

Resección hepática en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Josep M. Llovet^a y Josep Fuster^b

Barcelona. Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. ¹Servei Hepatologia. ²Unitat de Cirurgia Hepàtica i Transplantament. Institut Malalties Digestives. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) está aumentando en todo el mundo, y oscila entre 5-30 casos/10⁵ habitantes^{1,2}. En la actualidad, constituye la tercera causa de muerte relacionada por cáncer. La cirrosis hepática es el factor de riesgo fundamental, y en pacientes cirróticos la incidencia acumulada a 5 años oscila entre el 15 y el 20%². La difusión de los programas de vigilancia ha aumentado la detección de la neoplasia en fases iniciales, cuando es potencialmente curable. En nuestro centro, el 35% de los pacientes con CHC son tributarios de tratamientos con intención radical como la resección, el trasplante hepático (TOH) o los tratamientos percutáneos. Esta cifra supone un incremento sustancial comparada con menos del 10% de pacientes tributarios de tratamientos potencialmente curativos hace una década.

La supervivencia de los pacientes con CHC ha aumentado como resultado del adelantamiento en el diagnóstico (*lead-time bias*) y el aumento de la eficacia terapéutica². En la actualidad se consiguen supervivencias a 5 años del 70% tanto con la resección hepática como con el TOH, mientras que estas cifras disminuyen al 50% en las mejores series de pacientes tratados con procedimientos ablativos^{2,3}. El debate, pues, se centra en cuál debe ser la primera opción terapéutica a considerar en pacientes cirróticos con tumores únicos y funcionalismo hepatocelular preservado⁴, mientras que los resultados en pacientes con cirrosis descompensada son inequívocamente mejores con TOH, por lo que ésta es la mejor opción terapéutica.

Para que la resección quirúrgica sea «competitiva» en comparación con el trasplante, se requiere una adecuada selección de los candidatos, así como un grupo quirúrgico altamente cualificado capaz de realizar resecciones onco-

lógicas (segmentectomías o subsegmentectomías) y, a su vez, descartar la presencia de nódulos adicionales mediante ecografía intraoperatoria. Estas premisas han permitido reducir la mortalidad peroperatoria a cifras del 3%, casi eliminar la necesidad de requerimientos transfusionales y conseguir supervivencias del 70% a 5 años⁵⁻⁹ (tabla 1). Sin embargo, lo que ha determinado un aumento incuestionable de la supervivencia ha sido la identificación de los criterios óptimos de selección de candidatos. Dos factores son determinantes en dicha selección: el estadio tumoral y la gravedad de la insuficiencia hepática. En cuanto al estadio tumoral, hay consenso en considerar la resección sólo en caso de tumores únicos, puesto que la multinodularidad se asocia con un alto riesgo de descompensación en el postoperatorio y de recidiva a corto plazo. Las discrepancias derivan de la estimación del deterioro del funcionalismo hepatocelular. La mayoría de grupos utilizan la clasificación de Child-Pugh para identificar a los mejores candidatos, que serían aquellos pertenecientes al grupo A¹⁰. Sin embargo, esta clasificación no es suficientemente precisa, por lo que se han elaborado criterios más refinados de selección. Los autores japoneses utilizan la retención del verde de indocianina, aunque esta técnica no se ha implantado en Occidente^{8,9}. En nuestra Unidad identificamos el gradiente de presión venosa

TABLA I. Series recientes de resección quirúrgica para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos

Autor (año)	N	Supervivencia	
		1 año	5 años
Maziotti et al, Hepatogastroenterol 1998 ⁶	227	85%	41%
Llovet et al, Hepatology 1999 ⁷	77	85%	51%
No HT portal, bilirrubina normal	35	91%	74%
HT portal, bilirrubina normal	15	93%	50%
HT portal, bilirrubina anormal	27	74%	25%
Arii et al, Hepatology 2000 ⁸			
Estadio I, CHC < 2 cm	1.318	96%	72%
CHC 2-5 cm	2.722	95%	58%
Estadio II, CHC < 2 cm	502	92%	55%
CHC 2-5 cm	1.548	95%	58%
Yamamoto et al, Hepatology 2001 ⁹	58	96%	61%

Correspondencia: Dr. J.M. Llovet.
BCLC Group. Servei Hepatologia. Institut Malalties Digestives.
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.
Correo electrónico: jmllovet@clinic.ub.es

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 511-513)

hepática (GPVH), mediante estudio hemodinámico preoperatorio, como el parámetro con mayor capacidad predictiva de morbilidad postoperatoria¹¹. Posteriormente confirmamos que la presencia de hipertensión portal clínicamente relevante (definida por un GPVH ≥ 10 mmHg, o varices esofágicas o esplenomegalia junto a plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$) era el parámetro con mayor capacidad predictiva independiente de la mortalidad, junto con los niveles plasmáticos de bilirrubina⁷. Con la aplicación de estos criterios identificamos tres subgrupos de pacientes con un pronóstico significativamente distinto, a pesar de pertenecer al grupo Child-Pugh A. Los pacientes con tumores únicos asintomáticos sin hipertensión portal y bilirrubina normal presentan una supervivencia del 70% a los 5 años, por el 50% en pacientes con hipertensión portal y bilirrubina normal, y sólo del 25% en pacientes con ambos factores adversos⁷. Esta estrategia de selección ha sido adoptada por varios grupos en EE.UU.¹². Su limitación fundamental estriba en que sólo puede aplicarse a un 5% de los pacientes diagnosticados con CHC en Occidente⁴ y que, a pesar de esto, la mitad de ellos presentan recidiva tumoral a los 3 años^{5,7}. Los factores anatomopatológicos predictores de recidiva son la presencia de invasión vascular, satelitosis y pobre grado de diferenciación celular^{5,7}. De momento, ninguno de los tratamientos evaluados para la prevención del CHC en pacientes orientales –interferón, radiación interna con I-131, retinoides o inmunoterapia– ha mostrado un efecto preventivo inequívoco².

En el presente número de GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA, Margarit et al del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona describen los progresos obtenidos mediante la aplicación de criterios restrictivos de selección en una serie de 105 pacientes con CHC¹³. Los autores comparan los datos obtenidos específicamente en 84 pacientes cirróticos con CHC, divididos en dos períodos: 50 pacientes en el primer período (1987-1993) y 34 en el segundo (1994-2000). El segundo período se caracteriza por un mayor número de resecciones anatómicas (segmentectomías) y una mejor selección de los candidatos de acuerdo con la presencia de hipertensión portal. Al comparar ambos períodos se observan diferencias estadísticamente significativas que favorecen al segundo período en cuanto a un menor tiempo de pinzamiento, menores necesidades de transfusión (85% frente a 41%), reducción en la mortalidad peroperatoria (23% frente a 3%) y aumento significativo de la supervivencia a 5 años (23% frente a 53%). Por tanto, la implantación de criterios refinados de selección permite conseguir una supervivencia del 50% a los 5 años, que recientemente se ha propuesto como la mínima esperada para indicar la resección en pacientes cirróticos con esta neoplasia¹⁴.

Todos estos datos son útiles para seleccionar a los pacientes entre el tratamiento con resección o el TOH. El trasplante es una excelente opción terapéutica porque elimina simultáneamente el tumor y la enfermedad preneoplásica. Aplicando criterios restrictivos de selección (CHC único ≤ 5 cm, 3 nódulos ≤ 3 cm) se consiguen supervivencias a los 5 años del 70%, con recidivas marginales^{7,15,16}. Sin

embargo, el progresivo alargamiento de la lista de espera que afecta a la mayoría de programas, tanto en Europa como en EE.UU., como consecuencia de la escasez de donantes hace que las exclusiones en espera de un donante alcancen el 20-40% de los casos^{7,17}. Ello comporta supervivencias inaceptables cuando se analizan los datos de acuerdo con la intención de tratamiento⁷. Por este motivo la mayoría de centros están evaluando distintas alternativas terapéuticas como el trasplante hepático de donante vivo (THDV), el uso de órganos marginales, o los tratamientos percutáneos en lista de espera. En concreto, dos estudios realizados por nuestro grupo muestran que tanto el THDV como el tratamiento adyuvante percutáneo son coste-efectivos en listas de espera de trasplante convencional superiores a 6-7 meses^{18,19}.

La controversia entre las dos opciones terapéuticas no está resuelta. Las conclusiones de la Conferencia sobre CHC de la European Association for the Study of the Liver (EASL) establecen que no hay datos inequívocos para priorizar una de dichas opciones, debido a la ausencia de ensayos prospectivos, controlados y aleatorizados². Por tanto, cada centro, grupo o país deberá identificar la mejor opción terapéutica de acuerdo con sus recursos tecnológicos y habilidades. En la actualidad, nuestro centro primero evalúa a los mejores candidatos (tumores únicos, sin hipertensión portal y bilirrubina normal) para resección hepática, y ofrecemos el tratamiento denominado *bridge* con trasplante a aquellos pacientes que presentan perfil anatomopatológico de alto riesgo de recidiva, recidiva tumoral propiamente dicha que cumpla los criterios convencionales de TOH o bien descompensación que justifique este procedimiento^{3,14}. Esta estrategia complementaria permite el tratamiento combinado en un 10% de casos⁴. Los pacientes con variables dependientes de la cirugía que sean adversas (hipertensión portal, bilirrubina anormal) se considerarán para TOH, al igual que los que presentan 3 nódulos ≤ 3 cm. Finalmente, en caso de contraindicaciones para el trasplante, se evaluarán para tratamiento percutáneo mediante inyección de etanol o radiofrecuencia²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Ribes J, Borras J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-285.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Christensen E et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
4. Llovet JM, Bruix J, Gores G. Surgical resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: Clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1919-1921.
5. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg* 1996; 223: 297-302.
6. Mazioti A, Grazi G, Cavallari A. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a western experience. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 1281-1287.

7. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, for the BCLC Group. Intention to treat analysis for surgical treatment of hepatocellular carcinoma: resection vs transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
8. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-1229.
9. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34: 707-713.
10. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000; 32: 208-224.
11. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagan JC et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022.
12. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 643-653.
13. Margarit C, Hidalgo E, Charco R, Cura D, Castells L, Allende E et al. Mejoría de los resultados de la resección quirúrgica del hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 465-472.
14. Bruix J, Llovet JM. Prognosis prediction and treatment strategy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; (En prensa).
15. 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: 693-699.
16. Suárez Y, França A, Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Advances in liver transplantation. The current status of liver transplantation for primary hepatic malignancy. *Clinics in Liver Disease* 2000; 4: 3: 591-605.
17. United Network for Organ Sharing. Annual report 1999. [Http://www.unos.org/data](http://www.unos.org/data).
18. Sarasin F, Majno P, Llovet JM, Mentha J, Bruix J, Hadengue A. Liver donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
19. Llovet JM, Mas X, Aponte J, Fuster J, Navasa M, Christensen E et al. Cost-effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Gut* 2002; 58 (En prensa).
20. Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Brú C. Radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Progresos en Gastroenterología. Gastroenterol y Hepatol* 2001; 34: 303-311.

INFORMACIÓN

VII Reunión de la Agrupación Nacional para el Estudio del Páncreas (ANEP)

Barcelona, 3 y 4 de mayo de 2002.
Salón de Actos del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona.
Secretaría general: Unicongress.
Calvet, 55. 08021 Barcelona.
Tel.: 93 200 70 88. Fax: 93 414 68 17.
Correo electrónico: unicongbcn@unicongress.com
www.unicongress.com/anep2002/

V Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)

Hotel Meliá Avenida América.
Madrid, 1 y 2 de marzo de 2002.
Secretaría: OASIS Medical Top Meetings.
C/ Sor Ángela de la Cruz, 8 1.ªB.
28020 Madrid. España.
Tel.: 915 551 119, Fax: 915 553 581.
Correo electrónico: congresos@oasismedicaltopmeetings.com
Para someter *abstracts* a la Reunión y para más información consulte:
<http://www.aegastro.es>
