comparación con los no infectados (82%, 70% y 42% respectivamente). (Figura 7).

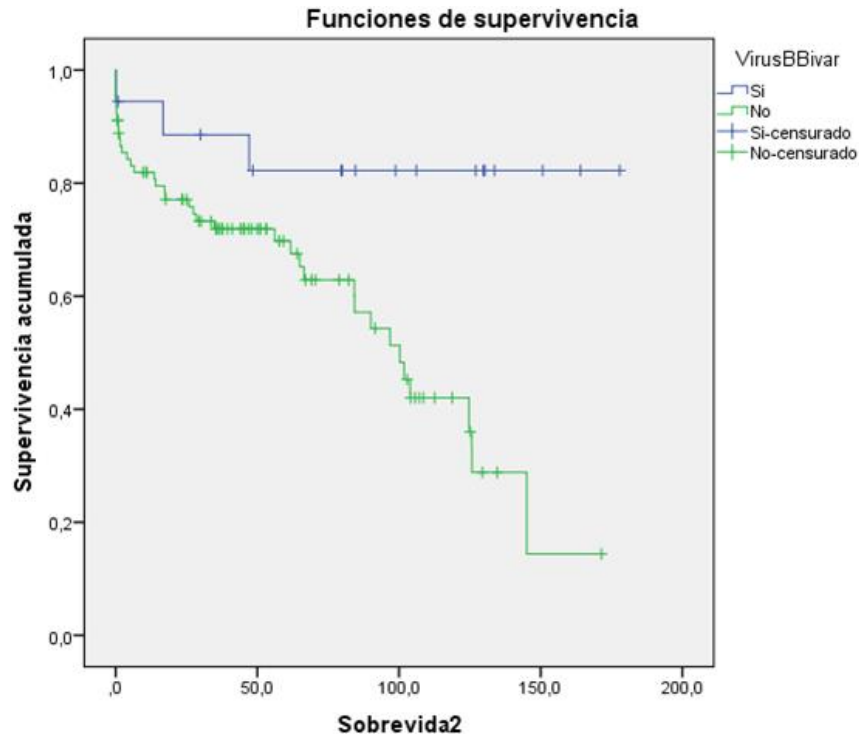


Figura 7. Sobrevida en pacientes cirróticos por virus de la Hepatitis B con trasplante hepático por HCC. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Respecto a virus de la Hepatitis C, la probabilidad de sobrevivir para pacientes trasplantados de hígado por HCC y cirrosis por virus C es del 77%, 63%, 36% frente a un 85.3%, 73.8%, 56% de los no infectados a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 8). La mediana de supervivencia para pacientes cirróticos por VHC fue de 96 meses ((IC95% 35 -158) Vs 145 meses en no infectados (IC95% 83 – 207).

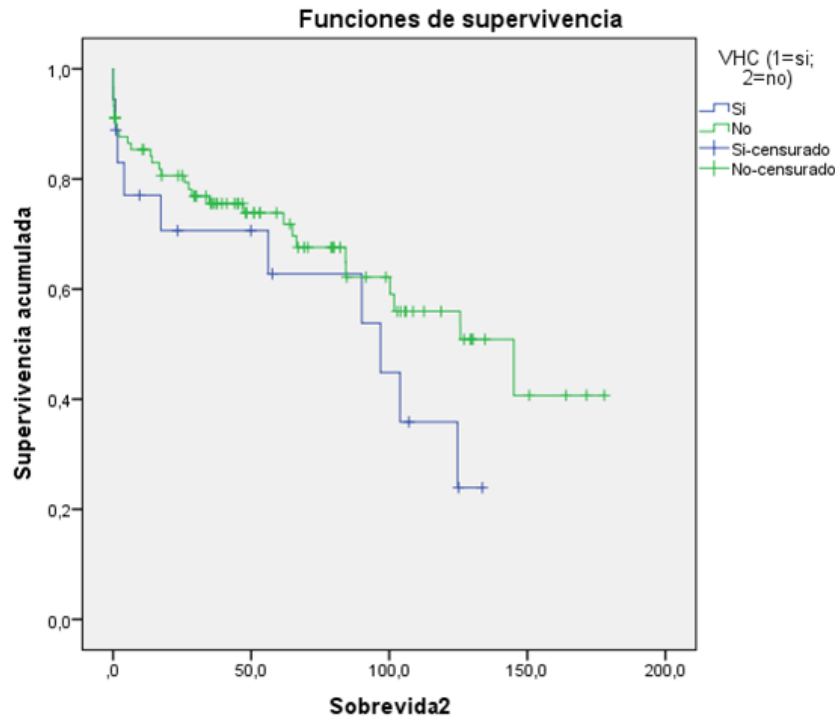


Figura 8. Sobrevida en pacientes cirróticos por virus de la Hepatitis C y HCC con trasplante hepático. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

En pacientes con cirrosis por Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y HCC, la probabilidad de sobrevivir después del trasplante es del 75% a 1 año, 75% a los 5 años y 30% a 10 años en pacientes con NASH en comparación con 85.6%, 71.2% y 52.7% de los pacientes sin NASH en esos periodos de tiempo respectivamente. (Figura 9).

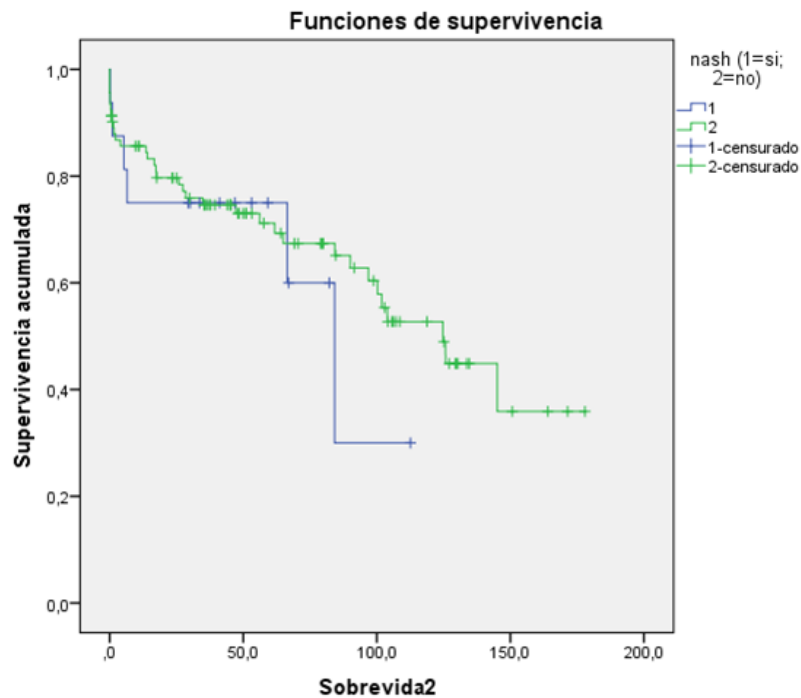


Figura 9. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC y cirrosis por NASH. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Cuando observamos las curvas de supervivencia discriminadas por la clasificación de Child Pugh observamos que éstas se comportan de una manera muy similar en los diferentes grados de insuficiencia hepática. (Figura 10)

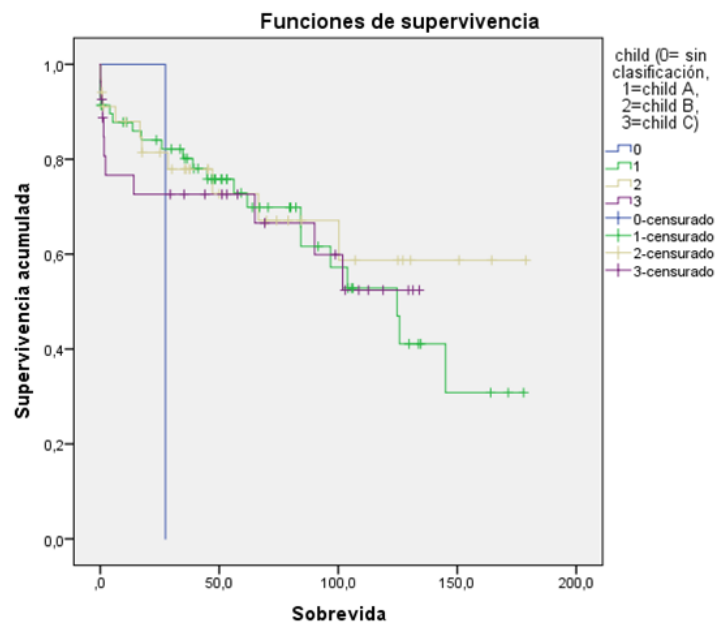


Figura 10. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la clasificación de Child Pugh. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

La supervivencia en pacientes con niveles de AFP por encima de 200 ng/mL en comparación con los individuos por debajo de ese umbral es al año, a los 5 años y 10 años de 91.7%, 91% y 65% versus 84.2%, 70% y 51% respectivamente (Figura 11). La mediana estimada de supervivencia para pacientes con AFP mayores de 200 ng/mL fue de 145 meses (IC95% 80 – 209) Vs 124 (IC95% 72 – 176) meses en pacientes con niveles por debajo de ese umbral.

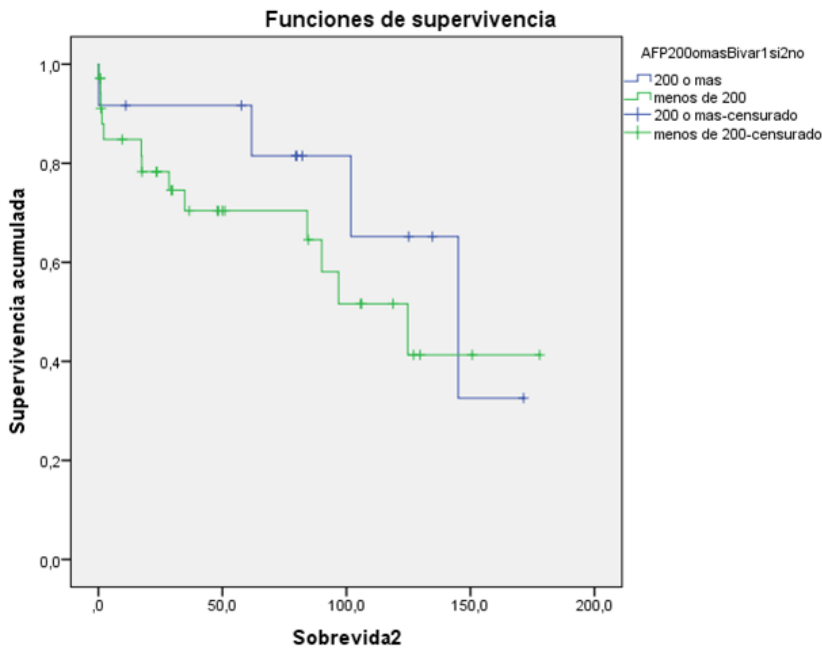


Figura 11. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según el nivel de AFP. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Las probabilidades de supervivencia si el hallazgo es incidental del HCC en el explante son de 75.4%, 70.4%, 42.2% Vs 86%, 72% y 53.6% en los que no tuvieron ese hallazgo a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 12).

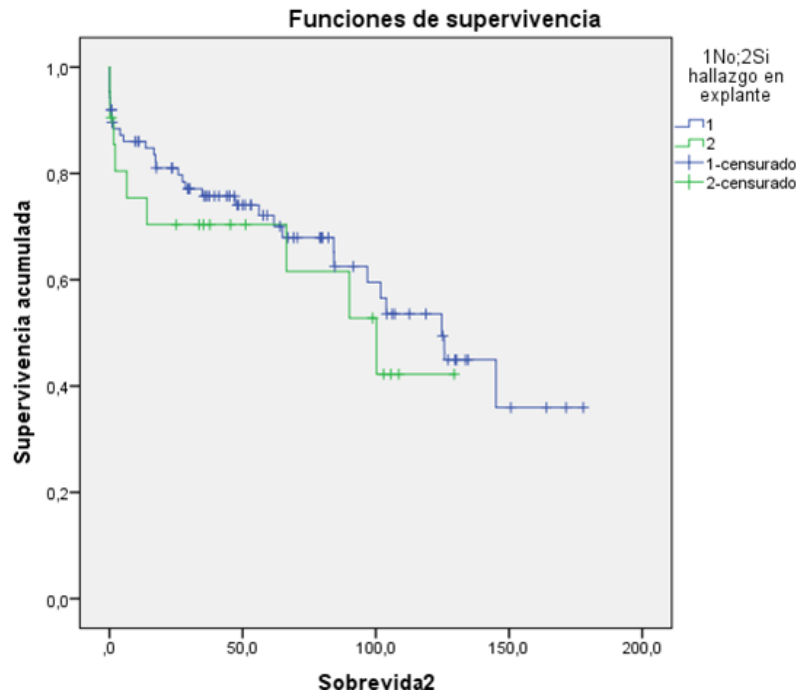


Figura 12. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante es hallado incidentalmente o no. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Respecto al explante observamos que la probabilidad de supervivencia en pacientes con HCC trasplantados dentro de criterios de Milán a 1, 5 y 10 años del 85%, 74.3%, 52.3% frente al 80.8%, 64.6%, 47.7% respectivamente. (Figura 13). La mediana de supervivencia en pacientes con explantes dentro de criterios de Milán fue de 124 meses (IC95% 96 – 152) frente a 103 meses en los pacientes por fuera de Milán (IC95% 77 – 172).

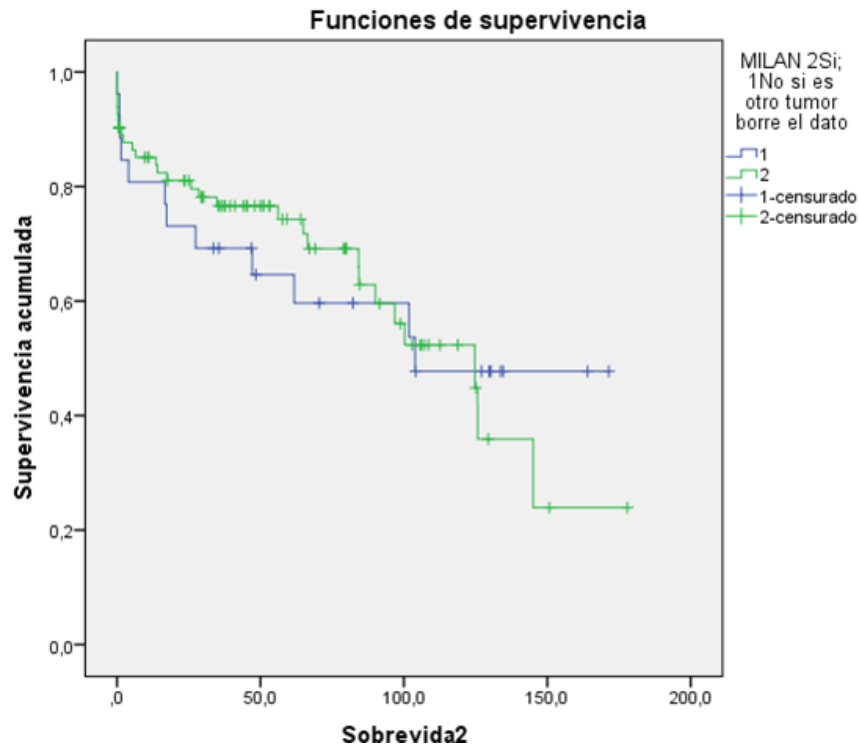


Figura 13. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante se encontraba en criterios de Milán. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Según criterios de USCF, la probabilidad de sobrevivir si estos se cumplen es de 85%, 74.8%, 52.3% en comparación a 77%, 69.2% y 41% de los que no estaban en estos criterios a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 14)

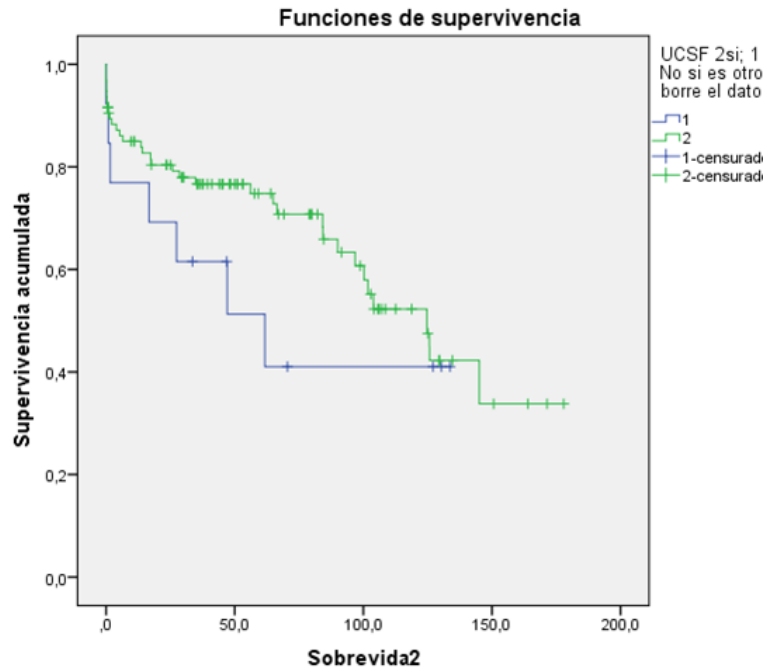


Figura 14. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante se encontraba en criterios de USCF. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al considerar la necrosis tumoral, observamos que la probabilidad de supervivencia con necrosis del tumor fue de 77%, 68.4%, 68.4% en comparación con 85%, 72.4%, 50% al año, a los 5 y 10 años respectivamente. (Figura 15)

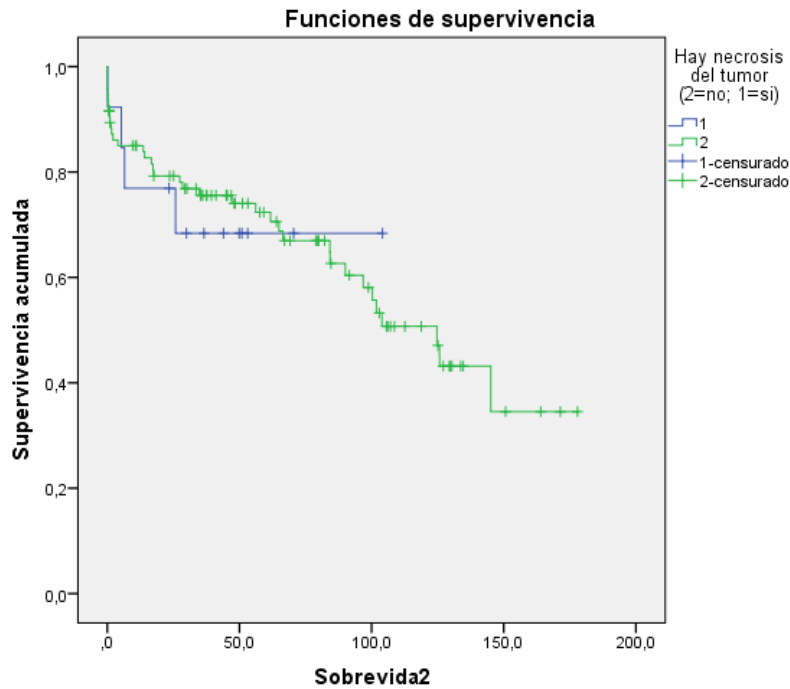


Figura 15. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según si el explante tenía o no necrosis tumoral. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al hacer el análisis según el número de lesiones, encontramos que la probabilidad de supervivencia en explantes con 4 o más tumores fue de 66.7%, 58.3% y 43.7% frente a 85%, 73.5% y 51.8% de los que tenían menos de 3 tumores a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 16). La mediana de supervivencia es pacientes con menos de 4 lesiones 124 meses (IC95% 99 – 149) frente a 90 meses (IC95% 0 – 229).

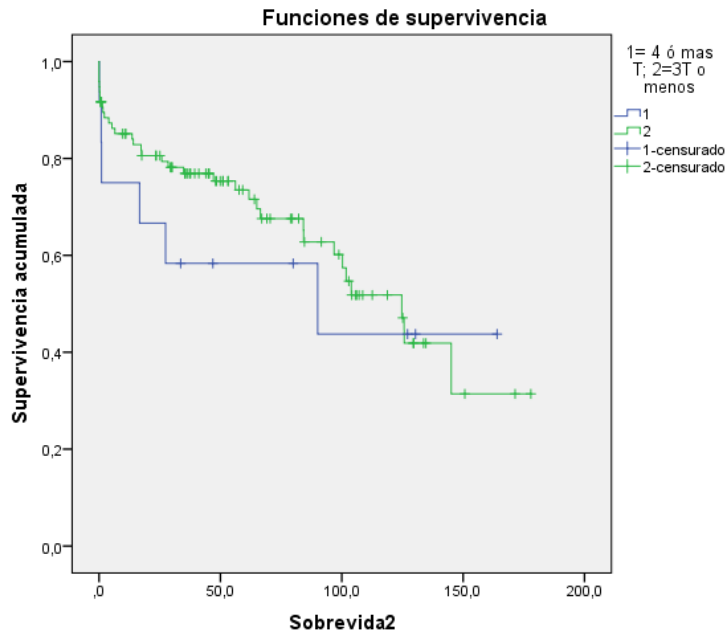


Figura 16. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según el número de nódulos en el explante. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Los pacientes con explantes y tumores unifocales mostraron una probabilidad de supervivencia de 85.4%, 75.4% y 55.6% frente a 82%, 67% y 46% de los multifocales a 1, 5 y 10 años respectivamente (Figura 17).

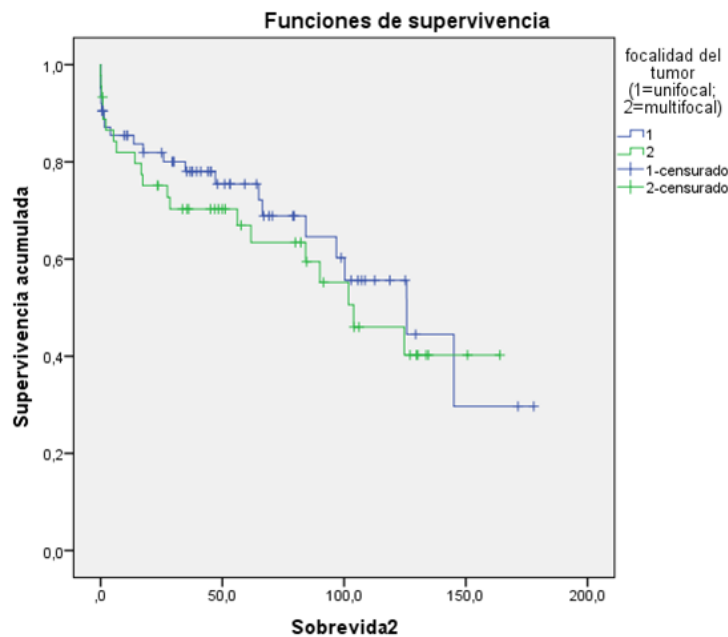


Figura 17. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la focalidad del tumor. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Los explantes con lesiones satélites mostraron una probabilidad de supervivencia a 1 año de 81.3%, a 5 años de 74% y a 10 años 61% frente al 84.5%, 71.4% y 50.3% en los explantes sin satelitosis respectivamente (Figura 18).

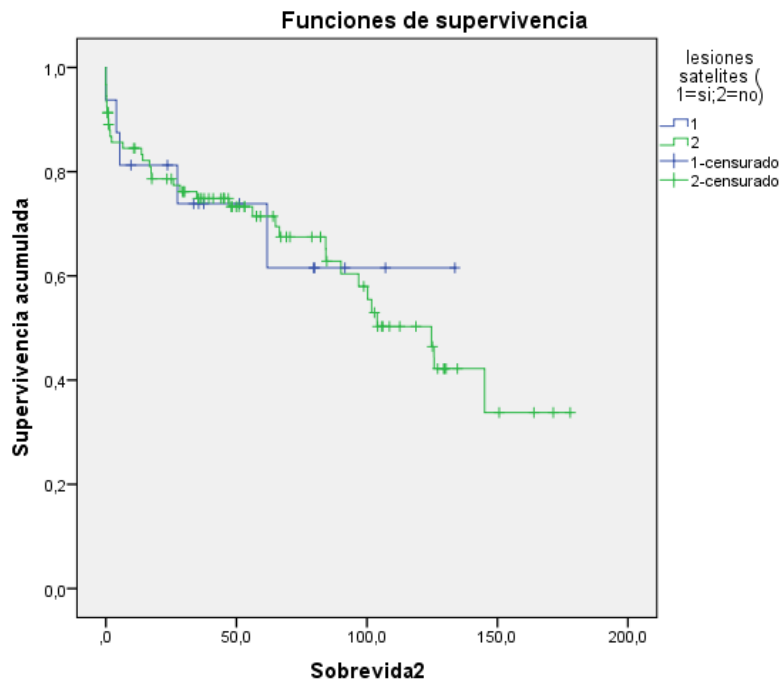


Figura 18. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de lesiones satélites. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018.

Al evaluar la invasión macrovascular, claramente observamos diferencias, ya que la probabilidad de sobrevida en pacientes sin invasión macroscópica es de 84.6%, 72.1% y 52.5% frente a 50% a 1 año y 0% a 5 años (Figura 19).

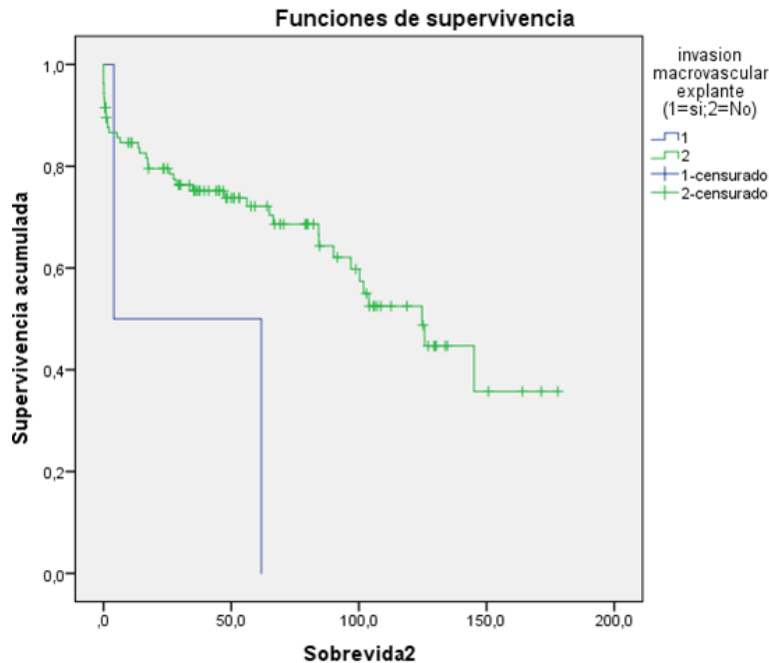


Figura 19. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de invasión macrovascular en el explante. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

Si comparamos las curvas de supervivencia entre pacientes con invasión microvascular intratumoral frente a los pacientes sin invasión, la probabilidad a 1 año de sobrevivir en el primer grupo es de 78.1%, a 5 años de 71.3% y a 10 años de 54.8% frente 86.5%, 71.8% y 49.6% en el segundo grupo respectivamente (Figura 20).

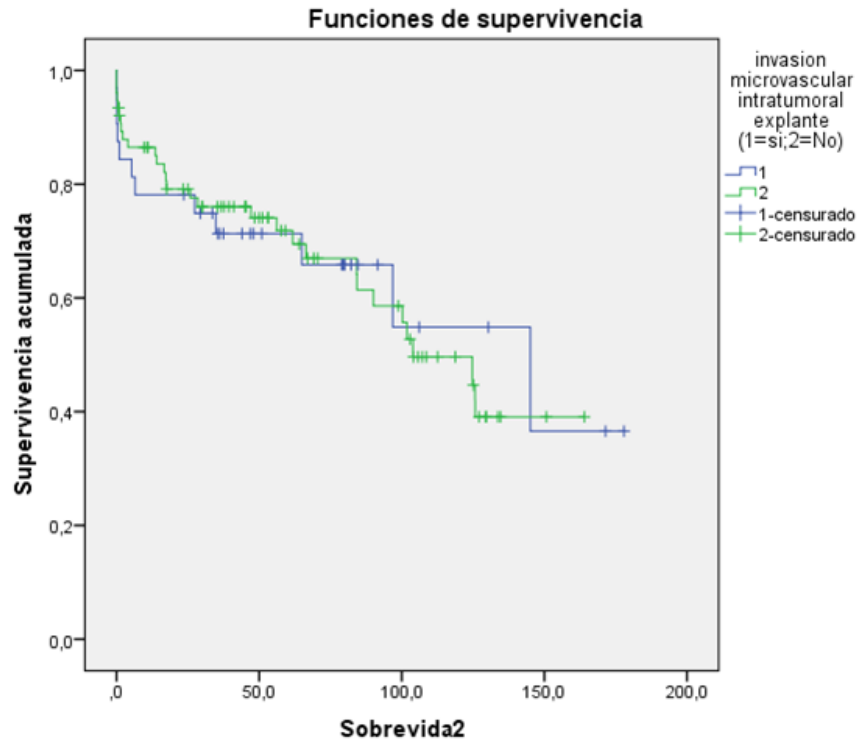


Figura 20. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la presencia de invasión microvascular intratumoral en el explante. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

La probabilidad de supervivencia de pacientes sometidos a terapia de reducción de la carga tumoral (Downstaging) fue de 82.4%, 71.4% y 48% frente a 90.5%, 73.8% y 73.8% de los pacientes sin dicha terapia e incluso al final de la curva la probabilidad fue mejor en los pacientes sin terapia puente. (Figura 21).

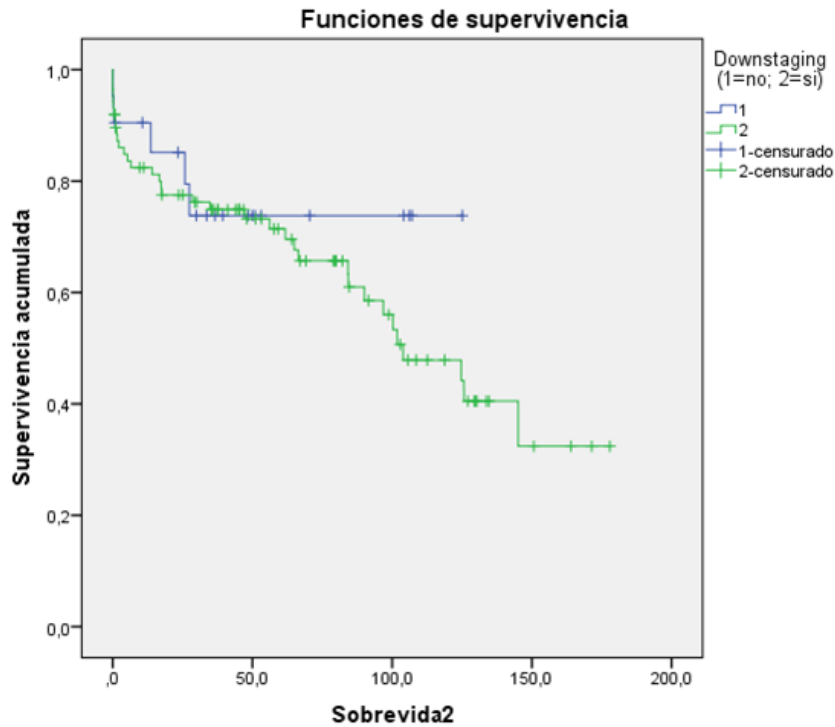


Figura 21. Sobrevida en pacientes con trasplante hepático por HCC según la realización previa de Downstaging. Hospital Pablo Tobón Uribe 2004 – 2018

En pacientes con HCC llevados a resección quirúrgica la sobrevida estimada fue a 1 año de 50%, 5 años fue 50% y 10 años 0% Vs 83.7%, 72.2% y 51.4% de los que no fueron sometidos a cirugía a 1, 5 y 10 años respectivamente.

Discusión

Este estudio representa una de las cohortes más grande de pacientes trasplantados de hígado por Hepatocarcinoma (HCC), que han sido caracterizados en Colombia y es una de las más importantes en Latinoamérica. Los estudios en el ámbito nacional son limitados y con un número pequeño de pacientes. Argüello y colaboradores en 2003 [23] describe 42 pacientes con HCC evaluando la posibilidad de llevar a cirugía de resección encontrando que solo 16% de estos enfermos podían ser llevados a resección con intención curativa y no se menciona la posibilidad de trasplante, evidenciando un pobre pronóstico con un tiempo promedio de sobrevida de 10.5 meses. El estudio de Hoyos es el primero en referir los factores asociados a recurrencia de cirróticos trasplantados por HCC en un centro de Medellín, encontrando una tasa de recurrencia del 7.3% y una probabilidad de sobrevida a 1 y 5 años del 83.2% y 73.2% respectivamente. El estudio descriptivo de Caicedo y cols. en Cali Colombia, recoge una experiencia de 20 años de trasplante de pacientes con HCC en la Fundación Valle del Lili, caracterizando una cohorte de 57 pacientes y es uno de los estudios de referencia nacionales en trasplante por HCC [24]. En América latina encontramos varios estudios, uno prospectivo longitudinal peruano [25] que enlista 36 pacientes con diagnóstico de HCC encontrando solo 12% de enfermos en etapa temprana por BCLC, pero entre sus terapias no describe el trasplante hepático para manejar a estos pacientes. Otro estudio descriptivo unicéntrico peruano narra su experiencia en 200 trasplantes de hígado en un tiempo de 15 años encontrando que en el 13% de los trasplantes se encontró un HCC; el 27% de los tumores eran BCLC 0 y el 73% eran BCLC A. Sorprendentemente la sobrevida global fue 90.9% y la sobrevida libre de recurrencia del 95.5% a 5 años, muy por encima de las reportadas a nivel regional [26]. Nuestro estudio recopila una experiencia de 15 años en trasplante hepático llevada por el Hospital Pablo Tobón Uribe, centro de referencia a nivel nacional e internacional en trasplante de hígado. En ese periodo, 1 de cada 4 trasplantes de hígado fue por HCC siendo muy superior al estudio peruano reportado previamente y a la serie previa de Santos (15%) y Hoyos (16.4%) en este mismo centro. Este crecimiento probablemente sea producto de un aumento en los diagnósticos de HCC de manera temprana gracias a los programas de screening que se vienen implementando en cirróticos y una selección depurada de los candidatos con mejor expectativa en la sobrevida. En la serie de Caicedo, 506 pacientes fueron trasplantados desde 1999 hasta 2015, 85 pacientes con diagnóstico de HCC pre trasplante; de la serie solo se analizaron 55 individuos. Nuestra tasa de trasplante por HCC es mayor que la reportada por Caicedo pero es menor comparada con las

asiáticas que giran alrededor del 28% al 33% y pueden ser tan altas como 50% en China continental, seguramente por la alta prevalencia relacionada a cirrosis por infección secundaria a virus de la Hepatitis B [27], pero es más alta que los datos del OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report donde el 14.8% de los trasplantes hepáticos son por HCC [28] y los datos del European Liver Transplant Registry de 1998 a 2020 donde el 18% de los trasplantes hepáticos son por tumores hepáticos, 88% de ellos por HCC [29]. Probablemente la indicación de trasplantar cirróticos con HCC se mantenga en este nivel o incluso mayor en los próximos años en relación a la epidemia de sobrepeso y obesidad que afecta al mundo occidental, específicamente el constante crecimiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) como etiología de insuficiencia hepática crónica terminal a tal punto que NASH se ha convertido en la segunda causa de trasplante hepático por HCC [30]. Nuestra investigación describe que el 62.5% de los pacientes tenían sobrepeso y el 22% estaban obesos siendo mórbidos 2 pacientes (1.6%), el promedio de IMC era de 27.1 Kg/m² (IC95% 26 - 28), colocando a NASH como la quinta causa de cirrosis y HCC en este periodo. Estos hallazgos son relevantes ya que la proporción de hígado graso no alcohólico (NAFLD) viene en ascenso, de hecho, en los Estados Unidos para el año 2015 aproximadamente el 20% de los casos de NAFLD clasificaron como NASH lo que aumentará al 27% en 2030, un reflejo tanto de la progresión de la enfermedad como del envejecimiento de la población. Así mismo la incidencia de cirrosis descompensada aumentará en un 168% hasta alcanzar los 105.430 casos en 2030, mientras que la incidencia de HCC aumentará en un 137%, hasta 12.240 casos. Las muertes por cáncer de hígado aumentarán un 178%, hasta alcanzar un total estimado de 78.300 muertes en 2030 [30]. La mayoría de los estudios -pero no todos- sugieren un modesto aumento del riesgo relativo de HCC en las personas obesas. Una revisión sistemática de 10 estudios de cohortes encontró una asociación positiva entre la obesidad (medida como IMC) y el riesgo de HCC en 7 estudios (los riesgos relativos oscilaban entre 1,4 y 4,1), ninguna asociación en 2 estudios y una asociación inversa en 1 estudio [31]. Aunque nuestras poblaciones son diferentes, no se puede desestimar que las proyecciones son preocupantes en especial por los cambios en el hábito alimenticio hacia alimentos ricos en calorías como conductas de riesgo para síndrome metabólico y su manifestación hepática en NAFLD y NASH.

A nivel global el HCC muestra una predilección por el sexo masculino siendo la incidencia de 14.1 casos por 100.000 en comparación con las mujeres donde la incidencia es de 5.2 casos por 100.000 (GLOBOCAN 2020) y nuestro estudio está acorde con esas cifras mostrando que el 75.8% de

los cirróticos con el tumor eran hombres. Claramente esta neoplasia tiene predilección por los hombres, pero la información respecto al impacto del género en la sobrevida es limitada [32]. Un estudio de la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) encontró en su análisis multivariado que las mujeres tenían una sobrevida general mayor que los hombres, independiente de la edad, raza, estadio de la enfermedad o tratamiento (11 meses vs 10 meses) con un HR de 0.93 [95% CI, 0.91 - 0.96]; $P < .001$), siendo la diferencia más significativa en mujeres entre los 18 y 44 años de edad donde alcanzaron un beneficio de sobrevida de 4 meses respecto a los hombres de esa misma edad [33]. En nuestro análisis de supervivencia al contrario del estudio anterior, muestra mejor sobrevida en los hombres en comparación de las mujeres. Probablemente estas diferencias sean producto de un número pequeño de pacientes o podría especularse que sean dadas por el azar en una muestra donde la principal etiología de la cirrosis es el consumo de alcohol, hábito preferido predominantemente por hombres.

Por otro lado, nuestros datos revelan que la etiología más frecuente de la cirrosis en nuestra cohorte fue la alcohólica con 29.2% de los casos, seguida por la criptogénica y en tercer lugar por infección por VHC; el estudio de Caicedo reporta que la causa más frecuente de cirrosis en su cohorte fue la infección por VHC seguida por NASH y alcohol. En la literatura, la cirrosis relacionada con el alcohol tiene una incidencia anual que oscila entre el 1% en los estudios poblacionales y el 2-3% en los centros de referencia de atención terciaria y representa entre el 15 y el 30% de los casos de HCC dependiendo de la región geográfica, sin embargo los estudios clínicos probablemente sobrestimaron el riesgo de HCC porque incluyeron una muestra no aleatoria de pacientes con cirrosis alcohólica, pero es posible que también contribuyeran factores de riesgo de HCC desconocidos. [34, 35]. Sin duda nuestros datos están en consonancia con la información internacional y reflejan que el consumo de alcohol, pero se requieren nuevos estudios para aclarar la situación.

Al evaluar la disfunción hepatocelular por medio del Child, encontramos que casi la mitad de los nuestros pacientes (48.3%) eran Child A es decir pacientes compensados y en condiciones teóricamente muy buenas para llegar al trasplante, el 28.3% eran Child B y solo 22.5% Child C. Estos resultados difieren de los reportados por Piñero y cols. en su estudio multicéntrico latinoamericano donde el 28.6% de los pacientes eran Child A, 43.6% eran Child B y 27.8% Child C [36] y también son diferentes de los de Caicedo [24] donde el 36% de sus pacientes eran Child A, 47% Child B y solo 1.7% Child C. Probablemente las diferencias en estas cifras sean relacionadas al mayor

número de pacientes en la corte de Piñero y un menor número en la Caicedo, pero lo importante es que el grado de disfunción hepatocelular no está relacionada al riesgo de recurrencia o de mortalidad en pacientes trasplantados por HCC.

Para nuestra cohorte la mediana del MELD fue de 22 puntos y es llamativo porque la mayoría de estos cirróticos eran Child A o B lo cual es discordante respecto a su grado de enfermedad y probablemente ese MELD alto reflejó la política de puntos de excepción otorgados por HCC. Si comparamos con la cohorte peruana que tuvo en promedio 18 puntos de MELD (rango entre 12 y 28) y en el estudio latinoamericano fue de 16.7 (+/- 7.7) puntos y en el estudio de Caicedo reportan que el 19.3% de sus pacientes tenían MELD por encima de 15 puntos. En el proyecto Metroticket 2.0, el MELD tanto en la cohorte de validación interna como en el de validación externa tuvo una mediana de 11 y 10 puntos respectivamente, pero en ninguno de estos estudios tuvo efecto en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de recurrencia del HCC.

Un estudio italiano que evaluó si la etiología de la cirrosis subyacente impactaba el desenlace a largo plazo de pacientes con HCC dentro de Milán sometidos a trasplante hepático, encontró que la recurrencia de HCC fue menor de 5% en tumores dentro de Milán a 5 años y que los desenlaces de pacientes con MELD menor de 15 fueron en general buenos, pero esos desenlaces fueron influenciados significativamente por la etiología de la cirrosis, siendo mejor en cirrosis por Virus de la Hepatitis B y otras etiologías y peor en pacientes con virus de la Hepatitis C [37]. Nuestro estudio hizo discriminación de pacientes con MELD menores de 15 y mostro diferencias en la recurrencia, siendo más frecuente en pacientes con MELD por debajo de 15 puntos lo cual puede estar relacionado a que estos pacientes estaban menos enfermos. También hubo diferencias respecto a mortalidad, siendo está más alta en pacientes con MELD altos alcanzando la significancia estadística. En el estudio de Guerrini y colaboradores en 2017, se investigó el valor del puntaje HCC-MELD en predecir la sobrevida post trasplante en pacientes con HCC dentro de Milán [38]. En su cohorte el MELD fue de 13.2 puntos, 40.5% de pacientes eran Child A y 59.5% Child B/C. El puntaje HCC-MELD promedio fue de 0.104 que corresponde a una probabilidad de exclusión de lista de 11% a 3 meses. El estudio mostro que tanto el HCC-MELD y la invasión microvascular son predictores independientes de sobrevida libre de enfermedad y el HCC – MELD junto con el grado histológico y el diámetro del HCC (del nódulo más grande) son independientemente asociados con incremento en el riesgo de muerte después del trasplante. En el subgrupo de pacientes con puntaje HCC-MELD > 0.18 la sobrevida fue pobre siendo solo del 51%

a 5 años en comparación con los menores de 0.18 en la cual fue de 70%. Con estos datos, podríamos aplicar este puntaje para la predicción de riesgo en estos pacientes y con ello ser punto de partida para otras investigaciones.

Nuestros datos revelan que la resonancia fue el método diagnóstico preferido en el periodo pre trasplante utilizado en el 62.5% de los casos. No se realiza una discriminación respecto a la respuesta frente a terapias puente o de reducción de la carga tumoral mediante criterios RECIST o RECIST modificado ya que ese análisis se escapa a los objetivos de este estudio, pero podría generar nuevos interrogantes en la investigación de estos tumores. Una consideración para tener en cuenta es que existe discordancia entre la imagen y el hígado explantado y tal diferencia podría deberse a la progresión del tumor durante el periodo en lista de espera (discordancia «falsa») o bien tratarse de una discordancia «real», en términos de baja precisión de la imagen previa al trasplante [12]. Una aproximación que podemos realizar es describir el porcentaje de tumores dentro de Milán en imágenes y en el explante. Nuestra experiencia revela que el 82.6% de las resonancias y el 75% de las tomografías tenían tumores dentro de Milán, mientras que en los explantes un 68.3% de las lesiones cumplían estos criterios y la primera impresión que nos dan estos datos es que existe una sobrestimación imagenológica de estas lesiones, sin embargo, estas impresiones deben tomarse con precaución.

Las terapias locoregionales sean para de disminución de carga tumoral (Downstaging) y/o terapia puente (Bridge) se realizaron en el 21.7% de nuestros pacientes, siendo la quimioembolización transarterial o TACE el método más utilizado, pero nuestros números son menores que los reportados por el estudio multicéntrico latinoamericano en el cual estas terapias se hicieron en el 44.4% de la cohorte, en el estudio de Caicedo y cols. [24] 15.7% de sus pacientes recibieron terapias locoregionales, la más utilizada TACE en 44%. Nuestro análisis de supervivencia no muestra diferencias en la sobrevida de pacientes con terapias locoregionales vs los que no la recibieron en relación a una muestra pequeña y por la misma naturaleza descriptiva de nuestro estudio proclive al sesgo. Estudios iniciales mostraron que la realización de TACE previo al trasplante no mejoraba la sobrevida a largo plazo, ni aumentaba los criterios de selección para pacientes con HCC ni disminuía las tasas de egreso de la lista de trasplante [39], sin embargo un reciente metaanálisis hecho por Kulik y cols. mostro que la tasa de salida con terapias locoregionales en pacientes que esperan un trasplante de hígado fue solo del 5.3% en HCC tempranos en comparación con un 30% de los pacientes que no recibieron esta terapia y adicionalmente la tasa de progresión a HCC

intermedio de fue de 88% en los pacientes sin este manejo. El mismo metaanálisis muestra que hay una reducción no significativa en el riesgo de salida de la lista de trasplante debido a progresión (RR 0.32 (95% CI 0.06 - 1.85, I2 = 0%) y en el riesgo de salida de lista por todas las causas (RR 0.38 (95% CI 0.060 - 2.370, I2=85.7%), comparado con no terapia. Nuestro estudio no evaluó la tasa de salida de lista de trasplante hepático y no podemos hacer conclusiones al respecto. El metaanálisis también encontró que la terapia de reducción muestra un incremento significativo en la sobrevida por trasplante a 1 y 5 años frente a pacientes sin terapia locoregional. Sin embargo, se debe aclarar que la calidad de la evidencia es muy baja debido a alto riesgo de sesgo e imprecisión [40]. Otros estudios evidencian que una disminución exitosa de la carga tumoral a estadio T2 está asociada a menor tasa de recurrencia y excelente sobrevida post trasplante similar a pacientes con estadio T2 sin Downstaging [41] mientras que otros no demuestran un impacto significativo de la terapia locoregional en el desenlace post trasplante [42]. Estos hallazgos discordantes son resultado de la ausencia de estudios aleatorizados y controlados con alto control del sesgo y actualmente es impensable en la oncología hepática que se deje a pacientes con HCC sin la posibilidad de ofrecer terapias locoregionales para evitar progresión tumoral o disminución de la carga tumoral.

Nuestro estudio evidenció una mediana de AFP de 75 ng/mL, muy por encima del nivel de AFP de 8.3 y 32.9 ng/mL en los estudios de validación interna y externa del Metroticket 2.0 respectivamente, pero al realizar el análisis de sobrevida encontramos que la probabilidad de supervivencia fue mejor en los pacientes con AFP por encima de 400 ng/mL. Este hallazgo es inesperado e inusual y probablemente esté relacionado a una muestra pequeña y este influenciado por eventos competidores en la muerte no relacionada a cancer que deben ser discriminados de eventos relacionados a cancer y de la biología tumoral per se siendo ejemplos de la agresividad del tumor la respuesta a terapia locoregional, el comportamiento en la lista de espera o por biomarcadores como la AFP, siendo de peor pronóstico niveles > 1000 ng/mL [16,19]. Un escenario muy especial en que el papel de la AFP es preponderante se aplica a pacientes sometidos a terapia locoregional pre trasplante. Un estudio que analizó los factores que predicen el desenlace en pacientes en la regional 5 de la OPTN encontró que en el subgrupo de pacientes con terapia locoregional pre trasplante, la AFP elevada post terapia, fue predictor independiente de recurrencia indicando que los niveles elevados de AFP a pesar de terapia son marcadores de progresión tumoral o peor biología [42].

De nuestros tumores el 68.3% estaban en Milán, 11.6% fuera de Milán, pero dentro de los criterios de USCF y 11.6% más allá de USCF, siendo discretamente menores a los datos aportados del estudio latinoamericano ya que de 193 pacientes sometidos a terapia puente, el 71.5% quedo en Milán, el 10.9% fuera de Milán y dentro de criterios USCF y 17.6% más allá de Milán. Esto nos da una idea acerca de que estamos en una tendencia similar respecto a la práctica regional de nuestro vecindario. Al realizar el análisis de supervivencia para este punto, evidenciamos que las curvas comienzan a separarse tempranamente en el tiempo siendo mejor la sobrevida para pacientes en Milán frente a los que no estaban en estos criterios, sin embargo, al progresar en el tiempo observamos que las curvas se igualan después de 130 meses e incluso al final hay una tendencia de los pacientes sin Milán a tener mayores probabilidades de sobrevida. La hipótesis que se puede lanzar es que la mortalidad en estos pacientes a nivel tardío no está explicada por el evento de interés, en este caso la recurrencia de HCC por fuera de criterios de Milán, sino por eventos competidores, es decir un evento cuya ocurrencia precluye en desenlace de interés como la muerte por causas diferentes por ejemplo la ocurrencia de otras neoplasias [43] y también por una muestra pequeña de pacientes en un estudio descriptivo. Conocemos que el trasplante hepático en pacientes con carga tumoral limitada, es decir en criterios de Milán tiene excelentes resultados con sobrevida a 5 y 10 años del 70% y 50% respectivamente con tasas de recurrencia del 10 a 15% a 5 años [44] y para nuestro estudio la sobrevida a 5 y 10 años fue del 74.3% y 52.3% respectivamente las cuales están acordes con la literatura mundial.

Solo el 39% de nuestros explantes mostro lesiones multifocales y el 17.5% de los explantes tenían más de 3 lesiones, estos datos reflejan un proceso de selección altamente específico para enfermos con una carga tumoral limitada (es decir dentro de Milán) lo que se traduce en las altas probabilidades de sobrevida a 1, 5 y 10 años que muestra nuestra cohorte. En el análisis exploratorio retrospectivo realizado por Mazzaferro y cols. en 2009 [19] se describe que pacientes con trasplantados por fuera de Milán (cuya carga tumoral se basaba en que la mediana del nódulo más grande era 4 cm y la mediana de tumores fue 4 con un 41% de la cohorte presentando invasión microvascular), tuvieron una sobrevida global inferior a 5 años (53.6%; [IC95% 50.1 – 57]) comparado con los tumores en Milán (73.3%;[IC95% 68.2–77.7]), pero en el estudio retrospectivo clinicopatológico de D' Amico y cols. con 479 pacientes, al contrario del anterior, concluye que la expansión de los criterios de Milán hasta los criterios “Up-to-7” no determina un riesgo significativo de recurrencia del HCC post trasplante ya que su análisis excluye la invasión

microvascular que fue muy relevante en el estudio de Mazzaferro y adicionalmente en el subgrupo de pacientes por fuera de Milán pero dentro de Up ti 7 con buena diferenciación histopatológica (Edmonson y Steiner G1 y G2) y sin invasión macrovascular el riesgo de recurrencia aceptable de un 8%. [45].

La invasión vascular se presentó 33.3% de nuestros explantes vs 22.8% reportados por Caicedo [24]. La invasión microvascular, un punto relevante en las investigaciones respecto a recurrencia tumoral en HCC, se encontró en 38 de los 120 explantes, lo cual corresponde a un 31.6% de la muestra siendo la invasión microvascular intratumoral en el 27.5% y la microvascular extratumoral en el 4.2% de los casos; la invasión macrovascular se presentó en 2 explantes (1.6%). Un metaanálisis reportó una frecuencia de invasión microvascular entre el 28 y 30% en pacientes con trasplante hepático y 51% en pacientes con resección hepática por HCC [46], mientras que el estudio francés de Nitta y cols. de 372 pacientes con trasplante de hígado y HCC, describe la presencia de invasión microvascular intratumoral en 50 pacientes (13.4%) y extratumoral en 84 pacientes (22.5%) [21]. Si comparamos nuestros datos, vemos que la invasión microvascular intratumoral de la cohorte francesa es mucho menor que la nuestra.

Un estudio multicéntrico a gran escala del registro europeo de trasplante hepático (ELTR por sus siglas en inglés) que evaluó el impacto de la invasión vascular en la sobrevida de los pacientes trasplantados por HCC, encontró una tasa de invasión microvascular del 17.8%, claramente inferior a la tasa de nuestra cohorte e interesantemente pacientes sin invasión microvascular independiente del tamaño de los nódulos o su número tuvieron una sobrevida del 73.2% a 5 años y 59.2 a 10 años, pero los que tuvieron invasión microvascular la sobrevida fue 58.8% y 46.2% a 5 y 10 años respectivamente [47]. Esto indica que los pacientes sin invasión vascular independiente del número o tamaño de los nódulos, tuvo una sobrevida comparable a los pacientes en Milán o Up to seven. [47]. Nuestro estudio realizó la discriminación de la invasión vascular en invasión macrovascular con una sobrevida a 1 y 5 años de 50% y 0% respectivamente, demostrando un muy pobre pronóstico cuando esta característica se encuentra en los explantes lo cual está claramente establecido en la literatura mundial. La invasión microvascular intratumoral tuvo probabilidad de sobrevida menor en nuestro estudio a 5 y 10 años (71% y 54.8%) y cuando hay compromiso microvascular extratumoral las sobrevidas son incluso más bajas (53% a 5 años) mientras que la sobrevida general a 5 años de esta misma característica histopatológica fue 40.7% en la cohorte de

Nitta comportándose más parecido a la invasión macrovascular con un peor pronóstico para los pacientes [21].

En nuestra cohorte los tumores bien diferenciados (grado 1 y 2 de Edmonson y Steiner) fueron 74 (61.6%). Caicedo evidencia que la sobrevida libre de recurrencia de a 5 años de tumores bien diferenciados fue de 69.4% y moderadamente diferenciados fue 74.7%. La diferenciación histológica del tumor se ha utilizado como factor pronóstico para la recurrencia del HCC y en el estudio de Sotiropoulos y cols. cuyo objetivo fue proponer un puntaje de riesgo para recurrencia sin tener en cuenta el número y/o tamaño de los nódulos, encontró que los pacientes con tumores con pobre diferenciación tenían significancia estadística para la recurrencia [48], al igual que el estudio de Yilmaz quien describió que el grado histológico tuvo un efecto significativo en la supervivencia global y la sobrevida libre de enfermedad ($P= 0.037$, $=.001$ respectivamente)[49]. Nuestros datos pueden ser el punto de partida para nuevos estudios que evalúen este tipo de scores de predicción.

Nuestra tasa de recurrencia por HCC confirmada por biopsia fue del 7.5% (9 pacientes), en dos biopsias se encontró un Carcinoma escamocelular de primario desconocido y otro un hepatocolangiocarcinoma, debemos aclarar que en 1 paciente que recurrieron desconocemos la naturaleza del tumor. Esta tasa de recurrencia es prácticamente la misma que fue reportada por Hoyos [15], mientras que, en el estudio de Caicedo en Cali, describen que 8 pacientes murieron por recurrencia de HCC siendo una tasa de recurrencia aproximada del 14% [24%]. En el estudio latinoamericano de Piñero describen tasas de recurrencia de pacientes en Milán del 16%, por fuera de Milán y dentro de USCF del 26% y más allá de USCF del 55% [36]. La tasa de supervivencia menor del 10% de nuestro estudio probablemente refleja la inclusión de pacientes con biología tumoral no agresiva representada por que dos terceras partes de nuestros explantes estaban en criterios de Milán, 61% de nuestros tumores eran unifocales y finalmente porque solo una tercera parte de ellos tenía invasión vascular. Los pacientes que presentaron recurrencia claramente tienen una probabilidad de supervivencia menor frente a los pacientes que no presentaron recurrencia, lo cual está claramente establecido por la biología del tumor.

Nuestros datos muestran que la probabilidad de supervivencia global a 1, 5 y 10 años después de recibir un trasplante de hígado con diagnóstico previo de HCC fue de 84%, 71% y 51% respectivamente. Al compararnos nacionalmente, el estudio de Caicedo evidencia sobrevida menores en estos lapsos de tiempo (79% y 48% a 1 y 5 años respectivamente) y en el descriptivo

latinoamericano de Piñero fueron de 77.7%, 67.4% y 64.8% respectivamente. A nivel europeo, un estudio muy similar al nuestro hecho en Turquía por Yilmaz y cols. reporta una sobrevida general estimada de 73.1 meses, la cual es menor a la reportada de por nuestro estudio de 124 meses. Claramente nuestros hallazgos son muy buenos y están acordes con la literatura mundial y son reflejo de una adecuada selección de pacientes.

Al hacer el análisis bivariado, observamos que la clasificación de Child, la presencia de compromiso vascular, la satelitosis, la invasión macrovascular en el explante, explantes que exceden los criterios de Milán y/o los criterios de USCF, la presencia de necrosis tumoral y el puntaje de MELD menor de 15 puntos, tuvieron una relación estadísticamente significativa con la recurrencia. Todos estos factores ya son conocidos factores de riesgo para la reaparición del HCC, especialmente los explantes que están por fuera de los criterios de Milán y USCF al igual que la invasión macrovascular que denotan una biología tumoral agresiva. Llamativamente los pacientes con MELD bajos tuvieron mayor recurrencia del HCC, reflejando realmente que estos pacientes no tenían una disfunción hepática avanzada y que su clasificación estaba sujeta a los puntos de excepción. Nos llama la atención que el nivel de AFP, la invasión microvascular y la cantidad de tumores junto a la carga tumoral total no hayan presentado significancia, probablemente por una muestra pequeña.

Es bastante peculiar encontrar en el análisis bivariado que los pacientes con infección por VHB tuviesen menor mortalidad y que este hallazgo fuera estadísticamente significativo y claramente difiere con la literatura. El virus de la hepatitis B es un factor de riesgo muy fuerte para la aparición de HCC, especialmente en países con alta prevalencia de hepatitis crónica viral como el sureste asiático y el África subsahariana, junto a otros factores de riesgo como la exposición a aflatoxina, tabaquismo, obesidad, género masculino entre otros [50]. El VHB puede promover carcinogénesis a través de mecanismos directos como la integración del DNA al genoma del huésped o indirectos como la inflamación crónica, estrés oxidativo que lleva a fibrosis y cirrosis. De hecho, con la vacunación generalizada para VHB, la incidencia de hepatitis B crónica como factor de riesgo para cirrosis y por supuesto para HCC ha disminuido el riesgo de esta neoplasia en países con alta frecuencia de la infección [51]. La razón para esta discrepancia es desconocida y requiere posterior investigación.

La cirrosis por VHC tuvo una relación estadísticamente significativa en el análisis bivariado con la mortalidad en esta cohorte de pacientes en concordancia con otros estudios a nivel mundial. En

el estudio descriptivo de Caicedo de trasplante hepático por pacientes con infección por VHC, el HCC se encontró en el 30.6% de los pacientes y en nuestro estudio el 17.5 % de los trasplantes por HCC fue por virus C, siendo la tercera causa de trasplante en nuestra cohorte. La hepatitis crónica por VHC es la causa más común de HCC en pacientes con hepatopatía crónica en norte América, Europa y Japón y el riesgo de esta neoplasia es inherente a la cirrosis per se [52]. Con el uso de antivirales de acción directa, muchos pacientes han logrado una respuesta exitosa al lograr respuesta viral sostenida, lo cual se traduce en una disminución entre el 50- 80% del riesgo de HCC [53]. Es necesario en nuestro medio tener más estudios respecto al comportamiento de la infección crónica por virus de la Hepatitis C y sus complicaciones. En nuestro estudio, la probabilidad de supervivencia de los pacientes con cirrosis por VHC fue de 63% y 36% a 5 y 10 años en comparación con 73.8% y 56% de los cirróticos por otras causas, mientras que, en el estudio turco, la etiología de la cirrosis no afectó la supervivencia general ni la supervivencia de recurrencia. Será necesario determinar la influencia de los antivirales de acción directa sobre la recurrencia y la mortalidad en posteriores estudios prospectivos.

En el análisis multivariado, fueron factores relacionados a la recurrencia el puntaje MELD mayor de 15 puntos, la necrosis del tumor y la invasión microvascular intratumoral. La invasión vascular sea macro o microvascular es una expresión de un comportamiento agresivo tumoral y actualmente uno de los factores predictivos más críticos de recurrencia en HCC [46] y nuestros hallazgos lo confirman. Nuestros análisis de supervivencia muestran que los pacientes mayores de 60 años tienen menor probabilidad estimada de supervivencia vs menores de esa edad. Se conoce que el envejecimiento es un factor de riesgo muy fuerte para el desarrollo de HCC [34] y esto lo complementa un análisis del SEER el cual reporta tasas de incidencia de HCC que han aumentaron de forma constante en las personas de 60 años o más en todos los grupos raciales/étnicos, excepto en los asiáticos/isleños del Pacífico de 70 a 79 años. En cambio, las tasas de incidencia disminuyeron en los adultos más jóvenes y de mediana edad, en hombres y mujeres de todas las razas/etnias, a partir de mediados de la década de 2000. Las tasas disminuyeron un 6,2% al año en personas de 40 a 49 años y un 10,3% al año en personas de 50 a 59 años [54]. Al analizar el grupo de muerte solo asociada a recurrencia del HCC, en el análisis multivariado encontramos que estar por fuera de Milán incrementaba el riesgo de morir por esta causa 6 veces y llamativamente el MELD por encima de 15 puntos se asoció a un aumento de 5.6 veces. Claramente estar por fuera de criterios de Milán es un riesgo elevado de recurrencia como ya se ha demostrado en los estudios,

pero ahora los puntajes MELD altos si se correlacionan con alta mortalidad como se conocía previamente.

Las limitaciones de nuestro estudio es su naturaleza descriptiva en una muestra relativamente pequeña de pacientes que no permite su generalización.

Conclusión

En este estudio recopilamos la experiencia de 14 años de trasplante por HCC en un centro de Medellín Colombia y realizamos una caracterización completa de estos pacientes. Encontramos que la sobrevida de nuestros enfermos es similar a la reportada en las grandes series regionales e internacionales y concluimos que las altas tasas de supervivencia están relacionadas a una selección estricta de los enfermos con una carga tumoral limitada y un comportamiento biológico no agresivo. Se requieren más estudios a nivel local y nacional para enriquecer la experiencia en esta enfermedad catastrófica para los pacientes y con alta carga para los sistemas de salud de países con recursos limitados como el nuestro.

Recomendaciones

Es necesario realizar nuevas aproximaciones acerca de los factores relacionados con la recurrencia y la sobrevida de los pacientes trasplantados de hígado con hepatocarcinoma especialmente en estudios prospectivos. Nuestro estudio genera conocimiento que puede ser utilizado para otros estudios descriptivos en relación al trasplante de Hígado en esta población de alto riesgo para desenlaces negativos como la muerte o la recurrencia tumoral.

El autor no declara conflicto de interés

Bibliografía

1. Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *Lancet* (London, England), 391(10127), 1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 69(1), 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
3. Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., & Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 68(2), 723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
4. Omata, M., Cheng, A. L., Kokudo, N., Kudo, M., Lee, J. M., Jia, J., Tateishi, R., Han, K. H., Chawla, Y. K., Shiina, S., Jafri, W., Payawal, D. A., Ohki, T., Ogasawara, S., Chen, P. J., Lesmana, C., Lesmana, L. A., Gani, R. A., Obi, S., Dokmeci, A. K., ... Sarin, S. K. (2017). Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology international*, 11(4), 317–370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
5. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:1418–24
6. Sapisochin, G., & Bruix, J. (2017). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(4), 203–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193>
7. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., & Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 334(11), 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>

8. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020, marzo 27). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer. Recuperado el 27 de marzo de 2021 desde: <https://gco.iarc.fr/today>.
9. Prieto, J., & Restrepo, J. (2013, octubre 13). Guías de diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma, Epidemiología y factores de riesgo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 28, 7-11.
10. Ringe, B., Wittekind, C., Bechstein, W. O., Bunzendahl, H., & Pichlmayr, R. (1989). The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Annals of surgery*, 209(1), 88–98. <https://doi.org/10.1097/00000658-198901000-00013>
11. Zimmerman, M. A., Ghobrial, R. M., Tong, M. J., Hiatt, J. R., Cameron, A. M., Hong, J., & Busuttil, R. W. (2008). Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Archives of surgery* (Chicago, Ill.: 1960), 143(2), 182–188. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.39>
12. Piñero, F., Chagas, A. & Boin, E. (2019), Latinoamérica: en busca del mejor modelo predictivo de recurrencia del hepatocarcinoma después del trasplante. *Clinical Liver Disease*, 13: S12-S16. <https://doi.org/10.1002/cld.839>
13. Santos, O., Londoño, M., Marín, J., Muñoz, O., Mena, A., Guzmán, C., Hoyos, S., Restrepo., Arbeláez, M., & Correa, G. (2015, marzo 18).Experiencia de trasplante hepático en Latinoamérica: en un centro médico en Colombia. *Colombia médica*, 46, 8-13.
14. Caicedo, L. A., Delgado, A., Garcia, V. H., Aristizabal, A. M., Gomez, C., Jiménez, D. F., Sepulveda, M., García, J. A., Rosso, F., Castro, A. M., Alcazar, K., Villegas, J. I., Serrano, O., & Echeverri, G. J. (2018). Liver Transplantation in Hepatitis C-Infected Patients: Experience From a South American Transplant Center. *Transplantation proceedings*, 50(2), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.11.046>
15. Hoyos, S., Escobar, J., Cardona, D., Guzmán, C., Mena, Á., Osorio, G., Pérez, C., Restrepo, J. C., & Correa, G. (2015). Factors associated with recurrence and survival in liver transplant patients with HCC--a single center retrospective study. *Annals of hepatology*, 14(1), 58–63.

16. Mazzaferro, V., Sposito, C., Zhou, J., Pinna, A. D., De Carlis, L., Fan, J., Cescon, M., Di Sandro, S., Yi-Feng, H., Lauterio, A., Bongini, M., & Cucchetti, A. (2018). Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 154(1), 128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
17. Yao, F. Y., Ferrell, L., Bass, N. M., Watson, J. J., Bacchetti, P., Venook, A., Ascher, N. L., & Roberts, J. P. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 33(6), 1394–1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>
18. Duffy, J. P., Vardanian, A., Benjamin, E., Watson, M., Farmer, D. G., Ghobrial, R. M., Lipshutz, G., Yersiz, H., Lu, D. S., Lassman, C., Tong, M. J., Hiatt, J. R., & Busuttil, R. W. (2007). Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Annals of surgery*, 246(3), 502–511. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318148c704>
19. Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Roayaie, S., Schwartz, M. E., Grazi, G. L., Adam, R., Neuhaus, P., Salizzoni, M., Bruix, J., Forner, A., De Carlis, L., Cillo, U., Burroughs, A. K., Troisi, R., Rossi, M. Metroticket Investigator Study Group (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet. Oncology*, 10(1), 35–43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
20. Erstad, D. J., & Tanabe, K. K. (2019). Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 26(5), 1474–1493. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07227-9>
21. Nitta, H., Allard, M. A., Sebah, M., Ciacio, O., Pittau, G., Vibert, E., Sa Cunha, A., Cherqui, D., Castaing, D., Bismuth, H., Guettier, C., Lewin, M., Samuel, D., Baba, H., & Adam, R. (2019). Prognostic Value and Prediction of Extratumoral Microvascular Invasion for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 26(8), 2568–2576. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07365-0>
22. Zhao, J., Mao, J., & Li, W. (2019). Association of Tumor Grade With Long-Term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Transplantation*

- proceedings*, 51(3), 813–819. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.12.033>
23. Argüello, P., Albis, R., Escovar, J., Muñoz, A., Gaitán, J., Rey, M., Villamizar, J., & Oliveros, R. (2003). Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. *Revista colombiana de Gastroenterología* 18, 153-157.
24. Caicedo, L. A., Delgado, A., Duque, M., Jiménez, D. F., Sepulveda, M., García, J. A., Thomas, L. S., Garcia, V. H., Aristizabal, A. M., Gomez, C., Arrunategui, A. M., Manzi, E., Millan, M., Villegas, J. I., Serrano, O., Holguín, A., & Echeverri, G. J. (2018). Tumor Biology as Predictor of Mortality in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation proceedings*, 50(2), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.11.040>
25. Bustíos, C., Díaz Ferrer, J., Vargas, R., Dávalos, M., & Zumaeta, E (2009). Características Clínico - Epidemiológicas del Carcinoma Hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD. *Revista de Gastroenterología del Perú, órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, 29, 17-23.
26. Mantilla Cruzatti, O., Chaman Ortiz, J. C., Rondon Leyva, C. F., Padilla Machaca, M., Rivera Romani, J., & Cardenas Ramirez, B. (2018). Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud [Liver transplant and hepatocellular carcinoma in Peru: outcome after 15 years in the transplant department of the Guillermo Almenara Hospital - EsSalud]. *Revista de gastroenterología del Perú: órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, 38(3), 234–241.
27. de Villa, V., & Lo, C. M. (2007). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia. *The oncologist*, 12(11), 1321–1331. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-11-1321>
28. Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Skeans, M. A., Noreen, S. M., Robinson, A. M., Miller, E., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2019). OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 19 Suppl 2, 184–283. <https://doi.org/10.1111/ajt.15276>
29. Adam, R., Karam, V., & Kailliez V. (2021). Primary disease leading to liver Transplant in

- Europe. abril 10, 2021, de European Transplant Liver Registry Sitio web: <http://www.eltr.org/>
30. Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 67(1), 123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
 31. Flemming, J. A., Yang, J. D., Vittinghoff, E., Kim, W. R., & Terrault, N. A. (2014). Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADRESS-HCC risk model. *Cancer*, 120(22), 3485–3493. <https://doi.org/10.1002/cncr.28832>
 32. Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M., & Gores, G. (2016). Hepatocellular carcinoma. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>
 33. Yang, D., Hanna, D. L., Usher, J., LoCoco, J., Chaudhari, P., Lenz, H. J., Setiawan, V. W., & El-Khoueiry, A. (2014). Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer*, 120(23), 3707–3716. <https://doi.org/10.1002/cncr.28912>
 34. Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., & Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
 35. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., & Vilstrup, H. (2012). Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Annals of internal medicine*, 156(12), 841–W295. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004>
 36. Piñero, F., Costa, P., Boteon, Y. L., Duque, S. H., Marciano, S., Anders, M., Varón, A., Zerega, A., Poniachik, J., Soza, A., Machaca, M. P., Menéndez, J., Zapata, R., Vilatoba, M., Muñoz, L., Maraschio, M., Fauda, M., McCormack, L., Gadano, A., Boin, I. S., ... Silva, M. (2018). Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Latin American Cohort Study. *Annals of hepatology*, 17(2), 256–267. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.8648>
 37. Tandoi, F., Ponte, E., Saffioti, M. C., Patrono, D., Mirabella, S., Lupo, F., Romagnoli, R.,

- & Salizzoni, M. (2013). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan Criteria in patients with Model for End-Stage Liver Disease score below 15: the impact of the etiology of cirrhosis on long-term survival. *Transplantation proceedings*, 45(7), 2711–2714. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.002>
38. Guerrini, G. P., Pinelli, D., Marini, E., Corno, V., Guizzetti, M., Zambelli, M., Aluffi, A., Lincini, L., Fagioli, S., Lucianetti, A., & Colledan, M. (2018). Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. *Progress in transplantation* (Aliso Viejo, Calif.), 28(1), 63–69. <https://doi.org/10.1177/1526924817746686>
39. Lesurtel, M., Müllhaupt, B., Pestalozzi, B. C., Pfammatter, T., & Clavien, P. A. (2006). Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 6(11), 2644–2650. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01509.x>
40. Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., Almasri, J., Prokop, L. J., Wang, Z., Murad, M. H., & Mohammed, K. (2018). Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 67(1), 381–400. <https://doi.org/10.1002/hep.29485>
41. Yao, F. Y., Mehta, N., Flemming, J., Dodge, J., Hameed, B., Fix, O., Hirose, R., Fidelman, N., Kerlan, R. K., Jr, & Roberts, J. P. (2015). Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 61(6), 1968–1977. <https://doi.org/10.1002/hep.27752>
42. Macdonald, B., Sewell, J. L., Harper, A. M., Roberts, J. P., & Yao, F. Y. (2015). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of factors predicting outcome in 1074 patients in OPTN Region 5. *Clinical transplantation*, 29(6), 506–512. <https://doi.org/10.1111/ctr.12542>
43. Austin, P. C., & Fine, J. P. (2017). Accounting for competing risks in randomized controlled trials: a review and recommendations for improvement. *Statistics in medicine*, 36(8), 1203–1209. <https://doi.org/10.1002/sim.7215>
44. Late-Breaking Abstracts - Presented at the 70th Annual Meeting of the American

- Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting™ 2019. (2019). *Hepatology* (Baltimore, Md.), 70(6), 1477A–1501A. pp 10-11. <https://doi.org/10.1002/hep.31033>
45. D'Amico, F., Schwartz, M., Vitale, A., Tabrizian, P., Roayaie, S., Thung, S., Guido, M., del Rio Martin, J., Schiano, T., & Cillo, U. (2009). Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 15(10), 1278–1287. <https://doi.org/10.1002/lt.21842>
46. Rodríguez-Perálvarez, M., Luong, T. V., Andreana, L., Meyer, T., Dhillon, A. P., & Burroughs, A. K. (2013). A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Annals of surgical oncology*, 20(1), 325–339. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2513-1>
47. Pommergaard, H. C., Rostved, A. A., Adam, R., Thygesen, L. C., Salizzoni, M., Gómez Bravo, M. A., Cherqui, D., Filipponi, F., Boudjema, K., Mazzaferro, V., Soubrane, O., García-Valdecasas, J. C., Prous, J. F., Pinna, A. D., O'Grady, J., Karam, V., Duvoux, C., Rasmussen, A., & European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) (2018). Vascular invasion and survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 20(8), 768–775. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.007>
48. Sotiropoulos, G. C., Malago, M., Machairas, N., Fouzas, I., & Paul, A. (2019). AGMA Score: A Novel Prognostic Score for Patients Undergoing Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation proceedings*, 51(6), 1923–1925. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.015>
49. Yilmaz, C., Karaca, C. A., Iakobadze, Z., Farajov, R., Kilic, K., Doganay, L., & Kilic, M. (2018). Factors Affecting Recurrence and Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation proceedings*, 50(10), 3571–3576. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.05.027>
50. Lin, C. L., & Kao, J. H. (2017). Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*,

- 31(3), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.010>
51. Xu, W., Yu, J., & Wong, V. W. (2017). Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 31(3), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.011>
52. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M. A., Allen, C., Al-Raddadi, R., Alvis-Guzman, N., Amoako, Y., Artaman, A., Ayele, T. A., Barac, A., Bensenor, I., Berhane, A., Bhutta, Z., Castillo-Rivas, J., Chittheer, A., Choi, J. Y., Cowie, B., ... Fitzmaurice, C. (2017). The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA oncology*, 3(12), 1683–1691. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
53. Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996–1005.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
54. Rich, N. E., Yopp, A. C., Singal, A. G., & Murphy, C. C. (2020). Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(1), 242–248.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.043>
-