



Universidad de Valladolid

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DEL
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL
HEPATOCARCINOMA**

AUTORES

- Estefani Zuñiga-Villacrecis Viza
- Ana Martínez Casals

Bajo la dirección de:

- **Tutor:** Baltasar Pérez Saborido

Valladolid, Mayo 2016

RESUMEN

Introducción: el hepatocarcinoma (HCC) es una causa importante de mortalidad en pacientes con cirrosis. El tratamiento quirúrgico es de elección en pacientes seleccionados con buena función hepática y una alternativa sólida frente al trasplante. El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados, a corto y largo plazo, sobre la morbilidad y mortalidad de la resección hepática.

Material y métodos: estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo de 46 pacientes diagnosticados de HCC y tratados quirúrgicamente, en el Hospital Rio Hortega durante un periodo de 5 años. Se ha realizado un análisis de la supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: el 82'6% de los pacientes son varones con una media de edad de $64,8 \pm 8,1$ años. Casi el 80% tienen cirrosis, cuya principal etiología es VHC (34'8%). El 84'8% presenta un único nódulo con un tamaño medio de $6,43 \pm 7,84$ cm. A un 66'7% de los pacientes diagnosticados de HCC se les hizo resección hepática, y en los que no se hizo fue por presentar cirrosis con HTP grave (28'3%). Se hizo radiofrecuencia (como único tratamiento o combinado a la resección) en un 28'3%. La mayoría son resecciones menores, siendo más frecuente es la resección atípica (39'1%). Solo se transfunden el 10'9%. La estancia media hospitalaria es de $10'7 \pm 13'38$ días con una mortalidad del 2% y morbilidad médica del 35% y quirúrgica del 13%. La media de supervivencia fue de $55'68 \pm 4'53$ meses (IC95% 46'79-64'56 meses). La supervivencia a 1,3 y 5 años fue de 87%, 77'3% y 58% respectivamente. Un 40% sufrió recidiva, tratada con quimioterapia en un 33,3%. La media de meses que pasaron al producirse el diagnóstico de recidiva fueron de $38'14$ meses $\pm 5'1$ meses (IC95% de 28'19-48 meses). La SLE a 1, 3 y 5 años fue del 61%, 52,2% y 32,6% respectivamente.

Discusión: la resección hepática y el trasplante son las técnicas que mejores resultados han demostrado en el tratamiento del HCC, llegando a una supervivencia actuarial a 5 años del 60-80% en casos seleccionados. La recidiva tumoral es alta (40% en nuestra serie) pero se consiguen supervivencias a 5 años alrededor del 60%.

PALABRAS CLAVE: carcinoma hepatocelular, resección hepática, complicaciones, recidiva, supervivencia, AFP, cirrosis.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y la segunda causa de muerte oncológica después del cáncer de pulmón. Se trata de la quinta neoplasia maligna más frecuente y su prevalencia sigue en aumento(1)(2). La incidencia varía según las distintas regiones del planeta, en función de la prevalencia de los factores de riesgo asociados. Entre los principales factores de riesgo están: infección por VHC, infección por VHB y el hábito enólico crónico(1)(2)(3). En los últimos años se viene mostrando un descenso de la incidencia de esta patología bajo un hígado infectado por VHB (por la difusión de la vacuna) y un aumento de la misma por infección crónica por VHC o hábito enólico, sobre todo en países desarrollados(1)(3). Otros factores como el síndrome metabólico o el tabaco se han relacionado con su mala evolución y mayor mortalidad(3)(4).

El HCC está estrechamente ligado a la afectación hepática evolucionada, asentando la mayor parte de estas neoplasias sobre hígado cirrótico(1)(2)(3). En nuestro medio, los pacientes de alto riesgo se incluyen en grupos de screening mediante ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses. Este hecho facilita un diagnóstico precoz y mejor pronóstico terapéutico.

La clínica viene condicionada por la función hepática y el tamaño del tumor. Los diagnósticos de HCC dentro de un programa de cribado se encuentran en un 60% asintomático y con las mismas alteraciones en la exploración y analítica que un paciente cirrótico(2).

El diagnóstico del HCC se basa en la sospecha clínica, la elevación de alfafetoproteína y, sobre todo, en las técnicas de imagen: ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN).

La ecografía es la prueba de elección como screening para pacientes con factores de riesgo. Es una prueba no invasiva, que no radia y es económica. En las imágenes de HCC se aprecian nódulos hipoecoicos o con zonas ecogénicas de necrosis. Con el doppler se pueden ver zonas de hipervascularización.

El TC también es una prueba de elección para el diagnóstico de HCC, se suele realizar con contraste y se requieren al menos 3 fases después de su administración: arterial, venosa portal y retardada. En el diagnóstico de HCC es característico captación arterial con lavado en fase portal.

La prueba que más especificidad (E) y sensibilidad (S) tiene es la RMN (E: 95 y S: 91%, comparadas con E: 93% y S: 81% del TC). Permite obviar la necesidad de una biopsia prequirúrgica, además, no utiliza radiación(5).

El diagnóstico de lesión hepática sólida en paciente cirrótico o infectado por VHB es altamente sugestivo de HCC, y se debe considerar así hasta que se demuestre lo contrario(1)(2). La estrategia de estudio de la lesión dependerá del tamaño de la misma)(6).

Las dos opciones principales de tratamiento quirúrgico son el trasplante y la resección. La resección hepática sigue siendo el tratamiento “gold standard”(7). Son candidatos a resección los pacientes con HCC único, de tamaño inferior a 3 cm, sin evidencias de invasión vascular o extrahepática, con función hepática preservada y sin hipertensión portal. Con este criterio, la supervivencia a los 5 años supera el 70%(8), aunque se asocia a una elevada tasa de recidivas (más del 50% a los 3 años), para cuya prevención no se dispone de tratamiento eficaz. El trasplante ofrece una supervivencia similar con menor tasa de recidivas (inferior al 20%) en pacientes con tumores únicos de tamaño igual o inferior a 5 cm o con un máximo de 3 nódulos de tamaño igual o inferior a 3 cm (criterios de Mazzafero o de Milan). No obstante, su aplicabilidad se ve limitada por la escasez de donantes, lo que induce un tiempo de espera entre indicación y tratamiento durante el cual la neoplasia puede progresar e impedir el procedimiento. El tratamiento adyuvante con técnicas percutáneas puede retrasar la progresión tumoral. Recientemente se han desarrollado programas de donante vivo que pueden obviar la espera de un donante cadavérico.

La ablación por radiofrecuencia (RFA) es otra técnica utilizada para la curación de HCC que se utiliza en tumores irresecables con Child-Pugh A en estadio 0. Ha demostrado una supervivencia del 50-70%, de hecho, en la última revisión del protocolo de la BCLC la consideran como primera opción para HCC menor de 2 cm(9).

Algunos pacientes con HCC en estadio avanzado o metastásico, no candidatos a cirugía, tienen como alternativa al tratamiento quirúrgico la quimioterapia. En este campo el fármaco que ha mostrado mayor tasa de éxito es el Sorafenib. También se ha asociado a otras técnicas como la cirugía o la radiofrecuencia ablativa, para mejorar la eficacia del tratamiento, sin embargo, todo esto aun está en fases de experimentación y estudio (3).

La quimioembolización-transarterial (TACE) es otra modalidad de tratamiento para pacientes con HCC no candidatos a tratamiento quirúrgico con intención curativa. Consiste en la inyección intraarterial de agentes quimioterápicos por la arteria hepática para embolizarla y además exponer al tumor a agentes citotóxicos (10).

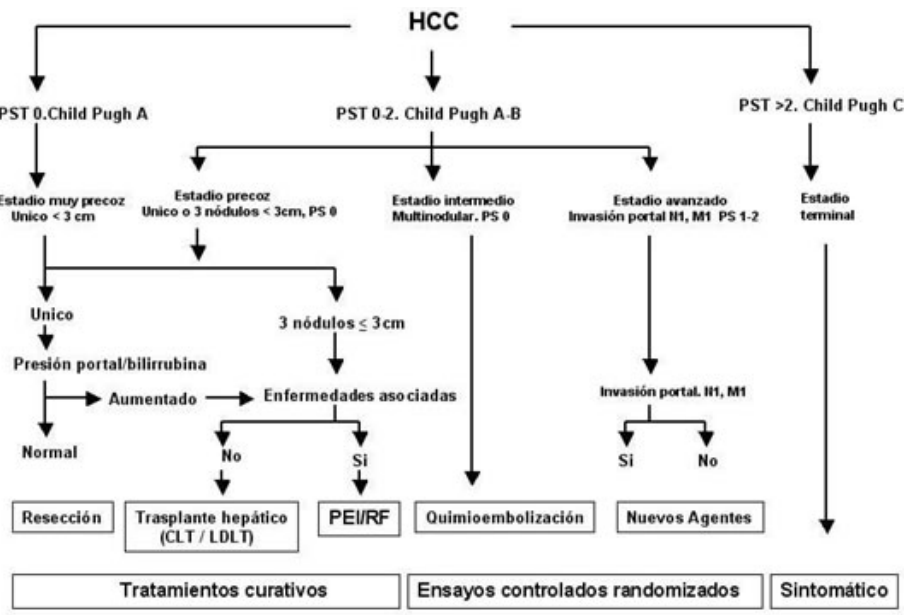


Figura1: Sistema de clasificación y tratamiento del HCC por BCLC

Siguiendo el esquema terapéutico de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), expuesto en la figura 1, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes en estadio 0 y tratados con resección, trasplante o RFA es de 40-70% a los 5 años. Aquellos en estadio A-B, sometidos a TACE o RFA tienen una SLE a 5 años de 12-58%. Los que estaban en estadio B y se intervenían con TACE tienen una SLE a 5 años de 27-41% y los que estaban en estadio C con invasión microvascular y recibían tratamiento con Sorafenib presentan una SLE a 5 años de 10-41% (11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se analizaron registros clínicos, de imagen y anátomo-patológicos de pacientes diagnosticados de HCC a través de la recogida de datos de las bases del Hospital Río Hortega de Valladolid (HURH). Se registraron los datos de pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante resección hepática y/o radiofrecuencia en dicho hospital desde enero del 2010 hasta diciembre del 2015, llegando a un total de 46 pacientes.

1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente de HCC durante el periodo previamente expresado, tratados mediante resección (menor o mayor) y/o radiofrecuencia intraoperatoria.

2. Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que fueron subsidiarios de otros tratamientos, entre ellos el trasplante hepático. Aquellos pacientes con sospecha de HCC ante lesión ocupante de espacio en técnica de imagen, en los que la anatomía patológica, pre o postcirugía, determinó un diagnóstico distinto a HCC.

3. Variables a estudio

Mediante la revisión de la historia clínica informatizada de los pacientes seleccionados se elaboró una base de datos donde se incluyeron las siguientes variables:

3.1. Variables epidemiológicas:

- Edad: en años en el día de la intervención.
- Sexo: dicotómica definitoria (hombre/mujer).
- Fecha de nacimiento: (día/mes/año).
- Etiología: causa que origina la enfermedad hepática. Entre los distintos agentes etiológicos diferenciamos VHB, VHC, alcohol, cirrosis biliar primaria y otras etiologías.
- Hospital de origen: incluimos todos los hospitales que derivan pacientes para la intervención y el mismo HURH.

3.2. Variables Preoperatorias:

- Niveles analíticos: bilirrubina, albúmina, plaquetas, INR, AFP, CEA y Ca 19.9. Niveles séricos de cada paciente.
- Antecedentes personales: HTA, DM, EPOC, HTP, cirrosis y otros. Patologías asociadas a cada paciente.
- Escala de Child: valor en la escala previo a la cirugía (A/B/C).
- Técnicas de imagen: ecografía, TC, RMN y angiografía. En todas ellas se especifica el número de nódulos, tamaño en “cm” del nódulo mayor y tamaño en “cm” de la suma de todos los nódulos.
- Biopsia preoperatoria: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).
- Diagnóstico anatomopatológico preoperatorio: HCC/sugestiva/no concluyente.
- Localización: lugar de asiento de la lesión (LHD, LHI y bilobar).
- QETA: realización o no de quimioembolización transarterial previa a la cirugía con objeto de disminuir el tamaño tumoral.

3.3. Variables intraoperatorias:

- Instrumentos empleados: CUSA, ligasure, harmónico.
- Técnica quirúrgica: Pringle (clampaje hiliar), tiempo de Pringle, embolización portal, QETA, RFA.
- Segmentos resecaados: definición anatómica.
- Ecografía intraoperatoria: variable dicotómica (SI/NO).
- Cambio de diagnóstico y abordaje tras ecografía intraoperatoria: variable dicotómica (SI/NO).
- Transfusiones intraoperatorias: variable dicotómica (SI/NO) y nº de concentrado de hematíes transfundido.

3.4. Variables postoperatorias:

- Reintervención quirúrgica, causa y técnica usada.
- Mortalidad postoperatoria y causa.
- Días de ingreso postoperatorio: desde la cirugía hasta el alta.
- Anatomía patológica: número de nódulos, tamaño, diferenciación histológica (bien diferenciado, moderado o indiferenciado), presencia de cápsula, presencia de invasión vascular, margen peri-nódulo (expresado en “mm”).
- Complicaciones: representadas en la tabla.

Médicas	Quirúrgicas
0: Ninguna	0: Ninguna
1: Infección del catéter	1: Hemoperitoneo
2: Infección urinaria	2: Fuga biliar
3: Trombosis venosa	3: Colección intraabdominal
4: Infarto agudo de miocardio	4: Infección de la herida
5: Insuficiencia renal	5: Evisceración
6: Insuficiencia respiratoria	6: Abscesos hepáticos
7: Descompensación hepática	7: Insuficiencia hepática grave
8: Hipertensión arterial	8: Insuficiencia hepática leve
9: Infección respiratoria	

3.5. Variables de seguimiento:

- Estado del paciente: se define por la situación del paciente (vivo/muerto) el último día de seguimiento.
- Estado libre de enfermedad: se define por la presencia de recidiva tumoral y puede tomar los valores “vivo sin recidiva” o “muerto/vivo con recidiva tumoral”.
- Seguimiento (expresado en meses): periodo expresado en meses desde la cirugía hasta el día del éxito o la fecha de la última revisión de cualquier servicio del cual nos conste información. Se hace el seguimiento viendo la última fecha en la que se tenga constancia de que siga vivo el paciente en el sistema informático, ya sea en una consulta en el hospital, en urgencias o por tener alguna prueba de imagen por algún motivo. Se hizo una exhaustiva búsqueda de esta última fecha.
- Seguimiento libre de enfermedad: periodo expresado en meses desde la cirugía hasta que el paciente sufre una recidiva (diagnosticada por prueba de imagen), fallece o hasta el último día de seguimiento en los que no recidivan. Se hace con el último informe de TC o bien de consulta de digestivo o cirugía general, la más reciente, en la cual se informe como libre de recidiva o bien con signos de recidiva.
- Tratamiento de recidiva: cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento ablativo percutáneo, trasplante hepático (TOH), QETA, radiofrecuencia intraoperatoria, tratamiento paliativo.

4. Diagnóstico de HCC.

La mayor parte de los diagnósticos se realizan por screening de pacientes de alto riesgo, mediante la determinación de AFP y la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses. Ante la sospecha se realizan otras pruebas de imagen, de elección TC abdominal, aunque también se utilizaron RM y arteriografía hepática con inyección de lipiodol en casos seleccionados. La biopsia preoperatoria no se consideró un criterio sistemático para el diagnóstico.

5. Tratamiento de HCC.

Siempre realizamos ecografía intraoperatoria para definir el número y tamaño tumoral y las relaciones vasculares. Se intenta la resección no anatómica conservadora de parénquima hepático. Cuando la localización del tumor y la función hepática lo permite se realiza hepatectomía mayor radical si es necesaria. Para la transección hepática emplearemos el CUSA para minimizar las pérdidas hemáticas. No se realiza Pringle de manera sistemática, sólo cuando sea necesario y en caso de realizarlo empleamos clampaje intermitente durante 15 minutos con un período de descanso de 5 minutos.

6. Seguimiento:

Se realiza mediante determinación de niveles de AFP y TC cada 6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente de manera anual hasta los 5 años. En los pacientes cirróticos continúan con su programa de screening.

7. Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del área de salud de Valladolid, fecha de 21 de febrero de 2016.

8. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSSStatistics© versión 21 para Mac (SPSS, Inc; Chicago, IL, USA).

Las variables cuantitativas se han expresado con la media y la desviación estándar en aquellos que siguen una distribución normal y la mediana y rango en las que siguen una distribución no normal. Las variables cualitativas se han expresado con frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis estadístico de la supervivencia actuarial se ha realizado mediante las curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

1. Análisis de variables epidemiológicas y preoperatorias

Realizamos un estudio descriptivo de las distintas variables epidemiológicas y preoperatorias. En la Tabla 1 reflejamos todos los datos.

La gran mayoría de los pacientes con HCC son hombres (82,6%) con una edad media de $64,8 \pm 8,1$ años.

Figura 1: edad

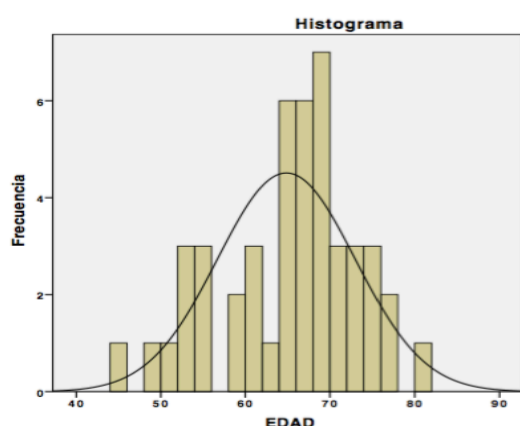


Figura 2: etiología de la cirrosis



Como podemos ver, el 78'3 de nuestros pacientes con HCC tenían cirrosis, cuya principal etiología es el virus VHC (34'8%), seguido del alcohol (26'1%).

El 54'3% de los pacientes presentaban buena función hepática preoperatoria con un Child-Pugh-A.

En cuanto a los parámetros séricos quedan reflejados en la Tabla 1, destacando que la media de todos los parámetros entra en los límites normales. La media de AFP fue de $68'84 \pm 169'62$ ng/ml, claramente patológica (> 10 ng/ml).

La técnica de diagnóstico por imagen que más se utilizó para determinar lesiones de órgano diana en nuestro estudio fue la ecografía preoperatoria, realizada en el 71'7% de los pacientes. Sólo se realizó biopsia preoperatoria en el 19,6% de los pacientes.

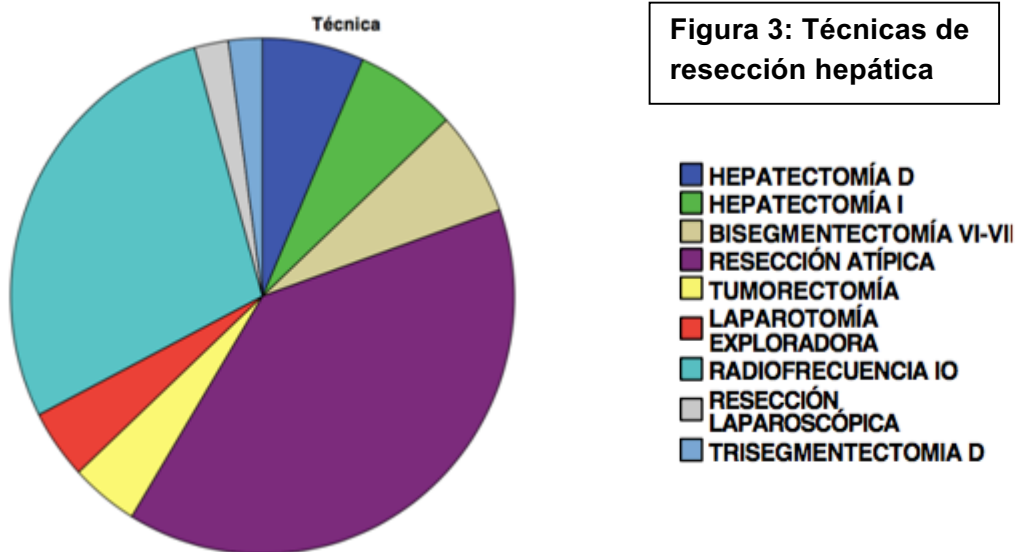
Es de resaltar, que la localización más frecuente del HCC es en el lóbulo hepático derecho en el 87% de los pacientes y que en el 84'8% de los pacientes se halla un único nódulo de HCC a resear.

Tabla 1: Estudio descriptivo de las variables epidemiológicas y preoperatorias	
Variable	Datos recogidos
Edad	64,8 ± 8,1 años
Sexo (H/M)	38 (82'6%) / 8 (17'4%)
Enfermedad hepática SI/NO	
- Cirrosis	36 (78'3%) / 10 (21'7%)
- HTP	26 (56'5%) / 20 (43'5%)
Etiología cirrosis	
- VHB	2 (4'3%)
- VHC	16 (34'8%)
- Alcohol	12 (26'1%)
- CBP	3 (6'5%)
Estadio Child-Pugh	
- A	25 (75'8%)
- B	8 (24'2%)
Valores analíticos	<i>(Media ± desviación típica)</i>
- Bilirrubina total	1'33 ± 0'79 (mg/dl)
- Albúmina	3'64 ± 0'56 (g/l)
- INR	1'15 ± 0'35
- AFP sérica	68'84 ± 169'62 (ng/ml)
- Plaquetas	167.717 ± 162.559 /ml
Pruebas diagnósticas prequirúrgicas	
- Ecografía(SI/NO)	33 (71,7%) / 13 (28'3%)
- Arteriografía (SI/NO)	11 (23'9%) / 35 (76'1%)
- Biopsia preoperatoria (SI/NO)	9 (19,6%) / 37 (80,4%)
Localización	
- LHD	40 (87%)
- LHI	5 (10'9%)
- Bilobar	1 (2'2%)
Número de LOEs	
- 1	39 (84'8%)
- 2	3 (6'5%)
- 3	3 (6'5%)
- 4	1 (6'5%)

2. Variables operatorias y postoperatorias

Como queda reflejado en la Tabla 2, tras el diagnóstico de HCC, en el 66'7% de los pacientes se hizo resección hepática, y en los que no se hizo, fue debido a que presentaban cirrosis con hipertensión portal grave intraoperatoria (28'3%). Sólo en el 11% se realiza una resección hepática mayor. La técnica quirúrgica más frecuente es la resección atípica con márgenes (39'1%), seguida de radiofrecuencia operatoria (28'3%), técnica utilizada en los pacientes en los que no se puede hacer resección. En otros 3 pacientes se asocia resección y radiofrecuencia de algún nódulo no resecable.

En la resección de HCC, el uso de Pringle intraoperatorio se da en un 21'7% de las ocasiones. Las transfusiones intraoperatorias son poco frecuentes, realizándose sólo en el 10'9 % de las intervenciones.



La estancia media hospitalaria es de $10'7 \pm 13'38$ días. Tanto las complicaciones quirúrgicas (13%) como médicas (34,8%) tras la intervención son poco frecuentes. Sin embargo, hay que resaltar dentro de esas pocas complicaciones la insuficiencia hepática grave (4'3%) y la descompensación hepática (13%) como las principales a tener en cuenta ante un paciente recién intervenido. Se reintervienen solo un 2'2% de los pacientes y la mortalidad postoperatoria es del 2'2%.

Tabla 2: Estudio descriptivo de las variables operatorias y postoperatorias	
Variable	Datos recogidos
Resección SI/NO	30 (66'7%) / 15 (33'3%)
¿Por qué no se reseca?	
- Bilateralidad, afectación a 3 VSH	1 (7'1%)
- Cirrosis con HTP grave	13 (92'9%)
Técnica de resección	
- Hepatectomía mayor	5 (10'9%)
- Hepatectomía menor	25 (54'3%)
- Laparotomía exploradora/RF	16 (34'8%)
o Hepatectomía derecha	3 (6'5%)
o Hepatectomía izquierda	3 (6'5%)
o Bisegmentomía VI-VII	3 (6'5%)
o Resección atípica	18 (39'1%)
o Tumorectomía	2 (4'3%)
o Laparotomía exploradora	13 (28'3%)
o Radiofrecuencia intraoperatoria	1 (2'2%)
o Resección laparoscópica	1 (2'2%)
o Trisegmentomía derecha	1 (2'2%)
Empleo de instrumentos quirúrgicos SI/NO	
- CUSA	26 (78'8) / 7 (21'2%)
- Ligasure	14 (42'4%) / 19 (57'6%)
- Harmónico	8 (24'2%) / 25 (75'8%)
ECO intraoperatoria SI/NO	40 (87%) / 6 (13%)
Radiofrecuencia intraoperatoria SI/NO	16 (34'8%) / 30 (65'2%)
Cambió el diagnóstico tras la ECO IO SI/NO	6 (13%) / 40 (87 %)
Maniobra Pringle SI/NO	10 (21'7%) / 36 (78'3%)
Transfusión SI/NO	5 (10'9%) / 41 (89'1%)
Estancia postoperatoria*	10'7 días ±13'38
Complicaciones postoperatoria SI/NO	14 (31'1%) / 31 (68'9%)
Tipo Morbilidad:	
- Ninguna	29 (65'9%)
- Medica	12 (27'3%)
- Ambas	3 (6'8%)
Complicaciones postquirúrgicas:	
- Ninguna	40 (93%)
- Colección intraabdominal	1 (2'3%)
- Insuficiencia hepática grave	2 (4'7%)
Complicaciones médicas	
- Ninguna	30 (66'7%)
- IAM	1 (2'2%)
- Insuficiencia renal	3 (6'7%)
- Insuficiencia respiratoria	4 (8'8%)
- Descompensación hepática	6 (13'3%)
- HTA	1 (2'2%)
Reintervención SI/NO	1 (2'2%) / 45 (97'8%)
Mortalidad postoperatoria	1 (2'2%) / 45 (97'8%)
*Media ± desviación estándar.	

3. Variables patológicas

Como bien se refleja en la Tabla 3, la presentación más frecuente del HCC en nuestro estudio es de un nódulo solitario (87,5%). El 6,3% de los casos presentaba 2 nódulos, y otro 6,3%, 3. En cuanto al tamaño, la media en “cm” del nódulo más grande es de $6,43 \pm 7,84$ cm.

El 100% de los tumores analizados anatómo-patológicamente en nuestro estudio presentaron diagnóstico de HCC. Dentro de estos las características histológicas determinaron que el 19,4% estaban bien diferenciados, el 74,2% moderadamente diferenciados y el 6,5% poco diferenciados. Se obtuvieron márgenes quirúrgicos libre en el 96,9% de las muestras, con una media de 5 ± 2 mm de margen libre. La invasión vascular se observó en 12,5% de los HCC y un 38,7% presentaban cápsula.

Tabla 3: Estudio descriptivo de las variables patológicas	
Variable	Datos recogidos
Nº nódulos*	
- Solitario	28 (87'5%)
- 2 nódulos	2 (6'3%)
- 3 nódulos	2 (6'3%)
Tamaño*	
- Tamaño total AP (cm)	$6'7\text{cm} \pm 7'9\text{cm}$
- Nódulo mayor tamaño (cm)	$6'43\text{cm} \pm 7'84\text{cm}$
- Margen libre (mm)	$5\text{mm} \pm 2\text{mm}$
Diferenciación	
- Bien diferenciado	6 (19'4%)
- Moderadamente diferenciado	23 (74'2%)
- Poco diferenciado	2 (6'5%)
Invasión vascular SI/NO	4 (12'5%) / 26 (87'5%)
Cápsula SI/NO	12 (38'7%) / 19 (61'3%)
Margen quirúrgico*	
- Libre	31 (96'9%)
- Afectado	1 (3'1%)

*Valor medio \pm desviación estándar

4. Variables de seguimiento

El seguimiento medio de los sujetos incluidos en el estudio fue de 26,24 ± 21,57 meses (0-72 meses). Al final del estudio permanecían vivos 37 de los 46 pacientes (80,4%). No hubo mortalidad quirúrgica aunque si un caso de éxitus perioperatorio a causa de fallo hepático grave. Las principales causas de mortalidad tardía fueron médicas. Del total de pacientes un 40% sufrió recidiva (18 pacientes). El tratamiento de esta recidiva más usado fue la quimioterapia con un 33,3%. Destaca que en 4 pacientes (26,7%) se empleó el trasplante hepático como tratamiento de la recidiva.

Tabla 4: Estudio descriptivo de las variables seguimiento a largo plazo	
Estado final del paciente el día del seguimiento:	
- Vivo:	37 (80'4%)
- Muerto:	9(19'6%)
Estado libre de enfermedad:	
- Muerto o con recidiva:	20(44'4%)
- Vivo sin recidiva:	25 (55'6%)
Causa mortalidad	
- Recidiva	3(37'5%)
- Causas Médicas	5 (62'5%)
Recidiva tumoral SI/NO	18 (40%) /27(60%)
Tratamiento recidiva	
- Quimioterapia	5 (33'3%)
- Tratamiento ablativo percutáneo	1 (6'7%)
- Trasplante ortópico hepático	4 (26'7%)
- QETA	1 (6'7%)
- Radiofrecuencia intraoperatoria	3 (20%)
- Tratamiento paliativo	1 (6'7%)

5. Análisis de la supervivencia :

En el momento de realizar el análisis, 9 de los 46 pacientes habían muerto. La media de supervivencia de la muestra fue de 55'68 meses ± 4'53 meses (IC95% 46'79-64'56 meses).

La supervivencia al año fue de 87%, a los 3 años fue de 77'3% y a los 5 años de 58%.

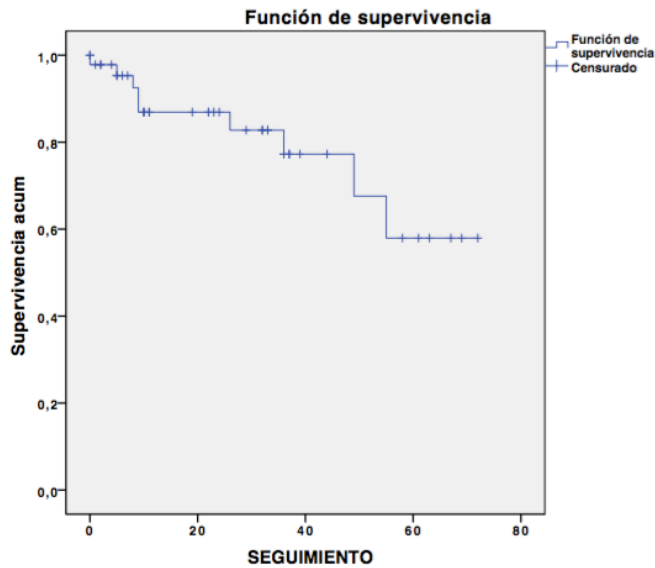


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de seguimiento de supervivencia de HCC tras tratamiento quirúrgico con resección o RFA

Encontramos que 20 pacientes de los 46 de la muestra presentaron recidiva tumoral. La media de meses que pasaron al producirse el diagnóstico de recidiva fueron de 38'14 meses \pm 5'1 meses con un IC al 95% de 28'19-48 meses. El SLE de 1, 3 y 5 años fue del 61%, 52,2% y 32,6% respectivamente.

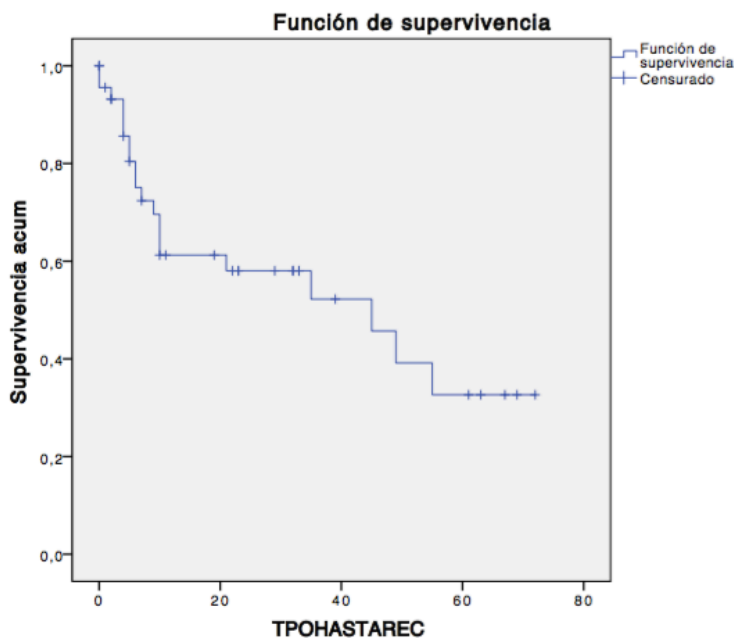


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para el seguimiento de la supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

En nuestra serie, vemos que nuestros pacientes diagnosticados de HCC son principalmente varones 82'6%, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura científica. Se postula una teoría sobre si los estrógenos podrían ser un factor protector sobre el HCC (3). Igualmente las etiologías más frecuentes en nuestra serie (VHC y alcohol) coinciden con la literatura.

El tratamiento quirúrgico es el mejor tipo de actuación con intención curativa, para el manejo del HCC. La resección hepática y el trasplante son las técnicas que mejores resultados han demostrado, llegando a una supervivencia actuarial a 5 años del 60-80% en casos seleccionados(16). La resección es el tratamiento de elección para lesiones que asientan sobre hígado no cirrótico, ya que son capaces de soportar hepatectomías mayores sin alterar significativamente la función hepática (supervivencia a los 5 años del 30-50%)(16). Es importante minimizar las transfusiones (11%) en nuestra serie y evitar la maniobra de Pringle (no realizada en nuestra serie en casi el 80% de los pacientes), ya que existen trabajos que postulan que su uso puede llevar a daños a largo plazo en el tejido hepático(12).

Con una buena selección de los pacientes y una correcta técnica quirúrgica podemos minimizar las complicaciones y la mortalidad postoperatorias. Las complicaciones postoperatorias son igual de frecuentes en nuestros pacientes (13% complicaciones posquirúrgicas, 35% médicas) que en lo visto en la literatura (un rango de 26'6-32'2%) (8). Los datos de porcentajes de las complicaciones más frecuentes, insuficiencia hepática y colección intraabdominal, descompensación hepática, insuficiencia renal y respiratoria (4'3%, 2'2%, 13%, 6'5%, 8'7% respectivamente) también se correlacionan con la literatura científica(13). La mortalidad perioperatoria de la resección sobre hígado cirrótico esperable es del 2-3% (evidencia 1, recomendación 2C), en nuestro caso 2,17% debido a fallo hepático grave(14-16).

La presentación más frecuente del HCC es el nódulo solitario (más del 70% según la literatura). Entre los pacientes observados, el 87,5% presentaban un único nódulo. En cuanto al tamaño del tumor lo más habitual según publicaciones es entre 3,5-4 cm(17), vemos que en nuestra serie es algo mayor

(6,43 ± 7,9 cm). Es importante valorar las características individuales de cada paciente, ya que tanto el nódulo solitario como el menor tamaño, son factores pronósticos de supervivencia(16). La invasión vascular, en asociación al grado de diferenciación histológica y al tamaño del nódulo mayor, es también un buen predictor de recurrencia y supervivencia. Según la literatura publicada, la invasión microvascular suele afectar al 20% de los tumores de 2 cm (supervivencia media de 87 meses), en un 30-60% de 2-5 cm (supervivencia media de 38-71 meses) y en más de 60-90% de los casos de nódulos mayores de 5 cm (supervivencia media de 8-12 meses)(16). En nuestro estudio un 12,5% de los tumores presentaban invasión vascular.

La mayor complicación a largo plazo de la resección hepática es la recidiva tumoral (60-70% de los casos a los 5 años)(18). En caso de recurrencia el paciente será valorado de nuevo con los criterios de BCLC y tratado de acuerdo a los algoritmos diagnóstico-terapéuticos(16). De los pacientes analizados sufrieron recidiva el 40% durante el seguimiento (pero con un seguimiento medio corto), con un tiempo libre de enfermedad medio de 38,14 ± 5,1 meses y destaca que 4 pacientes fueron rescatados con trasplante hepático

Hoy en día, la selección más refinada de los pacientes candidatos a la resección, la mejora de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados postoperatorios ha permitido optimizar esta técnica, mejorando significativamente los resultados en los últimos años, llegando a unas tasas de supervivencia global a 3 años del 75% y a 5 años del 60%(16) . Nuestros datos hablan de una supervivencia de 87% al año, 77,3% a los 3 años y 58% a los 5 años.

CONCLUSIONES

La resección hepática es la técnica quirúrgica de elección para hepatocarcinoma que asienta tanto en hígado no cirrótico, como hígado cirrótico seleccionado, tratándose de una técnica con intención curativa.

El mayor problema que presenta este tipo de técnica es que no resuelve la patología hepática de base (en los cirróticos) y esto condiciona las altas tasas de recidiva tumoral que se suelen presentar.

Minimizando las complicaciones postoperatorias con una adecuada selección y una depurada técnica quirúrgica (evitando las transfusiones perioperatorias) se consiguen tasas de supervivencia a 5 años alrededor del 60%.

Prácticamente, la mayoría de los datos obtenidos en nuestro estudio, al hacer la comparación con lo publicado en diversos estudios tanto observacionales como de ensayos clínicos, se correlacionan en términos de supervivencia, complicaciones y datos epidemiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16,103 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2014;4:7252.
2. Ulahannan S V., Duffy AG, McNeel TS, Kish JK, Dickie LA, Rahma OE, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014;60(5):1637–44.
3. Mazzanti R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* [Internet]. 2016;6(1):21.
4. Aguirre IB, Fuste LC. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. 2010;49–59.
5. Sun H, Song T. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnostic imaging. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):310–8.
6. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Conferencia de Consenso. *Med Clin*. 2009;132:272–87.
7. Abou-Alfa GK, Marrero J, Renz J, Lencioni R. Hepatocellular Carcinoma Tumor Board: Making Sense of the Technologies CIRRHOSIS AND LIVER DYSFUNCTION. 2015;213–20.
8. Abbasoglu O. Role of liver resection in the management of multinodular hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(20):2237–40.
9. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(9):421.
10. Schlachterman A, Craft WJ, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(28):8478–91.
11. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali M, Bertuzzo F, et al. Hepatocellular carcinoma: Surgical perspectives beyond the Barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7525–33.
12. Xiaobin F, Shuguo Z, Jian Z, Yudong Q, Lijian L, Kuansheng M, et al. Effect of the pringle maneuver on tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection (EPTRH): a randomized , prospective

- , controlled multicenter trial. 2012;
13. Zhou Y, Zhang X, Li B, Sui C, Yang J. Postoperative complications affect early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *BMC Cancer*. *BMC Cancer*; 2015;4–9.
 14. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. 2014;6(10):745–51.
 15. Manuscript A. NIH Public Access. 2015;63(5):844–55.
 16. Guidelines CP. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma q. 2016;(2012):599–641.
 17. Harimoto N, Shirabe K. ScienceDirect Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;199(2):470–7.
 18. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. 2006;(March):1535–47.