

CARCINOMA HEPATOCELULAR INCIDENTAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

T. Marchal*, A. Romero*, R. Ortega*, A. Vidal*, F. López*, D. Pérez de Luque**, J. L. Montero**, E. Fraga**, M. de la Mata**, I. Ranchal***, J. Muntané***. * Servicio de Anatomía Patológica. ** Servicio de Hepatología. *** Departamento Experimental. H. U. Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa más del 5% de los tumores diagnosticados en el mundo, y el número de muertes que causa se estima que excede las 500.000 por año. Aparece principalmente en hígados previamente dañados por cirrosis.

La resección quirúrgica constituye la primera línea terapéutica para pacientes con CHC precoz y único, con una función hepática preservada. A pesar de una cuidadosa selección, la tasa de recurrencia tumoral a los 3 años suele exceder el 50% y el 70% a los 5 años.

En los pacientes con cirrosis descompensada o aquellos en los que hay un CHC multinodular el tratamiento curativo es el trasplante hepático ortotópico (THO). En estos pacientes, se consiguen tasas de supervivencia según las series del 70% a los 5 años con una recurrencia menor del 15% desde que se seleccionan a los candidatos con criterios determinados (nódulo único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos menores o iguales a 3 cm). Algunos autores proponen extender las indicaciones de trasplante hepático en el CHC, por ejemplo hasta 6.5 cm en caso de tumor único y hasta 4.5 cm si hay tres nódulos tumorales, sin exceder de 8 cm la suma total del diámetro tumoral, pero faltan estudios serios para la adopción general de los mismos.

Algunos centros priorizan los enfermos con CHC en la lista de espera de trasplante hepático basándose en la puntuación MELD (Mayo End-Stage Liver Disease), aunque su impacto real aún es desconocido. También se han puesto en marcha otras estrategias para aminorar la progresión tumoral durante la espera, como la quimioembolización, de la que ya se han publicado estudios en los que se demuestra un aumento de la supervivencia. La aparición del trasplante hepático de donante vivo ha demostrado ser coste-efectivo en los análisis de decisión en comparación con el trasplante de cadáver, cuando el tiempo de espera excede los 7 meses.

El pronóstico del CHC se ha relacionado habitualmente con el estadiaje tumoral mediante diversos sistemas. Entre ellos los más antiguos son el sistema TNM y Okuda. Las conclusiones de la conferencia de la European Association for the Study of the Liver (EASL) del 2000 celebrada en Barcelona recomendaron considerar cuatro aspectos en relación con la caracterización del CHC: el estadiaje tumoral, el grado de afectación de la función hepática, el estado general del paciente y la eficacia del tratamiento. Estas cuatro variables son recogidas en los métodos de estadiaje actuales como el Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), que combina cuatro variables y proporciona un sistema de clasificación en siete estadios, y el Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) que usa también cuatro variables y presenta cuatro estadios tumorales.

OBJETIVO:

- **Objetivo principal:** Analizar en los pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba la presencia de hepatocarcinomas incidentales, desde de 1989 hasta 2004.

- Objetivos secundarios:

- o a) Analizar la supervivencia a corto y largo plazo.
- o b) Analizar la tasa de recidiva tumoral a corto y largo plazo.
- o c) Determinar la presencia de factores etiológicos predisponentes.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Pacientes

Se ha realizado una revisión de todos los enfermos trasplantados en el HU Reina Sofía desde el año 1989 hasta Diciembre de 2004, seleccionando aquellos en los que la indicación primordial era el hallazgo de un CHC. Estos pacientes se seleccionaron para trasplante siguiendo los criterios de Milán (nódulo único menor a 5 cm ó un máximo de 3 nódulos menores o iguales a 3 cm). En algunos casos

hubo pacientes que excedían éstos límites pero que se rescataron tras terapia adyuvante con quimioembolización.

Los criterios que se siguieron para diagnosticar el CHC son los consensuados en la Conferencia de Barcelona y se basan, por un lado, en criterios histológicos y por otro, en la aplicación de técnicas diagnósticas no invasivas:

- Criterios cito-histológicos.
- Criterios radiológicos: 2 técnicas de imagen coincidentes en una lesión focal con hipervascularización en fase arterial.
- Criterios combinados: una técnica de imagen con AFP elevada (técnicas de imagen: ecografía, TAC, RNM, angiografía).

En todos los pacientes que se evalúan para trasplante hepático por CHC se lleva a cabo un exhaustivo estudio de extensión que incluye la realización de una ecografía-doppler para comprobar la permeabilidad portal, una TAC torácica y una gammagrafía ósea para descartar metástasis pulmonares y esqueléticas respectivamente, que contraindicarían el procedimiento.

Variables

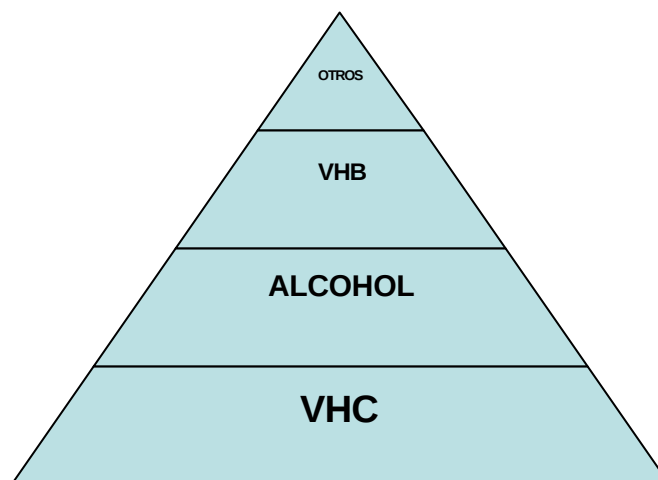
- Demográficas: edad y sexo
- Epidemiológicas: etiología de hepatopatía de base (virus C, virus B, etílica y otras)
- Morfológicas: número de nódulos, tamaño del nódulo mayor, signos microscópicos de invasión (vascular, capsular y linfática) y diferenciación tumoral
- Exitus del paciente
- Causa del éxitus
- Tiempo de evolución
- Recidiva tumoral
- Tumor incidental o no

RESULTADOS:

A) Análisis descriptivo:

Entre el año 1989 y Diciembre de 2004 se han realizado 635 trasplantes ortotópicos de hígado. De ellos, 94 (14,8%) han sido pacientes con CHC injertado, 20 de los cuales (21,27%) fueron hallazgos incidentales y 74 (78,7%) eran conocidos antes del trasplante.

De los CHC incidentales, dos pacientes fueron mujeres (10%) y 18 hombres (90%). La edad media fue de 49,75 años con un rango entre 40 y 62 años. La etiología más frecuente de la cirrosis subyacente fue el virus de la hepatitis C (VHC), con un total de 12 pacientes (60%), seguida de la etílica (6; 30%), el virus de la hepatitis B (VHB) (1; 5%) y otras causas menos frecuentes (1; 5%).



En la siguiente tabla se exponen los resultados más relevantes de nuestra serie de CHC incidentales. (Tabla 1)

Variables	n	Porcentaje
Nódulos:		
- Único	11	55
- Múltiple	9	45
Tamaño:		
< o = 3cm	17	85
> 3cm	3	15
Diferenciación		
- Bien	9	45
- Moderado	11	55
- Poco	0	0
Recidiva CHC		
Si	1	5
No	19	95
Invasión cápsula hepática		
Si	2	10
No	18	90
Invasión vascular		
Si	4	20
No	16	80
Éxitus		
Si	10	50
No	10	50

Tabla 1. Datos descriptivos de la serie

El tamaño medio de los nódulos mayores fue de 2,17 (1-4,5). En 4 pacientes (20%) hubo invasión microscópica vascular y en 2 pacientes (10%) hubo invasión de la cápsula hepática.

Diez de los 20 enfermos (50%) han fallecido, uno por recidiva tumoral (en el día 2237), dos (10%) por rechazo crónico (días 70 y 129), uno (5%) por recidiva viral (día 1896) y el resto por otras causas entre las que destacan sepsis, disfunción primaria del injerto, fallo multiorgánico, muerte súbita y hemorragia cerebral (Tabla 2).

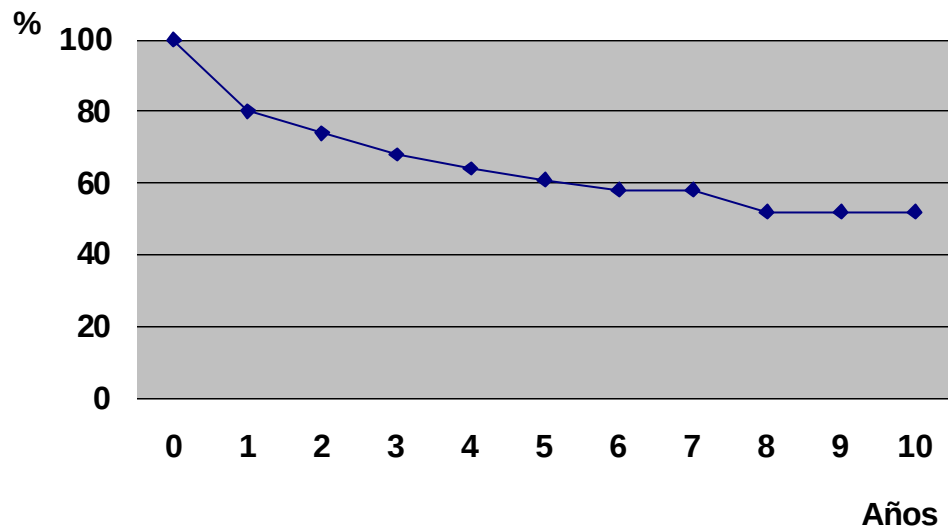
	n	Porcentaje
Recidiva tumoral	1	10
Recidiva viral	1	10
Rechazo crónico	2	20
Otras	6	60

Tabla 2. Causa de éxitus en la serie

B) Análisis de supervivencia:

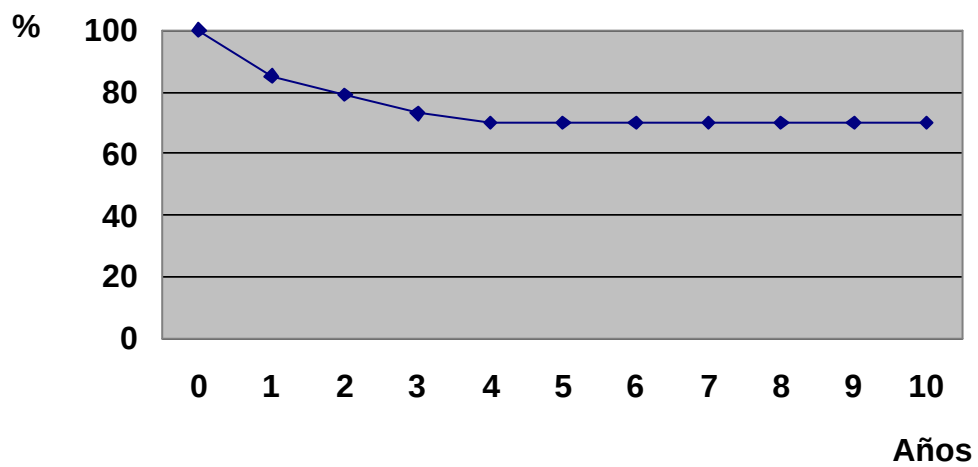
La supervivencia global de la serie de los CHC fue del 80% al año. En los años sucesivos se constata una disminución progresiva que se sitúa en el 61% a los 5 años y en el 52% a los 10 años. (Fig 2).

Fig 2. Curva de supervivencia general



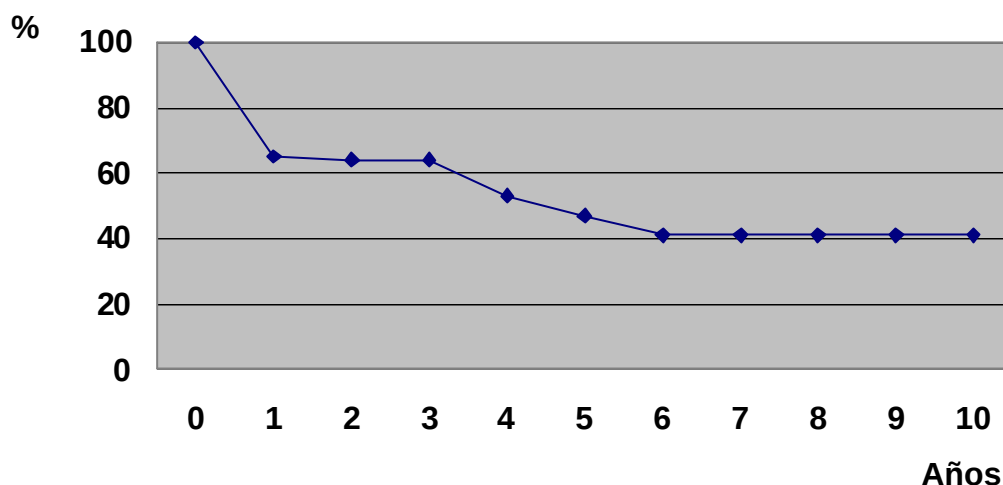
Podemos comprobar que en aquellos pacientes en los que el tumor fue diagnosticado previamente a la cirugía, la curva experimenta una caída más suave desde el inicio, estabilizándose a partir del cuarto año en torno al 70%. (Fig 3)

Fig 3. Curva de supervivencia CHC conocido



Los pacientes con CHC incidental tuvieron una mortalidad superior a la de aquellos con CHC conocido pretrasplante, con una caída rápida en los primeros años (Fig 4).

Fig 4. Curva de supervivencia en CHC incidental



En aquellos enfermos en los que el CHC fue un hallazgo incidental se ha observado un descenso del tiempo de supervivencia, con una media de 7 años en los diagnosticados pretrasplante frente a 4 años en los incidentales.

DISCUSIÓN:

El CHC es el tumor maligno más frecuente del hígado y está ligado claramente a la presencia de cirrosis hepática. En los últimos años se ha registrado un importante incremento en su prevalencia motivado por múltiples factores, como la mayor supervivencia de los pacientes con cirrosis, el desarrollo de las técnicas de imagen, y el establecimiento de programas de seguimiento.

El problema actual de mayor prevalencia es el manejo de estos pacientes en la lista de espera de trasplante debido a la escasez de donantes. Se están proponiendo diversos métodos que ayuden a acortar este tiempo, como nuevas puntuaciones basadas en criterios analíticos (MELD), estrategias para aminorar el crecimiento tumoral (quimioembolización y ablación) y la introducción del trasplante de donante vivo.

En nuestra serie, hemos obtenido una supervivencia y un índice de recurrencias próximos a la media descrita por otros autores. La incidencia de CHC no conocido previamente es bastante discordante según la bibliografía, y oscila entre un 15-50%. En la serie de nuestro hospital ha sido del 21,27%. Ha habido 1 paciente que ha fallecido por la recurrencia tumoral, en total un 10% de todos los éxitos, tasas similares o algo menores a las descritas previamente. En cuanto al resto de causas de éxitos, una de las más frecuentes ha sido la recidiva viral, concretamente la reinfección por VHC, con una tasa de fallecimientos atribuida a ésta de cerca del 20% (2 enfermos).

A pesar de que en este estudio se demuestra que los pacientes con CHC incidental tienen una menor supervivencia, con una curva bastante más desfavorable. Estos resultados también se han obtenido en algunos trabajos de la literatura, y lo achacan a lo reducido del número de enfermos de sus series, o también a que estos pacientes con CHC incidentales presentaban un mayor índice de invasión vascular. Sin embargo, también hay otros autores que han demostrado un peor pronóstico en los CHC diagnosticados incidentalmente.

Se ha llegado a demostrar por distintos autores, la existencia de tres parámetros que mostraron significación estadística como factores de riesgo para la recidiva: la invasión microscópica vascular, el tamaño de los nódulos y la diferenciación histológica. Tan solo el tamaño de los nódulos y la invasión vascular han sido demostrados como factores de riesgo independientes, según la bibliografía.

La invasión vascular microscópica se ha mostrado, además de como factor de riesgo para la recurrencia, como factor que acorta la supervivencia. Además es importante tenerla en cuenta para el desarrollo de estrategias que prevengan la recurrencia tras el trasplante. Tanto es así, que algunos estudios van dirigidos a encontrar marcadores que ayuden a seleccionar a pacientes con alto riesgo de presentar invasión vascular.

En cuanto al tamaño de los nódulos tumorales, hay autores que, aunque encuentran significación estadística, no lo presentan como un factor de riesgo independiente que afecte a la supervivencia, atribuyéndolos a problemas de tamaño muestral. Sin embargo hay otros grupos que sí observan una asociación independiente de esta variable con la supervivencia en pacientes trasplantados en los que hay recidiva tumoral, sin tener necesariamente una gran cohorte de enfermos.

Por lo tanto, como conclusiones y a modo de resumen, los resultados de este estudio demuestran que la invasión vascular microscópica y el tamaño de los nódulos permite predecir con bastante fiabilidad un mayor riesgo de recidiva, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes para un trasplante por CHC. Los tumores incidentales han resultado en este estudio asociarse con una menor supervivencia aunque no se pueden considerar como factores de riesgo independiente de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 39: 1434-1440.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Christensen E, et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-430.
3. Kremers WK, Van Ijperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39: 764-769.
4. Cho CS, Knechtle SJ, Heisey DM, Hermina M, Armbrust M, D'Alessandro AM, Musat AI, et al. Analysis of tumor characteristics and survival in liver transplant recipients with incidentally diagnosed hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2001 Nov-Dec;5(6):594-601.
5. Ackhar JP, Araya V, Baron RL, Marsh JW, Dvorchik I, Rakela J. Undetected hepatocellular carcinoma: clinical features and outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (6): 477-82.
6. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy Kr, et al. Impact of histologic grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 2001; 136: 25-30.

