

Trasplante hepático: indicaciones y resultados

Dra. Andrea Boscà Robledo

**Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (València)**



Introducción

- La prevalencia de la enfermedad metastásica en los TNE es muy alta, llegando al 75% de metástasis hepáticas sincrónicas.
- El hígado es el principal órgano diana, siendo el único órgano implicado en hasta un 50-60% de los casos.
- Incidencia en aumento: 50% TNE pancreático y 60-75% intestino delgado con MHTNE.
- 10-25% son resecables con intención curativa (R0).



Introducción

- La causa de muerte se relaciona directamente con la afectación a distancia.
- Factor pronóstico independiente del tumor primario.
- Enfermedad localizada: SG a los 10 años de más del 90%.
- Enfermedad metastásica: SG a los 5 años del 19-38%.

Publicaciones
entorno a la
cirugía resectiva,
debulking y
trasplante
hepático

Difícil demostrar su
eficacia dado la
naturaleza de
estos tumores



Cirugía radical

- La resección quirúrgica ofrece resultados potencialmente curativos y clásicamente es la primera modalidad con mejores supervivencias.
- Rara vez se logra curación, a pesar de R0.
- Tumores recurrentes hasta 70-90% los 2 primeros años.



Trasplante hepático en MTNE

Pros:

- Elimina toda la carga tumoral hepática (enfermedad microscópica, adenopatías)

Contras:

- Inmunosupresión
- Abordaje agresivo no exento de complicaciones.
- Donantes limitados.
- Competencia con otras indicaciones oncológicas.
- Progresión en lista de espera.



Antecedentes de Trasplante Hepático en MTNE

Series heterogéneas con malos resultados de SG y SLE

Transplant Oncology

1997

2006

Autor	Año	n	Pacientes sintomáticos	SG 1 año	SG 5 años	SLE
Le Treut	1997	31	55%	59%	36%	17% 5 años
Lehnert	1998	103	42%	65%	47%	24% 5 años
Roseau	2002	19	90%	90%	80%	21% 5 años
Vilsteren	2006	19	32%	87%	-	77% 1 año

- Terapia de rescate.
- Cirugía del tumor primario y trasplante hepático sincrónica
- Malos resultados
- Selección subóptima

	Criterios de Milán 2007	Criterios ENETS 2012
Grado histológico	G1 o G2 con o sin síndrome carcinoide	TNE bien diferenciado Ki67 ≤ 10%
Tumor primario	Localizado en el páncreas o intestino medio (drenaje portal) extirpado antes del trasplante	Extirpado previo al trasplante
Afectación hepática	< 50% del volumen hepático	< 50% o < 75% en pacientes con síntomas hormonales refractarios
Estabilidad de la enfermedad / Respuesta a terapias	Durante al menos 6 meses antes del trasplante	Durante al menos 6 meses antes del trasplante
Edad *	< 55 años	< 50 años



Criterios UNOS/OPTN

Grado histológico

TNE G1 o G2, Ki67 \leq 20% y $<$ 20 mitosis por 10HPF

Tumor primario

Resección radical del tumor primario (drenaje vía portal)

Afectación hepática

$<$ 50% del volumen hepático

No es necesaria la laparotomía o laparoscopia previa al trasplante.

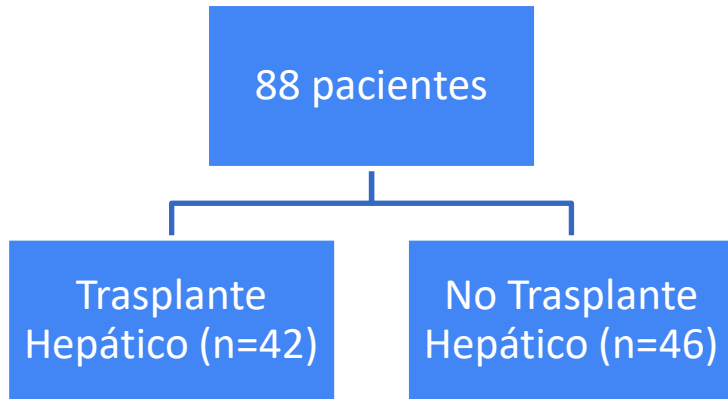
**Estabilidad de la enfermedad /
Respuesta a terapias**

- Durante al menos 6 meses antes del trasplante.
- Actualizaciones en lista de espera cada 3 meses.
- Exclusión definitiva si metástasis en otros órganos sólidos extrahepáticos
- Metástasis ganglionares tratadas y negativas en estudios funcionales, podrían incluirse de nuevo, esperando 6 meses sin progresión.



The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors

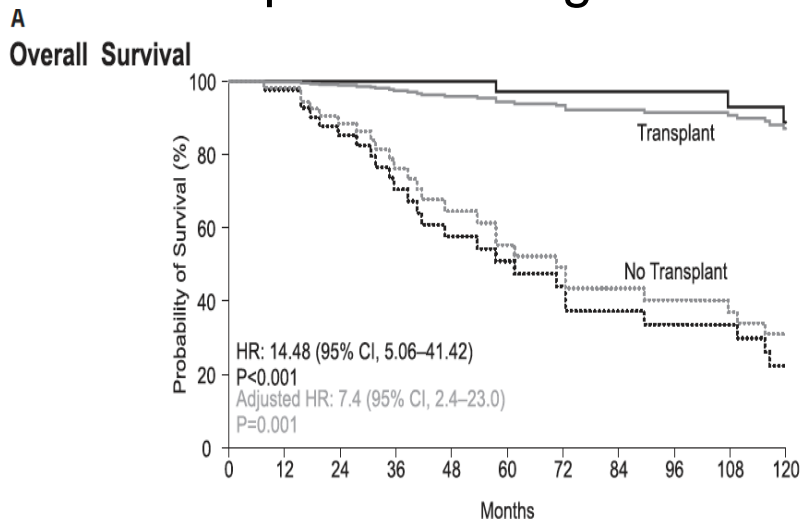
Mazzaferro V. Am J Transplant. 2016.



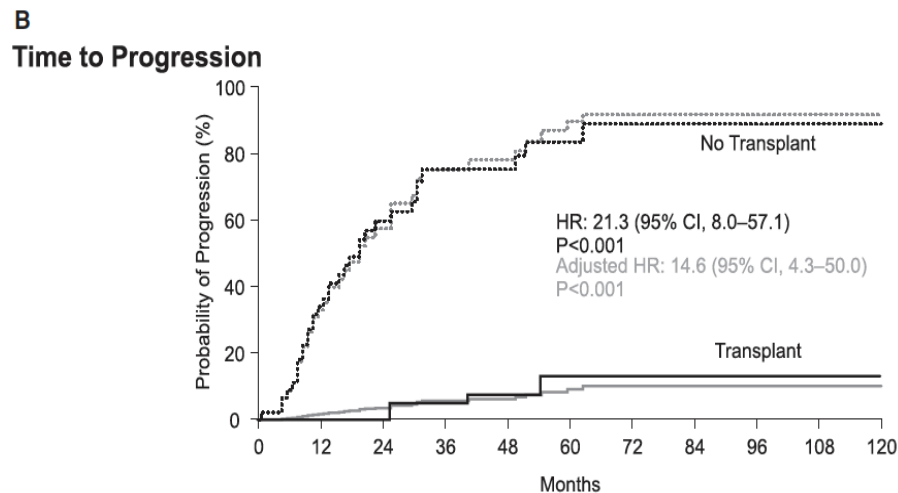
- Sin diferencias entre grupos:
 - Localización del tumor primario
 - N y M sincrónicas o metacrónicas
 - Cromogranina
 - QT perioperatoria
 - Carga tumoral hepática
- Diferencias entre grupos:
 - TH: más jóvenes, más TACE, más G1.
 - No TH: más ASS, más T3, G1-2-3
- PSM: edad, año del diagnóstico, T, cromogranina



Supervivencia general



Probabilidad de progresión



Mediana seguimiento 122 meses (53–207)

	Trasplante Hepático	No Trasplante Hepático
Supervivencia general a los 5 años - 10 años	97,2% - 88,8%	50,9% - 22,4%
Progresión de enfermedad a los 5 -10 años	13,1% - 13,1%	83,5% - 89%

Controversy Over Liver Transplantation or Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis

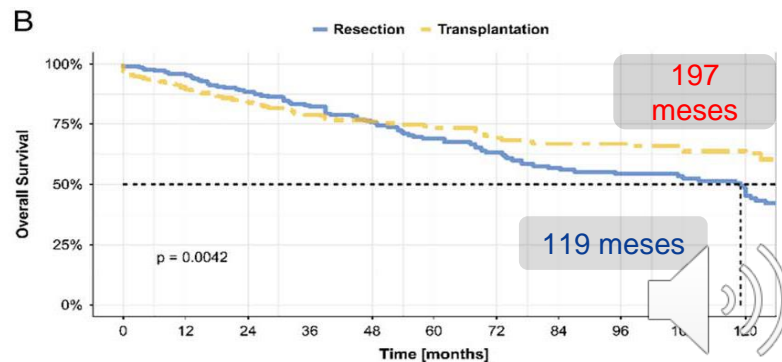
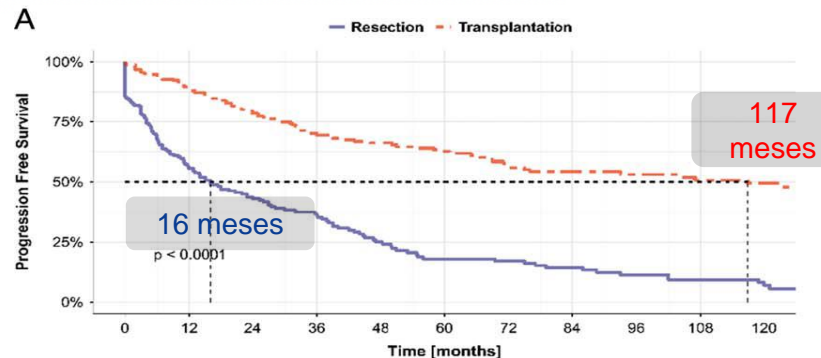
Tumor Biology Cuts the Deal

- 15 centro de alto volumen (1988-2021).
- n= 225 TH / n= 230 Resección hepática
- Criterios variables según centros
- TH: más jóvenes, más G1 y más carga hepática (lesiones más pequeñas pero más número).
- Resección hepática: más R1 y R2.

Factores de mal pronóstico

- TH: G2 y no cumplir Criterios de Milán.
- Resección hepática: G3.

¿ Ki 67 ?



Controversy Over Liver Transplantation or Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis

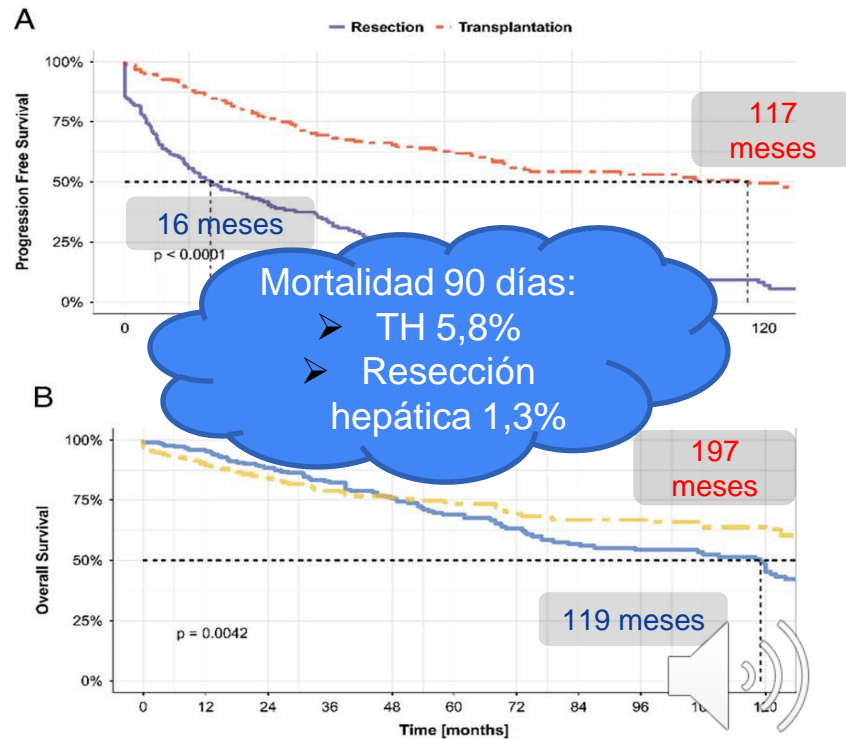
Tumor Biology Cuts the Deal

- 15 centro de alto volumen (1988-2021).
- n= 225 TH / n= 230 Resección hepática
- Criterios variables según centros
- TH: más jóvenes, más G1 y más carga hepática (lesiones más pequeñas pero más número).
- Resección hepática: más R1 y R2.

Factores de mal pronóstico

- TH: G2 y no cumplir Criterios de Milán.
- Resección hepática: G3.

¿ Ki 67 ?

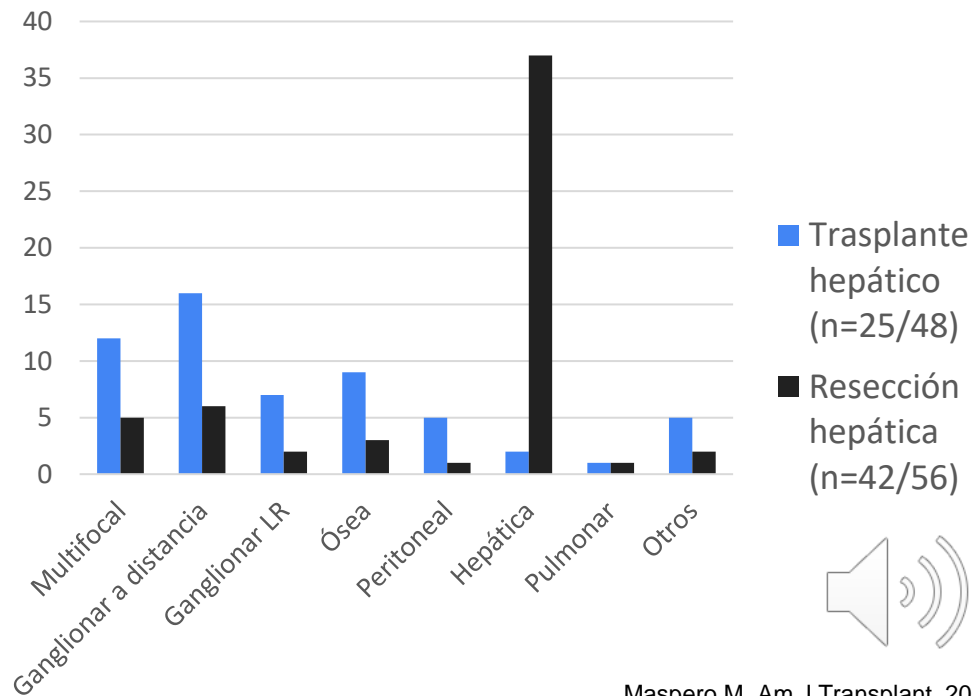


Long-term outcomes of resection versus transplantation for neuroendocrine liver metastases meeting the Milan criteria

- Centro de alto volumen (1984-2019).
- n= 48 TH / n= 56 Resección hepática
- Todos dentro de Criterios de Milan

	Liver transplantation (n = 48)	Liver resection (n = 56)	p value
Median follow-up (months)	158 (131-184)	126 (104-147)	.538
Overall survival rate	39/48	35/56	
Cancer-related death	3/9	17/19	
Overall recurrence rate	25/48	42/56	
Time between liver surgery and recurrence (months)	78 (13-204)	24 (2-119)	<.001

Patrones de recurrencia



Resultados Experiencia española

- 26 centros acreditados para Trasplante Hepático
- 12 centros
- Serie retrospectiva (1995-2024)
- n = 88



Características de los donantes

Edad	Sexo	IMC
51.75 años (35.01- 62.60)	57,95% Hombres 42,05% Mujeres	24.98 Kg/m ² (22.86 - 26.89)

Causa de muerte	Tipo de donante
<ul style="list-style-type: none">➤ ACV 57,47 %➤ TCE 27,59 %➤ Anoxia 6,90 %➤ Otras causas 8,05%	<ul style="list-style-type: none">➤ Muerte encefálica 89,77%➤ Asistolia 9,09%➤ Donante vivo 1,14%

Características de los receptores

Edad	Sexo	IMC
50,56 años (42,71-56,18)	62,50% Hombres 37,50% Mujeres	24,86 (22,75- 27,70)

Comorbilidades

- HTA 20,45%
- DM 15,91%
- Dislipemia 7,95%
- Tabaquismo activo 16,28%; Ex tabaquismo 20,93%
- Alcoholismo severo 5,75%; Alcoholismo social 16,09%



Mediana
Rango intercuartílico
Porcentaje

Características del tumor primario

Localización	Funcionalidad
48 Páncreas	18 (37,50%): <ul style="list-style-type: none"> ➤ 8 insulinomas ➤ 3 carcinoide ➤ 2 gastrinomas ➤ 2 glucagonomas ➤ 2 somatostatatomas ➤ 1 vipoma
23 Intestino delgado	5 (21,74%): <ul style="list-style-type: none"> ➤ 5 carcinoides
5 Colon-recto	-

Localización	Funcionalidad
5 Pulmón	5 (100%): <ul style="list-style-type: none"> ➤ 5 carcinoides
4 Desconocido	1 (25%) <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 carcinoide
1 Duodeno	-
1 Estómago	1 (25%) <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 carcinoide
1 Apéndice	-

30 tumores funcionantes
34,09%



Características del tumor primario

➤ Tiempo entre diagnóstico y cirugía: 1,41 meses (0,43- 2,73).

Adenopatías resecadas	Adenopatías positivas	Grado de diferenciación	Borde de resección
35 sin informar (39,77%)	28 sin informar (31,82%)	36 sin informar (40,91%)	16 sin informar (18,18%)
Mediana 14 (7-19)	Mediana 2 (1-5)	<ul style="list-style-type: none"> - 31 G1 (35,23%) - 17 G2 (19,32%) - 4 G3 (4,55%) 	<ul style="list-style-type: none"> - 66 R0 (75%) - 5 R1 (5,68%) - 1 R2 (1,14%)



Características de las metástasis hepáticas

Sincrónicas	63 (71,59%)	-
Metacrónicas	21 (23,86%)	34,04meses (16-48,72)
Sin primario	4 (4,55%)	-

- Tiempo entre cirugía del tumor primario y el trasplante: 18,83 meses (10,32-52,402)
- Intento de resección: 18 (20,45%).
- Número de lesiones: incontables (57,47 %). Mediana 16 (9-17) lesiones.
- Invasión vascular 14,77%
- Invasión linfática 17,05%
- Invasión neural 4,55%



Complicaciones postrasplante hepático

9 Disfunciones primarias

4 Fallos primarios

11 Rechazos

10 Retrasplante

11 Trombosis arteriales

18 Complicaciones biliares:

- 10 Estenosis biliar
- 7 Fístula biliar
- 1 Colangitis aguda

Estancia en Unidad de Críticos
3 (2-5) días

Estancia Hospitalización
14 (11-20) días



Recidiva postrasplante

	ASS	Cirugía	PRRT	Terapias dirigidas
16 múltiples (32%)	14	1	7	9
15 ganglionares (30%)	11	4	3	4
10 óseas (20%)	8	-	4	5
3 peritoneales (6%)	3	1	-	1
2 hepáticas (4%)	1	-	1	-
2 pancreáticas (4%)	1	1	-	-
1 esplénica (2%)	1	1	-	-
1 ovárica (2%)	1	1	1	1
50 recidivas (56,82%)	40 (80%)	9 (18%)	16 (32%)	20 (40%)



Recidiva postrasplante

	Curados	Enfermedad estable	Enfermedad en progresión		
16 múltiples	-	4	12	Exitus →	10
15 ganglionares	2	6	7	→	6
10 óseas	-	2	8	→	7
3 peritoneales	1	1	1	→	
2 hepáticas	-	-	2	→	2
2 pancreáticas	-	2	-		
1 esplénica	-	-	1		
1 ovárica	-	1	-		
50 recidivas (56,82%)	3 (6%)	16 (32%)	31 (62%)	→	25 (50% de recidivados)



Resultados supervivencia

- 44 exitus:
 - 25 TNE avanzado
 - 19 Otras causas
 - 5 postrasplante inmediato
 - 5 Sepsis
 - 3 Trombosis arteria hepática
 - 1 Shock cardiogénico
 - 1 Enfermedad linfoproliferativa
 - 1 Insuficiencia renal
 - 1 Trombolifia
 - 2 No disponible

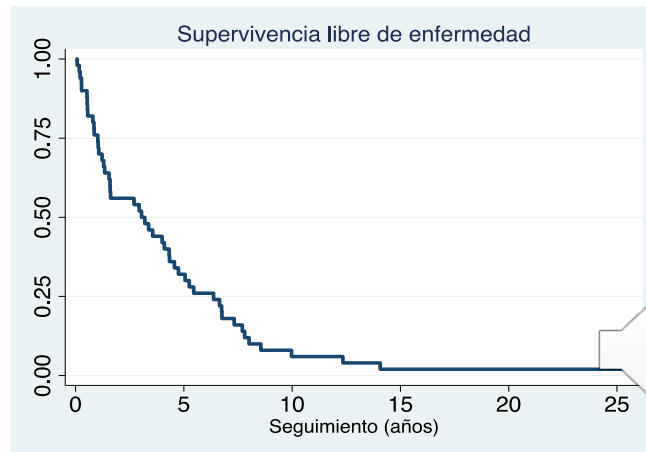
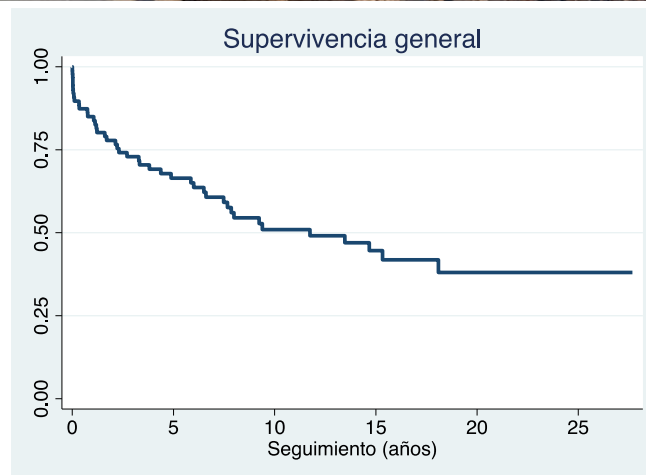
Supervivencia general 50 %
Seguimiento 6,50 años (1,69-13,49)



Resultados supervivencia

Supervivencia 1 año	85,23%
Supervivencia 3 años	72,73%
Supervivencia 5 años	65,91%
Supervivencia 10 años	54.55%

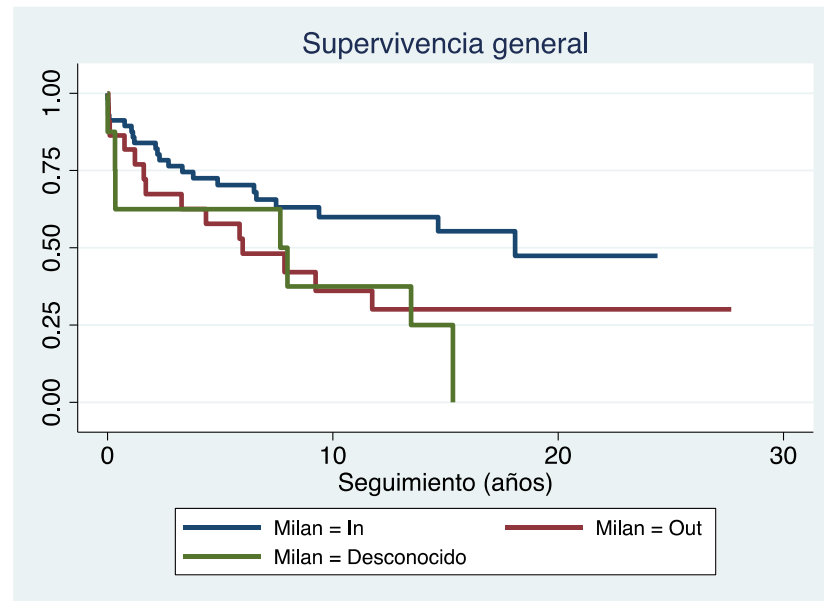
SLE 1 año	70,45%
SLE 3 años	51,14%
SLE 5 años	35,23%
SLE 10 años	13,64%



¿ Se han seguido los criterios de Trasplante para MHTNE?

- Criterios de Milan (2007): 41 TH antes

	Exitus
Milan IN (n=58)	22 (39,29%)
Milan OUT (n=22)	14 (63,64%)
Desconocido (n=8)	7 (87,50%)

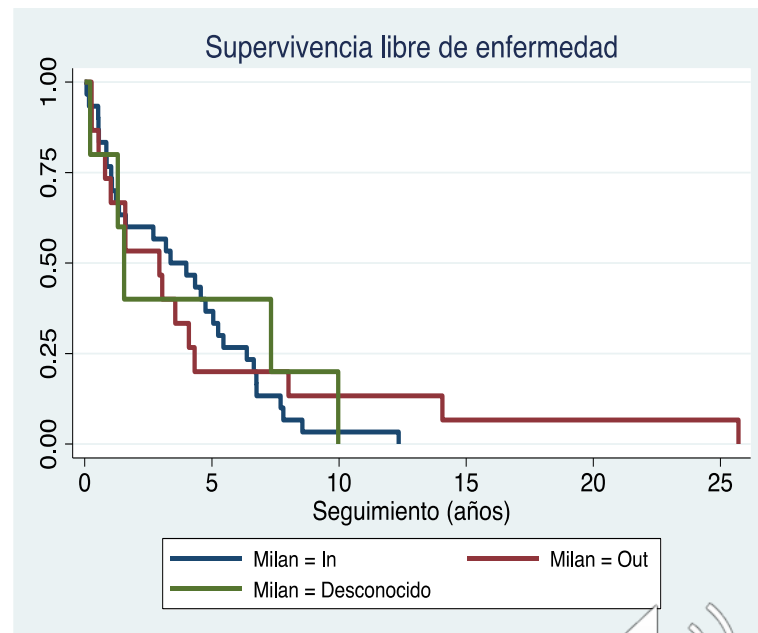


	Supervivencia 1 año	Supervivencia 3 año	Supervivencia 5 año	Supervivencia 10 año
Milan IN	89,66%	77,59%	70,69%	63,79%
Milan OUT	81,82%	68,18%	59,09%	40,91%
Desconocido	62,50%	50,00%	50,00%	25,00%

¿ Se han seguido los criterios de Trasplante para MHTNE?

SLE: 37,45 meses (12.29 - 76.48)

	Recidivas	SLE (meses)
Milan IN (n=58)	30 (51,72%)	44,22 (12,48-76,48)
Milan OUT (n=22)	15 (68,18%)	35,22 (9,59-51,84)
Desconocido (n=8)	5 (62,50%)	18,56 (15,57-87,88)



Conclusiones

- La correcta selección de los candidatos es fundamental para tener buenos resultados: cirugía radical del primario, informes AP completos, estudios funcionales actualizados, riesgo quirúrgico-comorbilidades.
- Pocos casos van a poder beneficiarse del trasplante, tanto en supervivencia como en tiempo libre de enfermedad (1-2 candidatos/año en España).
- Se desconoce el papel de los tratamientos locorregionales, PRRT y las terapias dirigidas como tratamiento puente al trasplante hepático (“downstaging”).
- Se desconoce cuál es la mejor terapia de inmunosupresión.



Muchas gracias



GENERALITAT VALENCIANA
HOSPITAL LA FE
UNIVERSITARI I POLITÈCNIC

