



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

Vicerrectorado de  
**INVESTIGACIÓN**

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO**

**“HEPATOCARCINOMA Y TRASPLANTE DE HÍGADO”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE:  
DOCTOR EN MEDICINA**

**AUTOR:**

**JOSÉ CARLOS CHAMAN ORTIZ**

**ASESOR:**

**DR. JUAN DANIEL ALVITEZ MORALES**

**JURADOS**

**DR. JUAN FRANCISCO BARRETO MONTALVO**

**DR. LUIS ALBERTO HUARACHI QUINTANILLA**

**DR. JOSE MARIA ALVIZURI ESCOBEDO**

**LIMA - PERÚ**

**2020**

## **Título**

**“HEPATOCARCINOMA Y TRASPLANTE DE HÍGADO”.**

**“HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND LIVER TRANSPLANTATION”.**

## **Autor**

**JOSÉ CARLOS CHAMAN ORTIZ,**

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía General y Trasplante de Hígado

Jefe del Departamento de Trasplantes

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Seguro Social de Salud (ESSALUD) – Red Almenara

Correo: [jcchaman@gmail.com](mailto:jcchaman@gmail.com).

## **Lugar de desarrollo de Tesis**

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Seguro Social de Salud (ESSALUD) – Red Almenara

Av. Miguel Grau 800, La Victoria - 15033

Lima – Perú

Teléfono: (01) 3242983

## Índice

Resumen (palabras clave) .....	4
Abstract (keywords) .....	5
I. Introducción.....	6
1.1. Planteamiento del Problema .....	7
1.2. Descripción del Problema .....	7
1.3. Formulación del Problema General .....	8
1.4. Antecedentes .....	9
1.5. Justificación.....	10
1.6. Limitaciones de la Investigación .....	10
1.7. Objetivos .....	11
II. Marco Teórico .....	12
2.1. Marco Conceptual.....	12
III. Método .....	22
3.1. Tipo de Investigación.....	22
3.2. Población y Muestra .....	22
3.3. Operacionalización de Variables .....	23
3.4. Instrumentos .....	30
3.5. Procedimientos .....	30
3.6. Análisis de Datos .....	30
3.7. Consideraciones Éticas .....	31
IV. Resultados.....	32
V. Discusión de Resultados.....	41
VI. Conclusiones.....	50
VII. Recomendaciones.....	51
VIII. Referencias .....	43
IX. Anexos.....	56

## Resumen

De un total de 272 trasplantados de hígado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (EsSalud), entre marzo 2000 y febrero 2019, 40 pacientes fueron trasplantados con diagnósticos de Cirrosis hepática y Hepatocarcinoma (HCC) que cumplieron con los Criterios de Milan.

Se encontró una prevalencia de pacientes provenientes de la costa del Perú de 97.5% (Lima, 65.0%).

El diagnóstico más asociado al HCC fue cirrosis por NASH (esteatohepatitis) con 40.0%.

El promedio de puntaje MELD (modelo de priorización para pacientes en Lista de Espera con enfermedad hepática terminal) fue de 22.4 puntos.

El HCC tuvo un solo nódulo en 57.5% de los casos y la localización tumoral más frecuente fue el segmento VII (27.8%)

Histológicamente el 69.23% fueron moderadamente diferenciados.

El método de “screening” más usado fue la ultrasonografía (42.5%) y la prueba diagnóstica más usada fue la tomografía trifásica (50.0%), RMN 30% e incidental fueron 20 %

El 70% de casos tuvo dosajes de alfa-fetoproteína entre 0 - 20 ng/dl, con rangos entre 2.92 a 2,606.40 ng-dl.

Respecto de Tratamientos antitumorales Pre Trasplante, la Quimioembolización trans-arterial (TACE) previa al trasplante fue el tratamiento locoregional más usado, con 59.1%. La respuesta al tratamiento locoregional (incluyendo TACE, RF e IPE) como “terapia puente” fue 31.8% “total” y 50% “parcial”.

La estancia hospitalaria promedio fue de 13.74 días - (UCI 5.57 días)

La Sobrevida Global a 5 años fue de 68.9%

La sobrevida libre de recurrencia fue de 96.4%.

Se concluye que habría una mayor prevalencia de HCC en la costa del Perú, que la terapia puente logró su finalidad en la mayoría de casos, la estancia hospitalaria promedio no fue prolongada y los resultados de sobrevida y recurrencia son comparables al de otras series internacionales.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma, Alfa-fetoproteína, Tratamiento Locoregional.

## Abstract

Of a total of 272 liver transplants at the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital (EsSalud), between March 2000 and February 2019, 40 were due to Hepatocarcinoma (HCC) within Milan Criteria. A prevalence of patients from the coast of Peru was 97.5% (Lima, 65.0%). The diagnosis most associated with HCC was NASH (steatohepatitis) with 40.0%, the average MELD score (prioritization model for waiting patients with terminal liver disease) was 22.4. The most used screening method was ultrasonography (42.5%) and the most used diagnostic test was three-phase tomography (50.0%). 70% of cases had dosages of alpha-fetoprotein between 0 - 20 ng / dl, with ranges between 2.92 - 2,606.40 ng-dl. Trans-arterial chemoembolization (TACE) was the most used locoregional treatment, with 59.1%. The response to locoregional treatment as a bridge therapy was 31.8% "total" and 50% "partial." The HCC had a single nodule in 57.5% of the cases and the most frequent tumor location was segment VII (27.8%) and 69.23% were moderately differentiated. The average hospital stay was 13.74 (ICU 5.57 days), and at 5 years the overall survival was 68.9% and recurrence -free survival 96.4%. It is concluded that there would be a higher prevalence of HCC on the coast of Peru, the bridge therapy achieved its purpose in most cases, the average hospital stay was not prolonged and the survival results are comparable to that of other international series.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, Alpha-fetoprotein, Locoregional treatment.

## **I. Introducción**

La neoplasia maligna primaria de hígado es actualmente la séptima causa más frecuente de cáncer a nivel mundial, teniendo como su principal forma de presentación (90%) al “Hepatocarcinoma”, también llamado en inglés “Hepatocellular Carcinoma” o “HCC” por sus siglas. Esta neoplasia se presenta más frecuentemente en los pacientes que padecen de Cirrosis Hepática, siendo predominante en los casos por Virus de Hepatitis B (VHB), Hepatitis C (VHC), Esteato hepatitis no alcohólica (NASH), etc; sin embargo, en aquellos pacientes que tienen Hepatocarcinoma no filiada a Cirrosis Hepática, la causa más prevalente es el Virus de la Hepatitis B (VHB). Este tipo de cáncer, en sus estadios iniciales, (tamaño y ubicación del tumor) con adecuada función hepática y leve hipertensión portal, puede ser tratado con resección quirúrgica, logrando ser curado en muchos casos. El tratamiento que ha demostrado ser el más efectivo en cuanto a sobrevida y recurrencia, respetando protocolos internacionales, es hasta el momento el Trasplante Ortotópico Hepático (TOH).

En el Servicio de Trasplante de Hígado del Departamento de Trasplante del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) - EsSalud, se han identificado desde marzo del 2000 hasta febrero del 2019, 272 pacientes trasplantados de hígado, de los cuales 40 de ellos fueron por Hepatocarcinoma asociado a algún tipo de cirrosis hepática, con una alta tasa de éxito. Sin embargo, no todos los Hepatocarcinomas tienen la opción de un Trasplante ya que tienen que cumplir ciertos criterios, y aquellos que no los cumplen tienen otras alternativas como la resección quirúrgica, tratamiento locoregional por radiología intervencionista (Quimioembolización Transarterial, Radiofrecuencia, Inyección de etanol etc), así como quimioterapia sistémica.

El propósito del presente estudio relativo a Cirrosis Hepática y HCC, es evaluar los resultados que se han obtenido en el Servicio de Trasplante Hepático del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en cuanto a :

1. Sobrevida Global (SG)
2. Sobrevida libre de recurrencia
3. Recurrencia

## **1.1 Planteamiento del Problema**

La indicación de Trasplante Hepático en un paciente portador de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma viene siendo desde los primeros años de la historia del trasplante de hígado (1963) un reto para todos quienes nos dedicamos al tratamiento de este tipo de pacientes. Asimismo, la indicación de incorporación en Lista de Espera, el transoperatorio, la utilización de terapias complementarias pre trasplante, el uso de esquemas de inmunosupresión adecuados, el manejo de sus complicaciones etc; convierten a este proceso sumamente complejo, merecedor de una revisión exhaustiva como la que planteamos en nuestro estudio.

La considerable incidencia del HCC en pacientes con enfermedad hepática crónica en el Perú, así como las características morfo biológicas en la presentación del HCC, el estadio funcional hepático, la comorbilidad, etc. nos indican estudiar variables como:

- Datos Epidemiológicos
- Tamaño, localización y número de nódulos
- Marcadores biológicos e inflamatorios
- Utilización de terapia complementaria locoregional
- Sobrevida Global
- Recurrencia

## **1.2 Descripción del Problema**

### **- A Nivel Global**

Actualmente el HCC constituye la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y la séptima en mujeres según el GLOBOCAN 2019 y origina el 70-90% del total de muertes por cáncer (Tateishi et al., 2008). El 85% del total de HCC ocurre en Asia, África subsahariana y Melanesia. China registra la mitad de todos los casos de HCC. Senegal, Gambia y Corea del Sur presentan elevada incidencia anual >30 casos/ 100 000 habitantes. En Estados Unidos de Norteamérica, el norte de Europa y Oceanía presentan 5/100 000 habitantes, habiendo aumentado la

incidencia en 5 veces los últimos 30 años (Altekruse, Mcglynn, & Reichman, 2009) (Chiang et al., 2015).

En América latina la información acerca de la prevalencia, incidencia y factores de riesgo para HCC es escasa. La Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado (ALEH) realizó un estudio prospectivo por 18 meses, con participación de 9 países, entre ellos Argentina, Brasil, Venezuela y Colombia. Se encontraron características demográficas similares a las descritas para occidente, con una edad mediana de 64 años, y un predominio de género masculino al 72,5%, en el 85,4% el paciente tenía cirrosis subyacente y las causas fueron VHC en 38%, OH en 28%, criptogénica en 15% y VHB en 14% (Fassio et al., 2010).

#### - **A Nivel Local**

En el Perú, se cuentan con muy pocos estudios e información respecto al HCC. En el año 2007 se publica un estudio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el cual la etiología más frecuente es la infección crónica por VHB (muestra de 232 resecciones hepáticas por HCC con 16% de pacientes cirróticos) (Ruiz et al., 2007), sin ningún caso de trasplante hepático, sin embargo en nuestra experiencia, la primera causa de trasplante por HCC es NASH

### **1.3 Formulación del Problema General**

#### - **Problema General**

¿Cuáles son los resultados de sobrevida de los pacientes Trasplantados de Hígado con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019?



- **Problemas Específicos**

- ¿Cuáles son las características de los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019?
- ¿Cuál es la sobrevida global en los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019?
- ¿Cuál es la sobrevida libre de recurrencia en los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019?
- ¿Cuál es la recurrencia de los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019?

#### **1.4 Antecedentes**

En la literatura nacional solo existe una publicación respecto de HCC y trasplante de hígado, en la que quien escribe estas líneas es coautor (Mantilla & Chaman, 2018), asimismo en diciembre del 2017 presentamos a la comunidad médica internacional nuestro libro “Trasplantes”, el único libro respecto del tema escrito en el Perú siendo quien escribe el Editor Principal y en donde se trata el tema de manera conceptual, no existiendo a nivel nacional un estudio de tesis en donde se contemplen los modelos pronósticos ni las alternativas terapéuticas con intención curativa ni alternativas terapéuticas complementarias a las que se hace referencia en el presente estudio, referiremos datos estadísticos propios de la institución, con análisis de los artículos más recientes sobre la hepatología y trasplante.

---

## **1.5 Justificación**

El Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y su Servicio de Trasplante de Hígado (Pionero en el Perú en trasplante de hígado) ha manejado en los últimos años una cantidad considerable de pacientes con indicación de trasplante de hígado, teniendo en este estudio 40 pacientes trasplantados con cirrosis hepática y Hepatocarcinoma, la mayoría con resultados alentadores y una significativa cantidad de pacientes en calificación para trasplante con los mismos diagnósticos. Es por esta razón que consideramos de suma importancia estudiar las variables que condicionan esta realidad.

## **1.6 Limitaciones de la Investigación**

El Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es una organización dedicada a tiempo completo al trasplante de órganos ( Riñón, Hígado, Pulmón, Páncreas, Córneas ) y que a través de su Servicio de Trasplante de Hígado muestra a la fecha del presente estudio, una data de 272 pacientes trasplantados de hígado, de los cuales 40 fueron trasplantados con diagnóstico de cirrosis hepática y Hepatocarcinoma en quienes se tiene un registro exhaustivo desde su ingreso a lista de espera hasta el seguimiento postoperatorio de corto, mediano y largo plazo..

Sin embargo, la información del presente estudio es de carácter descriptivo y de asociación observacional entre las variables presentadas sin entrar en el enfoque analítico, consideramos que a partir de este estudio proyectaremos futuras investigaciones.

## 1.7 Objetivos

### - **Objetivos General**

Describir los resultados de sobrevida de los pacientes Trasplantados de Hígado con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019.

### - **Objetivos Específicos**

- Conocer las características de los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019.
- Determinar la sobrevida global en los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019.
- Determinar la sobrevida libre de recurrencia en los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019.
- Evaluar la recurrencia de los pacientes trasplantados con diagnóstico de Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma en el Departamento de Trasplante de órganos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima-Perú”, periodo 2000-2019.

## II. Marco Teórico

### 2.1 Marco Conceptual

Actualmente el tumor primario de hígado se ubica en el séptimo lugar de cánceres en el mundo representando el 3.86% del total, teniendo una incidencia con una relación de hombres y mujeres de 4:1, pero es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo con un 7.35% del total, siendo también predominante la mortalidad en el sexo masculino sobre el femenino con 12.7 y 4.6 por 100 mil habitantes respectivamente (GLOBOCAN, 2019). *Ver Anexos, Figuras 1 y 2.*

El Carcinoma Hepatocelular, Hepatocarcinoma o HCC (por sus siglas en inglés de “hepatocellular carcinoma”), es el tumor primario hepático maligno más frecuente en el mundo. El 85% se desarrolla en el contexto de la enfermedad hepática crónica y cirrosis de cualquier etiología, especialmente la asociada con infección por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), así como con la enfermedad hepática grasa – NASH-. Solamente un 15% se presenta en hígados no cirróticos. Es potencialmente de pobre pronóstico y constituye la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en hombres y la sexta en mujeres (Wallace, Preen, Jeffrey, & Adams, 2015).

El HCC es una neoplasia compleja que puede presentarse en los estadios iniciales o avanzados de la enfermedad hepática crónica (Sobin & Gospodarowicz, 2009). Suele estar asociado a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en un 54%, al virus de la hepatitis C (VHC) en 31% y al consumo crónico de alcohol en un 15% (Nault, 2014).

La aflatoxina B1 del *aspergillus flavus*, que contamina granos, cereales, legumbres y frutos secos, es el factor ambiental más importante. A nivel molecular produce una mutación característica en el gen supresor de tumores p53 y actúa como un co-carcinógeno (El-Serag, 2011).

El 85% del total de HCC ocurre en Asia, África subsahariana y Melanesia. China registra la mitad de todos los casos de HCC. Senegal, Gambia y Corea del Sur

presentan elevada incidencia anual >30 casos / 100 000 habitantes. En Estados Unidos de Norteamérica, el norte de Europa y Oceanía presentan 5/100,000 habitantes, habiendo aumentado la incidencia en 5 veces los últimos 30 años (Altekruse et al., 2009)(Chiang et al., 2015).

En América latina la información acerca de la prevalencia, incidencia y factores de riesgo para HCC es escasa. Se considera que la incidencia es baja (Bosch, Ribes, Díaz, & Cléries, 2004) y esto se relaciona con la baja prevalencia de portadores crónicos de VHB en la mayoría de sus países (Fay, 1990). En México se halló un aumento de la tasa de mortalidad por HCC de 4,1/ 100 000 en el año 2,000, a 4,7/ 100,000 en el 2006. Además se observó un 60% por VHC + OH, (Méndez, Villa, Vázquez, Ponciano, & Uribe, 2008) (Mondragón, Garduño, Hernández, Gómez, & Ruiz, 2005).

En Brasil se evaluaron aspectos epidemiológicos en 1405 pacientes con HCC, demostrándose VHC en 55% de los casos en las zonas sur y sureste, mientras que en el norte y noroeste en menos del 50% seguido de VHB en 25%. En cambio, en la región medio-occidental el VHB fue la principal etiología con 40%, seguida de VHC con 30% (Paranaguá, Ono, & Alvarado, 2014).

La Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado (ALEH) realizó un estudio prospectivo por 18 meses, con participación de 9 países, entre ellos Argentina, Brasil, Venezuela y Colombia. Se encontraron características demográficas similares a las descritas para occidente, con una edad mediana de 64 años, y un predominio de género masculino al 72,5%, en el 85,4% el paciente tenía cirrosis subyacente y las causas fueron VHC en 38%, OH en 28%, criptogénica en 15% y VHB en 14% (Fassio et al., 2010).

En el Perú, se cuentan con muy pocos estudios e información respecto al HCC. En el año 2007 se publica un estudio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con una muestra de 232 resecciones hepáticas por HCC con 16% de pacientes cirróticos, en el cual se determinó que la etiología más frecuente es la infección crónica por VHB (Ruiz et al., 2007), ninguno de los casos reportados fue trasplantado.

## **- Diagnóstico**

El diagnóstico en cirróticos es fundamentalmente radiológico, ciñéndose al patrón típico de HCC: hipervascular en la fase arterial tardía con lavado en la fase venosa portal o en la de equilibrio, en estudios tomográficos de cuatro fases o en estudios con resonancia magnética dinámica, tal cual lo indican las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) (Bruix & Sherman, 2005).

Estos conceptos de diagnóstico radiológico se encuentran actualmente bien definidos en los criterios de “Liver Imaging Reporting and Data System” (LI-RADS) del año 2018.

## **- LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)**

Los criterios de LI-RADS son una clasificación basada en imágenes tomográficas computarizada (TC) y de resonancia magnética nuclear (RMN) contrastadas, de tipo trifásicas o multifásica, estandarizando una terminología, técnica, interpretación, elaboración de informes y recolección de datos de las imágenes del hígado en pacientes con riesgo de HCC o con HCC, abordando todo el espectro de las posibles lesiones que puedan presentar estos pacientes

Tuvo su origen en el año 2006 a raíz de una versión embrionaria posterior al modelo del BI-RADS propuesta por dos instituciones académicas norteamericanas (Thomas Jefferson y UC San Diego) y 4 contributores, dicho modelo sería revisado en el año 2008 por la ACR (American College of Radiology) quien publicaría la primera versión oficial; sin embargo, esta se ha ido desarrollando y perfeccionado iterativamente a lo largo del tiempo gracias a una integración del adecuado uso de la evidencia, la consideración de la opinión de expertos, la compatibilidad con otros sistemas y comentarios de los usuarios que permiten hacer un importante “feedback”. Esto propició que se den muchas versiones como las de los años 2011, 2013, 2014, 2017 y la última del año 2018, todas ellas propuestas por la ACR. A la fecha el LI-RADS tiene el apoyo de más de 250 colaboradores, más de 100 instituciones y más de 30 países integrados.

Actualmente el LI-RADS está integrado a la Guía de Práctica Clínica de la AASLD 2018 y es consistente con las Guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y también son fácilmente convertibles a los criterios de la OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), por lo que es usado en todos los centros de trasplante de los Estados Unidos (Sirlin, 2019).

Este sistema tiene un algoritmo a utilizar desde la captación inicial del paciente en quien se sospecha HCC o pacientes de alto riesgo, puede haber tres escenarios. Uno es con ultrasonido el de vigilancia para HCC (cuando tiene una categoría If-US3), con TC o RMN no multifásica (donde la imagen es detectada incidentalmente, pero no está completamente caracterizada) y por último con TC o RMN multifásica (donde se detecta con los criterios establecidos en los criterios diagnósticos). Los dos primeros deben realizarse una TC o RMN multifásica o en su defecto una prueba no invasiva y de alta sensibilidad y especificidad que es el ultrasonido contrastado o CEUS (contrast-enhanced ultrasound) para confirmar el diagnóstico, procediendo posteriormente a utilizar la clasificación de LI-RADS. Sin embargo, si el paciente recibe tratamiento loco-regional, el CEUS ya no debe ser utilizado para los controles, sólo la TC y RMN multifásica. *Ver Anexos, Figura 4.*

Una vez hecho este proceso, se establece la clasificación “CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE” para determinar el grado de probabilidad o posibilidad de HCC en relación a los hallazgos radiológicos como son **relace de cápsula, lavado no periférico o “wash-out” o aumento del umbral, en relación a la presencia o no de hipercaptación en la fase arterial o APHE (arterial phase hyperenhancement) y el tamaño del tumor.**

En el caso de que sean pacientes con alto riesgo de HCC y que estén en observación sin tratamiento y sin pruebas patológicas, se pueden clasificarse en LN-RC si no puede ser categorizado debido a la degradación de la imagen u omisión, LR-TIV si hay tumor definido en la vena o TIV (tumor in vein), LR-1 si es definitivamente benigno, LR-2 si es probablemente benigno, LR-M si es probable o definitivamente maligno pero no específico de HCC, LR-3 si la

probabilidad de malignidad es intermedia, LR-4 si es probable HCC y LR-5 si es definitivamente HCC. *Ver Anexos, Figura 5.*

Además, cabe resaltar que los criterios del LI-RADS no sólo han demostrado ser valiosos para el diagnóstico del HCC, sino también para diferenciarlos de otros tumores malignos hepáticos en cirrosis, como es el caso de los criterios LR-5 y LR-M que han demostrado tal beneficio en un último estudio (Kim et al., 2019).

#### - **Criterios Anátomo-patológicos (AP)**

La biopsia hepática que permite un estudio anátomo-patológico para diagnosticar HCC puede hacerse antes o después del trasplante hepático. Se debe considerar hacer antes en pacientes cuyas imágenes de la masa hepática en la TC y la RMN multifásica son atípicas para HCC, mayormente en criterios LR-4 o LR-M de LI-RADS. Los nódulos displásicos de alto grado presentan atipia citológica y cambios arquitectónicos, que no son suficientes para diagnosticar HCC. A menudo exhiben una combinación de aumento de la densidad celular, trabéculas irregulares, cambio de células pequeñas y arterias no apareadas, pero no deberían tener ninguna evidencia de invasión estromal. La inmunotinción para queratinas 7 o 19 puede usarse en casos difíciles para diferenciar la invasión estromal versus reacción ductular y pseudoinvasión.

Si bien los criterios diagnósticos contemplan el análisis histopatológico (biopsia hepática), esto está principalmente limitado a aquellos HCC en pacientes no cirróticos o en aquellos nódulos entre 1 y 2 cm que no muestren un patrón vascular típico en los estudios de imágenes.

Los expertos han propuesto la tinción de varios biomarcadores, incluido el glypican-3 (GPC3), la proteína de choque térmico 70 (HSP70) y la glutamina sintetasa (GS), en histología para ayudar a distinguir el HCC de los nódulos displásicos de alto grado (Tommaso et al., 2007). La precisión diagnóstica de un panel de estos tres marcadores se evaluó entre una cohorte de 186 pacientes con nódulos regenerativos (n = 13), nódulos displásicos de bajo grado (n = 21), nódulos displásicos de alto grado (n = 50), HCC muy bien diferenciado (n = 17), HCC diferenciado (n = 40) y HCC mal diferenciado (n = 35). Cuando al menos



dos de los marcadores fueron positivos, la precisión general para la detección de HCC fue del 78,4%, con una especificidad del 100%. Este panel fue posteriormente validado prospectivamente en una cohorte de 60 pacientes a los que se realizó una biopsia por nódulos hepáticos de menos de 2 cm. Cuando al menos dos de los marcadores fueron positivos, la sensibilidad y la especificidad fueron de 60% y 100%, respectivamente. Se necesitan más estudios para determinar el valor aditivo de estos marcadores sobre la interpretación habitual de hematoxilina y eosina (Marrero et al., 2018).

La Alfa-fetoproteína sérica (AFP) es el biomarcador más estudiado. Tiene un bajo rendimiento diagnóstico y su mayor beneficio es en el cribado con valores mayores a 20 ng/ml, con una sensibilidad aproximada del 60% (Liaw et al., 1986) (Trevisani et al., 2001). Los niveles altos de AFP, con un umbral de 200 o 400 ng/dl, según las series, se encuentran en aproximadamente el 30% de los casos de HCC y en estos su determinación puede ser útil para definir el diagnóstico cuando las imágenes no son concluyentes o la biopsia es infructuosa (Omata, Lesmana, Tateishi, Lin, & Yoshida, 2010)(Nguyen, Garcia, Simpson, Wright, & Keeffe, 2002).

La AFP >1000 ng/mL está asociada a la mayoría de HCC sintomáticos y en muchos casos correlaciona con HCC multicéntricos o con metástasis a distancia. Existen dos tercios de pacientes con pequeños tumores asintomáticos que van a tener AFP entre 20 y 200 ng/ml (23,24).

#### **Nota: Model of Recurrence after Liver Transplant (MORAL)**

Estos criterios son tomados de un estudio de cohorte prospectivo hecho en la Universidad de Miami desde el año 2001 hasta el 2012 con un total de 339 pacientes, que mediante un análisis de regresión de Cox multivariado se analiza la posibilidad de recurrencia después del trasplante de hígado en pacientes con HCC, que en su etapa pre-trasplante encontró relevancia estadísticamente significativa a la relación del tamaño tumoral con dos marcadores biológicos como son el ratio neutrófilo-linfocito (Neutrophil-lymphocyte ratio o NLR) y la AFP, asignándoles un “score” y llamándolos criterios “Pre-MORAL”. Estos valores son: Tamaño tumoral > 3 cm, NLR  $\geq$  5 y AFP > 200 ng/dl. Asimismo se estudiaron 4 predictores para evaluar el riesgo de recurrencia en el post-trasplante,

lo que serían los Criterios Post-MORAL, siendo estos: HCC grado 4 según AP, invasión vascular, tamaño tumoral > 3 cm y presencia de > 3 tumores. Los puntajes obtenidos de ambos permiten clasificar el riesgo en bajo, medio, alto y muy alto, demostrando tener en el estudio un valor predictivo muy significativo estadísticamente hablando con un c-statistics de 0.87 incluso aumentando a 0.91 al combinar el Pre y Post MORAL, llamándose “Combo MORAL”. Por todo ello, este protocolo ha sido adoptado por el Servicio de Trasplante de Hígado del HNGAI, y **se buscará evaluar en un estudio prospectivo, el score en aquellos pacientes que desarrollaron Recurrencia de HCC**

- **OPCIONES DE TRATAMIENTO DEL HCC**

**QUIRÚRGICAS:**

- Resección

-**TRASPLANTE ORTOTOPICO DE HÍGADO (TOH)**

**NO QUIRÚRGICAS:**

Quimioembolización transarterial (**TACE**)

Radiofrecuencia (**RF**)

Inyección Percutanea de Etanol (**PEI**)

Terapia sistémica (Martin, 2009) (J. M. Llovet, Burroughs, & Bruix, 2003).

La resección quirúrgica seguida o no, de trasplante hepático; es la opción terapéutica de elección para los pacientes con nódulo único, cirrosis compensada y gradiente porto sistémica no mayor de 12 mm de Hg. **Sin embargo el TOH es la terapia de elección para aquellos pacientes con cirrosis descompensada Child Pugh Turcotte B ó C y con HCC que cumplan los criterios de Milán (Mazzaferro et al., 1996).**

El TOH bajo ciertos criterios de selección de pacientes ha demostrado ser un tratamiento óptimo para el HCC.

En el año 1996 Mazzaferro (Criterios de Milán) define la enfermedad HCC temprana de acuerdo al tamaño y al número de tumores, creando los criterios de

Milán que mostraron una supervivencia de 70% a 5 años (similar a la de un paciente cirrótico sin HCC) y una recurrencia del 10-15% (Mazzaferro et al., 1996).

### **CRITERIOS DE MILAN**

#### **Presencia en el hígado de:**

- 1 Nódulo  $\leq$  de 5 cm de diametro,
- o hasta 3 nódulos  $\leq$  de 3 cm, sin invasión vascular ni metástasis a distancia.

En el año 2002 United Network for Organ Sharing's (UNOS) en USA, adoptó el sistema Model for End Stage Liver Disease (MELD) para la asignación de injertos hepáticos en los Estados Unidos de Norteamérica, dicha fórmula calcula la mortalidad a corto plazo y estratifica a los pacientes cirróticos de acuerdo a 3 parámetros: Creatinina, Bilirrubina e INR (Freeman, Wiesner, Edwards, & Harper, 2004). En el Perú a propuesta del Servicio de Trasplante de Hígado del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se adopta el modelo MELD para la distribución de órganos a partir de agosto del 2008, quedando desde el 2018 el paciente con HCC con un MELD de excepción basado en 20 puntos de inicio y sumándosele 1 punto cada 2 meses.

Respecto del estadiaje, la clasificación de "Barcelona Clinic Liver Cancer" (BCLC) aparece por primera vez en 1999 y genera criterios para guiar el manejo de los pacientes con HCC. El BCLC toma en cuenta las variables de: estatus de rendimiento, Child Pugh Turcotte, tamaño tumoral, tumores múltiples, invasión vascular, metástasis ganglionar y metástasis extrahepática siendo anualmente actualizada y muy utilizada en el mundo occidental (J. Llovet, Concepción, & Bruix, 1999)(Bruix, Reig, & Sherman, 2016). *Ver Anexos, Figura 3.*

La reducción tumoral o "downstaging", es el proceso mediante el cual por medio de tratamiento locorregional, se reduce el tamaño del tumor que escape a las medidas correspondientes a los criterios de Milán y/o a reducir el porcentaje de captación en fase arterial que correspondería a la reducción de masa tumoral viable en un nódulo HCC pudiendo llegar hasta la inactivación completa de dicho tumor.

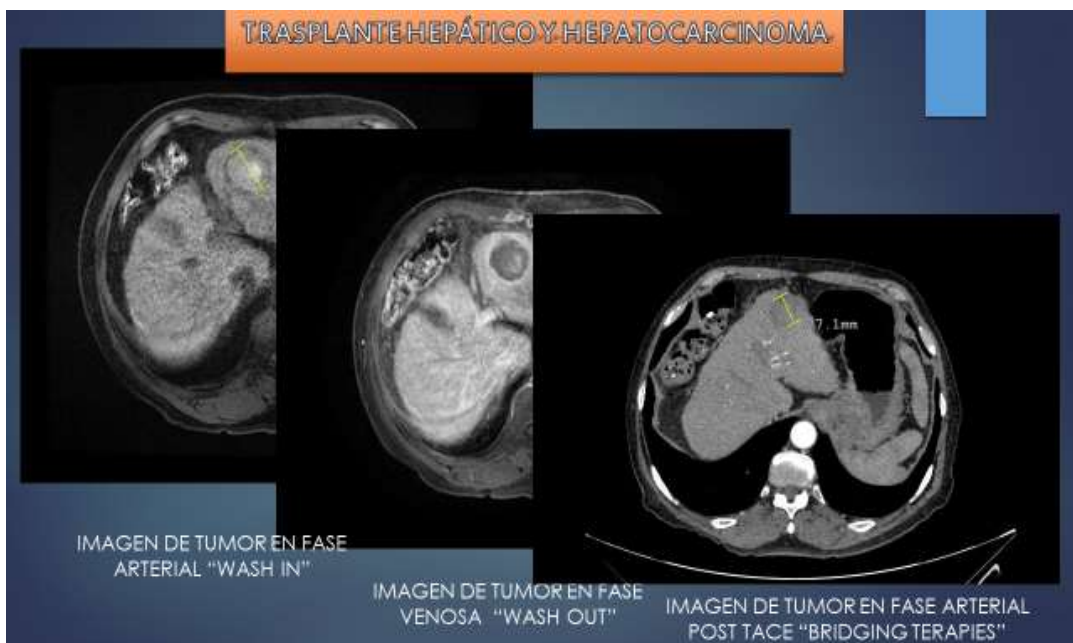
Para evaluar la respuesta tumoral se utiliza los criterios de mRECIST (Lencioni & Llovet, 2010)

## **“Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (mRECIST)**

Estos criterios se usan para ver la tasa de respuesta a la terapia locorregional en el carcinoma hepatocelular (HCC). Esto es un tema controversial ya que los criterios de la OMS subestimaban la tasa de respuesta real y fueron modificados en el año 2000 por un panel de expertos convocado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) tomando en cuenta la necrosis tumoral inducida por el tratamiento. Aplicando estas pautas, hubo una asociación entre la tasa de respuesta y la predicción del resultado. Posteriormente, se propusieron los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) como un método para medir la respuesta al tratamiento en función de la reducción del tumor, que es una medida valiosa de la actividad antitumoral de los fármacos citotóxicos. Este método fue adoptado inicialmente por agencias reguladoras, como la FDA, para la aprobación de medicamentos. Sin embargo, las métricas de la respuesta tumoral desde un punto

de vista anatómico podían ser engañosas cuando se aplican a terapias de orientación molecular o terapias locorregionales en el HCC. En el año 2008, un grupo de expertos convocado por la AASLD desarrolló un conjunto de directrices destinadas a proporcionar un marco común para el diseño de ensayos clínicos en HCC y adaptó el concepto de “tejido tumoral viable que muestra captación” en la fase arterial de las técnicas de imagen radiológica con contraste, para enmendar formalmente el RECIST. Estas enmiendas conformaron las pautas de AASLD-JNCI (Revista del Instituto Nacional del Cáncer) llamándose RECIST modificada o “mRECIST” (Lencioni & Llovet, 2010) siendo la que se usa actualmente. *Ver anexos, Figuras 6 y 7.*

La terapia puente (bridging Therapies) en trasplante hepático es denominada como el o los procedimientos mediante los cuales se evita que un paciente con HCC que ingresa a lista de espera, salga de los criterios de inclusión por progresión de enfermedad tumoral. Esta indicación se da para aquellos pacientes cuya proyección en lista de espera (LE) es mayor a los 3 meses o cuando se encuentran cerca a los límites establecidos en los criterios de Milán.



**En estas imágenes vemos la efectividad de la TACE en cuanto a reducción tumoral**

**En este caso - Terapia Puente - "Bridging Therapies"**

### **III. Método**

#### **3.1 Tipo de Investigación**

El presente estudio fue de un diseño observacional retrospectivo basado en información secundaria de tipo descriptivo y corte transversal.

#### **3.2 Población y Muestra**

De un total de 272 trasplantados de hígado en el Hospital Guillermo Almenara desde Marzo del 2000 hasta el 28 de febrero del año 2019, 40 pacientes tuvieron el diagnóstico de HCC, siendo este el criterio de inclusión indispensable para ser incluidos en el estudio. Dicha población será considerada a su vez como muestra final para el estudio.

Ninguno de los pacientes considerados en el estudio fue menor de 18 años. Todos con enfermedad hepática crónica, con o sin cirrosis. Ninguno de los mencionados fue excluido del estudio.

### 3.3 Operacionalización de Variables

Variables	Variables del estudio	Definición de Variable	Def. Operacional	Indicador	Tipo de Variable
Variables Independientes	Características de los pacientes con Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma	Características clínicas	Características del paciente y del tumor	Procedencia, etiología de la cirrosis, MELD, screening, ubicación, número de nódulos, diferenciación celular	Tipo de Variable
		Alfa-fetoproteína	Marcador tumoral de seguimiento	Normal: 0-20 ng/dL Elevado: > 20 ng/dL Muy elevado: > 200 ng/dL	Cualitativo Politémico
		Diagnóstico radiológico según criterios de LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)	TEM o RM, donde se evalúa la captación en fase arterial, cápsula y lavado en fase venosa.	LI-RADS 1: Benigno LI-RADS 2: Probablemente benigno LI-RADS 3: Probabilidad intermedia LI-RADS 4: Probablemente maligno LI-RADS 5: Maligno LR-TIV: Tumor en vena porta LR-M: Probable Maligno, no HCC	Cualitativa Politémica
Variables Intervinientes	Trasplante de hígado (TOH)	Cirugía por la cual se realiza una hepatectomía del hígado enfermo y se reemplaza por un hígado proveniente de un donante cadavérico	Criterios de Milán (BCLC-A)	Nódulo < 5cm Hasta 3 nódulos < 3cm No invasión vascular	Cualitativa Dicotómica
	Tratamiento Locoregional (TLR)	TACE, RFA y PEI	Criterios de "Terapia Puente" o "Downstaging"  Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST)	Pacientes con lesiones cerca a salir de Milán (T. Puente) o que apenas la sobrepasan (Downstaging)  Respuesta Completa (sin tumor) Parcial (hasta 30% de tumor) Enf. Estable (>30%, crece <20%), Progresión (crece >20%)	Cualitativa Dicotómica  Cualitativa Politémica
Variables Dependientes	Sobrevida Global (SVG)	Sobrevida al año Sobrevida a los 3 años Sobrevida a los 5 años	Trasplantados con cirrosis y HCC no fallecidos a la fecha	Porcentaje de sobrevida en Kaplan-Meier	Cuantitativa Continua
	Sobrevida Libre de Recurrencia (SVLR)	Sobrevida al año Sobrevida a los 3 años Sobrevida a los 5 años	Trasplantados sin recurrencia de HCC	Porcentaje de sobrevida en Kaplan-Meier	Cuantitativa Continua

#### 3.3.1 Variable Independientes (VI)

La variable independiente sería el "Carcinoma Hepatocelular" (HCC), ya que este se presentó de forma independiente como una complicación de las enfermedades hepáticas crónicas que presentaron los pacientes seleccionados en este estudio, ya que en todos estos casos los pacientes estaban en estadio de cirrosis.

Por lo tanto, los indicadores de la VI serían todos aquellos que nos permitan conocer la presencia de HCC en este grupo de pacientes y los que permitan de alguna forma predecir la nueva presencia de estos tumores post-trasplante de hígado (Recurrencia).

Los criterios diagnósticos de HCC para el estudio, se basa en la Guía de Práctica Clínica de la AASLD del año 2018, haciendo unidad clínica con los Criterios Radiológicos basados en la clasificación LI-RADS y los Criterios Anatómo-patológicos basados en la biopsia hepática; sin embargo, también consideramos aquí el Criterio laboratorial basado en el dosaje de Alfa-fetoproteína, que si bien es más un test de vigilancia, es incluido porque nos permite evidenciar los HCC recidivantes post-trasplante hepático.

### **3.3.2 Variables Intervinientes (Vi)**

#### **a) Trasplante Hepático**

Específicamente se trata del Trasplante Ortotópico Hepático (TOH) ya que no se realizó otro tipo de trasplante en los pacientes que tuvieron HCC.

Se utilizó en el 95.7% de los trasplantes la técnica llamada Piggy Back (explante con preservación de vena cava) propuesta por el profesor Sir Roy Calne realizada por primera vez por el profesor Andreas Tzakis en Pittsburgh USA (1989), y en el 4.3 % la denominada técnica clásica propuesta por el profesor Thomas Starzl en Denver y replanteada por el mismo profesor Starzl en Pittsburgh.



# CARCINOMA HEPATOCELULAR TRASPLANTE HEPÁTICO

## TÉCNICA OPERATORIA



2000



2018

Departamento de Trasplantes  
Servicio de Trasplante de Hígado  
HNGAI-ESSALUD

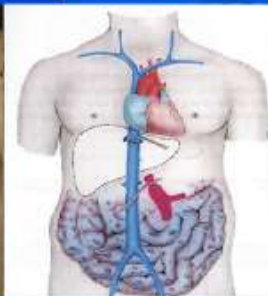
# CARCINOMA HEPATOCELULAR TRASPLANTE HEPÁTICO

## DEPARTAMENTOS DE TRASPLANTES 2000 – 2018

### EXPLANTE



Técnica Clásica



Piggy Back

DEPARTAMENTO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS  
HOSPITAL G. ALMENARA - ESSALUD

Esquema de las Técnicas Operatorias utilizadas en el presente estudio

## **b) Tratamiento Locoregional**

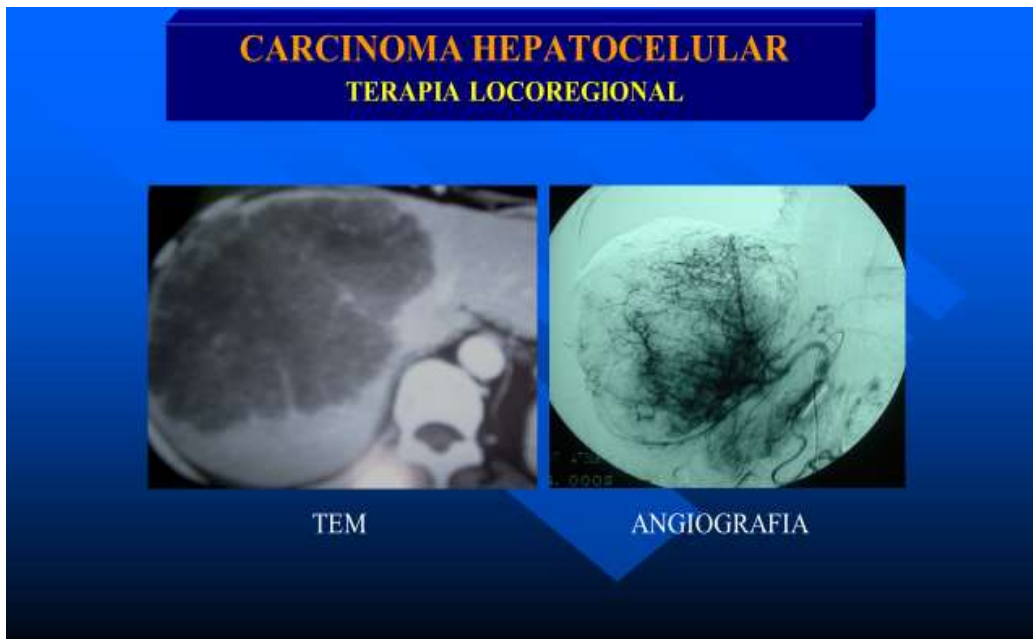
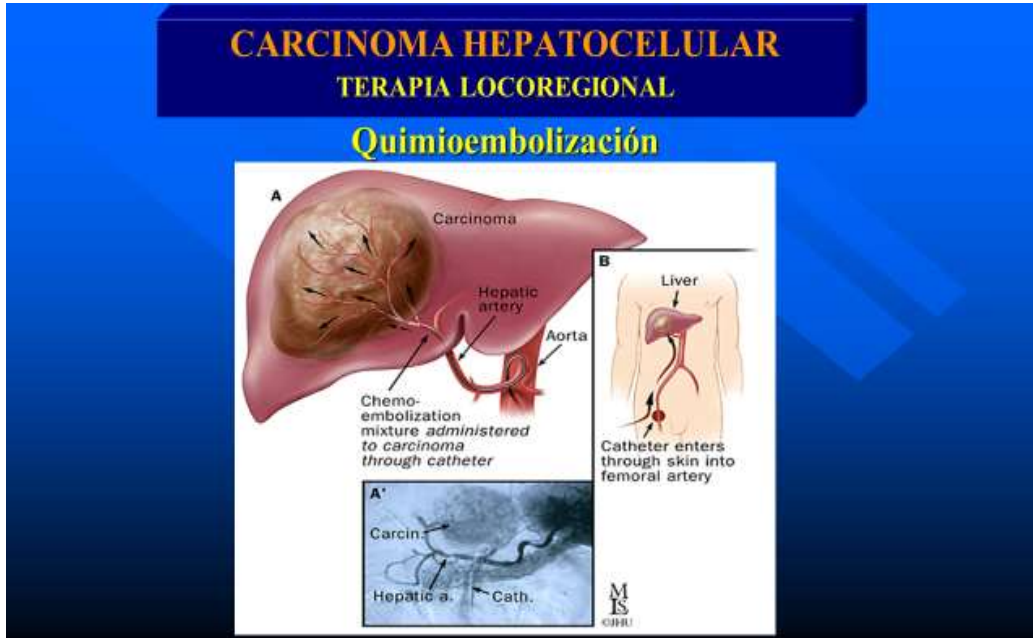
Se tratará sobre los 3 tipos de tratamientos realizados por el HNGAI en estos pacientes.

### **RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA - HNGAI**

#### **- Quimioembolización Arterial Transcatéter o TACE (Transcatheter Arterial Chemoembolisation)**

Procedimiento de radiología intervencionista que consiste en la aplicación de un medicamento citotóxico a través de la arteria nutricia de un tumor con la intención de necrosarlo comprometiendo en lo más mínimo el tejido circundante. El protocolo clásico realiza la quimioembolización con adriamicina emulsionada en lipiodol (TACE clásica). Sin embargo, desde hace 3 años diversos grupos usan un nuevo protocolo de quimioembolización llamado “TACE precisión” o “DEB-TACE”, que utiliza partículas precargadas con citostáticos. Las microesferas DC Beads (Biocompatibles, Surrey, UK) constituyen un nuevo material de embolización en el que las partículas embolizantes están constituidas por un hidrogel de alcohol polivinilo (PVA) que ha sido modificado con grupos sulfonados. Las microesferas DC Bead se pueden cargar con doxorubicina, un agente quimioterápico ampliamente aceptado para el tratamiento de CHC. La liberación de las partículas cargadas en los vasos nutrientes del tumor conllevan la oclusión e isquemia de los vasos tumorales, mientras que la doxorubicina es gradualmente liberada durante aproximadamente 15 días, de forma local, lo que conlleva mayor necrosis del tumor y menores efectos sistémicos secundarios, por menor paso de drogas al torrente sistémico. Se han realizado estudios de experimentación animal e in vitro que confirman los buenos resultados farmacocinéticos de dichas partículas. Está indicado para los nódulos Intermedial Stage (B) del BCLC.

- TACE



**Correlación TEM / Angiografía previa a terapia**

## Imagen Pre Embolización



## Imagen Post Embolización



## Técnicas Ablativas

### Ablación por Radiofrecuencia o RF (Radiofrequency Ablation)

Procedimiento de radiología intervencionista que consiste en introducir una sonda metálica que una vez en frente al nódulo se apertura sus agujas distales con la intención de emitir ondas de frecuencia que logren hacer una termonecrosis de la lesión; sin embargo, compromete también tejido sano y debe tenerse siempre en consideración la ubicación del nódulo (que no esté cerca de vísceras huecas, diafragma o grandes vasos por ejemplo). Es menos eficiente que la TACE pero más eficiente que el PEI en los nódulos entre 2-3 cm, aunque en los que son menores a 2 son iguales (Shen et al., 2013). Está indicado para los nódulos Early Stage (A) del BCLC.



- **Inyección Percutánea de Alcohol o PEI (Percutaneous Ethanol Injection)**

Procedimiento de radiología intervencionista que consiste en introducir una aguja al interior del nódulo para aplicar etanol y lograr la necrosis de este. Los resultados son mejores en la medida que el nódulo sea pequeño (menor a 2 cm), tenga cápsula y no este tabicado. También está indicado Early Stage (A) del BCLC.

### **3.3.3 Variables Dependientes (VD)**

Son la Sobrevida Global (SVG) y la Sobrevida Libre de Recurrencia (SVLR).

**a) Sobrevida Global (SVG) o “Overall Survival” (OS)**

- Sobrevida al 1 año
- Sobrevida a los 3 años
- Sobrevida a los 5 años

**b) Sobrevida Libre de Recurrencia (SVLR) o “Recurrence-Free Survival” (RFS)**

### **3.4 Instrumentos**

Se usó el programa informático Excel del Software Microsoft Office 2013 y el programa SPSS IBM versión 25 2015 para el análisis de los datos y realización de graficos.

### **3.5 Procedimientos**

Para el análisis descriptivo estadístico fueron tomadas las siguientes variables: Sexo, edad, grupo sanguíneo, clasificación Child-Pugh-Turcotte, clasificación de MELD, distribución epidemiológica, etiología relacionada, métodos de screening y diagnósticos del HCC, características del tumor y criterios de LI-RADS, status BCLC, AFP pre trasplante, tratamiento locoregional, respuesta al tratamiento con estadio mRECIST, tiempo en lista de espera, tiempo de estancia hospitalaria, características anatomía patológica en el explante.

Para el análisis estadístico de sobrevida se utilizaron dos variables: Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Recurrencia.

### **3.6 Análisis de Datos**

El análisis y las gráficas de las variables descriptivas se realizaron con el programa “Excel” del Software Microsoft Office 2013, mientras que el análisis de sobrevida y las curvas de Kaplan-Meier se realizó con el programa estadístico “Rstudio 1.1.463”.

### **3.7 Consideraciones Éticas**

Este trabajo se realizó a partir de una información que se encuentra en la base de datos de los pacientes trasplantados en el Servicio de trasplante de hígado del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Departamento el cual dirijo. Se obtuvieron datos clínicos y quirúrgicos, valores de laboratorio, conclusiones de exámenes de radiología y anatomía patológica, resultados de radiología intervencionista, y otros más, no incluyéndose la información personal de los pacientes comprendidos en el estudio, protegiendo en todo momento su identidad.

#### IV. Resultados

Se analizó la base de datos de los 40 pacientes trasplantados de hígado con diagnóstico de HCC en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con la finalidad de determinar inicialmente un perfil epidemiológico de los 40 trasplantados de HCC.

Se determinó que esta enfermedad fue predominante en el sexo masculino superando al sexo femenino en una relación de 4:1 y que la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 58.5 años sin encontrar variación significativa entre ambos géneros salvo que el caso más joven y el de mayor edad fueron del sexo femenino.

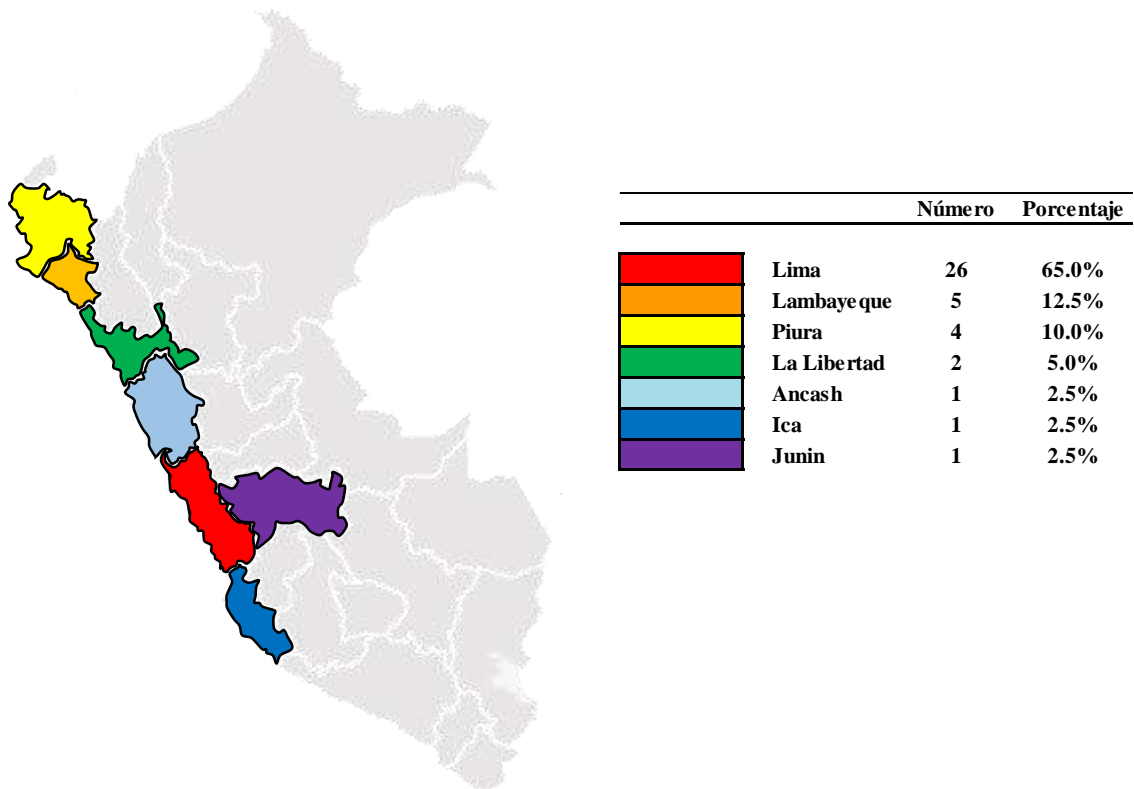
El departamento del Perú que tuvo más de la mitad de los casos fue Lima (incluyendo un caso de Cañete y otro de Huaral) seguido por departamentos que también pertenecían casi en su totalidad a la costa, salvo un caso de la sierra central que fue de Junín (Gráfico 1). El diagnóstico etiológico más relacionado a HCC fue la cirrosis por NASH, seguido por la originada por VHC y ASH. La mayoría tendría el grupo sanguíneo del tipo O y dentro de su estadiaje y pronóstico, la clasificación Child-Pugh-Turcotte promedio estuvo dentro del grado B, mientras que los que llegaron al trasplante tuvieron un puntaje promedio de MELD mayor a 20 puntos debido al puntaje adicionado por el criterio de “excepción”, ya que sin él el promedio del MELD base no superaría los 15 puntos.

**Tabla 1, Datos generales sobre los pacientes trasplantados de hígado por HCC en el HNGAI**

Número    Porcentaje			Promedio    Rango	
<b>Sexo</b>			<b>Edad</b>	<b>58.5</b>
Hombres	32	80.0%	Hombres	58.4
Mujeres	8	20.0%	Mujeres	58.6
				<b>(50-67)</b>
				<b>(51-64)</b>
				<b>(50-67)</b>
Número    Porcentaje			Promedio    Rango	
<b>Grupo sanguíneo</b>			<b>Child-Pugh</b>	<b>8.2</b>
O	28	70.0%	<b>MELD base</b>	<b>14.9</b>
A	8	20.0%	<b>MELD excepción</b>	<b>22.4</b>
B	4	10.0%		<b>(5-14)</b>
				<b>(6-28)</b>
				<b>(22-24)</b>

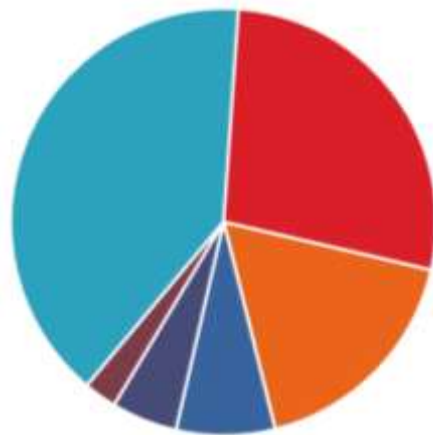
Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (Marzo 2000 – Febrero 2019). “MELD: Model for End-Stage Liver Disease.”





**Gráfico 1, Distribución epidemiológica del departamento de origen de los pacientes con HCC trasplantados de hígado en el Hospital Almenara**

	Número	Porcentaje
<b>Etiología</b>		
NASH	16	40.0%
VHC	11	27.5%
ASH	7	17.5%
VHB	3	7.5%
HAI	2	5.0%
NASH/ASH	1	2.5%



**Gráfico 1, Prevalencia de las etiologías de cirrosis relacionadas a HCC en los pacientes trasplantados de hígado de Hospital Almenara**

Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (marzo 2000 – febrero 2019). “NASH: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; ASH: Alcoholic Fatty Liver Disease; VHC: Virus de Hepatitis B; Virus de Hepatitis C; HAI: Hepatitis Autoimmune”

En cuanto a la identificación de estos pacientes, el método de "screening" o tamizaje más utilizado fue la ultrasonografía y sería confirmado en la mayoría de casos con la tomografía trifásica, para que posteriormente sean ingresados a lista de espera para trasplante. Sin embargo, cabe resaltar que en una quinta (8 casos) parte de ellos se llegó al diagnóstico de forma "incidental", es decir, el diagnóstico no se dio antes del trasplante sino durante y después de este. De esos hallazgos incidentales, cinco tenían diagnóstico de cirrosis por NASH y los otros tres eran de cirrosis por ASH, VHB y HAI, respectivamente.

**Tabla 2, Datos sobre métodos de screening y diagnóstico de los pacientes trasplantados de hígado**

<b>Screening</b>			<b>Método Diagnóstico</b>		
	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>		<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
US	17	42.5%	TEM Trifásica	20	50.0%
TEM	12	30.0%	RMN Contrastada	12	30.0%
RMN	2	5.0%	Incidental	8	20.0%
Ninguno	9	22.5%			

Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (marzo 2000 – febrero 2019). "US: Ultrasonografía, TEM: Tomografía Espiral Multicorte, RMN: Resonancia Magnética Nuclear".

Al ver las imágenes para llegar al diagnóstico, también se buscan los criterios de Milán para ver la posibilidad de tener información importante que nos permita decidir si el paciente es candidato a trasplante o a otro tipo de terapia, para lo cual se utilizaron los criterios radiológicos de LI-RADS, considerando dentro del grupo de estudio a aquellos que eran definitivamente un HCC (LR-5) o muy probable HCC (LR'4).

Se analizó el promedio de los dosajes de AFP al momento del diagnóstico y el aumento que pudieran presentar antes de recibir algún tipo de tratamiento, y si bien este aumenta en más de un 20%, no representa mayor variación en los cohortes hechos a los 20 y 200 ng/dl para analizar el pronóstico.

**Tabla 3, Variación de la AFP desde su diagnóstico hasta su pico máximo antes de recibir algún tipo de tratamiento**

AFP al Diagnóstico			AFP más alto presentado		
	Promedio	Rango		Promedio	Rango
	90.58	(2.92-2,134.00)		117.40	(2.92-2,606.40)
	Número	Porcentaje		Número	Porcentaje
0-20 ng/dl	28	70.0%	0-20 ng/dl	28	70.0%
>20 ng/dl	8	20.0%	>20 ng/dl	7	17.5%
>200 ng/dl	4	10.0%	>200 ng/dl	5	12.5%

Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (marzo 2000 – febrero 2019). “AFP: Alfa-fetoproteína”.

Sin embargo, si analizamos la variación del valor de la AFP posterior a la terapia locoregional en relación a su pico más alto previo a esta, si se encuentra una variación considerable a casi un 11% de su valor inicial, disminuyendo en todos los casos salvo en uno (que sólo incrementó de 2.92 a 4.50 ng/dl). Esta variación fue significativa, especialmente en un caso en el que disminuyó de 2,606.40 a 52.10 ng/dl.

**Tabla 4, Variación de la AFP luego de recibir terapia locoregional**

AFP Pre-Locoregional			AFP Post-Locoregional		
	Promedio	Rango		Promedio	Rango
	207.43	(2.92-2,606.40)		23.52	(1.30-88.00)
	Número	Porcentaje		Número	Porcentaje
0-20 ng/dl	13	61.9%	0-20 ng/dl	14	66.7%
>20 ng/dl	5	23.8%	>20 ng/dl	7	33.3%
>200 ng/dl	3	14.3%	>200 ng/dl	0	0.0%

Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (marzo 2000 – febrero 2019). “AFP: Alfa-fetoproteína”.

En cuanto a la terapia locoregional se pudo apreciar que 22 pacientes del total de los 40 con HCC, recibieron este tratamiento. La mayoría recibió “TACE” y el grado de respuesta obtenido según los criterios de mRECIST en la mayoría de casos fue de “respuesta parcial” siendo el 50% de todos los casos, lo cual se confirmaría con la Biopsia post explante donde la necrosis parcial fue de 52.5%. Si se hace un análisis individual por cada tipo de terapia locoregional, se nota que el procedimiento que obtuvo mayores casos de respuesta completa también fue la TACE, además de estar presente en los dos casos que fueron de “terapia combinada”, uno de PEI con TACE que logró obtener respuesta completa y otro de RFA con TACE que no generó una respuesta

esperada, catalogándose como “enfermedad estable”. Asimismo, se evidenció que luego de cualquiera de las terapias aplicadas, ninguno hizo “progresión de la enfermedad”.

**Tabla 5, Terapia locoregional y respuesta según los criterios de mRECIST**

	Cantidad	Porcentaje		Cantidad	Porcentaje
TACE	13	59.1%	RC	7	31.8%
RFA	6	27.3%	RP	11	50.0%
PEI	1	4.5%	EE	4	18.2%
Ter. Combin.	2	9.1%	PE	0	0.0%

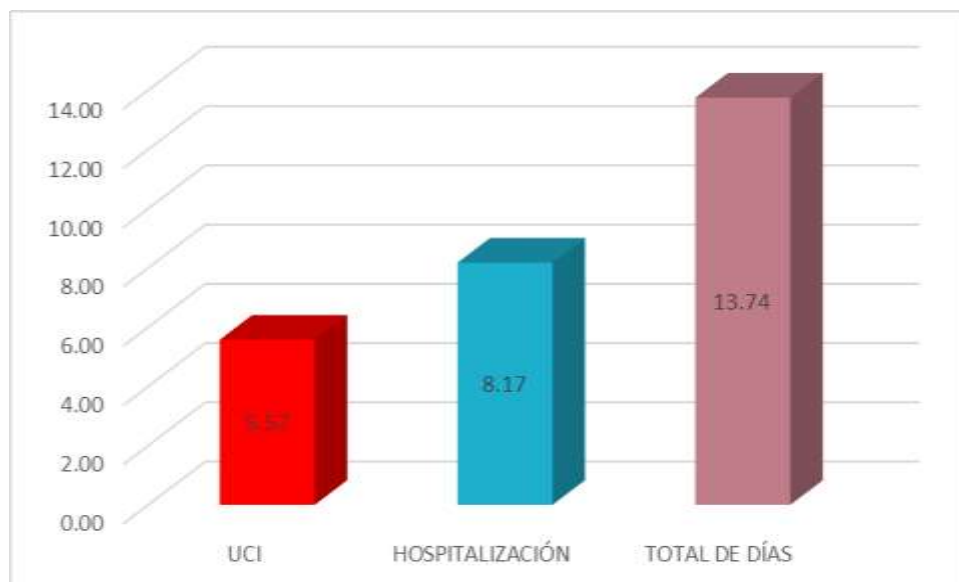
*Fuente: Base de datos del Departamento de Trasplantes del HNGAI (marzo 2000 – febrero 2019). “TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolisation, RFA: Radiofrequency Ablation, PEI: Percutaneous Ethanol Injection, Ter. Combin: Terapia Combinada PEI/TACE y TACE/RFA. RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta Parcial, EE: Enfermedad Estable, PE: Progresión de la Enfermedad”.*

La indicación para realizar el tratamiento locoregional fue principalmente por “terapia puente”( bridge therapy) (paciente en LE) en 13 (32.5%) de los casos y por “downstaging” en otros 4 (20%) casos, de los cuales 2 fueron TACE, un RFA y un PEI. De los pacientes a los que se les hizo “downstaging” para que queden dentro de los Criterios de Milán, el primero tenía 2 nódulos 50 y 30 mm y se le aplicó RFA para ambos obteniendo respuesta completa en el menor y respuesta parcial del 50% en el mayor. El segundo paciente tenía 2 nódulos 45 y 15 mm, siendo sometido a PEI en la lesión menor obteniendo respuesta completa. El tercer paciente contaba con 3 nódulos de 40, 23 y 20 mm, y al ubicarse los dos más pequeños cerca al diafragma se optó por realizarle TACE al más grande de ellos (40 mm) consiguiendo una respuesta parcial con zona de realce arterial menor a 30 mm, lo suficiente para estar dentro de los criterios.

El último paciente que se describe, tenía 2 nódulos de 45 y 10 mm, pero manejaba además niveles de AFP que llegaban a los 1500 ng/dl, en este caso también se realiza TACE al nódulo de mayor tamaño, lográndose una respuesta completa y una drástica caída de la AFP a 20 ng/dl, que a la fecha no presenta recurrencia de enfermedad y viene siendo seguido por el Servicio de Trasplante Hepático de forma periódica.

Luego de todos estos procedimientos realizados, el tiempo que los pacientes se encontraron en lista de espera fue de 153 días en promedio. Una vez realizado el trasplante de hígado, la estancia hospitalaria promedio encontrada en la Unidad de

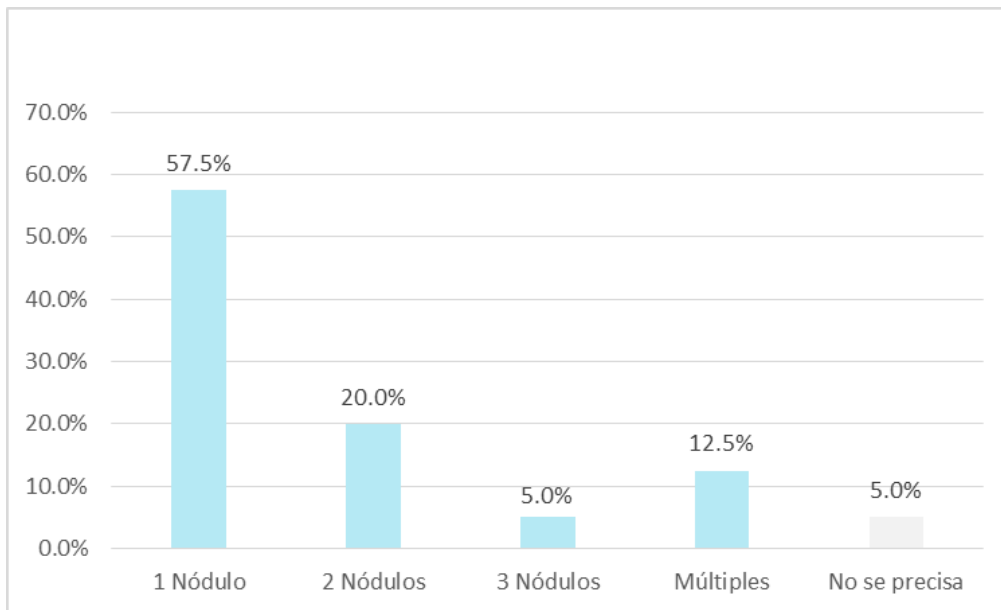
Cuidados Intensivos (UCI) fue de menos de 6 días, siendo mayor en el Servicio de Trasplante Hepático donde estuvieron en promedio poco más de 8 días, llegando en total a estar hospitalizados menos de 2 semanas.



**Gráfico 1, Estancia hospitalaria promedio de los pacientes post TOH por HCC**

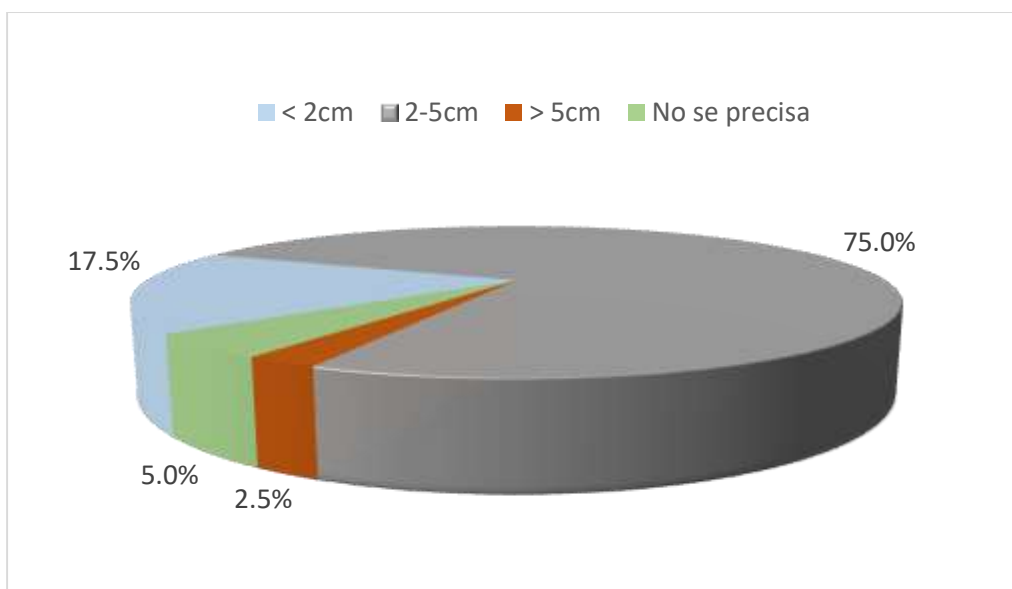
Si bien los criterios para ingresar a la lista de espera de trasplante de hígado se basaron en los criterios de Milán y el algoritmo de la clasificación BCLC, es decir todos debían ser “early stage” o estadio “A”; la biopsia del explante mostró diferentes hallazgos en muchos casos.

Más de la mitad de los pacientes fueron estadio A; sin embargo, hubieron algunos cuyo tumor único era menor a 2 cm siendo “very early stage” o estadio “0”, mientras que otros tenían más de 3 nódulos (multinodular) ya llegando a ser un “intermediate stage” o estadio “B”.

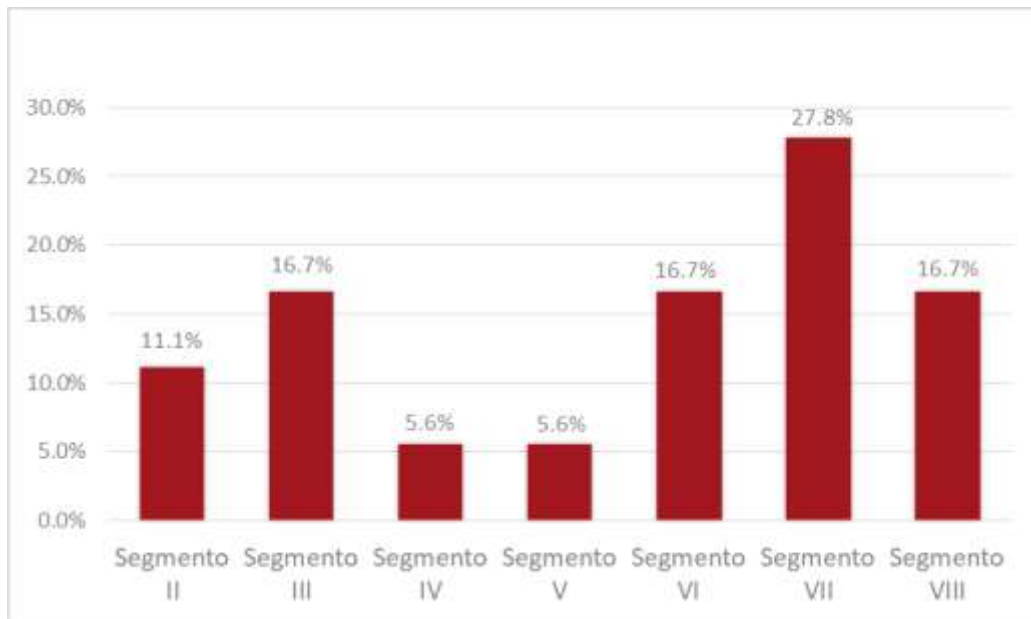


**Gráfico 2, Número de nódulos hallados en la biopsia del explante hepático**

En cuanto al tamaño, sólo uno superó los 5 cm, dos no se precisaron y 37 de ellos estuvieron en los Criterios de Milán. Asimismo, la localización más frecuentemente encontrada fue en el segmento VII.

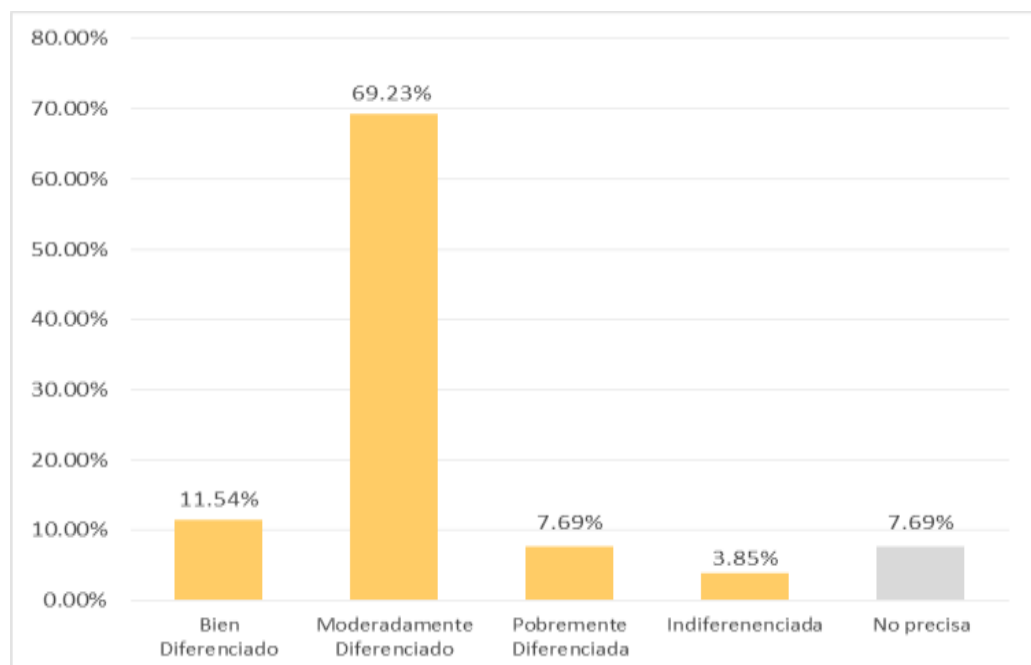


**Gráfico 3, Tamaño tumoral encontrado en las biopsias del explante**



**Gráfico 4, Localización más frecuente de los nódulos según la biopsia del explante hepático**

El grado de diferenciación histológico según la clasificación de Edmondson-Steiner en estos pacientes demostró que el tipo celular predominante fue el “moderadamente diferenciado”, mientras que la que se vio en menor medida fue la forma indiferenciada, con sólo un caso.



**Gráfico 5, Diferenciación celular según la biopsia del explante hepático**

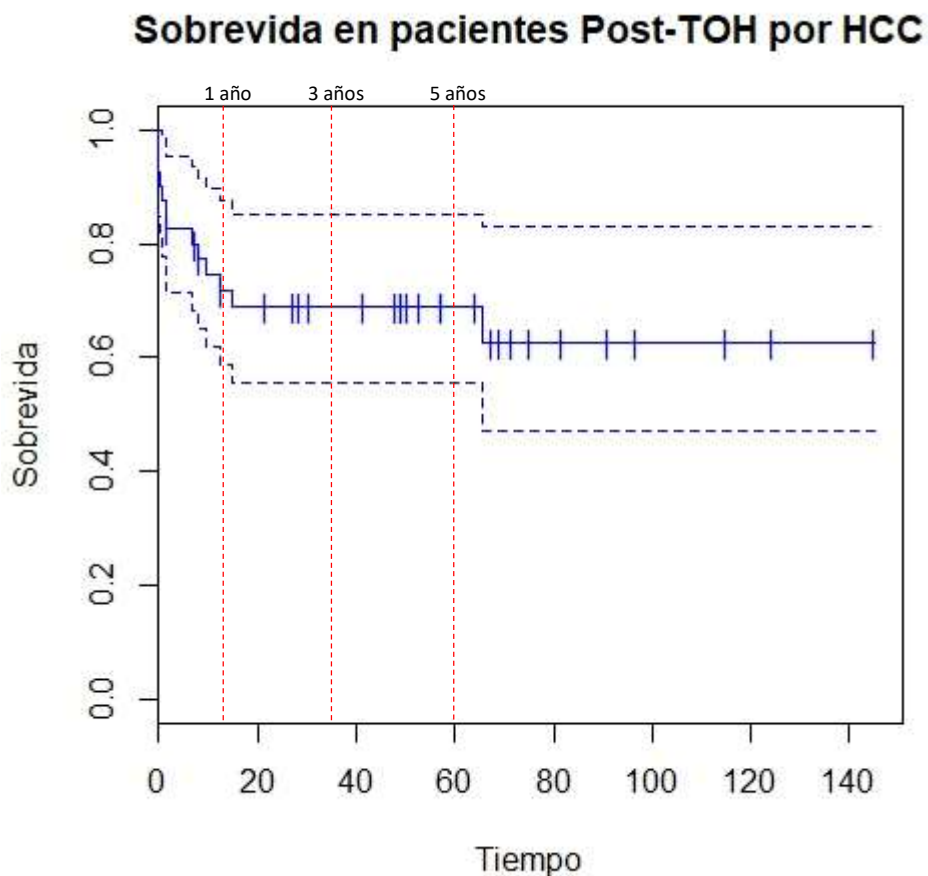
Asimismo, se evaluó también la “invasión microvascular” la cual sólo estuvo presente en 3 casos y ausente en la gran mayoría de pacientes. En cuanto a la “invasión linfática” cabe señalar que esta no se apreció en ninguno de los casos.

Por último para el caso de los análisis de Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Recurrencia (para analizar la recurrencia) **se utilizaron los gráficos de Kaplan-Meier** para hacer un análisis al año, a los 3 años y a los 5 años.

Para el estudio de **Sobrevida Global** de la muestra de 40 pacientes con HCC, se hizo un análisis de toda la mortalidad acontecida después del trasplante, sea o no por recurrencia, lo cual quiere decir que no se censuraron (retiro del análisis) a los pacientes que fallecieron en circunstancias que estuvieron relacionadas a la recurrencia (dos casos), en la SG se tomó en cuenta a todos los pacientes durante todo el proceso trasplante (durante el transoperatorio, post-operatorio inmediato, disfunción del injerto o infecciones intrahospitalarias etc) o aquellas causas que hayan estado relacionadas al tratamiento de mantenimiento post-trasplante (terapia inmunosupresora, anticoagulación, enfermedad renal o problemas metabólicos etc. Así tenemos, un paciente que se perdió más precozmente en la primera semana post trasplante y el que más tiempo de sobrevida fue uno que tuvo 4,411 días (12.08 años) al momento del corte del estudio, que fue el 28/02/2019.

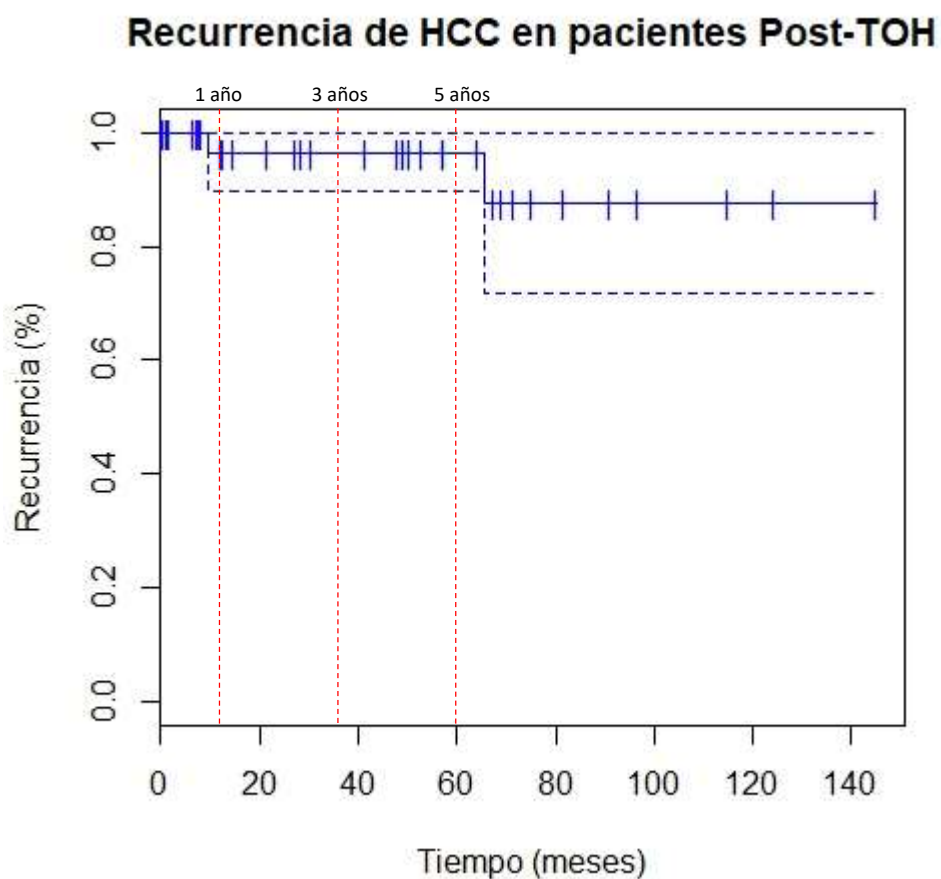


Por lo tanto, la **sobrevida global** obtenida al primer año fue de 74.5%, a los 3 años fue de 68.9% y a los 5 años también fue de 68.9% con un IC 95%, no pudiendo hallarse la media de sobrevida ya que las muertes no sobrepasan el 50%, no siendo este aplicable.



**Gráfico 7, Sobrevida Global (todos los fallecidos en el grupo de estudio por diversas causas) en pacientes Post Trasplante Ortotópico Hepático por Hepatocarcinoma**

Sin embargo, para fines del estudio fue más importante analizar la sobrevida libre de recurrencia (que es la ausencia de recurrencia de hepatocarcinoma en los pacientes post trasplantados de hígado) ya que está directamente relacionada a la enfermedad mientras que en el caso anterior está sujeto a mucho sesgo por ser los mismos criterios de obitualidad de trasplante de hígado por cualquier otra causa, teniendo que la **SVLR** al año fue de **96.4%** y fue similar a los 3 y 5 años del estudio, ya que sólo había un caso de recurrencia mientras que el segundo caso se dio después de los 5 años (65.5 meses).



**Gráfico 8, Sobrevida libre de Recurrencia en pacientes Post Trasplante Ortotópico Hepático por Hepatocarcinoma**

## V. **Discusión de Resultados**

Comenzando por el análisis epidemiológico, se observó que los resultados encontrados en los pacientes con HCC en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es prevalente en el sexo masculino, y que la media de edad de presentación bordea los 60 años, que si bien es similar a la encontrada en meta-análisis (Guo et al., 2019) es menor a otras series encontradas en estudios europeos donde la media supera los 70 años (Pelusi et al., 2019).

Se encontró que la procedencia de pacientes encontrada en el HNGAI fue de lejos la más prevalente la región de Lima, siendo un 65.0% del total, asimismo, la **etiología más relacionada al HCC encontrada en el HNGAI fue el NASH (40.0%)**, lo que coincide con lo descrito en un reciente trabajo hecho por las Universidades de Filadelfia y Vancouver, donde señalan que el NASH es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo desarrollado y es una de las principales indicaciones de trasplante de hígado en los EEUU (Iqbal, Perumpail, Akhtar, & Kim, 2019).

Estos datos también nos permiten cuestionarnos sobre la influencia cultural que podría tener en los hábitos dietarios de las regiones descritas, sobretudo en nuestra capital donde prevalece la comida rica en grasas “comida chatarra”.. Podría haber también una relación entre el aumento del NASH y la mejora del status socioeconómico del País. Por otro lado, el aumento del NASH viene preocupando al Mundo entero, sobre todo a países como China quien tiene la séptima tasa más alta de cáncer de hígado en el Mundo, lo que se verifica también en economías en desarrollo o emergentes como Mongolia, Laos, Gambia, Egipto, Vietnam, Corea del Sur y Tailandia.

China tiene el mayor número de pacientes con cáncer de hígado en el mundo por el gran tamaño de su población (1.4 billones, 2019). Se estima que hasta 7 millones, 0.5% de su población total, tiene Cirrosis y se dan 460 mil casos nuevos de cáncer de hígado al año, siendo una de sus principales causas el NASH, que tras el despegue económico de China a principios de siglo XXI, aumentó su prevalencia del 17% en el 2003 al 22,4% en el 2012, la cual es comparable con las que tienen EE. UU. (24,13%), Europa (23,71%) y Japón (25%) (Xiao et al., 2019).

Asimismo, en un reciente meta-análisis hecho en Washington se encontró que la prevalencia global de NASH se estima en un 25%, siendo la prevalencia más baja en

África con un 13.5% y las más altas están en el Medio Oriente y en América del Sur con 31.8% y 30.4%, respectivamente, y que la tasa de incidencia de HCC en pacientes con NASH fue de 5,29 casos por 1.000 personas-año (Younossi et al., 2016).

Sobre el dato de que la mayoría de pacientes con HCC fue del grupo sanguíneo tipo O, se encontró que algunos estudios difieren de lo encontrado en este trabajo, como uno hecho en Taiwán publicado en el año 2015, donde hacen un seguimiento de 3180 hombres y 3124 mujeres durante 27 años, donde encontraron que el grupo sanguíneo ABO está significativamente asociado con el riesgo de cáncer de pulmón, gastrointestinal y de hígado, siendo los hombres más relacionados al grupo sanguíneo AB, las mujeres al grupo sanguíneo A (Hsiao, Liu, You, & Hwang, 2015); sin embargo, esto ha sido descartado por un meta-análisis hecho en China en el año 2018 donde se vio que los pacientes con HCC pueden tener una menor proporción de sangre del tipo O en comparación a los sujetos sanos. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas el tipo de sangre ABO podría no estar asociado con el riesgo de HCC (Liu, Li, Zhu, Ren, & Qi, 2018).

En cuanto a la clasificación Child-Pugh-Turcotte sigue siendo prevalente en el grado B con un valor de 8.2%, no difiriendo con lo descrito en algunos estudios (Guo et al., 2019), mientras que los que llegaron al trasplante tuvieron un puntaje promedio de “MELD base” bajo (14.9%), el cual aumentó a 22.4 puntos (rango de 22-24) gracias a ser considerado como **MELD de excepción**, en donde cada 2 meses sube 1 punto de su base, de no ser así la neoplasia progresaría y sólo tendría alternativas con tratamiento locoregional, quimioterapia sistémica o tratamiento paliativo, por lo que se considera una medida adecuada como veremos al analizar la sobrevida y recurrencia de estos pacientes.

Sin embargo, aunque a todos los pacientes se les asignó el puntaje MELD de acuerdo a los registros, 3 pacientes de nuestra serie fueron trasplantados durante la primera etapa de nuestra experiencia entre los años 2000 y 2008, tiempo durante el cual no utilizábamos el MELD (Trasplante & De, 2000). Es a partir del 2008, que nuestro departamento y la Organización Nacional de Trasplante y Donación de Órganos del Perú (ONDT) adopta el Método MELD para la asignación de injertos hepáticos, conjuntamente con el puntaje de excepción (MELD=22 y luego desde el

2018 con MELD=20) que se agrega a los pacientes con diagnóstico de HCC en lista de espera. De este modo tenemos que en nuestra era “Pre-MELD” el tiempo en lista de espera fue en promedio 621 días frente a los 111.89 días que consignamos luego de adoptar ésta metodología. En Latinoamérica el tiempo promedio en lista de espera para pacientes trasplantados por HCC con cirrosis fue de 7,2 meses (Piñeiro, Tisis Baña, De Ataide, Hoyos, & Marciano, 2016).

Sobre los métodos de “screening”, la guía de práctica clínica de la AASLD (2018) recomienda vigilar a los pacientes con cirrosis, siendo la prueba más usada para el “screening” el ultrasonido (42.5%), lo cual también es respaldado por la guía de la EASL, que recomienda vigilancia utilizando Ultrasonido con o sin AFP, cada 6 meses

Las dos pruebas más utilizadas para el diagnóstico de HCC en base a los criterios de LI-RADS, son la TEM Trifásica (50%) y la RMN con contraste (30%), tal y como lo recomienda la guía de la AASLD 2018, quien considera que tanto la TEM multifase o RMN multifase tienen una performance similar. También sugiere varias opciones en pacientes con cirrosis que tienen un nódulo indeterminado, las cuales incluyen imágenes de seguimiento, imágenes con contraste hepatoespecífico, e incluso biopsia de cada nódulo indeterminado.

Como se describe líneas arriba, la AFP no es útil para el “screening” sin embargo tiene más utilidad en el pronóstico. Hay muchos trabajos que estudian el pronóstico del HCC en base al valor de los marcadores; sin embargo, **para fines de estudios posteriores consideramos que será de mucha utilidad usar los CRITERIOS de MORAL** utilizados en el Hospital Presbiterian de New York (Halazun et al., 2017), en donde se determina que el corte para que la **AFP** tenga un valor pronóstico es  $\geq 200$  ng/dl, sumado a otros 2 criterios como son el **tamaño del nódulo > 3 cm** y el índice neutrófilos/linfocitos (**NLR**)  $\geq 5$ , **que en su conjunto establecen el riesgo de recurrencia como bajo, mediano, alto y muy alto**. En nuestro servicio, se está implementando el uso del MORAL desde el año 2018, por lo que se trató de hacer una evaluación retrospectiva evaluando con qué riesgo de recurrencia llegaban al trasplante los pacientes diagnosticados con HCC. Tuvimos 8 casos (20%) de riesgo bajo, 17 casos (42.5%) de riesgo medio, (dentro de los que se encontró una de las

recurrencias quien obituó), 7 casos (17.5%) de riesgo alto, donde se encontró el otro paciente que hizo recurrencia, y sólo un caso (2.5%) con riesgo muy alto, quien a la fecha está por cumplir 3.5 años de sobrevida después de su trasplante.

Sólo 3 casos tuvieron AFP  $\geq$  200 ng/dl y ninguno de ellos fue a la recurrencia, mientras que los dos que si lo hicieron con riesgo medio y alto, presentaron AFP de 16.8 y de 3 ng/dl, respectivamente.

Sin embargo, el estudio MORAL fue diseñado para hacerse prospectivamente con el dosaje de AFP el mismo día del trasplante, cosa que no se dio en todos los casos, y pese a que las variaciones no fueron significativas **NO permite establecer en el presente estudio conclusiones por dicho sesgo** y en consecuencia no fue incluido entre las variables intervinientes

La indicación para realizar el tratamiento locoregional fue principalmente por **“terapia puente” en 13 (32.5%) de los casos con un gran predominio del uso de TACE**, que según los estudios es el que mejores resultados ofrece si lo comparamos con la RFA y el PEI, incluso en comparación a la nueva técnica llamada Radioembolización Arterial o TARE por sus siglas en inglés, tecnología con la que aún no se cuenta en el País (Tamburini, Iñarrairaegui, Frassinetti, & Sangro, 2018), y **en otros 4 (10.0%) casos fue por “downstaging”**, de los cuales 2 fueron TACE, un RFA y un PEI.

De los pacientes a los que se les hizo downstaging para que queden dentro de los Criterios de Milán, el primero tenía 2 nódulos 50 y 30 mm y se le aplicó RFA para ambos obteniendo respuesta completa en el menor y respuesta parcial del 50% en el mayor. El segundo paciente tenía 2 nódulos 45 y 15 mm, siendo sometido a PEI en la lesión menor obteniendo respuesta completa. El tercer paciente contaba con 3 nódulos de 40, 23 y 20 mm, y al ubicarse los dos más pequeños cerca al diafragma se optó por realizarle TACE al más grande de ellos consiguiendo una respuesta parcial con zona de realce arterial menor a 30 mm, lo suficiente para estar dentro de los criterios. El último paciente que se describe, tenía 2 nódulos de 45 y 10 mm, pero manejaba además niveles de AFP que llegaban a los 1500 ng/dl, en este caso también se realiza TACE al nódulo de mayor tamaño, lográndose una respuesta completa y una drástica caída de la AFP a 20 ng/dl, que a la fecha no presenta recurrencia de enfermedad y viene siendo seguido por el Servicio de Trasplante Hepático de forma periódica. Asimismo, se evidenció que luego de cualquiera de las terapias aplicadas,

ninguno hizo “progresión de la enfermedad”. Es bueno recalcar, que el servicio de trasplante hepático del Hospital Almenara trabaja de manera coordinada y muy cercana al servicio de Radiología Intervencionista; con ellos siempre se discuten individualmente los procedimientos locorregionales

Nuestros resultados histopatológicos fueron evaluados por el mismo patólogo, encontrando un **11.54% para HCC bien diferenciado y 87.18% sin invasión microvascular**, por otro lado en un estudio publicado por Piñero et al. 2016 encontraron 87% y 74% respectivamente.

**La presencia de invasión microvascular es un predictor preciso de recurrencia**, por lo que es importante tenerlo siempre en consideración como lo hacen en el Hospital Paul Brousse de París, quienes presentaron un modelo de predicción de recurrencia por invasión microvascular, la cual sólo se diagnostica en la biopsia pre operatoria, con la finalidad de poder predecir la presencia de este y tomar una mejor decisión quirúrgica entre la resección hepática y el trasplante hepático evaluando criterios simples como el tamaño del tumor, AST, NLR, límite del tumor y AFP, dejando de lado en casos seleccionados otros costosos exámenes como la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (análogo de la glucosa, facilitador del isótopo radioactivo Fluor-18 emisor de positrones) o la resonancia magnética ponderada por difusión con contraste hepatoespecífico, o los marcadores genéticos que en los estudios no han tenido resultados importantes (Nitta et al., 2019).

En lo que respecta a sobrevida entre los pacientes que ingresaron a lista de espera (LE) cumpliendo criterios de Milán desde su ingreso frente a aquellos que lo hicieron luego de **cumplir exitosamente nuestro protocolo de “downstaging”** tuvimos 1 fallecido en cada grupo, siendo los motivos meningococemia y sepsis con punto de partida abdominal (hemitransposición porto-cava). (pacientes censurados en el estudio)

De acuerdo con la “United Network for Organ Sharing (UNOS)”, los pacientes con carcinoma hepatocelular bajo los Criterios de Milan que se someten a un trasplante hepático tienen una sobrevida global a los 1, 3 y 5 años de 86%, 72% y

62% respectivamente (Vilchez et al., 2016), siendo al año y los 3 años mayor que en nuestra serie que fue de 74.5% y 68.9% respectivamente; sin embargo, esta no variaría a los 5 años, siendo finalmente mayor la que presenta nuestra serie que fue de 68.9%.

**Mientras tanto, la recurrencia de HCC después del trasplante de hígado** ocurre en unas tasas de recurrencia que van del 6.9 al 35.9% a los 5 años de seguimiento según un meta-análisis hecho por el Centro de Trasplante de Hígado de China (Huang & Lu, 2016), **en nuestra serie encontramos una sobrevida libre de recurrencia (SVLR) de 96.4%**, es decir, una **tasa de recurrencia de apenas 3.6%**, mucho menor a las del estudio en mención.

En cuanto a la estancia hospitalaria, nuestras series mostraron valores muy por debajo de lo reportado en otras series como la de un estudio turco que compara trasplante hepático con resección hepática en HCC en donde se encontró que la estancia hospitalaria promedio fue de 30.9 días y 17.3 días respectivamente para ambos casos, mientras que la estancia promedio que se tuvo en nuestro servicio fue de 13.74 días, menor que el de ambos grupos (Aksoy et al., 2018). En Latinoamérica, es comparable a un estudio de Montevideo Uruguay en el que si bien la estancia en UCI es menor a la nuestra (4 días vs 5.57 días), el promedio de nuestra estancia hospitalaria total es menor a la de ellos, siendo de 13.74 días versus 17 días respectivamente (Olivari et al., 2018).

En lo que respecta a España y América Latina, se tiene un estudio hecho en el Hospital Vall d'Hebron de España (Escartin et al., 2007) donde se presentaron 202 casos de TOH en cirrosis y HCC durante el periodo de 1988 y 2005 cuyo resultado de sobrevida global a los 5 años fue de 65% y de sobrevida libre de recurrencia a los 5 años fue de 58%. En otro estudio colombiano del hospital Pablo Tobon en Medellín (Hoyos et al., 2015), se evaluó entre el periodo 2004 y 2013 unos 54 casos de TOH y HCC de un total de 330 trasplantes hepáticos realizados teniendo como sobrevida global a los 5 años un 73,2% y de sobrevida libre de recurrencia a los 5 años un 81,1%.

**Estos resultados alentadores pueden estar en relación al GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR en los resultados histopatológicos**



**También a la etiología que prima en nuestra serie, (NASH) y a los criterios de exclusión estrictos que utilizamos para la incorporación a lista de espera (criterios de Milan).**

Finalmente, se debe tener en consideración la “recurrencia tardía” (mayor de 5 años), por lo cual es importante el seguimiento como lo recomienda “The Queens Medical Center de Honolulu, EEUU” (Zhang, Kwee, Wong, & States, 2017), donde señalan que un tercio de los pacientes con diagnóstico de HCC recurrente post trasplante hepático experimentó recurrencia tardía, que si bien en el estudio el tamaño de la muestra dificulta la identificación de factores de riesgo significativos, se destaca la importancia del seguimiento a largo plazo y la necesidad de que los biomarcadores identifiquen a los pacientes con riesgo de recurrencias tardías.

## **VI. Conclusiones**

- 1. La información encontrada en el presente estudio se ajusta a la información encontrada en los diferentes centros trasplantadores en el Mundo.**
- 2. Los datos epidemiológicos se asocian a una prevalencia del HCC en la costa del Perú, especialmente en Lima.**
- 3. Los casos de Hepatocarcinoma en nuestro estudio tienen un bajo riesgo de recurrencia en la gran mayoría de casos debido al grado de diferenciación celular (moderadamente diferenciados) y al rigor impuesto en nuestro estudio respecto a los CRITERIOS de MILAN para inclusión en LE.**
- 4. La oportuna indicación, el buen diagnóstico y la buena utilización y evaluación del tratamiento locoregional logró sus objetivos terapéuticos en la mayoría de casos en que se le utilizó como terapia puente y en todos los casos que se utilizó como “downstaging”.**
- 5. Los resultados de Sobrevida Global y Sobrevida Libre de recurrencia son muy buenos en ambos casos, siendo incluso mejores que los resultados descritos en otras series de la bibliografía internacional, por lo que se concluye que el trasplante de hígado en los pacientes del presente estudio con Hepatocarcinoma tiene un buen pronóstico y una escasa recurrencia.**
- 6. Destacar que los buenos resultados mostrados en el presente estudio se deben fundamentalmente al accionar efectivo y eficiente de Médicos, Enfermeras, técnicos y otros profesionales de la salud afines al trasplante de órganos e integrados en el único Departamento de Trasplantes que hay en el país, en donde trasplantamos Riñón, Hígado, Pulmón, Páncreas y córneas**

## **VII. Recomendaciones**

- 1. Continuar trabajando en base a los estándares internacionales del manejo del Hepatocarcinoma.**
- 2. Realizar un nuevo análisis de las características del Hepatocarcinoma en nuestro hospital al tener un aumento de la muestra a través del tiempo.**
- 3. Los hallazgos de los criterios del MORAL deben ser contrastados con un estudio prospectivo de los nuevos pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma.**
- 4. Buscar optimizar el tratamiento locoregional para lograr que el porcentaje de respuesta completa supere al de respuesta parcial, teniendo resultados más acordes a las series internacionales.**
- 5. A partir de este estudio, se recomienda continuar con la línea de investigación desde nuestro Departamento y se pueda tener un espectro más amplio de estudio, incluyendo a los pacientes que son manejados actualmente por el servicio de gastroenterología y oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen para así trasplantar pacientes con HCC en mayor número y manteniendo similares o mejores resultados en cuanto SVG, SVLR y RECURRENCIA TUMORAL.**
- 6. Destacar que los buenos resultados mostrados en el presente estudio se deben fundamentalmente al accionar efectivo y eficiente de Médicos, Enfermeras, técnicos y otros profesionales de la salud afines al trasplante de órganos e integrados en el único Departamento de Trasplantes que hay en el país, en donde trasplantamos Riñón, Hígado, Pulmón, Páncreas y Córneas.**

## VIII. Referencias

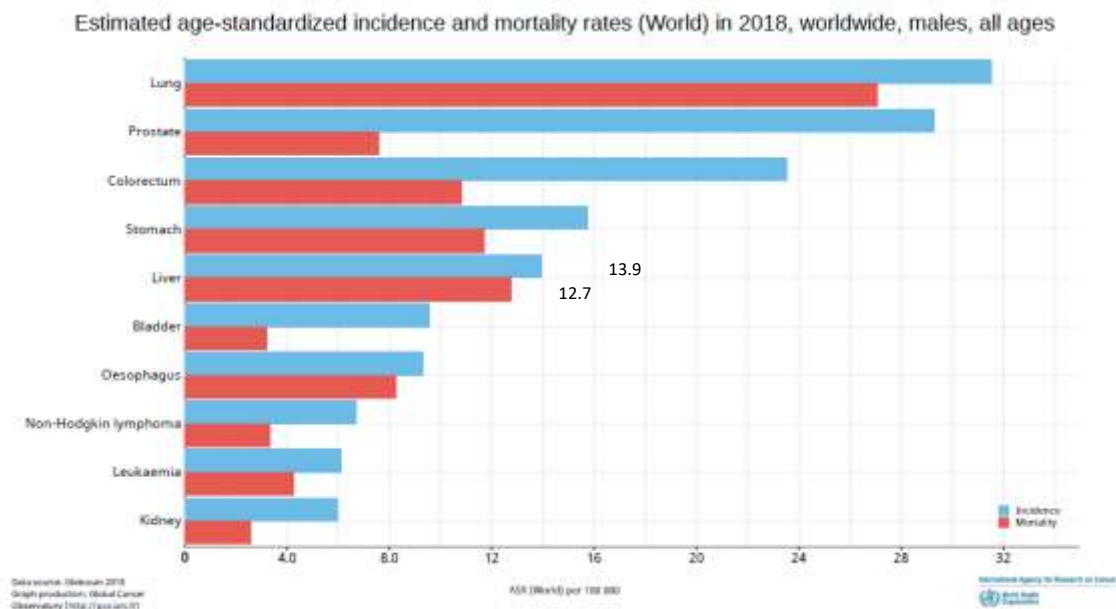
- Aksoy, S. O., Unek, T., Sevinc, A. İ., Arslan, B., Sirin, H., Derici, Z. S., ... Astarcioğlu, İ. (2018). Comparison of Resection and Liver Transplant in Treatment of Hepatocellular Carcinoma, 1–7. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0303>
- Altekruse, S. F., Mcglynn, K. A., & Reichman, M. E. (2009). Hepatocellular Carcinoma Incidence , Mortality , and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1485–1491. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7753>
- Bosch, F. X., Ribes, J., Díaz, M., & Cléries, R. (2004). *Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends. Gastroenterology* (Vol. 127). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.011>
- Bruix, J., Reig, M., & Sherman, M. (2016). Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), 835–853. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
- Bruix, J., & Sherman, M. (2005). AASLD Practice Guideline, Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022; 1-35. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- Bustíos, C., Díaz, J., Vargas, R., & 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*, 29(1), 17–23.
- Chiang, C., Yang, Y., Chen, J., You, S., Yang, H., & Lee, M. (2015). Significant Reduction in End-Stage Liver Diseases Burden Through the National Viral Hepatitis Therapy Program in Taiwan. *Hepatology*, 61(4), 1154–1162. <https://doi.org/10.1002/hep.27630>
- El-Serag, H. B. (2011). Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 365(12), 1118–1127.
- Escartin, A., Sapisochin, G., Bilbao, I., Vilallonga, R., Bueno, J., Castells, L., ... Balsells, J. (2007). Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation, 2310, 2308–2310. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.042>
- Fassio, E., Díaz, S., Santa, C., Reig, M. E., Martínez, Y., Alves, A., ... Pinchuk, L. (2010). Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin América: a prospective, multicenter, international study. *Annals of Hepatology*, 9(1), 63–69.
- Fay, O. H. (1990). Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. *HBV Eradication Strategy in Latin America*, 8, 100–106.
- Freeman, R., Wiesner, R., Edwards, E., & Harper, A. (2004). Results of the First Year of the New Liver Allocation Plan. *Liver Transplantation*, 10(1), 7–15. <https://doi.org/10.1002/lt.20024>
- GLOBOCAN. (2019). *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018* (Vol. 598).

- Guo, Y., Tan, E., Krishnamoorthy, T., Tan, C., Tan, B., Tan, T., ... Goh, B. K. P. (2019). Outcomes of salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: A comparison with primary liver transplant. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 23, 1–7.
- Halazun, K. J., Najjar, A. M., Abdelmessih, R. M., Samstein, B., Griesemer, A. D., Guarrera, J. V., ... Brown, R. S. (2017). Recurrence after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. A New “MORAL” to the Story. *Annals of Surgery*, 265(3), 557–564. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001966>
- Hoyos, S., Escobar, J., Cardona, D., Guzmán, C., Mena, A., Osorio, G., ... 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.
- Hsiao, L., Liu, N., You, S., & Hwang, L. (2015). ABO blood group and the risk of cancer among middle-aged people in Taiwan. *Clinical - Oncology*, 11, 31–36. <https://doi.org/10.1111/ajco.12253>
- Huang, X., & Lu, S. (2016). Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 5521(September). <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236396>
- Iqbal, U., Perumpail, B. J., Akhtar, D., & Kim, D. (2019). The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine*, 6(41), 1–19. <https://doi.org/10.3390/medicines6010041>
- Lencioni, R., & Llovet, J. M. (2010). *Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma* (Vol. 1).
- Liaw, Y., Tai, D., Chu, C., Lin, D., Sheen, I., Chen, T., & Pa, C. C. (1986). Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Type B Hepatitis, A Prospective Study. *Gastroenterology*, 90, 263–267.
- Liu, F., Li, C., Zhu, J., Ren, L., & Qi, X. (2018). ABO blood type and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 0(0), 1. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1500174>
- Llovet, J., Concepción, B., & Bruix, J. (1999). Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease*, 19(3), 329–337.
- Llovet, J. M., Burroughs, A., & Bruix, J. (2003). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 362, 1907–1917.
- Martin, A. P. (2009). Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. *International Journal of Surgery*, 7(4), 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2008.12.041>
- Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., ... 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.
- Méndez, N., Villa, A., Vázquez, G., Ponciano, G., & Uribe, M. (2008). Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Annals of Hepatology*, 7(July), 226–

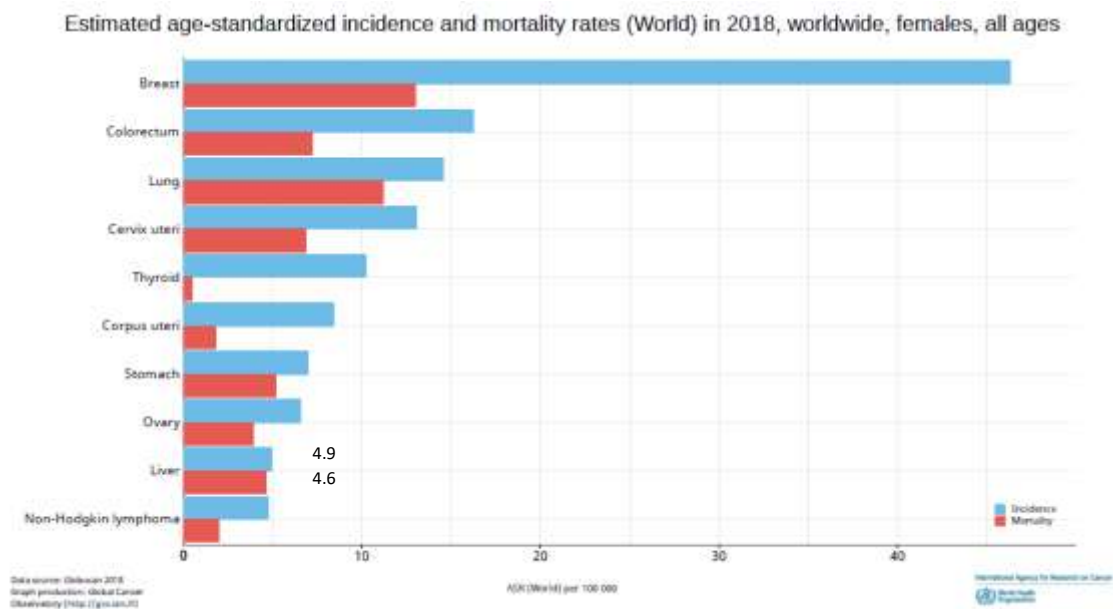
- Mondragón, R., Garduño, A., Hernández, E., Gómez, E., & Ruiz, J. (2005). Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in Mexico. *Hepatogastroenterology*, 52(64), 1159–1162.
- Nault, J.-C. (2014). Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(5), 937–947. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.08.006>
- Nguyen, M. H., Garcia, R. T., Simpson, P. W., Wright, T. L., & Keeffe, E. B. (2002). Racial Differences in Effectiveness of Alpha-Fetoprotein for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus Cirrhosis. *Hepatology*, 36(2), 410–417. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34744>
- Nitta, H., Allard, M.-A., Sebagh, M., Karam, V., Ciaccio, O., Pittau, G., ... Samuel, D. (2019). Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation. *Surgery*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.01.012>
- Olivari, D., Mainardi, V., Rando, K., Rey, G., Menendez, J., Prieto, J., ... Gerona, S. (2018). Risk Factors of Mortality After Liver Transplantation in Uruguay. *Transplantation Proceedings*, 50(2), 499–502. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.12.036>
- Omata, M., Lesmana, L. A., Tateishi, R., Lin, P. C. S., & Yoshida, H. (2010). *Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma*. Tokyo, Japan. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9165-7>
- Paranaguá, D. C., Ono, S. K., & Alvarado, M. V. (2014). Epidemiology of HCC in Brazil : incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of Hepatology*, 13(January 1998), 386–393.
- Pelusi, S., Baselli, G., Pietrelli, A., Dongiovanni, P., Donati, B., Vanette, M., ... Ambrosio, R. D. (2019). Rare Pathogenic Variants Predispose to Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nature*, 9(January), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39998-2>
- Piñeiro, F., Tisis Baña, M., De Ataide, E., Hoyos, S., & Marciano, S. (2016). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver International*, (May), 1–11. <https://doi.org/10.1111/liv.13159>
- Ruiz, E., Sánchez, J., Celis, J., Payet, E., Berrospi, F., Chávez, I., & Young, F. (2007). Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por Hepatocarcinoma. Análisis de 232 Resecciones Consecutivas. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). *Revista de Gastroenterología Del Perú*, 27(3), 223–235.
- Shen, A., Zhang, H., Tang, C., Chen, Y., Wang, Y., Zhang, C., & Wu, Z. (2013). META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW A systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *Gastroenterology and Hepatology*, 28, 793–800. <https://doi.org/10.1111/jgh.12162>

- Sobin, L., & Gospodarowicz, M. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*.
- Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L., & Sangro, B. (2018). Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *OncoTargets and Therapy*, 7315–7321.
- Tateishi, R., Yoshida, H., Matsuyama, Y., Mine, N., Kondo, Y., & Omata, M. (2008). Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int*, 2, 17–30. <https://doi.org/10.1007/s12072-007-9038-x>
- Trasplante, A. De, & De, P. (2000). 10 Años de Trasplante Hepático en el Perú. *Revista de Gastroenterología Del Perú*, (1), 350–356.
- Trevisani, F., Intino, P. E., Morselli-labate, A. M., Mazzella, G., Accogli, E., Caraceni, P., ... Bernardi, M. (2001). Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease : influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology*, 34, 570–575.
- Vilchez, V., Shah, M. B., Daily, M. F., Pena, L., Tzeng, C. D., Davenport, D., ... Maynard, E. (2016). Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma : an analysis of the UNOS database. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 18(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.001>
- Wallace, M. C., Preen, D., Jeffrey, G. P., & Adams, L. A. (2015). The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma : a global perspective. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1028363>
- Xiao, J., Wang, F., Wong, N., He, J., Zhang, R., Sun, R., ... Li, C. (2019). Global Liver Disease Burdens and Research Trends : Analysis from a. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.004>
- Younossi, Z., Koenig, A., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhang, J. A., Kwee, S. A., Wong, L. L., & States, U. (2017). transplantation. *HHS*, (808), 58–66. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2017.05.Late>

## IX. Anexos

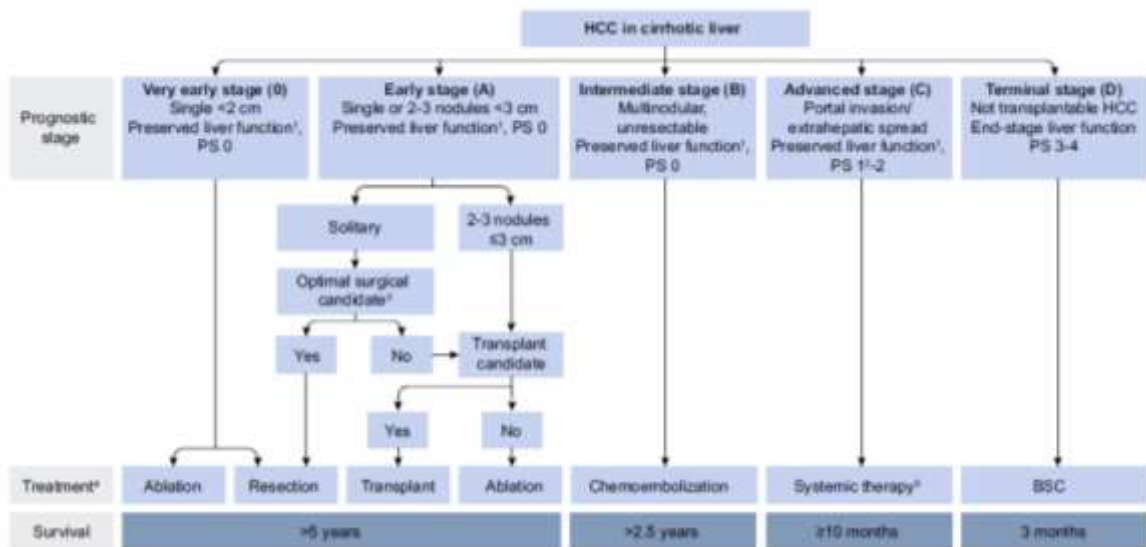


**Figura 1.- Incidencia y Mortalidad del Cáncer en el Mundo en varones (Fuente: The Global Cancer Observatory – GLOBOCAN, January 2019)**



**Figura 2.- Incidencia y Mortalidad del Cáncer en el Mundo en mujeres (Fuente: The Global Cancer Observatory – GLOBOCAN, January 2019)**

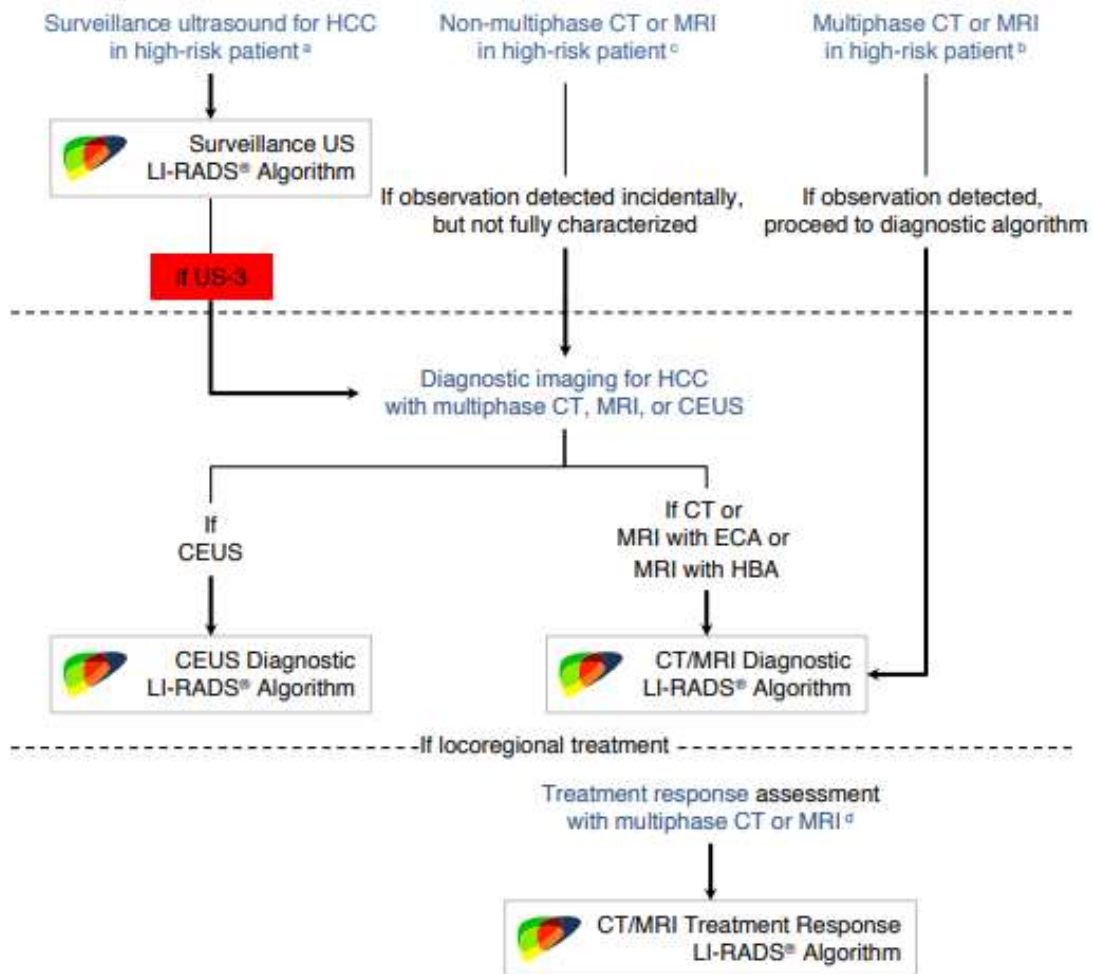




**Figura 3.- Clasificación de “Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC)**

*PS: Physical Status (Escala de Estado Físico, Clasificación TNM-AJCC (M1: Metástasis a distancia, N1: Metástasis regional a Nódulo Linfático))*

## LI-RADS® Algorithms



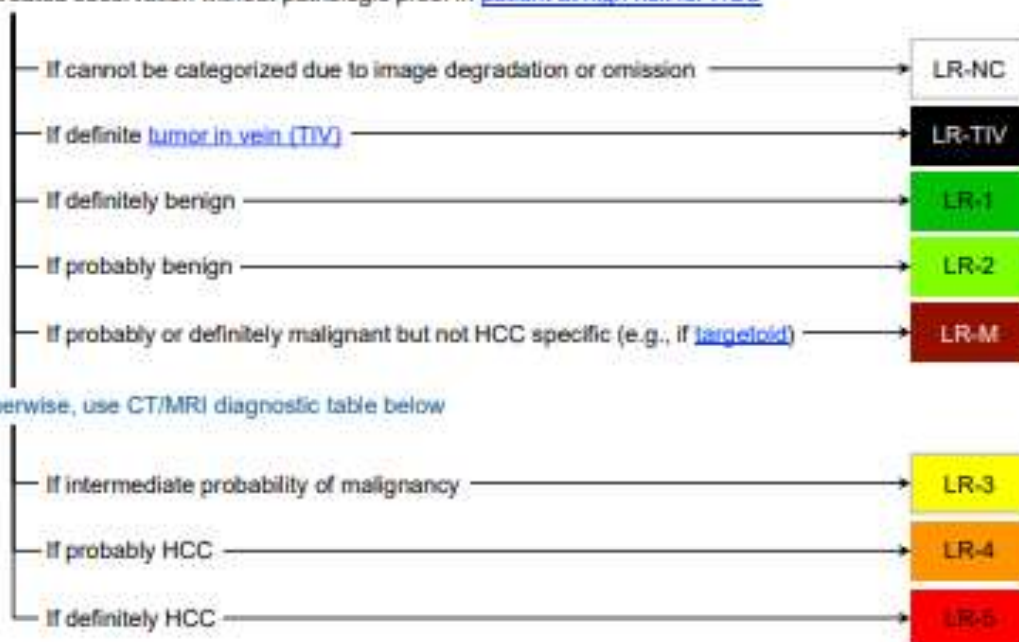
**Figura 4.- Algoritmo de LI-RADS 2018 tomado de la página web de la ACR**

*CEUS-diagnosis: Contrast-enhanced ultrasound, CT: Computerized Tomography, MRI: Magnetic Resonance Imaging*



# CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE

Untreated observation without pathologic proof in patient at high risk for HCC



## CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count additional major features: • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:  
 • LR-4 – if enhancing "capsule"  
 • LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

*If unsure about the presence of any major feature: characterize that feature as absent*

**Figura 5.- Clasificación según el LI-RADS 2018 tomado de la página web de la ACR**

*CT: Computerized Tomography, MRI: Magnetic Resonance Imaging*

**Table 1 Summary of Conclusions of the AASLD-JNCI Guidelines for Trial Design in HCC<sup>9</sup>**

<b>Endpoints:</b> Survival or time to recurrence (phase III), time to progression (phase II)		
<b>Trial strategy:</b> Test drugs in the setting of randomized phase II before moving to phase III		
<b>HCC Classification:</b> BCLC staging system is recommended for selection of target population and stratification		
<b>Assessment of response and TTP:</b> Should follow the AASLD-JNCI amendments, which are summarized in the current article		
<b>Standard of care (control arm) and drugs tested:</b>	<b>Testing Novel Drugs</b>	
<b>HCC Subclass (Standard of Care)</b>	<b>1st Line Treatment</b>	<b>2nd Line Treatment*</b>
BCLC 0 or A—Early stages (resection, transplantation, local ablation)	Adjuvant: drug vs. placebo	—
BCLC B—Intermediate stage (Chemoembolization-TACE)	TACE vs. TACE + drug TACE vs. drug or device <sup>†</sup>	—
BCLC C—Advance stage (Sorafenib)	Sorafenib vs. sorafenib + drug Sorafenib vs. drug <sup>‡</sup>	Drug vs. placebo

\*In case of failure to standard of care.

<sup>†</sup>Head to head comparisons with standard of care are only justified if phase II data are very promising.

BCLC, Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system; TACE, transarterial chemoembolization.

## Figura 6.- Indicaciones para tratamiento no quirúrgico del HCC

**Table 2 Assessment of Target Lesion Response: Conventional RECIST and mRECIST Assessment for HCC Following the AASLD-JNCI Guideline**

<b>RECIST</b>	<b>mRECIST for HCC</b>
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

## Figura 7.- Clasificación nRECIST según la Guía de la AASLD-JNC

