

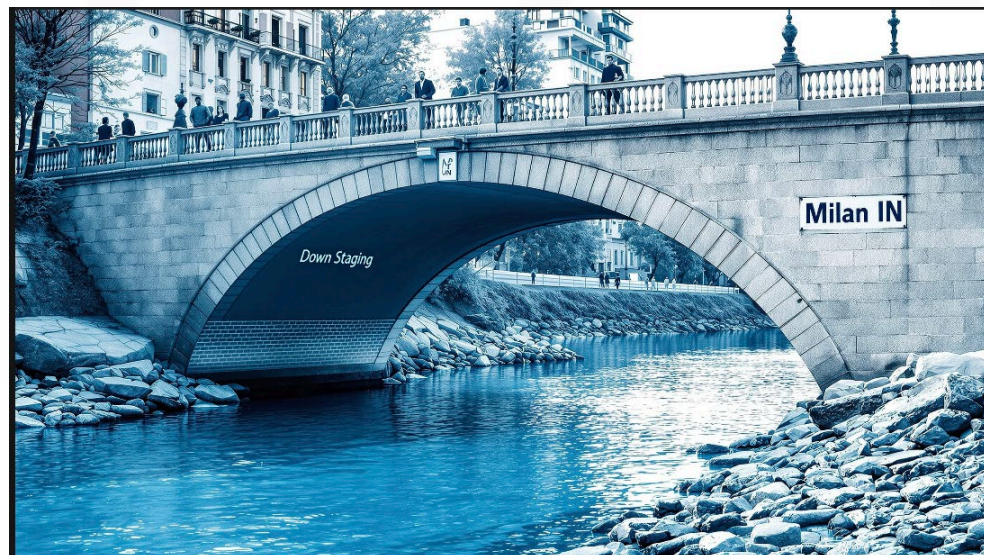
## Novedades en Hepatocarcinoma: Downstaging y Trasplante Hepático “*Ab initio*”

### INCERTIDUMBRE y TOMA DE DECISIONES

- **OPTIMIZACIÓN:** recursos - resultados
- “Ventana de Oportunidad”
- **RETO:** no perjudicio al resto & identificar candidatos & optimizar resultados

# DOWNSTAGING-TRASPLANTE HEPÁTICO

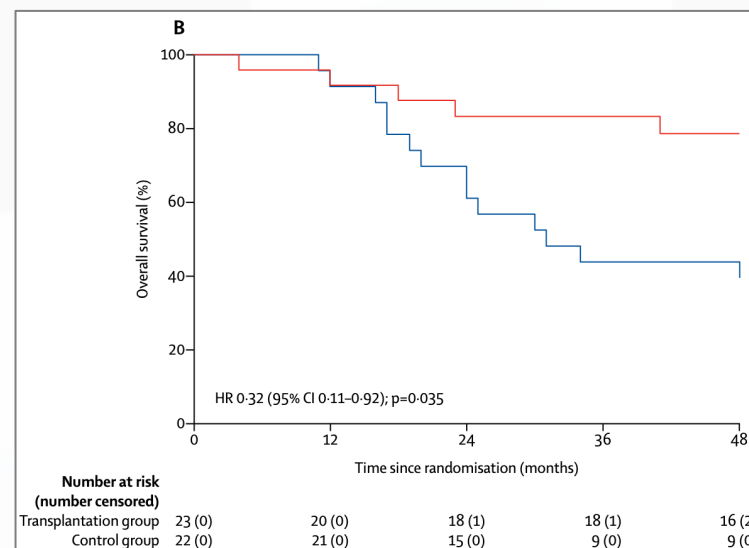
Neoadyuvancia



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



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



Lancet Oncol 2020; 21: 947–56

1

### PUNTO DE PARTIDA

Evaluación del estadio tumoral, morfológico y funcional

2

### TERAPIAS DOWNSTAGING

Multimodal: Proceso Secuencial Adaptado

Terapias loco-regionales - tratamiento sistémico según paciente

3

### OBJETIVO

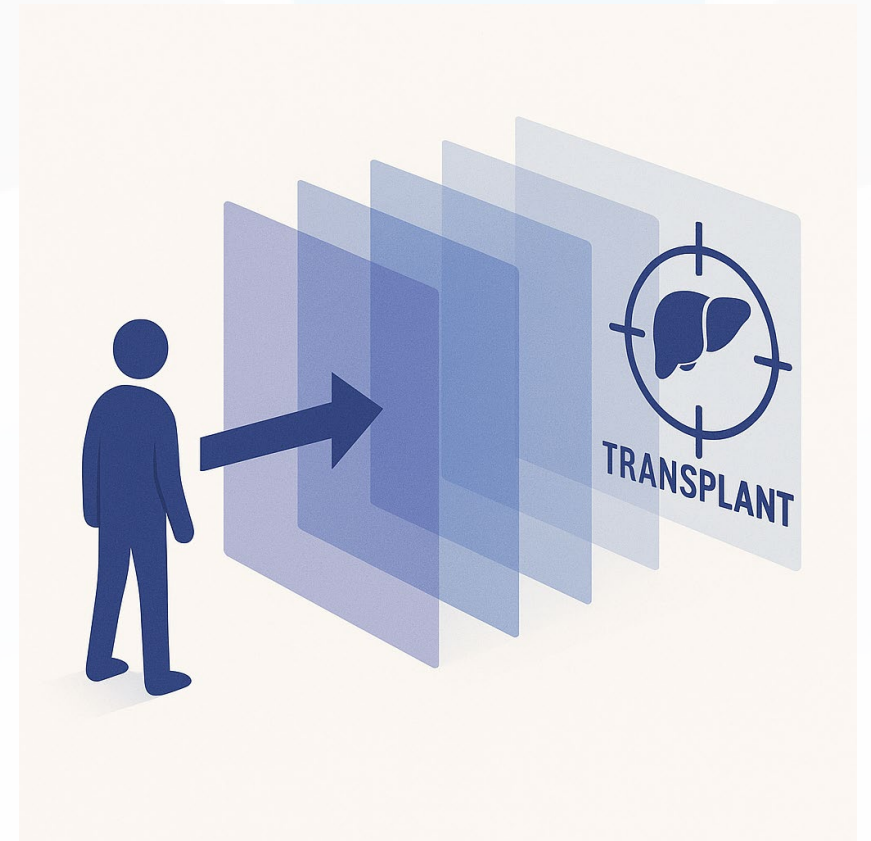
Reducción de la carga tumoral hasta criterios para TH

4

### MONITORIZACIÓN

Biomarcadores (AFP >1000: indicador de invasión vascular)

Respuesta morfológica sostenida a 3 meses



### LIMITACIONES

- Accesibilidad (localización)
- Dificultades técnicas (Tace-Tare)
- Estadio de la hepatopatía (<Child B)

# ¿En quién plantear DS?

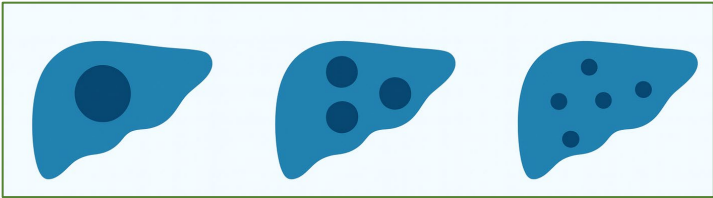
DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466

## PRACTICE GUIDANCE



### AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma

Amit G. Singal<sup>1</sup> | Josep M. Llovet<sup>2,3,4</sup> | Mark Yarchoan<sup>5</sup> | Neil Mehta<sup>6</sup> |



### Timing of liver transplant in relation to downstaging

1. There should be a minimum observation period of 3 mo of disease stability from successful downstaging to liver transplant
2. Per current UNOS policy, the patient must remain within Milan criteria for 6 mo after successful downstaging before receiving MELD exception points

### Criteria for successful downstaging

Residual tumor size and diameter within Milan criteria (1 lesion  $\leq 5$  cm, 2–3 lesions  $\leq 3$  cm)

- (a) Only viable tumor(s) are considered; tumor diameter measurements should not include the area of necrosis from tumor-directed therapy.
- (b) If there is more than one area of residual tumor enhancement, then the diameter of the entire lesion should be counted toward the overall tumor burden.

### Criteria for downstaging failure and exclusion from liver transplant

1. Progression of tumor(s) to beyond inclusion/eligibility criteria for downstaging (as defined above)
2. Tumor invasion of a major hepatic vessel based on cross-sectional imaging
3. Lymph node involvement by tumor or extrahepatic spread of tumor
4. Infiltrative tumor growth pattern
5. Persistent AFP elevations  $> 500$  ng/ml in patients who had prior AFP  $\geq 1000$  ng/ml



# Estrategia Terapéutica: Abordaje Multimodal y Secuencial

## Terapias Loco-Regionales

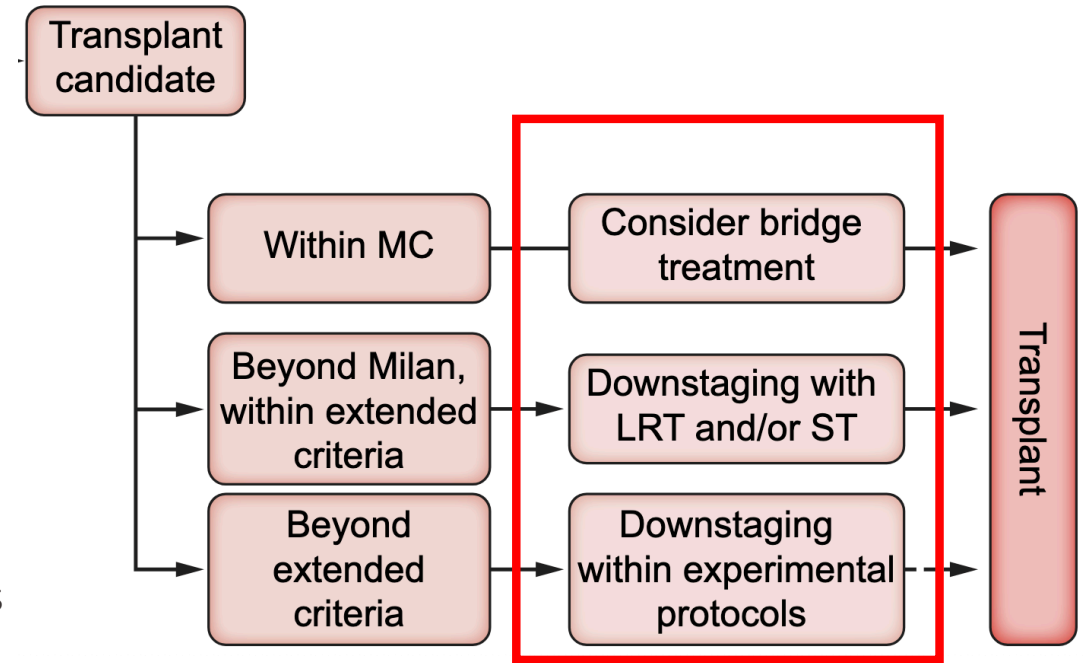


TACE, TARE (SIRT), ablación  
según características tumorales y disponibilidad.

## Monitorización Dinámica



Evaluación continua de respuesta  
Adaptación del protocolo según evolución y biomarcadores



*Journal of Hepatology, Febr 2025. vol. 82 j 315–374*

**Decisiones terapéutica:** equipos multidisciplinares: radiología intervencionista, hepatología, oncología y cirugía de TH

**Personalización** de estrategias, de manera secuencial, adaptando **intensidad y modalidad** según:

- Respuesta tumoral
- Tolerancia del paciente
- Función hepática residual.

# ¿TARE o TACE?

## TARE (Radioembolización)

- Mayor tolerabilidad en pacientes cirróticos
- Más costo y complejidad logística

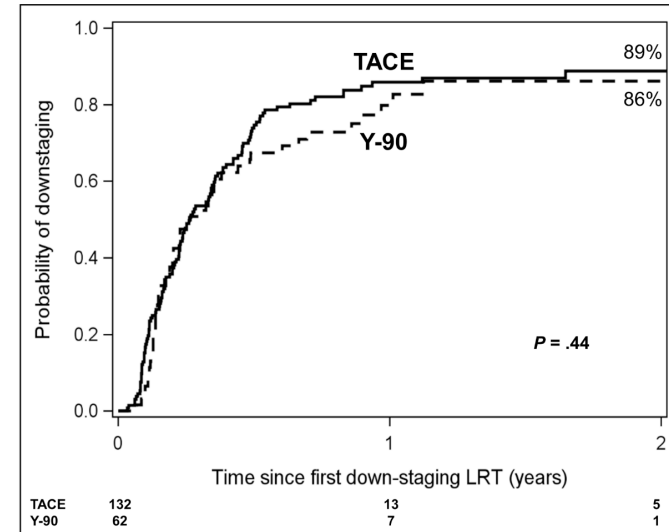
## TACE (Quimioembolización)

- Mayor experiencia clínica
- Posibilidad de repetición
- Costo-efectividad establecida

## Comparativa:

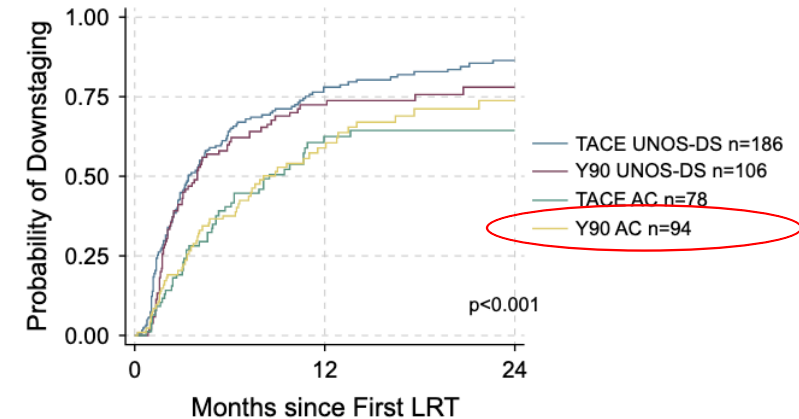
- Similar eficacia en UNOS-DS
- Mejores resultados en AC

- (MERITS-LT) Consortium. Gastroenterology. 2021;161:1502–12
- Eur J Radiol 2017;93:100–106.
- Am J Transpl 2009;9(8):1920–1928.
- Radiographics 2021;41(6):1802–1818.



Gastroenterology. 2021;161:1502–12

## (C) Probability of Successful Downstaging



Hepatology. 2025;82:612–625

# ¿Terapia sistémica PreTH=neoadyuvancia en DS?

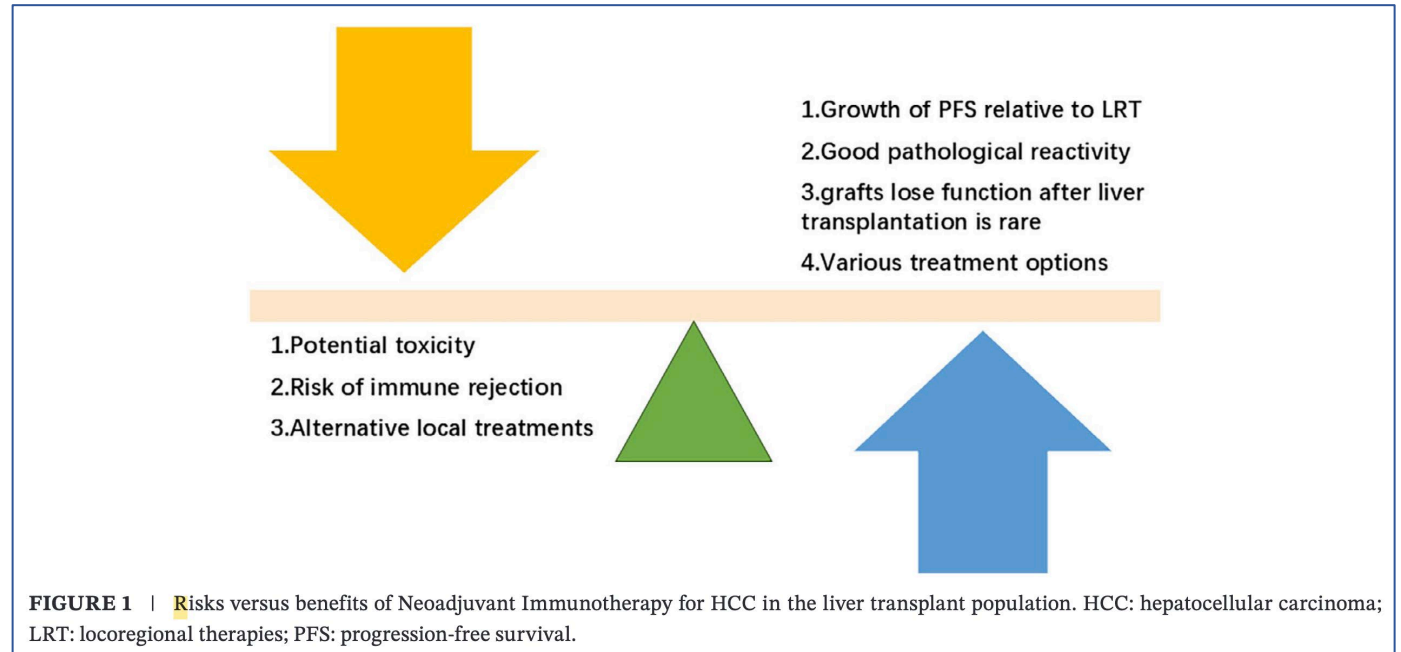
La terapia sistémica preTH = **cambio de paradigma** hacia **ESTRATEGIAS NEOADYUVANTES** en CHC, con triple objetivo terapéutico:

- 1 **Incrementar Downstaging Eficaz** Potenciar respuesta tumoral: sinergia TLR & e inhibidores de checkpoint
- 2 **Reducir Drop-Out** Prevenir progresión tumoral en lista de espera: control sistémico de micrometástasis
- 3 **Disminuir Recurrencia** Erradicar enfermedad microscópica residual (control sistémico de micrometástasis)

## Precauciones:

- **Riesgo de rechazo** inmunomediado (15-30%)
- **Toxicidad Hepática**

- Consorcio MERITS-LT: Li M. J Hepatol 2024;81(4):743–755
- Estudio VITALITY: J Hepatol 2025;82:512–522
- Dongdong Yu. Cancer Reports 2025



# Terapia sistémica PreTH= protocolos de SEGURIDAD



## “WASHOUT” DE ICI

Período mínimo de **12 semanas**  
(idealmente 90 días) desde última dosis  
de inhibidor de checkpoint hasta el TH



## SUSPENSIÓN DE BEVACIZUMAB

Mínimo **60 días** previos al TH para minimizar  
riesgo de complicaciones vasculares y  
hemorrágicas perioperatorias



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Child-Pugh A

- Profilaxis HDA por VE
- Ausencia de hepatitis autoinmune o de enfermedad inflamatoria intestinal

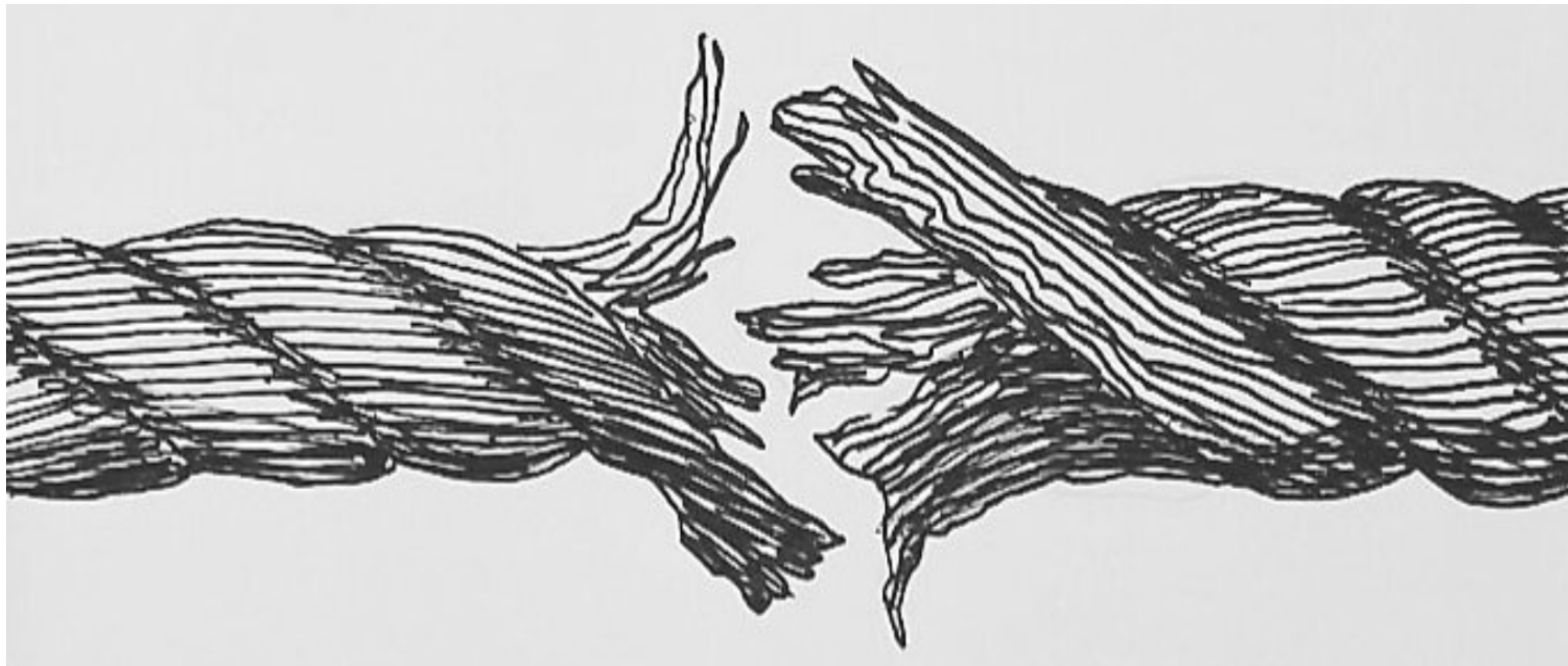
- *La inmunoterapia pretrasplante debe reservarse a contextos protocolizados o de ensayo clínico*
- *Plantea un cambio de paradigma hacia un uso más dinámico y personalizado del tratamiento inmuno-oncológico en candidatos a TH.*

Consorcio MERITS-LT: Li M. J Hepatol 2024;81(4):743–755 | Estudio VITALITY: J Hepatol 2025;82:512–522 | Dongdong Yu. Cancer Reports 2025












# ¿Podemos plantear DS en pacientes con mayor carga tumoral aún ?

Estudios recientes demuestran viabilidad de downstaging en pacientes con carga tumoral que excede criterios tradicionales UNOS-DS/Metroticket, alcanzando resultados post-trasplante aceptables en subgrupos seleccionados.



# Downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: Results from a national multicenter prospective cohort study

Edison Xu<sup>1</sup>  | Parissa Tabrizian<sup>2</sup>  | Julio Gutierrez<sup>3</sup> | Maarouf Hoteit<sup>4</sup>  |  
Tara Ghaziani<sup>5</sup>  | Kali Zhou<sup>6</sup>  | Neehar Parikh<sup>7</sup>  | Veeral Ajmera<sup>8</sup>  |  
Elizabeth Aby<sup>9</sup>  | Amy Shui<sup>10</sup> | Rebecca Marino<sup>2</sup> | Allison Martin<sup>3</sup> |  
Christopher Wong<sup>6</sup> | Karissa Kao<sup>7</sup> | Shravan Dave<sup>8</sup> | Sander Florman<sup>2</sup>  |  
Francis Yao<sup>10</sup>  | Neil Mehta<sup>10</sup> 

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA

<sup>2</sup>Department of Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA

<sup>3</sup>Center of Organ and Cell Transplantation, Department of Surgery, Scripps Green Hospital, La Jolla, California, USA

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, California, USA

<sup>6</sup>Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Department of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA

<sup>7</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>8</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California, San Diego, San Diego, California, USA

<sup>9</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

<sup>10</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA



DOWNSTAGING  
C

- 1 lesion
- 2-3 lesions
- 4-5 lesions
- Total tumor diameter
- No evidence of disease



BEYOND  
"ALL  
C

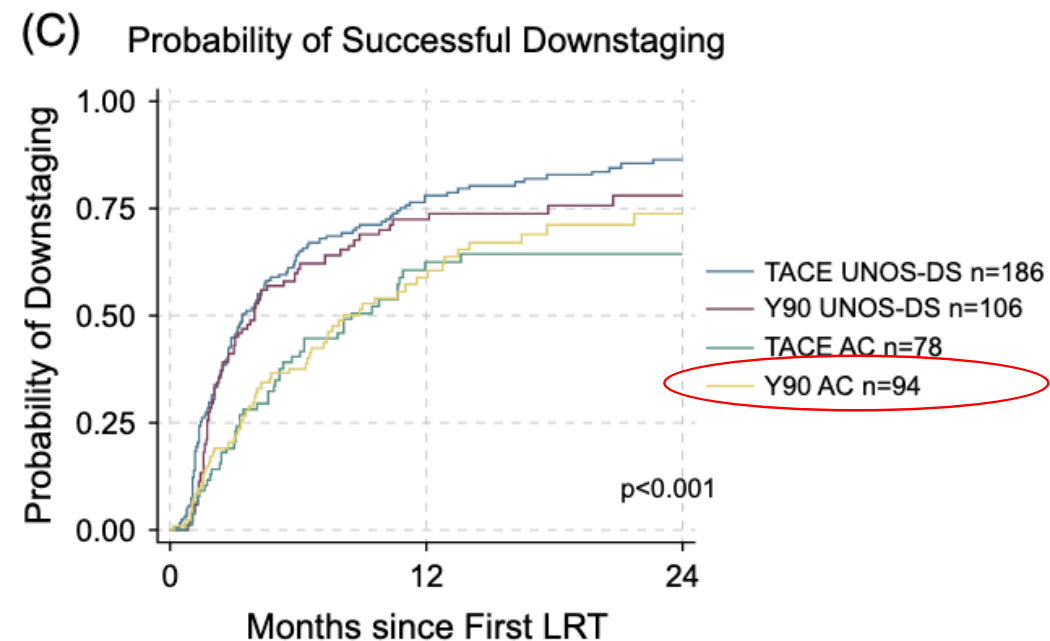
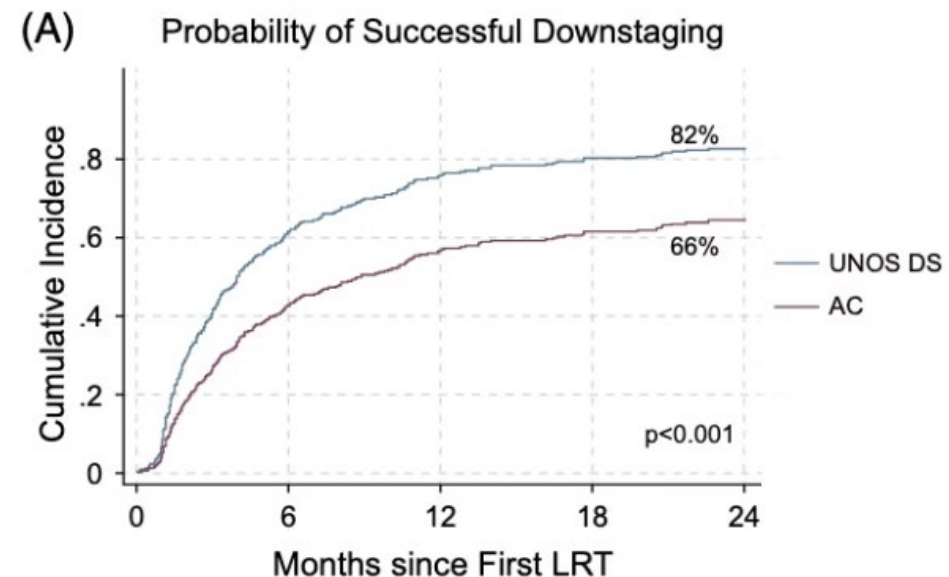
- Any tumor
- Total tumor diameter
- No evidence of disease

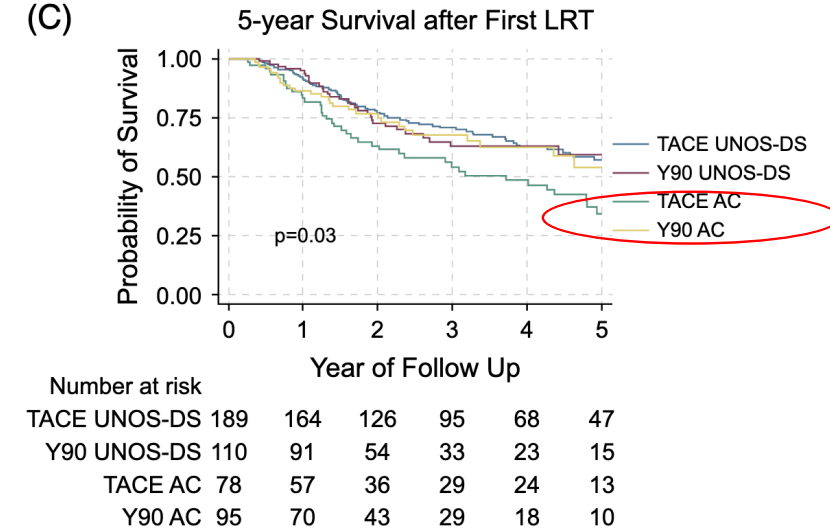
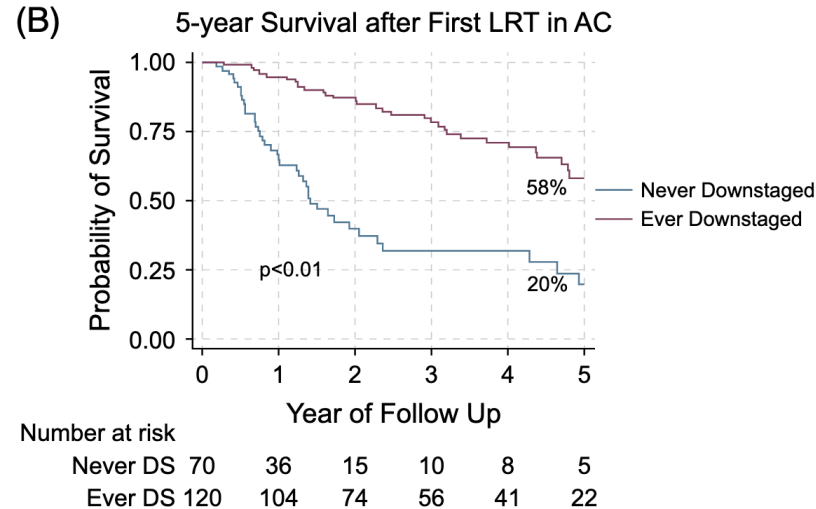
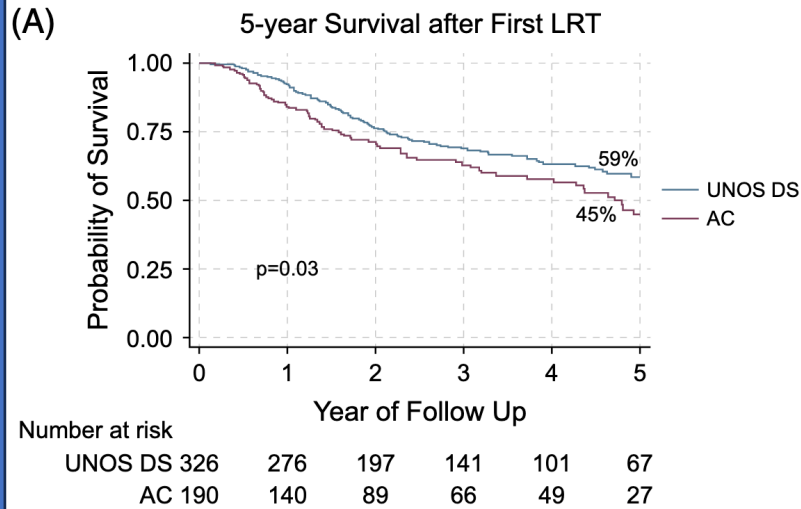
Consideración importante:  
Mediana de seguimiento: 27 meses evaluando supervivencia a 5 años

# 1 Downstaging Efectivo

## Multivariable analysis

No. of lesions + largest lesion diameter (per unit)	0.84 (0.79–0.89)	< 0.01
MASLD as Etiology (vs. hepatitis C)	0.72 (0.52–0.99)	0.048

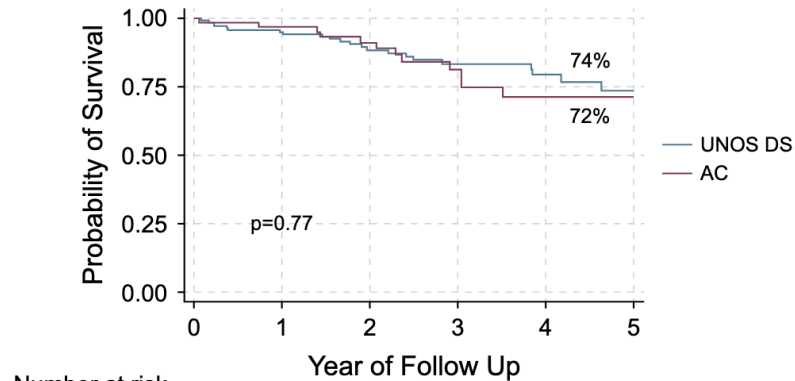




## Multivariable analysis

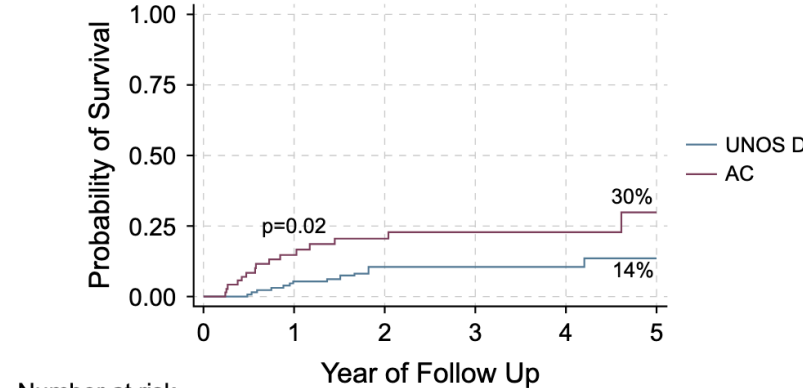
No. lesions + largest lesion diameter (per unit)	1.07 (1.00–1.15)	0.047
AFP $\geq$ 100 ng/mL (vs. < 100 ng/mL)	1.48 (1.06–2.06)	0.02
MASLD as etiology (vs. Hepatitis C)	2.11 (1.40–3.18)	< 0.01
Child-Pugh B (vs. A)	1.74 (1.26–2.40)	< 0.01
Age (per year)	1.03 (1.01–1.05)	< 0.01

(A) 5-year Survival after Liver Transplant



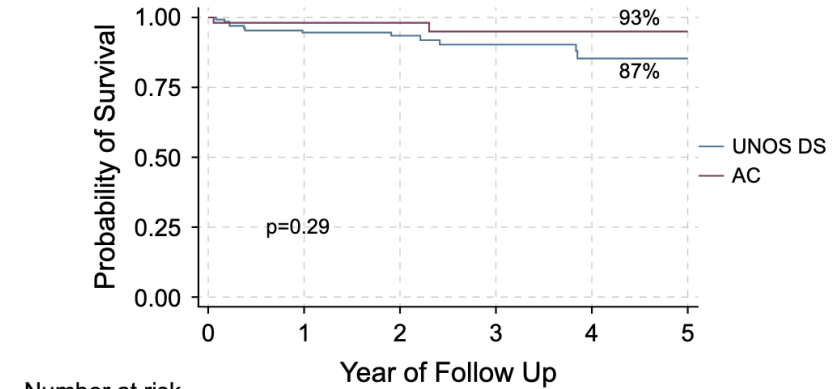
Number at risk						
UNOS DS	155	121	83	58	36	21
AC	76	59	41	27	17	11

(B) 5-year Recurrence after Liver Transplant



Number at risk						
UNOS DS	155	114	77	54	33	19
AC	76	50	33	22	15	9

(C) 5-year Recurrence-Free Survival after Liver Transplant



Number at risk						
UNOS DS	141	107	75	52	31	18
AC	61	45	31	21	14	9

Predictores de supervivencia inferior a 5 años posTH

## Multivariable analysis

Age (per y)	1.08 (1.02–1.14)	0.01
MASLD as etiology (vs. hepatitis C)	3.01 (1.08–8.39)	0.04
Explant microvascular invasion	3.77 (1.80–7.92)	<0.01



# Trasplante hepático y Resección hepática

## Resección hepática:

- Tratamiento “definitivo” en paciente NO trasplantable
- Tratamiento “neoadyuvante”:
  - TH “*salvage*”: tras recidiva del CHC (SLT)
  - TH “*ab initio*”: Anticipado, preventivo

# Trasplante hepático “*Ab Initio*”

## Concepto

- Programar TH después de la resección
  - por factores de alto riesgo de recidiva agresiva
  - sin que haya aún recurrencia
- Estrategia emergente y aceptada en algunos centros
- No es una recomendación universal

2016: Ferrer –Fábrega, Forner A.

## Factores que motivan “*Ab initio*”

- Factores HISTOLÓGICOS en la pieza de resección
- Elevación persistente de AFP
- Comportamiento tumoral agresivo

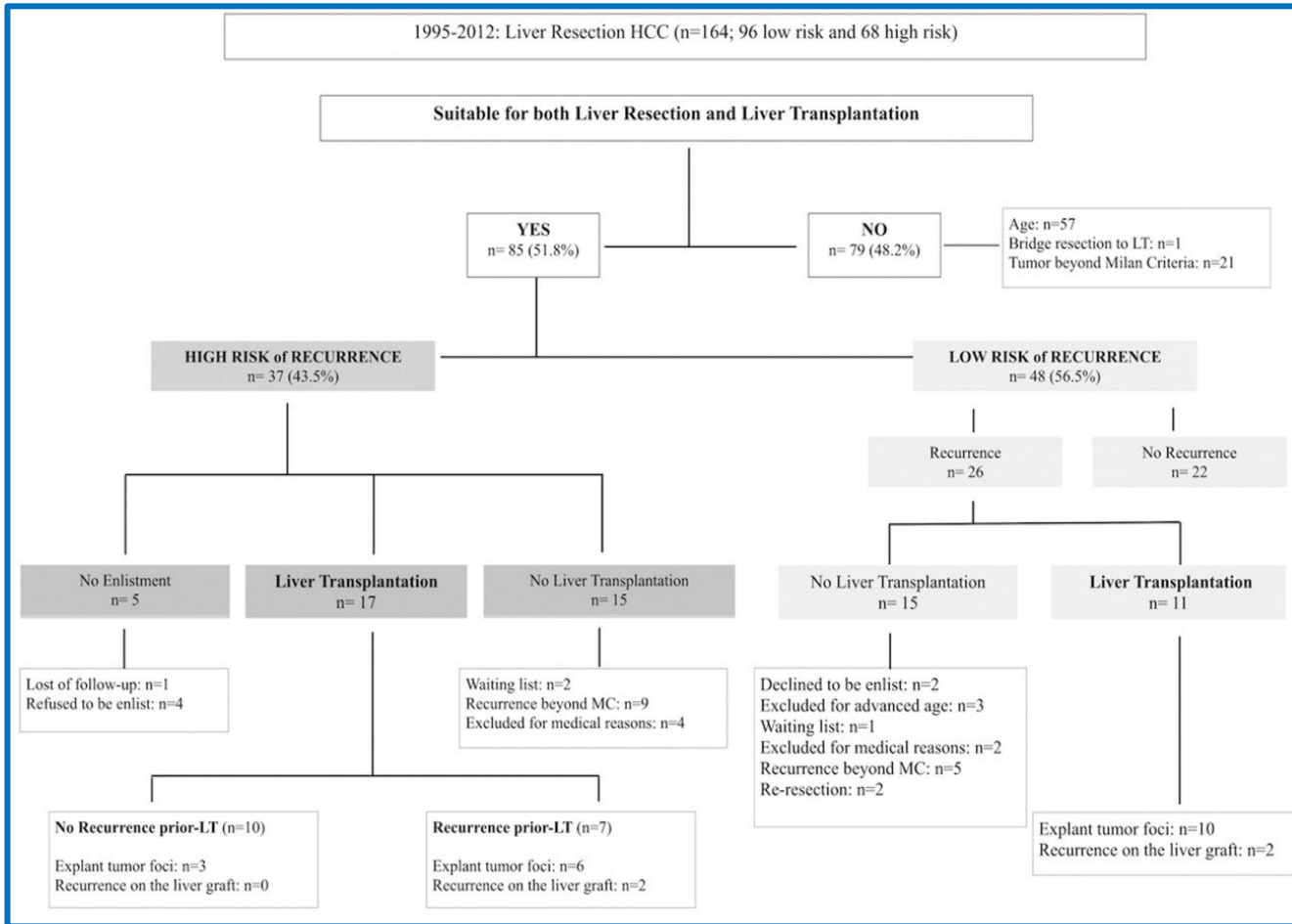
## Estado Actual

- Evidencia observacional sólida
- Faltan ensayos aleatorizados
- Variabilidad entre centros
- Consideraciones éticas

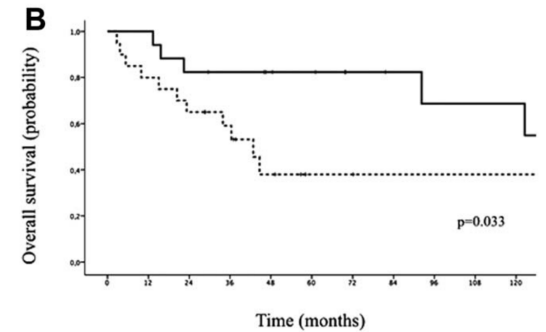
# Evidencia Científica Fundamental

Validación Prospectiva: Ferrer-Fàbrega et al., Hepatology 2016

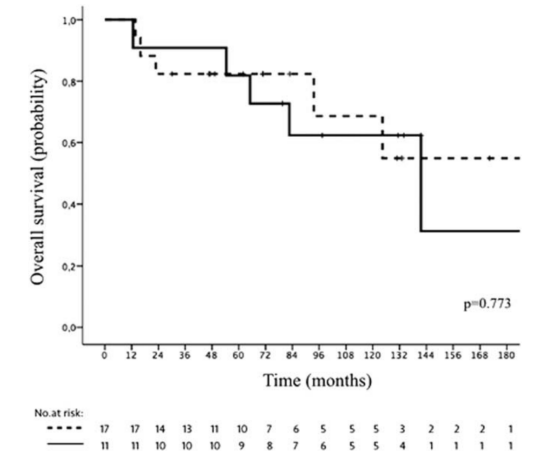
Propuesta y validación de estrategia que identifica factores de riesgo en la pieza de resección.



(B) ALTO RIESGO:  
Supervivencia (n= 37) tras  
resección: \_\_TH Vs .....No TH  
Supervivencia > en TH (P=  
0.033).



Supervivencia tras TH (n= 28)  
desde la resección: p=0.77  
..... Alto riesgo (n=17)  
\_\_\_ Bajo riesgo (n=11).



## Estudios, Revisiones & Metaanálisis 2016-2023:

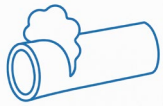
El TH primario (PLT) ofrece mejores resultados oncológicos a largo plazo que el de rescate (SLT)

- Bhangui P. *Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes?* Ann Surg. 2016;264:155
- Guerrini, G.P *Salvage versus Primary Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Twenty-Year Experience Meta-Analysis.* Cancers 2022, 14, 3465.

	Ferrer-Fàbrega 2016 ( <i>Hepatology</i> 2016;63:839) – Ab initio	Guerrini G ( <i>Cancers</i> 2022;14:3465) – SLT vs PLT
Diseño	-Prospectivo, por intención de tratar -Cohorte única BCLC (1995–2012). No aleatorizado.	-Revisión sistemática-metaanálisis: 25 estudios retrospectivos (hasta enero-2022).
Población clave	-164 resecados; 85 potencialmente trasplantables → estratificados : alto riesgo (IMV/satélites) vs bajo riesgo.	-11.275 pacientes: 9.645 PLT vs 1.630 SLT tras resección previa. - Sin ensayos clínicos.
Estrategia evaluada	-Ab initio LT: listar tras resección si IMV/satélites -SLT si bajo riesgo y recurre. -Propuesta de esperar ≥6 meses post-resección antes de listar.	-Comparar SLT vs PLT en resultados técnicos, oncológicos y de supervivencia.
Resultados clave	-Trasplantes: 17/37 alto riesgo; 11/48 bajo riesgo. -Supervivencia Global 5 años post-LT ~82% en ambos subgrupos. -ITT alto riesgo: SG 5 años 60%.	-Técnicos: similares (sangrado, transfusión, estancia) -Tiempo quirúrgico algo mayor en SLT. -Oncológicos: SLT: Supervivencia global /supervivencia libre de recurrencia 5 años ligeramente menores en TH de rescate SLT vs PLT; Recurrencia algo mayor en SLT.
Mensajes prácticos	-Válida la política <i>ab initio</i> en alto riesgo -Priorizar una vez en lista para evitar <i>dropout</i> por recurrencia; - Ventana de espera ≥6 meses para depurar biología agresiva.	SLT es factible y seguro Asumir modesta penalización en resultados oncológicos vs PLT. No hay Ensayos C. Aleatorizados : evidencia observacional.
Limitaciones	-Centro único; selección por patología; no comparador aleatorizado.	Heterogeneidad y sesgo de selección; ausencia de ECAs; calidad MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) moderada.

# Factores Predictivos de Alto Riesgo

Los estudios identifican factores patológicos y clínicos que, tras la resección, motivan considerar el trasplante precoz:



## Microinvasión Vascular

Predictor independiente más importante de recurrencia agresiva y supervivencia global.



## Nódulos Satélites (Satelitosis)

Multifocalidad oculta que incrementa significativamente el riesgo de recurrencia.



## Grado de Diferenciación

Diferenciación pobre (G3) asociada con comportamiento tumoral agresivo.



## Biomarcadores

Elevación persistente de AFP

Research Article  
Hepatic and Biliary Cancer

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

## Histological predictors of aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection

Carla Fuster-Anglada<sup>1,2,3,†</sup>, Ezequiel Mauro<sup>2,3,6,†</sup>, Joana Ferrer-Fàbrega<sup>2,3,4,5</sup>, Berta Caballol<sup>6</sup>, Marco Sanduzzi-Zamparelli<sup>2,3,6</sup>, Jordi Bruix<sup>2,3,5,6</sup>, Josep Fuster<sup>2,3,4,5</sup>, María Reig<sup>2,3,5,6</sup>, Alba Díaz<sup>1,2,3,5,\*,#</sup>, Alejandro Forner<sup>2,3,5,6,\*,#</sup>

Journal of Hepatology 2024. vol. 81 | 995–1004



Patrón  
macrotrabecular  
-masivo  
(MTM-HCC)

Microinvasión  
vascular y/o  
satelitosis  
(mVI/S)

Vasos que  
encapsulan  
cúmulos  
tumores  
(VETC)

Estructuras  
linfoides  
terciarias  
(TLS)



# Macrotrabecular-massive pattern and vessels encapsulating tumor clusters are not independent predictors of recurrence risk in resected HCC

Retrospective single-center study  
(February 2000 to November 2020)

## Assessments

Clinical and histological features

## HCC recurrence

- Median follow-up at the 1<sup>st</sup> recurrence of 34 (14-59) months.
- 127/218 (58%) had HCC recurrence.

- En pacientes quirúrgicamente seleccionados, el impacto pronóstico del patrón MTM-HCC se diluye, debido a su colinealidad con mVI/S, verdadero determinante del riesgo.
- TLS mostró alta variabilidad interobservador, limitando su utilidad clínica.

EL HALLAZGO DE MVI/S JUSTIFICA CONSIDERAR ESTRATEGIAS DE TRASPLANTE HEPÁTICO *AB INITIO*  
INMUNOTERAPIA ADYUVANTE.

- To assess the p findings, including the macrotrabecular-massive (MTM-HCC) histological pattern, microvascular invasion/satellites (mVI/S), vessels that encapsulate tumour clusters (VETC) and the presence of tertiary lymphoid structures (TLS), in terms of overall recurrence of HCC, aggressive recurrence of HCC, and Overall Survival after LR.

## Patients characteristics

- 30% BCLC 0 and 70% BCLC A.
- Median and IQR size of 28 (19-42) mm.
- The most frequent histological subtypes were trabecular (85%), followed by acinar (57%).
- The prevalence of mVI/S, VETC and MTM-HCC were 39.4%, 41.8% and 7.8%, respectively.

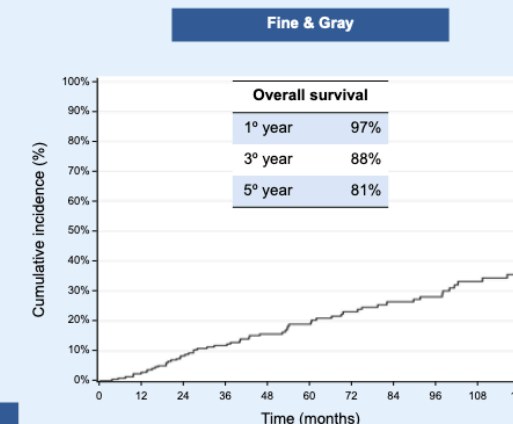
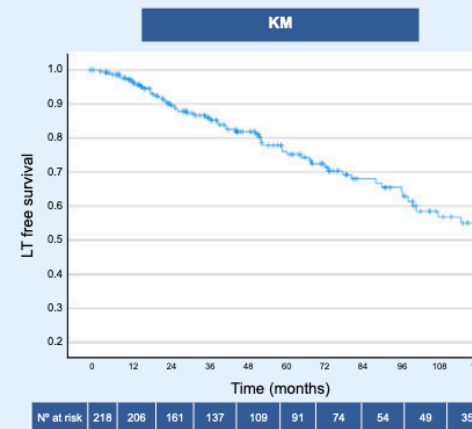
## pathologists

Histological features	Cohen's Kappa	p
Degree of differentiation by Edmonson Steiner	0.71	<01
MTM-HCC	0.78	<01
Satellitosis	0.80	<01
Microvascular invasion	0.81	<01
Intra-tumoral tertiary lymphoid structures	0.55	<01
Peri-tumoral tertiary lymphoid structures	0.48	<01

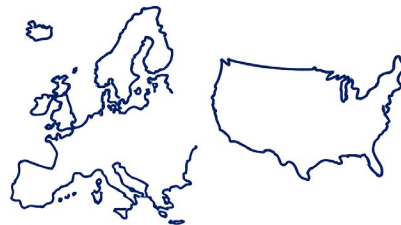
## Independent predictive factors

The presence of mVI/S was the only independent risk factor for aggressive recurrence [HR:3.08 (1.37–6.92),  $p = .06$ ] and lower OS [HR:1.90 (1.01-3.56),  $p = 0.047$ ]

- Median follow-up of 49 (23-85) months.
- 61/218 (28%) died, 32/218 (15%) were transplanted during the FU



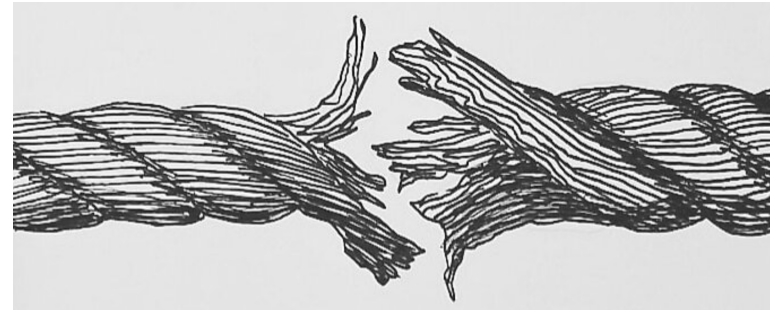
# TH Hepático '*Ab Initio*': Europa Vs. USA



ASPECTO	U.S.A	EUROPA
TH <i>ab initio</i> tras resección sólo por riesgo	- No contemplado ni como excepción	- No es recomendación estándar - Estrategia de investigación o casos muy seleccionados
SLT: Trasplante " <i>salvage</i> " tras recurrencia	- Reconocido si recurre dentro de periodos aceptados	- Sí, se contempla tras recurrencia en pacientes seleccionados
Uso de downstaging / bridging	- Muy común, criterios estrictos de elegibilidad	- Muy común, usado para mantener o lograr criterios de trasplante
Uso de respuesta a tratamiento como criterio	- En algunos sistemas de excepción se considera	- Sí, la respuesta a terapias locorregionales es valorada como indicador biológico de agresividad
Estudios " <i>ab initio</i> "	- No	- Existe al menos un estudio prospectivo, pero sin adopción general

# Conclusiones prácticas DS & “*Ab Initio*”

- El **downstaging** representa una oportunidad única para expandir el acceso al TH, posibilitándolo, con buenos resultados, a pacientes inicialmente inelegibles
- TH “*ab initio*” representa una estrategia racional de optimización de recursos y eficiencia
- *Beneficio individual Vs. Colectivo*
- *Futilidad Vs Ventana de oportunidad*
- *Eficacia-Efectividad-Eficiencia-Sostenibilidad*



## Medicina Personalizada

Decisión individualizada basada en biología tumoral y respuesta terapéutica

## Supervivencia por ITT

Análisis de supervivencia por intención de tratar y recursos asociados

## Casuística propia

Validación prospectiva: Optimización de protocolos homogéneos, consensuados, y análisis de resultados en estudios multicéntricos

# ¿Qué estamos haciendo en DS & “*Ab Initio*”?

Respuestas: n=23

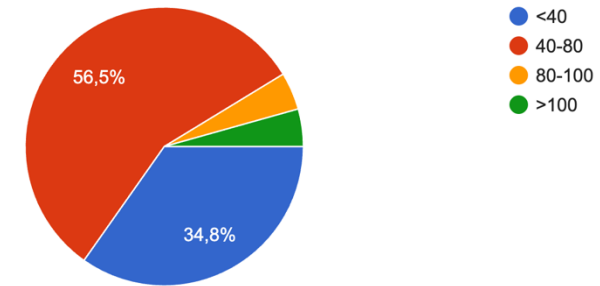
Hepatólogos: 78.3%, Cirujanos 21.7%

Tipo de Donación:

ME predominante en 82.6% , DAC: mayoritaria en 17.4%

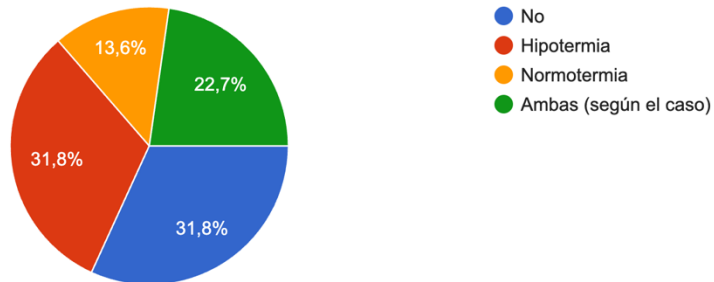
¿Cuál es volumen anual promedio de TH en adultos en tu Unidad?

23 respuestas



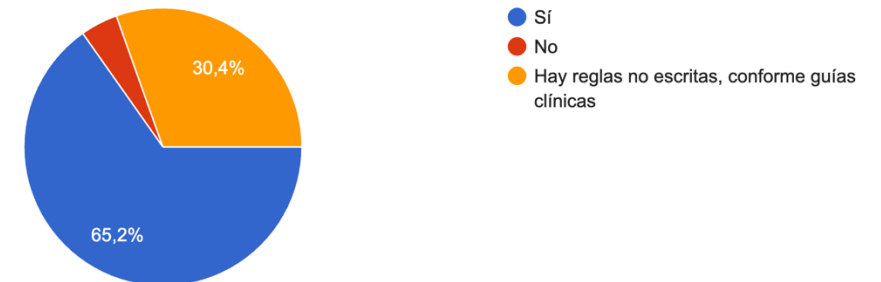
¿Tenéis disponibilidad y utilizáis perfusión "ex-situ" del injerto?

22 respuestas



¿Existe comité multidisciplinar de Hepatocarcinoma con criterios escritos y acordados con la Unidad de TH para downstaging/ab initio?

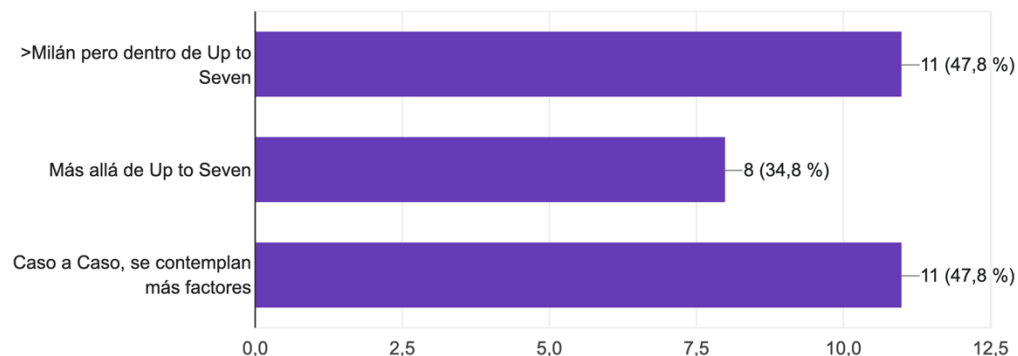
23 respuestas



# ¿Qué estamos haciendo en DS?

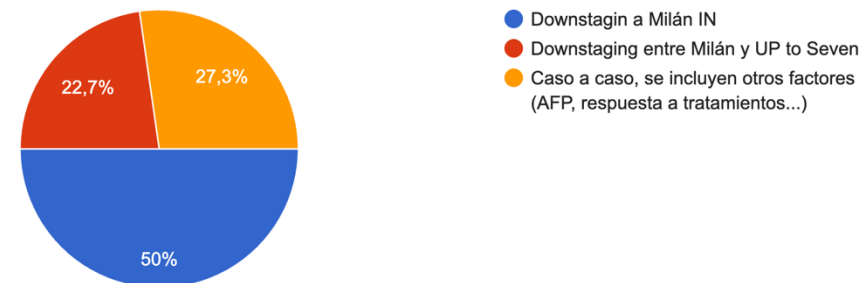
LOS CRITERIOS de carga tumoral máxima para iniciar downstaging (marque todas las que apliquen)

23 respuestas



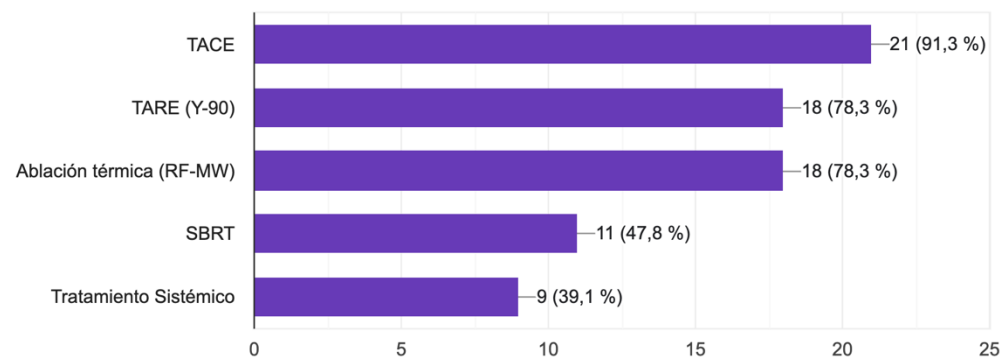
Para evaluar la respuesta al downstaging, ¿qué criterio-objetivo terapéutico aplican principalmente?

22 respuestas



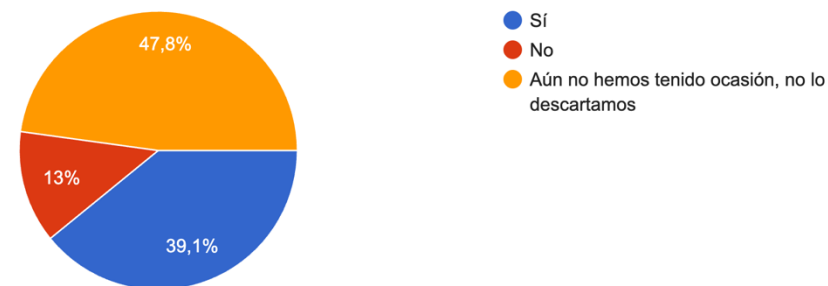
Selecciones las Modalidades terapéuticas de downstaging en su Unidad

23 respuestas



¿Consideran la terapia sistémica como método para downstaging?

23 respuestas

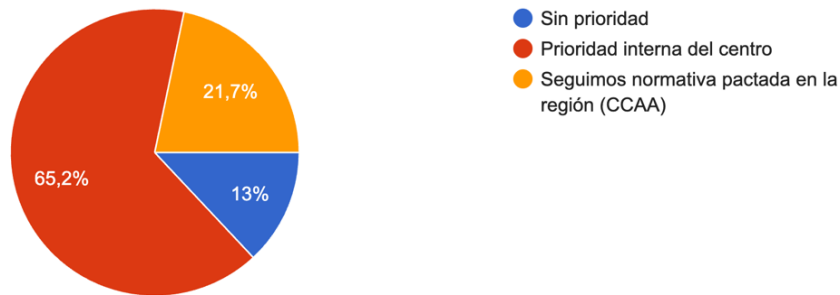




# ¿Qué estamos haciendo en DS”?

Política de priorización interna en lista de espera tras downstaging

23 respuestas

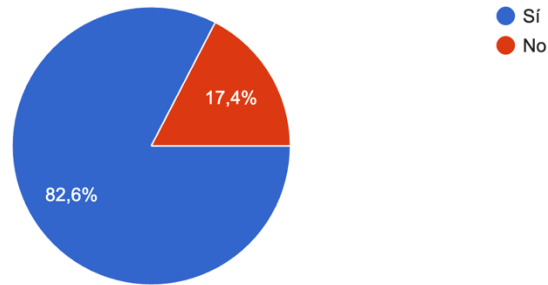


- Entrada en lista con MELD 16 (si por función el MELD es menor) y suma de un punto mensual
- MELD ponderado 22 puntos + 1 punto cada 2 meses en lista
- Se asignan los máximos puntos en nuestro centro para el trasplante en hepatocarcinoma
- Puntos MELD de excepción
- prioridad interna según tiempo en lista de espera
- Sistema de puntuación mediante MELD ponderado acorde con criterios internos
- Preferente en su grupo sanguíneo
- Depende de nivel de infreestadillaje a milan o up'to'seven
- Meld 19 + 1 puntos/3m
- Se adjudica puntuación MELD de hepatocarcinoma de alto riesgo
- Prioridad relativa según ofertas
- Preferencia local como otros casos de hepatocarcinoma de alto riesgo
- Se establece prioridad conforme las condiciones del resto de la lista, a igualdad de grupo sanguíneo

# ¿Qué estamos haciendo en “*Ab Initio*”?

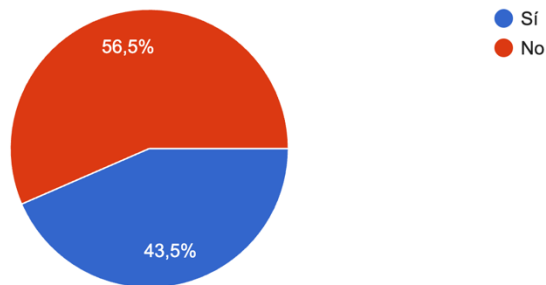
¿Su centro contempla TH AB INITIO tras resección con intención preventiva?

23 respuestas



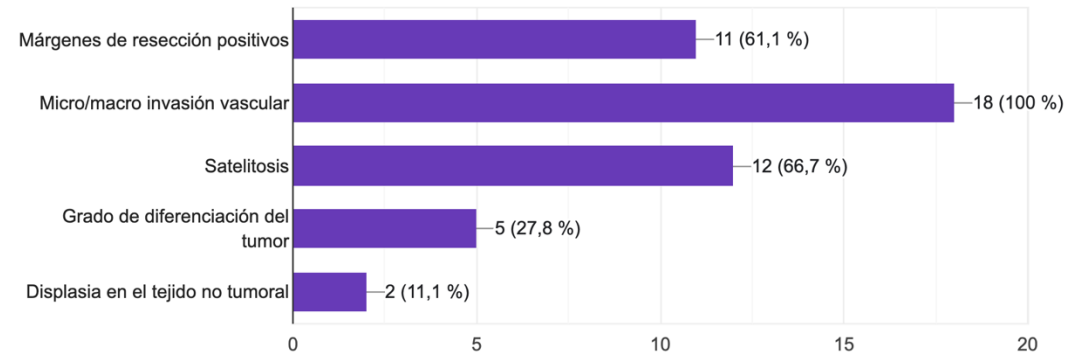
¿Monitorizan tasa de supervivencia global por 'Intention-to-treat' (ITT) a los 2 años para pacientes downstaging?

23 respuestas



Marque los criterios/factores evaluados para indicar TH AB INITIO en su centro, si es que lo consideran

18 respuestas



Barreras principales para implementar TH ab initio

16 respuestas

