

Problemas, interrogantes y controversias en el trasplante hepático por hepatocarcinoma

A partir de la conocida publicación de Mazzaferro et al¹ de 1996, el hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico se ha convertido en una indicación frecuente de trasplante hepático (TH). En la actualidad representa el 20% de todos los trasplantes incluidos en el Registro Español y el 13% en el Registro Europeo. Los resultados publicados son excelentes, con supervivencias de más del 60% y una recidiva tumoral inferior al 20% a los 5 años. Sin embargo, a pesar de que resultaría fácil quedarse con una visión autocomplaciente, una lectura más precisa de la situación pone en evidencia la existencia de problemas, interrogantes y controversias.

Los problemas

Uno de los problemas más relevantes es, sin duda, el aumento de la incidencia de hepatocarcinoma, especialmente en algunas áreas geográficas como los países del sur de Europa, entre los que se incluye España². Este aumento seguramente está relacionado con la alta prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), pero también con el consumo de alcohol y el incremento de la incidencia de esteatohepatitis no alcohólica. Además de los problemas de gestión de los órganos que ello originará, hay que tener en cuenta también las repercusiones económicas. Aunque no hay muchos datos, puede asegurarse que el impacto económico del hepatocarcinoma es considerable y se incrementará en el futuro. En un medio cercano al nuestro, como es Portugal³, el coste de las admisiones hospitalarias por esta causa en 97 hospitales públicos durante el período entre 1993 y 2005 se multiplicó por 8,7. El programa de TH representó el 32,5% de total. A la vista de estas previsiones se hace evidente la necesidad de elaborar protocolos de actuación clínica más eficientes.

Otro problema pendiente de resolución se relaciona con el diagnóstico y la estadificación. La precisión en ambos aspectos tiene una enorme relevancia ya que los errores pueden conllevar la indicación de un trasplante innecesario o una priorización injusta. El diagnóstico y la estadificación de los pacientes con hepatocarcinoma se basan fundamentalmente en las técnicas de imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética), cuyo progreso tecnológico ha permitido reducir de manera drástica la realización de biopsias diagnósticas. Sin embargo, en contrapartida ha llevado también a la identificación de un mayor número de nódulos de pequeño tamaño muy difíciles de caracterizar. En un amplio estudio

retrospectivo de la base de datos de la UNOS la precisión global de la estadificación fue menor del 50%, la infraestadificación y la supraestadificación se presentaron con igual frecuencia, y en el 20% de los casos no se encontró hepatocarcinoma en la pieza de hepatectomía⁴. Estos datos revelan la importancia de aplicar rigurosamente las recomendaciones de la EASL⁵ en el diagnóstico del hepatocarcinoma, con objeto de minimizar la falta de precisión de las técnicas de imagen.

El tercer problema a considerar es la falta de factores preoperatorios capaces de establecer el pronóstico de manera fiable, lo que facilitaría buenas selección y priorización de los pacientes. El tamaño tumoral, la multinodularidad, el grado de diferenciación y la invasión vascular son factores que resultan significativos en la mayoría de los estudios. Sin embargo, todos los autores coinciden en que el factor pronóstico más importante es la invasión vascular, mientras que los demás son marcadores subrogados de ella. Desgraciadamente, la invasión vascular no puede ser detectada preoperatoriamente. Dada la relación existente entre el grado de diferenciación histológico y la invasión vascular se ha apuntado a que una biopsia del tumor permitiría conocer el grado de diferenciación y establecer de manera más precisa el riesgo de invasión vascular. Sin embargo, un estudio reciente⁶ ha demostrado una baja correlación entre los datos de diferenciación histológica obtenidos en la biopsia y los datos anatómopatológicos de la pieza de hepatectomía. Por lo tanto, puede concluirse que, en la actualidad, las decisiones sólo pueden basarse en los datos obtenidos por las técnicas de imagen, que como ya se ha dicho tienen importantes limitaciones. Por otra parte, hay que mencionar que en la mayoría de las series publicadas se confirma que hay un subgrupo de pacientes que, sin presentar factores de riesgo en el estudio anatómopatológico, tienen recidiva tumoral en el seguimiento. Aunque en algunos casos podría tratarse de tumores de novo, esta observación confirma la necesidad de factores pronóstico más precisos que podrían encontrarse en los estudios de biología molecular.

Los interrogantes

Desde mi punto de vista hay dos interrogantes fundamentales. El primero de ellos se refiere a la priorización de los pacientes en lista de espera. ¿Cómo debe hacerse? Los sistemas de priorización tienen como objetivo lograr una distribución equitativa de las posibilidades de

trasplante para pacientes con afección benigna y maligna. Existen ya varias experiencias publicadas⁷⁻⁹ y en todas ellas se demuestra que no resulta fácil implementar un sistema de priorización justo y que probablemente no existe un procedimiento de aplicación universal, sino que debe buscarse la adaptación a la situación específica de cada entorno.

El segundo interrogante se relaciona con la utilidad de los métodos de tratamiento en lista de espera. Ésta es una práctica clínica habitual que puede realizarse con varios objetivos que son: evitar la progresión tumoral y, por tanto, los *dropouts*, disminuir las recidivas tumorales después del TH y lograr el *down-staging* de hepatocarcinomas avanzados con objeto de recuperarlos para los criterios de Milán. Los métodos más habitualmente empleados son la quimioembolización y la radiofrecuencia. Aunque la mayoría de los autores los consideran beneficiosos para los pacientes, no hay estudios aleatorizados que demuestren su utilidad y es poco probable que los pueda haber en el futuro, por cuestiones éticas. Por otra parte, algunas de las evidencias disponibles suscitan dudas acerca de su utilidad e incluso algunos datos indican un efecto negativo¹⁰.

Las controversias

La controversia "resección o trasplante" en el tratamiento del hepatocarcinoma ha sido una de las más habituales en la literatura del TH en los últimos 10 años. Probablemente ello se ha debido a las dificultades que existen para diseñar un estudio prospectivo aleatorizado capaz de responder de manera clara a esta controversia. Los datos disponibles demuestran que el trasplante logra un mejor control de la enfermedad tumoral. Sin embargo, a causa de la progresión tumoral en lista de espera y al efecto de diversas enfermedades que se presentan después del trasplante, las cifras de supervivencia en un análisis por intención de tratamiento son similares, e incluso pueden ser mejores en pacientes resecados si el tiempo en lista de espera de TH es prolongado. Por este motivo, actualmente la resección puede considerarse el tratamiento de primera elección para pacientes con tumores solitarios y función hepática bien preservada. Sin embargo, la priorización en lista de espera de los pacientes con hepatocarcinoma podría tener como consecuencia una mejoría de los resultados por intención de tratamiento del TH y, por lo tanto, podría reavivar la vieja controversia.

Finalmente, la controversia de más actualidad en el TH por hepatocarcinoma se encuentra en la propuesta de expansión de los criterios de selección. La publicación de Yao et al¹¹, en 2001, apoyando la ampliación de criterios, tuvo una gran repercusión, a pesar de sus evidentes limitaciones metodológicas. Otros artículos publicados posteriormente ofrecieron resultados contradictorios. Con objeto de aportar evidencias más sólidas, el mismo Yao publicó en 2007 un estudio prospectivo de la aplicación de los denominados criterios de USCF¹². En sus resultados observó que la supervivencia de los pacientes con criterios expandidos de la USCF en el estudio de extensión preoperatorio

tenían una supervivencia similar a la de los pacientes que cumplían los criterios de Milán. Sin embargo, no es posible descartar completamente que estos resultados se deban a una selección basada en la respuesta al tratamiento neoadyuvante y en la evolución durante el período en lista de espera. Esta hipótesis es coherente con la experiencia publicada por Otto et al¹³, según la cual la observación de una respuesta sostenida a la quimioembolización es actualmente la mejor manera de seleccionar a pacientes con criterios expandidos para el TH.

El artículo de Moya et al¹⁴, incluido en este número de CIRUGÍA ESPAÑOLA, hace una revisión en profundidad de todos estos aspectos y proporciona, con una gran claridad y concisión, las claves necesarias para entenderlos. Por lo tanto su lectura puede ser de gran utilidad incluso para cirujanos alejados del trasplante hepático.

Emilio Ramos Rubio

Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
2. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, et al. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1661-70.
3. Marinho RT, Gíria J, Moura MC. Rising costs and hospital admissions for hepatocellular carcinoma in Portugal (1993-2005). *World J Gastroenterol*. 2007;13:1522-7.
4. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl*. 2006;12:1504-11.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
6. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, et al. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg*. 2007;245:435-42.
7. De la Mata M, Cuende N, Huet J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006;82:1429-35.
8. Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, et al. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl*. 2007;13:857-66.
9. Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement? *Liver Transpl*. 2007;13 Suppl 2:S36-43.
10. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186 Suppl 5:S296-305.
11. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
12. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007;7:2587-96.
13. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006;12:1260-7.
14. Moya Herráiz A, Torres-Quevedo R, Mir Pallardó J. Trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Cir Esp*. 2008;84.