



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

Trasplante hepático o resección para el hepatocarcinoma temprano: más preguntas que respuestas[☆]



Liver transplantation or resection for early hepatocellular carcinoma: More questions than answers

El hepatocarcinoma (HCC) es uno de los tumores malignos más frecuentes, y es el tercero en mortalidad atribuida al cáncer, lo cual es reflejo de su alta letalidad¹. En un estudio reciente de la base de datos *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) de los Estados Unidos, la supervivencia a 5 años de los pacientes con HCC fue tan solo de entre el 4.7 y el 11%, y esto se debe en parte a que la mayor parte de los tumores se detectan en etapas donde la única opción es el tratamiento paliativo². El sistema de estadificación más ampliamente utilizado es el del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que, además de ser un sistema pronóstico, sugiere la mejor estrategia terapéutica para cada estadio; las opciones de tratamiento curativo como la ablación, la resección y el trasplante hepático (TH) están limitadas a los estadios tempranos³. El BCLC favorece la resección sobre el TH en estadio temprano para tumores únicos en ausencia de contraindicaciones, mientras que sugiere el TH para los demás casos de tumores tempranos, y para tumores intermedios en los que se logra realizar un *downstaging* exitoso³. Tomando en cuenta que casi la totalidad de los HCC ocurren en presencia de cirrosis, el mejor tratamiento que se puede ofrecer a los pacientes es el TH, ya que cura no solo el tumor sino la enfermedad hepática subyacente, pero es un recurso escaso. A lo largo de los años ha existido controversia con respecto al tratamiento que se debe ofrecer a los pacientes con tumores en estadio temprano que son tanto resecables como trasplantables, y los estudios que se han

enfocado en comparar ambas estrategias han arrojado resultados controversiales⁴.

En este número de la *REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO* Magadan-Álvarez et al. presentan un estudio retrospectivo en el cual compararon los desenlaces de 58 pacientes que se sometieron a resección de HCC y 38 pacientes que se trataron con TH⁵, y también evaluaron los factores asociados a recurrencia y a supervivencia. Los pacientes sometidos a resección tenían una mejor función hepática y mayor carga tumoral. Los pacientes sometidos a TH tuvieron mayor supervivencia global, menor recurrencia, mayor supervivencia libre de recurrencia, pero no menor mortalidad asociada al HCC. Los factores asociados a mortalidad global fueron resección hepática, el ratio neutrófilo-linfocito y los niveles de alfa-fetoproteína (AFP). La presencia de hipertensión portal resultó ser un factor protector para mortalidad por HCC. Al analizar los grupos por separado, en los pacientes sometidos a resección hepática los estadios Child-Pugh B y C se asociaron a mortalidad. En cuanto al riesgo de recurrencia, los factores asociados a la misma fueron resección hepática, diabetes mellitus, la AFP y la carga tumoral en la pieza quirúrgica.

El estudio, aunque de un número muy limitado de pacientes, se suma a la controversia de publicaciones similares que han comparado ambas estrategias, y hace constar lo difícil que es comparar en forma retrospectiva estos grupos. Aunque la supervivencia global fue mayor en el grupo de TH, la mortalidad asociada a HCC no fue diferente entre los grupos, sugiriendo que la mayor mortalidad en el grupo de resección se debió a progresión de la enfermedad hepática de base (e.g., descompensación). Este razonamiento supondría que ambas estrategias son efectivas para el tratamiento del HCC en sí, y que la diferencia que hubo en mortalidad fue porque a los pacientes a los que se les realizó resección no se les llevó a TH posteriormente, quizá porque tenían alguna con-

[☆] Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.rgmx.2022.12.002](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.12.002), Magadan Álvarez, C. Análisis de supervivencia del tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular en un centro de tercer nivel *Rev Gastroenterol Mex.* 2024; 323–331.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.11.002>

0375-0906/© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

traindicación. Apoyando esta idea, como se puede observar en las curvas de Kaplan-Meier, la diferencia en mortalidad y en mortalidad específica en los primeros 3 años, que es cuando se esperan la mayoría de las recurrencias, fue mínima. Al parecer, los únicos TH en el grupo de resección fueron los 10 trasplantes que se realizaron *ab initio*, pero no hubo TH de rescate (e.g., ante recurrencia del HCC) o por disfunción hepática, lo cual es un tanto atípico, ya que en la mayoría de las series entre el 30 y el 60% de los pacientes sometidos a resección se pueden llevar a TH de rescate tras la recurrencia^{6,7}. Pudiera ser, pues, que los pacientes sometidos a resección tenían *a priori* contraindicaciones para TH, llevando al comité multidisciplinario a recomendar la resección sobre el TH en algunos pacientes, introduciendo un sesgo de confusión por indicación al analizar los resultados. En esta misma línea de pensamiento, los pacientes sometidos a resección hepática eran significativamente de mayor edad, y probablemente algunos tenían mayor edad a la considerada aceptable para TH en ese centro, y también tenían mayor carga tumoral, muy posiblemente algunos con dimensiones fuera de Milán. Una comparación más justa, por decirlo de algún modo, incluiría únicamente pacientes dentro de Milán en el grupo de resección, e idealmente, con lesiones únicas. En resumen, si en algunos casos se optó por resección porque los pacientes no eran elegibles a TH, entonces implica que a esos pacientes no se les ofrecería TH como terapia de rescate, lo cual es relevante, ya que en algunos estudios no hay diferencias en sobrevida cuando se comparan los pacientes que fueron sometidos a TH de primera instancia con los que tuvieron resección y luego TH de rescate⁷.

El presente trabajo resulta novedoso en dos aspectos. Primero, se incluyó el *Tumor Burden Score* (TBS) en el análisis, originalmente desarrollado para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, pero que se ha estudiado ya en pacientes con HCC, permitiendo definir distintos grupos pronóstico dentro de los distintos estadios del BCLC⁸. En este caso, solo el TBS histológico tuvo importancia, ya que se asoció a riesgo de recurrencia, no así el TBS radiológico, lo cual implica que no serviría para elegir si un paciente debe ir a resección o TH de primera instancia, pero podría explorarse su utilidad para saber a qué paciente darle terapia adyuvante o a qué paciente llevarlo a TH *ab initio*. Segundo, el centro en el que se realizó el trabajo utiliza la estrategia de TH *ab initio*⁹, que, aunque recomendada por el BCLC³, no se usa en forma rutinaria. Así, los autores describen que los 10 pacientes que recibieron TH luego de la resección lo hicieron antes de presentar recurrencia, debido a la presencia de factores de mal pronóstico en el espécimen resecado.

Algunas asociaciones en este estudio resultaron distintas a lo descrito por otros autores, que en parte puede ser porque los autores analizaron ambos grupos en conjunto, en lugar de hacerlo por separado. Al ser estrategias terapéuticas distintas, y aplicadas a pacientes con distintas características basales, es probable que los factores asociados a los desenlaces de interés (e.g., recurrencia y mortalidad) sean distintos entre los grupos. Consecuentemente, factores de mal pronóstico como la hipertensión portal y el número de lesiones se asociaron a mejor sobrevida, reflejo de que estas variables se utilizan para favorecer el TH sobre la resección. Factores que en múltiples ocasio-

nes se han asociado a recurrencia en pacientes sometidos a resección, como la presencia de invasión microvascular o las lesiones satélites¹⁰, no se asociaron a recurrencia, lo cual puede deberse, al menos en el grupo de resección, a que a los pacientes con estos factores se les llevó a TH *ab initio*, antes de que presentaran una recurrencia. Una limitante es que no se analizó la distancia del margen quirúrgico, ya que, a menor margen, mayor riesgo de recurrencia, principalmente en pacientes con TBS alto^{11,12}. En cuanto a la sobrevida, de los factores que se han descrito en pacientes sometidos a resección (e.g., MELD, AFP, número y tamaño de lesiones, cirrosis, niveles de aspartato aminotransferasa)¹³, solo la función hepática, definida por la escala Child-Pugh, se asoció a mortalidad en este estudio.

Habiendo destacado la información que provee este trabajo de investigación, en los resultados se omitió información valiosa. De los pacientes que recurrieron posterior a la resección, no se describió cuántos recurrieron dentro y fuera de Milán, para poder estimar cuántos pacientes podrían potencialmente rescatarse con TH. En los estudios de De Haas et al.¹⁴ y de Cherqui et al.⁶, por ejemplo, el 75% de las recurrencias fueron dentro de Milán. Tampoco se presentaron los resultados de los 10 pacientes de TH *ab initio*, para saber si hubo recurrencia posterior al TH, y evaluar la eficacia de esta estrategia. También faltó ahondar en la descripción de algunos casos para poder entender por qué se optó por resección o TH fuera de las recomendaciones habituales. Por ejemplo, hubo pacientes con HCC muy temprano que recibieron TH, y hubo pacientes con cirrosis descompensada (e.g., Child B y C) que fueron sometidos a resección hepática. De forma similar, algunos pacientes con evidencia de invasión macrovascular en la prueba de imagen diagnóstica, y por ende BCLC C, se sometieron a TH o a resección. Finalmente, aunque el tamaño de la muestra fue limitado, la recurrencia temprana se ha asociado a menor sobrevida en pacientes sometidos a resección, pero no se evaluó en este estudio^{15,16}. Otro análisis de interés hubiera sido el de pacientes con lesión única sometidos a resección, ya que la resección de tumores multinodulares se asocia a un mayor riesgo de recurrencia¹⁷.

Desde el punto de vista metodológico, existen algunos elementos que dificultan la interpretación de los resultados. Por ejemplo, no queda claro en el manuscrito cuál es el tiempo cero de seguimiento para los pacientes que recibieron TH, ya que en un análisis por intención de tratar el tiempo cero debería ser el momento en que los pacientes son referidos al programa de trasplante o el momento en que son enlistados, para considerar en el análisis los pacientes que no son trasplantados por alguna contraindicación, o por progresión del HCC. La ausencia de información sobre la tasa de *dropout*, que puede ser del 15 al 30% en algunos estudios^{18,19}, hace suponer que los autores consideraron como tiempo cero el momento del TH, lo cual introduce sesgo y favorece al grupo de TH.

Los resultados del presente estudio, aun con los puntos descritos previamente, son concordantes con algunos otros estudios en cuanto a que existe una mejor sobrevida en los pacientes sometidos a TH en comparación a resección. Considerando que ese sea el caso, debido a la escasez de órganos, no sería factible en la mayor parte de los centros donde se realiza TH llevar a cabo un TH para todos los pacientes con HCC muy temprano y temprano. Adicional-

mente, hay que considerar que la resección hepática ofrece ventajas, entre las que destacan las siguientes: a) el 20-46% de los pacientes no tendrán recurrencia del HCC y no requerirán de un TH en el corto-mediano plazo⁶, lo cual por un lado aumenta la oferta de órganos para los pacientes con cirrosis descompensada, y por el otro evita la morbimortalidad asociadas a TH en quien no lo necesita; b) a diferencia del TH, es un tratamiento que no está sujeto a una lista de espera, eliminando el riesgo de progresión mientras se espera un órgano/tratamiento; c) la resección no contraindica un TH, al contrario, brinda información relevante desde el punto de vista histopatológico para poder decidir la terapia ulterior: TH *ab initio*, terapia adyuvante, o vigilancia activa, y d) puede funcionar como una prueba para conocer la biología del tumor, evitando un TH fútil, ya que una recurrencia temprana posterior a resección y fuera de criterios de TH indicaría una biología de tumor agresiva que hubiera tenido un destino similar posterior al TH. De hecho, incluso los partidarios de la estrategia *ab initio* sugieren esperar al menos 6 meses luego de la resección antes de activar a los pacientes en la lista de espera, para poder evaluar el comportamiento del tumor⁹.

En conclusión, aunque el TH parece ofrecer mejor supervivencia en comparación con la resección en la mayor parte de los estudios, existen notables limitaciones y una vasta heterogeneidad en los estudios observacionales que comparan ambas estrategias, limitando la interpretación de los resultados. Además, dada la escasez de órganos, sería poco factible ofrecer TH a todos los pacientes con HCC temprano/muy temprano, lo cual hace imperativo promover investigación para identificar los candidatos ideales a cada una de las distintas estrategias: resección, resección seguida de TH *ab initio* y TH como tratamiento de primera instancia. Finalmente, dado que el estudio que evaluó atezolizumab / bevacizumab como estrategia adyuvante posterior a resección fue positivo²⁰, habrá que replantear las conclusiones de los estudios que comparan resección y TH, incluyendo este, si la terapia adyuvante se vuelve un estándar en el futuro próximo.

Consideraciones éticas

El presente es un comentario que refleja la opinión del autor y no requiere autorización por el comité de ética.

Financiación

El autor no recibió financiación de ninguna institución para la realización de este manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33588>.
2. Zhang X, el-Serag HB, Thrift AP. Predictors of five-year survival among patients with hepatocellular

- carcinoma in the United States: An analysis of SEER-Medicare. *Cancer Causes Control*. 2021;32:317–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-020-01386-x>.
3. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76:681–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
4. Beumer BR, de Wilde RF, Metselaar HJ, et al. The treatment effect of liver transplantation versus liver resection for HCC: A review and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3730, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13153730>.
5. Magadan-Álvarez C, Olmos-Martínez J, González-Tolaretixipi E, et al. Análisis de supervivencia del tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular en un centro de tercer nivel. *Rev Gastroenterol Méx*. 2023;89.
6. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. 2009;250:738–46, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bd582b>.
7. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: Do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg*. 2016;264:155–63, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001442>.
8. Li W-F, Liu Y-W, Wang C-C, et al. Radiographic tumor burden score is useful for stratifying the overall survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing resection at different Barcelona Clinic Liver Cancer stages. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408:169, <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-023-02869-6>.
9. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, et al. Prospective validation of *ab initio* liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63:839–49, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28339>.
10. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78:1922–65, <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
11. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007;245:36–43, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000231758.07868.71>.
12. Endo Y, Munir MM, Woldesenbet S, et al. Impact of surgical margin width on prognosis following resection of hepatocellular carcinoma varies on the basis of preoperative alpha-fetoprotein and tumor burden score. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:6581–9, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-023-13825-5>.
13. Di Sandro S, Sposito C, Ravaioli M, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Multicenter competing-risk analysis of tumor-related death following liver resection and transplantation under an intention-to-treat perspective. *Transplantation*. 2023;107:1965–75, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000004593>.
14. De Haas RJ, Lim C, Bhangui P, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2018;67:204–15, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29468>.
15. Jung S-M, Kim JM, Choi G-S, et al. Characteristics of early recurrence after curative liver resection for solitary hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:304–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-018-3927-2>.
16. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: Patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg*. 2015;261:947–55, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>.

17. Chan AWH, Zhong J, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol.* 2018;69:1284–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>.
18. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: Outcome with chemoembolization. *Liver Transpl.* 2004;10:449–55, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20099>.
19. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant.* 2006;6:1416–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01321.x>.
20. Kaseb A, Chen M, Chow P, et al. IMbrave050: Efficacy, safety and patient-reported outcomes (PROs) for adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in

hepatocellular carcinoma (HCC) patients at high risk of disease recurrence after resection or ablation. *J Hepatol.* 2023;S9–10, [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(23\)00450-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(23)00450-6).

C. Moctezuma-Velázquez*

Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

* Autor para correspondencia. Assistant Professor of Medicine. Division of Gastroenterology (Liver Unit). University of Alberta. 8540 112 Street NW, Zeidler Leducor Centre, Room 1-20B. Edmonton, Alberta, Canada. T6G 2X8.
Correo electrónico: moctezum@ualberta.ca