



29 NOVIEMBRE A
1 DICIEMBRE

VALENCIA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN BASADA EN EVEROLIMUS PRECOZ SOBRE LA RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Marta Guerrero-Misas¹, Lydia Barrera² Manuel Rodríguez-Perálvarez¹, Gustavo Ferrín¹, José María Álamo², Eduardo Perea², José Luis Montero¹, Javier Briceño¹, Juan Manuel Pascasio², Miguel Ángel Gómez-Bravo², Manuel de la Mata¹

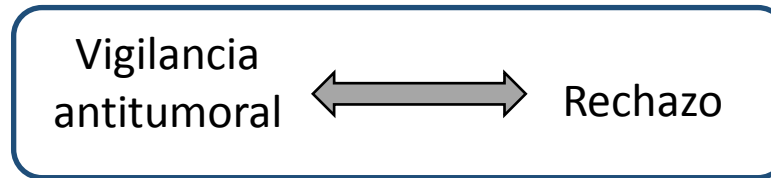
1- Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC. CIBERhd

2- Unidad de Cirugía y Trasplante hepático., Hospital Virgen del Rocío



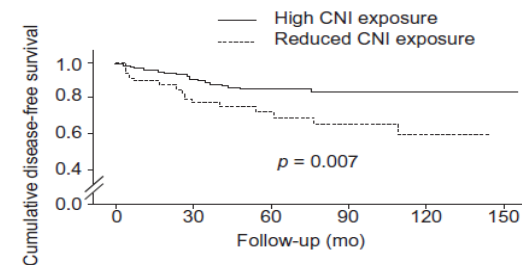
Introducción

- ❖ El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y constituye una de las principales indicaciones de trasplante en nuestro medio.
- ❖ Recidiva aparece 15% pacientes → Mal pronóstico.
- ❖ **Estrategias de inmunosupresión**



❖ Minimización del inhibidor de calcineurina (CNI)

VARIABLES	RR	IC 95%	p
Exposición elevada a Inh. calcineurina*	2,82	1,4-5,8	0,005
Tamaño del nódulo principal	1,31	1,2-1,4	<0,001
Microinvasión vascular	2,98	1,4-6,1	0,003
Macroinvasión vascular	4,57	1,7-12,3	0,003

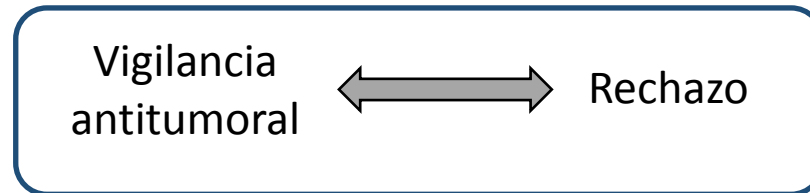


HCC recurrence % (No. at risk)	1 year	3 years	5 years
High CNI exposure (n = 48)	9.4 (40)	22.1 (30)	27.7 (24)
Reduced CNI exposure (n = 171)	4.3 (150)	10.9 (108)	14.7 (69)

Rodríguez-Perálvarez et al, *J Hepatol* (2013)

Introducción

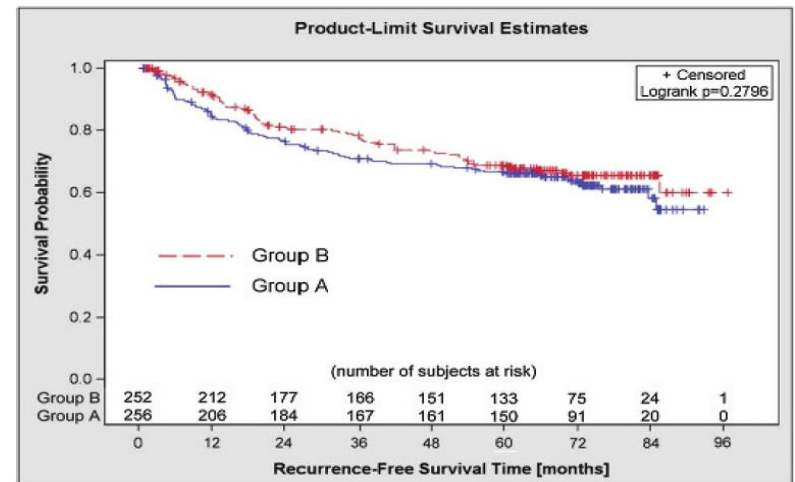
- ❖ El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y constituye una de las principales indicaciones de trasplante en nuestro medio.
- ❖ Recidiva aparece 15% pacientes → Mal pronóstico.
- ❖ **Estrategias de inmunosupresión**



- ❖ **Minimización del inhibidor de calcineurina (CNI)**
- ❖ **Inhibidores m TOR (Sirolimus/Everolimus)**

- ✓ Capacidad antiproliferativa
- ✓ Efecto sobre la recidiva tumoral

Jin et al, Am J Transplant (2015)



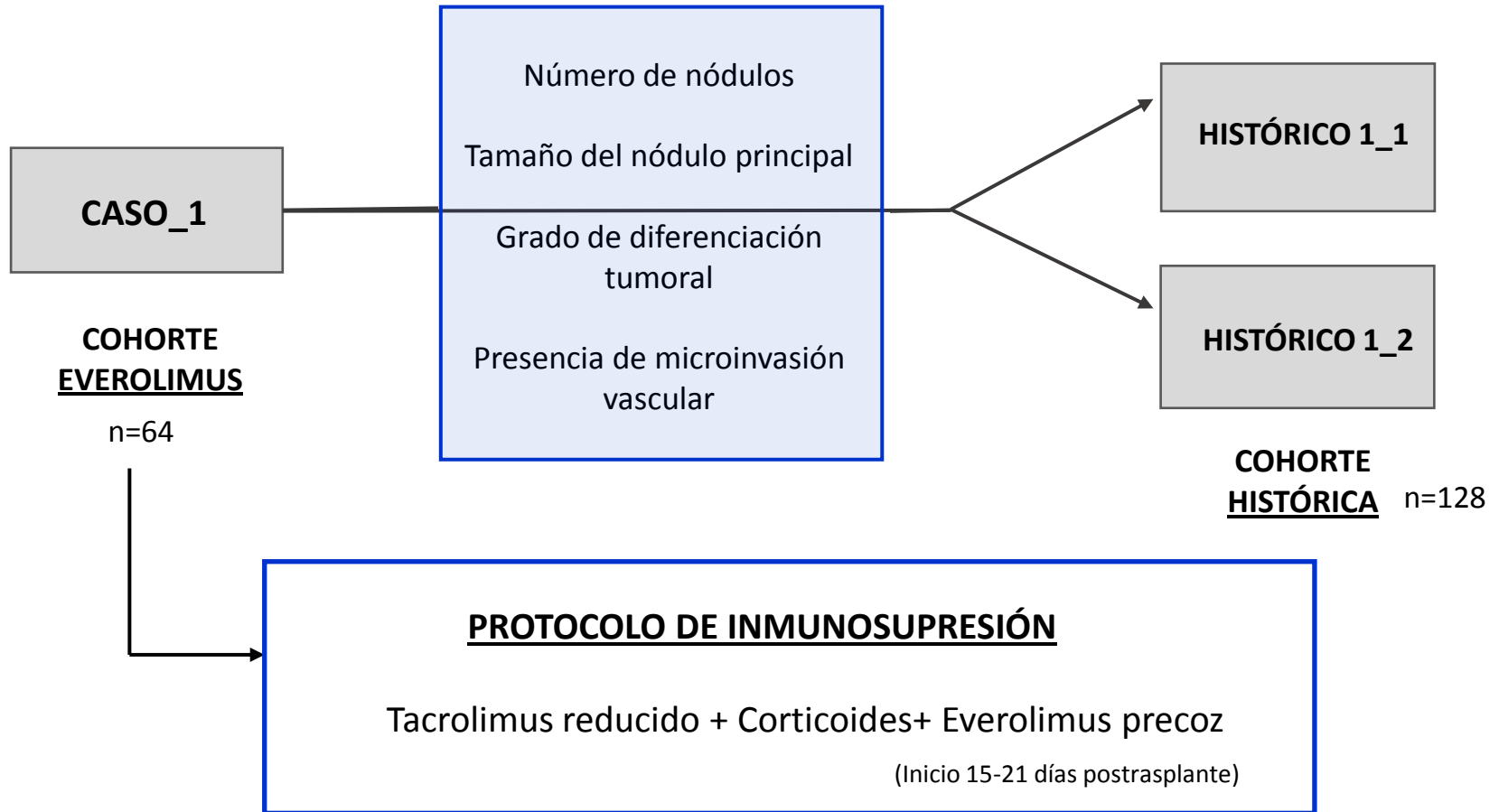
Geissler et al, Transplantation (2016)

Objetivo y método

Determinar si la introducción precoz de everolimus tras el trasplante hepático es eficaz para la prevención de la recidiva del carcinoma hepatocelular.

- Estudio observacional prospectivo y multicéntrico
- Cohorte consecutiva de pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a trasplante hepático entre julio 2012 y diciembre 2015, en la que se empleó everolimus en la inmunosupresión.
- Cohorte histórica de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular entre enero 2000 y diciembre 2012.

Diseño



Seguimiento mediano fue de 24 meses (12-54 meses) en el grupo tratado con everolimus.

Criterios de exclusión

1. Retrasplante
 2. VIH +
 3. Menores de 18 años
 4. Exposición previa a everolimus, en la cohorte histórica
-
- ✓ Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.
 - ✓ El estudio fue aprobado por el comité de ética de Andalucía

Análisis

Variables recogidas

- Variables demográficas
- Etiología de la enfermedad hepática
- MELD/CHILD
- Características del tumor
 - Número de nódulos
 - Tamaño del nódulo tumoral
 - Tamaño tumoral total
 - Grado de diferenciación tumoral
 - Microinvasión vascular
- Macroinvasión vascular
- Satelitosis
- Invasión extrahepática
- Tratamiento locorregional previo

Análisis estadístico

- Análisis descriptivo:
 - Variables cualitativas: número absoluto de pacientes y el porcentaje en cada categoría.
 - Variables cuantitativas: media aritmética \pm desviación típica
- Contraste de hipótesis: Se utilizaron los test de contraste de hipótesis oportunos en función de las características de las variables implicadas (t de Student, ANOVA y χ^2).
- Regresión de Cox para identificar variables clínicas o biológicas relacionadas con el riesgo de recidiva tumoral
- Análisis de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier. En las comparaciones bivariantes se utilizará el estadístico log Rank.
- ✓ El análisis se realizó con SPSS® 15
- ✓ Se consideró la significación estadística para valor de $p < 0,05$

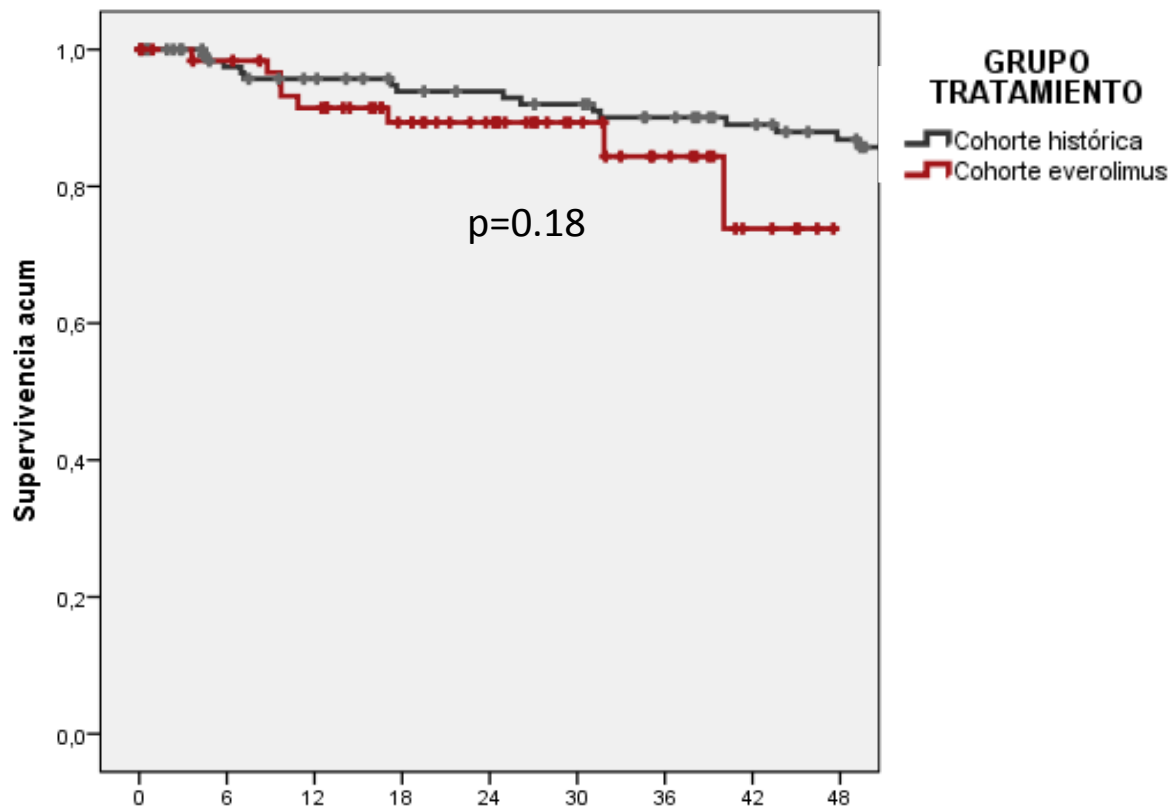
Resultados. Características basales

	POBLACIÓN TOTAL (n=192)	COHORTE EVEROLIMUS (n=64)	COHORTE HISTÓRICA (n=128)	p
Edad, años (media±DE)	55.92 ±7.2	57±6.7	55.38±7.32	0.16
Sexo (varones), n(%)	170 (88.5)	56 (87.5)	114 (89.1)	0.8
MELD (media±DE)	12.68 ± 4.61)	13.42±5	12.22±4.3	0.5
Etiología, n(%)				
- Alcohol	95(49.5)	35 (54.7)	60 (46.9)	0.36
- VHC	111(57.8)	44 (68.8)	67 (52.3)	0.03
- VHB	27(14.1)	3 (4.7)	24 (18.8)	0.008
- CBP	2(1)	1 (1.6)	1 (0.8)	1
- Hemocromatosis	3(1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1
- EHNA	2(1)	2 (3.1)	0(0)	0.11
- Criptogénica	5(2.6)	4 (6.3)	1 (0.8)	0.04
Tratamiento locorregional, n(%)				
- QETA	68(34.5)	20 (31.3)	48 (39.3)	
- RF	26(13.5)	13 (20.3)	13 (10.7)	0.06
- Combinado	13(6.8)	8 (12.5)	5 (4.1)	
- Resección	5(2.6)	2 (3.1)	3 (2.5)	

Resultados. Características tumor

	POBLACIÓN TOTAL (n=192)	COHORTE EVEROLIMUS (n=64)	COHORTE HISTÓRICA (n=128)	p
Nºnódulos, n(%)				
- Uninodular	101(42.6)	34(53.1)	67(52.3)	1
- Multinodular	91(47.4)	30(46.9)	61(47.7)	
Tamaño nódulo principal (cm), (media±DE)	2.95 ± 1.61	3.02 ± 1.83	2.92 ± 1.5	0.68
Tamaño tumoral total (cm), (media±DE)	3.93 ± 2.33	4.11 ± 2.5	3.84 ± 2.24	0.44
Diferenciación moderada- pobre, n(%)	95(60.1)	28(57.1)	67(61.5)	0.6
Fuera Milán, n(%)	50(26)	15(23.4)	35(27.3)	0.56
MicroIV, n(%)	34(17.7)	17(26.6)	17(13.5)	0.03
Satelitosis, n(%)	9(4.7)	3(4.7)	6 (4.7)	0.65
MacroIV, n(%)	6(3.2)	4(6.3)	2(1.6)	0.1

Recurrencia tumoral

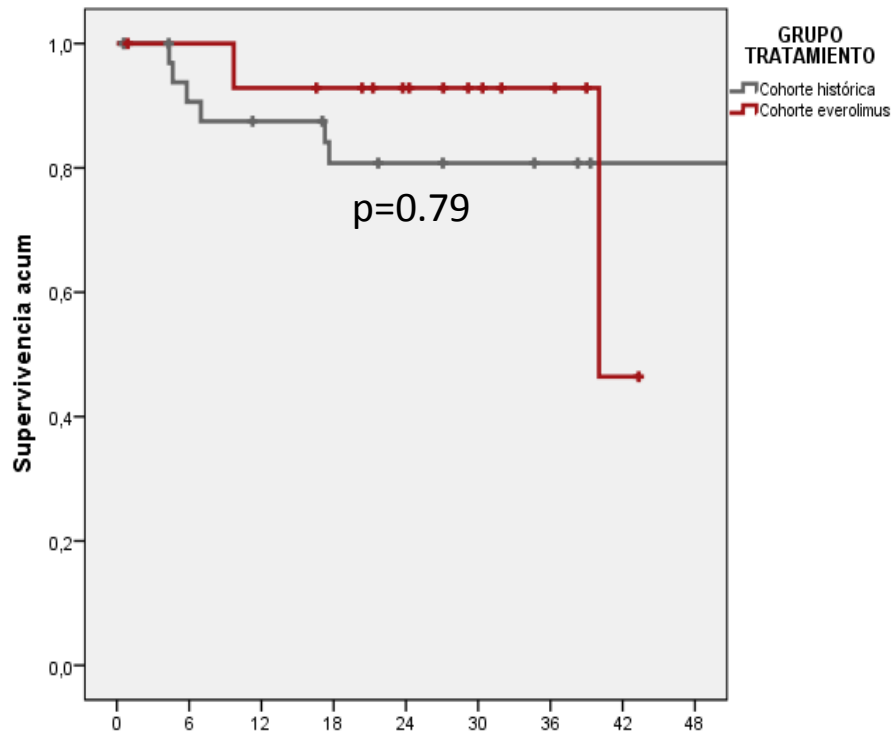


Tumor recurrence rates (%, n° at risk)

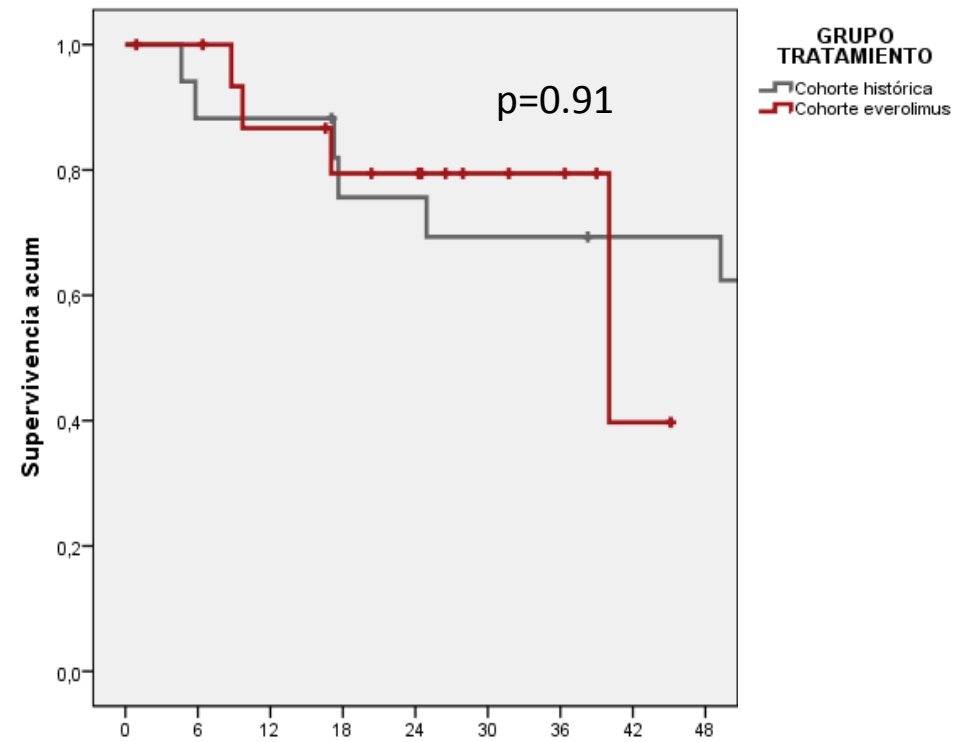
	12 months	24 months	36 months
Everolimus	7.8% (54)	9.3% (34)	10.9% (15)
Historical controls	4.3% (108)	6.1% (100)	9.9% (88)

Recurrencia tumoral

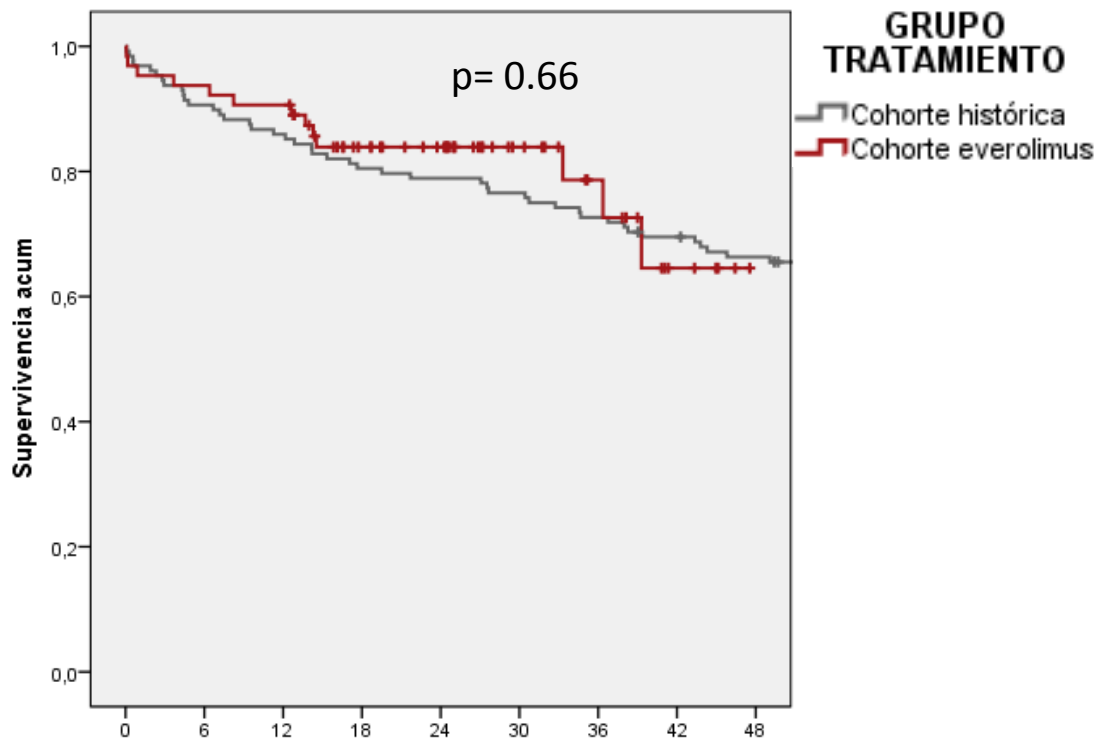
PACIENTES FUERA MILÁN



PACIENTES CON mIV



Supervivencia



Supervivencia global (%, n° de eventos)	12 months	24 months	36 months
Everolimus	90.6% (58)	80.9% (35)	76.4% (15)
Historical controls	85.2% (109)	78.9% (101)	72.7% (93)

Análisis multivariante

VARIABLE	HR	IC 95%	p
Microinvasión vascular	2.87	1.07-7.65	0.036
Número de nódulos	1.71	1.03-2.83	0.035
Inmunosupresión con everolimus	2.72	0.83-8.9	0.10
Niveles de tacrolimus (1er mes)	1.004	0.99-1.01	0.16

Conclusiones

- ✓ La prescripción sistemática de everolimus en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma no parece justificada.
- ✓ Se precisan ensayos clínicos dirigidos a subgrupos de alto riesgo de recidiva.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI11/02867) y co-financiado con fondos FEDER

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

