

Seleccionando candidatos para tratamiento quirúrgico de las neoplasias hepáticas primarias malignas, riesgos y resultados

Nicolás Jarufe C.¹ y José Galindo R.¹

¹Departamento de Cirugía Digestiva. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia a:
Dr. Nicolás Jarufe C.
Departamento Cirugía Digestiva
División de Cirugía
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 350, Santiago, Chile.
Tel: (+56-2) 2354 3462 – 2354 3870
Fax: (+56-2) 2638 2793
E-mail: njarufe@med.puc.cl

Selecting candidates for surgical treatment of malignant primary liver tumors. Risks and results

Surgical resection is the treatment of choice in patients with primary liver neoplasm, both hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). Results for surgical morbidity, mortality, overall survival and recurrence are better if the correct protocols are implemented for the selection of patients. The surgical goal of this modality of treatment is based in a complete excision of the tumor with free resection margins, associated with a preservation of liver functionality. Due to the association between HCC and liver cirrhosis, is critical to establish surveillance protocols in those patients who are at high risk of developing HCC. Once the diagnosis of HCC is confirmed, patient selection is made according to the characteristics of the tumor, hepatic function and performance status. In patients who are not candidates for hepatic resection, liver transplantation offers a treatment alternative. Selection criteria are based principally on size and number of lesions. ICC is a bad prognosis disease, due to late diagnosis. Surgical resection represents the main therapeutic option. Patient selection is based on imaging findings. ICC staging is made based on the number of lesions and the presence of vascular invasion, but not tumor size. In contrast with HCC, liver transplantation in patients with ICC is a controversial alternative.

Key words: Liver neoplasms, hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatectomy, liver transplantation.

Introducción

Las neoplasias primarias del hígado en adultos corresponden principalmente al carcinoma hepatocelular y al colangiocarcinoma intrahepático. El tratamiento quirúrgico es considerado actualmente como la mejor alternativa en pacientes seleccionados, con beneficios en cuanto a sobrevida a largo plazo y modificación en la historia natural de la enfermedad¹.

En los últimos años la cirugía hepática ha experimentado grandes avances, con mejorías en la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento, disminución del sangrado operatorio, menor requerimiento de transfusiones y menor estadía hospitalaria².

Por otra parte, se han desarrollado estrategias de vigilancia en aquellos pacientes susceptibles de desarrollar una neoplasia hepática, lo que permite una correcta etapificación. Esto asociado al desarrollo de escalas de funcionalidad hepática ha permitido una mejor selección de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico y ha mejorado aún más los resultados postoperatorios.

El objetivo de la siguiente revisión es evaluar las indicaciones y resultados quirúrgicos para este tipo de tumores.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde aproximadamente al 80% de las neoplasias primarias hepáticas, siendo la tercera causa de muerte por cáncer³. Es la quinta neoplasia más frecuente en hombres y la séptima en mujeres³.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC son la infección por virus B, infección por virus C, hemocromatosis y cirrosis hepática de cualquier etiología. La incidencia anual de CHC entre los pacientes con cirrosis es entre 2% y 6%^{4,5}. El tratamiento es más efectivo si la enfermedad se diagnostica en etapas iniciales. Por el contrario, cuando el paciente presenta síntomas el pronóstico empeora⁵. Debido a esto se han desarrollado estrategias de vigilancia en pacientes con factores de riesgo, basadas principalmente en una ecografía hepática y la medición de α -feto proteína cada 6-12 meses⁶. Una vez que se diagnostica una lesión focal hepática, se debe confirmar el diagnóstico de CHC con una tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) (Figura 1). Si aún persiste la duda diagnóstica, se debe realizar una biopsia.

Etapificación

Una etapificación correcta del tumor es fundamental para estimar el pronóstico y decidir la terapia adecuada para cada paciente. Existen varios sistemas de clasificación descritos en la literatura, pero el más aceptado en la actualidad es el propuesto por el grupo de Barcelona (*Barcelona-Clinic Liver Cancer; BCLC*)⁷. Está basado fundamentalmente en las características del tumor, capacidad funcional del paciente y función hepática. Es el único sistema de clasificación que relaciona la etapa con la estrategia de tratamiento y ha sido validado externamente⁸.

El BCLC divide a los pacientes en cinco grupos: BCLC 0: muy incipiente; BCLC A: incipiente; BCLC B: intermedio; BCLC C: avanzado; y BCLC D: terminal.

La etapa 0 corresponde a aquellos pacientes con un CHC único, ≤ 2 cm, Child-Pugh A y buena capacidad funcional. Estos pacientes se benefician de terapias radicales. La etapa A comprende a los pacientes con hasta 3 tumores, ≤ 3 cm, con función hepática preservada (Child-Pugh A-B) y asintomáticos. Estos pacientes deben ser evaluados para cirugía, trasplante hepático o ablación. En la etapa B se encuentran los pacientes con función hepática preservada y tumores grandes o multifocales, asintomáticos, sin diseminación a distancia. La opción terapéutica más adecuada es la quimioembolización transarterial. En la etapa C se encuentran aquellos pacientes con diseminación extrahepática y/o síntomas. El único tratamiento con impacto positivo en la sobrevida es el Sorafenib. Finalmente, los pacientes en la etapa D son aquellos con función hepática muy limitada y/o deterioro físico importante. En este caso sólo está indicado el manejo paliativo.

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con CHC y sin cirrosis hepática. En pacientes con cirrosis, la selección debe ser hecha con criterios estrictos para evitar una descompensación hepática. Esta selección se basa en la ausencia de hipertensión portal significativa (gradiente < 10 mmHg), bilirrubina normal, ausencia de várices y plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$ ⁽³⁷⁾. La mortalidad operatoria en pacientes con cirrosis varía entre 7 y 25%, mientras que en los pacientes sin cirrosis es de 3%. En pacientes de alto riesgo quirúrgico, la ablación por radiofrecuencia aparece como una alternativa válida si se realiza con margen adecuado ($> 4-5$ mm)⁹. Los pacientes seleccionados para cirugía tienen una sobrevida de hasta 70% a 5 años⁷. Sin embargo, la tasa de pacientes potencialmente resecables es de aproximadamente 5 a 10%. La recurrencia tumoral alcanza un 50% a 3 años y 70% a 5 años. El riesgo de recurrencia deriva de varios factores, como la invasión microvascular, mul-

tinodularidad, tamaño tumoral y margen quirúrgico^{4,10}. Los mejores resultados se obtienen en tumores únicos, menores a 5 cm. Sin embargo, no existe consenso sobre un margen mínimo de resección hepática.

Las resecciones anatómicas se asocian a mejor sobrevida y menor recurrencia que las resecciones no anatómicas¹¹. Actualmente, las resecciones por vía laparoscópica reducen la morbilidad y hospitalización sin comprometer la sobrevida o recurrencia. Se recomienda principalmente cuando el tumor se ubica en localizaciones favorables.

Trasplante hepático

En pacientes que no son candidatos a resección hepática debido a factores como localización tumoral, multicentricidad, hipertensión portal o reserva hepática insuficiente, el trasplante hepático ofrece una buena alternativa de tratamiento.

Los mejores resultados se obtienen aplicando los criterios de Milán¹², publicados por Mazzaferro y cols. Según éstos, los pacientes candidatos a trasplante hepático son aquellos con tumor único ≤ 5 cm o hasta tres tumores ≤ 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Siguiendo estos criterios, la sobrevida a cinco años es sobre 70% y la tasa de recidiva entre 5 y 15%¹³. Estos resultados son comparables a los obtenidos en pacientes trasplantados sin CHC.

Se ha propuesto una leve expansión de los criterios de Milán por parte de la Universidad de California, San Francisco¹⁴. Según éstos, son susceptibles de trasplante hepático los pacientes con tumor único $\leq 6,5$ cm o hasta 3 tumores $\leq 4,5$ cm con un diámetro total ≤ 8 cm. La sobrevida a 1 y 5 años alcanzó 90% y 75,2%, respectivamente.

Colangiocarcinoma intrahepático

El colangiocarcinoma es una neoplasia primaria de la vía biliar. Es una enfermedad relativamente poco frecuente, con una incidencia anual de 5.000 casos nuevos en EE.UU., y corresponde al 3% de los cánceres gastrointestinales¹⁵. Anatómicamente se cla-

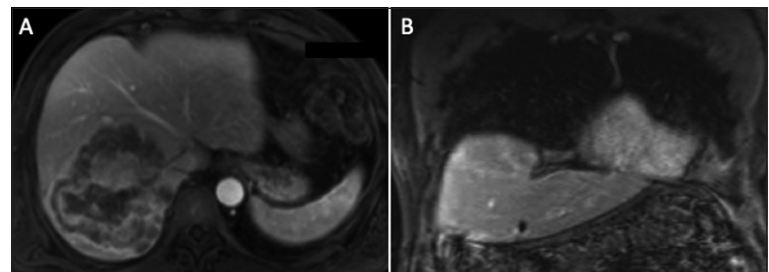


Figura 1. Carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico. **A:** Resonancia pre-operatoria. **B:** Segmentos laterales remanentes postoperatorios (hepatectomía derecha extendida).

Artículos de Revisión

sifica en colangiocarcinoma intrahepático (CCI), hiliar (tumor de Klatskin) y distal. El CCI es la segunda neoplasia primaria hepática más frecuente y corresponde aproximadamente a 10-15% de los tumores hepáticos¹⁵.

En general su forma de presentación es asintomática y se diagnostica como una masa hepática indeterminada. Por esta razón, el estudio diagnóstico debe incluir marcadores tumorales, de los cuales el más útil es el CA 19-9, con una sensibilidad de 53% y especificidad entre 72% y 90%. El estudio por imágenes debe efectuarse con una TC o RM (Figura 2).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía resectiva es la única alternativa potencialmente curativa. El objetivo principal de la cirugía es la resección tumoral completa, con márgenes libres y una buena funcionalidad hepática residual. Por este motivo es necesario seleccionar apropiadamente los candidatos a una resección quirúrgica, considerando la extensión del tumor, compromiso vascular, la presencia de atrofia o hipertrofia de los lóbulos, el tamaño y función del parénquima remanente, la presencia de colestasia y la presencia de enfermedad hepática subyacente. De esta manera, sólo aproximadamente 40% de los pacientes potencialmente candidatos a cirugía son efectivamente resecados¹⁶.

La clasificación propuesta por el *AJCC Cancer Staging Manual*, séptima edición, establece como principales factores pronósticos el número de tumores y la invasión vascular, y no el tamaño tumoral. Otros factores relacionados son el compromiso nodal y el margen de resección¹⁷.

Dependiendo del tamaño y ubicación tumoral, puede ser necesaria una resección extensa, con inclusión de estructuras adyacentes. En distintas series, la necesidad de realizar una hepatectomía extendida varía entre 49 y 78%, y una resección y reconstrucción biliar entre 21% y 29%¹⁸ (Figura 3). Estas resecciones deben ser realizadas en centros con experiencia en cirugía hepatobiliar. No existe consenso sobre la extensión de la linfadenectomía asociada a la resección tumoral. La sobrevida a 5 años en las distintas series varía entre 14% y 40%¹⁹. Existe escasa evidencia que apoya el uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante, aunque la mayor utilidad estaría en los pacientes con metástasis linfáticas o con resección R1.

El trasplante hepático es una opción controvertida en el manejo del CCI, dada la limitada experiencia reportada en la literatura. Las indicaciones están dadas principalmente por la ubicación tumoral y la presencia de cirrosis hepática subyacente. En distintas series, la sobrevida es de aproximadamente 60% a 1 año y 30% a 5 años²⁰.

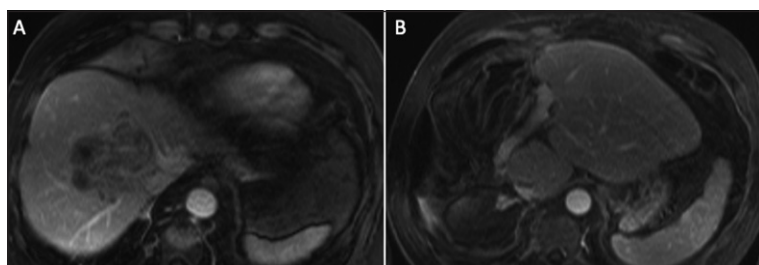


Figura 2. Colangiocarcinoma intrahepático. **A:** Imagen hipointensa en T2 en resonancia hepática. **B:** Segmentos laterales remanentes (II y III) posterior a hepatectomía derecha extendida.

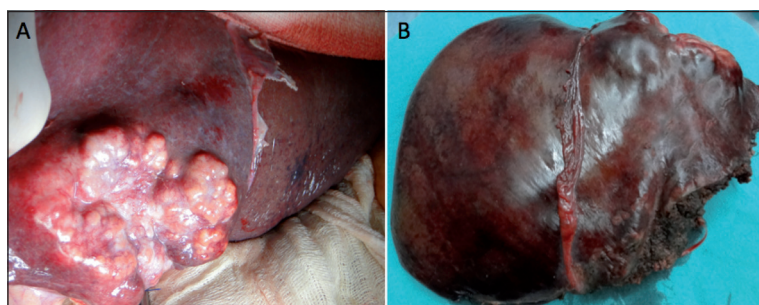


Figura 3. Colangiocarcinoma intrahepático. **A:** Imagen intraoperatoria de colangiocarcinoma intrahepático en lóbulo hepático derecho. **B:** Pieza operatoria del mismo paciente posterior a hepatectomía derecha extendida.

Conclusión

Las neoplasias hepáticas primarias son patologías que se diagnostican cada vez con mayor frecuencia gracias a los avanzados métodos de imágenes disponibles actualmente. Con ellos, hoy en día es posible llegar al diagnóstico etiológico sin necesidad de biopsia. Dada la complejidad de estos tumores que no sólo involucra el estadio sino también las características funcionales del paciente y la enfermedad hepática subyacente, cada caso debe ser discutido en comité multidisciplinario donde participen activamente oncólogos, hepatólogos, radiólogos y cirujanos. El tratamiento quirúrgico con fines de lograr márgenes microscópicos negativos, es la terapia de elección, incluido el trasplante hepático; sin embargo, no todos los pacientes califican para esta terapia por lo que otras opciones terapéuticas como la ablación tumoral o quimioterapia pueden tener un rol, a pesar de que hasta ahora son complemento a la cirugía o con fines plenamente paliativos.

Resumen

El tratamiento quirúrgico es actualmente la modalidad terapéutica de elección para las neoplasias

primarias hepáticas, tanto para el carcinoma hepatocelular (CHC) como para el colangiocarcinoma intrahepático (CCI). Los resultados en cuanto a morbilidad quirúrgica, sobrevida global y recidiva tumoral mejoran cuando se establecen correctos protocolos de selección de pacientes. El objetivo quirúrgico en el tratamiento de estas neoplasias se basa en la erradicación completa de la masa tumoral, con márgenes quirúrgicos adecuados, asociado a la preservación de la funcionalidad hepática. En el caso del CHC, debido a su asociación con cirrosis hepática es fundamental establecer protocolos de vigilancia en pacientes susceptibles. Una vez que se establece el diagnóstico, la selección de los pacientes se realiza en base a las características del tumor, la funcionalidad hepática y la capacidad funcional. En aquellos pacientes que no

son candidatos a resección quirúrgica, el trasplante hepático representa una alternativa de tratamiento, para lo que se han establecido criterios que se basan principalmente en el tamaño y número de lesiones. El CCI es una enfermedad de mal pronóstico, debido a que el diagnóstico se realiza generalmente en etapas avanzadas. El tratamiento quirúrgico es la principal alternativa terapéutica. La selección de los pacientes se basa en los hallazgos imagenológicos. La etapificación se realiza de acuerdo al número de lesiones y la invasión vascular, pero no el tamaño tumoral. A diferencia del CHC, el trasplante hepático en pacientes con CCI es una alternativa controversial.

Palabras clave: Neoplasias hepáticas, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático, hepatectomía, trasplante hepático.

Referencias

- 1.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
- 2.- Tsim NC, Frampton AE, Habib NA, Jiao LR. Surgical treatment for liver cancer. *World J Gastroenterol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010; 16: 927-33.
- 3.- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
- 4.- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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.
- 5.- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. [Research Support, Non-U.S. Gov't] 2001; 48: 251-9.
- 6.- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
- 7.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
- 8.- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-31.
- 9.- Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation *versus* surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1354-60.
- 10.- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-7.
- 11.- Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide *versus* narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 245: 36-43.
- 12.- 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: 693-9.
- 13.- Gabrielli M, Vivanco M, Hepp J, Martínez J, Perez R, Guerra J, et al. Liver transplantation results for hepatocellular carcinoma in Chile. *Transplant Proc* 2010; 42: 299-301.
- 14.- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
- 15.- Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1655-67.
- 16.- Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, Kiss A, Law CH. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma—a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 600-8.
- 17.- Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 14-22.
- 18.- Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248: 84-96.
- 19.- Poultsides GA, Zhu AX, Choti MA, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 817-37.
- 20.- Yang J, Yan LN. Current status of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6289-97.