



29º CONGRESO

**SETH A Coruña**

15-17 noviembre 2023

Palexco



## Riesgo de recurrencia del Carcinoma hepatocelular tras el trasplante hepático. Validación de los modelos predictivos de recurrencia MORAL y RETREAT

Antonio Cuadrado Lavín, José Ignacio Fortea, Carlos Rodríguez-Lope, Angela Puente, Vanesa Fernández Vilchez, Víctor Echavarria, Federico José Castillo Suescun, Roberto Fernández Santiago, Juan Andrés Echeverri Cifuentes, María del Mar Achalandabaso Boira, Enrique Toledo Martínez, Raúl Pellón, Juan Carlos Rodríguez San Juan, Javier Crespo, Emilio Fábrega García

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

## Introducción

- ✓ El trasplante hepático (TH) se considera la mejor opción de tratamiento curativo para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en etapa temprana (dentro de los criterios de Milán), con tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 70%.
- ✓ A pesar de los estrictos criterios de selección, las tasas de recurrencia tumoral (RT) varían entre el 8% y el 20%, siendo un factor predictivo de supervivencia post-TH.
- ✓ La RT ocurre en el 75% de los casos durante los primeros 2 años después del TH (recurrencia temprana)

## Introducción: Factores asociados a la RT

Relacionada con el tumor	Relacionada con el paciente	Relacionada con el tratamiento
Estadio tumoral	Obesidad	<b>Pre-TH:</b>
Invasión vascular	Etiología viral (VHB, VHC)/ tratamiento antiviral	Biopsia percutánea Tiempo en LE Terapia puente
Grado de diferenciación	MASLD	<b>Peri-TH</b>
AFP		Edad del donante Tiempo de isquemia Técnica quirúrgica
Ratio neutrófilo-linfocito (NLR)		<b>Post-TH</b>
Aumento captación en PET		Inmunosupresión Adyuvancia
Hallazgos RMN con contraste ac gadoxetico		
Respuesta a terapia locoregional		

## Model Of Recurrence After Liver transplant (MORAL)



NLR: ratio neutrófilos/linfocitos

# Introducción: Modelos predictivos de recurrencia

Table 3. Multivariable Analysis of Predictors of HCC Recurrence and Creation of the RETREAT Score

Predictor	Multivariable HR (95% CI)	P Value	$\beta$ Coefficient	RETREAT Points <sup>a</sup>
AFP at LT, ng/mL				
0-20	1 [Reference]	NA	NA	0
21-99	1.80 (1.05-3.10)	.03	0.59	1
100-999	2.56 (1.42-4.62)	.002	0.94	2
$\geq 1000$	4.45 (1.98-10.00)	<.001	1.49	3
Microvascular invasion	3.80 (2.23-6.47)	<.001	1.34	2
Largest viable tumor diameter (cm) plus No. of viable tumors <sup>b</sup>				
0	1 [Reference]	NA	NA	0
1.1-4.9	1.58 (0.73-3.39)	.25	0.45	1
5.0-9.9	2.69 (1.24-5.83)	.01	0.99	2
$\geq 10$	6.75 (2.55-17.88)	<.001	1.91	3

# Objetivos

1. Determinar la tasa de RT en pacientes sometidos a TH en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).
2. Describir las características de estos pacientes y su supervivencia.
3. Identificar los factores asociados a la RT y evaluar la capacidad predictiva de RT de los riesgos MORAL y RETREAT.

# Pacientes y métodos

## 1. Diseño:

- Estudio retrospectivo mediante revisión de Historia clínica electrónica.

## 2. Criterios de inclusión:

- pacientes  $\geq 18$  años TH por CHC en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2010 y diciembre de 2019 .

## 3. Criterios de exclusión:

- Doble trasplante hepático-renal
- Retrasplante
- Fallo hepático agudo
- Infección pre-TOH
- Infección por VIH
- CHC incidental en explante
- Muerte primeros 90 días post-TOH

# Pacientes y métodos

## 4. Variables de estudio.

A. Demográficas/antropométricas

B. Antecedentes personales:

- FRCV,
- hábitos tóxicos
- Co-morbilidad

C. Etiología enfermedad hepática

D. Laboratorio:

- AFP
- Recuento neutrófilos, linfocitos y plaquetas
- INR, BT, creatinine (MELD)

E. Relacionadas con el trasplante:

- Tiempo en LE
- Donante (edad, tipo, CMV)
- Intervención (tiempo isquemia)
- Receptor (edad, CMV)
- Riesgo CMV (Bajo, medio, alto)
- Rechazo, bolos
- Inmunosupresión

F. Relacionadas con el tumor:

- Nº y tamaño nódulos al dco y pre-TOH
- Biopsia, resección
- Terapia puente
- Explante: nº y tamaño de nódulos, microinvasión vascular, diferenciación

G. Evolución:

- Recurrencia tumoral
- Mortalidad y causas



# Pacientes y métodos

## 5. Análisis estadístico:

- Análisis descriptivo
- Análisis de supervivencia (probabilidad y riesgo de recurrencia tumoral) Kaplan-Meier
- Análisis multivariable predictores riesgo de RT (Regresión de Cox)

## 6. Aspectos éticos:

- Aprobación por el CEIm-Cantabria.

# Resultados

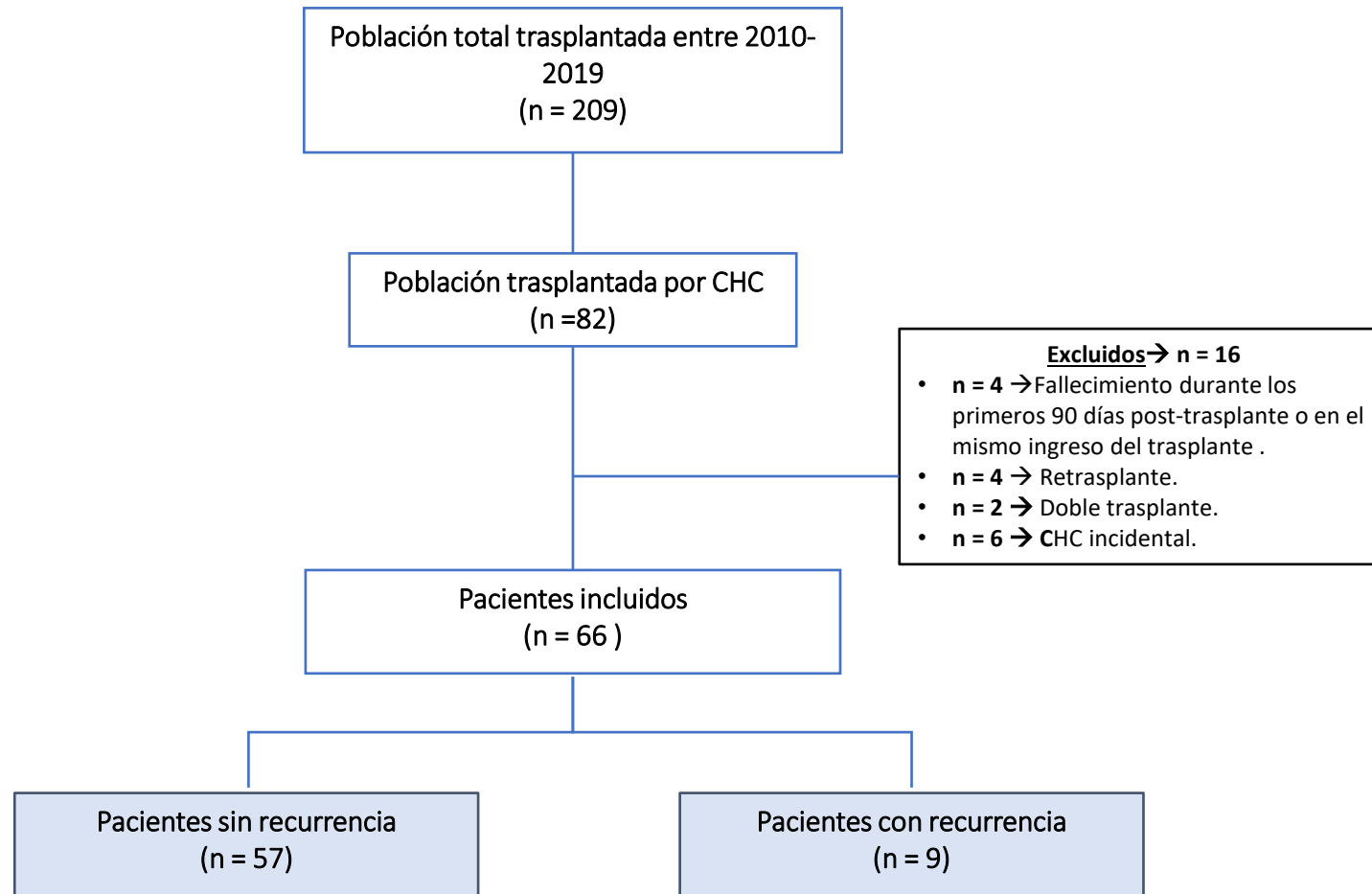


Diagrama de flujo del estudio.

## Resultados: Características generales de la población de estudio

Variable	Global (n = 66)	No recurren (n = 57)	Recurren (n = 9)	p
<b>Generales</b>				
Sexo (Hombre)	<b>58 (87,9)</b>	49 (86,0)	9 (100)	0,586
Edad (años)	<b>60 (53,5-63,5)</b>	60,5 (57,0-64,0)	58,0 (53,5-62,5)	0,569
IMC (n=65)	<b>27,1 (25,9-28,2)</b>	<b>26,7 (25,6-27,8)</b>	<b>29,6 (25,3-33,9)</b>	<b>0,231</b>
<b>Factores Riesgo CV</b>				
Hipertensión arterial	22 (33,3)	17 (29,8)	5 (55,6)	0,147
Diabetes	20 (30,3)	16 (28,1)	4 (44,4)	0,437
Dislipemia	9 (13,6)	9 (15,8)	0 (0)	0,341
Fumador	50 (75,8)	44 (73,7)	8 (88,9)	0,436
Obesidad (n=65)	<b>13 (20,0)</b>	<b>9 (16,1)</b>	<b>4 (44,4)</b>	<b>0,070</b>
<b>Etiología enf. hepática</b>				0,621
Alcohol	<b>23 (34,8)</b>	21 (36,8)	2 (22,2)	
Hepatitis C (VHC)	<b>21 (31,8)</b>	16 (28,1)	5 (55,6)	
Mixta (alcohol/VHC)	13 (19,7)	12 (21,1)	1 (11,1)	
MASLD	2 (3,0)	2 (3,5)	0 (0)	
Otras	5 (7,6)	4 (7,0)	1 (11,1)	
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,7 (2,0-4,3)	2,5 (1,9-4,2)	3,5 (2,7-5,1)	0,151
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,2 (0,8-1,7)	1,2 (0,7-1,7)	1,1 (0,9-2,4)	1,000
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	84 (63-115)	84 (66-114)	113 (58-136)	0,845
Ratio Neutrof./linf.	2,6 (1,7-3,7)	2,5 (1,6-3,7)	2,8 (1,7-5,1)	1,000
Ratio Plaq./linf.	83 (54-109)	85 (54,8-119,9)	75 (45,7-123,8)	0,473
FG pre-trasplante	70,0 (70,0-70,0)	70,0 (70,0-70,0)	70,0 (70,0-70,0)	0,634
MELD	10 (8-12)	10 (8-12)	10 (8-11)	0,892

Cualitativas: n (%)  
 Cuantitativas:  
 Mediana (IQR) ó  
 Media (IC95%)

# Resultados: Características generales de la población de estudio

Variable	Global (n = 66)	No recurrent (n = 57)	Recurren (n = 9)	p
<b>Trasplante</b>				
Meses en LE (n=63)	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (1,8-8,0)	3,0 (2,0-11,5)	0,932
Meses CHC-Tx	9,0 (5,0-15,5)	10,5 (5,0-17,3)	8,5 (4,5-12,0)	0,230
Edad del donante	65 (51,0-76,0)	65,0 (53,0-76,3)	52,0 (37,8-74,5)	0,743
Tipo de donante				>0,999
Muerte encefálica	61 (92,4)	52 (91,2)	9 (100,0)	
Asistolia	5 (7,6)	5 (8,8)	0 (0,0)	
Tiempo isquemia (min.)	342 (263-420)	342 (266-428)	310 (221-414)	0,666
Riesgo CMV				
Bajo (D-/R-)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Medio (D±/R+)	61 (92,4)	53 (93,0)	8 (88,9)	0,531
Mismatch (D+/R-)	5 (7,6)	4 (7,0)	1 (11,1)	0,531
Infección por CMV	19 (28,8)	16 (28,1)	3 (33,3)	0,709
Rechazo histológico	3 (4,5)	3 (5,3)	0 (0)	1,000
Inmunosupresión 1º año				<b>0,011</b>
ICN monoterapia	45 (68,2)	39 (68,4)	6 (66,7)	
ICN + (MMF o EVR o P)	15 (22,7)	15 (26,3)	0 (0,0)	
EVR monoterapia	<b>6 (9,1)</b>	<b>3 (5,3)</b>	<b>3 (33,3)</b>	

Cualitativas: n (%)  
 Cuantitativas:  
 Mediana (IQR) ó  
 Media (IC95%)

# Resultados: Características generales de la población de estudio

Variable	Global (n = 66)	No recurrent (n = 57)	Recurren (n = 9)	p
<b>Tumor pre-trasplante</b>				
AFP a la inclusión en LE (n=64)	4,3 (2,4-11,9)	5,2 (2,4-12,0)	3,4 (2,6-12,2)	0,150
AFP pre-trasplante (n=64)	4,2 (2,4-10,4)	4,5 (2,4-11,1)	3,4 (2,6-5,8)	0,150
Nº nódulos al dco. (Rx)	1,7 (1,5-1,9)	1,7 (1,4-1,9)	1,7 (1,0-2,3)	0,992
Nódulo mayor dco. (mm)	<b>29,1 (26,7-31,6)</b>	<b>28,1 (25,5-30,7)</b>	<b>35,8 (28,6-48,9)</b>	<b>0,028</b>
Nº nódulos al Tx (Rx)	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (-0,3-1,8)	0,410
Nódulo mayor al Tx (mm)	11,6 (8,0-15,2)	12,2 (8,4-16,1)	7,7 (0,0-18,9)	0,225
CHC dentro de Milan	65 (98,5)	56 (98,2)	9 (100,0)	>0,999
Biopsia confirmatoria	7 (10,6)	6 (10,5)	1 (11,1)	>0,999
Dowstage	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Terapia puente				0,672
No	15 (22,7)	14 (24,6)	1 (11,1)	
RF/MW	37 (56,1)	34 (59,6)	3 (33,3)	
TACE	8 (12,1)	5 (8,8)	3 (33,3)	
Combinados	6 (9,1)	4 (7,0)	2 (22,2)	
Resección pre-TOH	9 (13,6)	9 (15,8)	0 (0)	0,341
<b>Tumor en explante</b>				
Nº nódulos	0,7 (0,4-0,9)	0,6 (0,3-0,9)	1 (0,0-2,0)	0,463
Suma tamaño nód. (mm)	<b>15,5 (9,4-21,7)</b>	<b>14,3 (7,8-20,7)</b>	<b>23,6 (0,8-46,3)</b>	<b>0,319</b>
Tamaño nód. mayor (mm)	<b>12,4 (7,9-16,7)</b>	<b>11,1 (6,9-15,5)</b>	<b>20,3 (0,2-40,4)</b>	<b>0,329</b>
Invasión vascular (n=65)	<b>10 (15,4)</b>	<b>7 (12,3)</b>	<b>3 (37,5)</b>	<b>0,098</b>
Diferenciación (n = 64)				>0,999
Bien diferenciado	21 (32,8)	17 (29,8)	4 (57,1)	
Modera. diferenciado	13 (20,3)	13 (22,8)	0 (0,0)	
Pobre diferenciado	2 (3,1)	1 (1,8)	1 (14,3)	
Necrosis total	28 (43,8)	26 (45,6)	2 (28,6)	

Cualitativas: n (%)

Cuantitativas:

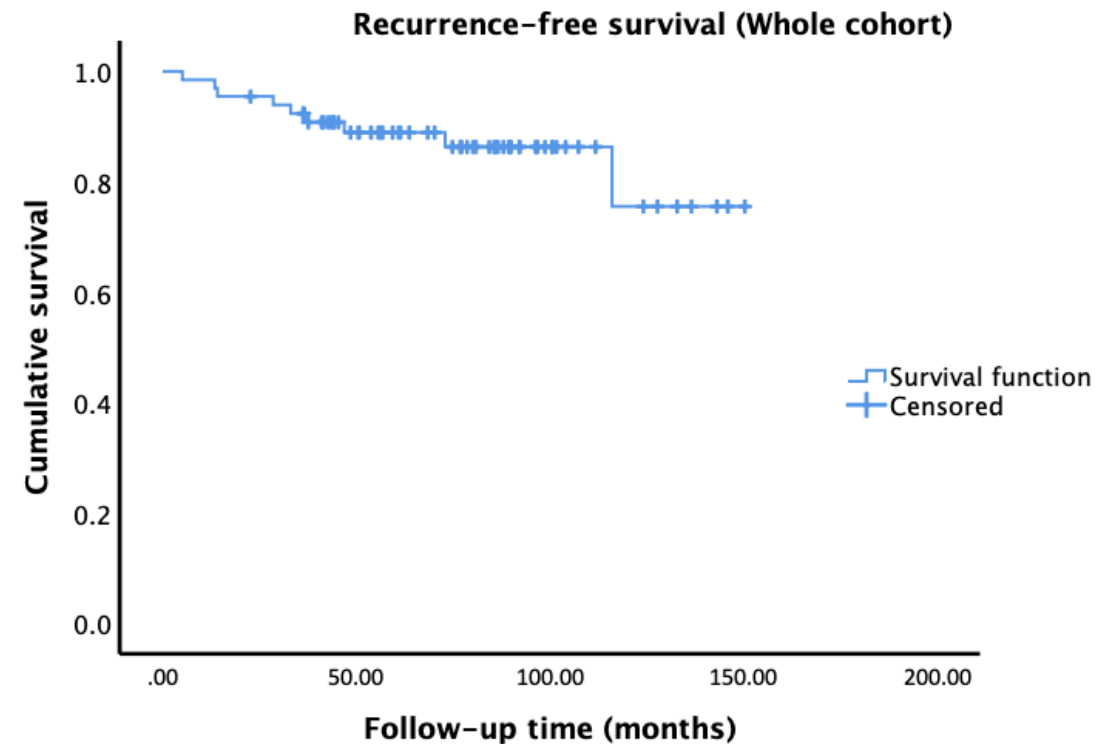
Mediana (IQR) ó  
Media (IC95%)

## Resultados: Características generales de la población de estudio

Variable	Global (n = 66)	No recurren (n = 57)	Recurren (n = 9)	p
<b>Modelos predictivos</b>				
Ratio Neutróf./linfoc. $\geq$ 5	8 (12,1)	6 (10,5)	2 (22,2)	0,298
Ratio Plaq./linfoc. $\geq$ 125	12 (18,2)	10 (17,5)	2 (22,2)	0,663
<b>Riesgo pre-MORAL</b>				<b>0,009</b>
Bajo riesgo	42 (63,6)	40 (70,2)	2 (22,2)	
Riesgo medio	21 (31,8)	15 (26,3)	6 (66,7)	
Riesgo alto	3 (4,5)	2 (3,5)	1 (11,1)	
Riesgo muy alto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Riesgo post-MORAL</b>				0,287
Bajo riesgo	35 (53,0)	32 (56,1)	3 (33,3)	
Riesgo medio	30 (45,5)	25 (43,9)	5 (55,6)	
Riesgo alto	1 (1,5)	0 (0)	1 (11,1)	
Riesgo muy alto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Riesgo Combo-MORAL</b>				0,077
Bajo riesgo	26 (39,4)	25 (43,9)	1 (11,1)	
Riesgo medio	30 (45,5)	26 (45,6)	4 (44,4)	
Riesgo alto	8 (12,1)	5 (8,8)	3 (33,3)	
Riesgo muy alto	2 (3,0)	1 (1,8)	1 (11,1)	
<b>Riesgo RETREAT</b>				0,256
Bajo (0-3 puntos)	64 (97,0)	56 (98,2)	8 (88,9)	
Medio (4 puntos)	1 (1,5)	1 (1,8)	0 (0)	
Alto ( $\geq$ 5 puntos)	1 (1,5)	0 (0)	1 (11,1)	
Meses hasta recurrencia	-	-	<b>33,0 (13,5-60,0)</b>	

## Resultados: Recurrencia tumoral

- 9 pacientes (13,6% [IC95%: 7,3-23,9] presentaron RT
- 6 (66,7%) presentaron RT extrahepática, algunos con múltiples localizaciones:
  - óseo (3); pulmón (2); glándula suprarrenal (2); otras (2)
- Latencia hasta RT:
  - 77,8% en primeros 5 años
  - 55,6% en primeros 3 años
  - 33,3% en primeros 2 años
- Probabilidad de RT a 1,3 y 5 años: 5%, 11% y 11% respectivamente



## Resultados: Variables relacionadas con la RT

Variables	Univariable	
	HR (95% CI)	p
IMC	1,17 (1,01-1,36)	<b>0,037</b>
Obesidad (ref. no)	3,99 (1,07-14,91)	<b>0,039</b>
AFP pre-trasplante	1,00 (0,99-1,02)	0,079
Nódulo mayor al dco. (por mm de incremento)	1,07 (1,00-1,13)	<b>0,036</b>
Microinvasión vascular (ref. no)	4,83 (1,08-21,66)	<b>0,040</b>
Riesgo Pre-Moral (ref. bajo)		
Medio	6,37 (1,28-31,72)	<b>0,024</b>
Alto	13,58 (1,18-185,89)	<b>0,036</b>
Riesgo Post-Moral (ref. bajo)		
Medio	1,00 (0,26-3,79)	>0,999
Alto	1,00 (0,00-high)	>0,999
Riesgo Combo-Moral (ref. bajo)		
Medio	3,96 (0,44-36,09)	0,221
Alto	14,44 (1,37-152,42)	<b>0,026</b>
Muy alto	35,54 (2,02-626,65)	<b>0,015</b>
Riesgo RETREAT (por punto de incremento)	1,67 (1,02-2,71)	<b>0,041</b>



## Resultados: Variables relacionadas con la RT

Variables	Univariable		Multivariable <sup>1</sup>	
			Modelo 1 (IMCI)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
IMC	1,17 (1,01-1,36)	<b>0,037</b>	1,27 (1,07-1,51)	<b>0,006</b>
Obesidad (ref. no)	3,99 (1,07-14,91)	<b>0,039</b>	-	-
AFP pre-trasplante	1,00 (0,99-1,02)	0,079		
Nódulo mayor al dco. (por mm de incremento)	1,07 (1,00-1,13)	<b>0,036</b>		
Microinvasión vascular (ref. no)	4,83 (1,08-21,66)	<b>0,040</b>	8,77 (1,60-48,01)	<b>0,012</b>
Riesgo Pre-Moral (ref. bajo)				
Medio	6,37 (1,28-31,72)	<b>0,024</b>	20,41 (2,97-140,38)	<b>0,002</b>
Alto	13,58 (1,18-185,89)	<b>0,036</b>	30,22 (1,61-568,64)	<b>0,023</b>
Riesgo Post-Moral (ref. bajo)				
Medio	1,00 (0,26-3,79)	>0,999		
Alto	1,00 (0,00-high)	>0,999		
Riesgo Combo-Moral (ref. bajo)				
Medio	3,96 (0,44-36,09)	0,221		
Alto	14,44 (1,37-152,42)	<b>0,026</b>		
Muy alto	35,54 (2,02-626,65)	<b>0,015</b>		
Riesgo RETREAT (por punto de incremento)	1,67 (1,02-2,71)	<b>0,041</b>		

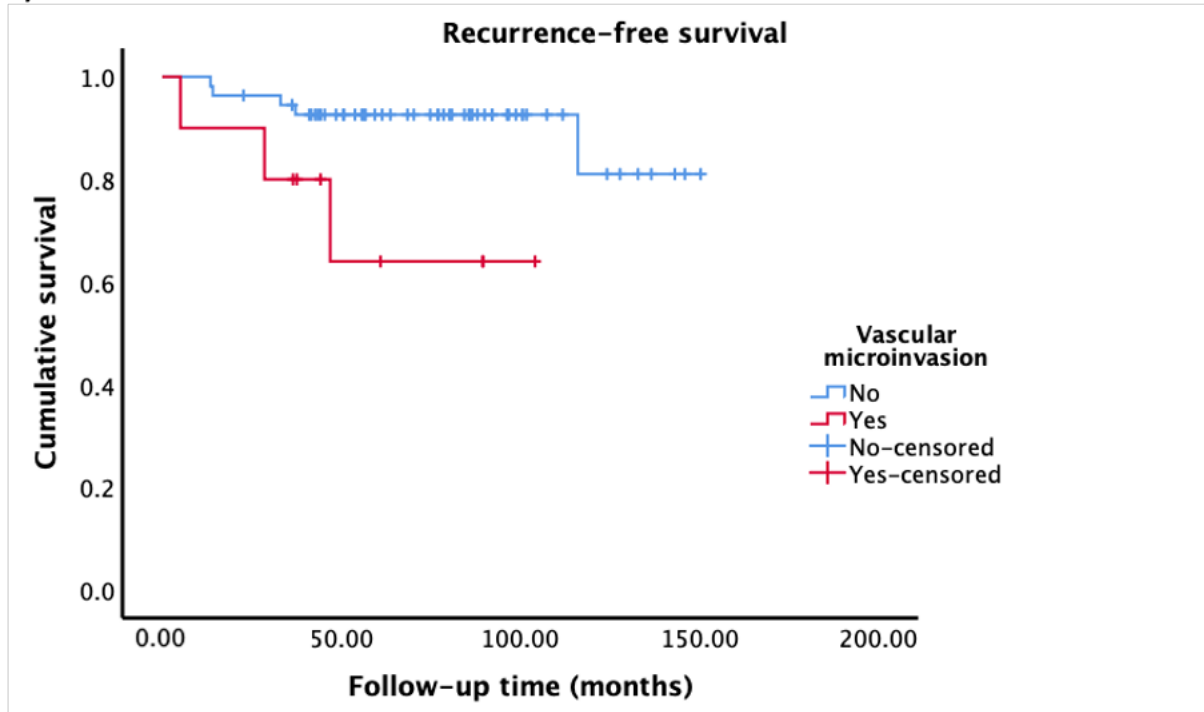
## Resultados: Variables relacionadas con la RT

Variables	Univariable		Multivariable <sup>1</sup>			
			Modelo 1 (IMCI)		Modelo 2 (Obesidad)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
IMC	1,17 (1,01-1,36)	<b>0,037</b>	1,27 (1,07-1,51)	<b>0,006</b>	-	-
Obesidad (ref. no)	3,99 (1,07-14,91)	<b>0,039</b>	-	-	8,62 (1,77-42,14)	<b>0,008</b>
AFP pre-trasplante	1,00 (0,99-1,02)	0,079				
Nódulo mayor al dco. (por mm de incremento)	1,07 (1,00-1,13)	<b>0,036</b>				
Microinvasión vascular (ref. no)	4,83 (1,08-21,66)	<b>0,040</b>	8,77 (1,60-48,01)	<b>0,012</b>	8,49 (1,53-47,08)	<b>0,014</b>
Riesgo Pre-Moral (ref. bajo)						
Medio	6,37 (1,28-31,72)	<b>0,024</b>	20,41 (2,97-140,38)	<b>0,002</b>	16,89 (2,49-114,82)	<b>0,004</b>
Alto	13,58 (1,18-185,89)	<b>0,036</b>	30,22 (1,61-568,64)	<b>0,023</b>	32,60 (1,52-701,34)	<b>0,026</b>
Riesgo Post-Moral (ref. bajo)						
Medio	1,00 (0,26-3,79)	>0,999				
Alto	1,00 (0,00-high)	>0,999				
Riesgo Combo-Moral (ref. bajo)						
Medio	3,96 (0,44-36,09)	0,221				
Alto	14,44 (1,37-152,42)	<b>0,026</b>				
Muy alto	35,54 (2,02-626,65)	<b>0,015</b>				
Riesgo RETREAT (por punto de incremento)	1,67 (1,02-2,71)	<b>0,041</b>				

# Resultados: Variables relacionadas con la RT

## Microinvación vascular

(A)



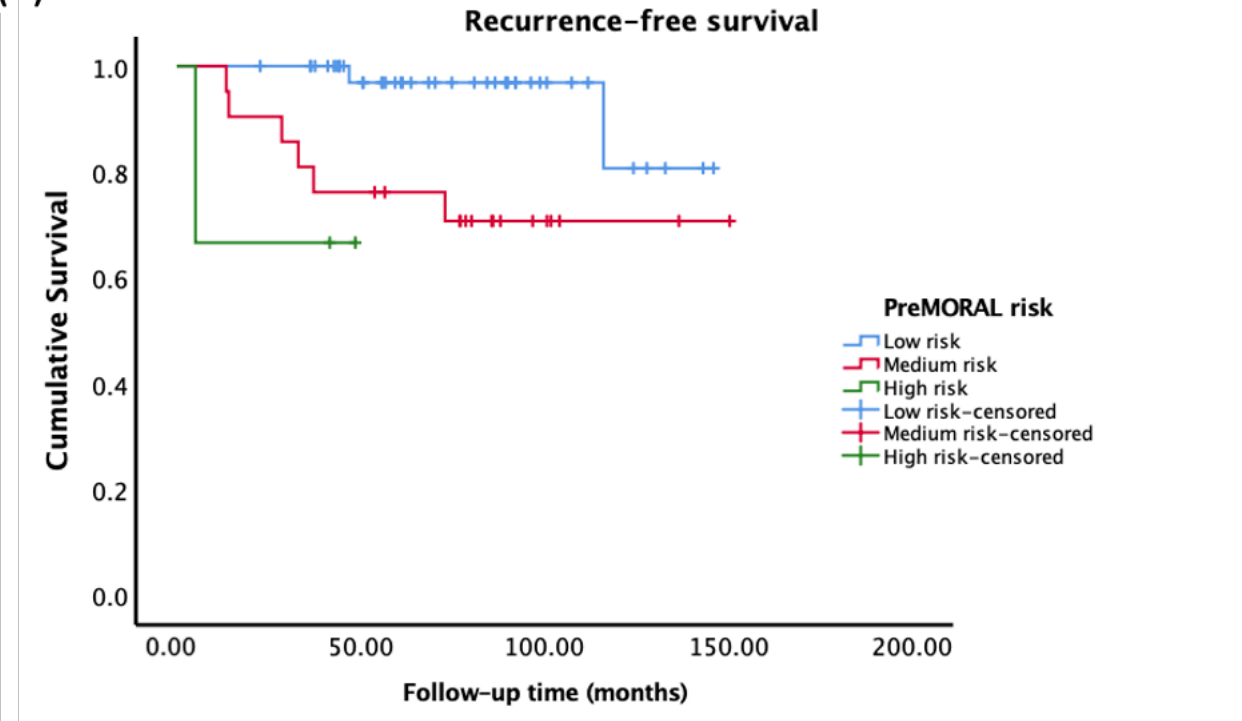
Patients at risk

	0.00	50.00	100.00	150.00
No	55	42	13	1
Yes	10	4	1	

Log rank (Mantel-Cox):  $p = 0.023$

## Riesgo Pre-Moral

(B)



Patients at risk

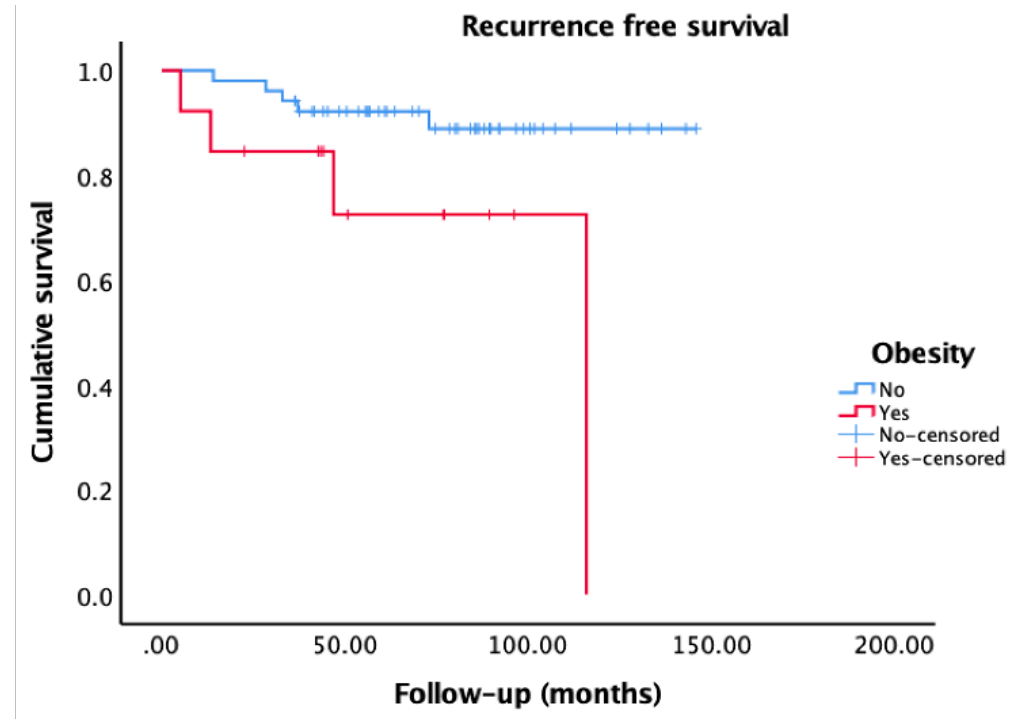
	0.00	50.00	100.00	150.00
Low	42	31	9	
Medium	21	16	5	1
High	3			

Log rank (Mantel-Cox):  $p = 0.012$

# Resultados: Variables relacionadas con la RT

## Obesidad

(C)

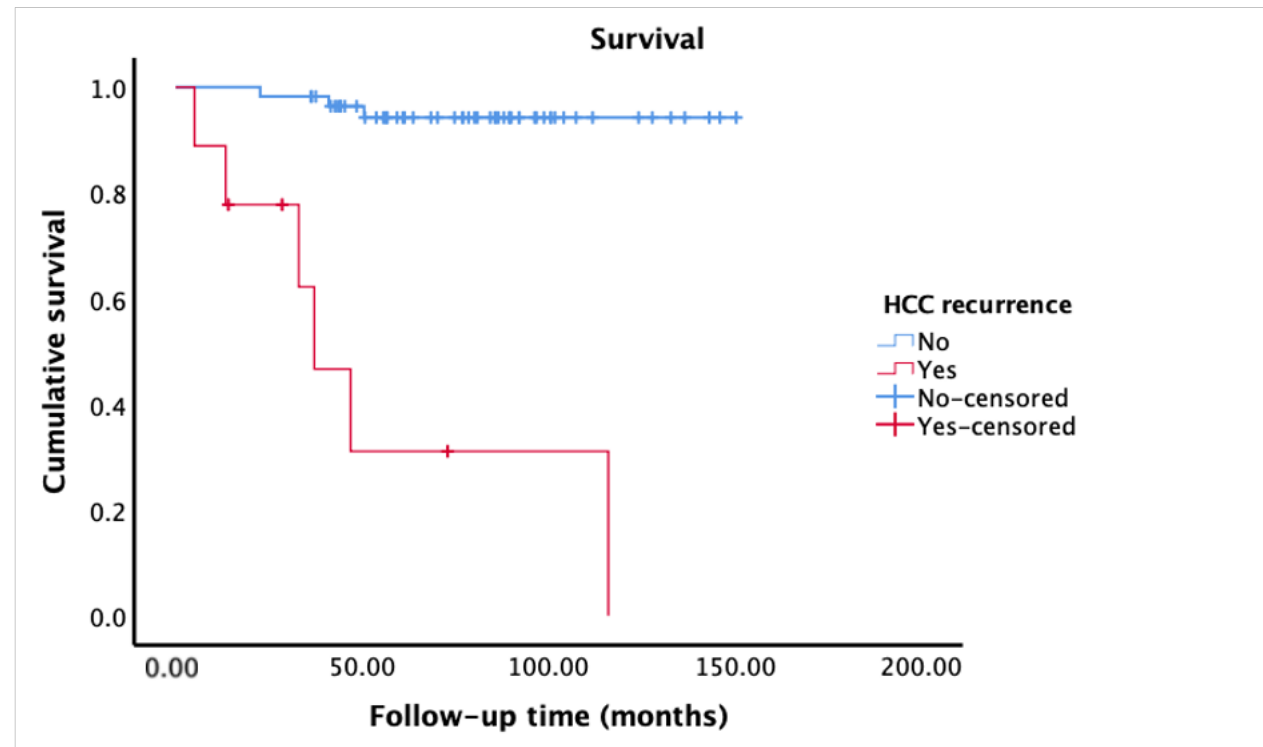


Patients at risk

No	52	40	12
Yes	13	6	1

Log rank (Mantel-Cox):  $p = 0.026$

## Resultados: Supervivencia



Patients at risk					
No	57	45	13	1	
Yes	9	2	1		

Variable	Global (n = 66)	No recurren (n = 57)	Recurren (n = 9)	p
<b>Mortalidad</b>				
Muerte cualquier causa	9 (13,6)	3 (5,3)	6 (66,7)	<b>&lt;0,001</b>
Causa de muerte				<b>0,012</b>
Recurrencia de CHC	6 (66,7)	0 (0)	6 (100)	
Evento cardiovascular	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0)	
Tumor de novo	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Otras causas	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	

- La mediana del tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de recurrencia del CHC hasta la muerte fue de 13 meses (RIC = 9–31,8).

## Conclusiones

- ✓ La tasa de RT en pacientes trasplantados hepáticos por CHC en nuestra serie es de 13,6%, estando dentro de los márgenes descritos en la literatura.
- ✓ La RT se produce de forma temprana (56% en los primeros 3 años y 78% en los primeros 5 años) y fundamentalmente a nivel extrahepático.
- ✓ El riesgo pre-Moral medio y alto, la microinvasión vascular y la obesidad se asociaron de forma significativa a la probabilidad de RT.
- ✓ La RT es un evento determinante en la supervivencia de los pacientes con un incremento notable de la mortalidad.