



Función del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular

María Teresa Bourlon de los Ríos,* René Bourlon Cuellar,** Miguel Ángel Gómez Sámano,* Omar Coronel Ayala***

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es la quinta neoplasia con mayor frecuencia en el mundo, responsable de 500,000 muertes al año. A pesar de ser un tumor de crecimiento lento, se identifica clínicamente en estadios avanzados y concomitante con la cirrosis. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica (hepatectomía parcial o hepatectomía total, seguida de trasplante hepático). La posibilidad de reseccionar el tumor depende de varios factores, éstos incluyen: función hepática, ausencia de metástasis extrahepática, tamaño del hígado residual, disponibilidad de órganos para trasplantar y experiencia del equipo quirúrgico. Los pacientes sin cirrosis pueden tolerar resecciones extensas; la hepatectomía parcial es el primer tratamiento a considerar. El trasplante hepático es exitoso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadios tempranos. El trasplante es el único tratamiento que, de manera simultánea, cura la enfermedad neoplásica y la cirrosis o enfermedad hepática concomitante. Son pocos los pacientes con carcinoma hepatocelular que cumplen con los criterios de selección para el trasplante. Los pacientes con un nódulo de carcinoma hepatocelular ≤ 5 cm de diámetro, o dos a tres nódulos ≤ 3 cm cumplen con los criterios para el trasplante (criterios de Milán); sin embargo, es frecuente la exclusión de la lista mientras esperan. Expandir los criterios de selección resulta en mayor número de pacientes curados a expensas de mayor incidencia de recurrencia. Los métodos para limitar la progresión en los pacientes que se encuentran en la lista de espera incluyen: inyección percutánea de etanol (depende del tamaño del tumor), ablación por radiofrecuencia, quimioembolización y crioterapia.

Palabras clave: trasplante hepático, carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common malignancy in the world, responsible of 500,000 deaths globally every year. Although hepatocellular carcinoma is a slowly growing tumor, it is identified clinically at an advanced stage and usually together with cirrhosis. For treatment with a curative intent, the gold standard remains surgical resection, by either partial hepatectomy or total hepatectomy followed by liver transplantation. Resectability and choice of procedure depends on many factors, including liver function, absence of extrahepatic metastases, size of residual liver, availability of resources including liver graft, and expertise of the surgical team. Patients without cirrhosis can tolerate extensive resections, and partial hepatectomy should be considered first. Liver transplantation has been successful in treating limited-stage hepatocellular carcinoma. Liver transplant is the only treatment that simultaneously cures both, the tumor and the underlying liver disease/cirrhosis. However a minority of patients with hepatocellular carcinoma qualifies for transplantation. Patients with 1 hepatocellular carcinoma nodule ≤ 5 cm in diameter, or 2 to 3 nodules ≤ 3 cm meet the criteria for transplantation (Milan criteria); nevertheless, dropout from the waiting list is common. Expanding the selection criteria results in more patients being cured at the expense of higher incidence of recurrence. Recently radiofrequency ablation, chemoembolization, and cryotherapy might be indicated to limit tumor progression for patients on waiting lists.

Key words: hepatic transplant, hepatocellular carcinoma.

* Médico interno de pregrado de la Universidad Panamericana.

** Médico adscrito del Servicio de Medicina Interna. Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Presidente de admisión del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

*** Médico residente de segundo año de medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuellar. Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel: 5449-5500.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El carcinoma hepatocelular representa un problema de salud mundial. Es la quinta neoplasia con mayor frecuencia en el mundo y ocupa el tercer lugar de las muertes ocasionadas por cáncer.¹ Se diagnostican más de 500,000 casos nuevos al año en todo el mundo. En Estados Unidos y Europa existe gran interés en el carcinoma hepatocelular debido a la alta incidencia durante los últimos 10 años.² El carcinoma hepatocelular es la principal causa de muerte en Europa de los pacientes con cirrosis.³

El hepatocarcinoma es una complicación grave de la enfermedad hepática crónica. En más del 90% de los casos se relaciona con cirrosis preexistente.⁴ El riesgo de padecer carcinoma hepatocelular de los pacientes con cirrosis causada por el virus de la hepatitis B es ocho veces mayor. En la infección por el virus de la hepatitis C el riesgo es cuatro veces mayor.⁵ Cuando se relaciona la infección viral crónica con la enfermedad hepática alcohólica, se incrementa aún más el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.⁶

Se estima que 1.8% de la población estadounidense (3.9 millones de personas) está infectada por el virus de la hepatitis C, de los cuales 20% progresará a cirrosis y fibrosis. Y de éstos 20% llegarán a padecer carcinoma hepatocelular 20 a 30 años más tarde.⁷

Se debe realizar ultrasonido abdominal y medición de las concentraciones séricas de alfa feto proteína (cada seis meses de manera seriada) en los pacientes con cirrosis. La finalidad es detectar de forma temprana el carcinoma hepatocelular, ya que la cirrosis (cualquiera que sea su origen) constituye el principal factor de riesgo de la neoplasia.⁸

No existe ningún tratamiento médico que sea efectivo; sin embargo, la opción es la resección del tumor (o tumores) antes de que aparezca la metástasis extrahepática. La enfermedad hepática de base y el carcinoma hepatocelular (multicéntrico) ocasionan que la mayoría de los pacientes sean inapropiados para la resección. Otros métodos (como la ablación) no son efectivos para destruir por completo el tumor. El trasplante hepático tiene la ventaja de eliminar la enfermedad neoplásica y la cirrosis subyacente. Por lo tanto, el tratamiento óptimo para los pacientes sin o con cirrosis mínima es la resección; los casos con cirrosis más avanzada son aptos para trasplante.

PROGRESIÓN

La historia natural del carcinoma hepatocelular al cabo de un año, en pacientes sin invasión vascular o metástasis extrahepáticas, demostró diseminación intrahepática del 71%. Éstos tuvieron invasión vascular macroscópica (21%) y metástasis extrahepática (9%).⁹

ENFERMEDAD HEPÁTICA CONCOMITANTE

El carcinoma hepatocelular tiene gran heterogeneidad con el comportamiento tumoral y la enfermedad hepá-

tica subyacente, pues 80% de los pacientes manifiestan dos tipos de enfermedades: el cáncer y la cirrosis de fondo. La cirrosis es más importante que el tamaño del tumor, ya que limita todas las opciones terapéuticas, excepto el trasplante hepático.¹⁰

La cirrosis limita la extensión de la resección, puesto que el tejido hepático residual debe ser capaz de tolerar la pérdida de volumen y de regenerarse. En los pacientes con cirrosis, es restringida la quimioterapia sistémica o en la arteria hepática porque todos los agentes son citotóxicos y causan mayor daño hepático. El trasplante es el tratamiento que no limita la disfunción, ya que es capaz de curar el cáncer y la cirrosis por sí mismo.¹⁰

ESTADIFICACIÓN

La finalidad de la estadificación es determinar el pronóstico de la enfermedad y establecer la mejor opción terapéutica para el paciente.⁸ La mayor parte de los tumores se clasifican de acuerdo con el sistema TNM. No se tiene consenso para la estadificación del carcinoma hepatocelular ya que la enfermedad es uniforme.¹⁰

Años atrás, el carcinoma hepatocelular se clasificaba por el sistema TNM o por la clasificación de Okuda. La clasificación TNM es poco útil, no considera el grado de la enfermedad hepática subyacente y tiene poca precisión. El sistema Okuda (utilizado con mayor frecuencia) considera el tamaño del tumor y el estado de la función hepática; sin embargo, no distingue entre estadificación temprana y avanzada de la enfermedad. Varios grupos vanguardistas (Cancer of the Liver Italian Program,¹¹ Barcelona Clínic Liver Cancer staging,¹² Chinese University Prognostic Index store,¹³ Liver Study Cancer Group of Japan)¹⁴ han propuesto nuevas clasificaciones; éstas incluyen pronosticadores con la intención de proporcionar mejor acercamiento a la enfermedad y al tratamiento. Algunas validaciones prospectivas sugieren que las clasificaciones pueden ser superiores; sin embargo, ninguna ha recibido aceptación universal.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular no recibe ningún tratamiento; las estadísticas estadounidenses demuestran hasta 50%. La razón

principal es que con frecuencia la enfermedad hepática es asintomática y el paciente desconoce que padece cirrosis. Además, de los pacientes con diagnóstico de daño hepático, son pocos los incluidos en sistemas de vigilancia para la detección temprana del carcinoma hepatocelular. Los pacientes con este padecimiento no manifiestan síntomas, a menos que la enfermedad esté muy avanzada. Cuando es así, no son aptos al tratamiento en centros especializados, pues la ascitis y la enfermedad hepática terminal limitan la aplicación de cualquier tratamiento.¹⁰

Resección hepática

La resección quirúrgica en diversas extensiones se considera el tratamiento óptimo en los pacientes con enfermedad limitada y buena función hepática. La reseabilidad del tumor depende de la distribución anatómica de las lesiones en el hígado y de la invasión vascular. El número y tamaño del tumor es menos importante. Los más aptos son pacientes sin ascitis, metástasis extrahepáticas, invasión vascular o unilateral y tumor confinado al área hepática, el cual pueda researse y dejar suficiente tejido hepático residual. Song y colaboradores definen al sistema Child-Pugh adecuado para determinar los sujetos susceptibles de recibir trasplante. Los pacientes seleccionados son aquellos sin cirrosis, los que se encuentran en clase A, e incluso, con buen estado funcional hepático clase B.¹⁵ La contraindicación médica para la resección quirúrgica incluye: funcionalidad hepática clase C, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-grave y enfermedad cardiovascular grave. Años atrás, la mortalidad perioperatoria era del 10 al 20%; en la actualidad, es menor al 5%.¹⁶

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las primeras series del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular mostraron resultados desalentadores.¹⁷⁻²⁰ Más tarde, Mazzaferro y sus colaboradores demostraron que el trasplante es opción viable de tratamiento en pacientes cuidadosamente seleccionados.²¹ Probaron que cuando el trasplante se realiza en pacientes en estadio temprano (un nódulo de carcinoma hepatocelular ≤ 5 cm de diámetro, o dos a tres nódulos ≤ 3 cm de diámetro) la supervivencia a cuatro años fue del 75%, similar a la supervivencia de

los pacientes que se someten al trasplante con cirrosis sin carcinoma hepatocelular. Así se originó lo que se denomina "Criterio de Milán para trasplante hepático". Estudios posteriores han confirmado buenos resultados al aplicar estos criterios de selección.²²

Asignación de órganos

Los resultados que se obtuvieron (con estrictos criterios de selección) fueron satisfactorios. El tiempo prolongado en la lista de espera se relaciona con progresión del tumor y exclusión de la lista.¹⁴ Por tal motivo, United Network for Organ Sharing, organismo estadounidense encargado de las políticas de asignación de órganos para trasplante, acordó dar prioridad en la lista a pacientes que cumplan con los criterios de Milán.⁴

Esto se logró mediante la introducción del Model of End-Stage Liver Disease que constituye la política de asignación de órganos, cuyos pacientes cumplen los criterios de Milán, reciben puntaje adicional para minimizar su tiempo en la lista de espera y limitan la progresión del tumor.²³

Prevención de la progresión del tumor en la lista de espera

Yao y sus colaboradores estudiaron la posibilidad de exclusión de la lista de espera de los pacientes que cumplen con los criterios de Milán.²⁴ Los autores reportan que los pacientes con tumores únicos (< 3 cm) tienen baja probabilidad de exceder los criterios de Milán después de un año. Por lo tanto, los pacientes con múltiples tumores o con tumor único de 3 a 5 cm tienen posibilidad del 50% de excluirse de la lista.

Las modalidades para evitar la progresión, en los pacientes en espera, incluyen: la inyección percutánea de etanol, la quimioembolización y la ablación por radiofrecuencia.⁴ La inyección percutánea de etanol es efectiva porque destruye tumores ≤ 2 cm.²⁵ La ablación por radiofrecuencia se utiliza en tumores > 2 cm de diámetro.²⁶ La quimioembolización se realiza en pacientes con tumores > 4 cm de diámetro o cuando tienen múltiples lesiones en cierta parte anatómica.²⁷ Varios autores mencionan que se carece de pruebas claras para la aplicación de estos tratamientos.⁴

Se tiene nueva problemática con la aplicación de estos tratamientos, pues los pacientes que exceden

los criterios de Milán (después de someterse a estos tratamientos) son reclasificados en estadios más tempranos y se incluyen en la lista en lugares prioritarios.⁴ Estos casos deben valorarse individualmente.

Criterios de selección y posibilidad de ampliarlos

El propósito principal de los criterios de selección es evitar el trasplante en los pacientes que puedan manifestar recurrencia y promoverlo en los que tienen alta probabilidad de curarse. Esto se logra con los criterios de Milán; la supervivencia a cinco años es del 74% y la tasa de recurrencia es del 8%.¹⁴ La recurrencia postrasplante es por definición metastásica.⁴ El ampliar los criterios de selección incrementará la recurrencia, así como el número de pacientes curados.

Es posible que existan pacientes que excedan los criterios de Milán que aún puedan curarse con el trasplante. Un estudio en el Mount Sinai Hospital analizó la función del trasplante en pacientes con carcinoma hepatocelular ≥ 5 cm. La supervivencia a un año fue del 44% y a los tres del 3%. Sin embargo, al analizar el tamaño del tumor, los nódulos entre 5 a 7 cm de diámetro mostraron resultados similares o peores a los tumores clasificados dentro de los criterios de Milán.²⁸ El estudio de University of California, San Francisco (UCSF) revela que los pacientes (en los que se realiza el trasplante) con nódulo único ≤ 6.5 cm o con tres nódulos, cuyo tamaño más grande sea ≤ 4.5 cm y la suma de los diámetros no exceda 8 cm, tienen resultados de supervivencia similar a los tumores clasificados dentro de los criterios de Milán.²⁹ No obstante, los pacientes con los criterios UCSF manifiestan mayor recurrencia que los pacientes con los criterios de Milán⁴.

La nueva perspectiva es, quizás, establecer criterios de selección más allá del número y tamaño del tumor, pues se requieren pronosticadores más sofisticados del comportamiento y progresión tumoral como: marcadores biológicos, moleculares o genotípicos.³⁰

El factor limitante con mayor prioridad es la escasez de órganos, ya que no se justifica usar un órgano de donador cadavérico si la recurrencia es alta. Por lo tanto, los donadores vivos pueden ser alternativa a esta problemática.³¹

Trasplante de donador vivo

El carcinoma hepatocelular es indicación importante para el trasplante hepático. El trasplante de donador vivo para adultos proporciona nueva expectativa, en particular para los pacientes que no son susceptibles de recibirlo según los criterios actuales.³²

Una de las ventajas principales es que, cuando se reduce el tiempo de espera, disminuye el tiempo de progresión del tumor. Se pronostica que los pacientes que reciben trasplante de donador vivo tengan tasa de recurrencia menor en comparación con los que esperaron por uno de donador cadavérico.³³

En la actualidad, no existen pruebas suficientes, relacionadas con el trasplante de donador vivo ni comparación de trasplante entre donador vivo y cadavérico. Se requieren estudios prospectivos adicionales para definir los sujetos aptos a este tipo de procedimiento. Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos realizan estudios con nueve centros que hacen el procedimiento: "Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study" (A2ALL). La finalidad de este estudio es comparar el trasplante de donador vivo con el cadavérico y establecer el riesgo general del donador.³⁴

CONCLUSIÓN

El carcinoma hepatocelular es una enfermedad heterogénea, cuya supervivencia está determinada no sólo por la estadificación tumoral, sino también por la función hepática que afecta los esquemas de tratamiento. Es necesario un consenso para la estadificación tumoral.

Los pacientes con cirrosis leve (Child A) y sin hipertensión portal (con nódulo único circunscrito) deben someterse a resección. Los que manifiestan enfermedad irreseccable (que están dentro de los criterios de Milán) deben enlistarse para el trasplante hepático. El trasplante es el único tratamiento que cura la enfermedad tumoral y la enfermedad hepática subyacente.

Los pacientes con riesgo de ser descartados de la lista de espera deben usar métodos no quirúrgicos para prevenir la progresión.

La mayoría de los pacientes con enfermedad irreseccable (que exceden los criterios de Milán) pueden

curarse con el trasplante; en particular, los que tienen tumores entre 5 y 7 cm sin invasión vascular. La tasa significativa de recurrencias obliga a incorporar nuevos parámetros (marcadores biológicos, moleculares o genotípicos) en los criterios de selección para definir la conducta de tratamiento.

El carcinoma hepatocelular es indicación importante de trasplante de donador vivo. En los pacientes con menor riesgo de ser descartados de la lista de espera, no se requiere tratamiento para prevenir la evolución de la enfermedad (su aplicación no está limitada por los criterios de Milán);⁴ sin embargo, se necesitan estudios que analicen este procedimiento.

REFERENCIAS

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998;351:214-5.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective study follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
- Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S286-S276.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
- Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):10S-15S.
- França AV, Elias Junior J, Lima BLG, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(11):1689-705.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
- Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S218-S224.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31(4):840-5.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
- Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, et al. Construction of the Chinese University prospective Index for the hepatocellular carcinoma and comparison with TNM staging system, the Okuda staging system, and the cancer of the liver Italian Program Staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-9.
- Tobe T, Uchino J, Endo Y, Oto M, et al. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 1994;74(10):2272-80.
- Song T, Wai E, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S248-S260.
- Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-8.
- Iwasaki S, Starazi TE, Sheahan DG, Yokoyama I, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15(2):270-85.
- Moreno P, Jaurrieta E, Figueras J, Benasco C, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 1995;27:2296-8.
- Bismuth H, Chinche L, Adam R, Castaing D, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al. Liver transplant for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 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.
- Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: The Impact of the MELD Allocation Policy. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S261-S267.
- Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern DJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant* 2002;8:873-83.
- Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T, Sako K, et al. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1999;86:1682-90.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-61.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
- Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, et al. Long term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-9.
- Yao FY, Ferrel L, Bass NM, Watson JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
- Cillo U, Vitale A, Basanello M, Boccagni P, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-9.

31. Gondolessi G, Muñoz L, Matsumoto C, Fishbein T, et al. Hepatocellular carcinoma a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002;6:102-7.
32. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):277-82.
33. Cheng SJ, Pratt DS, Freeman RB, Kaplan MM, Wong JB. Living donor *versus* cadaveric liver transplantation for non-respectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transplantation* 2001;72:861-8.
34. A2ALL <www.nih-a2all.orgf>.

medigraphic.com