

# Mejoría de los resultados de la resección quirúrgica del hepatocarcinoma

C. Margarit, E. Hidalgo, R. Charco, D. Cura, L. Castells<sup>a</sup>, E. Allende<sup>b</sup>, I. Bilbao, J.L. Lázaro y J.E. Murio

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. <sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar los resultados de las hepatectomías por hepatocarcinoma de una unidad especializada comparando la experiencia inicial, 1987-1993, con el segundo período, 1995-2000, en que se limitaron las indicaciones a los pacientes Child-Pugh A sin hipertensión portal y se introdujeron mejoras técnicas como los pinzamientos hiliares selectivos e intermitentes y una política transfusional más restrictiva.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** En los últimos 12 años se han realizado en nuestra unidad 110 hepatectomías en 105 pacientes por hepatocarcinoma. El 80% asentaba en un hígado cirrótico y la etiología predominante fue el virus de la hepatitis C. En el segundo período se realizó una endoscopia digestiva alta de forma sistemática para estudiar la presencia de varices y, opcionalmente, un estudio hemodinámico para descartar una hipertensión portal.

**RESULTADOS:** En el segundo período se resecaron tumores más grandes y se realizaron más hepatectomías mayores, ya que aumentaron también los hepatocarcinomas en el hígado no cirrótico, y además se transfundieron menos pacientes. La mortalidad temprana descendió del 21 al 1,8%, y la supervivencia media aumentó de forma significativa de 37 a 52 meses. La supervivencia actuarial ascendió del 64 al 91% al año y del 23 al 52% a los 5 años, en el primer y el segundo períodos, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad también fue significativamente mejor: el 53 y el 84% al año y el 27 y el 40% a los 5 años en el primer y segundo períodos, respectivamente. El análisis de los resultados en los pacientes cirróticos también puso de manifiesto una mejoría estadísticamente significativa en la mortalidad temprana y la supervivencia. En el análisis multivariado de factores pronóstico de supervivencia se evidenció que la ausencia de transfusión sanguínea, los pacientes resecaos en el segundo período y la presencia de pseudocápsula eran factores independientes de mejor supervivencia.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de la resección hepática por hepatocarcinoma han mejorado significativamente debido a la disminución de la mortalidad temprana gracias a una selección más rigurosa de los pacientes y a las mejoras técnicas introducidas.

## IMPROVEMENT IN THE RESULTS OF SURGICAL RESECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**AIM:** To present the results of hepatectomies performed for hepatocellular carcinoma in a specialist unit and to compare the results of an initial period (1987-1993) with those obtained in a second period (1995-2000) in which the indications were limited to Child class A patients without portal hypertension. During the second period technical improvements such as intermittent selective hilar clamping and greater hilar restrictions on transfusions were introduced.

**PATIENTS AND METHODS:** One hundred and ten hepatectomies were performed in 105 patients with hepatocellular carcinoma in our unit over a 12-year period. Eighty percent of the tumors occurred in cirrhotic livers, mainly caused by hepatitis C virus. In the second period, upper gastrointestinal endoscopy was systematically performed to study the presence of varices. Hemodynamics studies were optionally performed to rule out portal hypertension.

**RESULTS:** In the second period larger tumors were resected, a greater number of major hepatectomies were performed due to the increased frequency of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver, and fewer patients underwent transfusion. Early mortality was reduced from 21% to 1.8% and mean survival significantly increased from 37 to 52 months. Actuarial survival increased from 64% to 91% at 1 year and from 23% to 52% at 5 years in the first and second periods, respectively. Disease-free survival also increased significantly from 53% and 84% at 1 year and 27% and 40% at 5 years in the first and second periods, respectively. Analysis of the results in cirrhotic patients also showed a statistically significant improvement in early mortality and survival. Multivariate analysis of prognostic factors for survival demonstrated that the absence of blood transfusion, patients who underwent resection in the second period and the presence of pseudocapsules were independent factors for increased survival.

Correspondencia: Dr. C. Margarit.  
Unidad de Cirugía HBP y Trasplante Hepático.  
Hospital General Vall d'Hebrón.  
P.º Vall d'Hebrón, 119-129. 08035 Barcelona.  
Correo electrónico: margarit@hg.vhebron.es

Recibido el 29-6-01; aceptado para su publicación el 3-9-01.

**CONCLUSIONS: The results of liver resection for hepatocellular carcinoma improved significantly due to the reduction in early mortality produced by more rigorous patient selection and the introduction of technical improvements.**

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 465-472)

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una complicación frecuente de la hepatopatía crónica de origen viral y alcohólica. El 2% de la población española está infectada por el virus de la hepatitis C (VHC) y se pronostica que el 20% de las personas infectadas desarrollarán una cirrosis hepática y un 4%, un CHC<sup>1</sup>. En consecuencia, el CHC es una de las indicaciones más frecuentes de resección hepática y trasplante en nuestro país. Durante los últimos años han evolucionado los criterios de selección de los dos tratamientos potencialmente curativos del CHC: la resección hepática y el trasplante hepático ortotópico<sup>2</sup>. La elección de uno de los dos tratamientos dependerá del estadio o extensión intrahepática del tumor, de la presencia de he-

patopatía crónica y su grado de evolución y de la edad y situación general del paciente. La resección hepática tiene los problemas de la mayor morbimortalidad de esta técnica en un hígado cirrótico y la alta tasa de recidiva tumoral debido a la aparición de nuevos tumores en el hígado patológico<sup>3-5</sup>. Por tanto, las indicaciones de resección se limitarán a pacientes no cirróticos o cirróticos con buena reserva funcional hepática, sin hipertensión portal y que sean accesibles a una resección radical del tumor pero limitada, dejando suficiente parénquima hepático funcionante. El trasplante hepático trata el tumor y la hepatopatía de base pero también tiene sus limitaciones: el insuficiente número de órganos disponibles, la exclusión de pacientes por la edad o afecciones acompañantes, los efectos secundarios de la inmunosupresión y la recidiva de la enfermedad viral en el injerto. Debido a la escasez de donantes, solamente podemos ofrecer el trasplante a aquellos pacientes con estadios iniciales del tumor en los que la supervivencia esperada es similar a los pacientes cirróticos sin tumor<sup>7</sup>.

La experiencia inicial de nuestra unidad ha sido publicada anteriormente<sup>8,9</sup>. El objetivo de este trabajo es actualizar los resultados de la resección hepática del hepatocarcinoma en relación con la evolución de los criterios de selección y de los avances en las técnicas quirúrgicas que se han introducido en los últimos años en una unidad especializada en trasplante y cirugía hepática<sup>8-10</sup>.

TABLA I. Características clínicas, patológicas y quirúrgicas

Pacientes: 105
Hepatectomías: 110
Edad media: 62 ± 9 años (límites, 30-84); > 60 años: 53; > 70 años: 21
Sexo
Varones: 85
Mujeres: 20
Hepatopatía
Cirrosis: 86
Hepatitis crónica: 14
Normal: 10
Etiología
Virus de la hepatitis C: 59
Virus de la hepatitis B: 6
Alcohol: 25
Idiopática: 10
Estadio funcional de los cirróticos
Child-Pugh A: 80
Child-Pugh B: 6
Diagnóstico del tumor
Asintomáticos: 73
AFP normal: 36 (38%)
Sintomáticos: 37
Dolor: 31
Hemorragia digestiva: 2
Hemoperitoneo: 1
Ictericia obstructiva: 2
Tumor
Tamaño medio: 4,9 ± 3 cm (límites, 1-22); > 5 cm: 40 casos;
< 2 cm: 8 casos
Cirrosis: 4,16 ± 3,6 cm
Hepatitis crónica: 7,4 ± 4 cm
Hígado normal: 8 ± 5 cm
Número de nódulos
Único: 82; > 1: 28; satelitosis: 26; seudocápsula: 84
Invasión vascular: microscópica: 30; macroscópica: 6
Diferenciación: bien: 68; moderada: 29; mal: 13
TNM: T <sub>1</sub> : 7; T <sub>2</sub> : 60; T <sub>3</sub> : 29; T <sub>4A</sub> : 13; T <sub>4B</sub> : 1
Afectación extrahepática: 11
Intervención quirúrgica
Resección
Mayor: 31 (28%)
Menor: 20 (17%)
Atípica: 59 (54%)
Pinzamiento hilar: 71 (64%); duración 19 ± 7 min (límites, 6-37)
Transfusión: concentrado de hemáties: 74 casos (70%);
media: 3,3 ± 2 unidades (límites, 1-13)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el período entre 1987 y 2000 se han realizado en nuestra unidad 110 resecciones hepáticas por CHC en 105 pacientes (tabla I). La edad media fue de 62 años con unos límites entre 30 y 84 años; 85 eran varones y 20 mujeres. En 86 casos (82%) el CHC asentaba en un hígado cirrótico, en 14 en una hepatitis crónica y en 10 en un hígado normal. La mayoría de cirróticos presentaba una hepatopatía compensada; Child-Pugh A, sin hipertensión portal. La etiología predominante fue la infección por el VHC. El 70% de los CHC eran asintomáticos y se descubrieron en los controles ecográficos a que se sometían los pacientes con hepatopatía crónica. El tamaño tumoral medio fue de casi 5 cm, y 27 casos tenían más de un tumor.

## Estudio preoperatorio

Se realizó un estudio de extensión intra y extrahepático del tumor que incluía: ecografía abdominal, tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, radiografía de tórax y, en ocasiones, TAC torácica y gammagrafía ósea. Durante los últimos años la TAC helicoidal ha permitido una estadificación preoperatoria más precisa. La arteriografía selectiva hepática y quimioembolización con lipiodol y adriamicina y oclusión selectiva de la arteria con esponja de fibrina se indicó en 14 casos, cuando existían dudas sobre la extensión tumoral para mejorar la estadificación preoperatoria y como tratamiento neoadyuvante. Se realizó un estudio analítico completo de función hepática.

## Indicación de resección

La resección está indicada en pacientes no cirróticos con tumores limitados al hígado y accesibles a una resección incluso mayor, y en pacientes cirróticos con buena reserva funcional hepática y con tumores accesibles a una resección radical pero limitada a uno o dos segmentos. Durante el segundo período, a partir de 1994, se restringieron las indicaciones en los pacientes cirróticos a aquellos con un Child-Pugh A, sin hipertensión portal; es decir, se realizó una endoscopia digestiva para descartar las varices esofagogástricas, y en los que no presentaban varices se realizó un estudio hemodinámico por cateterismo de las venas suprahepáticas, determinando el gradiente de presión en la vena suprahepática libre y enclavada, descartándose los pacientes con gradiente superior a 10 mmHg.

### Técnica quirúrgica

Se realizaron 31 hepatectomías mayores (3 segmentos o más), 20 menores (1-2 segmentos) y 59 atípicas o no regladas; en 74 casos (70%) fue necesaria una transfusión sanguínea intraoperatoria. Se utilizó siempre la ecografía intraoperatoria para localizar y delimitar el tumor, y para descartar otros tumores<sup>8</sup>. En las resecciones regladas se controlaron los vasos del hilio hepático y las venas suprahepáticas antes de la sección hepática y habitualmente no se realizó pinzamiento hiliar, mientras que en las resecciones no regladas se utilizó siempre el pinzamiento del hilio hepático. Durante el segundo período, se introdujeron los pinzamientos selectivos del pedículo derecho o izquierdo, según la localización tumoral, como alternativa al pinzamiento hiliar total. Los pinzamientosiliares totales se hicieron intermitentes, 10 min de pinzamiento y 5 min de revascularización en vez de continuos, con el objetivo de disminuir la isquemia hepática.

Las técnicas de hemostasia de la superficie cruenta fueron muy meticulosas y se utilizó frecuentemente sellante de fibrina y colágeno.

### Tratamiento postoperatorio

Se administró siempre profilaxis antibiótica con cefalosporinas (2 g de cefazolina), nutrición parenteral, perfusión de plasma si el tiempo de protrombina era inferior al 50%, balance hídrico estricto y administración de furosemida en caso de oliguria.

### Seguimiento

Se realizaron controles de ecografía o TAC abdominal, analíticos y de alfafetoproteína cada 4-6 meses durante todo el seguimiento. Cuando se diagnosticó una recidiva exclusivamente hepática se realizó una nueva evaluación completa para aplicar un tratamiento: hepatectomía parcial, THO o quimioembolización.

Se presenta un análisis de los resultados globales de la serie y se analizan los resultados, tanto de la serie general como de los hepatocarcinomas en cirróticos, divididos en dos períodos, 1987-1993 y 1994-2000. En el segundo período se aplicaron unos criterios más estrictos de selección de los pacientes cirróticos y también se modificaron aspectos técnicos como los pinzamientosiliares más selectivos e intermitentes y la política de transfusión sanguínea que fue más restrictiva.

### Estudio estadístico

Los datos se presentan como media y desviaciones estándar (DE). Para el análisis univariado de variables continuas se utilizaron los tests de la t de Student y de Mann-Whitney y para las variables categóricas se utilizó el test de  $\chi^2$  y de Fisher. La supervivencia actuarial de los pacientes y la supervivencia libre de enfermedad se calcularon con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre curvas de supervivencia con el test de rangos logarítmicos. El análisis multivariado de factores predictivos de supervivencia se realizó con la regresión logística de Cox. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Mortalidad y morbilidad (tabla II)

La mortalidad postoperatoria, definida hasta el alta hospitalaria, fue del 9%, y la mortalidad temprana antes de los 3 meses fue de 13 pacientes (11,7%). Todos los pacientes que fallecieron eran cirróticos, no hubo mortalidad temprana en los pacientes resecaos sin cirrosis. La causa fundamental de mortalidad fue una insuficiencia hepática, complicada por una neumonía y una hemorragia digestiva en 2 casos. El 55% de los pacientes presentaron morbilidad caracterizada fundamentalmente por la aparición de ascitis, que se controló con diuréticos; en 9 casos la ascitis fue refractaria al tratamiento, y de éstos, cinco fallecieron por síndrome hepatorenal. Cinco pacientes fueron reintervenidos por presentar: evisceración (uno), oclusión intestinal (uno), abscesos y colecciones (dos) y una hemorragia por varices, y se practicó una intervención de Warren (uno).

Cincuenta y ocho de los 105 pacientes están vivos, con una supervivencia media de  $925 \pm 180$  días y unos límites entre 1 y 3.210 días. La supervivencia actuarial fue del 77, el 47, el 37 y el 31%, a los 1, 3, 5 y 8 años, respectivamente.

Las causas de mortalidad durante el seguimiento han sido: recidiva tumoral en 30 casos, insuficiencia hepática en 13, infecciones en dos y complicaciones de un trasplante hepático en tres.

### Recidiva tumoral

La recidiva tumoral se ha producido en el 54% de los pacientes. La probabilidad actuarial de recidiva fue del 53 y el 81% a los 3 y 5 años, respectivamente. Se presentó una recidiva hepática en 39 pacientes que fue tratada con una nueva hepatectomía en 4 pacientes, trasplante hepático en 7 casos y quimioembolización en ocho, mientras que 19 pacientes presentaron recidiva sistémica (pulmonar, supra-renal u ósea) y asociada a la recidiva hepática en 9 casos.

### Trasplante hepático

Diez pacientes fueron trasplantados entre 2 a 84 meses después de la hepatectomía. En 3 casos la causa fue la aparición de insuficiencia hepática y en siete una recidiva

TABLA II. Resultados: mortalidad, supervivencia y recidiva tumoral

<i>Postoperatorio</i>	
Estancia postoperatorio:	12 $\pm$ 7 días
Mortalidad postoperatoria:	10 pacientes (9%); < 3 meses: 13 pacientes (11,7%)
Causas:	insuficiencia hepática: 13; neumonía: 1; HDA: 1
Morbilidad:	61 (55%) ascitis: leve 15; moderada 19; grave 9 (5 fallecimientos); hemorragia 5; bilirragia 2
Reintervenciones:	5 (Warren, evisceración, oclusión intestinal, bilirragia subfréncico)
<i>Seguimiento</i>	
Supervivencia media:	925 $\pm$ 180 días (límites, 1-3.210)
Mortalidad:	58/105 (54,7%)
Causas:	Postoperatorio: 9 (15%); insuficiencia hepática: 13 (22%); recidiva tumoral: 30 (51%); sepsis: 2 Postrasplante hepático: 3; hemorragia cerebral: 1
<i>Recidiva tumoral</i>	
Incidencia:	52/96 (54%)
Localización	Hepática: 39
	Sistémica: 19 (9 + hepática)
Tratamiento	Reresección: 5 en 4 pacientes (2 cirróticos, 3 hígado normal)
	Trasplante hepático: 7
	Quimioembolización: 8
<i>Trasplante hepático postresección</i>	
Número:	10
Indicación	Insuficiencia hepática: 3
	Recidiva: 7
Tiempo entre resección y trasplante hepático:	25 meses (límites, 2-84)
Mortalidad:	4 (postoperatorio: 1; recidiva tumoral: 1; recidiva VHC + infección fúngica: 2)
Supervivencia:	6 (104, 91, 23, 19, 12, 9 meses)
Supervivencia actuarial:	1 año: 78%; 5 años: 51%

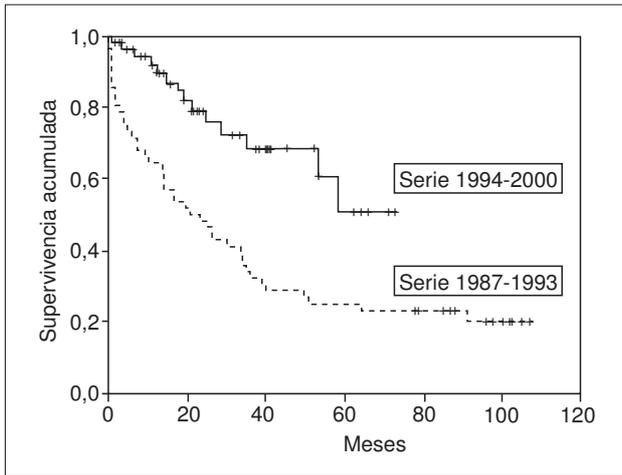


Fig 1. Supervivencia actuarial en ambas series (test de rangos logarítmicos = 0,002).

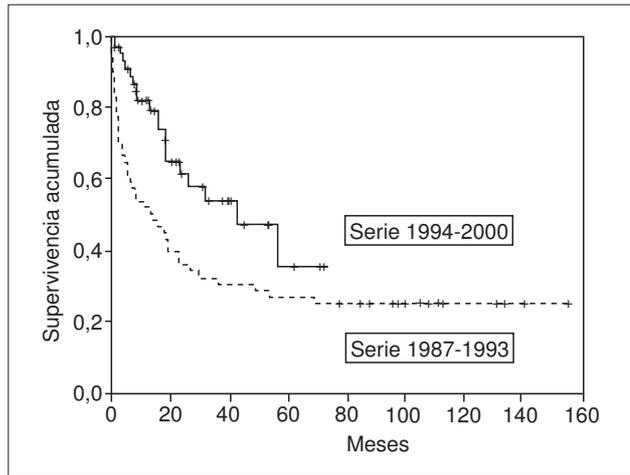


Fig 2. Supervivencia libre de enfermedad en ambas series (test de rangos logarítmicos = 0,0063).

tumoral hepática que cumplía los criterios de aceptación para trasplante. Cuatro pacientes (40%) fallecieron después del trasplante, uno en el postoperatorio, otro por recidiva tumoral a los 6 meses (se trataba de un paciente que presentaba invasión linfática en el trasplante) y dos a los 16 y 22 meses por infecciones fúngicas en el contexto de una insuficiencia hepática por recidiva colostática de la hepatitis C. Seis pacientes viven entre 8 y 96 meses después del trasplante. La supervivencia actuarial de estos 10 pacientes desde la primera resección es del 78 y el 51% al año y 5 años, respectivamente.

TABLA III. Resultados: comparación de los 2 períodos

	1987-1993	1994-2000	p
Número de pacientes	54	51	
Número de hepatectomías	56	54	
Hígado			
Cirrosis	52 (92%)	34 (62%)	0,006
HCA	3 (5%)	11 (20%)	
Normal	1 (1,7%)	9 (16%)	
Tamaño medio	4,09 ± 2	5,7 ± 4	0,019
Invasión vascular			
No	35	39	
Microscópica	20 (35%)	10 (18%)	0,04
Macroscópica	1	5	
Resección			
Mayor	9	22	
Menor	8	12	0,002
Atípica	39	20	
Transfusión			
Sí	47 (83%)	27 (50%)	0,0015
Clampaje			
Sí	36 (64%)	35 (64%)	NS
Duración media (min)	21	17,7	0,2
Mortalidad temprana < 3 meses	12/56 (21%)	1/54 (1,8%)	0,001
Supervivencia media (meses)	37 ± 5	52,6 ± 4	
Supervivencia pacientes (años)			
1	64%	92%	0,002
3	32%	68%	
5	25%	52%	
8	20%		
Supervivencia libre de enfermedad (años)			
1	53%	83%	0,006
3	33%	55%	
5	27%	40%	

**Resultados en dos períodos de tiempo, 1987-1993 y 1994-2000**

Se presentan los resultados de la resección de hepatocarcinomas divididos en dos períodos de 7 años (1987-1993 y 1994-2000) (tabla III).

En el segundo período se resecaron mas CHC en pacientes con hígado normal y hepatitis crónica. El tamaño tumoral fue mayor debido a que los tumores que presentaron los pacientes con hígado no cirrótico eran de mayor tamaño (4,1 ± 3 en cirróticos y 7,8 ± 4 en no cirróticos). Las resecciones hepáticas mayores predominaron en el segundo período por las mismas razones y se transfundieron menos pacientes. La mortalidad temprana definida durante los primeros 3 meses fue de un solo caso (1,8%) en el segundo período, significativamente inferior al primer período (21%).

La supervivencia global fue significativamente mejor en el segundo período: el 64 y el 92% al año y el 25 y el 52% a los 5 años en el primer y segundo período respectivamente (fig. 1). La supervivencia libre de enfermedad también fue significativamente mejor en el segundo período; el 53 y el 83% al año y el 27 y el 40% a los 5 años en el primer y segundo períodos, respectivamente (fig. 2). El análisis de los CHC en cirróticos divididos en los dos períodos (tabla IV) pone de manifiesto que en el segundo período ya no se operaron pacientes con hipertensión portal grave (varices de grado III-IV). El tamaño tumoral medio fue mayor; sin embargo, se trataba de tumores mejor delimitados con menos satelitosis y el análisis anatomopatológico evidenció una diferencia significativa en el porcentaje de tumores con invasión vascular microscópica. La invasión extrahepática y la invasión vascular de grandes vasos fueron hallazgos quirúrgicos o anatomopatológicos. En el segundo período se realizaron más hepatectomías mayores y, sobre todo, más resecciones anatómicas (segmentectomías en vez de resecciones atípicas), además hubo una disminución significativa en los pacientes que fueron transfundidos y en la menor duración del

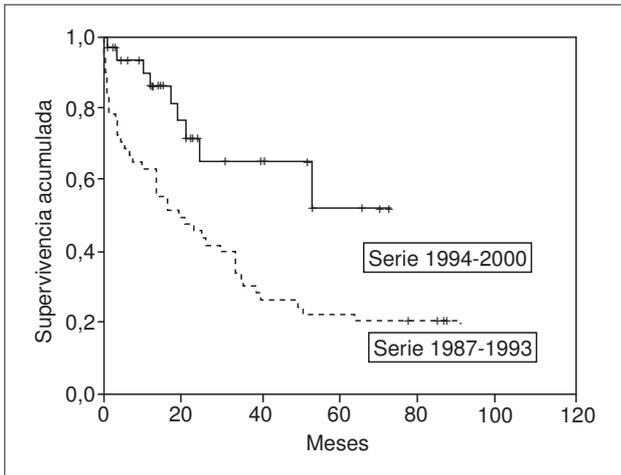


Fig 3. Supervivencia actuarial en pacientes cirróticos (test de rangos logarítmicos = 0,0035).

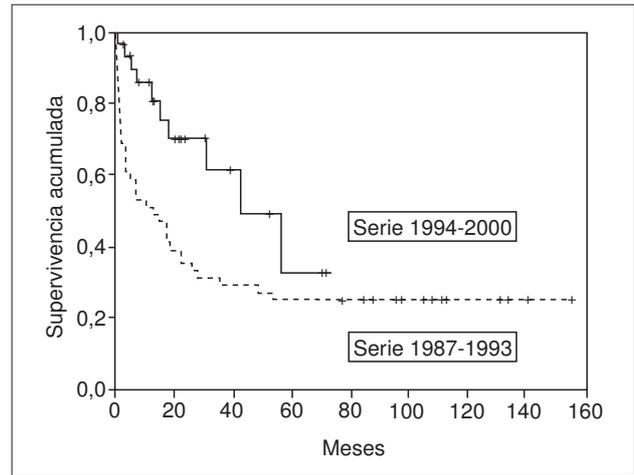


Fig 4. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes cirróticos (test de rangos logarítmicos = 0,0103).

TABLA IV. Resultados en los CHC en los cirróticos: comparación de los 2 periodos

	1987-1993	1994-2000	p
Número de pacientes	50	34	
Número de hepatectomías	52	34	
Edad media (años)	62 ± 7	62 ± 11	NS
Sexo V/M	83%/17%	74%/26%	NS
Etiología			
VHC	26	23	NS
VHB	2	3	
Alcohol	17	5	
Otras	7	3	
Cirróticos: Child-Pugh A/B	47/5	33/1	NS
Hepatitis portal sin varices	44 (84%)	31 (91%)	NS
Grado I-II	3	3	
Grado III-IV	5	0	
Tamaño medio	3,8 ± 1,9	4,6 ± 4	NS
> 5 cm	14	11	NS
Número de tumores 1/> 1	37/15	26/8	NS
Diferenciación: bien	32	24	NS
Invasión vascular: no	32	26	
Microscópica	19 (36%)	6 (18%)	0,04
Macroscópica	1	2	
Satelitosis: sí	15 (29%)	6 (18%)	NS
Seudocápsula: sí	43 (83%)	26 (76%)	NS
Delimitación: buena	28 (54%)	26 (77%)	0,054
TNM			
T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub>	33	22	
T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	19	12	NS
Invasión extrahepática	3	3	NS
Resección			
Mayor	6	8	
Menor	8	10	0,051
Atípica	38	16	
Transfusión: sí	44 (85%)	14 (41%)	0,001
Pinzamiento: sí	36 (70%)	26 (76%)	NS
Duración media (min)	21 ± 7	16,9 ± 6	0,033
Mortalidad temprana (meses) < 3	12/52 (23%)	1/34 (2,9%)	0,01
Mortalidad seguimiento	30	8	
Causas: insuficiencia hepática	11	0	
Recidiva	16	7	
Otras	3	1	
Trasplante hepático	5	4	
Supervivencia media (m)	35 ± 5	50,6 ± 5	
Supervivencia pacientes			
1 año	63%	90%	0,0035
3 años	31%	66%	
5 años	23%	53%	
8 años	18%		
Supervivencia libre de enfermedad			
1 año	51%	86%	0,0103
3 años	30%	63%	
5 años	25%	37%	

pinzamiento hilar. Los resultados de mortalidad temprana y de supervivencia de los pacientes y la supervivencia libre de enfermedad fueron significativamente mejores en el segundo período (figs. 3 y 4).

**Estudio de los factores predictivos de supervivencia (tabla V)**

En el análisis univariado se pusieron de manifiesto diferencias significativas en el tipo de hepatopatía, la invasión vascular del tumor, la necesidad de transfusión sanguínea, la invasión extrahepática del tumor, la presencia deseudocápsula y el período en que se realizó la hepatectomía, mientras que el análisis multivariado demostró que solamente la ausencia de transfusión sanguínea, el segundo período y la presencia deseudocápsula eran variables independientes de mejor supervivencia de los pacientes después de la hepatectomía por CHC.

**DISCUSIÓN**

El CHC aparece generalmente en pacientes con hepatopatía crónica, en especial en fase de cirrosis. La etiología más frecuente en España es la infección por el VHC y/o el alcohol. El 2% de la población de los países mediterráneos, entre ellos España, está infectada por el VHC. La historia natural de la infección por VHC en un período de 20 años demuestra que el 85% desarrolla una hepatitis crónica y el 20% una cirrosis hepática, el 4% un CHC, el 6% una descompensación mientras que el 4% requerirá un THO y el 3% morirá<sup>1</sup>. Esta progresión es generalmente lenta y el tiempo medio desde la infección por VHC hasta el desarrollo del CHC es de 28 años<sup>12</sup>. En la actualidad, la cirrosis por el VHC es la más frecuente y la primera causa de indicación de THO. El CHC en cirrosis representa un 25% de las indicaciones de THO en nuestra experiencia.

TABLA V. Análisis uni y multivariado de factores predictivos de supervivencia

	Número	Supervivencia pacientes				p
		1 año	5 años	Media	Mediana	
Edad (años)						
< 60	53	77	26	45 ± 6	26 ± 9	0,3
> 60	57	75	40	53 ± 6	39 ± 9	
Sexo						
Varones	85	76	32	49 ± 5	33 ± 4	0,5
Mujeres	20	76	40	52 ± 8	39 ± 2	
Hígado						
Cirrosis	86	72	29	45 ± 5	29 ± 5	0,029
HCA	14	85	85	86 ± 56		
Normal	10	88	25	44 ± 6	58 ± 2	
Etiología						
Alcohol	25	72	26	40 ± 7	33 ± 1	0,3
VHC	59	73	45	59 ± 6	50	
VHB	6	75	25	22 ± 6	13 ± 8	
Otros	10	80	23	38 ± 1	21 ± 1	
Child-Pugh						
A	80	76	36	50 ± 5	33 ± 5	0,09
B	6	33	16	27 ± 2		
Hepatitis portal (varices)						
No	92	78	38	52 ± 5	35 ± 7	0,14
Sí	13	60	33	35 ± 1	19 ± 6	
Tumor						
< 5 cm	70	77	37	51 ± 5	39 ± 8	0,6
> 5 cm	40	77	30	47 ± 8	28 ± 4	
Número de tumores						
1	82	78	37	54 ± 5	49 ± 9	0,1
> 1	28	66	27	39 ± 8	21 ± 6	
Invasión vascular						
No	74	87	41	56 ± 5	49 ± 1	0,05
Sí	36	56	26	37 ± 8	19 ± 7	
Invasión extrahepática						
No	99	77	37	53 ± 5	39 ± 1	0,04
Sí	11	63	14	19 ± 5	17 ± 7	
Capsulación						
Sí	84	79	39	55 ± 5	39 ± 1	0,02
No	26	66	16	27 ± 5	19 ± 4	
Resección						
Mayor	31	80	43	59 ± 9	58 ± 2	0,39
Menor	20	67	31	40 ± 1	16 ± 2	
Atípica	59	77	32	49 ± 5	35 ± 3	
Pinzamiento						
Sí	71	75	33	50 ± 5	34 ± 5	0,7
No	39	80	39	54 ± 8	35 ± 2	
Transfusión						
No	36	97	77	76 ± 7	91 ± 5	0,0002
Sí	74	67	22	40 ± 4	26 ± 7	
Período						
1987-1993	56	62	23	37 ± 6		0,0002
1994-2000	54	89	53	52		
Análisis multivariado			RR		p	
Transfusión sanguínea			8,4		0,0037	
Período			9,6		0,0019	
Seudocápsula			3,5		0,06	

En la actualidad, es posible realizar el diagnóstico del CHC en fase temprana, ya que conocemos la población de riesgo y tenemos métodos de diagnóstico por la imagen muy fiables y poco agresivos, como la ecografía<sup>13</sup>. La determinación de la alfafetoproteína no es un buen marcador, ya que solamente está elevada en un 64% de los CHC precoces tratables. Todos los esfuerzos deben ir encaminados a diagnosticar el CHC en la población de riesgo cuando su tamaño es inferior a 5 cm y el riesgo de invasión vascular y de diseminación intra y extra-

hepática es bajo. Las pruebas de imagen actuales (TAC helicoidal y resonancia magnética nuclear [RMN]) permiten diagnosticar y establecer una estadificación precisa del CHC.

El tratamiento del CHC que aparece en una hepatitis crónica o en un hígado normal es la resección quirúrgica, ya que es posible realizar grandes resecciones hepáticas sin mortalidad, y el riesgo de recidiva tumoral hepática es menor. Cuando el CHC es irresecable significa que invade la mayor parte del hígado y/o tiene extensión extrahepática, por lo cual, en general, tampoco será candidato a THO.

El tratamiento del CHC temprano, menor de 5 cm sin invasión vascular, en cirrosis avanzada, Child-Pugh B y C o A con hipertensión portal o que por la situación central del tumor requiera una hepatectomía mayor, es el THO ya que la resección presenta gran riesgo de morbilidad postoperatoria y de recidiva. El dilema se plantea en aquellos pacientes con CHC temprano, accesible a una resección limitada, en cirrosis compensada Child-Pugh A y sin hipertensión portal. La resección radical del tumor es factible con mínimo riesgo pero la aparición de nuevos tumores en el hígado cirrótico será de casi el 100% a los 8-10 años. Por el contrario, el THO tiene la ventaja de que no sólo trata el tumor sino también la hepatopatía de base que es la causa de la aparición de nuevos tumores. Sin embargo, el THO también presenta problemas: que la infección por el VHC persiste y la recidiva de la hepatitis es frecuente y un 15 a un 20% evoluciona a hepatitis colostática o cirrosis con fallo temprano del injerto de manera mucho más rápida que en el paciente no trasplantado, seguramente debido a la inmunosupresión<sup>13,14</sup>. La evolución a largo plazo de los injertos infectados por VHC es todavía una incógnita. El problema más importante es la falta de donantes para cubrir todas las necesidades, el tiempo de espera de los candidatos se alarga hasta más de un año en algunos países, por lo que la progresión del tumor durante este tiempo hace que un porcentaje importante de pacientes deje de cumplir los criterios de aceptación para trasplante y sean eliminados de la lista de espera<sup>15</sup>. La estrategia quizá más lógica es ofrecer la resección a los pacientes con bajo riesgo quirúrgico y realizar después un seguimiento estrecho para diagnosticar de forma temprana la recidiva e indicar entonces el THO. Para que esta estrategia fuese la mejor, se tendrían que cumplir los siguientes puntos: buenos resultados de la resección hepática, reseca a los pacientes con menor riesgo de recidiva y seguimiento estricto que detecte las recidivas cuando los pacientes sean aún trasplantables<sup>16</sup>.

La mejoría en los resultados de la resección hepática se basa en una mejor selección de los pacientes en base a la extensión tumoral y la valoración del riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. Deben valorarse los antecedentes de descompensaciones de la hepatopatía, en especial en forma de ascitis, las pruebas de función hepática y, en especial, las de síntesis hepática y los valores de bilirrubina. La presencia de hipertensión portal y varices esofágicas es, sin duda, uno de los factores que más con-

tribuyen a la morbimortalidad de las resecciones hepáticas en los cirróticos<sup>17</sup>. La ascitis postoperatoria es de más difícil control y puede complicarse con infecciones o síndrome hepatorenal, una de las causas más frecuente de mortalidad postoperatoria. Los resultados de nuestra experiencia demuestran que al ser más selectivos en la indicación y excluyendo los pacientes con hipertensión portal, la mortalidad temprana de la resección hepática por CHC es prácticamente nula.

En los pacientes resecables-trasplantables, es decir, pacientes con tumores únicos de menos de 5 cm, bien limitados, accesibles a una resección limitada, en cirrosis Child-Pugh A, sin hipertensión portal, de edad inferior a 70 años y sin patología que impida el THO, los resultados de la estrategia de resección primero, seguimiento exhaustivo después y trasplante de rescate de la recidiva o insuficiencia hepática, la hacen la más adecuada. La morbimortalidad de la resección en estos casos es inferior a la del trasplante, los pacientes no son sometidos al riesgo de la inmunosupresión, los controles del paciente resecado para detectar una recidiva son menores y menos costosos que el control del paciente trasplantado. La progresión de los posibles focos tumorales extrahepáticos será más lenta en los pacientes sin inmunosupresión<sup>14</sup>. La aparición de un nuevo foco de CHC en el hígado podrá ser tratada con THO, rehepatectomía u otras alternativas. Aunque los pacientes no son comparables y no hay estudios controlados, la mayoría de experiencias publicadas no encuentran diferencias en la supervivencia global entre la resección y el trasplante hepático y sí en la supervivencia libre de enfermedad que es mejor con el trasplante hepático, lo que indica que la recidiva tumoral es la causa fundamental de fracaso de la resección mientras que las complicaciones inherentes al trasplante hepático y la recidiva de la enfermedad viral disminuyen la supervivencia de los pacientes trasplantados por CHC<sup>19-22</sup>.

La indicación de resección en los pacientes con CHC que no pueden ser candidatos a trasplante hepático por la edad, la patología acompañante o por el tamaño tumoral, quizá podría ser más amplia, ya que la exéresis es la única posibilidad de supervivencia prolongada. Los límites serían: *a*) el riesgo postoperatorio, por tanto, incluiría solamente no cirróticos y cirróticos Child-Pugh A sin o con escasa hipertensión portal; *b*) la ausencia de tumor extrahepático, y *c*) una extensión tumoral intrahepática que permitiese una exéresis radical en los no cirróticos y radical limitada en los cirróticos.

Las técnicas ablativas no quirúrgicas, como la alcoholización<sup>23</sup>, radiofrecuencia<sup>24</sup>, crioterapia, quimioembolización<sup>25</sup>, pueden ser una alternativa terapéutica para los pacientes que son descartados para resección o trasplante. También pueden aplicarse en el período de espera del trasplante para evitar la progresión tumoral, que podría excluirlos de la lista, aunque no existen estudios que demuestren un beneficio. En los hepatocarcinomas resecables estas técnicas aún no han demostrado ser superiores a la cirugía en cuanto a la erradicación del tumor.

Nuestra experiencia y la de otros autores<sup>26</sup> demuestra que es posible conseguir una mortalidad postoperatoria casi

nula en la resección del hepatocarcinoma en los cirróticos, lo que comporta un aumento importante de la supervivencia de los pacientes resecados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calvet A, Bruix J, Bru C, Ginés P, Vilana R, Solé M et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain: five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990; 10: 311-317.
2. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-1021.
3. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-117.
4. Franco D, Capussoti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 european patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 733-738.
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. Gozzetti G, Mazziotti A, Cavallari A, Bellusci R, Bolondi L, Grigioni W et al. Clinical experience with hepatic resections for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 503-510.
7. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 1485-1489.
8. Margarit C, Balsells J, Lázaro JL, Murio E, Charco R, Bonnin J. Resección de hepatocarcinomas en hígado cirrótico. Indicaciones, técnica y resultados. *Cir Esp* 1991; 49: 405-410.
9. Balsells J, Charco R, Lázaro JL, Murio E, Vargas V, Allende E et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1996; 83: 758-761.
10. Vargas V, Castells LL, Balsells J, Charco R, González A, Margarit C et al. Hepatic resection or orthotopic liver transplant in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1995; 25: 1243-1244.
11. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K, Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1987; 11: 615-621.
12. Castells L, Vargas V, González A, Esteban JI, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995; 15: 159-163.
13. Curley SA, Izzo F, Gallipoli A, De Bellis M, Cremona F, Parisi V. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 375-383.
14. Berenguer M, López-Labrador FX, Grennberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression? *Hepatology* 2000; 32: 433-435.
15. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991; 68: 2095-2100.
16. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
17. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
18. 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.
19. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaigne D, Diamond T, Denison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218: 145-151.

20. Iwatsuki S, Starzl TH, Sheadan D, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 221-229.
21. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation. *World J Surg* 1991; 15: 270-285.
22. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation. *Cancer* 1999; 86: 1151-1158.
23. Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-1126.
24. Ohmoto K, Miyake I, Tsuduki M, Shibata N, Takesue M, Kunieda T et al. Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepato Gastroenterology* 1999; 46: 2894-2900.
25. Yoshimi F, Nagao T, Inoue S, Kawano N, Muto T, Gunji T et al. Comparison of hepatectomy and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: necessity for prospective randomized trial. *Hepatology* 1992; 16: 702-706.
26. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: towards zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229: 322-330.