



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Oncología en gastroenterología

Hepatocarcinoma

Miguel Ángel Mercado Díaz

Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Hammam y colaboradores¹ (Egipto) analizaron el valor predictivo del ácido ribonucleico (RNA) mensajero del factor de crecimiento vascular endotelial, así como la expresión del RNA mensajero del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma.

En 160 pacientes, a partir de una técnica de hibridación *in situ*, el RNA mensajero se determinó en biopsias hepáticas de 10 casos controles, 50 casos con hepatocarcinoma, 50 casos con virus C sin cirrosis y 50 con virus C con cirrosis. Mediante análisis multivariado demostraron que la isoforma VEGF₁₆ se correlacionó con recurrencia tumoral, así como la mortalidad relacionada con la recurrencia. Otros factores de recurrencia fueron de diferenciación celular, ausencia de cápsula (incompleta), permeabilidad y nódulos satélites. Este grupo concluyó que la expresión de VEGF en el hepatocarcinoma tiene un papel significativo e independiente en la predicción de recurrencia posoperatoria.

Boleslawski y colaboradores² publicaron la experiencia francesa en un periodo de 23 años en trasplante por colangiocarcinoma hiliar o intrahepático. Según este estudio, el trasplante por esta causa es menor de 1% en Europa. Estudiaron a 67 pacientes con carcinoma hiliar y 26 con la forma intrahepática. La mortalidad a 90 días fue de 14.1% (hiliar, 12.5%; intrahepático, 19%); la recurrencia de 60% (promedio, 17 meses) en hilio o peritoneo y la sobrevida de 75% a un año, 38% a tres y 24% a 10. Trece individuos vivos no experimentaron recurrencia a cinco años. El resultado mejoró significativamente con radioquimioterapia y el uso de micofenolato como inmunosupresor. Los especialistas concluyeron que es una buena opción para pacientes seleccionados.

Stoot y colaboradores³ analizaron la transformación de adenomas en hepatocarcinoma luego de señalar de forma inicial que esta transformación está ampliamente difundida, si bien el riesgo real y su mecanismo se desconocen. Tras estudiar amplias bases de datos en las publicaciones (Cochrane, PubMed, entre otras) y encontrar 52 series relevantes y 15 casos, demostraron una frecuencia de transformación de 5.3% y la catenina beta activada mostró también un riesgo elevado de alteración y displasia celular; se observó asimismo que el uso de los anticonceptivos orales acelera el proceso. Otros factores de riesgo son enfermedades por almacenamiento y el consumo de andrógenos y anabólicos. Sólo se registró la transformación maligna en tres casos de tumores menores de 5 cm y propusieron tratar únicamente los tumores mayores.

Chan y colaboradores⁴ estudiaron el efecto de la terapia antiviral en la sobrevida después de hepatectomía en pacientes con carcinoma hepatocelular relacionado con virus B. Estos clínicos señalaron que la función de los antivirales en el tratamiento de la hepatitis B crónica se conoce bien, pero su efecto en la sobrevida después de la resección del HCC se ignora. En el protocolo se estudió a 42 pacientes tratados con lamivudina o entecavir después de hepatectomía y se compararon con 94 individuos que no recibieron el tratamiento. Los grupos fueron equiparables. No hubo diferencia en recurrencia (47.6% vs. 65%) y sobrevida libre de tumor. La sobrevida fue significativamente mejor en el grupo tratado (72.3 vs. 33.2 meses). El análisis multivariado identificó al tratamiento como un factor pronóstico para mejorar la sobrevida y el efecto fue mejor en sujetos sin invasión de la

vena porta. Se concluyó que debe considerarse el tratamiento antiviral en pacientes con HCC relacionado con virus B y en estudios tempranos para inhibir la actividad de la hepatitis en el remanente hepático.

Lee y colaboradores⁵ notificaron la utilización de resección hepática repetida para el hepatocarcinoma con resección previa curativa. Analizaron a 304 pacientes en un periodo de 10 años y 15 de ellos (8%) requirieron resección. Todos los enfermos se encontraban en la clasificación de Child A. El intervalo entre hepatectomías fue de 22.8 meses y no hubo mortalidad operatoria. Las complicaciones de hepatectomías no mostraron diferencias significativas, excepto por duración de la intervención. Luego de un seguimiento promedio de 30 meses, cinco tuvieron una recurrencia intrahepática y otro extrahepática y la supervivencia a cinco años fue de 42%. Los autores señalaron que en pacientes seleccionados, la resección repetida es una buena opción con supervivencia posoperatoria similar a la de la primera operación.

Greco y colaboradores⁶ estudiaron los factores predictivos de morbilidad perioperatoria e insuficiencia hepática posquirúrgica en personas con enfermedad hepática crónica. Valoraron la función hepática con MELD y retención de verde de indocianina (ICG) en 129 pacientes. La mortalidad operatoria fue de 4%. La estancia posoperatoria prolongada (> 10 días) se vinculó con ICG 15 minutos mayor de 15% e INR > 1.2. El índice MELD también fue un buen predictor (> 20 en el tercer día posoperatorio). Concluyeron que la retención elevada de ICG se acompañó de insuficiencia hepática posoperatoria y estancia prolongada, así como MELD elevado.

Dagher y colaboradores⁷ de Francia analizaron la experiencia europea en hepatectomía laparoscópica y señalaron de manera inicial que sólo escasas series han demostrado el beneficio de la resección en el hepatocarcinoma. Analizaron los datos de tres centros europeos. En un periodo de 10 años se practicaron 163 resecciones, con 73.6% de cirrosis. Sólo en 16 casos (9.8%) se efectuó una resección mayor; en 95.1% de los casos se efectuó una "resección laparoscópica total": tiempo de Rx, 180 ± 84 mm; conversión, 9.2%; tamaño tumoral, 3.6 ± 2.6 cm; complicaciones hepáticas en 12% y generales en 10%; estancia hospitalaria, 7 ± 8 días; sobrevida a cinco años, 32%. El estudio muestra que la resección laparoscópica del hepatocarcinoma

es factible en pacientes seleccionados con resultados oncológicos y quirúrgicos adecuados. En centros con experiencia puede considerarse como técnica de elección para casos muy seleccionados.

Cheng y colaboradores⁸ estudiaron la correlación entre la expresión de colágena tipo IV y la vascularidad del hepatocarcinoma. Algunos estudios confirman la relación de la colágena tipo IV y la fibrosis en el carcinoma hepatocelular, pero no entre la colágena tipo IV y la vascularidad. Se solicitó análisis inmunohistoquímico para la colágena tipo IV en muestras de tejido neoplásico y no neoplásico de 100 pacientes tratados con hepatectomía y se determinó la vascularidad (histológica y radiológica). Se analizaron los factores clinicopatológicos, recurrencia tumoral y sobrevida. Los resultados de los microarreglos demostraron que la expresión del gen tipo IV está sobrerregulado en el tejido neoplásico en comparación con el no neoplásico, además de un incremento de la colágena tipo IV correlacionado con la vascularidad. Los pacientes con expresión elevada de colágena tipo IV tuvieron una expectativa de supervivencia más corta. Se ha sugerido que la terapia antiangiogénica en desarrollo debe incluir agentes contra la expresión de la colágena tipo IV.

Hoffmann y colaboradores⁹ analizaron la resistencia a múltiples fármacos de células del hepatocarcinoma, que según algunos estudios recientes tiene la mediación de la tirosina cinasas. La expresión de proteínas inductoras de la resistencia y la activación de la tirosina cinasa son factores pronósticos limitantes en el hepatocarcinoma. Se indujo la multiresistencia farmacológica mediante tratamiento con gemcitabina. Se cuantificaron mediante PCR y *Western Blot* las proteínas inductoras de resistencia (MRP1-3, P glucoproteína) y tirosina cinasas (RAF1, MEK, ERK, MAPK14). Se encontró que la expresión de proteínas inductoras de resistencia a fármacos se indujo por quimioterapia, lo cual incrementó todas las proteínas medidas. El tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa (sorafenib) restaura la quimiosensibilidad. Se concluyó que por primera vez se indujeron estas proteínas en el hepatocarcinoma con quimioterapia. Los datos apoyan la participación de los inhibidores de tirosinasa como una nueva opción para restituir la sensibilidad a quimioterapia de tumores resistentes.

Opocher y colaboradores¹⁰ analizaron los efectos de la radiofrecuencia y resección hepática en personas con cirrosis y carcinoma hepatocelular

(HCC) temprano y muy temprano. Estudiaron una cohorte en forma retrospectiva, tratada con las dos opciones mencionadas. La población fue de 387 pacientes, 326 con HCC muy temprano (21%) y temprano (79%), 64% tratado con radiofrecuencia y 36% con resección. La totalidad del grupo con HCC muy temprano correspondía a la categoría de Child A y 64% al grupo con HCC temprano con categoría de Child A. Clasificación de Barcelona A1: 82% en muy temprano y 48% en temprano; recurrencia, 45% en muy temprano y 56% en temprano; el grupo “muy temprano” tuvo mejor sobrevida a cinco años (57% vs. 35%). Los investigadores concluyeron que el riesgo de recurrencia y sobrevida a cinco años fue similar en pacientes tratados con radiofrecuencia o resección. Se ha sugerido que la resección debe ser la primera línea en el tratamiento de los pacientes cirróticos con hepatocarcinoma muy temprano.

Nota: La información presentada procede del 9th World Congress de la *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, llevado a cabo del 18 al 22 abril del 2010 en Buenos Aires, Argentina.

Referencias

1. Hamman O, Raoof EA, Abeya S, et al. The predictive value of VEGF MRNA and TNF Alpha. MRNA expression in patients with cirrhotic liver disease and HCC [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):PL-02.
2. Boleslawski E, Chevallier C, Castaing D, et al. Liver transplantation for hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the french experience over a 23 years period [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):PL-03.
3. Stoot J, Coelen R, De Jong M, et al. **Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1000 adenoma cases** [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):PA-02.
4. Chan A, Chok H, Yuen W, et al. Impact of antiviral therapy on the survival outcome after hepatectomy for hepatitis B related hepatocellular carcinoma [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):FP-101.
5. Lee KF, Chui B, Wong J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after previous curative resection: Is it worthwhile? [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):FP-102.
6. Greco E, Nanji S, Bromberg I, et al. Predictors of perioperative morbidity and liver dysfunction after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):FP-103.
7. Dagher I, Belli G, Fantini C, et al. **Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience** [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):FP-105.
8. Cheng CH, Yu MC, Chan KM, et al. Correlation between expression of type IV collagen and vascularity in hepatocellular carcinoma [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):MO-11.
9. Hoffmann K, Franz C, Zhi X, et al. Signal transduction by the tyrosine kinase pathway is involved in the development of multidrug resistance in hepatocellular carcinoma [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):MO-18.
10. Opocher E, Barabino M, Costa M, et al. The impact of radiofrequency ablation and liver resection on patients with cirrosis and early and very early hepatocellular carcinoma [abstract]. HPB 2010;12(Suppl 1):MO-19.