

# Trasplante hepático en hepatocarcinoma

Dr. Carlos Chan,\* Dr. Francisco Javier Anthon,\* Dr. Eitan Podgaetz,\*  
Dr. Miguel Ángel Mercado,\* Dra. Mónica Domínguez-Cid,\* Dr. Héctor Orozco\*

\* Programa de Trasplante Hepático. Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Correspondencia: Dr. Carlos Chan. Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",  
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. Tel. 5573-1200 Ext. 2140, Fax: 5573-9321. Correo electrónico: carchan@prodigy.net.mx

**RESUMEN.** El hepatocarcinoma es la neoplasia maligna de hígado más frecuente y la quinta de todas las neoplasias malignas a nivel mundial, con una incidencia anual estimada en un millón de nuevos casos por año. La relación que existe entre la cirrosis y el hepatocarcinoma es de hasta 80-90% de los casos. Es importante tener un diagnóstico temprano de hepatocarcinoma para poder brindar un tratamiento potencialmente efectivo, ya sea con resección quirúrgica (RQx) o trasplante hepático (TH), dependiendo de los diferentes criterios de inclusión para cada procedimiento. El TH está indicado en pacientes cirróticos con lesión única < 5 cm o hasta tres lesiones < 3 cm de diámetro cada una, con una sobrevida a largo plazo de hasta 85%. La RQx está indicada en tumores únicos y en pacientes con buena función hepática (Child A) con una sobrevida de 50 a 70%.

**Palabras clave:** hepatocarcinoma, trasplante hepático, tratamiento de hepatocarcinoma.

**SUMMARY.** Hepatocarcinoma (HCC) is the most common hepatic malignancy, with an incidence of 1,000,000 new cases per year worldwide. This tumor is associated with cirrhosis in 80-90% of cases. It is important to make an early diagnosis to offer the patient a potential curative treatment either with surgical resection or orthotopic liver transplantation (OLT). OLT is indicated for unifocal HCC of 5 cm in diameter or up to three lesions no greater than 3 cm each. Survival in this group of patients is approximately 85%. Surgical resection is indicated for single tumors located in one lobe of the liver and with excellent liver function (Child A) with mean survival of 50 - 70%.

**Key words:** Hepatocarcinoma, liver transplantation, treatment of hepatocarcinoma.

## INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia maligna de hígado más frecuente en el mundo con una incidencia anual estimada en un millón de nuevos casos por año.<sup>1</sup> La relación que existe entre la cirrosis y el hepatocarcinoma está bien establecida, coexistiendo hasta en 80-90% de los casos.<sup>2</sup>

La etiología de la cirrosis también juega un papel importante en el desarrollo de HCC. En términos generales, el mayor riesgo existe en pacientes con cirrosis asociada a virus de hepatitis C, virus de hepatitis B e ingesta de alcohol. En el cuadro 1 se enlistan otras entidades asociadas al desarrollo de HCC. El sexo masculino y la edad son factores importantes para el desarrollo de HCC, el pico máximo se encuentra entre los 50 y 70 años de edad excepto en áreas en donde la infección por virus B es endémica.<sup>3</sup>

## SEGUIMIENTO

Por lo anterior, es clara la necesidad de seguimiento en pacientes con cirrosis para detectar el desarrollo de un posible HCC. Vale la pena mencionar que en medicina basada en evidencias no existe ningún estudio prospectivo controlado aleatorio que compare vigilancia vs. no vigilancia.<sup>2,4</sup> El objetivo al seguir un paciente, será para detectar un HCC en un estadio tal en el que se pueda ofrecer un tratamiento potencialmente efectivo (resección quirúrgica, trasplante hepático ortotópico o ablación con alcohol), por lo tanto, los pacientes que deben tener seguimiento serán aquellos que serán tratados en caso de detectárseles HCC.<sup>1</sup>

Aquellos pacientes que no son candidatos a ningún tratamiento curativo no deben tener necesariamente un seguimiento.

La población ideal a seguir son los pacientes cirróticos (Child A) sin enfermedades asociadas importantes. Los

pacientes con mala función hepática (Child C) podrán seguirse sólo si son considerados candidatos para trasplante hepático ortotópico, de otra forma, su seguimiento es inútil, porque no hay forma de tratamiento efectivo.<sup>1</sup>

**CUADRO 1**  
FACTORES DE RIESGO PARA HCC

Cirrosis.  
Hepatitis C.  
Hepatitis B.  
Ingesta de alcohol.  
Aflatoxinas (asociado a Virus B).  
Radiación.  
Hemocromatosis.  
Deficiencia de alfa1-antitripsina.  
Tabaquismo ?  
Tirosinemia.  
Porfirias.  
Enfermedad de Wilson.  
Glucogenosis.  
Anticonceptivos ?  
Síndrome de Budd-Chiari.  
Esteroides anabólicos.

**CUADRO 2**  
HCC TRATAMIENTOS ABLATIVOS

Crioterapia.  
Radiofrecuencia.  
Inyección (alcohol, ácido acético).  
Quimioembolización.

El paciente con función regular (Child B), idealmente deberá seguirse si tiene opción para trasplante hepático ortotópico, si no existe esta opción, su seguimiento es controversial, porque, incluso, tratando el HCC (por ejemplo: con alcoholización) su sobrevida podría estar limitada por la pobre función hepática.

El intervalo de tiempo establecido para seguir estos pacientes es de cada seis meses, tradicionalmente se realiza con alfa-fetoproteína y ultrasonido. Sin embargo, la alfa-fetoproteína no es del todo útil teniendo una sensibilidad de 39 a 64% y una especificidad de 76-91% y con un valor predictivo positivo de nueve a 32%. Sólo se eleva a márgenes diagnósticos cuando el HCC se encuentra en estadio avanzado, por lo que en etapas iniciales que es cuando un paciente con HCC podría ser trasplantado el nivel de alfa-fetoproteína es de poca utilidad.<sup>2,5</sup>

El ultrasonido es la principal arma de detección con una sensibilidad de 71% y especificidad de 93% y al detectarse un posible tumor deberá confirmarse en por lo menos dos estudios de imagen (TAC o RM).<sup>4</sup>

## TRATAMIENTO

No existen datos suficientes en la literatura para proponer un tratamiento estándar aplicable en todo el mundo. Sin embargo, es importante tener un diagnóstico temprano y considerar alguno de los tratamientos disponibles e incluir a pacientes en estudios prospectivos (aleatorios controlados). Cada grupo, centro o país deberá establecer su mejor estrategia de tratamiento.

**CUADRO 3**  
EXPERIENCIA CON RQX. HCC

Centros	No.	Año	Mortalidad	Sobrevida actuarial		
				1 año	3 años	5 años
University of Pittsburg, Pittsburg, USA.	67	1988	8	76	49	25
Keio University, Japan.	137	1993	-	-	58	49
Sloan Kettering, New York, USA.	106	1995	6	65	-	41
University of Hong Kong, Hong Kong.	250	1995	13	60	33	24
Kyushu University, Japan.	280	1996	2	88	70	50
University of Toronto, Toronto, Canada.	67	1998	4	67	45	40

**CUADRO 4**  
EXPERIENCIA CON THO EN HCC

Centros	Año	No.	Mortalidad Post-Qx %	Recurrencia %	Sobrevida	
					3 años %	5 años %
University of Pittsburg	1990	80	13	37	64	45
Hannover	1992	87	24	—	55	20
París	1993	60	5	23	77	49(3a.)
UCLA	1994	44	16	30	33	30
Milán	1996	48	6	8	70	75(4a.)
Toronto	1997	60	13	20	45	45

**CUADRO 5**  
THO/HCC TEMPRANO

Referencia	Año	No.	Características	Sobrevida %
Romani	1994	80	< 3 tumores ninguno > 5 cm	10-13 meses
Venook	1995	87	< 5 cm encontrados durante la evaluación	71(3a.)
Mazzaferro	1996	60	< 5 cm único < 3 cm múltiple no > 4 lesiones	75 (4a.)
Figueras	1997	44	< 5 cm localizado	79 (5a.)
Llovet	1998	48	< 5 cm único	74 (5a.)

**CUADRO 6**  
RQX VS. THO

Referencia	Año	No.	Sobrevida actuarial a 3 años	
			Resección %	Trasplante %
Ringe	1991	120	42	18
Iwatsuki	1991	171	47	49
Bismuth	1993	198	50	46
Tan	1995	27	31	62
Michel	1997	215	32	31
Otto	1998	102	40	47
Llovet	1999	164	51	69

Las opciones principales de tratamiento en HCC incluyen la resección quirúrgica (RQx)<sup>6</sup> y el trasplante hepático ortotópico (THO).<sup>7</sup>

Otros tratamientos ablativos se incluyen en el *cuadro 2*.

No existen estudios prospectivos aleatorios que comparen todas las alternativas. El tratamiento se basa principalmente en estudios prospectivos de cohortes.

## RESECCIÓN QUIRÚRGICA

La RQx es la forma comúnmente aceptada como el tratamiento de elección para un HCC localizado. Está indicada en tumores únicos y en pacientes con buena función hepática (Child A) con una supervivencia de 50 a 70%.<sup>6,8,9</sup>

En el *cuadro 3* se resume la experiencia en centros con experiencia con este tipo de tratamiento.

Idealmente la RQx está indicada en pacientes con HCC sin cirrosis o con cirrosis bien compensada (Child A), en ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal. Los resultados en general son malos cuando se operan pacientes con elevación de bilirrubina, trombocitopenia o esplenomegalia. En estos pacientes, el THO es el tratamiento de elección.

Por lo anterior, sólo 5% de pacientes con cirrosis y HCC son candidatos para una RQx.

### TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO (THO)

Existen varias ventajas del THO para pacientes con HCC sobre la resección.

Puede utilizarse en pacientes con mala función hepática y de esta forma se trata tanto al tumor como a la enfermedad hepática subyacente.

Los candidatos ideales serán aquellos pacientes con cirrosis y tumor único menor a 5 cm de diámetro o hasta con tres tumores cada uno con un diámetro menor a 3 cm. La sobrevida a largo plazo es de hasta 85% muy similar a la de pacientes trasplantados por otras causas.<sup>10</sup>

En el *cuadro 4* se resume la experiencia de centros con experiencia en este procedimiento.

El consenso general independientemente del límite que se tome como tamaño del tumor es el trasplantar pacientes con tumores pequeños y en estadios tempranos, como se informa en diferentes series (*Cuadro 5*).

La posibilidad de cura en pacientes con HCC y trasplante hepático disminuye en las siguientes condiciones:

1. Tumores mayores de 5 cm.
2. Mayor número de tumores.
3. Enfermedad bilobar.
4. Invasión vascular.

Se ha comparado la sobrevida entre las dos alternativas (resección y trasplante) con resultados similares. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a tasa de recurrencias. En las resecciones la recurrencia a cinco años podrá ser de hasta 70% mientras que con tras-

plante hepático la recurrencia es de 0 a 20% a cinco años (*Cuadro 6*).

Viéndolo de esta manera, el THO es el tratamiento ideal en HCC tempranos. Sin embargo, no existen suficientes donadores para tratar a todos los pacientes con cirrosis y, además, a los que tienen HCC. Por lo que en un análisis de intención de tratar, muchos pacientes pueden morir durante la espera de THO, por lo que la resección hepática sigue siendo un tratamiento importante.<sup>11</sup>

En algunos centros de trasplantes se utilizan tratamientos temporales durante el periodo de espera como quimioembolización o radiofrecuencia, con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad.<sup>12</sup>

Otras opciones para suplir la falta de donadores cadavéricos es dividiendo hígados (split liver) o trasplante de donador vivo.<sup>13</sup>

El uso de quimioterapia adyuvante post THO es controversial y algunas series han reportado su experiencia con este procedimiento<sup>14</sup> (*Cuadro 7*).

### CONCLUSIONES

1. En pacientes seleccionados el THO es el tratamiento ideal para HCC y cirrosis.
2. Los candidatos para resección son aquellos sin cirrosis o con cirrosis (Child A), presión portal y bilirrubinas normales.
3. El THO está indicado en pacientes cirróticos con lesión única < 5 cm o hasta tres lesiones < 3 cm de diámetro cada una. Es decir, en estadios tempranos de la enfermedad.
4. Cualquier grado de invasión vascular se considera contraindicación para el procedimiento.

**CUADRO 7**  
THO/QUIMIOTERAPIA

Referencia	Año	No.	Tratamiento	Sobrevida %
Stone	1993	20	Doxorrub. Pre, intra, post	59 (3a.)
Carr	1993	11	Doxo/Cisplatino Intraarterial preop. Sistémico postop.	91 (1a.)
Cherqui	1993	9	Quimioembol. Preop (doxo), radioterapia Mitoxantro. Postop.	64 (3a.)
Olthoff	1995	25	5-fu sistémico preop Doxo/cisplatino postop.	46 (3a.)

5. Si un paciente es candidato para ambos tratamientos, la decisión deberá ser tomada con base en factores socioeconómicos, tiempo esperado en lista de espera y accesibilidad de donadores en cada centro de trasplante específico.
6. Aquellos pacientes que no sean candidatos a ninguna de estas alternativas quirúrgicas deberán ser tratados con otros de los tratamientos ablativos con fines, por lo general, paliativos (alcoholización, radiofrecuencia y quimioembolización).

#### REFERENCIAS

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2002; 35: 421-30.
2. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
3. Giovannini M, Elias D, Monges G, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001; 84: 74-7.
4. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101: 422-34.
5. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34: 603-5.
6. LCSG. Predictive factors for longterm prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994; 74: 2772-80.
7. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000; 32: 208-24.
8. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and non-surgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
9. Johnson P, Bruix J. Hepatocellular carcinoma and the art of prognostication. *J Hepatol* 2000; 33:1006-8.
10. 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.
11. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
12. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83.
13. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000; 6(1): 3-20.
14. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systematic chemotherapy. *Hepatology* 1992; 16: 112-17.