

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatocarcinoma

“Expansión de criterios para trasplante
hepático. Papel actual del down-staging”

José Luis Lledó

Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, CIBERehd,
Madrid

AGENDA

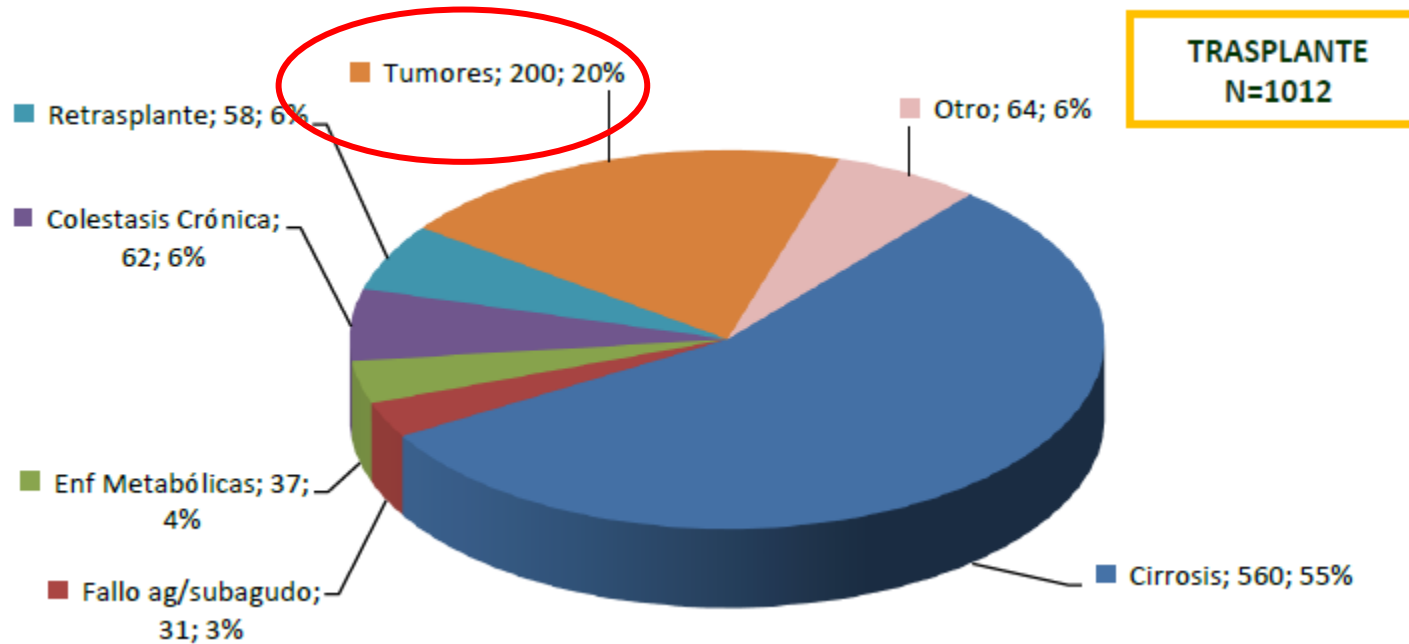
- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

AGENDA

- **Introducción**
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

CHC, una indicación frecuente de TH

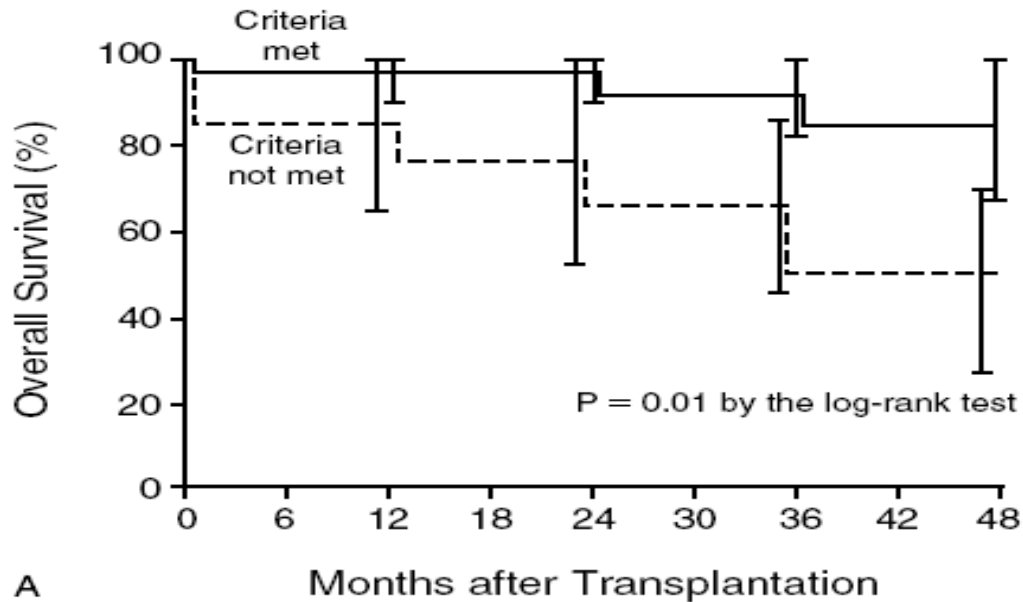


INTRODUCCIÓN

Trasplante hepático ¿el mejor tratamiento del CHC?

- En teoría, el TH es el mejor tratamiento para el paciente con CHC.
- El TH ofrece la posibilidad de curar el tumor y la cirrosis de base, eliminando el riesgo de desarrollar nuevos tumores.
- En casos seleccionados, los resultados del TH en pacientes con CHC son buenos con tasas de supervivencia a los 5 años de > 70%.

Criterios de Milán



Tumor único $\leq 5\text{cm}$ de diámetro
No más de 3 tumores $\leq 3\text{cm}$ de diámetro
No invasión vascular, no extensión estrahepática
GOLD STANDARD para inclusión en LE

AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

Aumento del número de donantes

- Donante vivo
- Donantes no ideales o con criterios extendidos:
 - Donantes infectados por VHB o VHC.
 - Donantes con mayor riesgo de transmisión del VHB, VHC y HIV (ADVP, que han estado en prisión o sexo con pareja de alto riesgo en el último año).
 - Donantes con antecedentes de cáncer (sólo si este es de baja agresividad).
 - Donantes con hígados esteatósicos.
 - Donantes de edad avanzada, sobre todo si el receptor es VHC+.
 - Donación en asistolía.
 - Trasplante dominó.
 - Trasplante split.

AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

Tratamiento neoadyuvante en lista de espera

- Hasta 30% excluidos de la lista de espera por progresión tumoral.
- La recurrencia del CHC tras el trasplante en pacientes no tratados es de al menos el 10-15%.
- No estudios prospectivos bien diseñados. Sólo series de casos retrospectivos con pocos pacientes.
- En base a estos estudios las guías clínicas recomiendan tratamientos neoadyuvantes si la lista de espera > 6 meses.

Tratamiento neoadyuvante en lista de espera

- Termoablación con radiofrecuencia o microondas
- Quimioembolización tumoral.
- Resección quirúrgica.
- Inyección percutánea de etanol.
- Otros (SBRT, TARE..)

AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.**
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

Resultados del TH fuera de los Criterios de Milan

Original author (year), abbreviation	Criteria	Reported 5-year patient survival (no. patients)
Mazzaferro (1996), Milan	1 HCC \leq 5 cm or \leq 3 HCC \leq 3 cm	85%* (35)
Yao (2001), UCSF	1 HCC \leq 6.5 cm or \leq 3 HCC \leq 4.5 cm with cumulated diameter \leq 8 cm	Milan: 72% (46) EC: 73% (14)
Herrero (2001), CUN	1 HCC \leq 6 cm or \leq 3 HCC \leq 5 cm	Milan: 70% (59) EC: 73% (26)
Yao (2007), UCSF	Same as Yao (2001)	Milan: 80%† (130) EC: 82%† (38)
Onaca (2007), Dallas	1 HCC \leq 6 cm or \leq 4 HCC \leq 5 cm	Milan: 62%† (628) EC: NA (130)
Kwon (2007), Seoul	HCC \leq 5 cm without # restriction and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 80% (99) EC: NA
Sugawara (2007), Tokyo	\leq 5 HCC \leq 5 cm	Milan: 94%‡ (68) EC: NA (4)
Takada (2007), Ito (2007), Kyoto	\leq 10 HCC \leq 5 cm	Milan: 73% (74) EC: NA (33)
Zheng (2008), Hangzhou	Total tumor diameter \leq 8 cm or HCC grade I or II and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 76% (152) EC: NA (22)
Lee (2008), Asan	\leq 6 HCC \leq 5 cm	Milan: 78.3% (72) EC: NA (26)
Silva (2008), Valencia	\leq 3 HCC \leq 5 cm with cumulated diameter \leq 10 cm	Milan: 62% (231) EC: NA (26)
Toso (2008), TTV	TTV \leq 115 cm ³	Milan: 78% (157) EC: 72% (94)
Mazzaferro (2009), Up-to-seven	Number + maximum size of HCC = 7	Milan: 73% (444) EC: 71% (283)
Toso (2009), TTV/AFP	TTV \leq 115 cm ³ and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 71%‡ (6268) EC: 65%‡ (169)

*Four-year survival; †recurrence-free survival; ‡3-year survival.

EC, beyond Milan and within expanded criteria; TTV, total tumor volume; AFP, alpha fetoprotein; NA, not available.

Mazzaferro V et al. NEJM 1996, Yao F et al. Hepatology. 2001, Onaca N et al. Liver Transpl. 2007, Lee S et al. Liver Transpl. 2008, Toso C. et al. Liver Transpl. 2008, Herrero JI et al. Liver Transpl. 2008, Yao F et al. Am J Transplant 2007, Kwon CH et al. Dig Dis 2007, Sugawara Y et al. Dig Dis 2007, Takada Y et al. Dig Dis 2007, Zheng SS et al. Transplantation 2008, Silva M et al. Liver Transpl 2008, Mazzaferro V et al. Lancet Oncol 2009, Toso C et al. Hepatology 2009.

Resultados del TH fuera de los Criterios de Milan

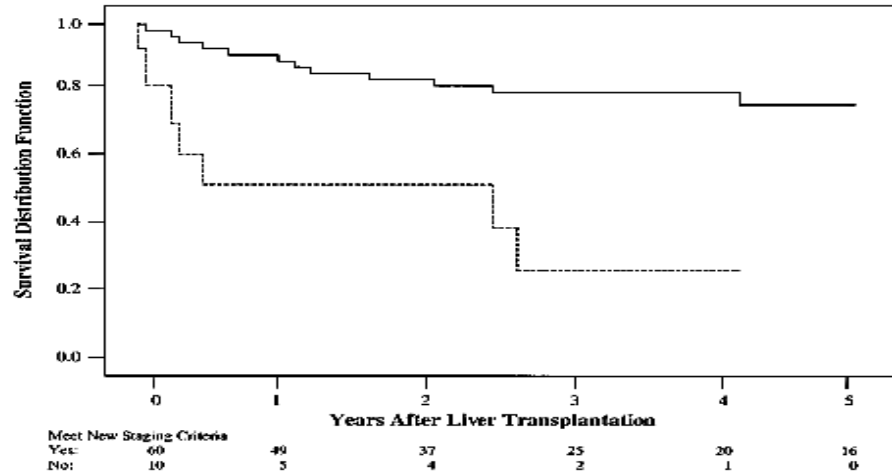
Original author (year), abbreviation	Criteria	Reported 5-year patient survival (no. patients)
Mazzaferro (1996), Milan	1 HCC \leq 5 cm or \leq 3 HCC \leq 3 cm	85%* (35)
Yao (2001), UCSF	1 HCC \leq 6.5 cm or \leq 3 HCC \leq 4.5 cm with cumulated diameter \leq 8 cm	Milan: 72% (46) EC: 73% (14)
Herrero (2001), CUN	1 HCC \leq 6 cm or \leq 3 HCC \leq 5 cm	Milan: 70% (59) EC: 73% (26)
Yao (2007), UCSF	Same as Yao (2001)	Milan: 80%† (130) EC: 82%† (38)
Onaca (2007), Dallas	1 HCC \leq 6 cm or \leq 4 HCC \leq 5 cm	Milan: 62%† (628) EC: NA (130)
Kwon (2007), Seoul	HCC \leq 5 cm without # restriction and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 80% (99) EC: NA
Sugawara (2007), Tokyo	\leq 5 HCC \leq 5 cm	Milan: 94%‡ (68) EC: NA (4)
Takada (2007), Ito (2007), Kyoto	\leq 10 HCC \leq 5 cm	Milan: 73% (74) EC: NA (33)
Zheng (2008), Hangzhou	Total tumor diameter \leq 8 cm or HCC grade I or II and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 76% (152) EC: NA (22)
Lee (2008), Asan	\leq 6 HCC \leq 5 cm	Milan: 78.3% (72) EC: NA (26)
Silva (2008), Valencia	\leq 3 HCC \leq 5 cm with cumulated diameter \leq 10 cm	Milan: 62% (231) EC: NA (26)
Toso (2008), TTV	TTV \leq 115 cm ³	Milan: 78% (157) EC: 72% (94)
Mazzaferro (2009), Up-to-seven	Number + maximum size of HCC = 7	Milan: 73% (444) EC: 71% (283)
Toso (2009), TTV/AFP	TTV \leq 115 cm ³ and AFP \leq 400 ng/ml	Milan: 71%‡ (6268) EC: 65%† (169)

*Four-year survival; †recurrence-free survival; ‡3-year survival.

EC, beyond Milan and within expanded criteria; TTV, total tumor volume; AFP, alpha fetoprotein; NA, not available.

Mazzaferro V et al. NEJM 1996, Yao F et al. Hepatology. 2001, Onaca N et al. Liver Transpl. 2007, Lee S et al. Liver Transpl. 2008, Toso C. et al. Liver Transpl. 2008, Herrero JI et al. Liver Transpl. 2008, Yao F et al. Am J Transplant 2007, Kwon CH et al. Dig Dis 2007, Sugawara Y et al. Dig Dis 2007, Takada Y et al. Dig Dis 2007, Zheng SS et al. Transplantation 2008, Silva M et al. Liver Transpl 2008, Mazzaferro V et al. Lancet Oncol 2009, Toso C et al. Hepatology 2009.

Criteria expanded (UCSF)



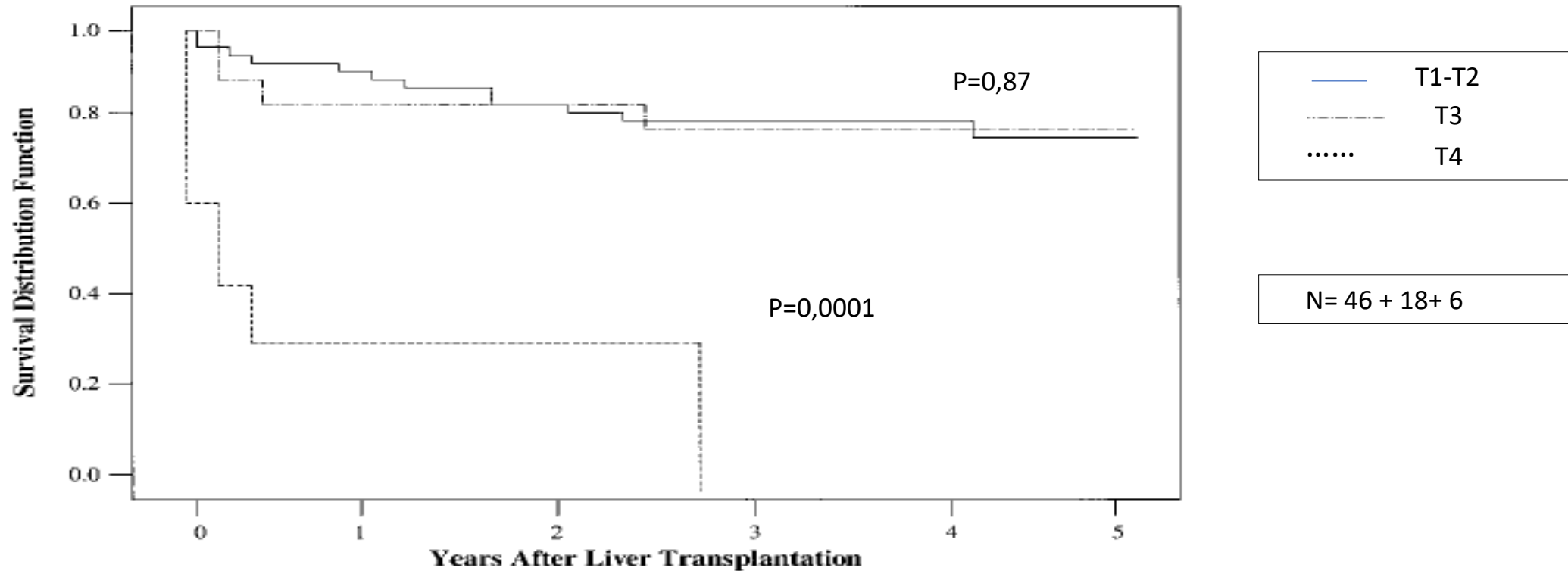
Tumor único $\leq 6,5$ cm

≤ 3 nódulos $\leq 4,5$ cm

Tamaño tumoral total ≤ 8 cm

No invasión vascular. No extensión extrahepática.

Criteria expandidos (UCSF)



Understaging en criterios expandidos (UCSF)

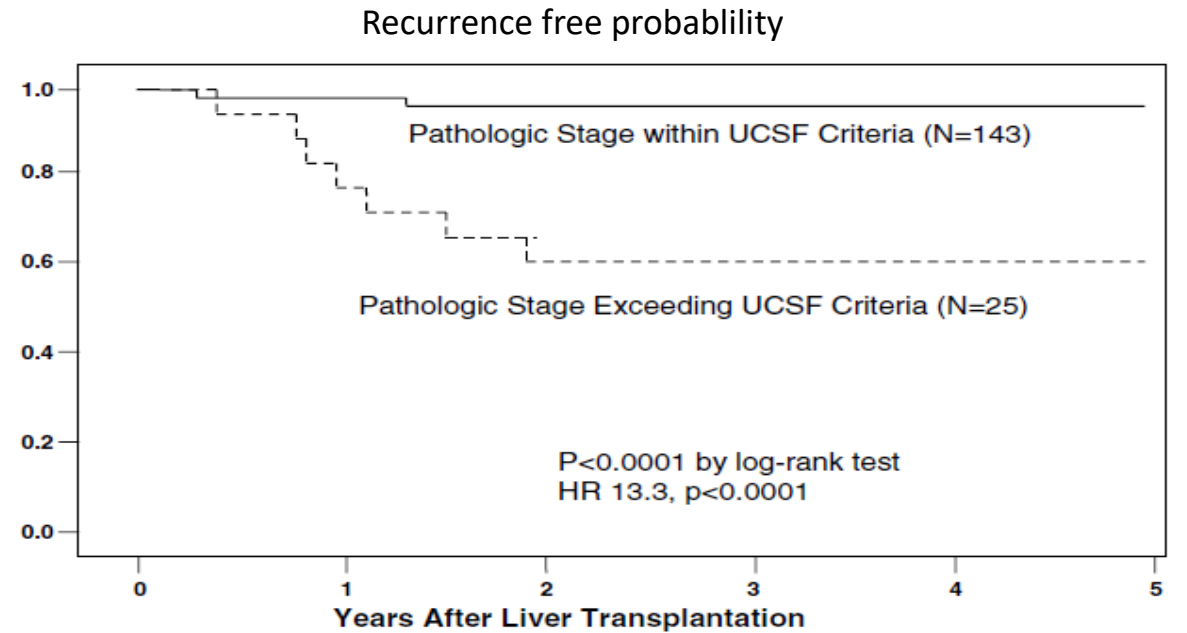
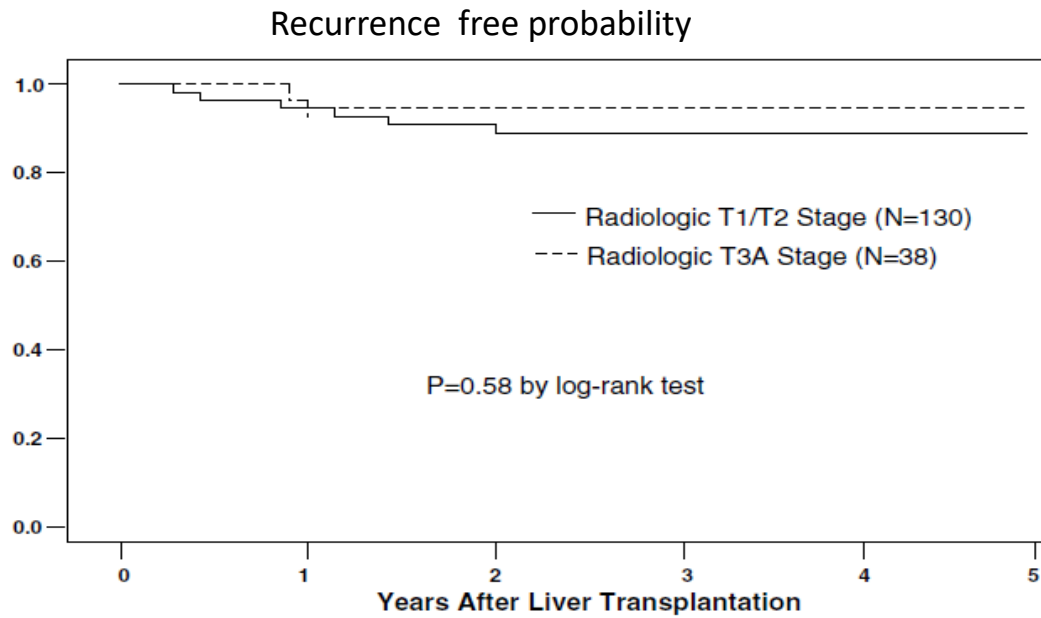
Table 4: Histopathologic tumor characteristics in the liver explant

Pathologic tumor stage	No. of patients (N = 168)	No. with recurrence
T1	11 (6.5%)	0
T2	103 (61.3%)	3 (2.9%)
T3A	29 (17.3%)	1 (3.4%)
T3B	8 (4.8%)	4 (50%)
T4A	12 (7.1%)	1 (8.3%)
T4B	4 (2.4%)	2 (50%)
N1 ¹	1 (0.6%)	1 (100%)
Histologic grade ²	# of patients (N = 124)	# with recurrence
Well-differentiated (grade 1)	52 (41.9%)	0
Moderately differentiated (grade 2)	58 (46.8%)	8 (13.8%)
Poorly differentiated (grade 3)	14 (11.3%)	3 (21.4%)
Vascular invasion ³	# of patients (N = 168)	# with recurrence
Micro-vascular	14 (8.3%)	5 (35.7%)
Macro-vascular	4 (2.4%)	2 (50%)
No	150 (89.3%)	5 (3.3%)

Table 6: Tumor under-staging by preoperative imaging studies

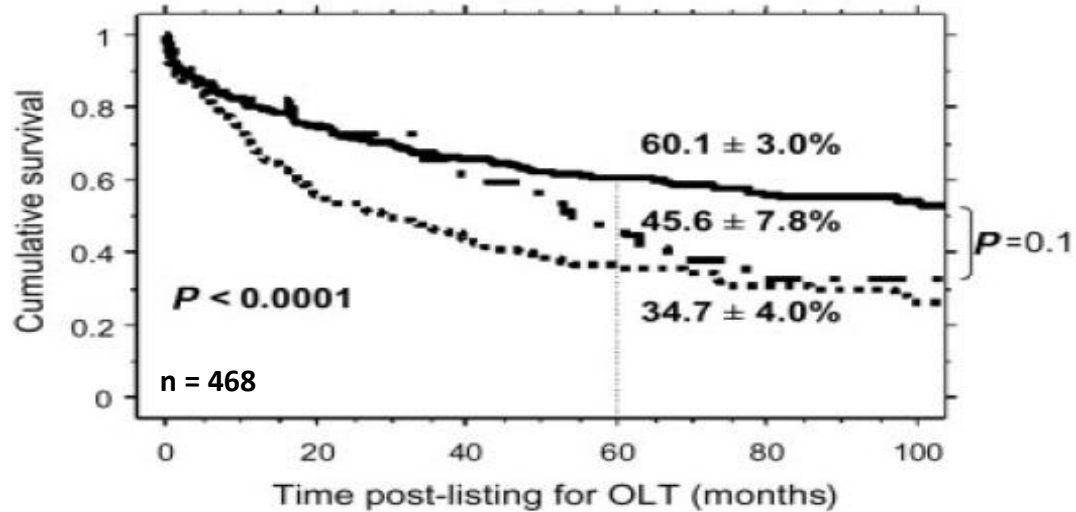
Pretransplant tumor stage	No. with under- staging ¹	No. with recurrence
T2 (N = 122)	24 (19.7%)	6 (25%)
	T3A = 10	1
	T3B = 4	2
	T4A = 7	0
	T4B = 2	2
	N1 = 1	1
T3A (N = 38) ²	11 (28.9%)	2 (18.2%)
	T3B = 4	1
	T4A = 5	1
	T4B = 2	0

Criteria expandidos (UCSF)



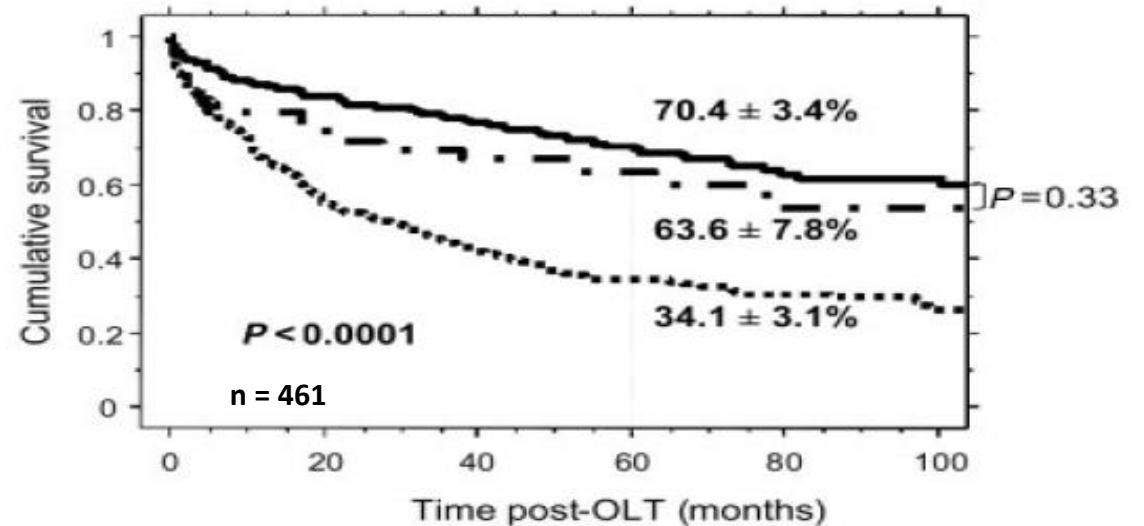
Validación externa criterios expandidos (UCSF)

Evaluación pre-TH



- Milan+ (n = 279)
- - - UCSF+ but Milan- (n = 44)
- UCSF- and Milan- (n = 145)

Análisis del explante



- Milan+ (n = 184)
- - - UCSF+ but Milan- (n = 39)
- UCSF- and Milan- (n = 238)

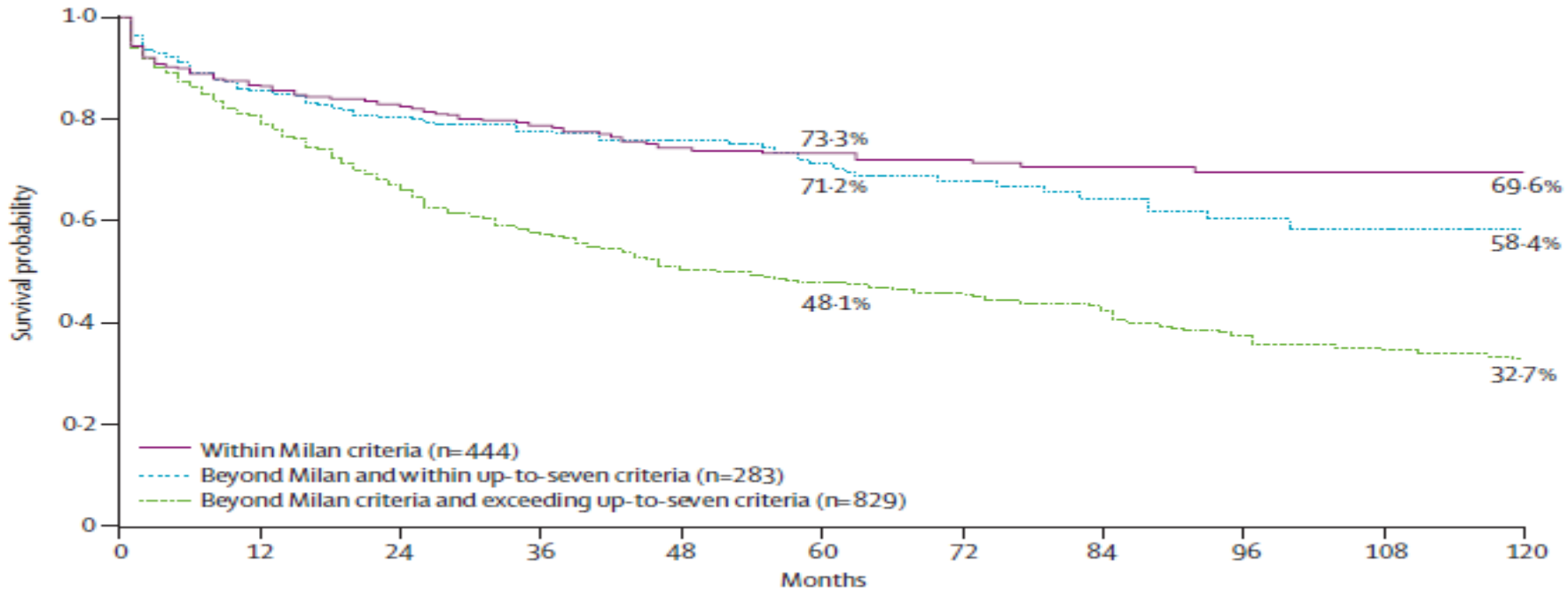
Criterios expandidos (Up to seven)

Tamaño del nódulo de mayor tamaño (cm) + nº de nódulos <7

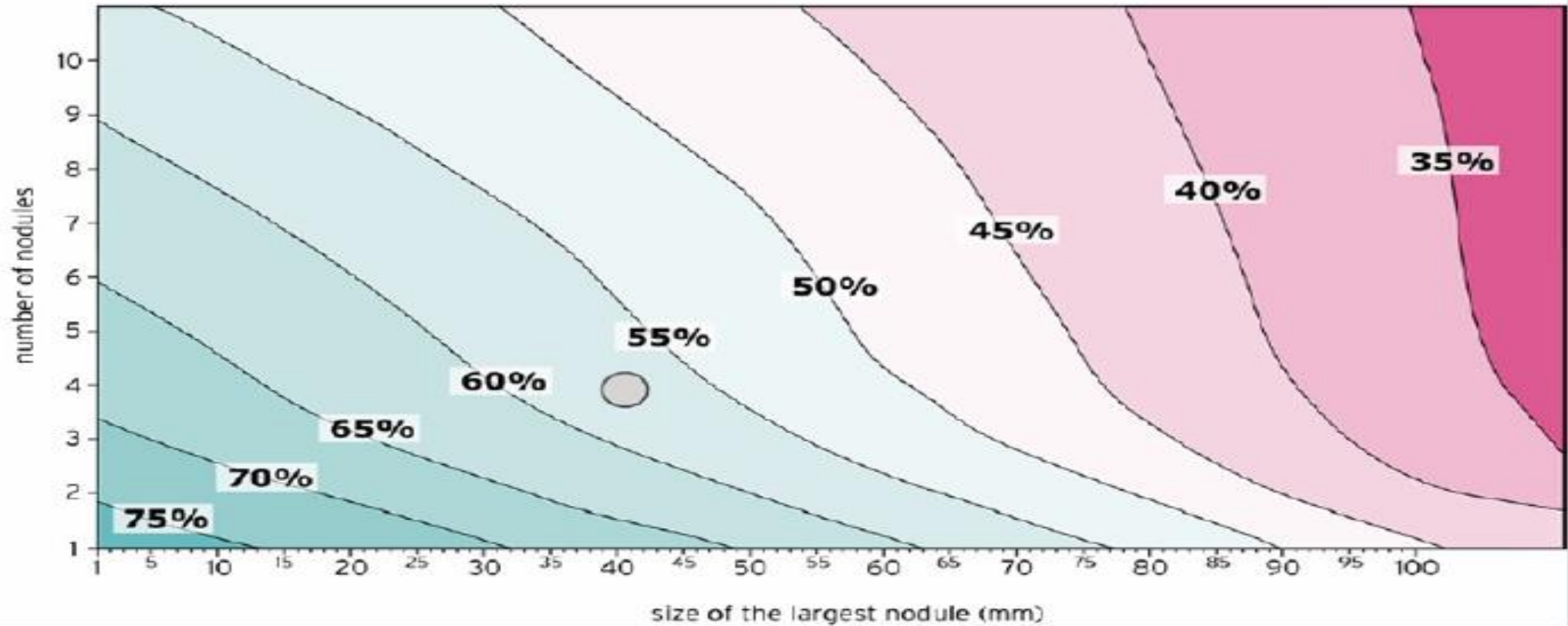
No invasión vascular.

No extensión extrahepática.

Criteria expandidos (Up to seven)



Metroticket calculator



Metroticket Calculator
www.hcc-olt-metroticket.org/calculator/index.php

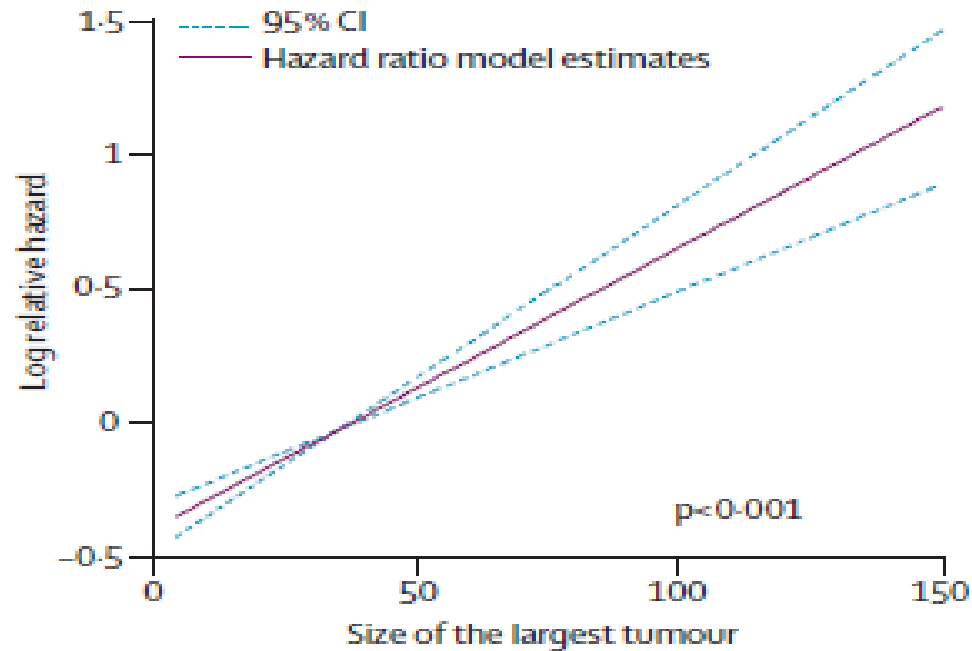
Crterios expandidos (Up to seven) MIV, recurrencia y supervivencia post-TH

	Milan (within)*	Milan (outside)†	
		Within up-to-seven criteria	Exceeding up-to-seven criteria
Microvascular invasion absent			
Number of patients	361	283	333
Overall survival‡ (95% CI), %			
3years	81.8 (77.1-85.7)	77.7 (72.0-82.5)	71.8 (66.2-76.7)
5years	76.1 (70.6-80.7)	71.2 (64.3-77.0)	64.0 (57.7-69.5)
Crude cumulative incidence of recurrence (95% CI), %			
3years	3.3 (1.8-6.0)	4.8 (2.7-8.6)	17.4 (13.5-22.5)
5years	3.3 (1.8-6.0)	9.1 (5.6-14.5)	22.3 (17.7-28.0)
Microvascular invasion present			
Number of patients	44 (10%)	116(29,1%)	338 (50,4%)
Overall survival‡ (95% CI), %			
3years	77.1 (60.2-87.5)	60.2 (49.7-69.2)	41.7 (35.8-47.5)
5years	71.6 (51.8-84.4)	47.4 (36.4-57.7)	33.0 (27.2-38.9)
Crude cumulative incidence of recurrence (95% CI), %			
3years	12.8 (5.6-29.6)	31.3 (23.3-41.9)	31.3 (23.3-41.9)
5years	12.8 (5.6-29.6)	39.9 (30.8-51.7)	51.5 (45.8-57.8)

*Data missing for 39 patients. †Data missing for 42 patients. ‡According to Kaplan-Meier analysis.

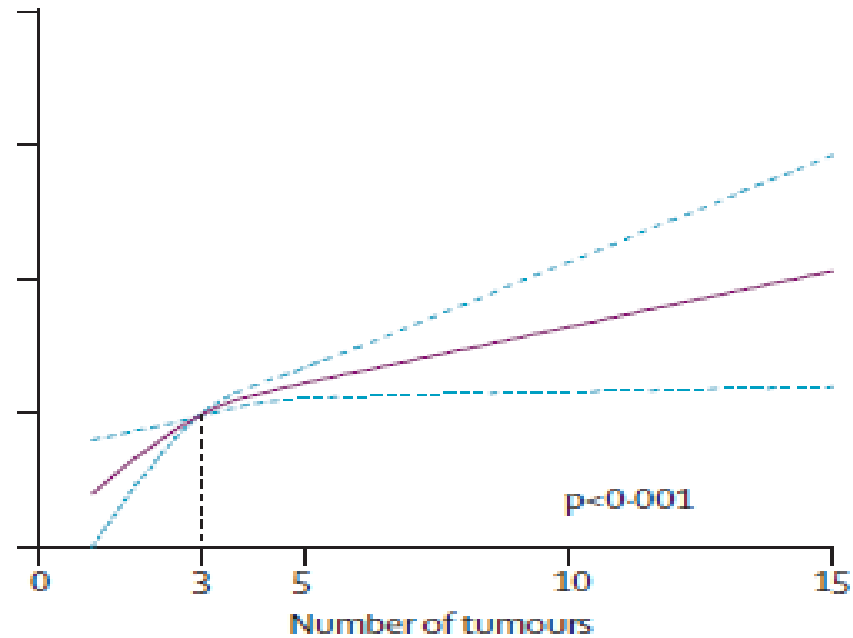
Table 3: Outcome of liver transplantation for hepatocellular carcinoma according to Milan criteria and up-to-seven criteria, in relation to microvascular invasion

Criterios expandidos (Up to seven) Riesgo de muerte y carga tumoral



Ajustado a número de nódulos=3

El riesgo aumenta exponencialmente con el tamaño



Ajustado a tamaño=35mm

El riesgo aumenta hasta 3 nódulos, alcanzando después un plateau

Criterios expandidos (Up to seven) Limitaciones

- Análisis retrospectivo de los explantes.
- Solo se registra el tamaño del nódulo de mayor tamaño.
- No podemos identificar la invasión vascular preoperatoriamente
- No contempla parámetros biológicos

AFP como criterio de selección para TH

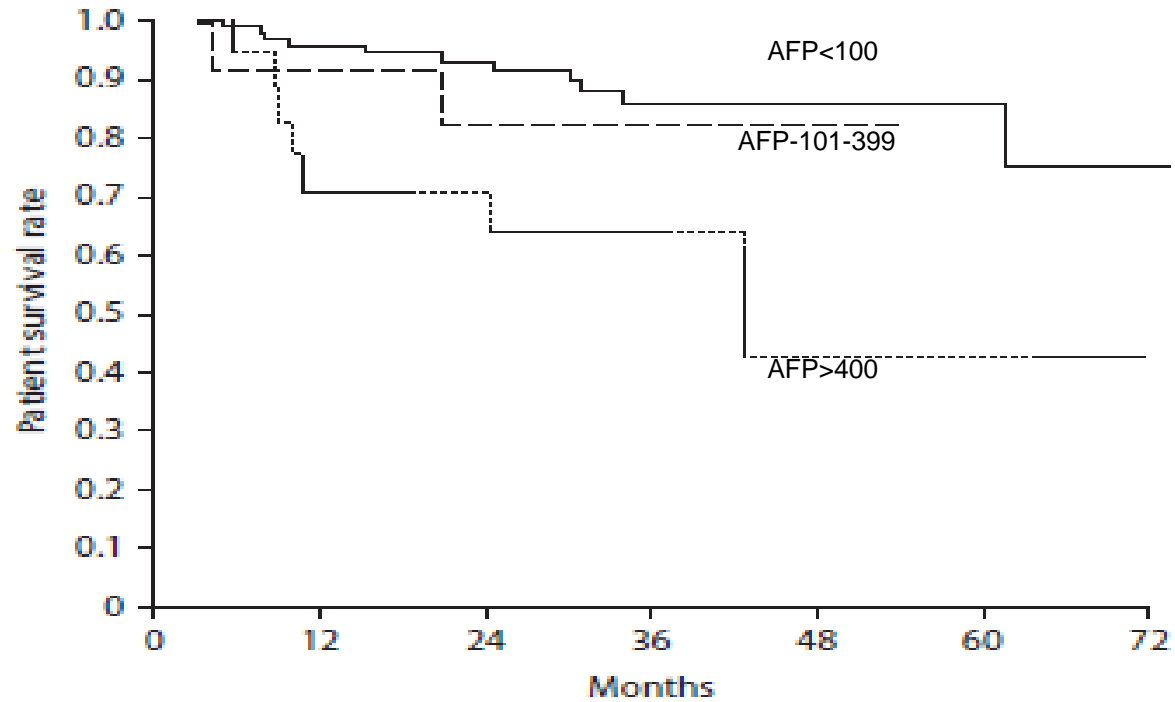
TABLE 1: Various proposed criteria for the selection of HCC patients waiting for liver transplantation.

Author (year), abbreviation	Criteria
Only radiological criteria	
Mazzaferro [52], Milan	1 HCC \leq 5 cm or \leq 3 HCC \leq 3 cm
Yao [53], UCSF	1 HCC \leq 6.5 cm or \leq 3 HCC \leq 4.5 cm with TTD \leq 8 cm
Herrero [54], CUN	1 HCC \leq 6 cm or \leq 3 HCC \leq 5 cm
Onaca [55], Dallas	1 HCC \leq 6 cm or \leq 4 HCC \leq 5 cm
Sugawara [56], Tokyo	\leq 5 HCC \leq 5 cm
Lee [57], Asan	\leq 6 HCC \leq 5 cm
Silva [58], Valencia	\leq 3 HCC \leq 5 cm with TTD \leq 10 cm
Toso [59], TTV	TTV \leq 115 cm ³
Mazzaferro [60], Up-to-seven	Number + maximum size of HCC = 7
Fan [61], Shanghai	1 HCC \leq 9 cm or \leq 3 HCC \leq 5 cm with TTD \leq 9 cm
Criteria needing preoperative biopsy	
Cillo [62], Padua	Tumor grading I or II
Zheng [63], Hangzhou	TTD \leq 8 cm or HCC grading I or II and AFP \leq 400 ng/mL
Combined radiological and biological criteria	
Kwon [64], Seoul	HCC \leq 5 cm (no number restriction) and AFP \leq 400 ng/mL
Takada , Ito [65, 66], Kyoto	\leq 10 HCC \leq 5 cm and DCP \leq 400 mAU/mL.
Toso et al. [33], TTV/AFP	TTV \leq 115 cm ³ and AFP \leq 400 ng/mL
Lai et al. [67], TTD/AFP	TTD \leq 8 cm and AFP \leq 400 ng/mL

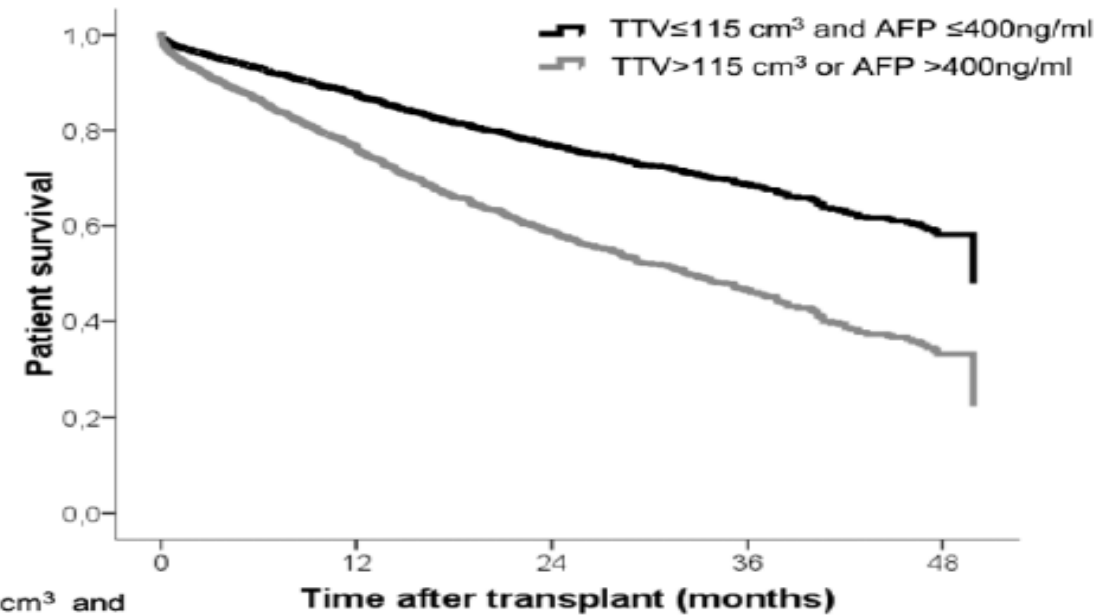
HCC: hepatocellular carcinoma; TTD: total tumor diameter; TTV: total tumor volume; AFP: alpha foetoprotein; DCP: des- γ -carboxy prothrombin.

Niveles de AFP

Impacto en la supervivencia tras TH



Kwon CHD et al. Dig Dis 2007



	0	12	24	36	48
TTV ≤ 115 cm ³ and AFP ≤ 400 ng/ml:	4737	2385	1326	541	88
TTV > 115 cm ³ or AFP > 400 ng/ml:	480	230	126	43	6

Toso C et al. Hepatology 2009

AFP model

Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria

CHRISTOPHE DUVOUX,^{1,2} FRANÇOISE ROUDOT-THORAVAL,^{2,3} THOMAS DECAENS,^{1,2,4} FABIENNE PESSIONE,⁵ HANAA BADRAN,¹ TULLIO PIARDI,⁶ CLAIRE FRANCOZ,⁷ PHILIPPE COMPAGNON,⁸ CLAIRE VANLEMMENS,⁹ JÉRÔME DUMORTIER,¹⁰ SÉBASTIEN DHARANCY,¹¹ JEAN GUGENHEIM,¹² PIERRE-HENRI BERNARD,¹³ RENÉ ADAM,¹⁴ SYLVIE RADENNE,¹⁵ FABRICE MUSCARI,¹⁶ FILOMENA CONTI,¹⁷ JEAN HARDWIGSEN,¹⁸ GEORGES-PHILIPPE PAGEAUX,¹⁹ OLIVIER CHAZOUILLÈRES,¹⁷ EPHREM SALAME,²⁰ MARIE-NOELLE HILLERET,²¹ PASCAL LEBRAY,²² ARMAND ABERGEL,²³ MARILYNE DEBETTE-GRATIEN,²⁴ MICHAEL D. KLUGER,²⁵ ARIANE MALLAT,^{1,2,4} DANIEL AZOULAY,^{2,25} and DANIEL CHERQUI,^{2,25} on behalf of the Liver Transplantation French Study Group

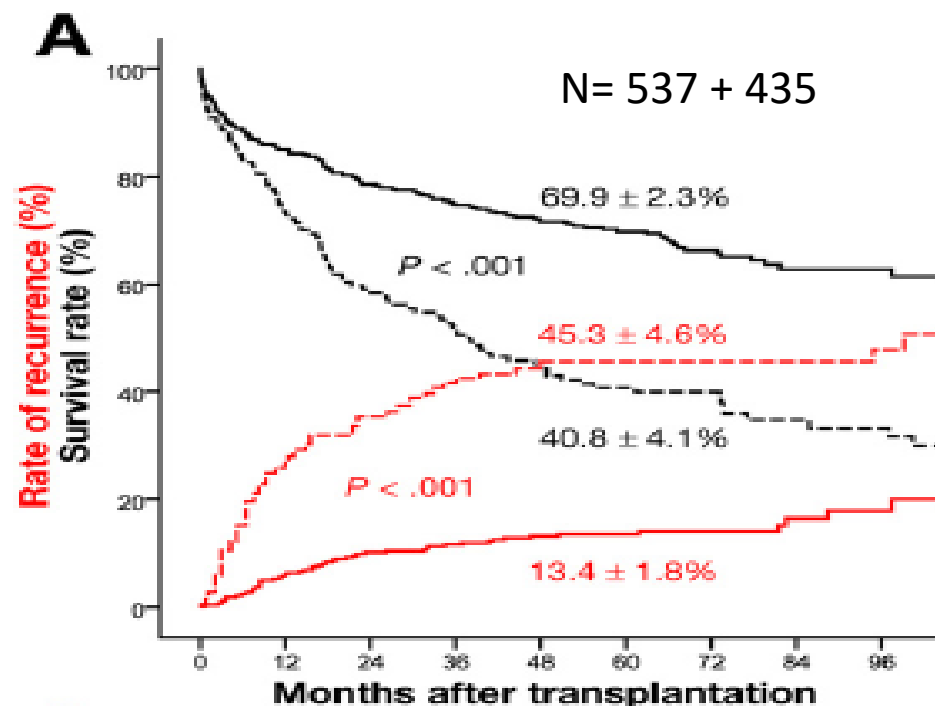
Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, cm			
≤ 3	0	1	0
3-6	0.272	1.31	1
> 6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1-3	0	1	0
≥ 4	0.696	2.01	2
AFP level, ng/mL			
≤ 100	0	1	0
100-1000	0.668	1.95	2
> 1000	0.945	2.57	3



utónoma
rid

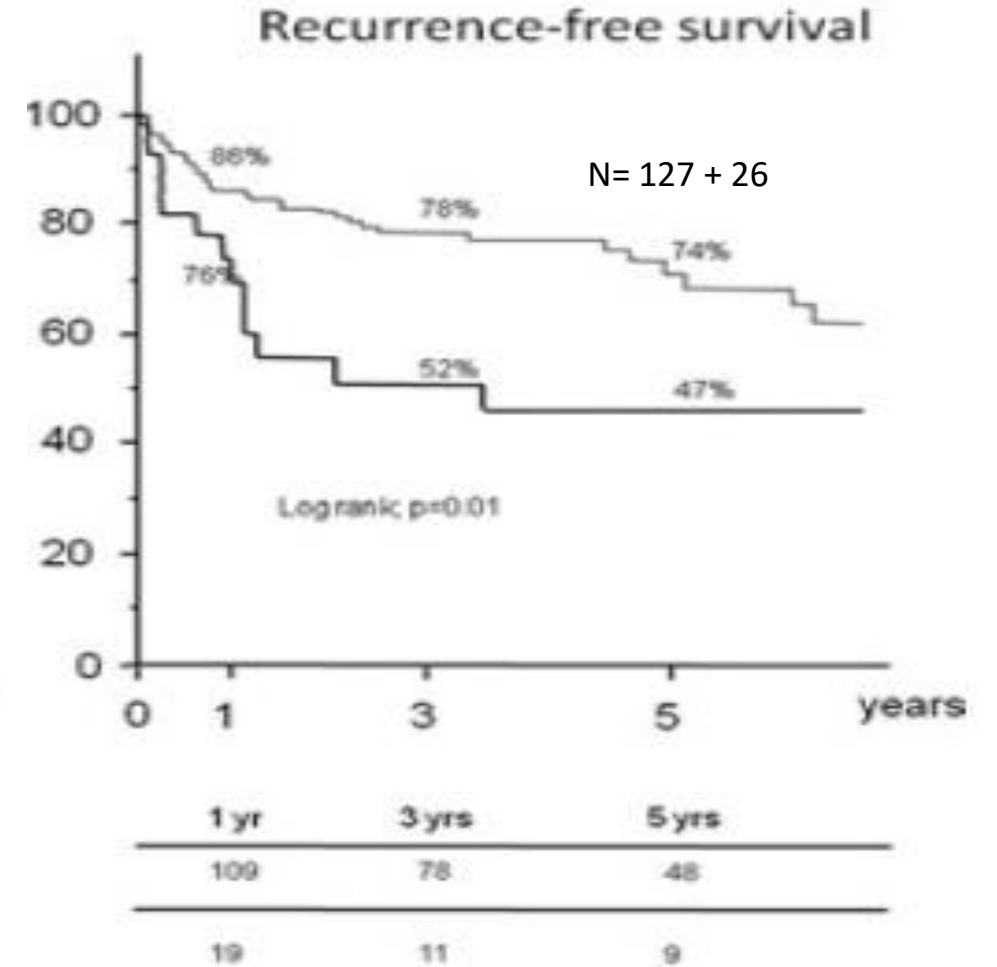
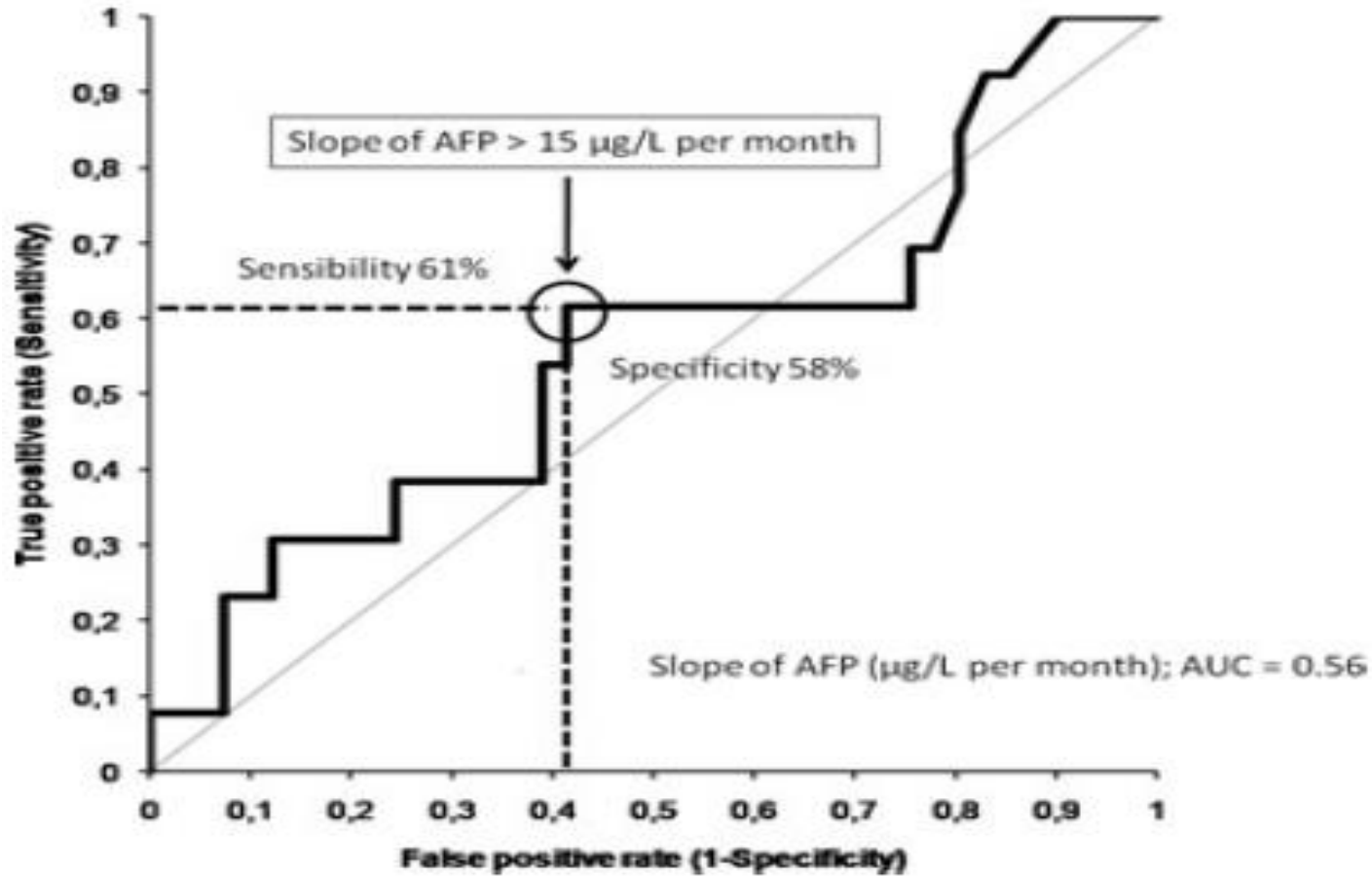
Riesgo de recurrencia CHC

≤ 2 : Bajo > 2 : Alto



Incremento de AFP

Un nuevo marcador de recurrencia



Vibert E et al. Am J Transplant 2010

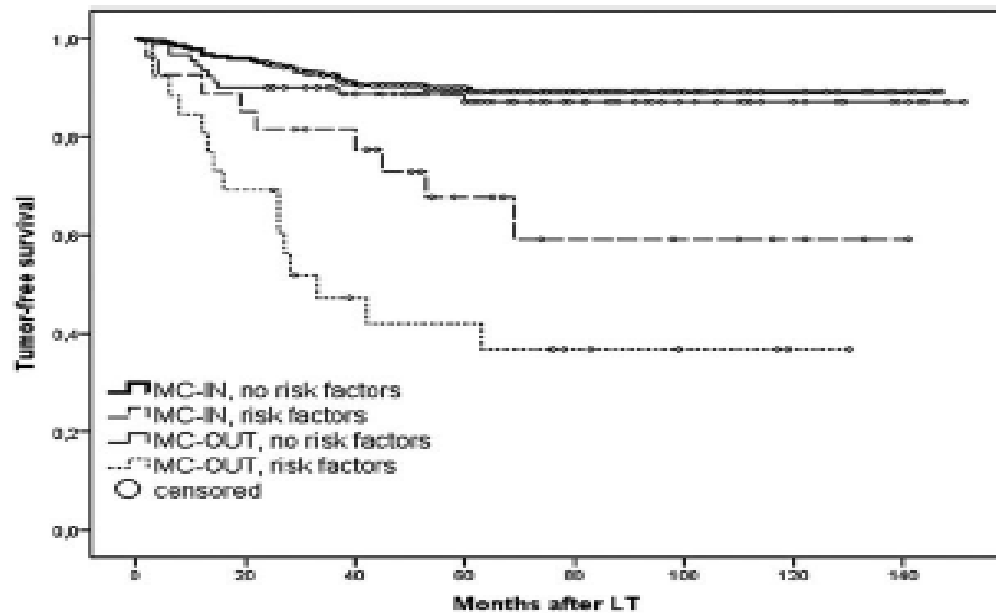
Alpha-Fetoprotein and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression After Locoregional Therapy as Predictors of Hepatocellular Cancer Recurrence and Death After Transplantation

Quirino Lai,^{1,2} Alfonso W. Avolio,³ Ivo Graziadei,⁴ Gerd Otto,⁵ Massimo Rossi,² Giuseppe Tisone,⁶ Pierre Goffette,¹ Wolfgang Vogel,⁴ Michael B. Pitton,⁵ Jan Lerut,¹ and on behalf of the European Hepatocellular Cancer Liver Transplant Study Group

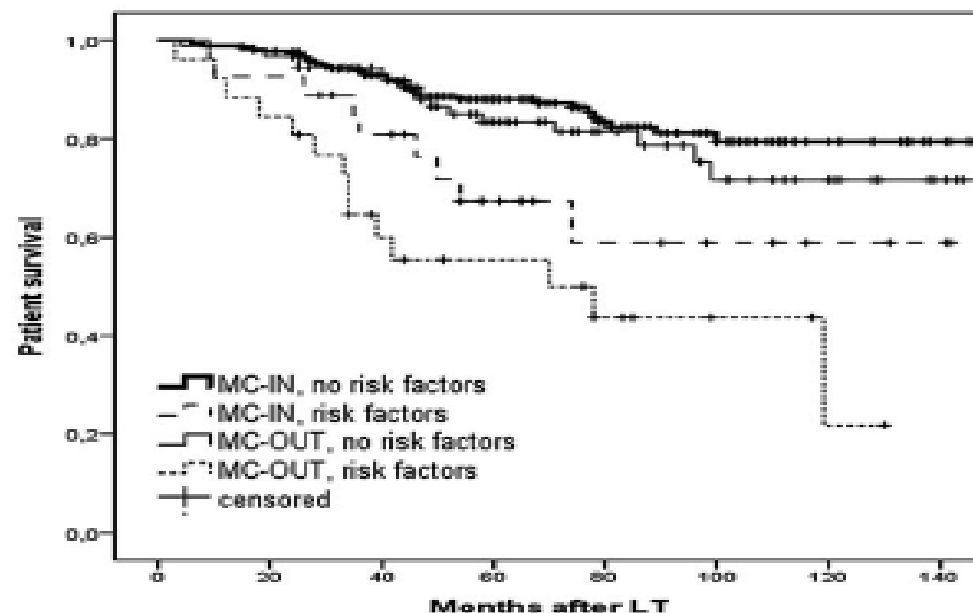
TABLE 4. Multivariate Analyses of the Risk of Post-LT HCC Recurrence and Patient Death in the Entire Population and in the MC-IN and MC-OUT Groups

Variable	HCC Recurrence			Patient Death		
	P Value	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI
Entire population*						
AFP slope > 15 ng/mL/month	<0.001	5.4	2.8-10.1	<0.001	3.8	2.0-6.9
mRECIST progression	<0.001	3.5	1.9-6.6	0.04	1.6	1.0-3.1
Major lesion diameter > 5 cm	0.03	2.0	1.1-3.9	0.06	1.8	0.9-3.3
mRECIST complete response	0.2	0.6	0.3-1.3	0.1	0.5	0.3-1.1
Total number of LRT treatments > 3	0.2	1.5	0.9-2.4	0.06	1.6	0.9-2.5
MC-IN patients†						
AFP slope > 15 ng/mL/month	0.001	4.9	1.9-12.6	0.007	3.6	1.4-9.2
mRECIST progression	0.02	2.2	1.1-4.4	0.02	2.0	1.1-3.7
Total number of LRT treatments > 3	0.08	2.4	0.9-6.4	0.3	1.7	0.7-4.5
MC-OUT patients‡						
mRECIST progression	0.002	3.8	1.6-8.9	0.02	3.0	1.2-7.5
AFP slope (15 ng/mL/month)	0.008	3.9	1.4-10.6	0.6	1.3	0.5-3.5
Male sex	0.4	0.6	0.2-1.7	0.2	0.5	0.2-1.4

N= 422
MC-IN: 306
MC-OUT :116



At-risk patients		
279	126	19
27	11	3
90	49	11
26	8	1



At-risk patients		
279	138	19
27	12	3
90	51	14
26	10	1

Figure 2. Patient survival curves (right) and tumor-free survival curves (left) based on the initial MC status and the presence of risk factors (ie, AFP slope > 15 ng/mL/month and radiological tumor progression).

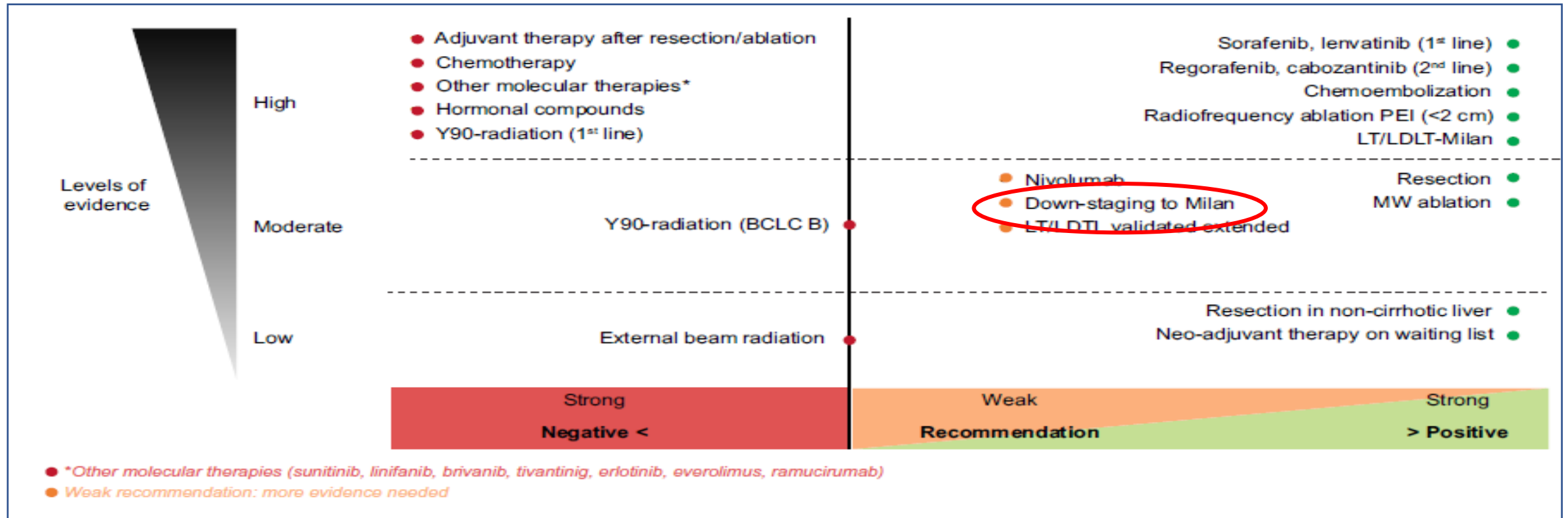
AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.**
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

Downstaging

- Consiste en disminuir el número y/o tamaño de tumores que inicialmente no cumplen criterios, para poder ser incluidos en programa de trasplante.
- No hay apenas ensayos clínicos controlados, estudios casos control o de cohortes correctamente diseñados.
- Hay escasos estudios prospectivos con pocos pacientes que indican que podría ser eficaz.
- Si consideramos la información existente en la actualidad su utilidad es controvertida.

Downstaging: nivel de evidencia subóptimo



Estudios que han evaluado Downstaging (I)

Ref	n	Criterio de inclusión	Tto	% éxito
Graziadei et al	56	CHC > 5 cm	TACE	33
Otto et al	62	CHC > Milan	TACE	55
Ravaioli et al	48	1CHC ≤ 8cm, 2 CHC ≤ 5cm (DT ≤ 8cm), 3-5 CHC ≤ 4cm(DT ≤ 12 cm)	Multimodal	73
Chapman et al	76	CHC> Milán	TACE	24
Lewandowski et al	86	UNOS T3	TACE/TARE	42
De Luna et al	27	CHC > Milan	TACE	63
Jang et al	386	CHC > Milan	TACE	42
Barakat et al	32	CHC > UCSF (18 ptes) CHC > Milan (14 ptes)	Multimodal	56
Iñarrairaegui et al	21	UNOS T3	TARE	43

Graziadei IW et al. Liver Transpl 2003. Otto G et al. Liver Transplant 2006 Ravaioli M et al. Am J Transplant 2008. Chapman WC et al. Ann Surg 2008. Lewandowski RJ et al. Am J Transplant 2009. De Luna W et al. Am J Transplant 2009. Jang JW et al. Aliment Pharmacol Ther 2010. Barakat O et al. Liver Transpl 2010. Iñarrairaegui et al. Eur J Surg Oncol 2012.

Estudios que han evaluado Downstaging (II)

Ref	n	Criterios de inclusión	Tto	% éxito
Lei et al	58	UCSF > CHC > Milán	Multimodal	NA
Bova et al	48	CHC > Milán	TACE/TAE	40
Tohme et al	6	UNOS T4a	TARE	33
Pracht et al	18	CHC con trombosis tumoral ipsilateral	TARE	11
Green et al	22	UNOS T3	TACE	77
Yao et al	118	1CHC ≤ 8cm, 2-3 CHC ≤ 5cm (DT ≤ 8cm), 4-5 CHC ≤ 3cm(DT ≤ 8 cm)	Multimodal	65

Lei I et al. J Gastrointest Surg 2013. Bova V et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2013. Tohme S et al. J Vasc Interv Radiol 2013. Pracht M et al. Int J Hepatol 2013. Green TJ et al. J Vasc Interv Radiol 2013. Yao FY et al. Hepatology 2015.

Recurrencia y Supervivencia post-TH tras Downstaging (I)

Ref	Tx (n/total)	Recurrencia n (%)	Tiempo Recurrencia (meses)	SV 1 año (%)	SV Global (%)	Follow up (meses)
Graziadei et al	10/36	3 (30)	NA	93	40	NA
Otto et al	27/62	7(26)	NA	NA	NA	27,9 +/- 16,3
Ravaioli et al	32/48	6(19)	NA	87	75	30
Chapman et al	17/76	1(6)	4,1	NA	94	26,5+/- 24,4
Lewandowski et al	20/86	4(20)	NA	NA	NA	43
De Luna et al	15/27	1(7)	12,9	93	87	36,5
Jang et al	37/386	11(30)	NA	89	62	29,3
Barakat et al	14/32	2(14)	4,5	92	79	35(1,5-50)
Concejero et al	8	0(0)	NA	98	NA	40,3 (23-75)

Graziadei IW et al. Liver Transpl 2003. Otto G et al. Liver Transplant 2006 Ravaioli M et al. Am J Transplant 2008. Chapman WC et al. Ann Surg 2008. Lewandowski RJ et al. Am J Transplant 2009. De Luna W et al. Am J Transplant 2009. Jang JW et al. Aliment Pharmacol Ther 2010. Barakat O et al. Liver Transpl 2010. Concejero A et al. Transplantation 2008.

Recurrencia y supervivencia post-TH tras downstaging (II)

Ref	Tx (n/total)	Recurrencia n (%)	Tiempo de recurrencia (meses)	SV al año (%)	SV global (%)	Follow up (meses)
Bova et al	9/48	1(11)	6	NA	NA	40
Tohme et al	6/6	2(33)	NA	95	NA	48
El-Gazzaz et al	42	12(29)	NA	NA	NA	18,5 +/- 15,9
Green et al	7/22	2(29)	16,1 +/- 4,9	100	100	26,1
Conteh et al	12	1(8)	NA	NA	83	15
Yao et al	64/118	5(8)	NA	94	NA	45,6 (2,4-109,2)

Bova V et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2013. Tohme S et al. J Vasc Interv Radiol 2013. El-Gazzaz G et al. Hepatology 2010. Green TJ et al. J Vasc Interv Radiol 2013. Conteh L et al. ILCA 2013. Yao FY et al. Hepatology 2015.

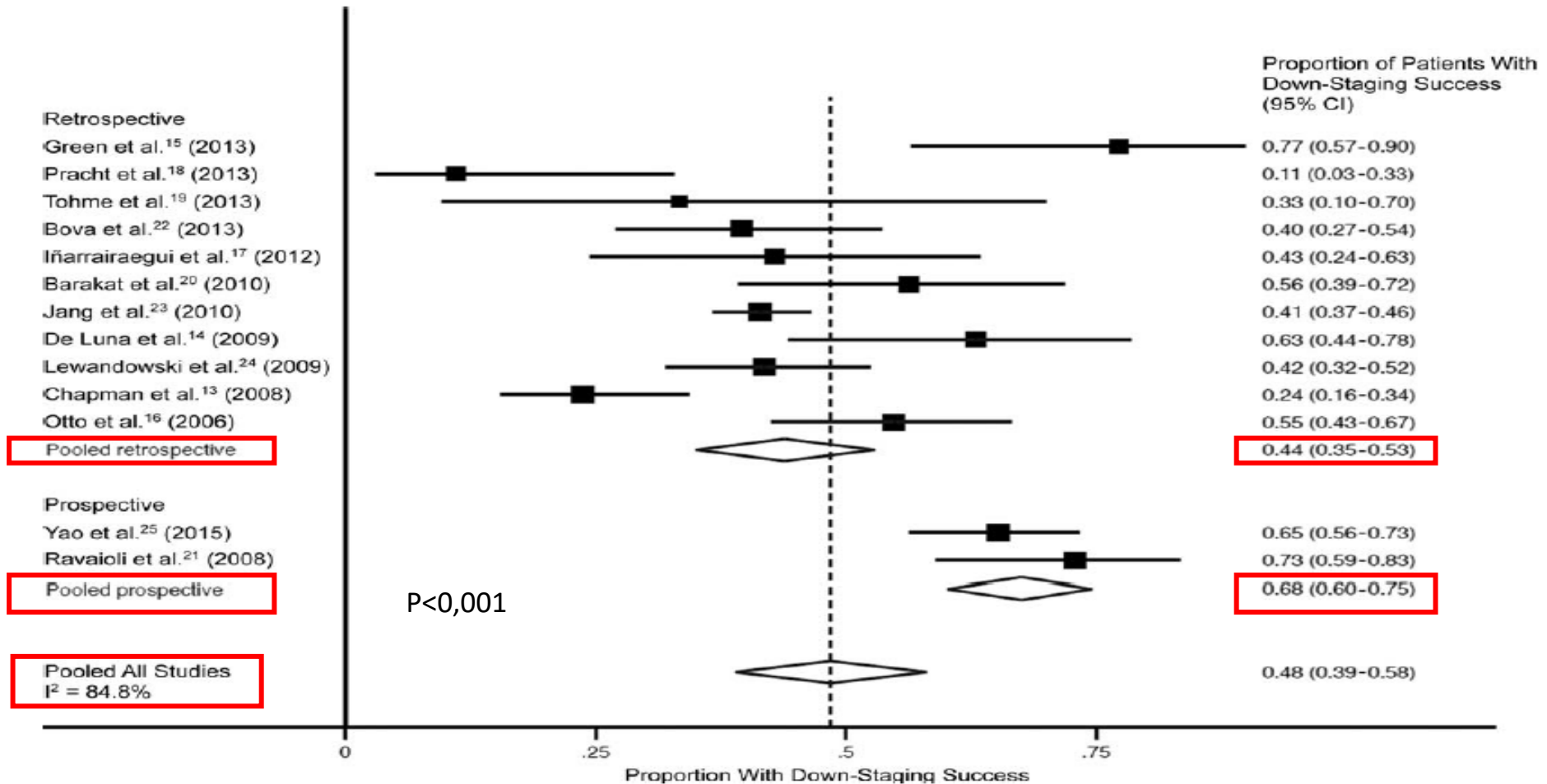
Downstaging Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis

Neehar D. Parikh,¹ Akbar K. Waljee,¹ and Amit G. Singal²

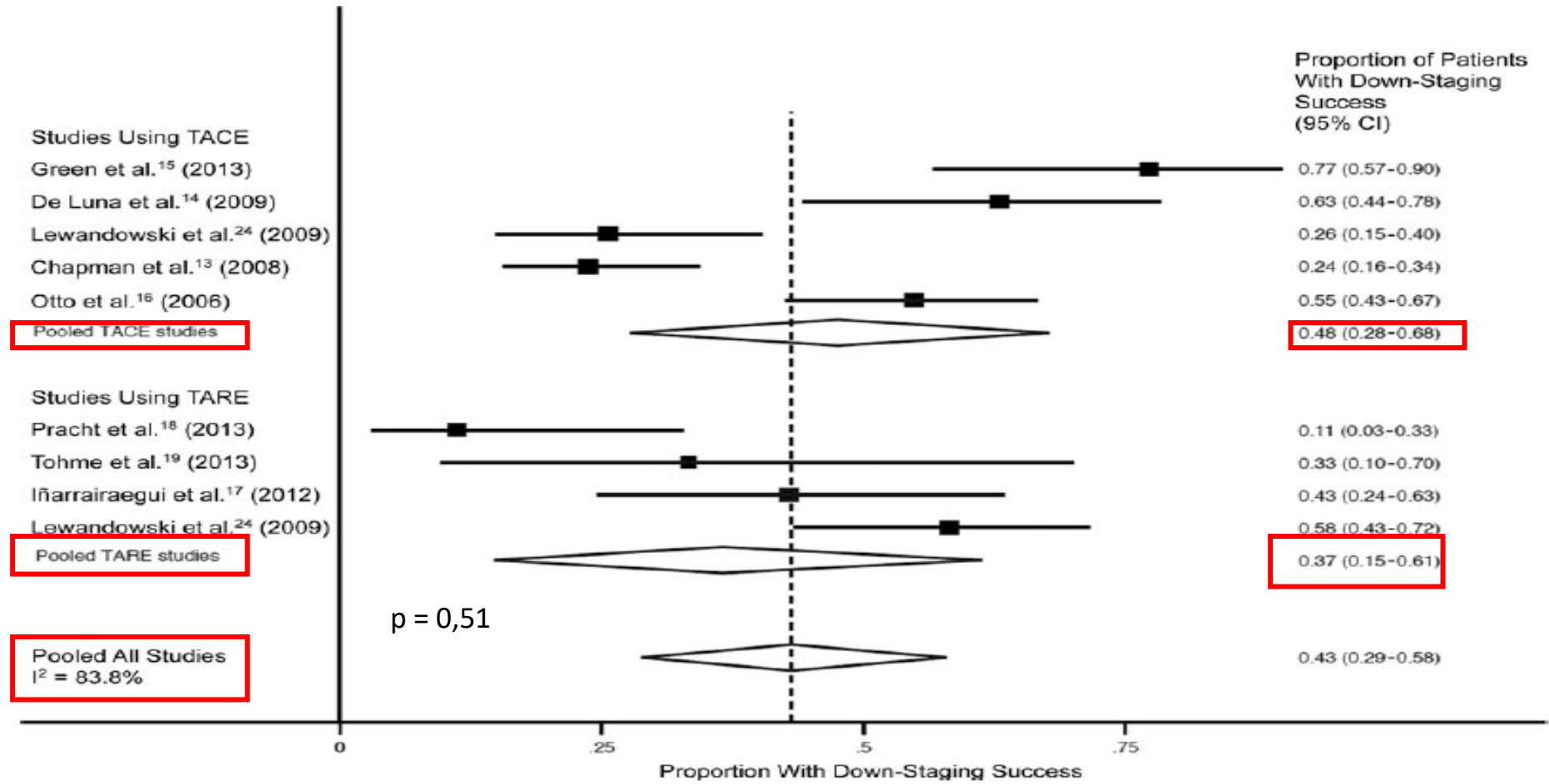
¹*Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, University of Michigan, Ann Arbor, MI;*

²*VA Ann Arbor Health Services Research and Development Center of Clinical Management Research, Ann Arbor, MI; and* ³*Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas South Western Medical Center, Dallas, TX*

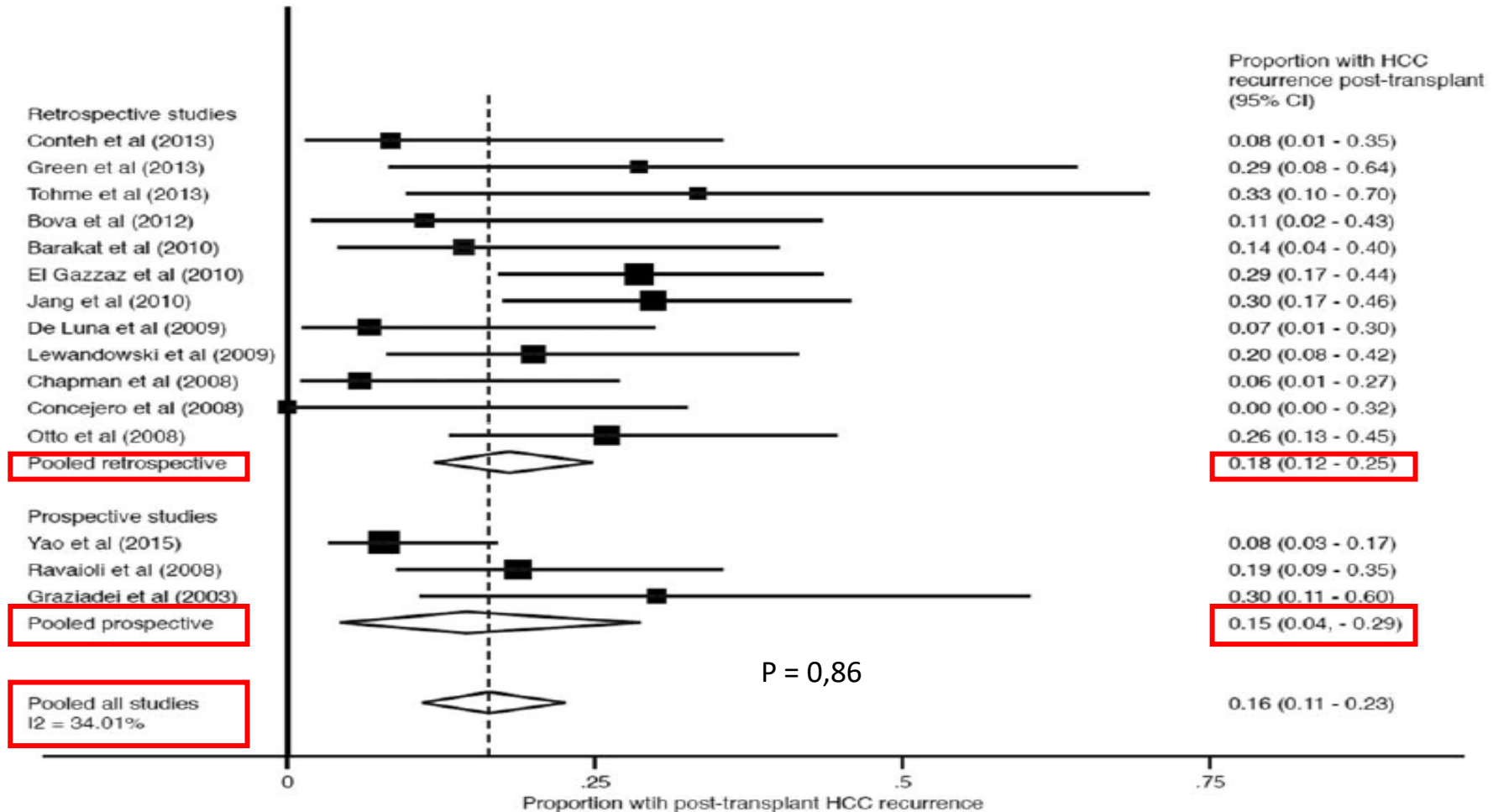
Éxito downstaging. Estudios prospectivos vs retrospectivos



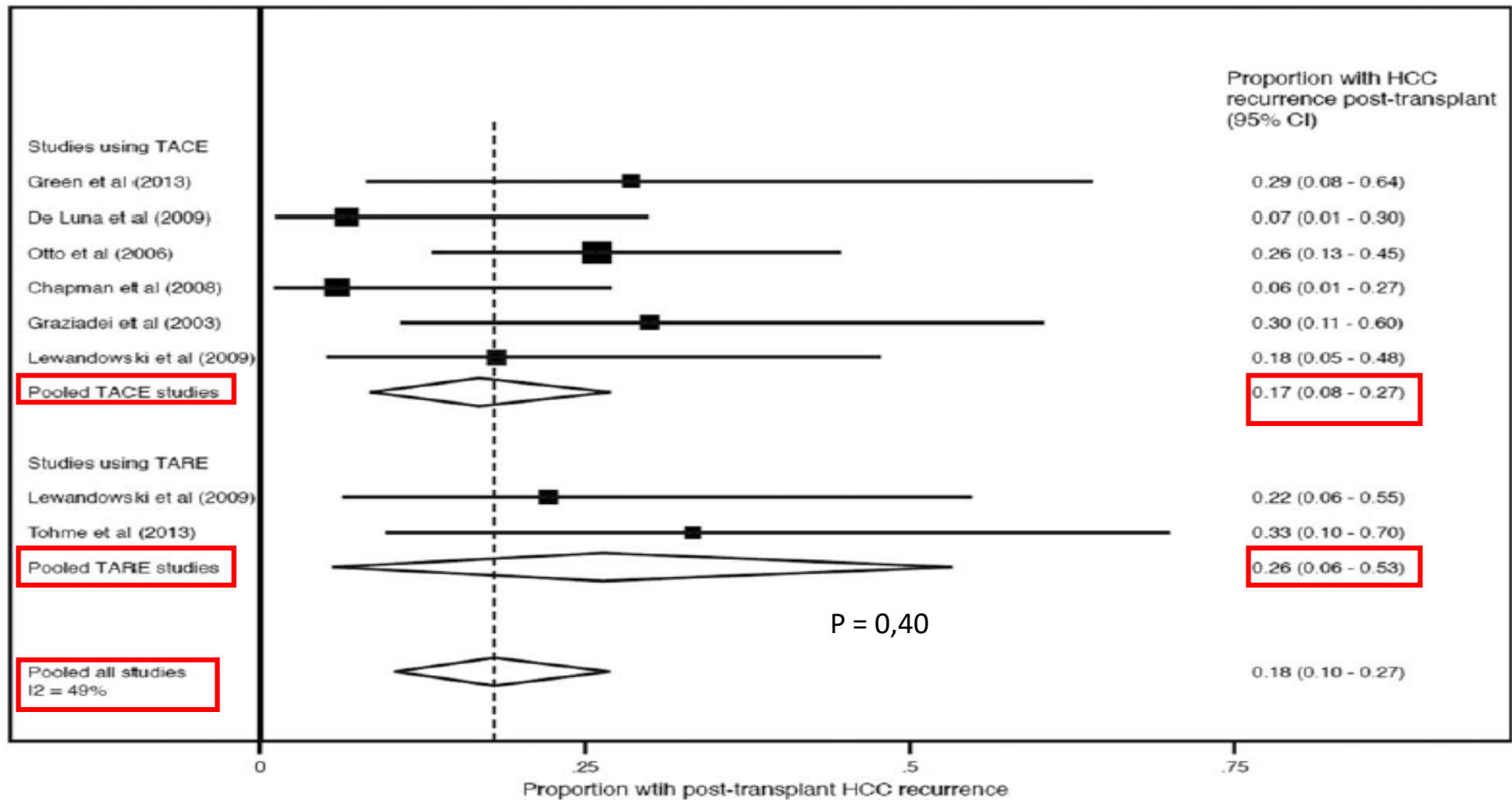
Éxito downstaging según modalidad de tratamiento (TACE vs TARE)



Recurrencia CHC post-TH. Estudios prospectivos-retrospectivos



Recurrencia post-TH según modalidad de tratamiento (TACE vs TARE)

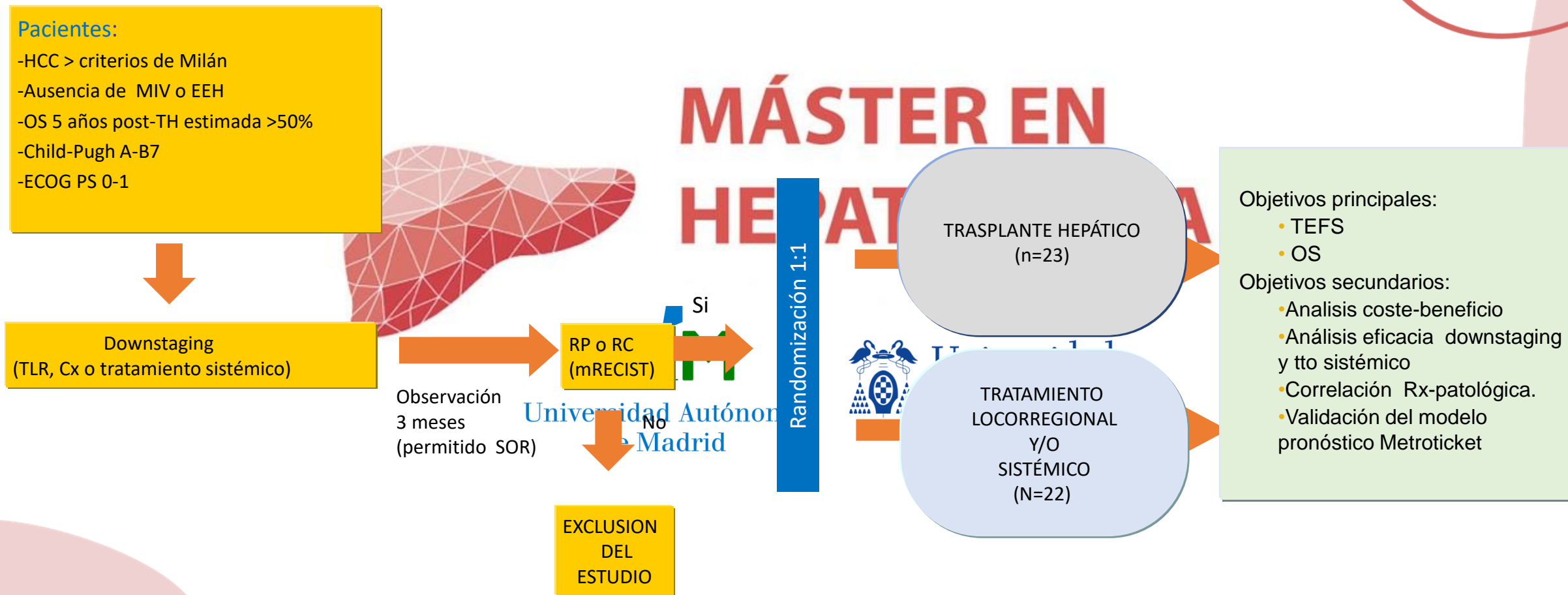


Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial

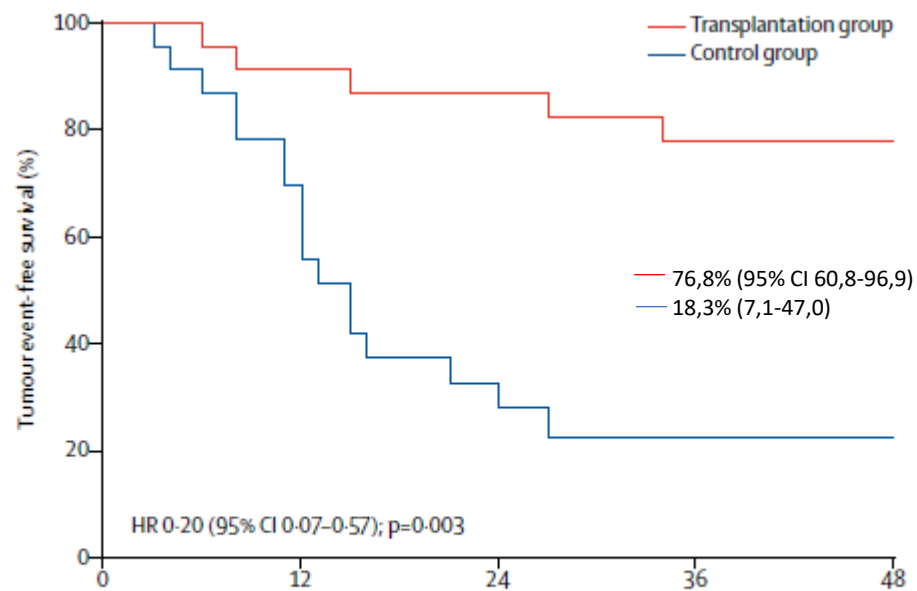
Vincenzo Mazzaferro, Davide Citterio, Sherrie Bhoori, Marco Bongini, Rosalba Miceli, Luciano De Carlis, Michele Colledan, Mauro Salizzoni, Renato Romagnoli, Barbara Antonelli, Marco Vivarelli, Giuseppe Tisone, Massimo Rossi, Salvatore Gruttadauria, Stefano Di Sandro, Riccardo De Carlis, Maria Grazia Lucà, Massimo De Giorgio, Stefano Mirabella, Luca Belli, Stefano Faggioli, Silvia Martini, Massimo Iavarone, Gianluca Svegliati Baroni, Mario Angelico, Stefano Ginanni Corradini, Riccardo Volpes, Luigi Mariani, Enrico Regalia, Maria Flores, Michele Droz dit Busset, Carlo Sposito

DISEÑO DEL ESTUDIO

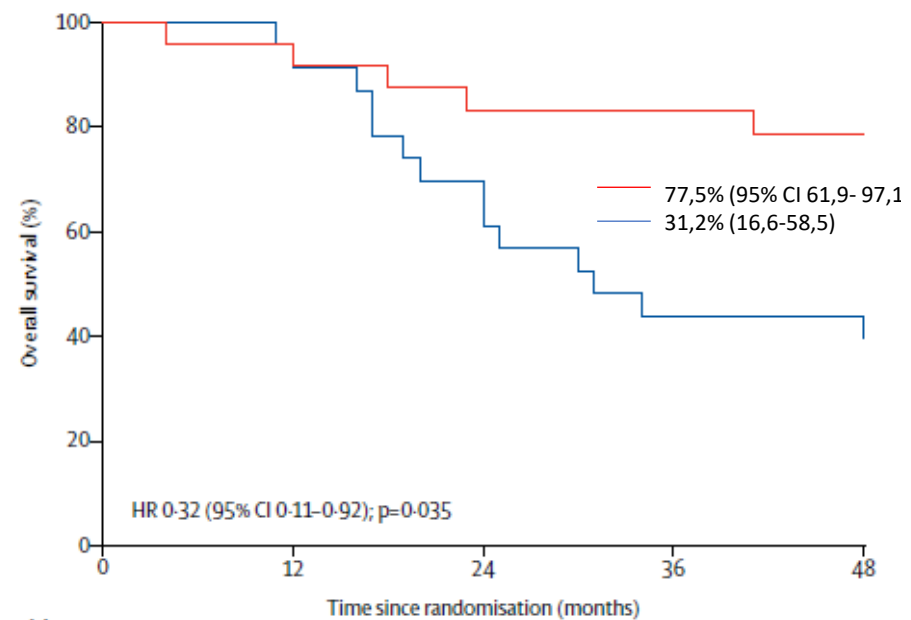
Estudio multicéntrico, aleatorizado, Fase 2b/3



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance Status ; MIV: Macroinvasión vascular ; EEH: Extensión extrahepática; TLR: tratamiento locorregional; Cx: Resección quirúrgica ; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa, TEFS: tumor event free survival ; OS: supervivencia global;



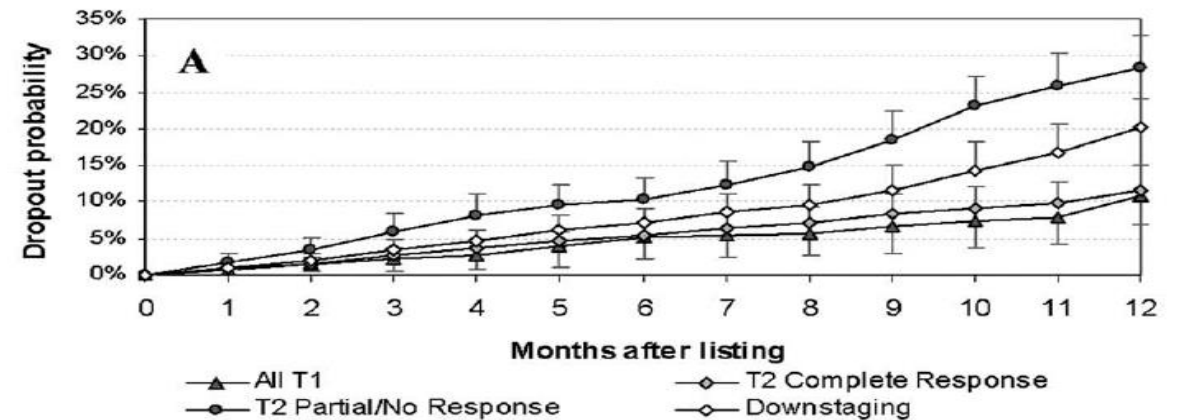
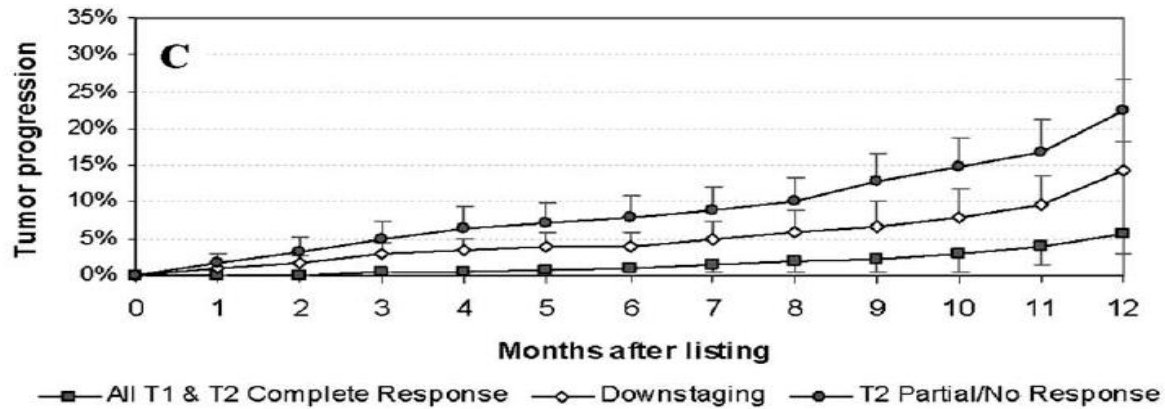
	0	12	24	36	48
Number at risk (number censored)					
Transplantation group	23 (0)	20 (1)	18 (2)	16 (2)	15 (3)
Control group	22 (0)	14 (1)	6 (2)	3 (2)	3 (2)



	0	12	24	36	48
Number at risk (number censored)					
Transplantation group	23 (0)	20 (0)	18 (1)	18 (1)	16 (2)
Control group	22 (0)	21 (0)	15 (0)	9 (0)	9 (0)

Respuesta al downstaging

Dropout pre-TH vs Recurrencia post-TH



Riesgo de recurrencia a los 5 años post-TH

T1-T2 respuesta completa:	5,5%
T1-T2 respuesta parcial o no respuesta:	19,4% (p= 0,017)
T3-T4a (downstaging)	19,2%

n= 315
T1= 40
T2= 222
T3-T4a= 53

El tratamiento neoadyuvante influye significativamente no sólo en las tasas de DROPOUT, sino también en la tasas de RECURRENCIA POST-TRASPLANTE



RIESGO DE TRANSFORMAR DROPOUTS EN RECURRENCIAS POST-TH

Downstaging

¿Puede mejorar los resultados del TH?

- ¿ Puede convertirse el downstaging en una herramienta de selección?
- ¿ Qué pacientes se beneficiarían más del downstaging?
- ¿Cómo afectaría el downstaging a los pacientes en lista de espera?

Downstaging

¿Puede convertirse en una herramienta de selección?

¿ Es la respuesta al downstaging un marcador de comportamiento biológico favorable?

Características patológicas del explante tras Downstaging en pacientes USFC

Table 3. Explant Histological Characteristics in the Downstaging Group and the T2 Group

	Downstaging Group (n = 64)	T2 Group (n = 332)	P Value
Pathological tumor stage (%)			
Complete necrosis (no viable tumor)	26 (40.6)	133 (40.1)	1.0
T1*	10 (15.6)	29 (8.7)	0.11
T2	18 (28.1)	115 (34.6)	0.39
T3	4 (6.3)	24 (7.2)	1.0
T4a (≥ 4 lesions)	5 (7.8)	29 (8.7)	1.0
T4b (macrovascular invasion)	1 (1.6)	2 (0.6)	0.41
Histological grade of differentiation[†] (%)			
	N = 38	N = 199	
Well differentiated	13 (34.2)	79 (39.7)	0.59
Moderately differentiated	25 (65.8)	103 (51.8)	0.15
Poorly differentiated	0	17 (8.5)	0.08
Vascular invasion (%)			
	N = 64	N = 332	
Microvascular	1 (1.6)	18 (5.4)	0.33
Macrovascular	1 (1.6)	2 (0.6)	0.41

Los pacientes trasplantados tras UCSF-Downstaging y los T2 presentan características patológicas similares

La respuesta a TACE se correlaciona con una supervivencia post-TH favorable

Protocolo TACE incluye:

Dos o más ciclos de TACE
CHC > 10 cm diametro (indep del nº lesiones)
No CHC difuso /infiltrativo
No TVP/EEH

Criterios de éxito del downstaging:

MC in
EE/RP (RECIST) tras 3 ciclos de TACE

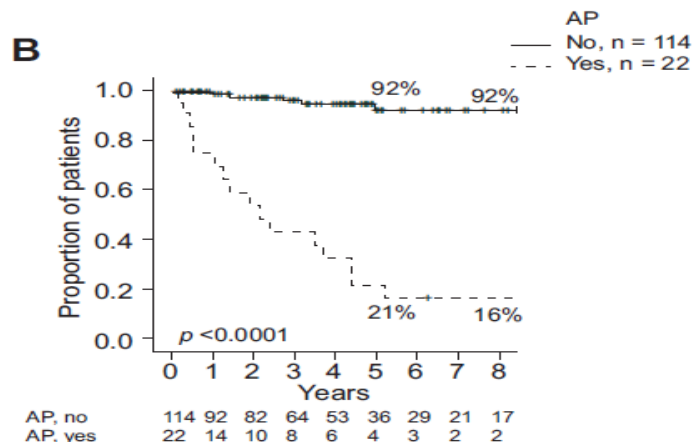
A la entrada en protocolo:
87 ptes MC in y 49 ptes MC out



Nº medio de TACEs: 5 (2-14)
Tiempo medio desde TACE al TH: 216 días



Última imagen antes del TH
99 ptes MC in/ 37 ptes MC out

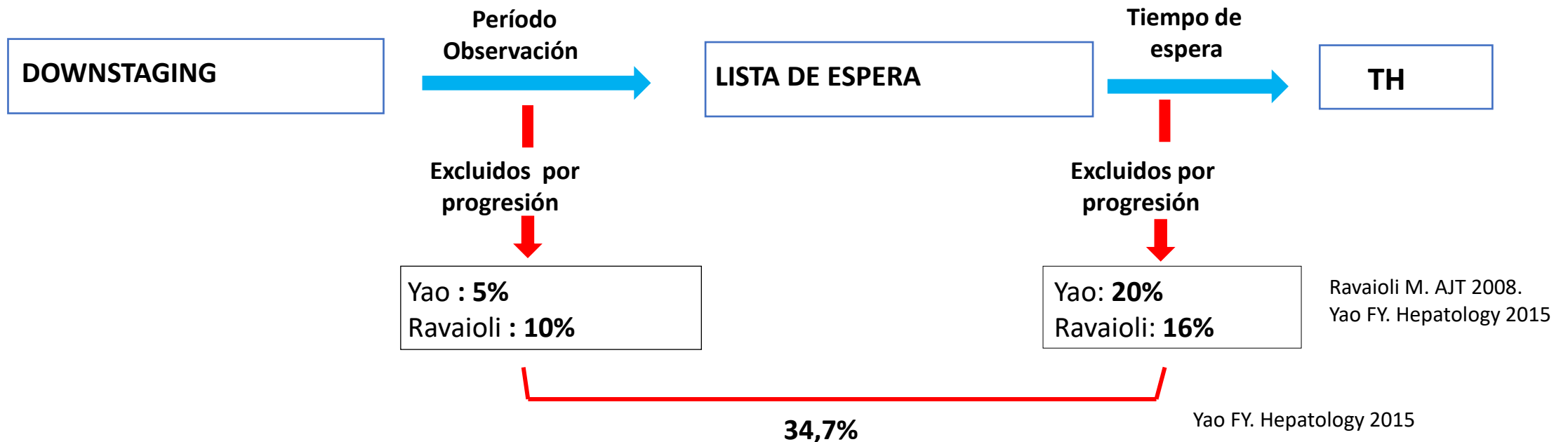


La **ausencia de progresión** fue el mejor predictor de la **tasa de recurrencia a los 5 años** (incluso progresión < 20 % de lesiones diana o nuevas lesiones)

Tiempo de espera antes de entrar en lista

Un mínimo tiempo de observación tras downstaging puede ayudarnos a seleccionar aquellos CHCs con biología favorable.

En 2 estudios prospectivos se ha definido un periodo mínimo de observación de 3 meses antes de incluir al paciente en lista



¿Qué pacientes se beneficiarían más de Downstaging?

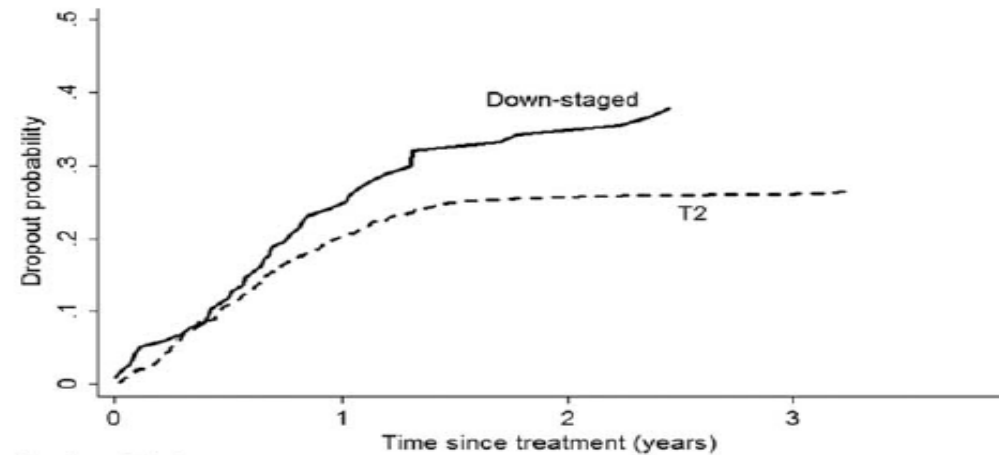
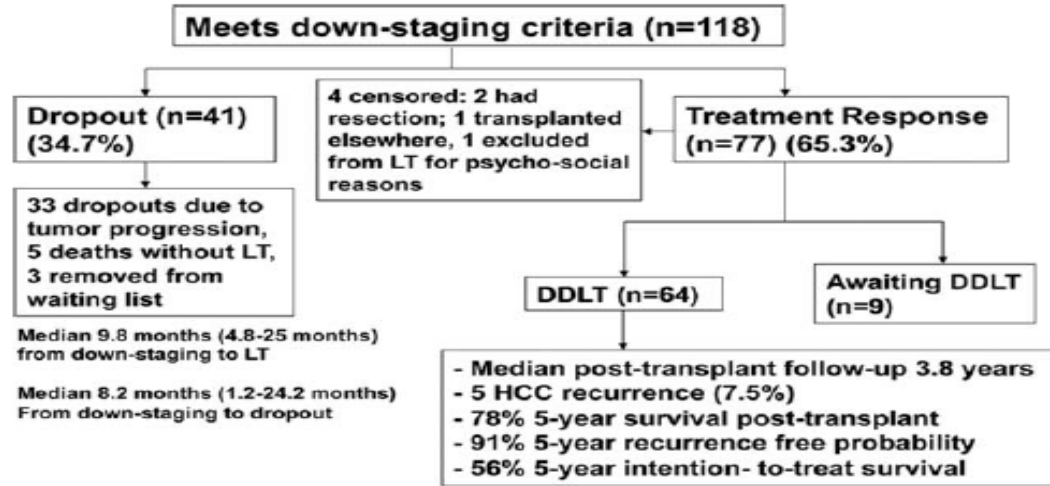
¿ Que pacientes tendrían menos posibilidades de dropout antes del TH?

Criterios de inclusión y tasas de dropout

Ref	Año	Criterio de inclusión	Tiempo en LE (meses)	Dropout rate
Graziadei et al	2003	CHC > 5 cm	8,4	27%
Otto et al	2006	CHC > Milan	5,9	45%
Ravaioli et al	2008	1CHC ≤ 8cm, 2 CHC ≤ 5cm (DT ≤ 8cm), 3-5 CHC ≤ 4cm(DT ≤ 12 cm)	NR	10%
Chapman et al	2008	CHC> Milán	5,8	76%
De Luna et al	2009	CHC > Milan	NR	37%
Barakat et al	2010	CHC > UCSF (18 ptes) CHC > Milan (14 ptes)	11,3	44%
Yao et al	2015	1CHC ≤ 8cm, 2-3 CHC ≤ 5cm (DT ≤ 8cm), 4-5 CHC ≤ 3cm(DT ≤ 8 cm)	9,8	34,7%

Graziadei IW et al. Liver Transpl 2003. Otto G et al. Liver Transplant 2006 Ravaioli M et al. Am J Transplant 2008. Chapman WC et al. Ann Surg 2008. De Luna W et al. Am J Transplant 2009. Barakat O et al. Liver Transpl 2010. Yao FY et al. Hepatology 2015.

Resultados a largo plazo del protocolo de Downstaging UCSF



	0	1	2	3
Down-staged	118	46	13	0
T2	488	124	7	3

Los pacientes dentro del protocolo de downstaging tienen más riesgo de dropout que los pacientes dentro de Milán

Multivariate Analysis

Predictor Variables	HR (95% CI)	P Value
Child's class cirrhosis		
B (vs. A)	2.19 (1.04-4.64)	0.04
C (vs. A)	1.66 (0.61-4.51)	0.31
AFP >1,000 ng/mL	2.42 (1.16-5.05)	0.02

Factores independientes de dropout
Child-Pugh B y AFP > 1000

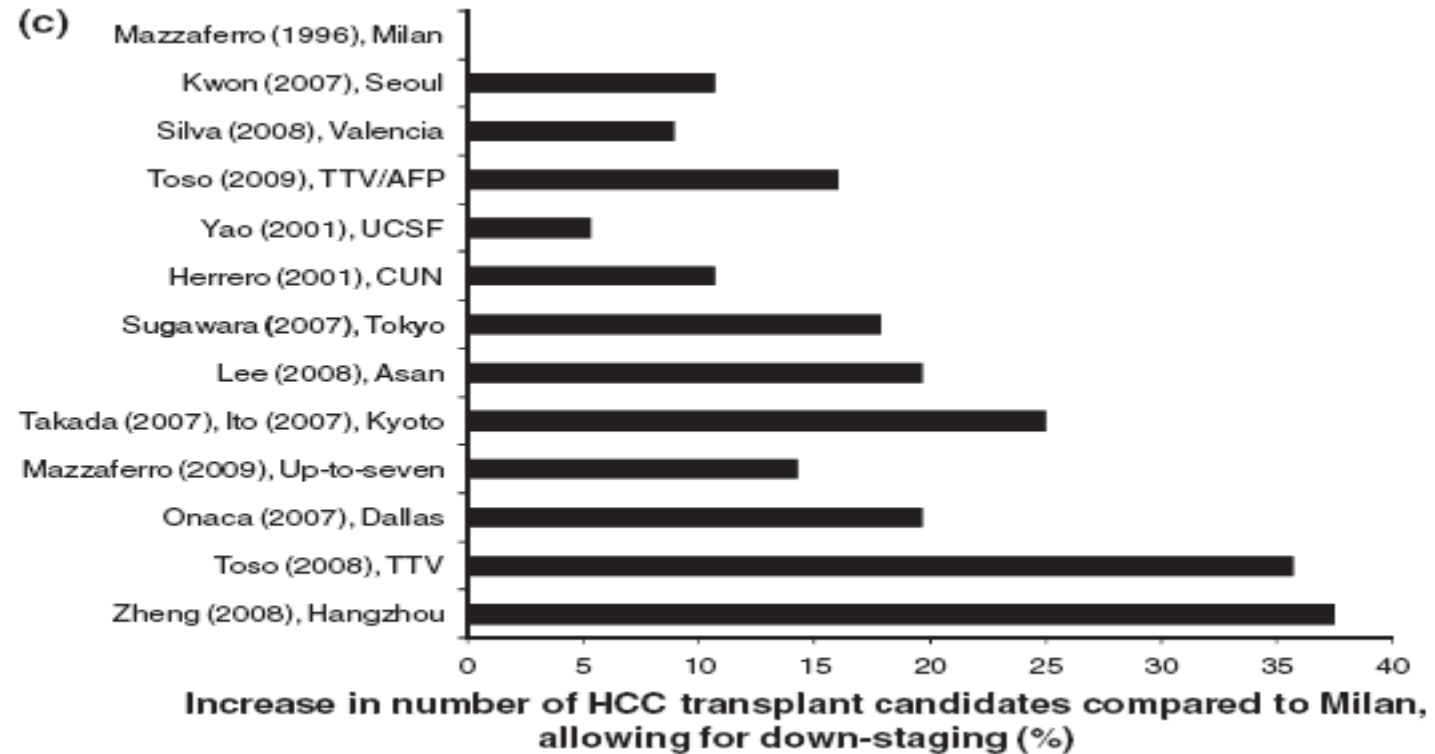
Factores predictores de fracaso del downstaging

- AFP > 400 ng/ml
- Elevación de AFP > 15 ng/ml al mes y progresión sg mRECIST.
- Múltiples nódulos.
- Patrón tumoral infiltrativo.
- Invasión vascular.
- Uso de ttos no curativos (TACE), respecto a la resección y RFA (dentro de estadios tumorales homogéneos).
- Volumen tumoral > 250 cm³ (nódulo único de 7,5 cm aprox.)

¿Cómo afectaría el downstaging a los pacientes en lista de espera ?

¿ Podría aumentar el número de CHC trasplantables a través de los protocolos de downstaging?

Aumento de los pacientes con CHC si se expanden criterios



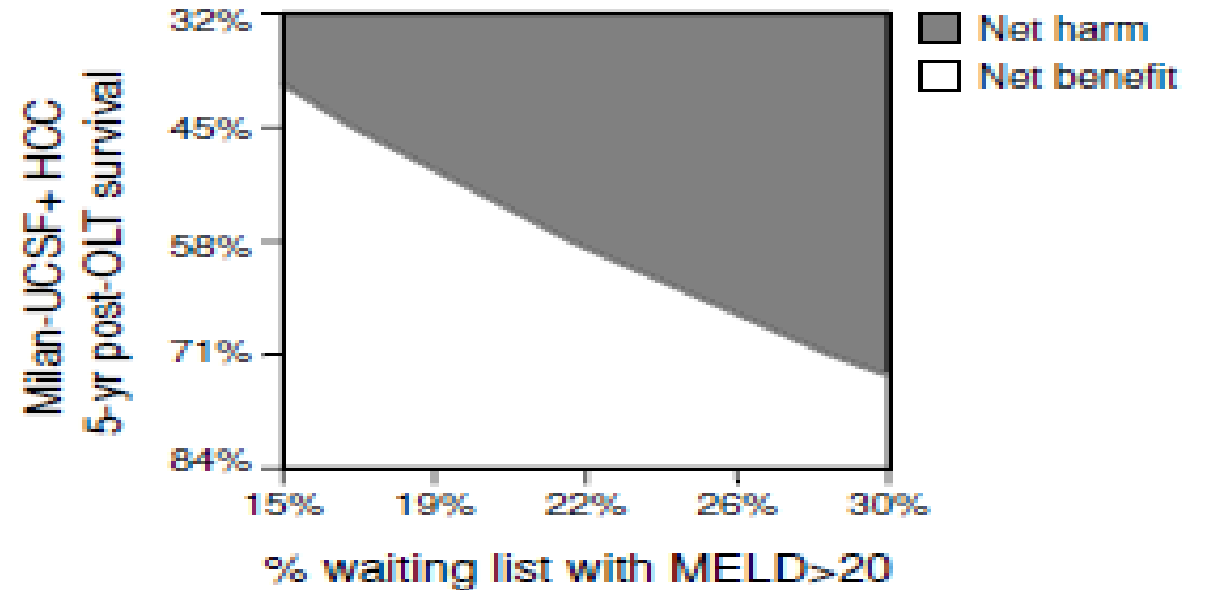
TH con criterios expandidos. ¿Perjudicamos a los pacientes en LE?

- EL TH con criterios expandidos podría perjudicar a los pacientes en LE sin CHC
- Podría considerarse si la SV a los 5 años post-TH > 61%

Table 3: Harm caused to individual patients on the waiting list when the patient with Milan-UCSF+ HCC receives an organ¹

Patient subgroup	Increase in mortality risk (per patient)	Quality-adjusted days of life lost (per patient)
HCC within Milan	0.4%	10
MELD 11–20	0.1%	3
MELD 21–30	1.1%	27
MELD >30	4.2%	108

¹Based on national averages for organ arrival rate.



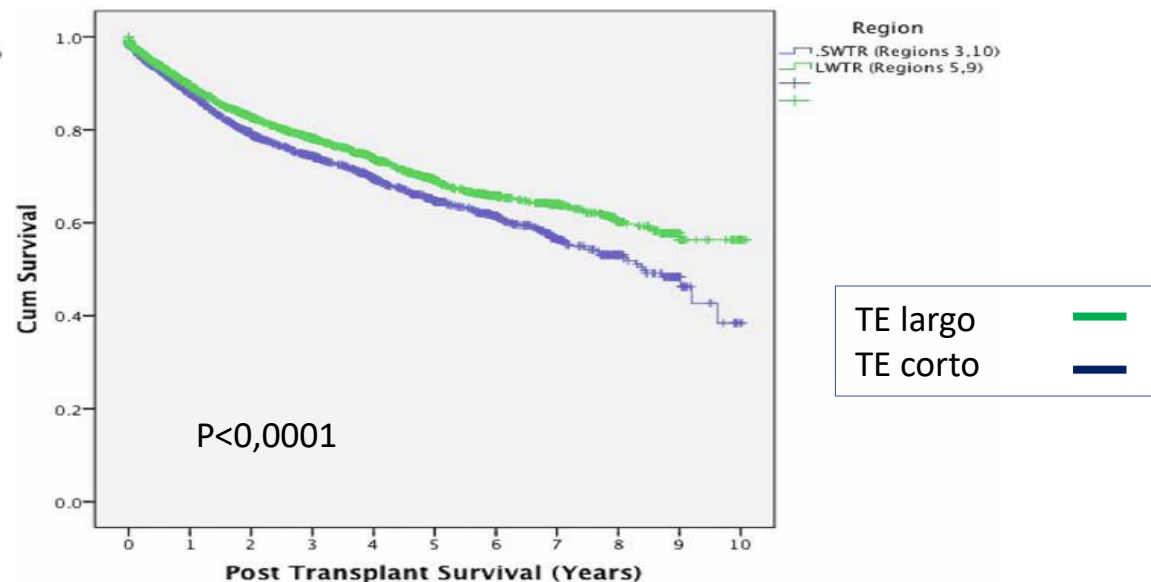
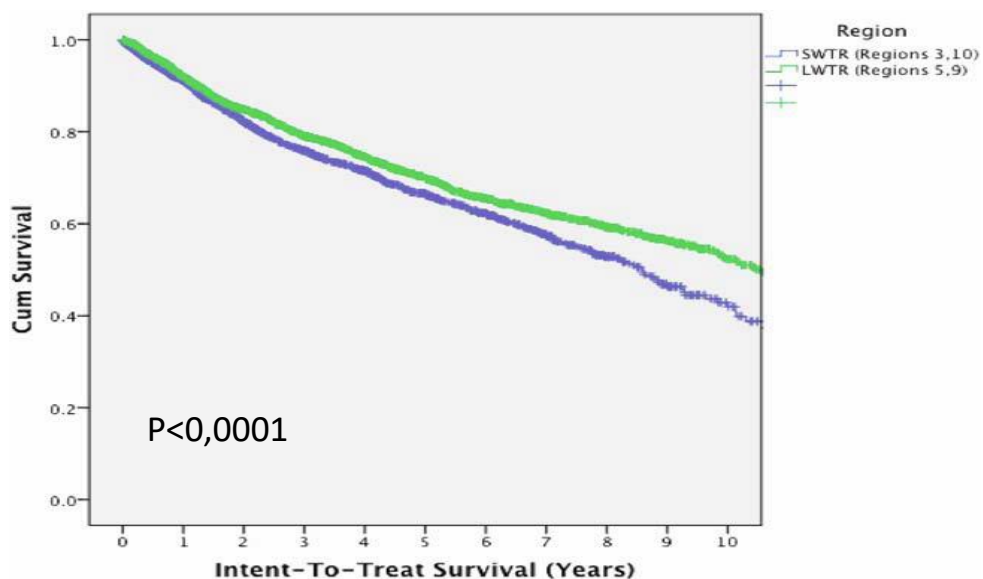
Tiempo de espera en lista y supervivencia post-TH

6110 pacientes.

4759 T2 HCC (77%) y 1387 downstaging-T3 HCC (23%)

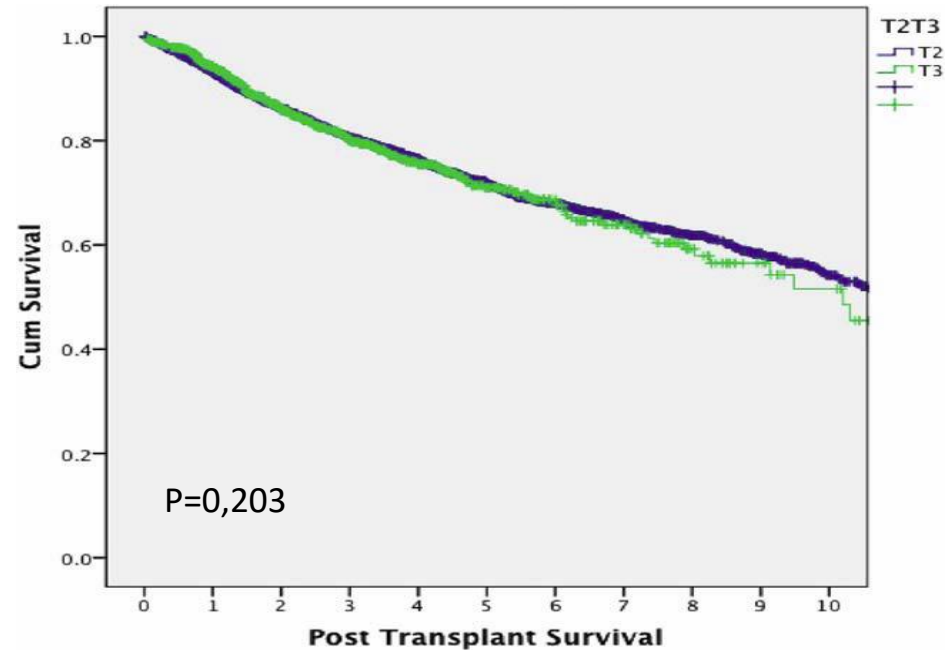
3604 ptes en región con tiempo de espera largo (media 7,6 meses)

2562 ptes en región con tiempo de espera corto (media 1,6 meses)



El hecho de ser trasplantado en una región con tiempo de espera corto para el trasplante es un factor de peor supervivencia post-TH en el análisis multivariante

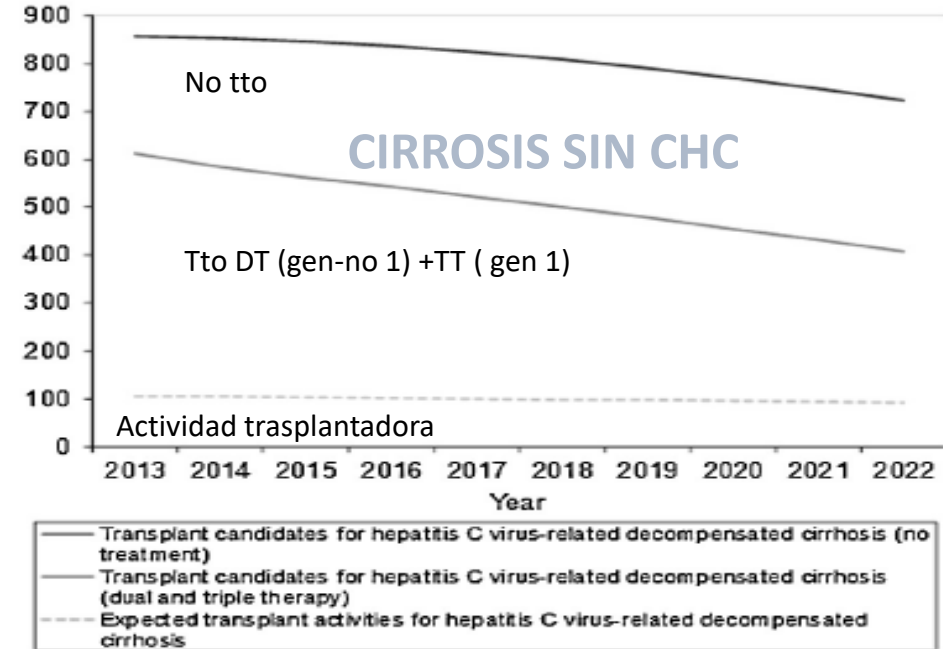
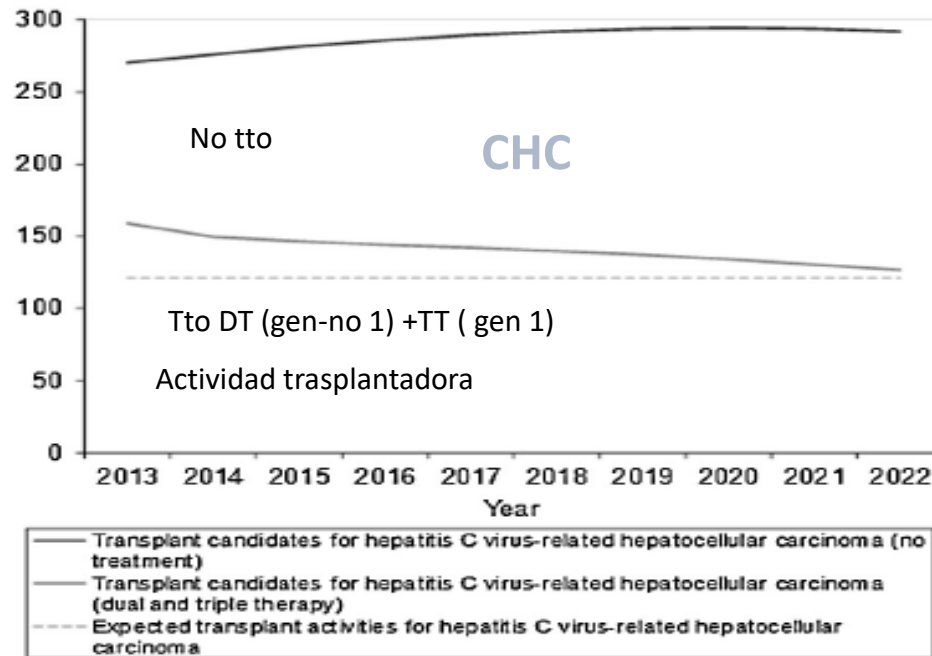
Supervivencia post-TH tras downstaging



T2 HCC
T3-downstaging HCC

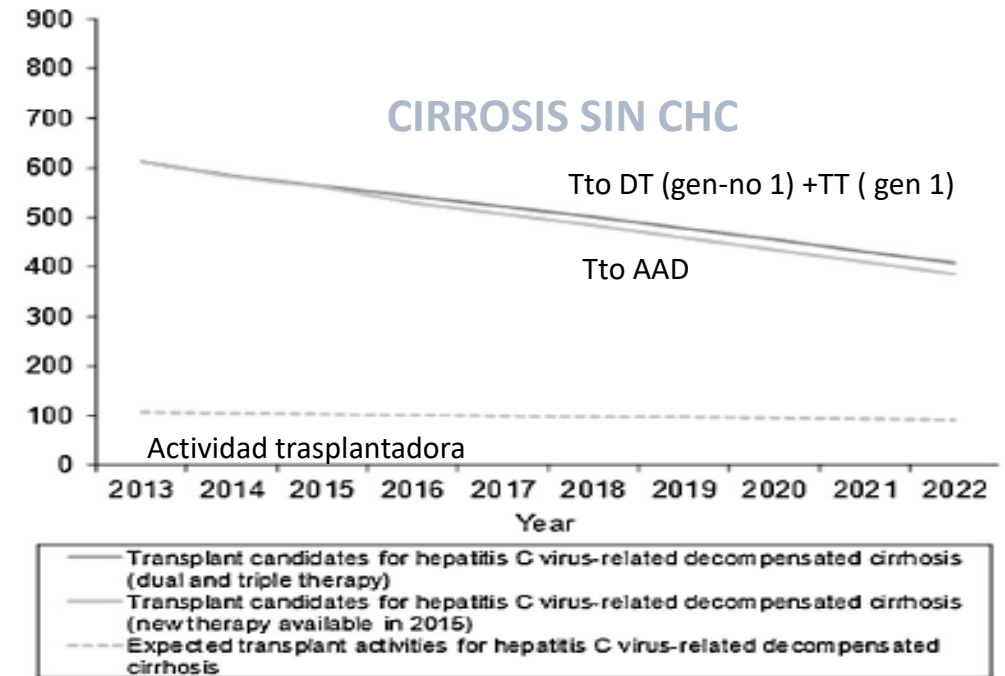
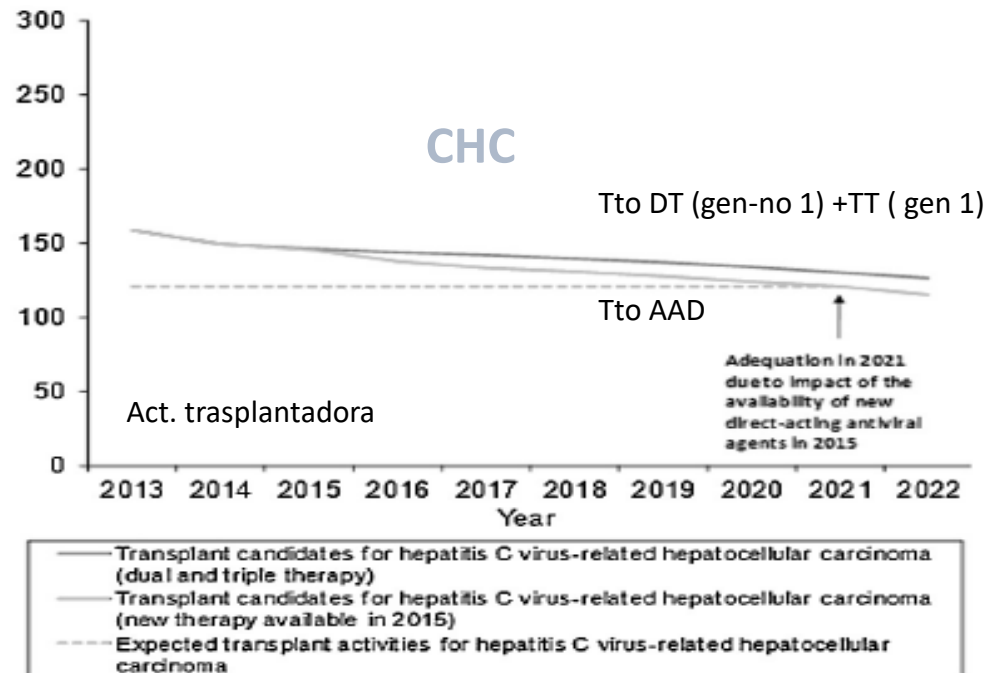
Los pacientes T3 con downstaging exitoso a T2, con un correcto “test of time”, presentan una supervivencia post-TH similar a los T2

Impacto del tratamiento de la hepatitis C en la lista de espera de trasplante hepático



Supondría una reducción del 88% de pacientes con CHC y un 42% de pacientes con cirrosis sin CHC en lista de espera

Impacto del tratamiento de la hepatitis C en la lista de espera de trasplante hepático





Supondría una reducción adicional del 4,6% de pacientes con CHC y un 2,6% de pacientes con cirrosis sin CHC en lista de espera

AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- **Recomendaciones de las sociedades científicas**
- Conclusiones

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma (I)

- LT is recommended as the first-line option for HCC within Milan criteria but unsuitable for resection (evidence high; recommendation strong). **Milan criteria are the benchmark for selection of patients with HCC for LT and the basis for comparison with other suggested criteria.**
-  **Consensus on expanded criteria for LT in HCC has not been reached. Patients beyond the Milan criteria can be considered for LT after successful downstaging to within Milan criteria, within defined protocols (evidence moderate; recommendation weak).**
-  **Composite criteria that consider surrogates of tumour biology – among which AFP is the most relevant – and response to neoadjuvant treatments – to bridge or downstage tumours – in combination with tumour size and number of nodules, are likely to replace conventional criteria for defining transplantability.** Composite criteria should be investigated and determined a priori, validated prospectively and auditable at any time (evidence low; recommendation strong).

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma (II)

- **Tumour vascular invasion and extrahepatic metastases are an absolute contraindication for LT in HCC (evidence high).**
- The use of marginal cadaveric grafts for LT in patients with HCC has no contraindication (evidence moderate). Prioritising a cadaveric graft allocation, for patients with or without HCC, within a common waiting list, is complex and no system can serve all regions. **Prioritisation criteria for HCC should at least include tumour burden, tumour biology indicators, waiting time and response to tumour treatment (evidence moderate; recommendation strong).**
- Transplant benefit may need to be considered alongside the conventional transplant principles of urgency and utility in decision making, regarding patient selection and prioritisation, depending on list composition and dynamics (evidence moderate; recommendation weak)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma (II)

- In LT candidates with HCC, **the use of pre-transplant (neoadjuvant) loco-regional therapies is recommended if feasible, as it reduces the risk of pre-LT drop-out and aims at lowering post-LT recurrence** – particularly when complete or partial tumour response are achieved (evidence low; recommendation strong).
- Although the contribution of living donation to LT for HCC in Europe is still marginal, living donor LT for HCC remains an option to be explored in selected patients and in experienced centres, according to waiting list time and dynamics, and within donor-recipient double equipoise principles (evidence low).

Recomendaciones SETH para CHC (I)

- No debe realizarse TH en pacientes con cirrosis y CHC ante la presencia de metástasis extrahepáticas, invasión macrovascular y **AFP > 1000 ng/ml** (Grado de recomendación IA).
- Los **criterios de Milán** son los estándar para la selección de candidatos a TH con CHC (Grado de recomendación IA).
- • **Se aconseja una moderada expansión de los criterios de Milán, siempre que se mantenga un equilibrio con otras indicaciones de TH** (Grado de recomendación IB).
- • Entre los criterios expandidos de TH, **los criterios “Up to seven” son los que tienen una base científica más sólida** y se prefieren a otros sistemas (Grado de recomendación IIB).

Recomendaciones SETH para CHC (II)

- • Los pacientes con **criterios expandidos y AFP > 400 ng/ml deberían recibir terapia ablativa local con posterior re-estadiaje completo antes de ser considerados candidatos aceptables para TH** (Grado de recomendación IIB).
- • **Debería contraindicarse el TH en pacientes sin respuesta radiológica (parcial o completa, definida por criterios RECIST 1.1) y/o aumento progresivo de la AFP a pesar de la ablación local** (Grado de recomendación IIC).
- • **Las recomendaciones referidas anteriormente no son aplicables a estrategias del Downstaging.** La heterogeneidad y la complejidad de la evidencia científica existente alrededor de esta práctica, justifica la elaboración de un documento de consenso específico (Grado de recomendación IIC)

Documento de consenso AEEH, AEC, SEOM, SERAI, SERVEI, SETH

Trasplante hepático (I)

- **El trasplante hepático se recomienda como primera elección para pacientes con CHC dentro de los criterios de Milán no susceptibles de resección hepática.** (evidencia alta, recomendación fuerte).
- **Los criterios de Milán son el marco de referencia para trasplante hepático por CHC y el comparador de cualquier otra alternativa** (evidencia alta, recomendación moderada).
- **Los pacientes que excedan discretamente los criterios convencionales se podrían considerar para trasplante hepático si dicha expansión no limita significativamente el acceso a trasplante al resto de pacientes e indicaciones. Criterios como el *up to seven* se consideran como referencia para expandir los criterios de trasplante en CHC, sobre todo en pacientes con AFP sérica baja y respuesta favorable a tratamientos locorregionales. Esta estrategia se debe desarrollar en el contexto de protocolos prospectivos bien definidos** (evidencia moderada, recomendación débil).



Documento de consenso AEEH, AEC, SEOM, SERAI, SERVEI, SETH

Trasplante hepático (II)

- Los “**critérios compuestos**” que , además del tamaño/número de nódulos informen sobre la biología tumoral (AFP es el marcador más evaluado hasta la fecha) e incluyan el patrón evolutivo tumoral y la respuesta a tratamientos previos, **podrían reemplazar en el futuro a los criterios actuales**. Estos criterios deberían ser determinados *a priori* y validados prospectivamente (evidencia baja, recomendación fuerte).
- La presencia de **invasión vascular macroscópica y/o metástasis extrahepáticas es contraindicación absoluta para trasplante hepático** (evidencia alta, recomendación fuerte).

AGENDA

- Introducción
- ¿Qué hacer para optimizar el trasplante hepático para CHC?
 - Aumento del número de donantes.
 - Tratamiento neoadyuvante en lista.
 - Expansión de los criterios de inclusión.
 - Downstaging.
- Recomendaciones de las sociedades científicas
- Conclusiones

CONCLUSIONES (I)

- 1.- El CHC es una indicación frecuente de trasplante hepático.
- 2.- Los criterios de Milán constituyen el gold-standard en la actualidad.
- 3.- Expandiendo discretamente los criterios podemos obtener buenos resultados.
- 4.- Además de los criterios morfológicos (tamaño y número de nódulos) hay que tener en cuenta el comportamiento biológico del tumor.
- 5.- El downstaging permite seleccionar los pacientes tumorales con un comportamiento biológico favorable y podría constituirse como una herramienta de selección.

CONCLUSIONES (II)

- 6.- Los pacientes que más se beneficiarían del downstaging serían aquellos que entran dentro de los protocolos restrictivos establecidos (Up to seven o UCSF).
- 7.- El downstaging podría ofrecer el TH a una mayor población con CHC, sobre todo con el aumento de la disponibilidad de órganos a consecuencia de los nuevos tratamientos del VHC.
- 8.- Antes de extender los criterios de inclusión o realizar downstaging debemos valorar el resto de los pacientes en lista sin CHC y con CHC, y los resultados de nuestra serie en términos de recurrencia y supervivencia.

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

**EASL Clinical Practice Guidelines: Management
of hepatocellular carcinoma[☆]**

European Association for the Study of the Liver*

**Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement
and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation**

Manuel Rodríguez-Perálvarez, MD, PhD,¹ Miguel Ángel Gómez-Bravo, MD, PhD,²
Gloria Sánchez-Antolín, MD, PhD,³ Gloria De la Rosa, MD,⁴ Itxarone Bilbao, MD,
PhD,⁵ and Jordi Colmenero, MD, PhD⁶ on behalf of the Spanish Society of Liver
Transplantation (SETH)**



ELSEVIER

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Conferencia de consenso

Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH

María Reig^{a,b}, Alejandro Forner^{a,b}, Matías A. Ávila^{b,c}, Carmen Ayuso^{b,d}, Beatriz Mínguez^{b,e}, María Varela^f, Itxarone Bilbao^{b,g}, José Ignacio Bilbao^h, Marta Burrel^d, Javier Bustamanteⁱ, Joana Ferrer^j, Miguel Ángel Gómez^k, Josep María Llovet^l, Manuel De la Mata^{b,m}, Ana Matilla^{b,n}, Fernando Pardo^o, Miguel A. Pastrana^p, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{b,m}, Josep Taberner^q, José Urbano^r, Ruth Vera^s, Bruno Sangro^{b,t,*} y Jordi Bruix^{a,b,*}



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá