

Resección vs trasplante en el carcinoma hepatocelular: análisis según intención de tratamiento

El premio 2000 al mejor artículo publicado sobre trasplante convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya fue otorgado al Dr. Josep M. Llovet por su trabajo, en colaboración con el Dr. Josep Fuster y el Dr. Jordi Bruix, *Intention-to-Treat Analysis of Surgical Treatment for Early Hepatocellular Carcinoma: Resection Versus Transplantation*, publicado en *Hepatology*, diciembre 1999, que se resume a continuación.

INTRODUCCIÓN

La resección hepática y el trasplante hepático (TOH) son actualmente los tratamientos de elección para el carcinoma hepatocelular (CHC) de pequeño tamaño, aunque no hay consenso sobre cuál ha de ser la primera opción terapéutica. De hecho, no hay estudios controlados y aleatorizados que comparen ambas alternativas terapéuticas. Estos estudios no se realizarán nunca, pues sería necesaria la inclusión de un número elevado de pacientes reclutados en múltiples centros de diferentes países que aplicasen los mismos criterios de selección de candidatos y tuviesen la misma preparación y experiencia. Por lo tanto, el debate sobre cuál ha de ser la primera opción terapéutica se basa en la evaluación de los resultados obtenidos en cohortes independientes de pacientes.

Del análisis de los estudios se desprende que el trasplante hepático ofrece mejor supervivencia, aunque

esta asunción es controvertida. Los estudios que comparan ambos tratamientos no se han analizado de acuerdo con la intención de tratamiento, y eso tiene una importancia capital pues actualmente el 20% de los pacientes con CHC en espera de un donante quedarán excluidos de la lista por progresión de la enfermedad tumoral. Por lo tanto, los excelentes resultados publicados de pacientes efectivamente trasplantados (supervivencia del 75% a los 5 años) se deben a una política restrictiva de selección y a un tiempo de espera corto. En cambio, los datos de resección con los que se confrontan se derivan de series históricas que no han aplicado criterios homogéneos de selección de pacientes, tanto respecto a la función hepática como a la enferme-

dad tumoral, obteniendo supervivencias a los 5 años oscilantes entre el 17 y el 53%. Nuestro grupo describió que la presencia de hipertensión portal preoperatoria se asocia a un incremento de la morbilidad postoperatoria, con un probable impacto sobre la supervivencia. La selección de los mejores candidatos a resección mediante este criterio nos permitirá una comparación adecuada con la cohorte de pacientes con CHC candidatos a trasplante analizados según intención de tratamiento.

El presente estudio analiza los resultados obtenidos con resección hepática y TOH en una cohorte de 164 pacientes cirróticos con CHC tratados en el Hospital Clínic de Barcelona. Estos datos nos permitirán obtener una información real de la supervivencia esperada con ambos tratamientos, tanto para su aplicación y comparación, así como obtener la base racional para estudios de coste-efectividad.

Características de los 164 pacientes cirróticos con CHC tributarios de resección o trasplante

TABLA 1

Variable	Resección (n=77)	Trasplante (n=87)
• Edad (años)	61,0±6,8	55,1±6,6
• Sexo (Hombre/Mujer)	48/29	65/22
• Etiología: VHC/VHB/Alcohol/Otros	49/14/7/7	73/3/9/2
• Child-Pugh (A/B/C)	74/3	37/38/12
• Estadio de Okuda (1/2/3)	76/1	35/47/5
• Bilirrubina (mg/dL)	1,0±0,4	2,2±1,7
• AFP (ng/mL; <10/10-100/>100)	53/28/5	1/28/8
• Estadíaje anatomopatológico	(n=77)	(n=79)
< 5cm/> 5cm /Multinodular	58/6/13	44/2/33
Tamaño tumoral (mm)	33,4±18,2	24,1±13,8
Grado de diferenciación (I/II/III) ¹	29/38/10	31/39/9
Invasión microvascular	11	22

¹ I: Bien, II: Moderadamente, y III: Pobremente diferenciado

PACIENTES Y MÉTODOS

Esquema terapéutico

Entre enero de 1989 y diciembre de 1997, 1.265 pacientes con CHC fueron diagnosticados, estudiados y tratados en la Unidad de Hepatología del Hospital Clínic de acuerdo con un esquema terapéutico previamente publicado. Los pacientes con tumores únicos sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática eran evaluados para tratamientos con intención radical. El estadiaje tumoral se estableció por ecografía, tomografía axial computarizada (TC) y angiografía. Se consideró el tratamiento con resección en pacientes de la clase A de Child-Pugh con tumores únicos <5 cm (la multinodularidad se fundamentaba en dos técnicas de imagen). Este criterio se restringió en 1995, cuando sólo los pacientes con un gradiente de presión portal <10 mmHg fueron evaluados para resección. Si ésta no era posible, se consideraba el TOH en pacientes con edad <65 años que presentaban tumores únicos <5 cm, sin enfermedades asociadas. Cuando el tratamiento quirúrgico estaba contraindicado, los pacientes se consideraban para tratamiento percutáneo con inyección intratumoral de etanol. En caso de presentar un estadio evolutivo más avanzado del CHC, se consideraban tratamientos con intención paliativa (embolización, tamoxifeno) en el contexto de estudios fase II o estudios prospectivos y controlados, mientras que los pacientes en estadios terminales eran tributarios de tratamiento sintomático.

Pacientes

El estudio incluye 164 pacientes cirróticos tributarios de tratamiento quirúrgico, mientras que los restantes 1.101 presentaban alguna contraindicación para estas terapéuticas. La resección se planteó en 77 pacientes y el trasplante en 87. Ninguno de ellos recibió tratamiento adyuvante del tipo quimioembolización, embolización o tratamiento percutáneo.

Resección quirúrgica. Setenta y siete pacientes recibieron resección con una espera inferior al mes desde el

momento de la indicación. Las características se resumen en la Tabla 1. La técnica quirúrgica incluyó ecografía intraoperatoria, que detectó nódulos adicionales en 10 pacientes (13%). La resección fue anatómica en 51 pacientes, *wedge* en 23 y enucleación en 3. Todos los pacientes se siguieron mensualmente durante los tres primeros meses y después cada tres meses, realizándose una ecografía y TC alternativamente cada tres meses. La presencia de descompensación persistente en el postoperatorio se definió en el caso de persistir algún signo de descompensación tres meses después de la cirugía. Ocho de los pacientes se trasplantaron posteriormente por recidiva tumoral única (n=4), insuficiencia hepática (n=1) o alto riesgo de recidiva por criterios histológicos (n=3).

Trasplante hepático. Las características de los 87 pacientes considerados para trasplante se resumen en la Tabla 1. La indicación de trasplante fue el CHC propiamente dicho en 59 casos o la cirrosis avanzada con un tumor coincidental en 28 casos. El régimen de inmunosupresión se fundamentó en la administración de corticosteroides, azatioprina, ciclosporina A o tacrolimus. La inmunoglobulina para la hepatitis B se administró en pacientes positivos para HbsAg. El seguimiento consistió en la determinación de AFP y ecografía cada seis meses, mientras que la realización de técnicas complementarias se llevó a cabo en casos de sospecha clínica de recidiva.

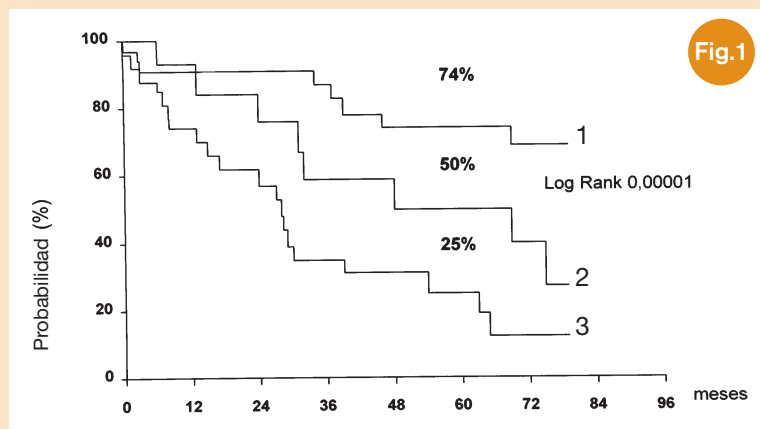
Análisis estadístico

Las características iniciales se expresan como media $\pm$ desviación estándar. La comparación entre grupos para las variables cuantitativas se fundamenta en la prueba de t de Student (o la U de Mann-Whitney) y para las variables cualitativas con la prueba de χ^2 . La duración del seguimiento y de la supervivencia se expresa como mediana (límites). Los factores independientes de la aparición de descompensación en el postoperatorio se identificaron por el análisis de regresión logística. Las curvas de probabilidad de supervivencia y recidiva se calcularon por el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Mantel-Cox. Los análisis de acuerdo con inten-

Características de los pacientes cirróticos con CHC incluidos en la lista de TOH de acuerdo con el período de inclusión TABLA 2

Variables	1989-1995	1996-1997	p
• Pacientes trasplantados/exclusiones	50/0	29/8 (23%)	0,001
• Media de tiempo en la lista (días)	62 $\pm$ 46	162 $\pm$ 143	0,0001
• Edad (años)	53,7 $\pm$ 7,1	56,9 $\pm$ 5,4	NS
• Sexo (Hombre/Mujer)	38/12	27/10	NS
• Indicación TOH (CHC/tumor coincidental)	30/20	29/8	NS
• Child-Pugh (A/B/C)	21/21/8	16/17/4	NS
• Ascitis	29	10	0,005
• Grupo sanguíneo (O/A/B/AB)	23/19/7/1	14/16/5/2	NS
• Estadiaje anatomopatológico	(n=50)	(n=29)	
Único < 5cm/> 5cm/Multinodular	27/2/25	17/0/12	NS
Tamaño (mm)	26,4 $\pm$ 12,3	27,0 $\pm$ 11,1	NS
Invasión microvascular	14	8	NS
TNM (I/II/III/IV) ¹	10/17/11/12	5/8/11/5	NS

¹ Según la clasificación de la *International Union Against Cancer* y del *American Joint Committee on Cancer*



Probabilidad actuarial de supervivencia de los 77 pacientes con CHC tratados con resección hepática. La probabilidad de supervivencia de los mejores candidatos a resección (ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal, $n=35$) fue del 74% a los 5 años (1). Los pacientes del grupo intermedio (hipertensión portal y bilirrubina < 1 mg/dL, $n=15$) presentaron una supervivencia a los 5 años del 50% (2), mientras que los peores candidatos a cirugía ($n=27$) presentaron una supervivencia del 25% (3).

ción de tratamiento se iniciaron desde el día de la indicación de resección o trasplante hasta la muerte o el final del seguimiento, que concluyó el 31 de mayo de 1998. Las variables que en el análisis univariante consiguieron significación estadística ($p < 0,05$) se incluyeron en el análisis multivariante de regresión múltiple según el método de Cox. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS (SPSS, Inc. 1989-1995, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Resección hepática

Supervivencia y recidiva. Recibieron resección hepática los 77 pacientes en los que estaba indicada, siendo la mediana de supervivencia de 65 meses (límites: 1-118), y la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 85%, 62% y 51%, respectivamente. Treinta y ocho pacientes (49%) fallecieron durante el seguimiento, siendo las causas principales de *exitus* la progresión tumoral (26 casos) y la insuficiencia hepática (6 casos). La mortalidad postoperatoria inmediata fue del 4%.

Cuarenta y tres pacientes presentaron recidiva tumoral, con una probabilidad actuarial de recidiva a 1, 3 y 5 años del 19%, 54% y 70%, respectivamente. El tratamiento de la recidiva fue con intención curativa en 11 pacientes (3 resección, 4 TOH, 3 PEI), mientras que el resto recibieron tratamiento paliativo (embolización arterial en 15 casos) o sintomático. Los factores con capacidad predictiva independiente de recidiva fueron el grado de diferenciación celular ($p=0,013$), el tumor multinodular HCC ($p=0,045$) y la satelitosis ($p=0,02$).

Factores pronósticos. Dos de las 25 variables preoperatorias evaluadas mostraron capacidad predictiva independiente de la mortalidad: la bilirrubina y la presencia de hipertensión portal. Cuando el análisis se restringió a los 43 pacientes que disponían de estudio hemodinámico preoperatorio, la única variable con capacidad predic-

tiva independiente de la mortalidad fue el gradiente de presión portal. En cambio, cuando en el análisis también se evaluaron las variables histológicas y de evolución postoperatoria, tres variables tuvieron capacidad predictiva: la hipertensión portal, la multinodularidad y la descompensación postoperatoria.

Si dividimos los pacientes según las variables obtenidas observaremos que la probabilidad de supervivencia de los mejores candidatos a resección (ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal, $n=35$) fue a 1, 3 y 5 años del 91%, 87% y 74%, respectivamente. Los pacientes del grupo intermedio (hipertensión portal y bilirrubina < 1 mg/dL, $n=15$) presentaron una supervivencia del 93%, 59% y 50%, respectivamente, y los peores candidatos a cirugía ($n=27$), una supervivencia del 74%, 35% y 25%, respectivamente (Fig. 1).

Trasplante

El TOH se indicó en 87 pacientes. La media en lista de espera (105 ± 111 días; límites 1-485) varió según el período en que los pacientes fueron incluidos en lista: 62 días durante el período 1989-95 y 162 días durante el período 1996-97 ($p < 0,0001$). Durante este último período, 8/37 pacientes (23%) quedaron excluidos del TOH debido a progresión tumoral o *exitus*, con una mediana en lista de espera de 242 días (límites 104-462). Por lo tanto, el análisis según intención de tratamiento se aplicará a 87 pacientes, aunque sólo 79 se trasplantaron efectivamente.

Supervivencia y recidiva. Al final del seguimiento, 27 pacientes (37%) fallecieron, con una media de supervivencia de 81 meses (límites: 1-103), y una probabilidad actuarial de supervivencia de acuerdo con intención de tratamiento a 1, 3 y 5 años del 82%, 69% y 69%, respectivamente. Estos datos no son diferentes a los obtenidos con la resección. Sólo tres pacientes presentaron recidiva tumoral a los 26, 44 y 65 meses después del TOH. Dos presentaron recidiva extrahepática y recibieron tratamiento sintomático, mientras que el tercero fue tratado con resección quirúrgica.

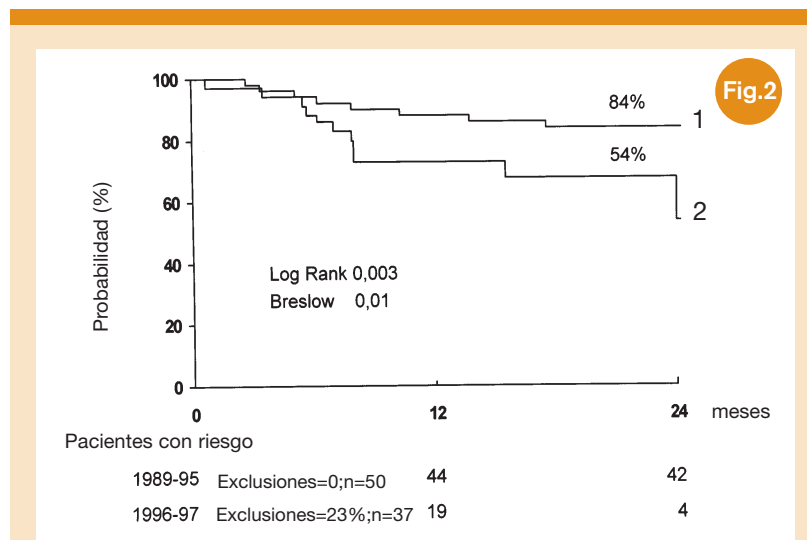
Características de las exclusiones. Ocho pacientes fueron excluidos del trasplante durante la lista de espera, bien por progresión tumoral ($n=6$), bien por insuficiencia hepática ($n=2$). La probabilidad de exclusión a los 6 y 12 meses fue del 11 y 38%, respectivamente. Las exclusiones se produjeron entre los días 104 y 462 de la lista de espera. Los factores predictores de exclusión fueron los niveles elevados de AFP ($p=0,018$) y el tiempo en lista de espera ($p=0,001$).

Factores pronósticos. La exclusión durante la lista de espera fue el único factor pronóstico de los 87 pacientes seleccionados para trasplante ($n=0,0001$). Por el contrario, ninguna variable mostró capacidad predictiva entre los 79 pacientes efectivamente trasplantados. Como las exclusiones aparecieron en 1996, se compararon las características y pronóstico de los 50 pacientes incluidos en la lista durante el período 1989-1995 (0% exclusiones) con los 37 incluidos durante el período 1996-1997 (23% exclusiones) (Tabla 2). La probabilidad de supervivencia a los 2 años de los pacientes incluidos en el pri-

mer período fue significativamente superior a la del segundo período (84% vs 54% a 2 años, $p=0,003$, Fig. 2. Finalmente, la supervivencia de los pacientes incluidos en TOH en el segundo período es significativamente inferior a la de los mejores candidatos de resección (91% a 2 años, $p=0,002$).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que la resección y el TOH obtienen similar supervivencia en pacientes cirróticos con CHC de pequeño tamaño. Asimismo, una adecuada selección de los candidatos a resección permite obtener, incluso, mejores supervivencias que los TOH si éste se analiza de acuerdo con intención de tratamiento. Este tipo de análisis permite, además, obtener la base racional para la realización de estudios de coste-efectividad. Los resultados del estudio confirman que los pacientes efectivamente trasplantados obtienen supervivencias del 75% a los 5 años. En cambio, el aumento progresivo de la lista de espera hace que hasta el 25% de los pacientes con CHC incluidos en la lista de TOH en nuestro centro queden excluidos del procedimiento, deteriorando la supervivencia esperada con el TOH. Así, la supervivencia a 2 años de los pacientes incluidos en la lista fue del 84%, mientras que ésta sólo consiguió el 54% en el segundo período. Éste no es un problema local, pues el incremento progresivo de la lista es, incluso, mayor en el resto de Europa y de los EE.UU. Los datos obtenidos en el segundo período son peores de los esperados si aplicamos criterios restrictivos de selección para resección. Los grupos orientales tienen los mejores resultados respecto a supervivencias a los 5 años, por encima del 50%, mientras que la experiencia en Occidente es desigual pero con cifras casi siempre inferiores al 50%, debido a la aplicación de criterios muy amplios de selección. La mayoría de los grupos se han centrado en el estudio de los factores predictivos de recidiva, más que al de variables que determinan el éxito del procedimiento a largo plazo. Nuestro estudio evalúa tanto los factores predictores de recidiva como los predictores de supervivencia en una cohorte homogénea de pacientes pertenecientes a la case A de la clasificación Child-Pugh. La supervivencia global de la serie es del 50%, parecida a los mejores datos comunicados en Occidente. Asimismo, nuestro grupo ya había descrito que la presión portal es un mejor predictor de la supervivencia que la clasificación de Child. En el presente estudio confirmamos el valor predictivo del gradiente de presión portal sobre la supervivencia. Este parámetro puede ser identificado tanto mediante un estudio hemodinámico como por criterios clínicos. Por lo tanto, utilizando la concentración de bilirrubina y la presencia de hipertensión portal es posible identificar el subgrupo de pacientes que alcanzará una supervivencia a los 5 años por encima del 70%, y para quienes la resección representa la primera opción terapéutica. De hecho, esta supervivencia es mejor que la del trasplante analizada según intención de tratamiento. Aunque la alta probabilidad de recidiva es un argumento contra la resección, éste queda compensado por las complicaciones que pueden presentar los pacientes trasplantados (rechazo, rein-



Probabilidad de supervivencia de los 87 pacientes tributarios de TOH, analizados según intención de tratamiento y divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia de exclusiones durante la lista de espera. Período 1985-95: 50 pacientes, ninguna exclusión; supervivencia a 2 años: 84% (1). Período 1996-97: 37 pacientes, 8 exclusiones (23%); supervivencia a 2 años 54% (2).

fección del injerto, insuficiencia renal), que pueden ser igualmente deletéreas en términos de calidad de vida. Estos datos nos permiten redefinir la estrategia terapéutica del CHC de pequeño tamaño. Los pacientes con tumores únicos y criterios de buen pronóstico (ausencia de hipertensión portal y bilirrubina normal) se considerarán para cirugía como primera opción. En cambio, los que presenten ambos factores de mal pronóstico tienen contraindicada la resección, pues incluso puede empeorar la historia natural de la enfermedad. De hecho, recientemente hemos mostrado que la supervivencia de pacientes con tumores multinodulares asintomáticos puede alcanzar el 50% a 3 años, mejor que la observada con los peores candidatos a cirugía. En estos casos, recomendamos el TOH como primera opción terapéutica. La limitación fundamental del TOH es la presencia creciente de exclusiones durante la lista de espera, que actualmente ya afecta a todos los grupos sanguíneos. En estos casos, se recomienda evaluar a los pacientes para tratamiento adyuvante, bien percutáneo o quirúrgico, con objeto de reducir al máximo la probabilidad de progresión tumoral. Los tratamientos con intención paliativa, como la quimioembolización, no se han demostrado en el contexto de ensayos clínicos. Algunos grupos han optado por priorizar los pacientes con CHC, pero esta estrategia podría ser injusta para pacientes graves con otras condiciones de alto riesgo de exclusión. Finalmente, algunos grupos que están expandiendo los criterios de inclusión tendrían que considerar qué estrategia se asocia con un impacto negativo sobre el tiempo de espera, y por lo tanto, sobre la supervivencia de acuerdo con intención de tratamiento.

.....
Josep M. Llovet, Josep Fuster y Jordi Bruix
 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
 Hospital Clínic, Universitat de Barcelona