



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



D.N.S.F.F.A.A.

Dirección Nacional de Sanidad
de las Fuerzas Armadas



“Análisis de sobrevida y factores predictores de recurrencia en trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma en Uruguay”

ESTUDIANTES:

Br. Caviglia Gonzalo
Br. Gestal Alejo
Br. Santos Emanuel
Br. Smerdiner Gonzalo
Br. Ventimiglia Joaquín
Br. Villarreal Marcelo

TUTORES:

Dr. Josemaría Menéndez
Prof. Adj. Marcelo Valverde

UNIDAD DOCENTE ASISTENCIAL - CENTRO NACIONAL HEPATO-BILIO-PANCREÁTICO Y UNIDAD BI- INSTITUCIONAL DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y TRASPLANTE HEPÁTICO, HOSPITAL DE CLÍNICAS DIRECCIÓN NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS (D.N.S.F.F.A.A.).

CURSO METODOLOGÍA CIENTÍFICA II – 2019
GRUPO 33

ÍNDICE:

RESUMEN:	3
Objetivos:	3
Métodos:	3
Resultados:	3
Conclusión:	3
ABSTRACT:	4
Methods:	4
Results:	4
Conclusions:	4
INTRODUCCIÓN:	5
Epidemiología	5
Factores de riesgo	5
Diagnóstico	6
Estadificación	7
Trasplante hepático como estrategia terapéutica en HCC	8
Criterios expandidos y estrategias para el aumento del número de candidatos a trasplante, ¿dónde está el límite?	8
Terapia puente “bridge” y “down stage”	10
Predictores de Recidiva	11
Importancia del tema	11
OBJETIVOS:	13
Objetivo General:	13
Objetivos Específicos:	13
MÉTODOS:	14
End Points:	15
Análisis estadístico:	15
Predictores de recurrencia:	22
DISCUSIÓN:	24
CONCLUSIONES:	29
AGRADECIMIENTOS:	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXOS:	35
ANEXO 1:	35
ANEXO 2:	36
ANEXO 3:	39

RESUMEN:

Objetivos: se analizó la sobrevida global y tiempo libre de recurrencia, en la población de trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma en el Uruguay, y se identificaron factores predictores de recidiva.

Métodos: se utilizó la base de datos del Centro Nacional de Trasplante Hepático, se realizó un estudio poblacional, de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo. Todos los pacientes trasplantados hepáticos en los que se les halló hepatocarcinoma en el explante desde 2009 hasta julio de 2019, fueron incluidos (n = 39). Se analizaron 40 variables, tanto pre como postrasplante, con las cuales se realizó un análisis de sobrevida con el modelo de Kaplan Meier y regresiones de Cox univariadas.

Resultados: La sobrevida global al año fue de 83,8 %, 69,4% a los 3 años y 60,4% a los 5 años. En cuanto a la sobrevida libre de recurrencia: al año fue de 90,9%, mientras que a los 3 y a los 5 años fue del 78,5%. Los factores predictores de recurrencia fueron el diámetro tumoral total (valor p= 0.001), diámetro del tumor mayor (p=0.009) e invasión vascular macroscópica (p=0.001). Como factores protectores de recurrencia fueron criterios UCSF (p=0.01), el valor \leq 2 del modelo AFP (p=0.01) y en la estadificación TNM tener un tamaño tumoral catalogado como T1 y T2 (p=0.001).

Conclusión: Las sobrevida global y tiempo libre de recurrencia que se obtuvo en este estudio se encuentran dentro de los estándares internacionales. El criterio de selección modelo AFP permitió incluir una mayor cantidad de pacientes, con un tiempo libre de recurrencia equiparables a los criterios de Milán.

Palabras clave: Hepatocellular carcinoma, survival, liver transplant, predictors of recurrence, Uruguay.

ABSTRACT:

Objectives: to analyze global survival and recurrence-free survival in a population of patients who received a liver transplant because of a hepatocellular carcinoma in Uruguay, and to try to identify recidivism risk factors.

Methods: Using the database from Centro Nacional de Trasplante Hepático, a population-based study was conducted with an observational, descriptive and retrospective approach. The study included all patients (n=39) who had found hepatocellular carcinoma in the explanted liver between 2009 and July 2019. Forty variables were analyzed, both pre and post transplant, and the data was used to provide a survival analysis in accordance with the Kaplan Meier model and univariate Cox regressions.

Results: Global survival after a year was 83,8%, 69,4% after three years, and 60,4% 5 years later. As for recurrence-free survival, figures are 90,9% after one year while 78,5% both three and five years later. Predictive recidivism factors included total tumor diameter (p value=0.001), larger tumor diameter (p=0.009) and macroscopic vascular invasion (p=0.001). The following were found to be protective factors: UCSF criteria (p=0.01), AFP value ≤ 2 (p=0.01) and having a T1 or T2 tumor according to TNM classification (p=0.001).

Conclusions: Global survival and recurrence-free survival data obtained in this study is within international standards. The AFP model criteria allowed to include a greater number of patients, with a relapse-free survival comparable to Milan criteria.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, survival, liver transplant, predictors of recurrence, Uruguay.

INTRODUCCIÓN:

Epidemiología

El Hepatocarcinoma (HCC) es el sexto cáncer más prevalente y la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada al cáncer en el mundo, siendo dos a tres veces más común en los hombres. El HCC representa el 75-85 % de las neoplasias primarias del hígado, y el porcentaje restante comprende al colangiocarcinoma intrahepático y otros tumores menos frecuentes (1). Su incidencia tiene una marcada distribución geográfica, 83% de los nuevos casos por año predominan en países subdesarrollados, como el sudeste asiático y el África subsahariana, y su incidencia global va en incremento en los últimos años (2,3). Nuevos registros proyectan un aumento sostenido, al menos hasta el 2030 (4). En Uruguay se diagnostican aproximadamente 100 casos de HCC por año (5).

Factores de riesgo

La presencia de cirrosis es un factor de riesgo clave en el desarrollo de la enfermedad (3,6). La prevalencia de cirrosis en los pacientes con HCC se estima en un 85 - 90% (6). Por su parte, la incidencia anual de HCC en pacientes cirróticos es de 3-5% en esta población, constituyendo la primer causa de muerte en este grupo de pacientes (5,7,8).

Los principales factores de riesgo varían según la región geográfica (1). En nuestro país la principal causa de cirrosis es el alcoholismo (9), junto con las hepatopatías crónicas por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB) y la enfermedad por hígado graso no alcohólica (del inglés: Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD).

Nuestro medio presenta un elevado consumo de alcohol, siendo una problemática sanitaria a nivel nacional (10). Dicho consumo de alcohol debe ser considerado no sólo como un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis, sino también como una sustancia carcinogénica “per se” (5). Este hecho es discordante con las etiologías en el resto del mundo, donde las infecciones crónicas por VHB y VHC son las principales causas (11).

Estudios internacionales han demostrado que con la implementación universal de la vacuna contra el VHB, se ha logrado disminuir las tasas de infección crónica y por ende una disminución en su incidencia como etiología de HCC (12). En Uruguay la misma se introdujo a partir del 1999 en el esquema nacional de vacunación.

Con respecto al VHC, Uruguay se encuentra en una zona de baja seroprevalencia, si bien no existen estudios poblacionales (5,13).

La NAFLD se encuentra dentro de las complicaciones no cardiovasculares de la obesidad y el síndrome metabólico (14). En 2016, la OMS estimó que más de 1.9 billones de adultos en el mundo tienen sobrepeso u obesidad y las predicciones indican que este número se incrementará hasta la mitad de la población para el 2030 (14). La NAFLD es un espectro de

enfermedades hepáticas caracterizada por el excesivo depósito de triglicéridos en los hepatocitos. Esta condición persistente es causante de disfunción hepática crónica y aumenta drásticamente el desarrollo de HCC aún en ausencia de cirrosis (15), constituyendo hoy en día una creciente etiología de HCC y TH (14).

Este cambio de paradigma en las etiologías del HCC también se encuentra evidenciado en estudios de cohortes regionales, donde se demuestra que si bien las etiologías virales y alcohólica siguen siendo las principales causas, la NAFLD ha aumentado 6 veces su incidencia en la última década (14,16).

Existen otros factores de riesgo independientes para el desarrollo de HCC, entre los que se destacan el tabaquismo y la diabetes (3).

Diagnóstico

La cirrosis es el mayor factor de riesgo para el desarrollo para HCC (8). Múltiples estudios randomizados han demostrado que los pacientes que se encuentran dentro de un programa de vigilancia fueron diagnosticados en etapas más precoces de la enfermedad y recibieron con mayor frecuencia tratamientos pretendidamente curativos, mejorando así la supervivencia global en comparación con aquellos pacientes sin seguimiento (8). Es internamente aceptado por las principales sociedades científicas vinculadas al tema (American Association for the Study of Liver Disease AASLD, European Association for the Study of the Liver EASL) la realización de un screening mediante ultrasonografía abdominal cada 6 meses en las poblaciones de alto riesgo. La dosificación de la alfa-fetoproteína (AFP) a pesar de tener baja sensibilidad y especificidad, se utiliza de manera complementaria a la ecografía (5,17). Es un hecho conocido que aquellos pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de HCC, a su vez individuos con tumores en etapas iniciales tienen valores dentro de la normalidad, es por esta razón que la AFP es una herramienta que no puede utilizarse como método único de cribado para la detección precoz del HCC (5,18).

La ecografía abdominal realizada por personal experto, es actualmente la técnica de screening más aceptada para la detección precoz de HCC, presentando mejor costo-eficacia que la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) (18).

Los hallazgos ecográficos deben ser confirmados por estudios imagenológicos más específicos, como la TC o la RNM. Típicamente el HCC se presenta como una lesión nodular mayor a 1 cm con hipervascularización arterial y un patrón característico de lavado rápido (en inglés, “washout”) en fases venosas en un hígado cirrótico. La sensibilidad y especificidad es del 70% y 77% para la TC, y del 87% y 84% para la RNM en estudios internacionales (7). En el caso de nódulos < 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento

estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores (18).

La punción biopsica hepática diagnóstica está reservada para aquellos casos en que tras la realización de dos estudios contrastados (TC y RNM) no se puede definir la naturaleza del mismo (18).

Con el fin de sistematizar la lectura de los resultados imagenológicos y estandarizar las conductas más pertinentes para cada lesión observada “The American College of Radiology” (ACR) ha propuesto un sistema, conocido como Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) publicado en 2011 y actualizado en 2018. LI-RADS categoriza las observaciones en 6 grandes categorías: LR1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para HCC), LR-4 (probablemente HCC), LR-5 (definitivamente HCC), LR TIV (tumor en vena cava), LR NC (no se puede confirmar por imagen deficiente), LR M (lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes al HCC) (19).

Desde el punto de vista clínico, los pacientes se mantienen asintomáticos hasta que el tumor se encuentra en un estadio avanzado, lo que limita la implementación de estrategias pretendidamente curativas si no se implementan métodos de screening. La aparición de síntomas vinculados al tumor suele implicar una progresión rápida hacia la muerte (20). Actualmente es un concepto erróneo considerar a un paciente con hepatocarcinoma como un paciente terminal, debido a un creciente desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas (5).

Estadificación

En paralelo a los avances respecto al diagnóstico precoz, se han desarrollado estrategias para valorar la enfermedad de forma integral que permitan guiar la toma de decisiones (5). Distintos modelos combinan datos de función hepática y características tumorales, siendo la clasificación de “Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC), diseñada a partir de resultados de estudios controlados randomizados y de cohorte, la más validada y utilizada internacionalmente (21). Esta clasificación tiene la ventaja de que a diferencia de la estadificación TNM toma en cuenta tanto la extensión propia de la neoplasia como el estadio de la hepatopatía subyacente. Esta importancia radica en que la gran mayoría de los casos asientan en un hígado cirrótico, lo que ensombrece el pronóstico.

Además, la clasificación toma en cuenta el “performance status” del sujeto, la evaluación de la función hepática según “Child Pugh” y la extensión lesional según Okuda. Los pacientes se clasifican en estadios 0 (muy precoz), A (precoz), B (intermedio), C (avanzado) y D (terminal). Expresando cada estadio una etapa más avanzada de la enfermedad, asociada a estrategias terapéuticas con menor impacto en sobrevida y por lo tanto a un peor pronóstico. Las

opciones terapéuticas abarcan desde terapias locorregionales ablativas, tratamientos quirúrgicos de resección o trasplante hepático, hasta cuidados paliativos (5,22). Ver anexo 1.

Trasplante hepático como estrategia terapéutica en HCC

El primer Trasplante Hepático (TH) en humanos fue realizado en 1963 por el Dr. Thomas Starzl (23). Inicialmente considerado como una práctica experimental, este paradigma ha cambiado de la mano de los avances en técnicas quirúrgicas, soporte del paciente crítico y del donante, junto a tratamientos inmunosupresores. Estos progresos llevan a que en 1983 en el consenso de Bethesda, se valide esta técnica como un estándar en el manejo de pacientes con enfermedad hepática avanzada, aguda o crónica (5,7).

Inicialmente los resultados en TH como tratamiento del HCC fueron desalentadores, por lo que el diagnóstico de un HCC constituía una contraindicación al trasplante.

En 1996 el Dr. Mazzaferro plantea que dentro de determinados criterios de extensión lesional (“Criterios de Milán”) - un nódulo de HCC con un tamaño máximo de 5 cm, o hasta tres módulos donde el mayor de ellos no supere los 3 cm y sin invasión macrovascular ni extensión extrahepática - se logran excelentes resultados, con tasas de supervivencia del 75% a los 5 años (24).

De este modo, en forma paulatina, la comunidad médica incluye al HCC dentro de las indicaciones de trasplante y los citados “Criterios de Milán” constituyen el primer criterio “Gold Standard” para considerar este tratamiento dentro del arsenal terapéutico pretendidamente curativo.

El trasplante tiene la ventaja de curar concomitantemente el HCC y la enfermedad hepática de base (3). Hoy en día, estudios internacionales indican que el HCC es una de las principales indicaciones para TH, actualmente representando más del 50% de las indicaciones en la mayoría de los centros de trasplante (25).

En un estudio epidemiológico realizado en nuestro país, de todos los pacientes trasplantados hepáticos, el 21% fue por HCC, mientras que la mayoría de ellos (el 59%) fue por cirrosis (9).

Criterios expandidos y estrategias para el aumento del número de candidatos a trasplante, ¿dónde está el límite?

Con el crecimiento de la investigación científica acerca del tema, la evidencia sostiene que el número y tamaño de lesiones planteado por los criterios de Milán puede excluir pacientes con mayor carga tumoral que igualmente se beneficien del trasplante como estrategia curativa, logrando similares tasas de supervivencia (22,26). Sin embargo, otros estudios demuestran que algunos pacientes que exceden los criterios de Milán están asociados a mayor prevalencia de factores predictores de recurrencia de la enfermedad, tales como invasión vascular microscópica

y satelitosis, lo que impacta negativamente sobre la sobrevida a largo plazo (22,27). Por lo tanto, el desafío clínico de este estudio radica en lograr el balance entre el impacto en la sobrevida y el evitar el trasplante fútil, priorizando la correcta asignación de órganos, tutelando los principios bioéticos de beneficencia y justicia.

En base a lo antedicho, varios centros mundiales aspiran expandir los criterios de selección, buscando estándares de sobrevida similares a los de Milán, pero en escenarios de mayor carga tumoral. Algunos incluyen además, otros factores de impacto pronóstico, como lo son el nivel de AFP y el volumen total del tumor. Éstos han demostrado mejorar el valor predictivo tanto para pacientes por dentro como por fuera de los criterios de Milán (28,29). Sumado a esto, algunos pacientes podrían ser excluidos de los criterios convencionales de trasplante como resultado de los avances en las técnicas de imagen que logran detectar lesiones más pequeñas (<1 cm), indetectables una década atrás (22). El requisito mínimo para validar un nuevo criterio es lograr una sobrevida post trasplante mayor del 50% a 5 años (30).

Se analizarán, a continuación, algunos de los criterios expandidos (mayormente validados) que han demostrado desafiar a los criterios de Milán con sobrevidas comparables (22,25,26,31):

- Criterios expandidos de la Universidad de California San Francisco (UCSF): Están basados en datos imagenológicos y se definen como: un único nódulo de 6.5 cm; 2 a 3 nódulos cada uno de 5 cm; o 4 a 5 nódulos cada uno de 3 cm, con la suma máxima de los diámetros tumorales de 8 cm en todos los casos, sin invasión vascular macroscópica ni extensión extrahepática. La sobrevida lograda con estos criterios prácticamente coincide con la de los criterios de Milán (26).
- Criterio Up to 7: Planteado por Dr V. Mazzaferro en 2009, fue creado a partir de combinaciones de características tumorales que excedían los criterios de Milán. Siendo 7 el resultado de la suma del tamaño (en cm) del mayor nódulo más el número de tumores para cualquier HCC dado. Esto incluye cualquier combinación desde un nódulo de 6 cm ($1+6=7$) a 4 nódulos de hasta 3 cm ($4+3=7$), sin invasión vascular microscópica. Los pacientes que cumplen los criterios de Milán tienen una sobrevida a 5 años similar a los que los exceden pero que se encuentran dentro de los criterios Up to 7, seleccionando únicamente a los pacientes sin invasión vascular microscópica (22). Sin embargo es importante destacar que el dato de la invasión vascular microscópica se obtiene solamente al momento del explante (27).
- Modelo AFP o Modelo Francés: toma en cuenta los niveles de AFP al momento de evaluación pre trasplante, el número de tumores y tamaño del mayor diámetro tumoral. Este modelo identificó dos grupos de diferente riesgo: por un lado, de bajo riesgo de recurrencia, como aquellos pacientes que excedían los criterios de Milán pero con niveles de AFP menores a 100 ng/dl; y por el otro, un grupo de pacientes que se

encontraban dentro de los criterios de Milán pero con niveles de AFP mayores a 1000 ng/dl, como de alto riesgo de recurrencia y disminución significativa en la sobrevida (29).

Tabla 1; Comparación de criterios de selección para TH por HCC.

<u>Criterio</u>	<u>Milán</u>	<u>UCSF</u>	<u>Up-To-7</u>	<u>AFP</u>
Autor y año	Mazzaferro 1996	YAO 2007	Mazzaferro 2009	Duvoux 2012
Definición	1 N ≤ 5 cm, o hasta 3 N ≤ 3 cm. Sin invasión vascular macroscópica ni extensión extra hepática	1 N ≤ 6.5 cm; 2 a 3 N ≤ 5 cm; o 4 a 5 N ≤ 3 cm, con la suma total ≤ 8 cm, sin invasión vascular macroscópica ni extensión extra hepática	7 como el resultado de la suma del tamaño (en cm) del mayor N más el número de tumores, sin invasión vascular microscópica.	Niveles de AFP pre trasplante, el número de tumores y tamaño del mayor diámetro tumoral
Sobrevida global a 5 años	75%	75%	71,2%	Valor ≤ 2: 71.7% Valor > 2: 42.2%

Modificado a partir de Tabla 1 del artículo (27). N= nódulo.

Terapia puente “bridge” y “down stage”

Una vez que el paciente ingresa a lista de espera existe el riesgo de progresión de la enfermedad cuando el tiempo de espera al trasplante supera los 6 meses, por lo que debe recurrirse a terapias puente (Del inglés, “bridge”) mediante las cuales se logra enlentecer o detener la progresión tumoral y con ello evitar la caída de la lista de trasplante. Estas terapias incluyen los tratamientos ablativos por radiofrecuencia (RFA), inyección percutánea con alcohol (PEI) así como la quimioembolización trans-arterial (TACE), dependiendo de las características de cada caso en particular (5).

Asimismo se pueden aplicar terapias con objetivo de down staging dirigidas a lograr disminuir el estadio de la enfermedad, fundamentalmente del estadio B al A de la BCLC, con el objetivo de incluir al paciente en criterios de trasplantabilidad. La técnica más utilizada en nuestro medio es la TACE (5). Los criterios utilizados para definir a los pacientes candidatos a terapias down stage, definidos por F. Y. YAO, son los siguientes: un nódulo de hasta 6,5 cm, 2 a 3 nódulos de hasta 5 cm o 4 a 5 nódulos de hasta 3 cm, siempre que la suma de diámetros tumorales total sea menor a 8 cm (32).

Predictores de Recidiva

Hay evidencia sustancial de que los criterios de Milán representan solamente uno de varios predictores de sobrevida y recurrencia post TH. A pesar de la aceptación de estos criterios, la recurrencia del HCC todavía ocurre en alrededor del 10% al 15% de los pacientes, con una media de sobrevida de un año de promedio luego de la recurrencia (33–36). De estos solamente el 10-30 % son candidatos a resección o tratamiento ablativo (32).

Los factores comúnmente reconocidos como de alto riesgo de recidiva, incluyen el estadio tumoral que excede los criterios de Milán en el explante, la invasión vascular microscópica y el bajo grado de diferenciación tumoral (25).

La invasión vascular microscópica es un predictor bien establecido de recurrencia de HCC después del TH (22,26,31). La presencia de esta, deteriora de manera significativa los resultados en la sobrevida de los pacientes en cualquier categoría de tamaño o número tumoral (22).

De la misma forma, se ha propuesto utilizar los niveles plasmáticos de AFP como un factor predictor de recidiva y mortalidad post TH, siendo este ampliamente difundido como parámetro complementario al comportamiento biológico tumoral (25,29). Los niveles de AFP pre trasplante se asocian a una mayor probabilidad de recurrencia a los 5 años de manera concentración dependiente (31,37). Diversos estudios sugieren diferentes valores de corte, sin existir actualmente un consenso internacionalmente aceptado.

A pesar de los factores de riesgo conocidos para la recurrencia de HCC después de TH, no hay disponible una puntuación de riesgo validada para proporcionar mediciones cuantificables y confiables del riesgo de recurrencia que tiene un individuo post TH. A partir de esto es que surgen modelos de predicción de recidiva como es el modelo RETREAT para pacientes con HCC dentro de los criterios de Milán (29). El mismo toma en cuenta los niveles de AFP pre TH, la invasión vascular microscópica y la suma del mayor diámetro tumoral más la suma total de la cantidad de nódulos al explante. El puntaje RETREAT puede predecir el riesgo de recurrencia a 5 años, que va desde menos del 3% en aquellos pacientes con una puntuación de riesgo de 0, a más del 75% con un puntaje de riesgo mayor o igual a 5 (32). Este “score” podría ayudar a implementar estrategias de vigilancia de manera más individualizada e identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de terapias adyuvantes (5).

Importancia del tema

En Uruguay desde el año 1994 el Fondo Nacional de Recursos incorporó la cobertura financiera de TH realizándose en Argentina, pero no fue hasta el 2009 que comenzó a realizarse tanto la evaluación, el trasplante y seguimiento en el Centro Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay (CNTH), teniendo al día de hoy más de 190 trasplantes realizados.

Los resultados obtenidos en cuanto a sobrevida post trasplante fueron de 86.6% al año (estándar > 80%), 81.8% a 3 años (estándar >75%), 77.4% a 5 años (estándar > 70%) y 63.2% a 10 años (estándar >60%) (9). Estos resultados son comparables a la de centros reconocidos internacionalmente. La realización del TH en nuestro país es un logro altamente exitoso, marca un antes y un después en la trasplantología de Uruguay y pone en evidencia el alto nivel médico, de recursos y prestación alcanzado (38).

Cabe mencionar que estudios internacionales han evidenciado que los pacientes que fueron trasplantados por HCC presentan una menor sobrevida en comparación con las otras etiologías, a expensas de la mortalidad tardía (33). Luego del primer año post TH, la mortalidad por las complicaciones quirúrgicas e infecciones decrece significativamente, mientras que la recurrencia del HCC aumenta, volviéndose la primera causa de muerte (25,39). Respecto a este concepto, si bien contamos con investigaciones acerca de la sobrevida de trasplantados hepáticos (9), no existen hasta la fecha estudios en nuestro centro que comparen estadísticamente la sobrevida de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma respecto a las otras etiologías, sabiendo que internacionalmente estos son los que presentan los peores resultados (33).

Es por esto que consideramos relevante analizar posibles variables que puedan estar implicadas en el aumento de la recurrencia de los pacientes trasplantados por esta etiología en nuestro medio, destacando que el Centro utiliza el criterio de Milán para seleccionar a los pacientes con HCC candidatos a TH.

Dada la ausencia de datos en nuestro medio, el objetivo de este trabajo es conocer el estado de la población uruguaya respecto a esta problemática, determinar la sobrevida, las tasas de recurrencia y valorar posibles factores de riesgo que pudieran incidir en la recidiva.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Analizar la sobrevida en los pacientes trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma en el Uruguay.

Objetivos Específicos:

- Realizar curvas de sobrevida global y libre de recurrencia en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en Uruguay.
- Determinar asociación entre los posibles factores de impacto pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma en Uruguay.
- Comparar los resultados obtenidos con datos de otros centros a nivel internacional.

MÉTODOS:

Se realizó un estudio poblacional, descriptivo y retrospectivo sobre los resultados obtenidos en los pacientes trasplantados.

Se estudiaron todas las personas mayores de 18 años trasplantadas por hepatocarcinoma en el Uruguay, en el CNTH en la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas (D.N.S.F.F.A.A.) comprendido entre 14/07/2009 y 14/07/2019; siendo este un estudio de carácter poblacional donde se incluye la totalidad de los pacientes del país.

El estudio fue aprobado por los Comité de Ética e Investigación de la D.N.S.F.F.A.A. y registrado en el Ministerio de Salud Pública a través del Comité Nacional de Ética de la Investigación, según normativa vigente que regula la investigación en seres humanos.

La obtención de los datos se realizó de forma retrospectiva, recabando la información de las historias clínicas de los pacientes y de la base de datos del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay, con previo consentimiento informado de los pacientes. Ver *Anexo 2*.

Los criterios de inclusión del estudio, fueron todos los trasplantados hepáticos con diagnóstico de hepatocarcinoma confirmado por anatomía patológica del explante, totalizando 39 pacientes. No se utilizaron criterios de exclusión en este estudio.

De la totalidad de los pacientes trasplantados en CNTH (190), 37 tuvieron indicación de TH por HCC, cumpliendo con los criterios de Milán mediante imagenología, adjudicándose una puntuación del Score MELD de 22 por la vía de excepción. De estos, sólo un paciente no era portador de HCC en la anatomía patológica al explante, quedando excluido del estudio. Merece destacar también que otro paciente fue excluido por fallecer en el intraoperatorio previo al desclampeo de la vena Porta, sin considerarse persona trasplantada. Por otro lado, 4 pacientes trasplantados por otra causa se les evidenció HCC en la anatomía patológica al explante, siendo catalogados como incidentales e incluyéndose en el estudio. *Diagrama 1*.

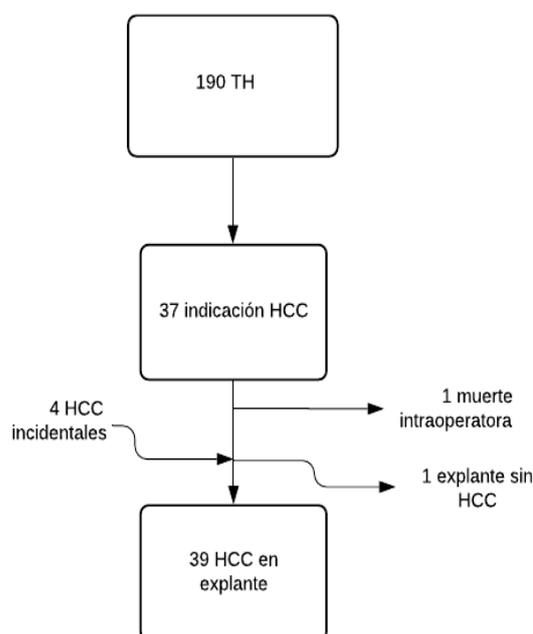


Diagrama 1

Las variables que se consideraron en el estudio fueron:

- Descriptivas de la población: sexo, edad, lugar de procedencia, índice de masa corporal (IMC), tiempo en lista de espera, Score Meld, Score Child-Pugh, etiología de la cirrosis hepática.
- Previas al TH: fecha de diagnóstico del HCC, fecha de ingreso y egreso de la lista de espera, última medición de AFP, características de la última imagen previa al TH, considerando: tipo de estudio (TC/RNM), número de tumores, diámetro del tumor mayor, diámetro tumoral total; tratamiento locorregional, tipo de tratamiento locorregional y su indicación como terapia puente o terapia down stage y fecha de TH.
- Posterior al TH: número de tumores del explante, diámetro del tumor mayor, diámetro tumoral total, diferenciación y clasificación Edmondson, invasión vascular macroscópica, invasión vascular microscópica, estadificación anatomopatológica (TNM), criterios Milan, criterios UCSF, criterios Up to 7 imagenológico, modelo AFP y HCC incidental.
- En el seguimiento: status del paciente, fecha de última consulta, recidiva HCC, fecha de diagnóstico de recidiva de HCC, topografía de la recidiva del HCC, fecha de fallecimiento y causa de fallecimiento.

Ficha técnica de las variables presentada en *Anexo 3*.

End Points:

Se consideraron dos eventos: la recurrencia del HCC, definida en días desde la fecha del trasplante hasta el diagnóstico imagenológico de la recurrencia; El otro evento considerado fue el fallecimiento. En base a esto, se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de recurrencia al año, a los tres años y a los cinco años.

El seguimiento de los pacientes posterior al trasplante, fue realizado con medición de AFP y estudios imagenológicos: TC o RNM de abdomen y TC de tórax en forma semestral, por dos años. Luego de este periodo con ecografía de abdomen y TC de tórax en forma anual.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis de sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia, utilizando el método estadístico Kaplan Meier con intervalos de confianza (IC) a partir de un error estándar transformado de 95% (40). El contraste entre grupos se realizó con test Log Rank, considerándose significativo un valor del estadístico $p < 0.05$. Donde se utilizaron las siguientes variables: criterios Milan, criterios UCSF, criterios Up to 7, modelo AFP categorizado en dos grupos: mayor de 2 y menor e igual a 2.

Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox con Hazard Ratio (HR) utilizando 95% de IC para identificar variables de riesgo para sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia. Se consideraron significativas aquellas con $p < 0.05$. Las variables utilizadas fueron: sexo, edad, IMC, Score Meld, días en lista de espera, del último estudio de imagen: número de nódulos, diámetro del tumor mayor y diámetro tumoral total, última medición de AFP categorizada mayor y menor de 400 ng/dl, terapia bridge, terapia down stage.

Del explante: número de tumores, diámetro del tumor mayor, diámetro tumoral total, invasión vascular macroscópica, invasión vascular microscópica, diagnóstico incidental, estadificación anatomopatológica (TNM) agrupados en T1-T2 y en el grupo restante T3, criterios Milan, criterios UCSF, criterios Up to 7 imagenológico, modelo AFP categorizados en dos grupos: mayor a dos y menor o igual a dos.

Se realiza test T student comparando medias poblacionales a dos grupos dependientes con intervalo de confianza al 95% bilateral, asumiendo que la población distribuye normalmente, los grupos comparados fueron: estudio imagenológico y anatomía patológica del explante, en base a las variables: número de lesiones, diámetro del tumor mayor y diámetro total.

Como herramienta metodológica se utilizó el Software SPSS, versión 19.

RESULTADOS:

Las características de la población se resumen en la *tabla 2*.

Para la estadificación y el manejo pre trasplante 20 de los pacientes fueron estudiados mediante RNM y 19 por TC.

El rango de valores de la última medición de AFP, están comprendidos entre 1 ng/dl - 938.6 ng/dl, con una mediana de 10.5 ng/dl.

19 pacientes requirieron tratamiento locorregional previo al TH, de los cuales 9 fueron realizados como terapia bridge y los 10 restantes como terapia down stage.

A la fecha de finalización del estudio (14/07/2019) la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 758 días y durante el transcurso del estudio no hubieron pérdidas de seguimiento. Se registraron 6 recidivas de HCC, con diferentes localizaciones: 2 de ellas en el pulmón, 1 en el hígado, 1 localizada a nivel óseo y 1 ósea y pulmonar. La media fue de 600 días entre su diagnóstico y el TH (máx. 1322 min. 185 respecto al TH). Durante la investigación ocurrieron 13 fallecimientos de los cuales 5 fueron por recidiva del HCC. Los restantes fallecimientos fueron: 5 por causa infecciosas, 1 por causa cardiovascular, 1 rechazo crónico del injerto y 1 neoplasia de novo localizada en el urotelio. Detalladas en *Tabla 3*.

Tabla 2:

Variables:	Valores	
Sexo:	Masculino (% , n)	85% - 33
	Femenino (% , n)	15% - 6
Procedencia:	Montevideo (% , n)	61.5% -24
	Interior (% , n)	38.5 % - 15
IMC (Kg/m²):	Media (Min-Máx)	28 (19 - 39)
Edad al TH:	Media (Min-Máx)	56 (33 - 69)
Score Meld:	Media (Min-Máx)	13 (6 - 28)
Score Child-Pugh:	A % (n)	48% (19)
	B % (n)	39% (15)
	C % (n)	13% (5)
Etiología:	OH % (n)	43% (16)
	VHC % (n)	25 % (10)
	AI % (n)	12% (5)
	VHB % (n)	8 % (3)
	Otras* % (n)	12 % (5)
Tiempo en lista de espera en días	Mediana (Min-Máx)	45 (7-671)
Tiempo seguimiento en días	Mediana (Min-Máx)	758 (9-3652)

Tabla 3:

Pacientes fallecidos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Edad (años)	59	67	57	46	56	54	51	52	59	65	66	61	59
Sexo	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F.	M	M
Etiología	Wilson	HAI	OH	VHC-OH	VHC	VHC-OH	VHC	OH	VHB	OH	HAI	OH	NASH
DMC (Kg/m ²)	33	23	28	24	37	26	32	28	24	26	29	29	34
Imagen Pre TH	TC	RNM	TC	RNM	TC	RNM	TC	TC	TC	TC	RNM	RNM	RNM
Estradio Pre TH	Incidental	UCFS	Mián	UCFS	Incidental	Mián	UCSF	Incidental	UCSF	Mián	Mián	Mián	UCSF
Criterios al Explanete	Fuera Up to 7	UCFS	Fuera Up to 7	Up to 7	Up to 7	Up to 7	Fuera Up to 7	Mián	UCSF	Mián	Mián	Up to 7	Mián
Tiempo de recurrencia (días)	185	509	627	281	1322	674	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo de sobrevida (días)	234	693	708	295	1625	1134	2280	9	1846	475	34	305	758
Lugar de recidiva	Pulmón	Hígado	Oseo y pulmón	Hígado	Óseo	Pulmón	-	-	-	-	-	-	-
Causa de muerte	Recidiva HCC	Infecciosa	Recidiva HCC	Recidiva HCC	Recidiva HCC	Recidiva HCC	Neoplasia de novo	Infecciosa	Cardio vascular	Infecciosa	Rechazo de injerto	Infecciosa	Infecciosa

Referencias: M: Masculino, F: Femenino, HAI: Hepatopatía Autoinmune, OH: Alcohol, VHC: Virus Hepatitis C, VHB: Virus Hepatitis B, NASH: Enfermedad por hígado graso no alcohólico, TC: Tomografía Computada, RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

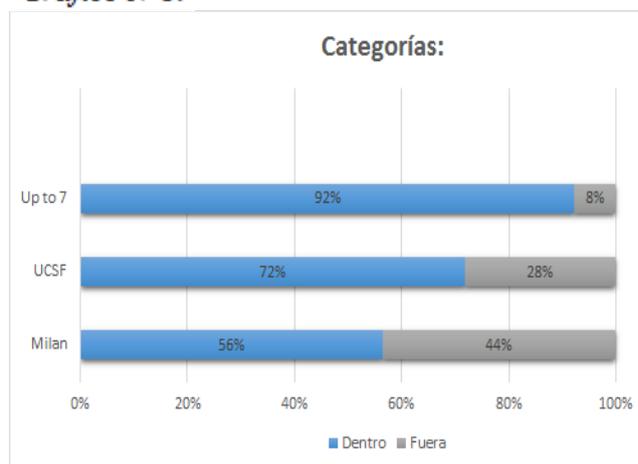
De los 35 casos diagnosticados pre TH: 28 estuvieron dentro de los criterios de Milán, 7 dentro de UCSF. Al explante se hallaron 4 HCC no detectados previamente.

Respecto a la anatomía patológica del explante (*Tabla 4 - Gráfico N° 1*): 22 pacientes cumplieron con los criterios de Milán dentro de los cuales no desarrollaron recidivas, 6 pacientes cumplieron con criterios UCSF fuera Milán de los cuales 1 recidivó, 7 pacientes cumplieron con criterios Up to 7 fuera UCSF donde 3 recidivaron y 4 pacientes se encontraban por fuera de los criterios mencionados anteriormente, de los cuales 2 recidivaron. Tomando en cuenta el modelo AFP: 30 explantes presentaban un score menor o igual a 2 y 9 explantes con score mayor a 2. Un total de 9 explantes presentaban invasión vascular microscópica, de ellos 2 invasión vascular macroscópica. Respecto a la clasificación anatomopatológica (TNM) 34 corresponden al grupo T1-T2 y los 5 restantes a T3.

Tabla 4:

Criterios	n	%	Recidiva (n)	Muerte (n)
Milán	22	56.4	0	4
Fuera de Milán, dentro UCSF	6	15.4	1	2
Fuera de UCSF dentro Up to 7	7	17,9	3	4
Fuera de Up to 7	4	10,3	2	3
Total	39	100	6	13

Gráfico N°1:



Considerando tratamiento locorregional a 10 pacientes se les indico como terapia down satge y a 9 como terapia bridge. En el sub grupo de personas que fueron sometidas a terapia down stage, se evidenció al explante que: 3 se encontraban dentro de criterios de Milán, 3 dentro criterios UCSF fuera de Milán, 2 criterios Up to 7 fuera UCSF y los 2 restantes por fuera de Up to 7. De los cuales recidivaron dos pacientes. Por otro lado, en el subgrupo sometido a terapia bridge: 8 pacientes permanecieron dentro de los criterios de Milán y 1 se situó por fuera de Up to 7, sin registrarse recidivas.

En el estadístico T comparando estudio imagenológico y anatomía patológica se evidenció una diferencia significativa en las tres variables comparadas: número de tumores, diámetro del tumor mayor y diámetro tumoral total todas con un valor $p < 0,000$.

La sobrevida global se resume en la *Tabla 5*: la sobrevida global al año 83,8 % (IC 83,9 - 83,7), 3 años 69,4% (IC 69,6 - 69,2) y 5 años 60,4% (IC 60,6 - 60,2).

En cuanto a la sobrevida libre de recurrencia se resume en la *Tabla 6*: al año 90,9% (IC 90,8 - 91,0), 3 años 78,5% (IC 78,3 - 78,7) al igual que a los 5 años.

Las curvas de sobrevida se muestran en el *Gráfico N°2*.

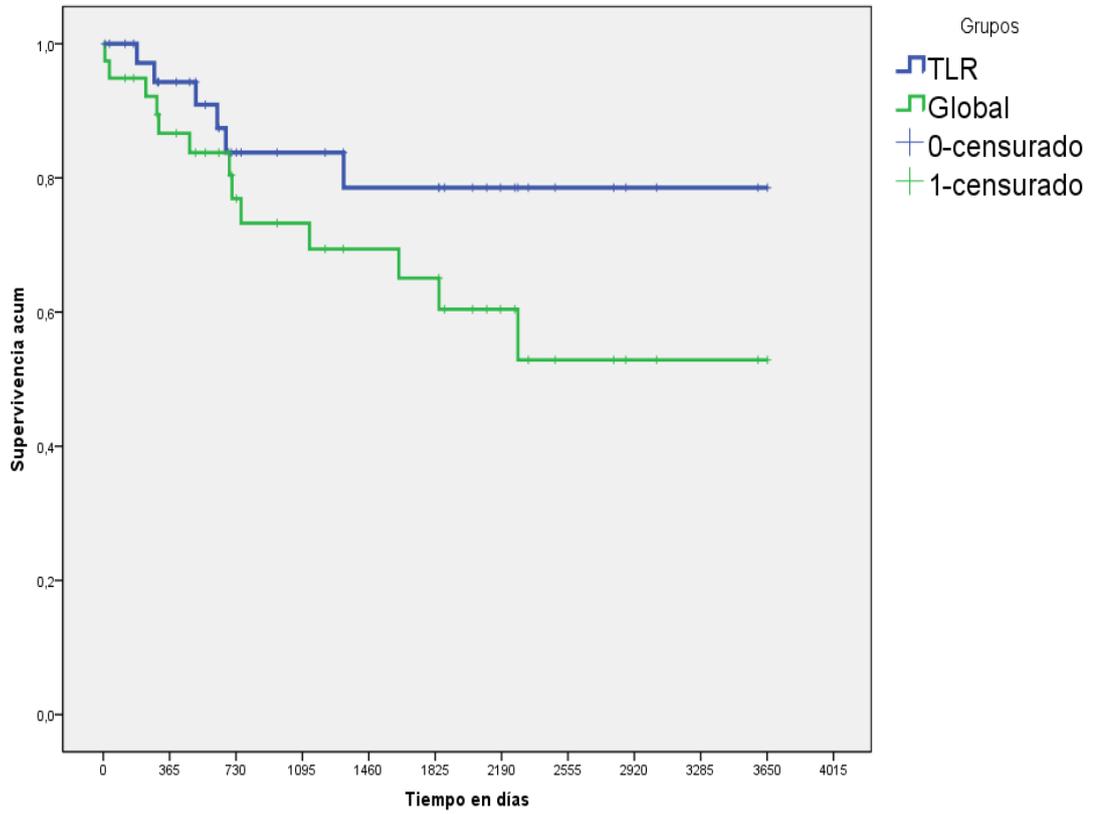
Tabla 5:

SOBREVIDA	1 año		3 años		5 años		Valor p
	%	IC %	%	IC%	%	IC%	
Global	83,8	(83,7 - 83,9)	69,4	(69,2-69,6)	60,4	(60,2-60,4)	
Dentro Milán	85,9	(85,7-86,0)	85,9	(85,7-86,0)	85,9	(85,7-86,0)	0.04
Fuera Milán	72,7	(72,4-72,9)	58,2	(57,9-58,5)	39,9	(39,6-40,2)	
Dentro UCSF	88,8	(88,7-88,9)	88,8	(88,7-88,9)	72,3	(72,1-72,5)	0.14
Fuera UCSF	58,3	(58,0-58,6)	46,7	(46,4-47,0)	15,6	(15,3-15,9)	
Dentro Up to 7	82,3	(82,2-82,4)	70,5	(70,3-70,7)	60,7	(60,5-60,9)	0.30
Fuera Up to 7	66,7	(66,2-67,2)	33,3	(32,8-33,8)	33,3	(32,8-33,8)	
Dentro Modelo AFP	82,7	(82,6-82,8)	82,7	(82,6-82,8)	71,9	(71,7-72,1)	0.01
Fuera Modelo AFP	72,9	(72,6-73,2)	43,8	(43,4-44,2)	0,0		

Tabla 6:

SOBREVIDA	1 año		3 años		5 años		Valor p
	%	IC%	%	IC%	%	IC%	
Libre Recurrencia	90,9	(90,8 - 91,0)	78,5	(78,3 - 78,7)	78,5	(78,3 - 78,7)	
Dentro Milán	100		100		100		0.00
Fuera Milán	79,4	(79,2-79,6)	55,7	(55,4-56,0)	0,0		
Dentro UCSF	95,2	(95,1-95,3)	95,2	(95,1-95,3)	95,2	(95,1-95,3)	0.00
Fuera UCSF	68,6	(68,3-68,9)	38,1	(37,7-38,5)	38,1	(37,7-38,5)	
Dentro Up to 7	89,8	(89,7-89,9)	80	(79,8-80,2)	80	(79,8-80,2)	0.46
Fuera Up to 7	66,7	(66,2-67,2)	66,7	(66,2-67,2)	66,7	(66,2-67,2)	
Dentro Modelo AFP	100		100		100		0.00
Fuera Modelo AFP	75	(74,7-75,3)	33,3	(32,9-33,7)	0,0		

Gráfico N°2:



Predictores de recurrencia:

Los resultados de las regresiones de Cox univariada predictora de sobrevida global se resume en la *Tabla 7*.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas con $p < 0.05$ fueron: diámetro tumoral total HR 1,01 (IC 1,001-1,02) con un valor $p= 0,036$, invasión vascular macroscópica HR 7,639 (IC 1,528-38,194) con un valor $p=0,013$, criterios UCSF HR 0,274 (IC 0,092-0,823) con un valor $p= 0,021$, modelo AFP HR 0,280 (IC 0,093-0,848) con un valor $p=0,024$, diagnóstico incidental HR 0,216 (IC 0,057-0,82) con un valor $p=0,024$ y estadio T1yT2 HR 0,254 (IC 0,076-0,847) con un valor $p=0,026$.

Tabla 7:

Regresión sobrevida global univariada

Variables	HR	Límite Inferior	Límite Superior	Valor p
Sexo	1,628	0,211	12,582	0,64
Edad	1,086	0,986	1,196	0,093
Diagnóstico incidental	0,216	0,057	0,82	0,024
Tiempo en lista de espera	0,998	0,992	1,004	0,538
Imagen: número de tumores	0,608	0,283	1,307	0,202
Imagen: diámetro del tumor mayor	1,032	0,987	1,078	0,163
Imagen: diámetro tumoral total	1,006	0,987	1,025	0,53
IMC	1,008	0,903	1,126	0,884
AFP	0,999	0,996	1,002	0,549
AFP categorizada +/- 400	0,615	0,079	4,798	0,615
MELD	1,071	0,971	1,181	0,172
Terapia bridge	0,299	0,039	2,312	0,248
Terapia downstage	2,654	0,857	8,22	0,091
Explante: número de tumores	1,127	0,884	1,438	0,335
Explante: diámetro tumoral total	1,01	1,001	1,02	0,036
Explante: diámetro del tumor mayor	1,278	0,895	1,826	0,177
Invasión vascular macroscópica	7,639	1,528	38,194	0,013
Invasión vascular microscópica	1,160	0,351	3,832	0,808
AP TNM 1 y 2	0,254	0,076	0,847	0,026
Criterios Milán	3,104	0,945	10,099	0,06
Criterios UCSF	0,274	0,092	0,823	0,021
Criterios Up to 7	0,458	0,101	2,086	0,313
Modelo AFP menor a 2	0,280	0,093	0,848	0,024

Respecto a la regresión de Cox univariada predictora de sobrevida libre de recurrencia, se resume en la *Tabla 8*.

Las variables estadísticamente significativas con un valor $p < 0.05$ fueron: diámetro tumoral total HR 1,023 (IC 1,009-1,037) con un valor $p=0,001$, diámetro del tumor mayor HR 1,868 (IC 1,170-2,982) con un valor $p=0,009$, invasión vascular macroscópica HR 24,642(IC 3,418-177,656) con un valor $p=0,001$, criterios UCSF HR 0,066 (IC 0,008- 0,567) con un valor $p=0,013$, modelo AFP menor a 2 HR 0,489 (IC 0,007-0,057) $p=0,009$, diagnóstico incidental HR 6,374 (IC 1,163-34,948) con un valor $p=0,033$ y estadio T1y2 HR 0,064 (IC 0,012-0,351) con un valor $p=0,001$.

Tabla 8:
Regresión tiempo libre de recurrencia univariada.

Variable	HR	Limite inferior	Limite superior	Valor p
Sexo	24,871	0,001	942870,679	0,55
Edad	1,042	0,909	1,195	0,552
Diagnóstico incidental	6,374	1,163	34,948	0,033
Tiempo en lista de espera	0,998	0,988	1,008	0,673
Imagen: número de tumores	0,471	0,135	1,644	0,238
Imagen: diámetro del tumor mayor	1,007	0,95	1,067	0,818
Imagen: diámetro tumoral total	1	0,97	1,03	0,992
IMC	1,016	0,865	1,195	0,843
AFP	0,998	0,99	1,006	0,635
AFP categorizada +/- 400	24,007	0	1987063,26	0,582
MELD	1,049	0,907	1,213	0,518
Terapia bridge	0,033	0	124,225	0,418
Terapia downstage	4,441	0,887	22,23	0,07
Explant: número de tumores	1,319	0,948	1,834	0,1
Explant: diámetro tumoral total	1,023	1,009	1,037	0,001
Explant: diámetro del tumor mayor	1,868	1,17	2,982	0,009
Invasión vascular macroscópica	24,642	3,418	177,656	0,001
Invasión vascular microscópica	2,98	0,598	14,854	0,183
AP TNM 1 y 2	0,064	0,012	0,351	0,001
Criterios Milán	0,011	0	8,807	0,186
Criterios UCSF	0,066	0,008	0,567	0,013
Criterios Up to 7	0,457	0,053	3,931	0,476
Modelo AFP menor a 2	0,057	0,007	0,489	0,009

DISCUSIÓN:

A partir de los datos obtenidos en el estudio durante el periodo analizado, se recabó información sobre 39 pacientes que recibieron TH por HCC en el Uruguay.

El estudio se realizó a partir de la base de datos del CNTH. Se trata del único centro encargado en esta técnica, contando con la totalidad de los pacientes trasplantados en el Uruguay, confiriéndole al estudio el carácter poblacional, sin posibilidad de sesgos muestrales.

El Centro enfatiza políticas de seguimiento y control post trasplante que se ve reflejado en una mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes de 758 días, y en la ausencia de censuras por pérdida de seguimiento. Este tiempo de seguimiento es representativo, ya que incluye al período en el cual ocurre el pico de incidencia de la recurrencia del HCC (media de 600 días).

En nuestro país existen estudios previos acerca del TH, además de contar con la participación en estudios de cohorte latinoamericanos (5,9,31). Sin embargo, esta es la primer investigación que analiza la sobrevida y factores predictores de recurrencia en HCC en el CNTH.

La indicación de TH por HCC en el CNTH, representa un 21% del total de los trasplantados (9). En comparación con la tendencia mundial, la tasa de trasplantados por HCC se mantiene constante desde que se inició el programa, teniendo un pico de incidencia en el año 2013 con 7 casos y un promedio anual de 4 TH por HCC.

En lo que respecta a las etiologías del HCC, debemos remarcar la alcohólica como la más frecuente en nuestro medio (43%), seguido por el VHC (25%) y las enfermedades autoinmunes (12%) (*Tabla 2*).

Si bien a nivel internacional existe una tendencia al incremento del NAFLD como etiología del HCC, en nuestra población se identificó 1 sólo caso (31). Sin embargo, se destaca la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población estudiada, con una media de IMC de 28. Esto podría interpretarse como una asociación lesional, en la cual el NAFLD se presenta como una noxa concomitante.

En cuanto a la anatomía patológica del explante, 22 pacientes (56%) se encuentran dentro de los criterios de Milán y 17 (44%) por fuera de estos. Existe amplia evidencia que subestimaciones en la estadificación tumoral previa al trasplante, impacta negativamente en la sobrevida del paciente (33,41). Esto se encuentra íntimamente relacionado al tipo y precisión de la técnica imagenológica utilizada en la evaluación pre trasplante.

Si bien la evidencia actual apoya el uso de TC y RNM indistintamente, hay autores que prefieren la RNM como método de diagnóstico ya que evidenció una mejor sensibilidad en lesiones pequeñas y una mayor precisión imagenológica (42–44).

En cuanto a las diferencias en la estadificación de la imagen pre trasplante y el explante se destacan 4 pacientes en los que no se evidenció HCC, también 7 explantes que se encuentran dentro de los criterios Up to 7 y 4 por fuera de los mismos, que fueron sub estadificados en la imagen.

En nuestro análisis existe una diferencia estadísticamente significativa entre la imagen pre trasplante y la anatomía patológica del explante en lo que respecta al número de tumores, diámetro del tumor mayor y diámetro tumoral total. Estos datos demuestran una subestimación de la carga tumoral del estudio imagenológico previo al trasplante.

Asimismo, nos parece relevante destacar que en nuestro estudio existieron 4 diagnósticos de HCC incidentales al explante. De los cuales 2 entraban dentro de los criterios de Milán y 2 por fuera, siendo todos evaluados con TC como método diagnóstico.

Otro dato relevante respecto a la TC como método diagnóstico fue la detección, en 2 explantes, de invasión vascular macroscópica localizada en venas suprahepáticas. Este elemento constituye una contraindicación para el TH por su impacto negativo en la sobrevida. Esto se ve reflejado en el seguimiento, donde ambos pacientes recidivaron.

En lo que respecta a la sobrevida global post TH, los porcentajes mínimos aceptados por los estándares internacionales es de 50% de sobrevida a 5 años(30). De nuestro análisis se desprende una sobrevida global del TH por HCC de 83,8% al año, 69,4% a los 3 años y de 60,4% a los 5 años, superando este último valor los requisitos mínimos establecidos a nivel mundial.

En cuanto a la sobrevida libre de recurrencia, los resultados fueron los siguientes: al año 90,9%, a los 3 años 78,5%, manteniéndose constante este último porcentaje a los 5 años. Estos resultados son comparables a los reportados en estudios multicéntricos de Europa, Norteamérica y Latinoamérica (31,33).

Cabe recalcar que la sobrevida libre de recurrencia fue superior a la sobrevida global, probablemente influenciada ésta última por las causas de fallecimiento no relacionadas a la recidiva por HCC. Reafirmando este concepto, el descenso de la sobrevida global observado durante el intervalo de 3 a 5 años no muestra relación directa con el pico de recurrencia del HCC, ya que el mismo suele suceder aproximadamente a los 2 años, con una media de 600 días en nuestra población. En nuestro caso las causas que podrían explicar este descenso son: infecciosas 5 casos, cardiovascular 1, rechazo crónico del injerto 1 y neoplasia de novo localizada en el urotelio 1, lo cual está en concordancia con las causas de fallecimiento del global de trasplantados, predominando la infecciosa (9).

Asimismo, otra de las variables que podría estar influyendo en el descenso de la sobrevida global es la edad de los pacientes, siendo en promedio 10 años mayor a los trasplantados por otras etiologías (9).

Nos parece relevante resaltar que dentro de los 10 pacientes que recibieron tratamiento down stage, 3 se consideraron dentro de los criterios de Milán, 3 dentro de UCSF, 2 dentro y 2 fuera de Up to 7 al explante.

En lo que respecta a los pacientes con indicación de terapia bridge, 8 de los 9 pacientes se encontraron dentro de los criterios de Milán al explante, esto evidencia que la terapéutica logró su cometido en la amplia mayoría de los casos.

Del análisis de los datos de sobrevida global obtenidos en este estudio, en comparación con los estándares internacionales mencionados en la *Tabla 1*, se destacan los siguientes resultados:

- El grupo de pacientes que se encuentran dentro del criterio de Milán al explante, presenta una sobrevida global de 85,9% a los 5 años, por encima a los estándares, destacándose como el grupo de mayor sobrevida.
- En lo que respecta a los pacientes que se encuentran dentro del criterio de UCSF al explante, así como aquellos con valores ≤ 2 en el Modelo AFP, ambos grupos presentaron similares resultados de sobrevida global en comparación con los resultados internacionales.
- En cuanto a los resultados obtenidos del grupo de pacientes que se hallan dentro del criterio Up to 7 al explante, presentaron una sobrevida global menor a la obtenida en los criterios de validación internacional.

Del análisis Kaplan Meier del tiempo libre de recurrencia, se destaca que ninguno de los pacientes que se encuentran dentro del criterio de Milán como los pertenecientes al grupo Modelo AFP ≤ 2 recidivaron. Cabe mencionar que el grupo Modelo AFP ≤ 2 comprende a 8 pacientes más respecto a los criterios de Milán, por lo que estaría atribuyéndole la posibilidad de recibir un trasplante a una mayor cantidad de pacientes sin disminuir el tiempo libre de recurrencia.

Vale recalcar que no existió diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida libre de recurrencia entre los pacientes dentro del criterio Up to 7 y los que se encontraban fuera del mismo. Esto probablemente se deba a la flexibilidad del criterio al momento de seleccionar pacientes candidatos al TH.

En cuanto al modelo de regresión de Cox predictor de sobrevida libre de recurrencia, se destaca que los criterios de Milán no son estadísticamente significativos, (valor $p = 0.186$), siendo este dato contradictorio a lo aceptado por la bibliografía

internacional (45). Posibles explicaciones a este suceso podrían ser la ausencia de eventos observados en este grupo, o el pequeño número de pacientes que se encuentran dentro de este criterio en comparación al total de los pacientes estudiados.

No es estadísticamente significativo tanto el valor de AFP pre trasplante como la invasión vascular microscópica, postulado por varios autores como posibles predictores de recurrencia (29).

Las variables analizadas predictoras de recurrencia con mayor HR son la invasión vascular macroscópica y diagnóstico incidental. La primera coincide con la bibliografía internacional, correspondiendo a una contraindicación para el TH, dado su alto impacto negativo en la sobrevida del paciente (33).

Con respecto al diagnóstico incidental, nuestros resultados son controversiales. En la bibliografía no existen diferencias en la recurrencia respecto a los que son diagnosticados oportunamente, debido a que en éstos centros el diagnóstico incidental suele ocurrir con tumores pequeños en los que los métodos imagenológicos pierden sensibilidad (31). Como mencionamos anteriormente, esto no ocurre en nuestro análisis, en donde se evidencia que 2 de los 4 casos de HCC de forma incidental exceden los criterios de Milán. Esto se debe a casos en que el estudio imagenológico se realizó en prestadores externos que contaban con estándares de calidad técnicos menos estrictos, lapsos de tiempos excedidos entre la evaluación imagenológica pre trasplante y el procedimiento, y por último un paciente que excede la capacidad de peso de los tomógrafos promedio.

Se destacan, además, otros factores de riesgo de recurrencia: diámetro del tumor mayor y diámetro tumoral total, también descritos en la bibliografía (31).

Los factores protectores de recurrencia observados en la regresión que coinciden con otros autores, son: pacientes dentro de los criterios UCSF, el valor ≤ 2 del modelo AFP y corresponder a los estadíos T1 y T2 de la estadificación TNM(16) .

Una variable del seguimiento que no se consideró en el estudio es el esquema de inmunosupresión post trasplante utilizado. Existe evidencia de que algunos planes inmunosupresores tienen mayor riesgo de recidiva que otros (46).

En el CNTH no existen diferencias en la estrategia de inmunosupresión entre los HCC y no HCC, consistiendo en corticoides, inhibidores de calcineurina, antiproliferativos o inhibidores mTOR. Creemos que dicha variable debe ser considerada en estudios posteriores.

Entendemos que este estudio es un aporte relevante a la comunidad científica nacional, ya que al ser de carácter poblacional, brinda un panorama acerca del estado actual de los pacientes trasplantados por HCC en el Uruguay. Es el único estudio hasta la fecha que analiza la sobrevida y tiempo libre de recurrencia de esta patología en nuestro país, sirviendo de base para futuras investigaciones que profundicen en el análisis de predictores de impacto pronóstico en esta población.

CONCLUSIONES:

Las sobrevida global y el tiempo libre de recurrencia obtenido en este estudio se encuentra dentro de los estándares internacionales, con la salvedad de que la sobrevida a 5 años es menor al 70%.

Los factores predictores de recurrencia observados fueron el diámetro tumoral total, diámetro del tumor mayor e invasión vascular macroscópica, coincidiendo con los autores internacionales. Si bien el diagnóstico incidental de HCC resultó ser un factor de riesgo, esto probablemente haya sido influenciado por la alta carga tumoral observada en los explantes. Este hecho refuerza la importancia de contar con técnicas de imagen que adhieran a estándares de calidad.

Como factores protectores de recurrencia se encuentran: cumplir con los criterios UCSF, el valor ≤ 2 del modelo AFP y los estadíos T1 y T2 en la estadificación TNM.

El modelo AFP mostró ser el más preciso para discriminar el riesgo de recurrencia post trasplante, con resultados equiparables a los criterios de Milán.

Respecto a la técnica indicada para down staging, de los 10 pacientes tratados, en el explante solamente 3 se encontraban dentro de criterios de Milán y 3 dentro de los criterios UCSF. Este resultado plantea el desafío de optimizar la selección de pacientes candidatos a este procedimiento y la evaluación de su efectividad, permitiendo mejorar los protocolos internos del Centro.

Finalmente, a pesar de que no era un objetivo del estudio evaluar el método imagenológico en el pre trasplante, se evidenció que la RNM tiene mayor rendimiento diagnóstico con respecto a la TC. Este aspecto debe ser objeto de análisis en futuras investigaciones.

AGRADECIMIENTOS:

Especialmente queremos agradecer a todos los integrantes del Centro Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay, por permitir que este proyecto de investigación se haya realizado a gusto

También agradecer a la Dra. Valentina Colistro por el apoyo brindado en las consultorías de Métodos Cuantitativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Choo SP, Tan WL, Goh BKP, Tai WM, Zhu AX. Comparison of Hepatocellular Carcinoma in Eastern Versus Western Populations. 2016;1–17.
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10127):1301–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)61347-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)61347-0)
4. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *Int J Cancer*. 2016;139(7):1534–45.
5. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnóstico y tratamiento del Hepatocarcinoma: puesta a punto del tema y rol del internista. *Arch Med Interna* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 4];36(2):60–5. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2014000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. 2004;35–50.
7. Concepts C, El-serag HB. Hepatocellular Carcinoma. 2011;
8. Sherman M, Ch B, Ph D. Hepatocellular Carcinoma : Epidemiology , Surveillance , and Diagnosis. 2010;3–16.
9. Gerona S. INDICADORES DE CALIDAD A 10 AÑOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE TRASPLANTE HEPATICO DEL URUGUAY. 2019;1–45.
10. Drogas J nacional de. Consumo De Alcohol En Uruguay Informe especial. 2019;5–29. Available from: <https://www.camara.cl/pdf.aspx?prmID=166896&prmTIPO=DOCUMENTOCOMISION>
11. Berrutti V, Carrere D, Faliú V, Gervaz I, Graña E, Lequini N. Hepatocarcinoma: Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016. 2018;5(1):97–107.
12. Data P, Hepatitis N, Program BV. HEPATITIS B VACCINATION IN TAIWAN AND THE INCIDENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHILDREN UNIVERSAL HEPATITIS B VACCINATION IN TAIWAN AND THE INCIDENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHILDREN. 1997;1855–9.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
14. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet].

- 2019;16(7):411–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0145-7>
15. Goossens N, Hoshida Y. Tratamiento personalizado del carcinoma hepatocelular basado en información molecular: perspectivas futuras. *Clin Liver Dis.* 2016;8(S1):S43–8.
 16. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. Results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter latin American cohort study. *Ann Hepatol.* 2018;17(2):256–67.
 17. Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of Individual and Combined Applications of Serum Biomarkers for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma : 2013;23559–80.
 18. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc).* 2016;146(11):511.e1-511.e22.
 19. Mri CT, Core L. *Li Rads* 2018.
 20. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H. Natural history of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to Treatment Study of 850 Patients. *J Natl Med Assoc.* 1985;103(5):412–22.
 21. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–37.
 22. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;10(1):35–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
 23. STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITTAIN RS, WADDELL WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117(May 1963):659–76.
 24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Boztetti F, et al. Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
 25. Sposito C, Cucchetti A, Mazzaferro V. Assessing Competing Risks for Death Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05538-1>
 26. Yao FY. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. 2007;(April):2587–96.
 27. Ignacio J, Santos H. Trasplante hepático y tumores. 2011;10:99–102.
 28. Toso C, Meeberg G, Hernandez-alejandro R, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. Total Tumor Volume and Alpha-Fetoprotein for Selection of Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation. 2015;158–65.
 29. Duvoux C, Thoraval FR, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *YGAST* [Internet]. 2012;143(4):986-994.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>

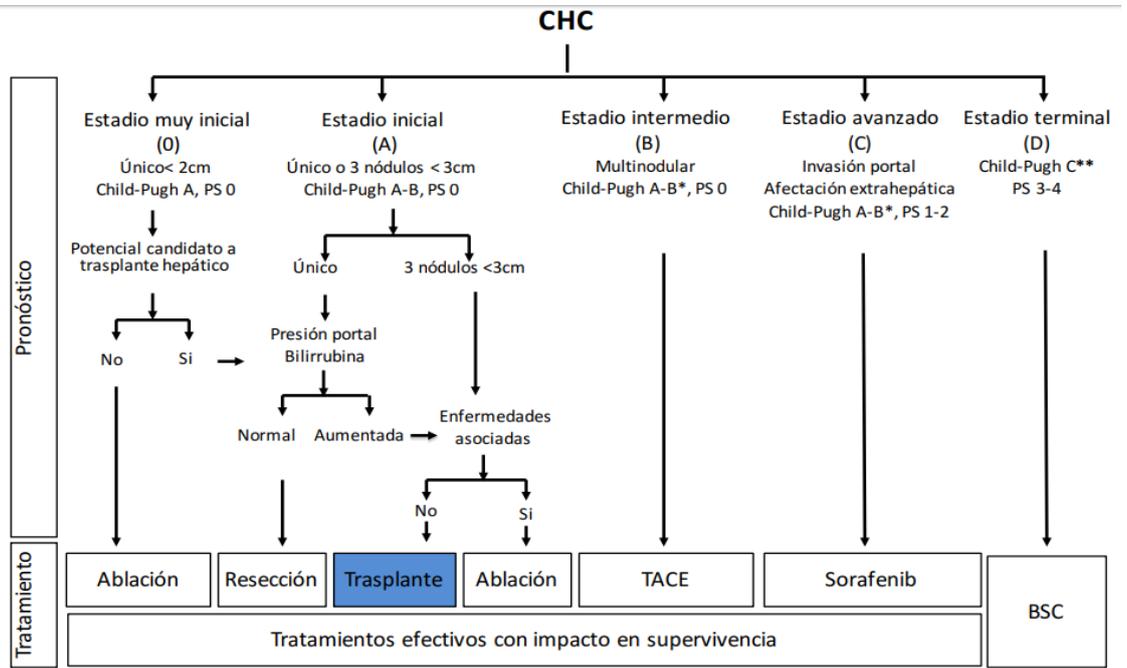
30. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. 1999;354:1636–9.
31. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Latin American Cohort Study. 2018;17(2):1–12.
32. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. 2018;3(4):493–500.
33. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–85.
34. Zimmerman MA, Nuthalapati AK, Hanish SI, Thuluvath PJ. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation within milan criteria. *Dis Recurrence After Liver Transplant Nat Hist Treat Surviv*. 2015;143(2):153–64.
35. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(1):e11–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)
36. Pomfret EA. Report of a National Conference on Liver Allocation in Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Liver Transplant*. 2009;13(5):767–8.
37. Perkins JD. Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. *Liver Transplant*. 2007;13(5):767–8.
38. RECURSOS FN DE. Trasplante hepatico en adultos. 2016;
39. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, In M, Rotellar F, et al. Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Across Milan Criteria. 2008;272–8.
40. González MÁM, Villegas AS, Atucha ET, Fajardo JF. Bioestadística amigable [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2014. Available from: <https://books.google.com.uy/books?id=ZCkpDwAAQBAJ>
41. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
42. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):401–21.
43. DR. CHRISTOPHE AUBÉ. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Int J Lab Hematol*. 2018;38(1):42–9.
44. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):443–52.
45. Sposito C, Mazzaferro V, Bhoori S, Miceli R, Langer M, Bongini M, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15

years of experience. *Liver Transplant*. 2011;17(S2):S44–57.

46. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: A systematic review. *Transpl Int*. 2014;27(10):1039–49.

ANEXOS:

ANEXO 1:



Bruix J, Reig ME, Sherman M. Gastroenterology. 2016: En prensa

ANEXO 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Protocolo: Análisis de la curva de sobrevida y factores predictores de recurrencia en trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma en Uruguay.

Promotor: Universidad de la República, Facultad de Medicina. Cátedra de Metodología Científica, Cátedra de Bioética, Cátedra de Medicina Preventiva y Social.

Patrocinador del estudio: No

Nombre del centro: Programa Nacional de Trasplante Hepático en Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas (D.N.S.FF.AA.).

Av. 8 de Octubre 3050.

Código Postal: 11600

Teléfono: 24876666 Int 8180

Mail: info@dnsffaa.gub.uy

Investigador Responsable:

Dr. Josemaría Menéndez

Unidad Bi-institucional de Enfermedades Hepáticas y Trasplante Hepático (Hospital Central de las FFAA - Hospital de Clínicas)

Tel: 2487 66666 Int 8180.

Email: jmenendez@dnsffaa.gub.uy

Información general breve sobre la investigación:

El objetivo principal del presente estudio es analizar la sobrevida en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma (HCC) en Uruguay.

Dado que en el país no existen estudios acerca de este tema, se pretende obtener una perspectiva a nivel nacional. Concomitantemente, debido al desequilibrio que existe entre donantes y receptores para trasplante hepático en el país, se aspira a profundizar acerca de los factores de impacto pronóstico en estos pacientes.

Consentimiento Informado:

Por medio del presente documento doy mi consentimiento para participar en el protocolo de investigación antes referido.

Comprendo que el objetivo este protocolo es, investigar factores que puedan predecir la sobrevida de pacientes trasplantados hepáticos por HCC explorando datos incluidos en mi Historia Clínica, que incluye datos personales, procesos asistenciales y su evolución, análisis clínicos y paraclínicos, muestras y toda la información que la

integra, sean utilizados y procesados por parte de estudiantes integrantes del grupo 33 de 6º año de la carrera Dr. en Medicina del presente año.

Se ofrece la posibilidad de participar a los pacientes trasplantados por HCC asistidos en el Programa Nacional de Trasplante Hepático.

Para el análisis de los datos se utilizarán herramientas informáticas y metodología científica, que permitirá vincular datos de su historia con las de otros pacientes y así estimar la sobrevida y recidiva de HCC post trasplante.

Comprendo que participar en este protocolo no implica ningún cambio en la calidad de la asistencia médica, no implica exposición a fármacos experimentales y ni realización de procedimientos tanto invasivos como no invasivos.

La información que se autoriza a utilizar y procesar será considerada a todos los efectos como secreta y reservada, y sólo podrá ser utilizada a los efectos establecidos en este documento, por lo que el presente consentimiento no implica renuncia a lo establecido en el literal D del artículo 18 de la ley 18.335 (la cual refiere a que la propiedad de la Historia Clínica es del paciente).

La información de la Historia Clínica deberá ser utilizada y procesada en forma disociada, esto significa que los datos serán manejados en completo anonimato.

Comprendo que tengo derecho a solicitar información adicional sobre lo relativo al estudio, así como el derecho a acceder a la Historia Clínica como también ser notificado ante nuevos hallazgos.

Esta autorización es revocable en cualquier momento que yo lo decida. A partir de la comunicación de revocación, los estudiantes de Medicina nombrados anteriormente, se abstendrán de utilizar los datos de mi Historia Clínica y todos los datos antes mencionados para fines aquí expresados, sin perjuicio de los datos que ya se hubieran utilizado, o procesado en virtud del período de tiempo en que estuviera vigente la presente autorización (Derecho a Revocación).

Comprendo que los resultados de esta investigación no redundarán en beneficio directo para mi persona, sin embargo pueden ser útiles para el desarrollo de estrategias que permitan una mejor asignación de órganos a trasplantar en el futuro, con mayor beneficio para otros pacientes.

Fecha: .../.../.....

Nombre del Paciente:.....

CI:.....

Firma del Paciente:.....

Las siguientes son situaciones especiales en las cuales no firma el paciente:

Paciente circunstancialmente impedido de entender y consentir por razones de su estado de salud.	Firmará el familiar, cónyuge o concubino que lo acompañe.
Paciente menor de 18 años.	Deberá firmar su padre, madre o tutor.
Paciente declarado legalmente incapaz.	Deberá firmar su curador.
Persona Fallecida.	Firmará el familiar, cónyuge, responsable.

Representante del Paciente (en caso de ser necesario):

Nombre:.....

Vínculo:.....

..

Ci:.....

Firma:.....

Decido revocar el consentimiento previamente otorgado.

Fecha:.....

Nombre:.....

Ci:.....

Firma:.....

ANEXO 3:

Variables descriptivas de la población:

Variable 1:

Nombre: Sexo

Definición conceptual: sexo biológico obtenido a partir de la historia clínica.

Conjunto de valores: 0: Femenino, 1: Masculino

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 2:

Nombre: Edad

Definición conceptual: edad obtenida a partir de la fecha de nacimiento de la historia clínica.

Conjunto de valores: desde el 0 al 69.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 3:

Nombre: Lugar de procedencia

Definición conceptual: se define "interior" al resto de los departamentos de la República Oriental del Uruguay, sin incluir a Montevideo.

Conjunto de valores: 0: Interior, 1: Montevideo

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 4:

Nombre: Índice de masa corporal (IMC).

Definición conceptual: fórmula matemática que se utiliza como medida antropométrica. Se obtiene del cociente entre el peso sobre la talla al cuadrado.

Conjunto de valores: 0 al 39.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 5:

Nombre: Tiempo en lista de espera.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el ingreso a lista de espera hasta el momento del trasplante.

Conjunto de valores: 0 al 671 días.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón

Variable 6:

Nombre: Score MELD ("Model for End-stage Liver Disease")

Definición conceptual: Modelo de predicción de la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática crónica, comprendiendo las concentraciones de bilirrubina, INR y creatinina.

Conjunto de valores: 0 al 28

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 7:

Nombre: Score Child-Pugh

Definición conceptual: Clasificación de severidad de enfermedad hepática, tomando en cuenta: ascitis, concentración de bilirrubina, concentración de albúmina, tiempo de protrombina y encefalopatía.

Conjunto de valores: 0: A, 1: B, 2: C.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala ordinal.

Variable 8:

Nombre: Etiología de la cirrosis hepática.

Definición conceptual: Causa de la enfermedad hepática crónica.

Conjunto de valores: 0: Virus de Hepatitis C, 1: Virus Hepatitis B, 2: Alcohólica, 3: Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH), 4: Criptogenética, 5: Colestasis, 6: Autoinmune, 7: Hemocromatosis, 8: Miscelánea.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal.

VARIABLES CONSIDERADAS PREVIAS AL TRASPLANTE HEPÁTICO:

Variable 1:

Nombre: Fecha de diagnóstico del Hepatocarcinoma

Definición conceptual: Fecha del diagnóstico basado en estudios imagenológicos.

Conjunto de valores: Desde 14/07/2009 hasta 14/07/2019.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 2:

Nombre: Fecha de ingreso a la lista de espera.

Definición conceptual: fecha en la cual se ingresa al paciente en la lista de espera para el trasplante.

Conjunto de valores: Desde el 23/03/2009 hasta 14/09/2019.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 3:

Nombre: Fecha de egreso a la lista de espera.

Definición conceptual: fecha en la cual el paciente se lo retira de la lista de espera para el trasplante.

Conjunto de valores: Desde el 14/08/2009 hasta 14/07/2019.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón

Variable 4:

Nombre: Última medición de Alfafetoproteína (AFP)

Definición conceptual: última medida de AFP constatada en la historia clínica del paciente.

Conjunto de valores: 0 al 938.6 ng/ml.

Tipo y Escala: Cuantitativa continua, en escala de razón.

Variable 5:

Nombre: Último estudio imagenológico previo al trasplante.

Definición conceptual: método imagenológico considerado en la última imagen

Conjunto de valores: 0: Tomografía Axial Computada, 1: Resonancia Nuclear magnética.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 6:

Nombre: Número de tumores en el estudio imagenológico.

Definición conceptual: cantidad de tumores hepáticos visualizados por el estudio imagenológico.

Conjunto de valores: 0 al 6.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 7:

Nombre: Suma de diámetro tumoral en centímetros encontrados en el estudio imagenológicos.

Definición conceptual: suma de todos los diámetros de los tumores hepáticos visualizados por el estudio imagenológico.

Conjunto de valores: 0 cm. a 12,3 cm.

Tipo y Escala: Cuantitativa continua, en escala de razón.

Variable 8:

Nombre: Diámetro del tumor mayor

Definición conceptual: diámetro medido en centímetros del mayor tumor hepático.

Conjunto de valores: 0 cm. a 6.2 cm.

Tipo y Escala: Cuantitativa continua, en escala de razón.

Variable 9:

Nombre: Tratamiento loco regional.

Definición conceptual: procedimiento terapéutico locoregional realizado previo al TH.

Conjunto de valores: 0: No, 1: Sí.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 10:

Nombre: Método de tratamiento loco regional.

Definición conceptual: tipo de terapia utilizada para dicho tratamiento.

Conjunto de Valores: 0: No tratado, 1: Quimioembolización transarterial (TACE), 2: Radiofrecuencia.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal.

Variable 11:

Nombre: Terapia puente (Bridging)

Definición conceptual: terapia que se indica con el objetivo de evitar la progresión tumoral.

Conjunto de valores: 0: No, 1: Sí

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 12:

Nombre: Terapia Down Staging

Definición conceptual: terapia que se indica con el objetivo de disminuir el estadio tumoral.

Conjunto de valores: 0: No, 1: Sí.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 13:

Nombre: Fecha de trasplante.
Definición conceptual: fecha a la cual se realiza el TH.
Conjunto de Valores: 14/07/2009 hasta 14/07/2019.
Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variables consideradas posterior al trasplante:

Variable 1:

Nombre: Número de tumores al explante.
Definición conceptual: número de tumores encontrados en la anatomía patológica al explante.
Conjunto de Valores: 0 al 9.
Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 2:

Nombre: Diámetro del tumor mayor al explante
Definición conceptual: diámetro medido en centímetros del mayor tumor hepático en la anatomía patológica al explante.
Conjunto de Valores: 0 a 8.5 cm.
Tipo y Escala: Cuantitativa continua, en escala de razón.

Variable 3:

Nombre: Suma de diámetro tumoral total al explante.
Definición conceptual: suma de todos los diámetros en centímetros de los tumores hepáticos visualizados en la anatomía patológica al explante.
Conjunto de Valores: 0 a 192 mm.
Tipo y Escala: Cuantitativa continua, en escala de razón.

Variable 4:

Nombre: Criterios de diferenciación y clasificación de Edmondson.
Definición conceptual: clasificación utilizada para sistematizar los hallazgos de diferenciación celular a la anatomía patológica.
Conjunto de Valores: 1:indiferenciado, 2 pobremente diferenciado, 3 moderadamente diferenciado, 4
1: bien diferenciado
Tipo y Escala: Cualitativa, en escala ordinal

Variable 5:

Nombre: Invasión Vascular Macroscópica
Definición conceptual: presencia de invasión tumoral en vasos hepático de gran calibre, a la vista del observador.
Conjunto de Valores: 0: No, 1: Si.
Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 6:

Nombre: Invasión vascular Microscópica.
Definición conceptual: presencia de invasión tumoral en vasos hepático, visualizados por microscopio.
Conjunto de valores: 0: No, 1: Si.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 7:

Nombre: Estadificación anatomopatológico (TNM) al explante.

Definición conceptual: estadificación del tamaño tumoral según la última revisión del TNM.

Conjunto de valores: 0: T1 y T2, 1: T3

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala ordinal.

Variable 8:

Nombre: Criterios de Milán.

Definición conceptual: consideramos dentro de Milán, a aquellos paciente con: un tumor de hasta 5 centímetros de diámetro, o hasta 3 tumores de 3 centímetros de diametro, sin invasión macrovascular ni enfermedad extra hepática.

Conjunto de valores: 0: No pertenece, 1: Pertenece

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 9:

Nombre: Criterios Universidad San Francisco

Definición conceptual: consideramos dentro de UCSF: un único nódulo de 6.5 cm de diámetro; 2 a 3 lesiones cada una de 5 cm diámetro o 4 a 5 lesiones cada una de 3 cm diámetro, con la suma máxima de los diámetros tumorales de 8 cm en todos los casos.

Conjunto de valores: 0: No pertenece, 1: Pertenece, 2: Excede.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 10:

Nombre: Criterios Up To seven imagenológico.

Definición conceptual: consideramos dentro de Up to 7: el resultado de la suma del tamaño (en cm) del mayor nódulo más el número de tumores para cualquier HCC dado. Esto incluye cualquier combinación desde un nódulo de 6 cm ($1+6=7$) a 4 tumores de hasta 3 cm ($4+3=7$), sin invasión microvascular.

Conjunto de valores: 0: No pertenece, 1: Pertenece

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 11:

Nombre: Modelo AFP

Definición conceptual: score calculado a partir de niveles de AFP en la lista de espera al trasplante, el número de tumores y el tamaño del mayor diámetro tumoral.

Conjunto de valores: 0: 0 a 2, 1: >2.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 12:

Nombre: Hepatocarcinoma incidental

Definición conceptual: diagnóstico de hepatocarcinoma en la pieza de anatomía patológica al explante, sin previo diagnostico imagenologico.

Conjunto de valores: 0: No, 1: Si.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala de nominal.

Variabes consideradas en el seguimiento del paciente:

Variable 1:

Nombre: Status de la persona

Definición conceptual: última observación del paciente constatada en la historia clínica.

Conjunto de valores: 0: Vivo, 1: Muerto

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 2:

Nombre: Fecha de última consulta.

Definición conceptual: fecha que acude el paciente a última consulta.

Conjunto de valores: 26/01/2017 hasta 14/07/2019.

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 3:

Nombre: Recidiva de Hepatocarcinoma

Definición conceptual: diagnóstico imagenológico de HCC post trasplante.

Conjunto de valores: 0: No pertenece, 1: Pertenece

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal, dicotómica.

Variable 4:

Nombre: Fecha de diagnóstico de la recidiva.

Definición conceptual: fecha en la cual se diagnosticó la recidiva del HCC.

Conjunto de valores: 14/07/2009 al 14/07/2019

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 5:

Nombre: Topografía de la recidiva.

Definición conceptual: topografía del organismo donde asienta la recidiva del HCC.

Conjunto de valores: 0: Pulmonar, 1: Osea, 2: Hígado, 3: Pulmonar - Óseo.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal.

Variable 6:

Nombre: Fecha de fallecimiento.

Definición conceptual: fecha a la cual se constata el fallecimiento del paciente.

Conjunto de valores: 14/07/2009 al 14/07/2019

Tipo y Escala: Cuantitativa discreta, en escala de razón.

Variable 7:

Nombre: Causa de fallecimiento.

Definición conceptual: motivo al cual se debe el fallecimiento del paciente.

Conjunto de valores: 0: Recidiva HCC, 1: Infecciosa, 2: Cardiovascular, 3: Rechazo de injerto, 4: Neoplasia de novo.

Tipo y Escala: Cualitativa, en escala nominal.

