ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático

Hepatocellular carcinoma and liver transplantation

Marina Berenguer

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. IISLaFe. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. CIBER de Enfermedades hepáticas y digestivas (Ciberehd). València

Resumen

El hepatocarcinoma (HCC) representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo y constituye una indicación ampliamente aceptada de trasplante hepático (TH). Este artículo revisa de forma exhaustiva la epidemiología actual del TH por HCC, analizando las tendencias temporales. Se detallan las indicaciones aceptadas y expandidas, incluyendo los principales modelos de selección como los criterios de Milán, UCSF, *Up-to-Seven,* Metroticket 2.0 y NYCA. Asimismo, se describen las estrategias de *"bridging"* y *"downstaging",* incorporando terapias locorregionales e inmunoterapia en el contexto pretrasplante. Se analiza en profundidad la predicción de recurrencia post-TH, presentando una tabla comparativa de los modelos disponibles y discutiendo el papel emergente del ctDNA (ADN tumoral circulante). Finalmente, se propone un protocolo de vigilancia estratificado basado en el riesgo de recurrencia, subrayando la importancia de un enfoque personalizado en el seguimiento postrasplante.

Palabras clave:
Trasplante hepático. Hepatocarcinoma. *Downstaging.* Inmunoterapia. Criterios de Milán. *Metroticket. Retreat score.* Biomarcadores.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide and constitutes a major indication for liver transplantation (LT). This article provides a comprehensive review of the current epidemiology of LT for HCC, analyzing global trends. Accepted and expanded indications for LT are detailed, including key selection models such as Milan, UCSF, Up-to-Seven, Metroticket 2.0, and NYCA criteria. Bridging therapies and downstaging strategies are thoroughly discussed, highlighting the integration of locoregional therapies and immunotherapy in the pre-transplant setting. Post-transplant recurrence prediction models are critically analyzed, with an emphasis on the emerging role of circulating tumor DNA (ctDNA). Finally, a risk-stratified surveillance protocol is proposed, emphasizing the need for a personalized approach in post-transplant follow-up.

Keywords:
Liver transplantation. Hepatocellular carcinoma. Downstaging. Immunotherapy. Milan criteria. Metroticket. RETREAT score. Biomarkers.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo

Berenguer M. Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. Rev Cáncer 2025;39(2):84-93

DOI: 10.20960/revcancer.00112

Correspondencia:
Marina Berenguer. Hospital Universitari i Politécnic La Fe (Torre F-5). Avda. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia
e-mail: Marina.berenguer@uv.es

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Su incidencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas, en paralelo con la evolución de los factores etiológicos de la enfermedad hepática crónica y la cirrosis, principales condiciones predisponentes. Si bien las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) han sido históricamente las causas más relevantes, en la actualidad se observa un cambio hacia etiologías no virales, impulsado por el incremento global de la enfermedad hepática grasa metabólica y el consumo de alcohol. Además, el CHC es más frecuente en varones, con una proporción hombre:mujer que varía entre 2:1 y 4:1 en la mayoría de las regiones y grupos poblacionales. A pesar de que muchos pacientes se diagnostican en fases avanzadas, los programas de cribado en personas con enfermedad hepática crónica o cirrosis permiten la detección precoz del CHC, lo cual mejora significativamente el pronóstico al posibilitar tratamientos con intención curativa, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático (TH) o la ablación. En los últimos años, se ha producido un avance significativo en el tratamiento sistémico del CHC, con la aparición de nuevas terapias dirigidas e inmunoterapias que han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. Estas terapias no solo ofrecen un beneficio directo, sino que también pueden favorecer la transición hacia tratamientos locorregionales (TLR) o incluso curativos en fases posteriores, abriendo nuevas perspectivas para el manejo integral del CHC (1).

A lo largo de las últimas décadas, el pronóstico de pacientes con CHC ha mejorado de forma sustancial. La implementación de programas de vigilancia, el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico por imagen, la ampliación de opciones terapéuticas locorregionales y sistémicas, y la consolidación del TH como opción curativa han transformado el enfoque de esta neoplasia (1-3).

El TH ofrece una ventaja única: no solo trata el tumor hepático, sino que también elimina el hígado cirrótico subyacente, reduciendo el riesgo de recurrencia y de nuevos focos tumorales. No obstante, la escasez de órganos, la necesidad de criterios de selección rigurosos y los desafíos que plantea el uso creciente de inmunoterapia exigen un enfoque multidisciplinar y dinámico (1-8).

EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El CHC representa la indicación de TH en aproximadamente el 20 % al 40 % de los casos. En regiones como Estados Unidos y Europa, se ha observado un aumento progresivo de los TH indicados por CHC en las últimas décadas, pasando de menos del 10 % en los años 90 a cifras cercanas al 30-35 % en la actualidad (2,3). En España, el CHC es la indicación de TH en aproximadamente un tercio de los pacientes (www.ont.es).

La introducción de los antivirales de acción directa contra el VHC ha modificado drásticamente el perfil etiológico de los pacientes trasplantados. Se ha observado un descenso significativo en los casos de CHC secundarios a VHC, mientras que ha aumentado la proporción atribuible a enfermedad hepática grasa de origen metabólico y enfermedad hepática alcohólica (9,10).

Históricamente, el TH se reservaba para pacientes con tumores muy pequeños y número limitado de lesiones (criterios de Milán). Sin embargo, los avances en la comprensión de la biología tumoral y la disponibilidad de técnicas de *downstaging* han permitido considerar para trasplante a pacientes con enfermedad más avanzada pero controlable (7,8).

INDICACIONES ACEPTADAS Y CRITERIOS EXPANDIDOS

Se recomienda el TH como tratamiento curativo en pacientes con CHC en estadios muy inicial (BCLC 0) o inicial (BCLC A), cuando no son candidatos óptimos a resección debido a función hepática comprometida o hipertensión portal significativa (7).

Criterios clásicos de selección

La selección de candidatos para TH o en el contexto de CHC ha estado históricamente basada en los criterios de Milán, definidos en 1996 (11). Estos establecen que los pacientes candidatos deben presentar: a) un único nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm cada uno; b) ausencia de invasión vascular macro y de metástasis extrahepáticas.

La aplicación estricta de estos criterios permitió alcanzar supervivencias postrasplante superiores al 70 % a 5 años y una tasa de recurrencia tumoral inferior al 15 %, marcando un hito en la historia del trasplante de órganos sólidos para indicaciones oncológicas (12).

Con el paso del tiempo, múltiples estudios han puesto de manifiesto que los criterios de Milán, si bien exitosos en términos de supervivencia, son excesivamente restrictivos, excluyendo a pacientes que podrían beneficiarse del trasplante (13,14).

Este fenómeno ha impulsado el desarrollo de criterios expandidos, buscando preservar los excelentes resultados oncológicos al tiempo que se permite la inclusión de un mayor número de pacientes (4-8,15) (Tabla I).

Principales criterios expandidos

Generalmente tienen en consideración no solo el tamaño y número de nódulos (criterios morfológicos) sino también marcadores biológicos como la concentración sérica de alfa-fetoproteína (AFP). Existen varios modelos desarrollados a lo largo de los años, tales como los Criterios de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), los *Up-to-Seven,* Metroticket 2.0, o NYCA, entre otros. Los criterios de UCSF fueron definidos en 2001 y consideran un nódulo ≤ 6,5 cm o hasta tres nódulos, con ninguno mayor de 4,5 cm, y una suma de diámetros ≤ 8 cm (16). La supervivencia reportada a 5 años es del 75 %, comparable a Milán. Los criterios "Up-to-Seven", propuestos por Mazzaferro en 2009, consideran que la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro del nódulo mayor (en centímetros) debe ser igual o inferior a 7 (15). Estos criterios permiten ampliar el acceso al TH a pacientes con tumores algo más avanzados, sin comprometer significativamente los resultados en términos de supervivencia

Tabla I. Modelos predictivos de recurrencia del HCC postrasplante

Modelo	Variables	Criterios	Supervivencia estimada	Comentarios
Milán	N.º de nódulos, tamaño máximo	Hasta 3 nódulos tumorales, cada uno menor de 3 cm	≥ 70 % a 5 años	Restrictivo. No incluye biología tumoral. No dinámico
UCSF	N.º nódulos, tamaño máximo, y suma de diámetros	Un tumor solitario menor de 6,5 cm, o hasta 3 nódulos, donde la lesión mayor mide menos de 4,5 cm o el diámetro tumoral total es inferior a 8,5 cm	≈ 75 % a 5 años	Amplia criterios Milán. No incluye biología tumoral. No dinámico
Up-to-Seven	N.º de nódulos + tamaño máximo	Suma (n.º de nódulos + diámetro del mayor) ≤ 7	65-70 % a 5 años	Flexibiliza selección, centrado en carga tumoral total. No incluye biología tumoral. No dinámico
French AFP	N.º de nódulos + tamaño máximo + AFP	Tamaño: < -3 cm = 0, 3-6 cm = 1, > 6 cm = 4 puntos; N.º de nódulos: 1-3 = 0, > -4 = 2 puntos), AFP ng/ml (< -100 = 0, 101-1000 = 2, > 1000 = 3 puntos). Un valor de corte de 2 permite distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia	≈ 75 % a 5 años	Incluye biología tumoral. No dinámico. Un valor de corte de 2 permite distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia
Metroticket 2.0	N.º de nódulos + tamaño máximo + valores logarítmicos (log_{10}) de AFP	Estratificación del riesgo: carga tumoral < 7 y AFP < 200 ng/mL o carga tumoral < 6 y AFP entre 200-400 ng/mL) o carga tumoral < 5 y AFP entre 400-1000 ng/mL	75-80 % a 5 años	Flexibiliza selección, centrado en carga tumoral total. Incluye biología tumoral. No dinámico
Moral	Ratio Neutrófilo/ linfocito (NLR), tamaño, AFP	NLR > 5 = 6 puntos AFP > 200 ng/mL = 4 puntos Tamaño nódulo > 3 cm = 3 puntos Puntuación entre 0 (sin factores) y 13 (cumple los 3 criterios)	18 % en los de máximo riesgo a 98 % en los de bajo riesgo	Estratificación de riesgo. Incluye biología tumoral. No dinámico

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Modelos predictivos de recurrencia del HCC postrasplante

Modelo	Variables	Criterios	Supervivencia estimada	Comentarios
NYCA	N.º de nódulos y tamaño, dinámica de AFP (AFPr)	Tamaño: 0-3 cm = 0, 3-6 cm = 2, > 6 cm = 4 puntos; N.º de nódulos: 1 = 0, 2-3 = 2, > 3 = 4 puntos, AFPr: AFP siempre < 200 ng/ml = 0, Reducción eficaz (de > 200-1000 ng/mL a < 200 ng/mL = 2 o de > 1000 ng/mL a < 1000 ng/mL con al menos reducción > 50 % = 2 puntos), no respuesta (de > 200-400 ng/mL a > 200 ng/mL = 3; de > 400-1000 ng/mL a > 200 ng/mL = 4; de > 1000 ng/mL a > 1000 ng/mL = 6 puntos) Estratificación en riesgo bajo = 0-2 puntos, riesgo aceptable = 3-6 puntos; riesgo algo = > 6 puntos	57 % en alto riesgo hasta 80 % en bajo riesgo	Estratificación de riesgo. Incluye biología tumoral. Dinámico

y recurrencia postrasplante, siempre y cuando se confirme la ausencia de invasión microvascular. A diferencia de estos criterios, que establecen límites rígidos basados en el número y tamaño de los tumores, otros modelos han incorporado biomarcadores séricos asociados con la agresividad del tumor, fundamentalmente el nivel sérico de AFP. El modelo utilizado en Francia, el AFP French combina morfología tumoral y niveles séricos AFP; fue propuesto por primera vez en 2012 (17) y validado posteriormente (18), mejorando significativamente la predicción de recurrencia tumoral en comparación con los criterios de Milán. Este modelo ha influido en el desarrollo de modelos posteriores y estrategias de asignación que consideran la dinámica de AFP y características tumorales combinadas. En concreto, el Metroticket 2.0 ofrece un enfoque más flexible y personalizado, integrando variables tumorales y biomarcadores séricos (19). El modelo se basa en dos parámetros principales: a) la carga tumoral, definida como la suma del número de nódulos tumorales y el diámetro (en centímetros) del nódulo más grande; y b) el nivel sérico de AFP. Estos parámetros se combinan para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, con el objetivo de estimar la probabilidad de supervivencia a cinco años específica por CHC después del TH. Los pacientes del grupo 1 (carga tumoral < 7 y AFP < 200 ng/mL), grupo 2 (con carga tumoral < 6 y AFP entre 200-400 ng/mL) y grupo 3 (carga tumoral < 5 y AFP entre 400-1000 ng/mL) alcanzaron una supervivencia a 5 años > 70 %. Por el contrario, los pacientes que superan estos criterios (carga tumoral ≥ 7 o AFP > 1000 ng/mL o combinaciones de carga tumoral y AFP que no cumplen con los criterios anteriores) tienen una supervivencia pos-TH a 5 años < 70 % (19). Esta clasificación permite una evaluación más precisa del pronóstico postrasplante, considerando tanto la extensión tumoral como la agresividad biológica del tumor. Además, la incorporación de la respuesta radiológica a terapias neoadyuvantes, evaluada mediante los criterios mRECIST, ha mejorado la precisión del modelo, permitiendo una mejor selección de candidatos al TH (20).

Uno de los modelos más recientes es el NYCA. Incorpora no solo el nivel absoluto de AFP, sino su dinámica temporal (disminución o progresión durante el seguimiento), permitiendo refinar aún más la selección de pacientes y prever el comportamiento tumoral (21,22).

En definitiva, la tendencia global apunta hacia una selección basada en la biología tumoral más que en parámetros estrictamente morfológicos. Esto incluye evaluar la respuesta radiológica a TLR y considerar los niveles de marcadores tumorales como la AFP. De esta manera, se busca maximizar la utilización racional del recurso escaso que representan los injertos hepáticos, manteniendo al mismo tiempo altos estándares de supervivencia postrasplante (4-8).

CONCEPTO DE *BRIDGING* Y *DOWNSTAGING* EN EL MANEJO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

En el contexto del TH para CHC, se emplean dos estrategias terapéuticas fundamentales (6): a) la terapia de *bridging* se refiere al uso de TLR en pacientes con CHC que cumplen con los criterios de TH (por ejemplo, los criterios de Milán) con el objetivo de controlar el crecimiento tumoral y prevenir la progresión de la enfermedad mientras esperan un órgano disponible para el trasplante.

Estas intervenciones buscan reducir el riesgo de exclusión de la lista de espera debido a la progresión tumoral y mejorar los resultados postrasplante; su eficacia se ha demostrado sobre todo en centros con tiempos prolongados en lista de espera, generalmente por encima de los 6 meses; b) el *downstaging* o terapia de reducción tumoral, implica el uso de terapias (tanto TLR como sistémicas) para reducir la carga tumoral en pacientes con CHC que inicialmente no cumplen con los criterios de TH, con el objetivo de llevarlos dentro de los límites aceptables para el trasplante. Una vez que se logra una respuesta tumoral adecuada, estos pacientes pueden ser reconsiderados para el TH (4-8). En un ensayo clínico aleatorizado fase IIb/III, los pacientes con CHC fuera de los criterios de Milán fueron sometidos a tratamientos de reducción tumoral. Aquellos que lograron una respuesta tumoral efectiva (a criterios de Milán) y sostenida (≥ 6 meses) fueron aleatorizados a recibir TH o continuar con TLR. Este periodo de observación de 6 meses tenía como objetivo confirmar la estabilidad tumoral y asegurar que la respuesta al tratamiento no fuera simplemente transitoria, minimizando así el riesgo de recurrencia postrasplante. El grupo que recibió TH mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos tumorales y en la supervivencia global en comparación con el grupo que continuó con TLR (77,5 % frente a 31,2 % a 5 años). La tasa de recurrencia tumoral fue menor en el grupo trasplantado (23).

Diversos estudios han identificado factores que predicen el éxito de la estrategia de *downstaging*. Estas incluyen: a) el volumen tumoral total (TTV); establecido como un predictor independiente del éxito en el *downstaging*. Un estudio retrospectivo (24) indicó que los pacientes con un TTV inferior a 200 cm^3 presentaban una tasa de éxito del 76 %, en contraste con un 4,5 % en aquellos con TTV superior a 200 cm^3. Este hallazgo sugiere que una menor carga tumoral inicial favorece una respuesta positiva a las TLR; b) la ausencia de invasión macrovascular; c) niveles de AFP < 1000 ng/mL antes del tratamiento. Se ha observado que niveles de AFP superiores a 1000 ng/mL están relacionados con mayor riesgo de invasión vascular y peores resultados postrasplante hepático, incluso en pacientes con CHC dentro de Milán (25). Por el contrario, una reducción de AFP a < 500 ng/mL antes del trasplante se asocia con una mejora significativa en la supervivencia postrasplante y una menor tasa de recurrencia del CHC (26); d) el cumplimiento de los criterios de UCSF y los criterios "Up-to-Seven" antes de la TLR; o e) la función hepática preservada (27) {Child Pugh A, albúmina > 3,5 g/dl, bilirrubina ≤ 3 mg/dL, ALBI *score* = ($\log_{10}$ bilirrubina total [µmol/L] × 0,66) + (albúmina [g/L] × -0,085) ≤ -2,60 o grado 1)}. Puntuaciones superiores a estos puntos de corte se asocian con un mayor riesgo de descompensación hepática tras las TLR (28-31).

En resumen, una combinación de factores tumorales (como un menor volumen tumoral y niveles bajos de AFP), criterios de selección adecuados (UCSF y "Up-to-Seven"), características clínicas y funcionales hepáticas favorables y una respuesta positiva a las TLR son determinantes clave para predecir el éxito del *downstaging* en pacientes con CHC candidatos a TH. El éxito del *downstaging* debe confirmarse con respuesta completa o respuesta parcial significativa (estabilidad tumoral, sin progresión vascular ni aparición de lesiones nuevas lesiones) mantenida durante al menos 3-6 meses (7,8).

Las TLR comúnmente empleadas incluyen la ablación por radiofrecuencia (RFA) o microondas (MWA), la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización con itrio-90 (TARE), o la terapia de radiación estereotáxica. La elección de la modalidad depende de factores como el tamaño tumoral, localización, número de lesiones, función hepática residual, y experiencia del centro (6,32,34) (Tabla II).

Tabla II. Estrategias de terapia de puente *(bridging)* y *downstaging* en HCC candidatos a trasplante hepático

Estrategia	Indicación principal	Tasa de respuesta	Comentarios
TACE (quimioembolización transarterial)	Control de enfermedad mientras espera	50-70 % de respuesta parcial o completa	Técnica más utilizada; riesgo de progresión si no control efectivo
TARE (radioembolización con itrio-90)	Tumores grandes, invasión portal	60-80 % de control local	Menor toxicidad sistémica comparada con TACE
RFA (ablación por radiofrecuencia)	Tumores pequeños (< 3 cm)	> 80 % de necrosis completa	Ideal como terapia puente en tumores únicos accesibles
SBRT (radioterapia corporal estereotáctica)	Contraindicación a TACE o ablación	70-90 % de control local	Opcional en centros de alto volumen y experiencia
Downstaging multimodal	Tumores fuera de criterios Milán	40-60 % de éxito de *downstaging*	Se requiere estabilidad ≥ 3 meses antes del trasplante

La respuesta completa, definida como desaparición de toda captación arterial en imágenes dinámicas, se correlaciona con tasas bajas de recurrencia postrasplante. La necrosis completa en el explante es el principal predictor de excelente pronóstico (33).

Inmunoterapia en el contexto de *bridging* y *downstaging*

El empleo de inmunoterapia en el pretrasplante se ha evaluado recientemente con resultados prometedores (35,36). El principal desafío radica en el riesgo potencial de rechazo del injerto si el intervalo entre la última dosis de inmunoterapia y el trasplante es insuficiente. Por ello, se desaconseja el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD-1, anti-CTLA-4) inmediatamente antes del trasplante debido al alto riesgo de rechazo del injerto-fatal. Estudios sistemáticos recientes recomiendan un *washout* de al menos 3-6 meses antes del trasplante, aunque aún persisten debates en este ámbito (37). Además, actualmente no existe consenso sobre la mejor manera de evaluar la respuesta a inmunoterapia en el CHC, ya que se observan discrepancias importantes entre la imagen radiológica y la necrosis tumoral real.

El régimen inmunosupresor estándar tras el TH incluye inhibidores de calcineurina como tacrólimus (38). En pacientes con CHC, se recomienda la minimización de estos inhibidores de calcineurina (5,38). Los inhibidores de mTOR (como everólimus o sirólimus) se han propuesto como agentes que podrían reducir la recurrencia tumoral (5,38,39), aunque el único ensayo aleatorizado prospectivo SiLVER no demostró una ventaja clara en términos de supervivencia (40). La inmunosupresión debe ser cuidadosamente balanceada para minimizar tanto el riesgo de rechazo como el de recurrencia tumoral, aspecto que cobra aún más relevancia con la irrupción de la inmunoterapia en pacientes considerados para el TH.

ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

En la actualidad, la priorización de pacientes en lista de espera para TH continúa representando un desafío significativo, especialmente en el contexto del CHC. Tradicionalmente, el sistema MELD *(Model for End-Stage Liver Disease)* ha sido utilizado para asignar órganos basándose en la gravedad de la insuficiencia hepática; sin embargo, su capacidad para reflejar el riesgo de progresión tumoral en pacientes con CHC es limitada. Para compensarlo, estos pacientes han recibido "puntos de excepción" que incrementan artificialmente su prioridad, generando controversias respecto a la equidad del sistema (41). En respuesta a estas críticas, recientemente se han desarrollado modelos más específicos para esta población, como el *Model of Urgency for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma* (MULTHC), propuesto por Norman y cols., que integra variables de agresividad tumoral (número y tamaño de las lesiones), respuesta a las TLR y el nivel de AFP y su dinámica temporal para definir de forma más precisa la urgencia real de trasplante en pacientes con CHC (42). Paralelamente, se han introducido conceptos como los *"tumor burden scores"*, que buscan priorizar en función del beneficio de supervivencia esperado tras el trasplante, basándose en la carga tumoral en el momento de la inclusión en lista (43). Estas estrategias están enfocadas a equilibrar de manera más justa la asignación de órganos, limitando los trasplantes en casos con pronóstico oncológico desfavorable y optimizando los resultados en el conjunto de la población candidata a TH.

VIGILANCIA DE LA RECURRENCIA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

La detección precoz de la recurrencia tumoral es esencial, dado que la posibilidad de aplicar terapias potencialmente efectivas depende en gran medida del estadio en el momento de la recaída. Además, predecir el riesgo de recurrencia tumoral permite optimizar el seguimiento y ajustar la inmunosupresión en función del riesgo oncológico (4-8).

La práctica clínica actual recomienda utilizar tanto pruebas de imagen como biomarcadores en el seguimiento postrasplante. No existe un protocolo único, pero la mayoría de las guías internacionales coinciden en la vigilancia intensiva durante los 2 primeros años, cuando el riesgo de recurrencia es máximo. En general se ha recomendado, una tomografía computarizada (TC) de tórax-abdomen cada 6 meses durante los dos primeros años tras el trasplante, posteriormente anual hasta el 5.º año, y la dosificación seriada de AFP en sangre cada 3-6 meses. En caso de elevación de AFP o hallazgos sospechosos, se recomienda ampliar con resonancia magnética o PET-TC (4-8).

Recientemente se han ido incorporando modelos de estratificación del riesgo para la vigilancia, con el objetivo de personalizarla en función del riesgo de recurrencia individual, utilizando modelos predictivos (Tabla III). Entre estos modelos destacan: a) el *RETREAT Score* (44). Está basado en tres variables (presencia de invasión microvascular en el explante hepático, tamaño y número del tumor residual en la anatomía patológica, y niveles pretrasplante de AFP).

Tabla III. Propuestas de protocolo de vigilancia basado en riesgo

A. Estratificación del riesgo tras el trasplante basado en el Modelo MORAL		
Modelo	**Modalidad de seguimiento**	**Frecuencia sugerida**
MORAL **Pre-** – NLR ≥ 5: 1 punto – AFP > 200 ng/mL: 2 puntos – Tumor > 3 cm: 1 punto **Pos-** – Invasión microvascular: 2 puntos – Grado de diferenciación pobre: 2 puntos – ≥ 4 nódulos: 1 punto – Tumor > 3 cm: 1 punto		
COMBO – Bajo riesgo: 0-2 puntos – Riesgo intermedio: 3-5 puntos – Alto riesgo: ≥ 6 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 6 meses durante 3 años, luego anual
B. Estratificación del riesgo tras el trasplante basado en el Modelo RETREAT		
Modelo	**Modalidad de seguimiento**	**Frecuencia sugerida**
MORAL **AFP en el momento del trasplante:** – 0 puntos si ≤ 20 ng/mL – 1 punto si 21-99 ng/mL – 2 puntos si 100-999 ng/mL – 3 puntos si ≥ 1000 ng/mL **Microinvasión vascular (en explante):** – 2 puntos si presente **Sumatoria de diámetros de los nódulos viables (en cm) en el explante:** – 0 puntos si 0 cm – 1 punto si 1-4,9 cm – 2 puntos si 5-9,9 cm – 3 puntos si ≥ 10 cm **Puntuación total:** De 0 a ≥ 7 puntos		
– Bajo riesgo: 0-1 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 6 meses durante 3 años, luego anual hasta el 5.º año
– Riesgo intermedio: 2-3 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 4 meses durante 2 años, luego cada 6 meses hasta el 5.º año
– Alto riesgo: ≥ 4 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática PET-TC si está disponible	Cada 3 meses durante 2 años, luego cada 4-6 meses hasta el 5.º año

Permite estratificar a los pacientes en bajo, moderado o alto riesgo de recurrencia, adaptando la frecuencia e intensidad del seguimiento; un RETREAT *score* ≥ 4 se asocia a una tasa de recurrencia superior al 50 % a tres años, justificando estrategias intensificadas de seguimiento; b) el *MORAL Score* (45). Es un modelo más reciente que diferencia dos modelos independientes, el pre-MORAL Score, basado exclusivamente en datos disponibles antes

del trasplante (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* [NLR] ≥ 5, AFP > 200 ng/mL, diámetro del tumor mayor > 3 cm) y el *pos-MORAL Score,* basado en características del tumor observadas en el explante (número de nódulos viables, tamaño del tumor mayor, invasión microvascular, y diferenciación histológica). La combinación de ambos modelos (Combo-MORAL) incrementa aún más la precisión predictiva, de tal forma que pacientes con puntuaciones altas en ambos modelos presentaban una probabilidad de recurrencia de HCC a 5 años superior al 50 %. El MORAL score es otra herramienta robusta para estratificar a los pacientes en función de su riesgo de recurrencia tras TH que puede utilizarse para individualizar el seguimiento postrasplante, intensificando los controles en pacientes de alto riesgo y potencialmente explorando intervenciones adyuvantes en estos casos.

Los niveles de AFP en ascenso tras el trasplante deben motivar controles de imagen antes de lo programado.

La detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) postrasplante es un campo en rápida evolución (46,47). Estudios preliminares sugieren que podría detectar recurrencias hasta 6-12 meses antes que las técnicas de imagen convencionales. En concreto en un estudio con 74 pacientes, donde se monitorizaron los valores de ADN tumoral circulante (ctDNA) antes y después del TH, la tasa de recurrencia fue del 31,7 % en los pacientes con ctDNA detectable tras el trasplante, frente a solo 11,5 % en los pacientes con ctDNA indetectable (48). Es importante destacar que la realización de biopsias líquidas seriadas durante el seguimiento tras el TH puede dar lugar a una situación compleja y potencialmente angustiosa: la detección de una recurrencia del CHC mediante ADN tumoral circulante, sin que esta pueda ser localizada ni visualizada mediante técnicas de imagen convencional. La frecuencia con la que se producirán estos casos, así como la estrategia óptima a seguir (ya sea mediante vigilancia activa o iniciando tratamiento sistémico empírico sin evidencia radiológica), continúa siendo incierta, y ambas opciones implican desafíos significativos tanto para los pacientes como para los profesionales clínicos (47).

Eventualmente, la recurrencia del CHC tras el TH ocurre en el 10-20 % de los casos, en función de la expansión de los criterios. El patrón más frecuente es la diseminación pulmonar, seguido de recurrencia intrahepática o diseminación ósea. El pronóstico tras la recurrencia es pobre, con supervivencias medianas de 8 a 16 meses, siendo más favorable en los casos detectados precozmente en los que existe una opción quirúrgica (49,50).

CONCLUSIÓN

El TH representa una de las estrategias terapéuticas más eficaces y potencialmente curativas para pacientes con CHC en estadios precoces, al abordar simultáneamente el tratamiento del tumor y la enfermedad hepática subyacente. La estricta selección de candidatos, tradicionalmente basada en los criterios de Milán y sus posteriores expansiones, ha demostrado ser fundamental para maximizar los resultados postoperatorios y minimizar la recurrencia tumoral (Fig. 1). En concreto, el concepto de *downstaging* ha ampliado las fronteras del trasplante al permitir que pacientes inicialmente fuera de criterios accedan a esta opción terapéutica tras una adecuada respuesta a terapias locorregionales como la quimioembolización transarterial (TACE), la radiofrecuencia o la radioterapia.

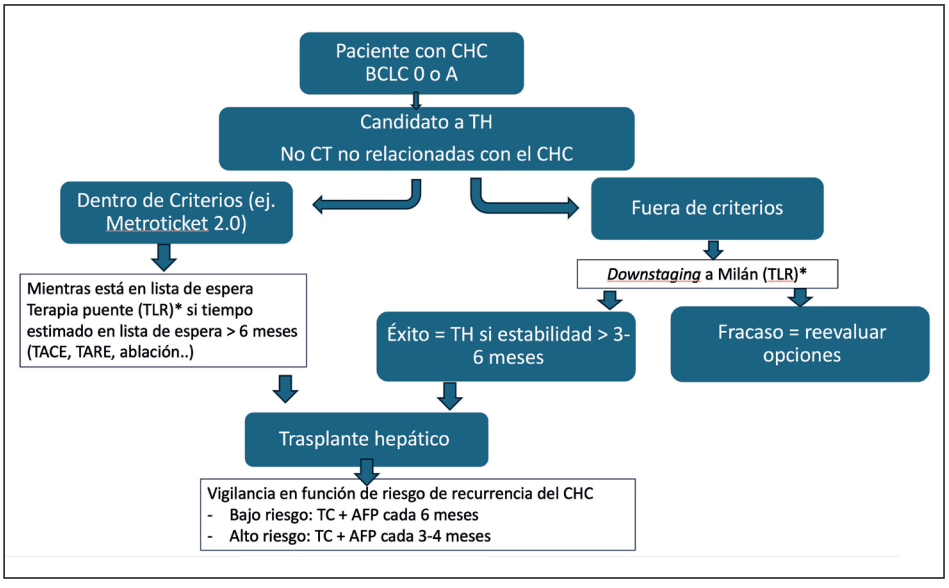

Fig. 1. *Algoritmo terapéutico en paciente candidato a trasplante hepático por CHC. AF: alfa-fetoproteína; CHC: carcinoma hepatocelular; CT: contraindicación; TC: tomografía computarizada; TH: trasplante hepático; TLR: terapias locorregionales. *Si inmunoterapia, interrumpir tratamiento al menos 3 meses antes del trasplante.*

En este contexto, la combinación de estas estrategias con inmunoterapia emerge como un campo de gran potencial, aún en fase de investigación activa. Diversos ensayos están explorando si el uso de agentes inmunomoduladores puede potenciar el efecto del *downstaging* y reducir la carga tumoral hasta niveles compatibles con el trasplante, sin comprometer la seguridad ni aumentar el riesgo de rechazo. Esta aproximación podría redefinir las indicaciones del TH en el CHC, permitiendo su aplicación a una población más amplia y heterogénea.

Además, la incorporación de biomarcadores como el ADN tumoral circulante (ctDNA) emerge como una herramienta prometedora para la estratificación del riesgo y la monitorización posterior al trasplante. Los estudios recientes evidencian que la presencia de ctDNA detectable tras el TH se asocia a una mayor tasa de recurrencia del CHC, lo que podría permitir una identificación más temprana de pacientes en riesgo, incluso antes de que se detecten recurrencias mediante imagen. No obstante, esta aproximación plantea dilemas clínicos relevantes, como el manejo de recurrencias moleculares no visibles radiológicamente, para los cuales no existe aún un consenso claro.

En definitiva, el TH en este nuevo escenario, deja de ser un recurso limitado a criterios morfométricos estrictos para convertirse en el eje de una estrategia terapéutica dinámica, adaptable a la respuesta individual del paciente y al perfil biológico del tumor. La integración de la medicina de precisión y la vigilancia molecular postrasplante plantea nuevos retos y oportunidades que requerirán validación en estudios prospectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391(10127):1301-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
2. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2019;156(2):477-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065
3. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. JAMA Surg 2023;158(4):410-20. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.7989
4. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation 2020;104(6):1136-42. DOI: 10.1097/TP.0000000000003174
5. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation 2020;104(6):1143-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000003196
6. Claasen MPAW, Sneiders D, Rakké YS, Adam R, Bhoori S, Cillo U, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Report on Downstaging, Bridging and immunotherapy in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Transpl Int 2023;36:11648. DOI: 10.3389/ti.2023.11648
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):315-74.
8. Kodali S, Kulik L, D'Allessio A, De Martin E, Hakeem AR, Lewinska M, et al. The 2024 ILTS-ILCA consensus recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2025;31(6):815-31. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000589
9. Berenguer M, Agarwal K, Burra P, Manns M, Samuel D. The road map toward an hepatitis C virus-free transplant population. Am J Transplant 2018;18(10):2409-16. DOI: 10.1111/ajt.14976
10. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. J Hepatol 2018;69(4):966-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.011
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334(11):693-9. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104
12. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011;365(12):1118-27. DOI: 10.1056/NEJMra1001683
13. Ince V, Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Historical evolution of transplantation criteria. World J Clin Cases. 2022;10(29):10413-27. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i29.10413
14. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2008;14:1107-15. DOI: 10.1002/lt.21484
15. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al.; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009;10(1):35-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5
16. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33(6):1394-403. DOI: 10.1053/jhep.2001.24563
17. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Hepatology 2012;56(6):1988-96.
18. Duvoux C, Decaens T, Pessione F, et al. Prospective validation of the AFP model in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A French multicenter experience. Hepatology 2016;63(3):915-22.
19. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2018;154(1):128-39. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.025
20. Cucchetti A, Serenari M, Sposito C, Di Sandro S, Mosconi C, Vicentin I, et al. Including mRECIST in the Metroticket 2.0 criteria improves prediction of hepatocellular carcinoma-related death after liver transplant. J Hepatol 2020;73(2):342-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.018
21. Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M, Florman S, Schwartz M, Michelassi F, et al. Is it Time to Abandon the Milan Criteria? Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. Ann Surg 2018;268(4):690-9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002964
22. Halazun KJ, Rosenblatt RE, Mehta N, Lai Q, Doyle MB, Tabrizian P, et al. Dynamic α-Fetoprotein Response and Outcomes After Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma. JAMA Surg 2021;156(6):559-67. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0954
23. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol 2020;21(7):947-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2

24. Murali AR, Romero-Marrero C, Miller C, Aucejo F, Levitin A, Gill A, et al. Predictors of Successful Downstaging of Hepatocellular Carcinoma Outside Milan Criteria. Transplantation 2016;100(11):2391-7. DOI: 10.1097/TP.0000000000001402
25. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. Liver Transpl 2014;20(8):945-51. DOI: 10.1002/lt.23904
26. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. Hepatology 2019;69(3):1193-205. DOI: 10.1002/hep.30413
27. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minteer WB, et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(6):955-64. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.037
28. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of locoregional therapy modality and type of response on outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20(8):1849-58.e3.
29. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Development of a novel predictive model for successful downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Liver Transpl 2021;27(12):1747-59. DOI: 10.1002/lt.26257
30. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. J Clin Oncol 2015;33(6):550-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151
31. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, et al. EZ-ALBI score: A simple model to estimate the ALBI grade in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(3):700-7. DOI: 10.1111/jgh.15251
32. Crocetti L, Bozzi E, Scalise P, Bargellini I, Lorenzoni G, Ghinolfi D, et al. Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation. Cancers (Basel) 2021;13(21):5558. DOI: 10.3390/cancers13215558
33. Mosenthal M, Adams W, Cotler S, Ding X, Borge M, Malamis A, et al. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma prior to Liver Transplant: Comparative Pathologic Necrosis, Radiologic Response, and Recurrence. J Vasc Interv Radiol 2024;35(4):506-14. DOI: 10.1016/j.jvir.2023.12.009
34. Di Martino M, Ferraro D, Pisaniello D, Arenga G, Falaschi F, Terrone A, et al. Bridging therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis on intention-to-treat outcomes. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023;30(4):429-38. DOI: 10.1002/jhbp.1248
35. Magyar CTJ, O'Kane GM, Aceituno L, Li Z, Vogel A, Bruix J, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Expanding Cornerstone of Care in the Era of Immunotherapy. J Clin Oncol 2025;43(5):589-604. DOI: 10.1200/JCO.24.00857
36. Tabrizian P, Abdelrahim M, Schwartz M. Immunotherapy and transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2024;80(5):822-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.011
37. Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, Wang T, Guo Z, Tabrizian P, Ward SC, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. J Hepatol 2025;82(1):107-19. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.042
38. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2020;46-47:101681. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101681
39. Todeschini L, Cristin L, Martinino A, Mattia A, Agnes S, Giovinazzo F. The Role of mTOR Inhibitors after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Curr Oncol 2023;30(6):5574-92. DOI: 10.3390/curroncol30060421
40. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation 2016;100(1):116-25. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965
41. Tejedor M, Selzner N, Berenguer M. Are MELD and MELDNa Still Reliable Tools to Predict Mortality on the Liver Transplant Waiting List? Transplantation 2022;106(11):2122-36. DOI: 10.1097/TP.0000000000004163
42. Norman JS, Mehta N, Kim WR, Liang JW, Biggins SW, Asrai SK, et al. Model of Urgency for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma: A Practical Model to Prioritize Patients With Hepatocellular Carcinoma on the Liver Transplant Waitlist. Gastroenterology 2025;168(4):784-94. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.015
43. Liu H, Zhang W, Di M, Lee H, Shi L, Wang X, et al. Survival benefit associated with liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on tumor burden scores at listing. Hepatol Commun 2025;9(1):e0619. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000619
44. 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. JAMA Oncol 2017;3(4):493-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5116
45. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. Ann Surg 2017;266(6):1144-50. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001966
46. Reddy T, Esmail A, Chang JC, Ghobrial RM, Abdelrahim M. Utility of Cell-Free DNA Detection in Transplant Oncology. Cancers 2022;14;743. DOI: 10.3390/cancers14030743
47. Berenguer M, de Martin E, Hessheimer AJ, Levitsky J, Maluf DG, Mas VR, et al. European Society for Organ Transplantation Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation. Transpl Int 2023;36:11358. DOI: 10.3389/ti.2023.11358
48. Huang A, Guo D, Zhang X, Sun Y, Zhang X, Fu X, et al. Publication Only Application of Circulating Tumor DNA for Prediction and Surveillance of Tumor Recurrence after Liver Transplantation: A Pilot Study. J Clin Oncol 2022;40:e16149. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16149
49. de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. World J. Gastroenterol 2015;21:11185-98. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11185
50. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC after Liver Transplantation: Increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. Transplantation 2020;104:2105-12. DOI: 10.1097/TP.0000000000003117