

**RESECCIÓN HEPÁTICA POR HEPATOCARCINOMA: ESTUDIO
COMPARATIVO ENTRE PACIENTES DE EDAD AVANZADA Y
EDAD JOVEN**

Master Oficial de Cirugía Oncológica

Departamento de Cirugía / UAB

Autor: Dr. Adrián Murillo Zolezzi

Tutor: Dr. José Antonio González López

Director: Prof. Vicenç Artigas Raventós

Profesor Titular Departamento de Cirugía

ÍNDICE:

Introducción

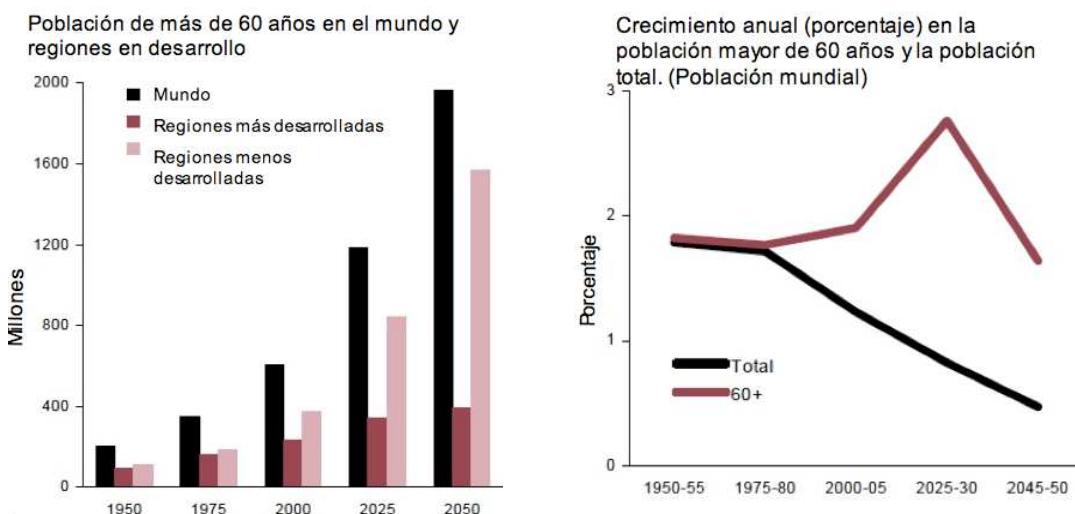
El envejecimiento de la población	3
El hepatocarcinoma	7
Cirugía en el anciano	19
Objetivo	20
Material y método	21
Resultados	25
Limitaciones del estudio	40
Discusión	
Variables pre operatorias	41
Variables peri operatorias	42
Resultados oncológicos por grupos de edad	44
Conclusiones	47
Bibliografía	48

Introducción

El envejecimiento de la población

Uno de los eventos demográficos actuales más importantes es el envejecimiento de la población. Este término “envejecimiento de la población” significa que el porcentaje de individuos de mayor edad va en aumento en relación a los otros segmentos, evento que es fácil de observar en las pirámides poblacionales. El envejecimiento de la población es una tendencia global (figura 1 y 2)[1], y de ello derivan una serie de consecuencias sociales, políticas, económicas y de salud.

Figura 1 y 2



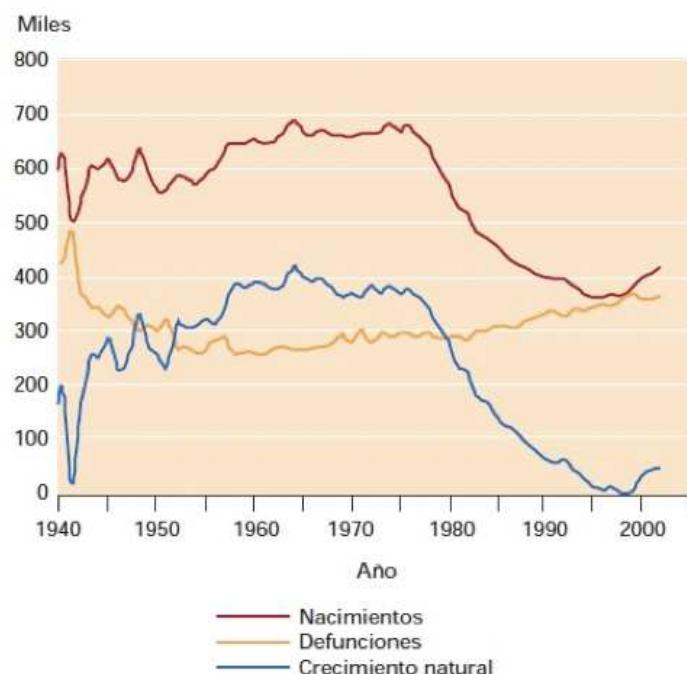
www.un.org

En España, éste fenómeno es evidente, según el Instituto Nacional de Estadística de España, la esperanza de vida en el 2010 es de 78.37 y 84.59 años para el sexo masculino y femenino respectivamente. El crecimiento natural de la población de España ha disminuido dramáticamente en los últimos 20 años, lo que conlleva a que la proporción de la población mayor aumente en relación a la población menor (figura 3). Los efectos de esta tendencia se pueden ver en la pirámide poblacional en la figura 4,

donde se observa el cambio de la conformación entre 1991 y el 2001. Existe una migración en una franja ancha de la población hacia el grupo de edad entre 30 y 40 años, así como una disminución del sector de la población entre los 0 y los 30 años de edad. En el 2006 el 16.7% de la población de España era mayor de 64 años. Se espera que en los siguientes 40 años esta cifra se duplique y este segmento de la población representará el 30% de la población. [2]

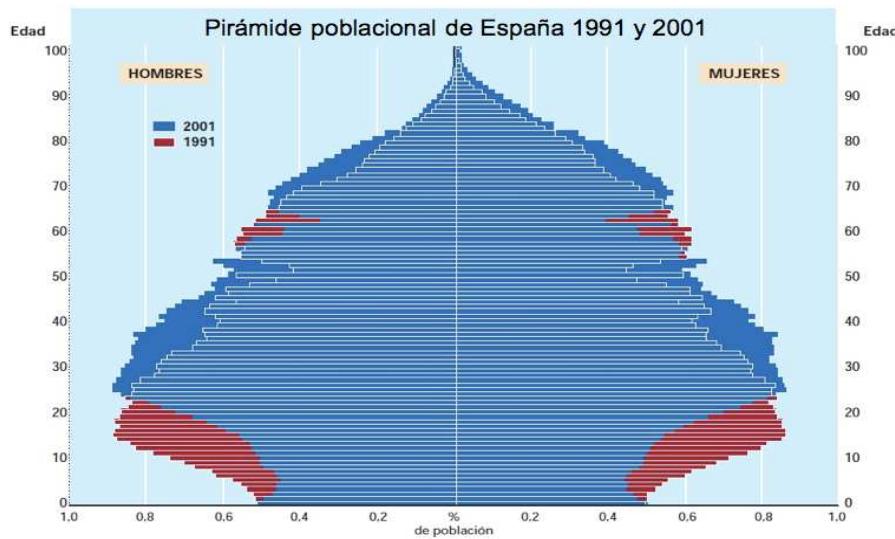
Figura 3

España nacimientos, defunciones y crecimiento natural



www.ine.es

Figura 4



www.ine.es

Como se mencionó previamente, una de las múltiples consecuencias de este fenómeno recae en la salud. La expansión de este segmento de la población se acompaña de un aumento de las enfermedades que tienen una alta prevalencia en la vejez, entre ellas el cáncer. Aproximadamente el 60% de todos los cánceres se diagnostican en el segmento de la población mayor de 65 años. [3,4] Su incidencia ajustada por edad es de 208/100 000 en la población menor de 65 comparado con 2151/100 000 en la población mayor de 65 años, esto es 10 veces mayor.

Como este fenómeno es relativamente reciente, aun se desconoce el tratamiento óptimo en estos pacientes. La participación o inclusión de la población de edades más avanzadas en pruebas clínicas es escasa. [5,6] Así mismo los pacientes mayores generalmente son sometidos a cirugía con intento curativo con menos frecuencia que en otros grupos de edad. [7, 8, 9] Se ha visto que en ciertos tipos de neoplasias (p. Ej. colon, mama, recto en estadios iniciales) el porcentaje de pacientes ancianos que reciben tratamiento quirúrgico es similar al porcentaje de pacientes jóvenes que lo

reciben. Sin embargo este no es el caso con las neoplasias de estómago, páncreas, pulmón e hígado donde el porcentaje de pacientes tratados quirúrgicamente disminuye con la edad. [10] Aun se desconoce si esto es consecuencia de sesgos y prejuicios que hacen que el paciente no sea sometido a un tratamiento quirúrgico o si es el producto del propio estado del paciente mayor y sus limitaciones (comorbilidades médicas, elección propia) [11]

La literatura en relación al tratamiento quirúrgico del paciente mayor ha ido en aumento. Existen múltiples estudios que avalan la posibilidad de realizar cirugía mayor en el paciente anciano con excelentes resultados. [12] Lo que se ha demostrado es que la edad es un factor de riesgo independiente asociado a un peor resultado postoperatorio (a corto plazo), sin embargo no es un factor “per se” prohibitivo o excluyente para indicar una cirugía siendo además comparable a otros factores de riesgo preoperatorios. [12]

El Hepatocarcinoma (HCC)

Epidemiología

El HCC es el 7to tumor más frecuente en el mundo, y ocupa el tercer lugar como causa de muerte relacionada al cáncer. [13] Se estima que en el 2008 a nivel mundial hubo 748 000 casos nuevos de cáncer hepático y 696 000 muertes ocasionadas por él. La incidencia anual de HCC en personas con cirrosis aproximadamente es del 2 – 6 %. [14, 15] Más del 80% de estos tumores se diagnostican en Asia y África, principalmente en relación al virus de la hepatitis B crónica. En Europa y los Estados Unidos la incidencia es relativamente baja (3 – 12 / 100 000), [16] y hasta 2/3 partes de ellos ocurren en relación al virus de la hepatitis C (VHC). [13]

La adquisición del VHC en la población occidental durante su adolescencia o edad adulta (principalmente cuando no existían pruebas serológicas para su detección) es la causa de un aumento en la incidencia del HCC. [13] Una vez adquirida la enfermedad transcurren aproximadamente entre 20 – 40 años hasta que se desarrolla un HCC, [17] lo que explica porque la incidencia ha ido en aumento en la población mayor. [18]

Otros factores de riesgo descritos asociados al desarrollo del HCC son la cirrosis alcohólica, la cirrosis relacionada a la esteato hepatitis, la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis genética, la hepatitis auto inmune y la deficiencia de alfa 1 antitripsina. [13]

Presentación clínica

El paciente con HCC generalmente no presenta sintomatología agregada a la originada por su problema hepático de base al menos que su enfermedad esté en etapas avanzadas. Las manifestaciones clínicas en la enfermedad avanzada incluyen dolor

abdominal, perdida de peso, dolor torácico de tipo pleurítico en relación a una masa subcapsular y/o dolor óseo por metástasis. [13]

Puede haber un deterioro en la función hepática manifestándose como un aumento de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado de várices esofágicas, ictericia y/o encefalopatía hepática. [13]

El paciente con manifestaciones clínicas de enfermedad tiene un pronóstico pobre, con una sobrevida media de 1 – 8 meses y una supervivencia a 5 años de 3%. [19,20] Debido a que la presentación clínica generalmente está asociada a enfermedad avanzada y mal pronóstico es que en la mayoría de centros especializados se ha optado por implementar programas de vigilancia y seguimiento en pacientes de alto riesgo (tabla 1) favoreciendo la detección temprana de la enfermedad y su pronóstico.

La detección temprana del HCC se basa en el uso de ecografía abdominal (Eco-abd) y alfa-fetoproteína (AFP) seriada (cada 6-12 meses). Con ello se ha logrado un diagnóstico más precoz del HCC y una consecuente reducción de un 37% en su mortalidad. [21] Por si solos la sensibilidad para la detección del HCC de la AFP es de 60% (utilizando 20 ng/mL como cohorte) [22,23,24] y la de la Eco-abd de 58-78% (especificidad de 90%), [14] siendo relativamente baja. Por tal motivo habitualmente se utilizan ambos estudios de manera combinada mejorando la capacidad de detección de ésta enfermedad.[25]

Tabla 1. Pacientes de alto riesgo en quien se debe realizar tamizaje para HCC.

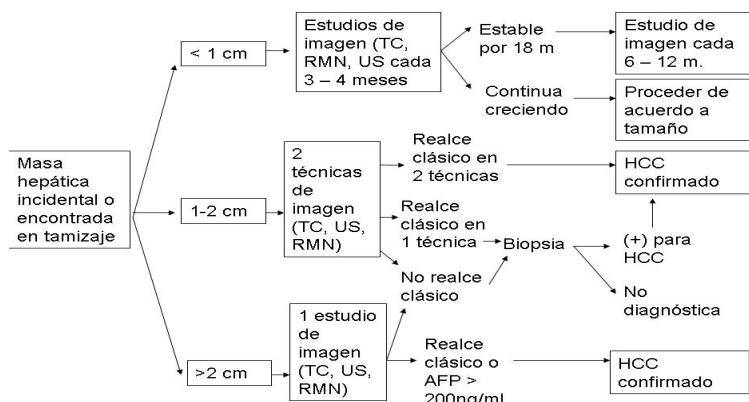
Cirrosis
<ul style="list-style-type: none">• Hepatitis B o C• Alcohol• Hemocromatosis genética• Hepatitis auto inmune• Esteatohepatitis no alcohólica• Cirrosis biliar primaria• Deficiencia de alfa 1 antitripsina
Sin cirrosis
<ul style="list-style-type: none">• Portadores de hepatitis B

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers V.2.2010 [25]

Diagnóstico

En el paciente bajo seguimiento existen dos posibles resultados que puedan hacer sospechar de un HCC. El primero es la elevación de la AFP. En este caso, lo que procede es realizar un Eco-abd. Si no se detecta la masa por Eco-abd se ha de realizar estudios de imagen complementarios como la Tomografía Computada (TC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Si no se detecta una lesión con estos estudios, se ha de seguir al paciente cada 3 meses con AFP y estudios de imagen. [25] La otra posibilidad es la detección de un nódulo por Eco-abd. En la figura 5 mostramos el algoritmo sugerido por la NCCN para establecer el diagnóstico de HCC en dicha situación.

Figura 5: Algoritmo de diagnóstico para el HCC



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers V.2.2010 [25]

Clasificación del HCC

La clasificación del HCC es importante ya que permite dirigir las terapias más apropiadas a los pacientes en distintas fases de su enfermedad. Así mismo permite la comparación de cohortes. Es posible clasificar el paciente según criterios clínicos o resultados de anatomía patológica.

De los sistemas más comúnmente utilizados esta el propuesto por el comité americano del cáncer sistema tumor-linfadenopatía-metástasis (AJCC-TNM)[26] (Tabla 2). Sin embargo, para que el paciente sea estratificado ha de haber sido intervenido quirúrgicamente, esto excluye los pacientes con HCC que no son candidatos a intervención.

Tabla 2: Clasificación de la AJCC-TNM para HCC

Tumor primario	<p>Tx: No valorable</p> <p>T0: Sin evidencia de tumor</p> <p>T1: Tumor solitario sin invasión vascular</p> <p>T2: Tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores ninguno >5 cm</p> <p>T3: Múltiples tumores mayores de 5 cm o tumor que involucra una rama portal o una vena hepática.</p> <p>T4: Tumor (es) con invasión directa de órganos adyacentes (sin contar vesícula) con o ruptura del peritoneo visceral.</p>
Ganglios linfáticos Regionales	<p>NX: No valorable</p> <p>N0: Sin metástasis linfática regional</p> <p>N1: Con metástasis linfática regional</p>
Metástasis	<p>MX: No valorable</p> <p>M0: Sin metástasis distante</p> <p>M1: Con metástasis distante</p>
Estadiaje	<p>Etapa I: T1; N0; M0</p> <p>Etapa II: T2; N0; M0</p> <p>Etapa IIIA: T3; N0; M0</p> <p>Etapa IIIB: T4; N0; M0</p> <p>Etapa IIIC: Cualquier T; N1; M0</p> <p>Etapa IV: Cualquier T; Cualquier N; M1</p>

AJCC-TNM [26]

Existen varias clasificaciones que se basan en hallazgos clínicos (tabla 3 y 4) dentro de estos, el que se ha visto tienen mayor utilidad y más capacidad para ofrecer información pronostica de los pacientes es el sistema implementado por el Clínic de Barcelona del Cáncer de Hígado (BCLC) [27]. Este sistema, a diferencia de los otros estratifica a los pacientes por su estado funcional y según las alternativas de tratamiento (figura 6).

Tabla 3: Sistemas de clasificación del HCC: Clasificación Del programa Italiano del Cáncer (CLIP)

Puntuación	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfología tumoral	Uninodular y extensión < o = 50%	Multinodular y extensión , < o = 50%	Masivo o extensión > 50%
AFP	<400ng/dL	< o = 400ng/dL	
Trombosis portal	No	Si	

Etapa temprana (0 puntos), etapa intermedia (1-3 puntos), etapa avanzada (4-6 puntos)

Kelsen David P. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology, Chapter 32 Hepatocellular Cancer: Anatomy and staging. [28]

Tabla 4: Sistemas de clasificación del HCC: Clasificación de Cáncer de Hígado y definición del TNM por el grupo de estudio de Cáncer de Hígado de Japón (LCSGJ)

Factores: Tumor solitario; Tamaño tumoral <2cm; ausencia de invasión vascular (vena portal, vena hepática, ducto biliar).

Etapa T	Número de Factores
T1	Cumple 3 factores
T2	Cumple 2 factores
T3	Cumple 1 factor
T4	No cumple ningún factor

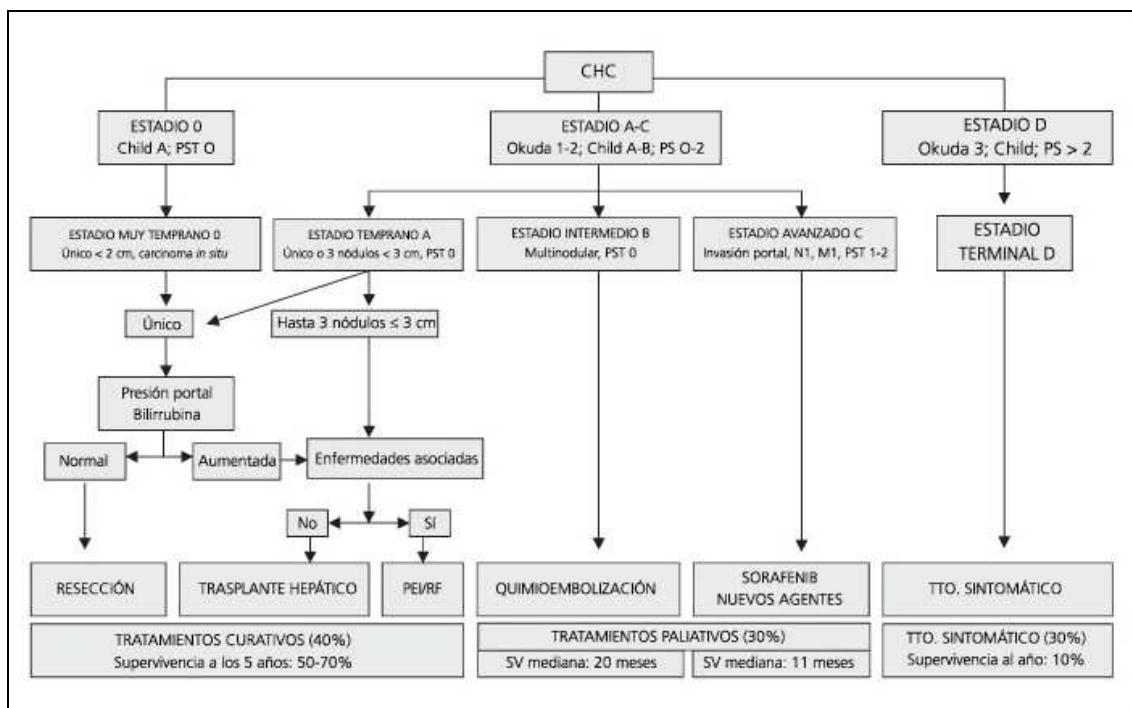
Etapa LCSGJ TNM	Clasificación
Etapa I	T1N0M0
Etapa II	T2N0M0
Etapa III	T3N0M0
Etapa IV A	T3N0M0 o cualquier TN1M0
Etapa IV B	Cualquier T, cualquier N, M1

Puntuación	0	1	2	3
LCSGJ TNM	I	II	III	IV
Clasificación de Child-Pugh	A	B	C	

Puntuación final obtenida de sumar LCSGJ-TNM + Clasificación Child-Pugh.

Kelsen David P. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology, Chapter 32 Hepatocellular Cancer: Anatomy and staging. [28]

Figura 6: Clasificación de la BCLC para el Cáncer de Hígado



Forner A. Diagnóstico precoz del cáncer primario de hígado: imagen *versus* genética [29]

Llovet JM, et al. The Barcelona Approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma [30]

Tratamiento

El tratamiento del HCC conlleva un esfuerzo multidisciplinario donde se han de involucrar cirujanos, oncólogos médicos, radiólogos intervencionistas, hepatólogos para mejorar el pronóstico del paciente. Existen distintas alternativas terapéuticas: resección, trasplante hepático orto-tópico (THO), radiofrecuencia (RF), inyección de etanol percutánea (PEI), quimoembolización, tratamiento médico. La opción de tratamiento se realiza tomando en cuenta el estado funcional del paciente, el estado funcional del hígado del paciente, las características por imagen del tumor y la edad.

El THO es el tratamiento ideal para el paciente con un hígado cirrótico y HCC. Esto se debe a que se elimina tanto el hígado cirrótico como el cáncer. [31] Sin

embargo, esta técnica está limitada por la escasa disponibilidad de donantes. Para poder considerar un paciente con HCC para un THO debe tener un grado de insuficiencia hepática elevado (Chile-Pugh B o C), sin enfermedad metastásica o extrahepática y debe cumplir con los criterios de Milán: 1 tumor menor de 5 cm de diámetro o 2 – 3 tumores con el de mayor diámetro menor a 3 cm. Siguiendo estos criterios, la supervivencia global (SG) a 4 años es de 75% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 83%. [32]

Si bien la edad no está dentro de los criterios de Milán, se considera que el paciente de edad avanzada (>65 años) tiene un elevado riesgo para dicha cirugía por lo que constituye una contraindicación relativa para ella. [33]

En los pacientes con disfunción hepática Chile-Pugh A y algunos pacientes Chile-Pugh B en quienes se determina resecabilidad de la enfermedad (sin enfermedad extrahepática), con un volumen hepático residual funcional adecuado se realiza como primer alternativa terapéutica la resección hepática y en caso de recidiva se puede recurrir a el THO o la re-resección. [34,35] La desventaja de la resección hepática es que no trata el hígado crónicamente enfermo lo que confiere un mayor riesgo de desarrollar un nuevo HCC. Por tal motivo el pronóstico de los pacientes tratados mediante resección no es completamente satisfactorio; su SG a 3 y 5 años es de 38 - 65% y 33 - 44% respectivamente [36] y la recurrencia a 5 años se ha reportado desde un 40 hasta un 100%, [27,37] lo que representa la causa de muerte más común.

Los resultados de la resección en el HCC en pacientes con hígado sano conlleva un mejor pronóstico que el de pacientes con hígados cirróticos, con una SG a 5 años cercana al 50%. Así mismo, se estipula que la SLE a 3 y 5 años es de 58 y 45.6% respectivamente. Factores que predicen un peor pronóstico son la presencia de

enfermedad multicéntrica, tumoración grande, invasión vascular y margen positivo. [38, 39]

Es importante notar que el tamaño tumoral por si solo no es un criterio de exclusión para la resección, esto a diferencia de lo propuesto por la clasificación del BCLC donde se considera para resección únicamente los pacientes con tumores pequeños clasificados como enfermedad muy temprana como candidatos a esta alternativa terapéutica. Existen evidencias, especialmente proveniente de estudios asiáticos, que justifican las resecciones en tumores grandes siempre y cuando sean técnicamente factibles y quede un remanente hepático funcional adecuado. [40]

Existe un grupo de alternativas terapéuticas dirigidas al tratamiento del HCC cuando el paciente no es candidato al tratamiento con resección hepática o THO. Esto puede ocurrir por un volumen hepático residual insuficiente, por enfermedad extrahepática o por comorbilidades médicas. Entre este grupo de alternativas se encuentran las técnicas de ablación tumoral mediante la RF, la PEI, la crioterapia, la aplicación de microondas, la quimoembolización arterial trans-catéter (TACE) y la radioterapia (conformacional o mediante micro esferas).

Las técnicas de ablación tumoral percutánea se ofrecen a aquellos pacientes que no son candidatos a THO o resección. Las técnicas más comúnmente empleadas son la PEI y la RF, otras menos empleadas son el uso de microondas y la crioterapia.

La PEI consiste en la inyección de etanol absoluto en la lesión hepática bajo guía ultrasonográfica. Es un procedimiento seguro, barato y tiene una respuesta tumoral completa de 80% en tumores <3cm. [41] Ofrece una sobrevida a 5 años del 50%. La desventaja fundamental de la PEI es su baja eficacia en el tratamiento de tumores > 3 cm, la limitada difusión del etanol en tumoraciones con septos y la necesidad de emplear múltiples sesiones para lograr la necrosis tumoral.

Otra alternativa para pacientes no candidatos a cirugía con tumores pequeños es la RF. Su efecto es producido por una corriente eléctrica de alta frecuencia (460-500 kHz) que se transmite al tejido a través de un electrodo, produciendo calor y necrosis coagulativa. [42] Logra mejores resultados en comparación con los obtenidos con PEI [43] y no requiere de múltiples sesiones. Sus desventajas son un costo más elevado y un mayor número de complicaciones (8.9%) comparado con PEI. [27] La aplicación de la RF se puede realizar por vía percutánea, laparoscópica o en cirugía convencional.

La técnica TACE explota la doble irrigación del hígado y la irrigación preferencial de los tumores hepáticos a través de la arteria hepática. La técnica conlleva la administración de un agente quimo terapéutico intra arterial seguido de una embolización con el objetivo de conseguir una disminución del flujo vascular tumoral, producir la isquemia tumoral y lograr un aumento de la concentración del fármaco en el tumor con una reducción de la toxicidad sistémica.

Generalmente en la técnica TACE se utiliza agentes quimoterapéuticos como la doxorubicina, el cisplatino o la mitomicina conjuntamente con el Lipiodol, este último actúa como un agente transportador de éstos fármacos. El hepatotropismo del Lipiodol es particularmente un tropismo tumoral donde tiene un efecto oclusivo microvascular y es retenido por el tumor. Para producir la embolización se pueden utilizar agentes temporales como microesferas, esponjas de colágena y gelatina (gelfoam) o métodos permanentes con alcohol polivinílico.

Los resultados con TACE en el tratamiento del HCC varían según el estadio y TNM del HCC. Según Takayasu y cols la SG media fue de 34 meses. La SG a 5 años para etapas I, II, III y IV fue de 47%, 32%, 20% y 10% respectivamente. [44]

Como la RF y la PEI, la TACE también está limitada debido al tamaño tumoral siendo mejor los resultados en lesiones pequeñas. Se puede combinar la TACE con

otra terapia destructora como la RF con lo que se ha visto una mejoría en la SG en comparación con el uso independiente de cada una de las dos. La SG media obtenida con esta combinación terapéutica es de 37 meses, esto en comparación con 22 meses para RF y 24 meses para TACE. [45]

La radioterapia es un método con un papel limitado en el manejo del HCC, esto es debido a la radio sensibilidad del tejido hepático. La exposición hepática a más de 40 Gy puede promover enfermedad hepática inducida por radiación. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de ascitis, hepatomegalia anictérica, y elevación de enzimas hepáticas. [46] La forma de limitar la toxicidad hepática y, a la vez llevar una dosis radioactiva alta al tumor es con el uso de micro esferas radiactivas de yttrium +90. Estas se administran mediante un catéter intra-arterial en los vasos que suministran el tumor de manera similar a la TACE. De esta manera se logra un tratamiento selectivo del tumor. Hasta la actualidad los resultados obtenidos con ésta técnica son similares a la TACE en el tratamiento de pacientes con HCC no resecable, no metastático.[47]

Cirugía en el anciano

En la actualidad existe una clara evidencia de que la resección hepática constituye una opción terapéutica apropiada para el paciente mayor con HCC que no cumple con los criterios para THO, y de que sus resultados a corto y largo plazo son similares a los observados en la población más joven (tabla 5). Sin embargo, la experiencia aun es limitada y en su mayor parte basada en pacientes orientales. [48,49,50,51,52]

Tabla 5: Resultados reportados en la literatura de la resección del HCC en la población mayor.

Autor	Complicaciones		Sobrevida libre de enfermedad (SLE)		Supervivencia global (SG)		P
	< 70	> o = 70	< 70	> o = 70	< 70	> o = 70	
Kaibori M., et al. [48]	19%	18%	5 años 22.5%	5 años 21.5%	5 años 57.3	5 años 54.6%	SLE P=0.1856 SG P=0.7940
Huang J., et al. [49]			5 años 36.2%	5 años 47.0%	5 años 31.4%	5 años 43.2%	SLE P=0.157 SG P=0.040
Zhou L., et al. [50]			5 años 15.9%	5 años 29.7%	5 años 38.6%	5 años 50.1%	SLE P=0.288 SG P=0.378
Hanazaki K., et al. [51]	23.3%	28.2%	5 años 24.2%	5 años 16.5%	5 años 40.0%	5 años 42.2%	SLE P=0.66 SG P=0.95

Objetivo

Principal

Determinar si la resección hepática por el HCC en pacientes de más de 70 años tiene resultados similares a corto y largo plazo en comparación a los de la población más joven (<70 años).

1. Valorando si existe morbimortalidad peri-operatoria similar
2. Valorando los resultados oncológicos (SLE y SG)

Secundario

Determinar que factores conllevan un mal pronóstico (recidiva más temprana y/o sobrevida más corta).

Material y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo casos-control de los pacientes con diagnóstico de HCC a los que se les practicó una resección hepática con intención curativa entre enero del 2000 y enero del 2011 en el Hospital Universitario de la Santa Creu y Sant Pau. La indicación de resecabilidad pre-operatoria se realizó previa valoración caso a caso por un grupo especializado de nuestro centro especializado en tumores hepáticos formado por radioterapeutas, cirujanos hepatobiliopancreáticos, médicos oncólogos, médicos digestólogos y radiólogos intervencionistas. Se tuvo en cuenta la edad del paciente y su estado funcional, así como los hallazgos obtenidos de estudios Eco-abd, la TC y/o en la RMN. El estado funcional del hígado se valoró mediante la escala de Child-Pugh.

Los pacientes con HCC que cumplían con los criterios de Milán, Chile-Pugh B o C se canalizaron a una lista de espera de trasplante hepático. Los pacientes que no se consideraron candidatos para trasplante y que cumplieron con los siguientes criterios fueron tratados quirúrgicamente con resección hepática: Chile Pugh A, con gradiente de presión portal normal – levemente aumentada juzgada por cateterismo de la vena porta ($<10\text{mmHg}$) o de manera indirecta por TC y laboratorio (ausencia de varices esofágicas, sin esplenomegalia, con recuento de plaquetas mayor a 100 000), tumor solitario o múltiple con al menos 2 segmentos libres de enfermedad (siguiendo los parámetros indicados por el protocolo institucional del centro). [53]

Se excluyeron pacientes Chile-Pugh B o C, pacientes con enfermedad extrahepática y pacientes que presentaban invasión de vía biliar o estructuras vasculares no compatibles con la resección.

Se dividió la población en dos grupos, el grupo A (grupo control) que incluía a los pacientes menores de 70 años, y el grupo B (casos) formado por los pacientes con 70 años de edad o más cumplidos al el momento de la intervención.

Se valoraron las siguientes variables pre operatorias: edad, sexo, serología hepatitis B o hepatitis C, función hepática (Child-Pugh), niveles de AFP, gradiente de presión de la vena porta (o ausencia de hipertensión portal por criterios de imagen y laboratorio relacionados), tratamiento previo la intervención quirúrgica, clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y co-morbilidades (diabetes mellitus, cardiomiopatía isquémica, hipertensión arterial y/o dislipidemia).

La planificación quirúrgica se realizó tomando como base las resecciones anatómicas del hígado y considerando el remanente hepático funcional. Se utilizó la descripción de Brisbane del 2000 para clasificar los tipos de resección realizados (ver figuras 7 y 8): Hepatectomía derecha o izquierda la resección de los segmentos (sg) 5-8 (+ - sg 1) y sg 2 – 4 (+ - sg 1) respectivamente. Seccionectomía derecha anterior sg 5 y 8; derecha posterior sg 6 y 7; medial izquierda sg 4 y lateral izquierda sg 2 y 3. Triseccionectomia derecha o izquierda la resección de segmentos 4 -8 o 2-5 y 8 respectivamente. Segmentectomía cualquier resección de un solo segmento y bisegmentomía la resección de 2 segmentos continuos (por ejemplo sg 5 y 6). [54] Se realizaba muestreo ganglionar de ligamento hepatoduodenal si se identificaba, durante la cirugía, un ganglio linfático sospechoso.

En el post operatorio inmediato se incluyeron para su valoración las complicaciones post operatorias y días de estancia hospitalaria. Se documentó los hallazgos histopatológicos postoperatorios según los datos aportados en los informes de patología (tamaño del tumor, margen de resección, presencia de cirrosis, presencia de tumor multicéntrico, invasión vascular). Se calculó el seguimiento empezando desde el

día de la cirugía (en meses), hasta la fecha de la última consulta. En caso de perdida de seguimiento se intentó contactar con el paciente o su familia al número telefónico aportado en el registro hospitalario. Se documentó la presencia de recidiva (por estudio de imagen) y la fecha, así como el tratamiento que se le dio a la misma. Ningún paciente recibió terapia adyuvante post operatoria antes de la detección de la recidiva. Definimos como complicación post operatoria aquella que mereció que el paciente fuera trasladado a terapia intensiva, o que requiriera intervención de algún tipo (p. Ej: colocación de catéter para drenaje de absceso, re-intervención en quirófano.)

Se selecciono como edad de corte los 70 años ya que es la que se ha utilizado consistentemente para definir al paciente anciano en relación al HCC. [37,48,49,50,52] El valor de AFP de cohorte de 200 ng/ml lo utilizamos ya que es el valor establecido por la guía de la NCCN en relación a tumores >2cm y la decisión de manejo quirúrgico. [24]

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS utilizando la prueba de Fisher para variables categóricas; en variables continuas la T de student, y para el cálculo la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) se utilizó el método de Kaplan-Meier y prueba Log-rank. Se tomo como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Figura 7 y 8: Terminología de Brisbane para resecciones hepáticas

TERMINOLOGÍA DE BRISBANE 2000. ANATOMÍA Y RESECCIONES HEPÁTICAS				Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Término anatómico				División de segundo orden (continuación)			
División de primer orden							
Hígado derecho o Hemihígado derecho	5-8 (\pm 1)	Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha (indicar \pm segmento 1)		Sección medial izquierda	4	Secciónectomía medial izquierda o Resección segmento 4 o Segmentectomía 4	
Hígado izquierdo o Hemihígado izquierdo	2-4 (\pm 1)	Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda (indicar \pm segmento 1)		Sección lateral izquierda	2,3	Secciónectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía 2,3	
<i>Límites: el límite de la división de primer orden que separa los dos hemihígados es un plano que va de la fosa vesicular a la vena cava inferior (plano medio del hígado)</i>							
División de segundo orden				Otras resecciones hepáticas "seccionales"			
Sección anterior derecha	5,8	Secciónectomía anterior derecha		4-8 (\pm segmento 1)	4-8 (\pm segmento 1)	Trisecciónectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemihepatectomía derecha extendida (indicar \pm segmento 1)	
Sección posterior derecha	6,7	Secciónectomía posterior derecha		2,3,4,5,8 (\pm segmento 1)	2,3,4,5,8 (\pm segmento 1)	Trisecciónectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemihepatectomía izquierda extendida (indicar \pm segmento 1)	

Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema	Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
División de tercer orden							
Segmentos 1-9	Cualquiera de 1 a 9	Segmentectomía (p. ej. segmentectomía 6)		Sector medial izquierdo	3,4	Sectorectomía medial izquierda o	
2 segmentos contiguos	Cualquiera 2 en continuidad	Bisegmentectomía (p. ej. bisegmentectomía 5, 6)		Sector paramediano izquierdo		Sectorectomía paramediana izquierda o Bisectorectomía 3,4	
<i>Para mayor claridad no se muestran los segmentos 1 y 9. También es aceptable referirse a CUALQUIER resección por sus segmentos de tercer orden: la hepatectomía derecha se puede llamar también resección segmento 5-8</i>							
Addendum. División alternativa de segundo orden (división de segundo orden basada en la vena porta) (continuación)							
Sector anterior derecho o Sector paramediano derecho	5,8	Sectorectomía anterior derecha o Sectorectomía paramediana derecha		Sector lateral izquierdo	3,4	Sectorectomía lateral izquierda o	
Sector posterior derecho o Sector lateral derecho	6,7	Sectorectomía posterior derecha o Sectorectomía lateral derecha		Sector posterior izquierdo		Sectorectomía posterior izquierda o Segmentectomía 2	

Resultados

Se incluyeron 38 pacientes consecutivos sometidos a una resección hepática por HCC con intento curativo. De estos, se excluyeron dos pacientes en los que se realizó una re-intervención por recidiva de HCC. La edad media de todos los pacientes fue de 67.5 años, de estos 14 pacientes tenían < de 70 años y constituyeron el grupo A y 22 > o = a 70 y formaron el grupo B.

Todos los pacientes fueron clasificados como Child-Pugh A. La etiología de la lesión hepática fue la siguiente: en 18 pacientes (50%) serología compatible con hepatitis C, en 3 (8.3%) serología positiva para hepatitis B, en 6 (16.7%) hepatopatía alcohólica, en 7 (19.4%) se documentó por medio de estudio histopatológico una hepatopatía crónica con serología para hepatitis B y C negativas y sin antecedentes de alcoholismo, y en 2 (5.5%) no había datos histopatológicos de hepatopatía crónica (ambos < 70). En la tabla 6 dividimos estos hallazgos según el grupo de edad y describimos el resto de las de las variables pre-operatorias.

Tal como se ha descrito previamente, todas las cirugías se realizaron con intención curativa. Los procedimientos que se realizaron, así como los resultados post operatorios se detallan en la tabla 7.

Tabla 6: Variables pre operatorias por grupo

Factor preoperatorio	Grupo A (n=14)	Grupo B (n=22)	Valor P
Sexo			1.00
Masc	12 (86%)	18 (82%)	
Fem	2 (14%)	4 (18%)	
Edad promedio (años)	56.6 + - 13.4	75.86 + - 2.9	<0.001
Enfermedad hepática ¹			0.1444
- Hepatitis B	1 (7.1%)	2 (9.1%)	
- Hepatitis C	3 (21.4%)	15 (68.1%)	
- Hepatopatía alcohólica	4 (28.6%)	2 (9.1%)	
- Hepatopatía crónica de origen desconocido	4 (28.6%)	3 (13.6%)	
- Sin hepatopatía	2 (14.2%)	0	
Comorbilidades:			0.0858
Sin comorbilidades	10 (71.4%)	8 (36.4)	
1 o > comorbilidades	4 (28.6%)	14 (63.6%)	
ASA			
II	8 (57.1%)	8 (36.4%)	
III	5 (35.7%)	13 (59.1%)	
IV	1 (7.1%)	1 (4.5%)	
AFP ²			0.6818
< 200 ng/ml	11	16	
> o = 200 ng/ml	2	5	
Bilirrubina total (μmol/L)	14.14 + - 6.13	14.14 + - 5.29	0.9973
Albúmina (g/L)	40.85 + - 6.66	41.98 + - 4.09	0.5304
INR	1.09 + - 0.11	1.07 + - 0.09	0.5737

1 Se calculo el valor P tomando como grupo pacientes con hepatopatía crónica (hepatitis B, Hepatitis C, hepatopatía alcohólica y hepatopatía sin diagnóstico) vs. pacientes sin hepatopatía.

2 En 1 paciente del grupo <70 y 1 > o = 70 no se documentó

Tabla 7: Procedimiento quirúrgico y variables post operatorias

Variable	Grupo A (n = 14)	Grupo B (n = 22)	Valor P
Tipo de procedimiento ¹			0,4715
-Trisecciónectomía	0	1	
-Hepatectomía izq y der	4	4	
-Bisegmentectomía	4	6	
-Segmentectomía	4	9	
-Otras	2	2	
Tiempo quirúrgico (min)	201 + - 55	193 + - 56	0,6961
Sangrado (ml)	754 + - 748	775 + - 849	0,9455
Clampaje			0,1111
-Si	6	3	
-No	8	19	
Tumor único	11 (78.6%)	15 (68.1%)	0,7062
Tumor multicéntrico	3 (21.4%)	7 (31.9%)	
Tamaño del tumor (cm)	4.70 + - 2.98	3.79 + - 2.40	0,4081
Complicaciones post operatorias			0,4413
-Si	2 (14.3%)	6 (27.3%)	
-No	12 (85.7%)	16 (73.7%)	
Estancia intra hospitalaria (días)	10.42 + - 4.5	14.5 + - 11.86	0,2318
Mortalidad postoperatoria			0,5111
-Si	0	2 (9.1%)	
-No	14 (100%)	20 (90.9%)	
Recidiva (si/no)	8/6	11/11	0,7419
Tratamiento de recidiva ²			0,1444
-PEI	4	9	
-RF	2	2	
-Resección	2	0	

1 Se calculo el valor P tomando el criterio de cirugía hepática menor (<3 segmentos hepáticos) vs. mayor (> o = 3 segmentos hepáticos).

2 Para el cálculo de la P se consideró terapias locales ablativas (PEI y RF) vs. resección

En relación a las complicaciones que requirieron algún tipo de intervención, en el grupo A tuvimos: 1 fistula biliar que requirió tratamiento con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colocación de endoprótesis; un paciente tuvo un neumotórax derecho que requirió colocación de pleurovack y traslado del paciente a terapia intensiva para observación.

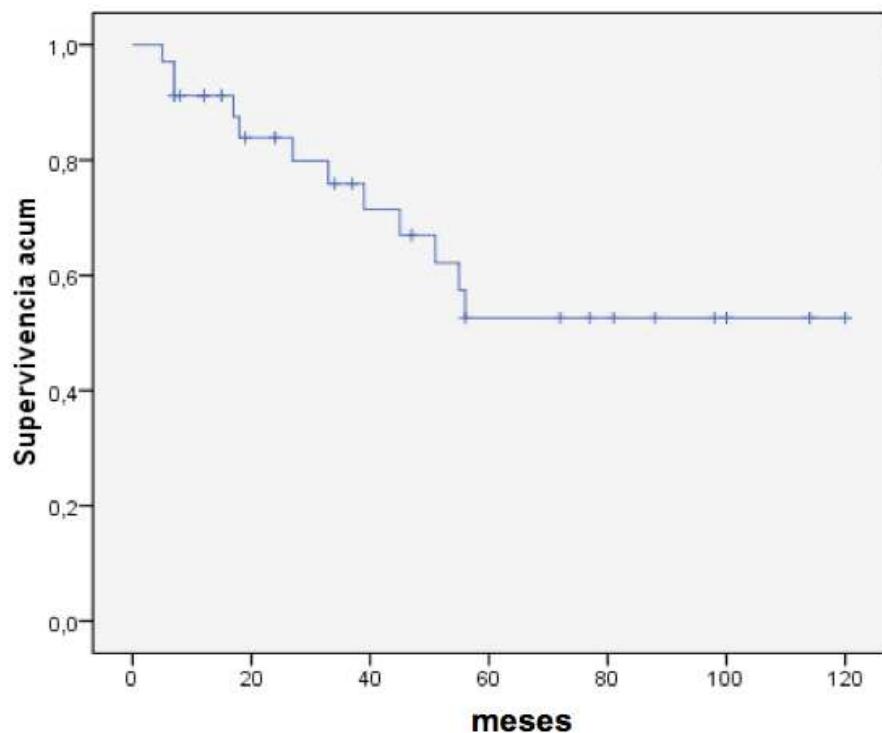
En el grupo B las complicaciones que se presentaron fueron las siguientes: un paciente tuvo dificultad respiratoria relacionada a hemoperitoneo que requirió de re-intervención; un paciente presentó un infarto hepático que requirió reintervención y resección de dos segmentos adicionales. Los dos pacientes que fallecieron en el post-operatorio ocurrieron dentro de este grupo, uno presentó dehiscencia de una anastomosis ileal y presentó peritonitis que requirió re-intervención y evolución tórpida post-operatoria. El segundo presentó shock séptico refractario con insuficiencia respiratoria y descompensación glicémica.

El estudio de la SG y la SLE se realizó mediante las curvas Kaplan-Meier valorando el grupo de manera global y posteriormente por grupos de edad (<70 años y > 70 años). Cabe destacar que se excluyeron en estos cálculos los pacientes con mortalidad peri operatoria. Se incluyeron los dos pacientes que tenían hepatocarcinoma en hígado sano, su inclusión no alteró de manera significativa los resultados.

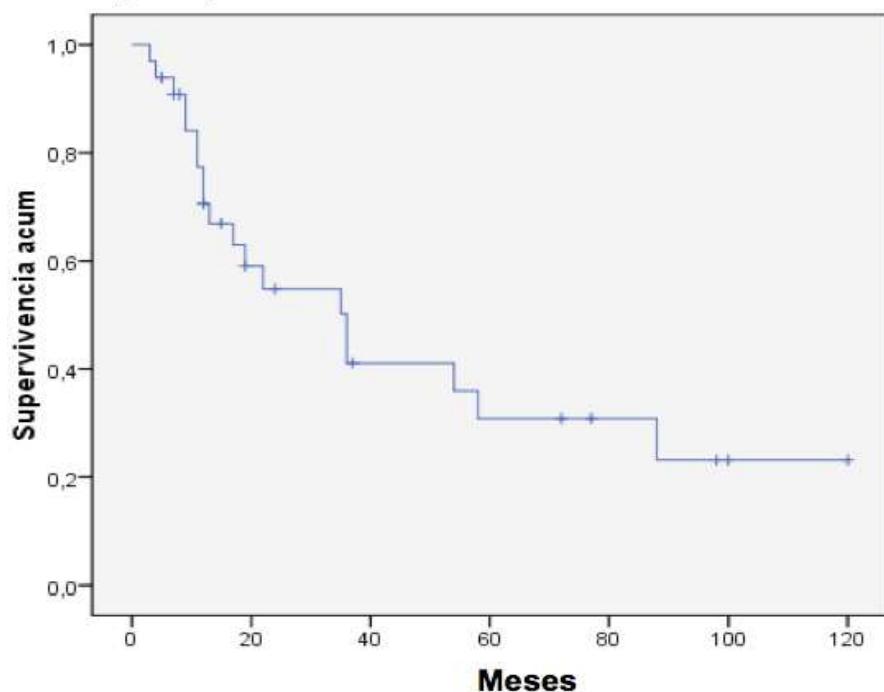
De manera global, la SLE a los tres y cinco años fue de 41.1% y 30.8% y La SG a los tres años y cinco años fue de, 75.9% y 52.5% (ver figura 9 y 10).

Figura 9 y 10:

SG de pacientes con HCC tratados con resección (global)



SLE de pacientes con HCC tratados con resección (global)



La SLE a los tres años fue de 69.3% y 35.2% y a los cinco años 39.6% y 23.4% con una media de 52.1 y 45.3 meses respectivamente para el grupo A y B ($P = 0.539$) (figura 11). La SG a los tres años fue de 85.7% y 68.7% y a los cinco años 47.6% y 60% con una media de 67.8 y 82.3 meses respectivamente para el grupo A y B ($P = 0.813$) (figura 12)

Figura 11:

SLE de pacientes con HCC tratados con resección.
Pacientes <70 años vs. ≥ 70 años

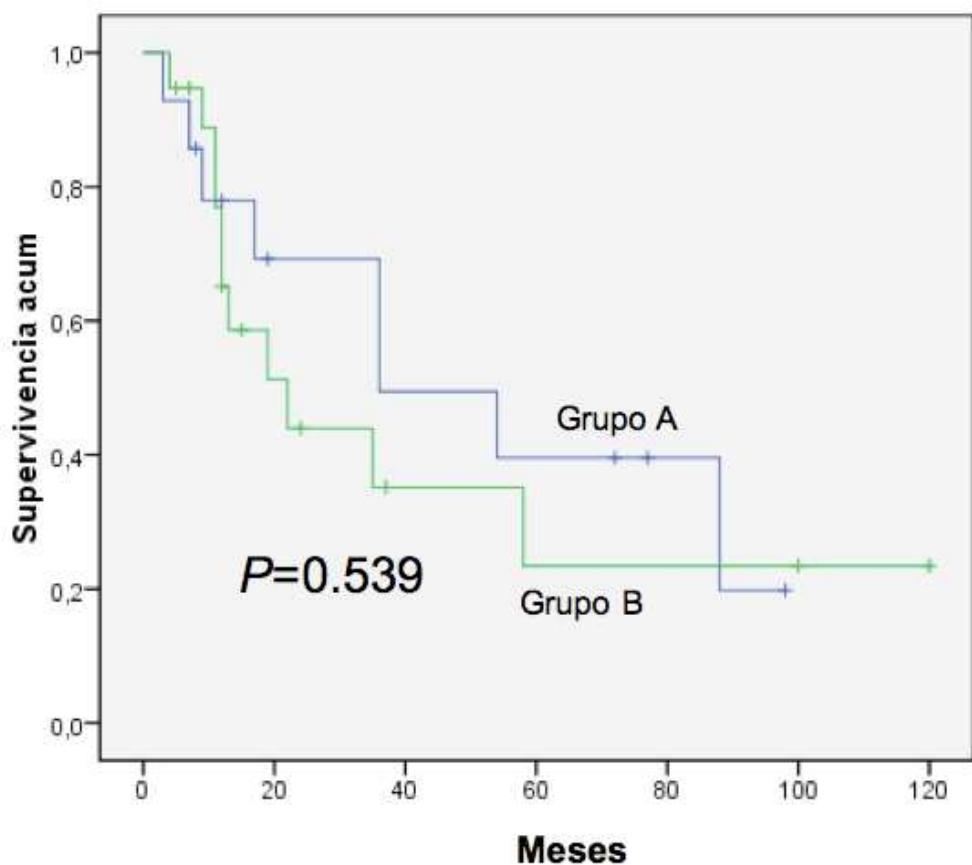
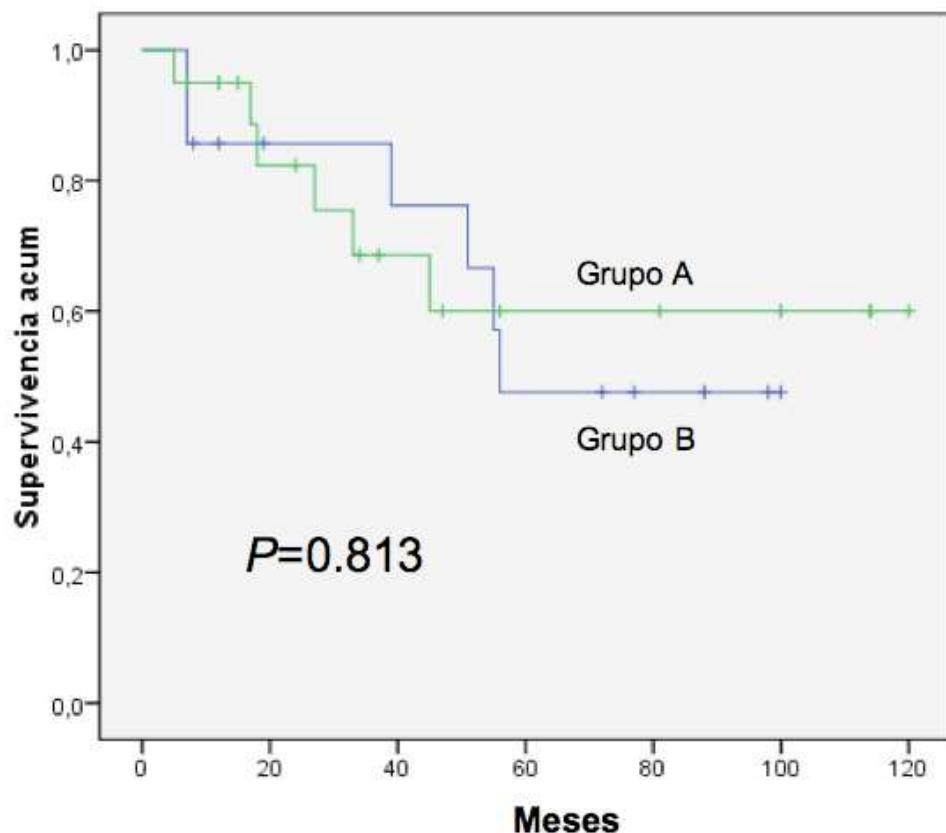


Figura 12:

SG de pacientes con HCC tratados con resección.
Pacientes <70 años vs. > o = 70 años



Se realizo un análisis univariado del impacto de diversas variables sobre el periodo libre de enfermedad y sobrevida grupal por medio de curvas de Kaplan-Meir y prueba Log-rank. Los datos analizados fueron: lesiones únicas vs. multicéntricas (tabla 8, figura 13 y 14) , AFP < o = 200 ng/ml vs. >200 ng/ml (tabla 9, figura 15 y 16), tamaño tumoral < o = 3 cm vs. >3 cm (tabla 10 figura 17 y 18), y clasificación de TNM en T1, T2, T3 (tabla 11, figura 19 y 20).

No se pudo realizar análisis univariado del grado de diferenciación del tumor ya que habían pocos casos (n=2) con tumores moderadamente o mal diferenciados. Así mismo no se realizó una comparación según el estado del hígado (hepatopatía crónica vs. sano) ya que en nuestro estudio únicamente 2 pacientes no tenían datos histopatológicos de cirrosis. Aunque los dos pacientes con hígado sano se encontraban

dentro del grupo A, su presencia no alteró de manera significativa los resultados del estudio.

Tabla 8: Periodo libre de enfermedad y supervivencia de tumores únicos vs. multicéntrico.

	Tumor único	Tumor multicéntrico	Log Rank
SLE (media)	64.4 meses	11.7 meses	$P < 0.001$
SG (media)	100.3 meses	31.2 meses	$P < 0.001$

Figura 13:

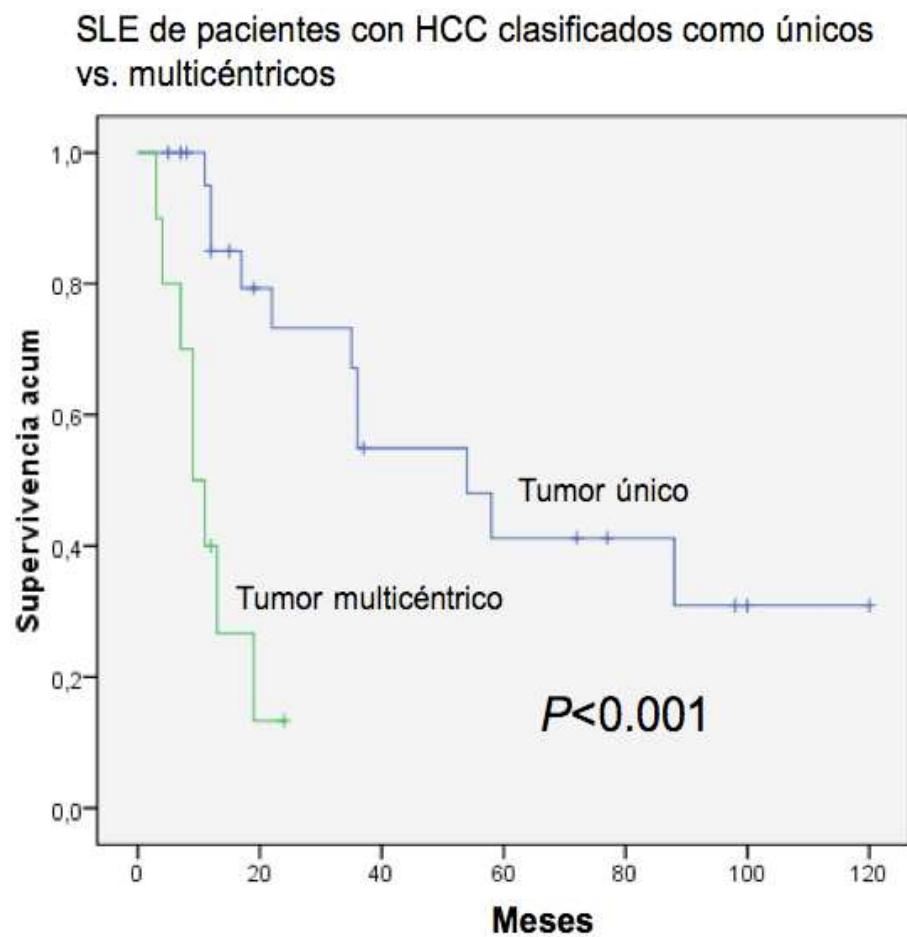


Figura 14:

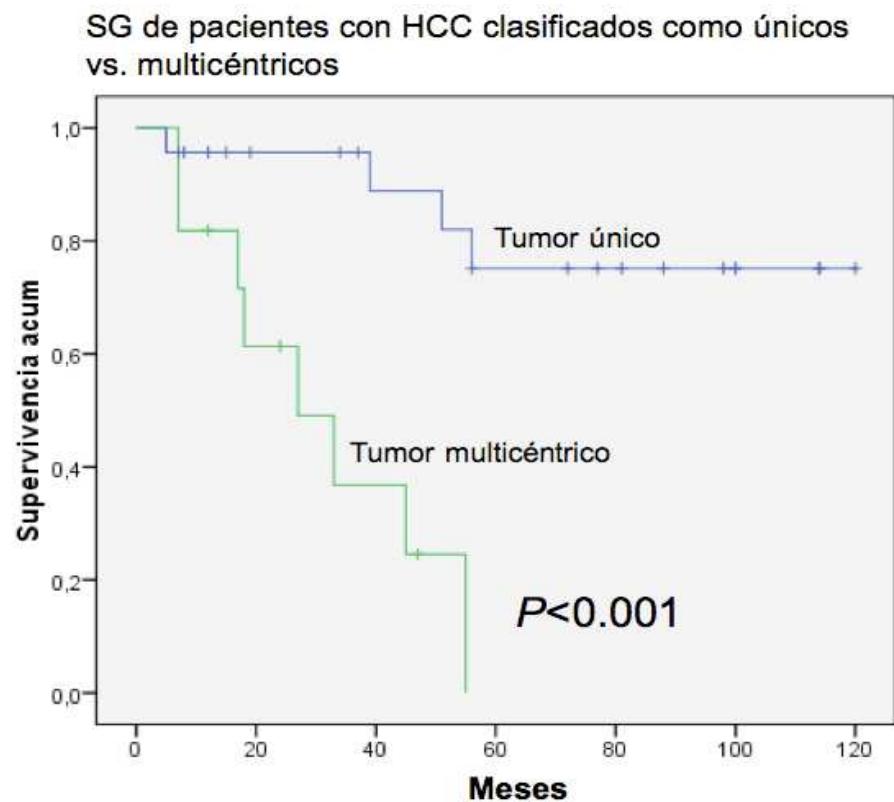


Tabla 9: Periodo libre de enfermedad y supervivencia en pacientes con $AFP < 200$ ng/ml vs. > 200 ng/ml.

	$AFP < 200$ ng/ml	$AFP > 200$ ng/ml	Log Rank
SLE (media)	60.8 meses	10.5 meses	$P = 0.001$
SG (media)	91.0 meses	20.6 meses	$P < 0.001$

Figura 15:

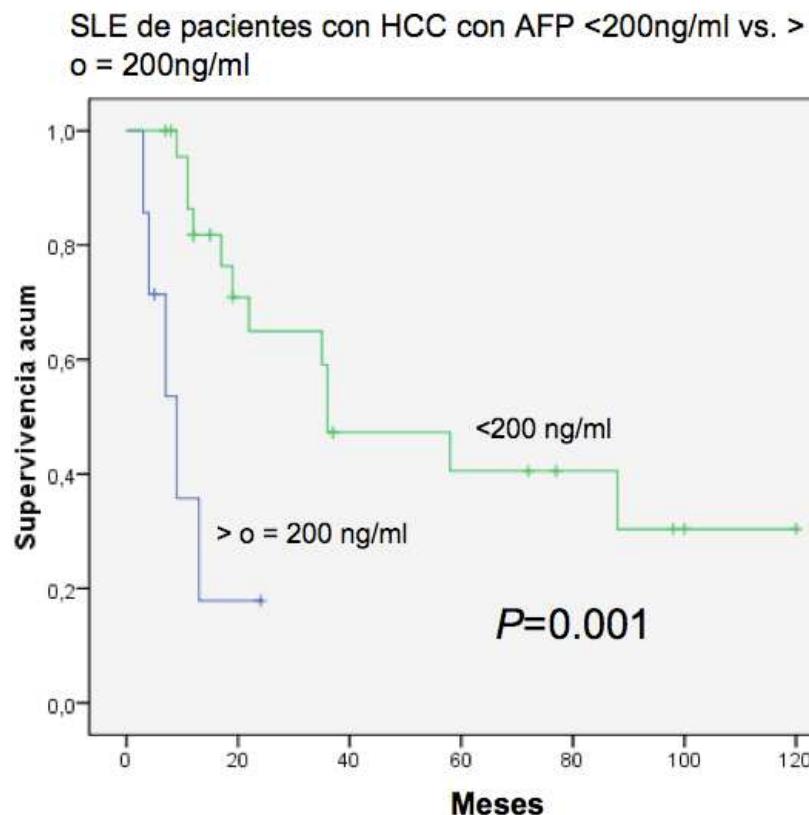


Figura 16:

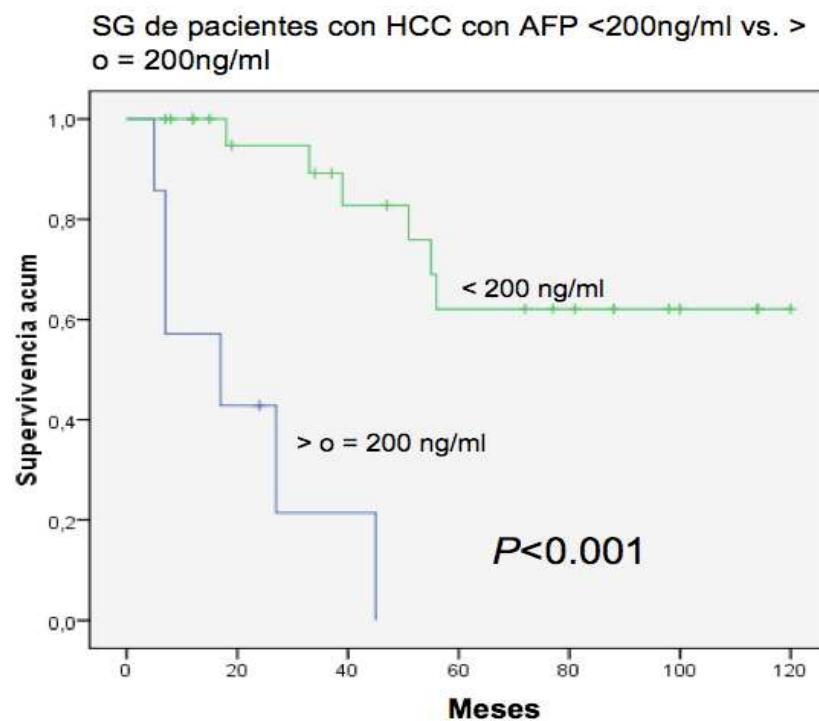


Tabla 10: Periodo libre de enfermedad y supervivencia en pacientes con tumores $< o =$ a 3 cm vs. > 3 cm.

	Tamaño $< o = 3$ cm	Tamaño > 3 cm	Log Rank
SLE (media)	64.8 meses	60.4 meses	$P = 0.806$
SG (media)	112.0 meses	76.2 meses	$P = 0.200$

Figura 17:

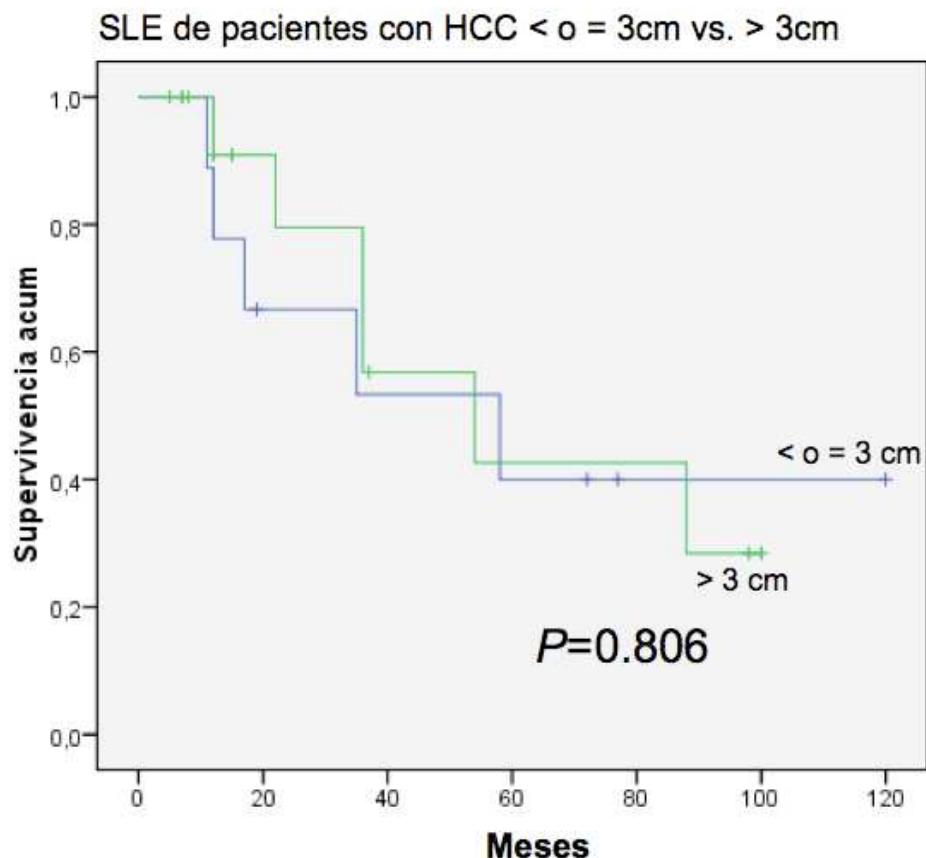


Figura 18:

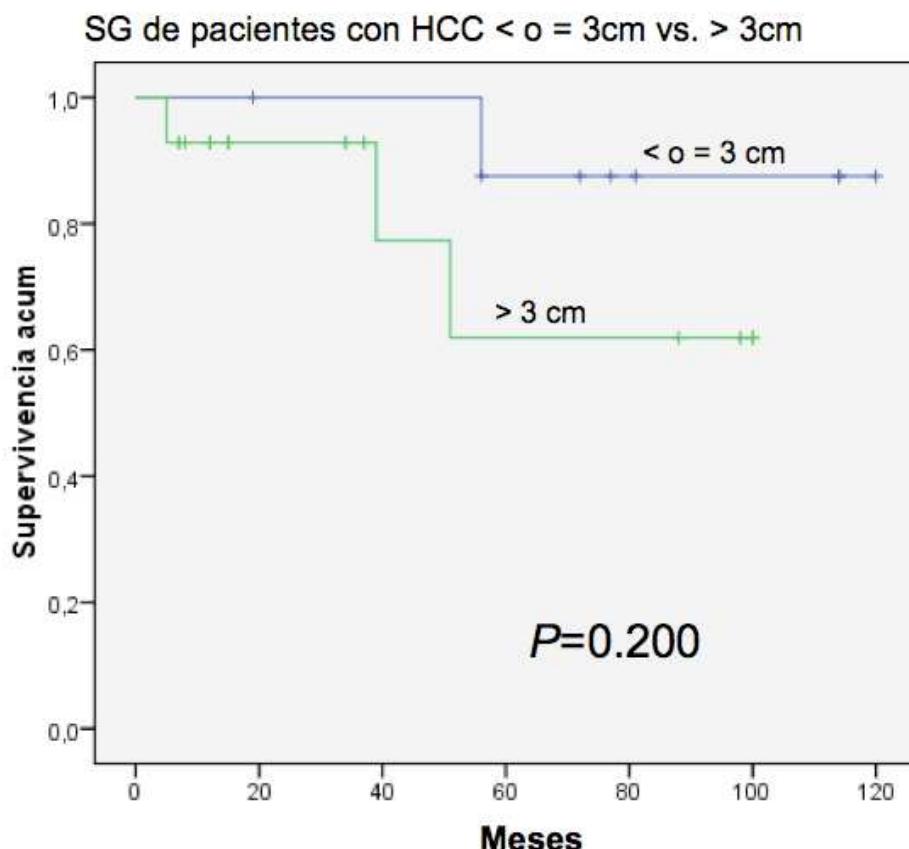


Tabla 11: Periodo libre de enfermedad y supervivencia en pacientes con clasificación T de la TNM T1, T2 y T3.

	T1	T2	T3	Log Rank
SLE (media)	64.4 meses	12.7 meses	7.3 meses	$P < 0.001$
SG (media)	100.4 meses	36.6 meses	8.7 meses	$P < 0.001$

Figura 19:

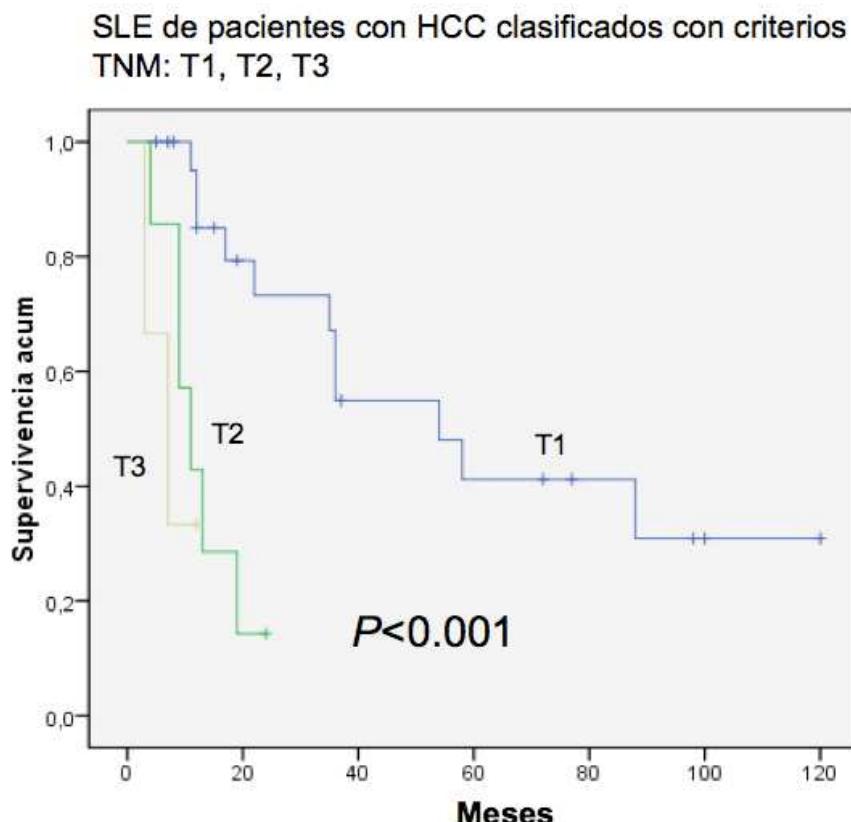
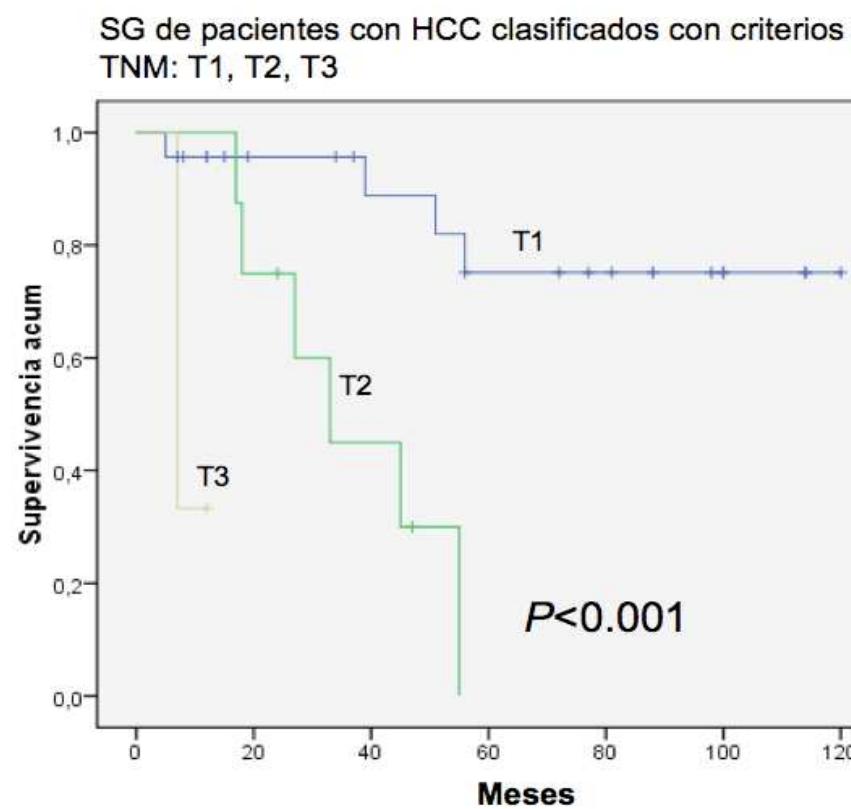


Figura 20:



Se valoraron las pruebas de función hepática por medio de análisis univariado utilizando la T de student en función de recidiva (si vs. no) y supervivencia (muerte). Los resultados se describen en las tablas 12 y 13.

Tabla 12: Prueba T de student valorando pruebas de función hepática vs. recidiva.

	Recidiva	Media	P	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
AST (U/L)	Sí	75,12	0,889	-57,30880	65,72591
	No	70,91			
ALT (U/L)	Sí	84,94	0,969	-84,90909	88,24599
	No	83,27			
GGT (U/L)	Sí	189,88	0,677	-177,97719	269,72719
	No	144,00			
FA (U/L)	Sí	168,69	0,360	-51,53367	136,00920
	No	126,45			
BILIRR (μ mol/L)	Sí	13,65	0,480	-5,471	2,628
	No	15,07			
PLAQ ($\times 10E9/L$)	Sí	199700	0,383	-37249,720	94364,005
	No	171143			
ALBUM (g/L)	Sí	40,24	0,082	-6,8775	,4290
	No	43,46			

Tabla 13: Prueba T de student valorando pruebas de función hepática vs. sobrevida.

	Defunción	Media	P	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
AST (U/L)	No	88,15	0,333	-28,85525	82,22177
	Si	61,47			
ALT (U/L)	No	93,00	0,627	-60,32036	98,32036
	Si	74,00			
GGT (U/L)	No	248,92	0,153	-56,60478	344,08517
	Si	105,18			
FA (U/L)	No	192,78	0,125	-20,72049	159,52605
	Si	123,38			
BILIRR (μ mol/L)	No	13,79	0,765	-4,482	3,326
	Si	14,36			
PLAQ ($\times 10E9/L$)	No	206000	0,272	-28538,329	98265,602
	Si	171136			
ALBUM (g/L)	No	40,89	0,556	-4,6926	2,5692
	Si	41,96			

Se realizó análisis multivariado (regresión de Cox) de las variables de AFP y tumor único vs. multicéntrico en relación a periodo libre de enfermedad y supervivencia. La multicentricidad es el único factor independiente que afecta el periodo libre de enfermedad ($P = 0.001$) con un riesgo relativo (RR) de 8,08.

En el análisis multivariado (regresión de Cox) de las variables de AFP y tumor único vs. multicéntrico en relación a supervivencia mostró que la $AFP > 200$ ng/ml es el único factor independiente que afecta la supervivencia ($P < 0.001$) y con un RR de 15,36.

Limitaciones del estudio

El análisis que se puede realizar con una población de 36 pacientes es limitado.

El tamaño pequeño de nuestra muestra limitó realizar un análisis multivariado del grupo A y el grupo B por separado. Debido a esto, es que el análisis no se realizó de manera independiente sino globalmente sobre toda la serie de pacientes resecados por HCC.

No se realizó análisis de la invasión vascular dado que no se encontró reportado en todos los informes de patología.

En el futuro, y conforme se acumulen más casos se debería revisar los resultados obtenidos para constatar la persistencia de nuestros hallazgos.

Discusión

Variables preoperatorias.-

Es evidente que el cirujano se ve obligado a enfrentarse cada vez con mayor frecuencia a un paciente de edad avanzada con patología quirúrgica que requiere de intervención. Esta realidad que se expresa en múltiples estudios de carácter epidemiológico y se hace más evidente en ciertas patologías como el cáncer cuya incidencia sabemos incrementa con la edad.

El HCC representará uno de los retos dentro de esta población dada la complejidad de su manejo. Si bien el tratamiento de elección es la resección hepática, en pacientes de edad avanzada existe la tentación de realizar tratamientos locales menos invasivos, que si bien cursan con una menor morbilidad, tienen peores resultados en relación a SG y SLE.

En nuestra población hubo una incidencia global de Hepatitis C del 50%, dentro del Grupo B la incidencia fue de 68.1%. Esto se asemeja a las poblaciones de Taiwan y Japón, y difiere marcadamente de los pacientes estudiados en series realizados en China donde la prevalencia de Hepatitis B es alta, y la de Hepatitis C es baja. [37,47,50,56]

Dentro de nuestra población tuvimos únicamente 2 pacientes con hígados sanos lo que representa un 5.6% de la población. Aún y cuando ambos se encontraban dentro del grupo A, esto no fue estadísticamente significativo y no influyó de manera importante en los resultados. Ante un número tan pequeño de pacientes con hígados sanos, no fue posible comparar los resultados de la resección hepática en pacientes con hígados sanos vs. enfermos.

Una de las consecuencias de valorar una población de edad avanzada es el aumento de comorbilidades asociadas al envejecimiento (la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la cardiopatía). Las comorbilidades se presentaron tan solo en un 28.6%

de los pacientes del grupo A mientras que en el grupo B estaban presentes en un 63.6% de ellos. Si bien esta diferencia no es estadísticamente significativo ($P=0.09$), sí marca una clara tendencia que concuerda con el aumento global de este tipo de enfermedades en la población de edad avanzada. Al momento de la cirugía es importante destacar que las enfermedades crónicas que presentaron nuestros pacientes se encontraban bajo seguimiento médico, y controladas mediante tratamiento farmacológico (cuando se consideró necesario).

Los resultados preoperatorios que valoramos comparativamente entre nuestras dos poblaciones fueron:

La elevación de la AFP (>200 ng/ml). No encontramos que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y B. Ésta variable se consideró como una variable dicotómica ($< o = a 200$ ng/ml vs. >200 ng/ml). Decidimos realizar el cálculo de esta manera ya que el rango y las elevaciones que puede llegar a tener este marcador tumoral pueden desplazar la media considerablemente (lo que podría dar significancia estadística a un grupo por la elevación excesiva en un solo paciente).

Las otras variables que analizamos fueron bilirrubina total, albúmina e INR (parámetros valorados dentro de la clasificación de Child-Pugh). Como era esperado, por la propia condición de los pacientes que son sometidos a cirugía (Child-Pugh A, sin hipertensión portal), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en relación a estas variables.

Variables perioperatorias.-

La mayor parte de las resecciones hepáticas realizadas fueron procedimientos menores (66.7%). Las resecciones hepáticas menores fueron más frecuentes en la población mayor (72.7%) que en la población menor (57.1%), aunque esto no llegó a

tener significancia estadística. Las otras variables operatorias estudiadas (clampaje, tumor único vs. multicéntricos, estancia intra hospitalaria, complicaciones post operatorias, mortalidad) fueron similares entre ambos grupos (ver tabla 7). Cabe mencionar que 2 pacientes del grupo B (uno de 78 y el segundo de 80 años) fallecieron durante su internamiento. Esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativo, sin embargo se debería re evaluar en una serie más grande.

En relación a las complicaciones post-operatorias (aquellas que requirieron algún tipo de intervención para su resolución) y mortalidad no observamos diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y el grupo B. Podemos decir que los pacientes mayores de 70 años toleran de manera similar la resección quirúrgica del HCC en relación a su contraparte más joven, esto a pesar de que este grupo (grupo B) tiene una tendencia a tener un mayor número de comorbilidades. Nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado en otros estudios. [48,52,57,58,59]

La importancia de esto recae en que existen otras alternativas como la RF y la PEI que aunque son terapias menos invasivas tienen resultados inferiores en relación a la intervención quirúrgica, por lo que la decisión de realizar una intervención quirúrgica vs. un tratamiento local en el paciente mayor se debe basar en los mismos criterios que en el paciente menor y por ende brindarle el mismo beneficio.

Es posible que haya un sesgo en la selección de pacientes (ambas ramas), posiblemente mayor en el grupo B, ya que seguramente se seleccionan para cirugía aquellos pacientes con un buen estado general. En un estudio de Mirici-Cappa F. y cols. se valoró el tratamiento del HCC en pacientes mayores vs. menores de 70 años y se observó que en pacientes mayores es más frecuente que se realicen procedimientos percutáneos [51], lo que puede reflejar esta consideración.

Una oportunidad de estudio para un protocolo a posteriori sería valorar dentro de esta población el número de pacientes >70 años de edad con HCC resecable que fueron sometidos a intervención quirúrgica y aquellos que fueron sometidos a tratamientos locales y comprobar si esto se reproduce cuando se compara con la misma proporción de pacientes en la población <70 años.

Resultados oncológicos por grupos de edad.-

La dificultad del manejo del HCC reside en las recidivas, particularmente en el grupo manejado con resección (a diferencia del grupo de pacientes trasplantados). Era importante valorar si el periodo libre de enfermedad y la sobrevida eran similares entre ambos grupos para poder justificar la resección. Observamos que los resultados tras la resección entre los dos grupos estudiados si fueron similares (figura 11 y 12). En relación al tratamiento de las recidivas, ambos grupos fueron tratados principalmente con PEI y RF. Tan solo 2 pacientes en el grupo A fueron reoperados. Autores como Kondo K. y cols. sugieren considerar una re-resección para aquellos pacientes >70 años con recidiva tumoral y un adecuado remanente hepático funcional. [57] Esto refleja la posibilidad de realizar tratamientos similares entre los pacientes menores y mayores de 70 años siempre y cuando se encuentren en buenas condiciones para la cirugía.

Los últimos resultados que se presentan valoran los factores de riesgo para recidiva tumoral y muerte. Dado el número reducido de pacientes, y para no restar calidad a los resultados, se decidió estudiar a la población de manera global. En el análisis univariado encontramos las siguientes variables indicadores de mal pronóstico:

La AFP elevada es un factor de mal pronóstico, siendo la SLE de 10,5 vs. 60,8 meses y la SG de 20,6 y 91,0 meses en pacientes con AFP > 200 ng/ml vs. < o = 200 ng/ml respectivamente.

La presencia de enfermedad multicéntrica vs. tumor único también estuvo fuertemente relacionado a un mal pronóstico. La SLE en pacientes con HCC multicéntricos fue de 11,7 meses vs. 64.4 meses (HCC únicos). La SG fue de 31.2 meses vs. 100.3 meses respectivamente para tumores multicéntricos y tumores únicos.

No encontramos que el tamaño tumoral ($< 0 = 3$ cm vs. > 3 cm) afectara la SLE ni la SG de manera estadísticamente significativa. Lo que si observamos es que bajo la clasificación T de la TNM (que considera tanto tamaño tumoral y multicentricidad) si hubo una diferencia estadísticamente significativa. Este hallazgo consideramos refleja que los tumores únicos son clasificados como T1. Los tumores multicéntricos son clasificados como T2 o > (y estos cursan con un peor pronóstico) y además la invasión vascular también es clasificada como T2 o > (lo que también es un hallazgo relacionado con la metástasis [60]).

Realizamos posteriormente un estudio multivariado utilizando la variable de tumor multicéntrico y AFP y observamos que la presencia de tumor multicéntrico es un factor independiente de mal pronóstico para recidiva, con un RR 8.08. Este hallazgo es similar a lo reportado por Imamura H y Poon RT. [61,62] En relación a mortalidad obtuvimos como factor independiente de mal pronóstico una AFP > 200 ng/ml con un RR 15,36. Finalmente comentar que la AFP se ha relacionado por otros autores con un marcador de invasión microvascular. [63]

Se han propuesto muchos factores como posibles marcadores de un mal pronóstico del HCC. Esto se ve reflejado en el gran número de sistemas de estadificación que se han propuesto. Dentro de los factores más frecuentemente citados encontramos: invasión vascular, [52,64,65,67,68,69] multicentricidad, [50,64,67] fosfatasa alkalina, [64] tamaño tumoral, [53,68,69] pTNM, [49,67] y AFP. [49,65,66,67] Esto refleja la complejidad de la enfermedad que nace en un órgano

generalmente ya enfermo y con diversos factores, aun poco esclarecidos, que determinan su agresividad y la posibilidad mayor o menor de presentar una recidiva tumoral.

Conclusiones

1. El HCC es un tumor cuyo tratamiento óptimo es el THO. Sin embargo la escasez de órganos lo limita como una posibilidad terapéutica. Alternativamente la resección quirúrgica ofrece resultados aceptables. Existen estudios que describen múltiples factores de mal pronóstico y muchos sistemas que intentan estratificar la enfermedad, lo que creemos refleja la heterogeneidad de la enfermedad y su biología tumoral.
2. El análisis univariado de los factores estudiados muestra que la AFP, la clasificación T de la TNM y la multicentricidad son factores de mal pronóstico. El análisis multivariado reveló que la multicentricidad es un factor relacionado con un periodo libre de enfermedad más corto y que la AFP elevada (>200 ng/ml) tiene un mal pronóstico en relación a la supervivencia.
3. La resección hepática en los pacientes $>$ de 70 años es un procedimiento adecuado que debe ofrecerse a este segmento de la población usando los mismos criterios que en pacientes más jóvenes dado que:
 - a. La resección cursa con una morbi mortalidad peri operatoria similar a la de pacientes más jóvenes.
 - b. La SLE y SG son similares en los pacientes $>$ a 70 años y los pacientes más jóvenes.

Bibliografía

1. <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>
2. INE, Proyecciones de Población a Largo Plazo
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, Edwards SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998. *National Institute of Health*. 2000 NIH publication 00-2789.
4. Yancik R, Holmes ME. NIA/NCI Report of the Cancer Center Workshop (June 13–15, 2001). Exploring the Role of Cancer Centers for Integrating Aging and Cancer Research. 2002.
5. Yee KW, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol*. 2003;21:1618-23.
6. Yee GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990;6:257-67.
7. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. Preoperative assessment of elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Haematol*. 2007;64(1):10-8.
8. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, Kahan EF, Deimling GT, Rose JH, Bowman KF, Miller RH. Cancer in the Elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2006;117:147-56.
9. Monfardini S, Sorio R, Boes GH, Kaye S, Serraino D. Entry and evaluation of elderly patients in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) new-drug-development studies. *Cancer* 1995 76:333-8.
10. O'Connell JB; Maggard MA, Ko CY. Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol* 2004;11:962-9.
11. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Tratado de Cirugía*, versión en español de la 18a edición de la obra *Sabiston Textbook of*

Surgery. Capítulo 16 Cirugía Geriátrica escrito por Berger DH, Dardik A, Rosenthal RA (pg 371-98). © MMVIII Saunders, an Elsevier Imprint. Barcelona España.

12. Al-Refale WB, Parsons HM, Henderson WG, Jensen EH, Tuttle TM, Vickers SM, Rothenberger DA, Virnig BA. Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality improvement program. *Ann Surg* 2010;251(2):311-8.
13. Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:899-919.
14. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48(2):251-9.
15. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(3):520-7.
16. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F, EUROCARE Working Group. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1661-70.
17. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777-82.
18. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(5 Suppl 2):S72-8.

19. Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(2):89-98.
20. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:(2 Suppl 1):S46-52.
21. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417-22.
22. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAG and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34(4):570-5.
23. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34(4):603-5.
24. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78(5):977-85.
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers V.2.2010
26. AJCC Cancer Staging Handbook. Chapter 18 Liver. Pg 237-45. Springer (C) 2010, New York. Seventh Edition.
27. Del Pozo AC, López P. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2007;11:305-21.
28. Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Trepper JE, Van Cutsem E. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology, Chapter 32 Hepatocellular Cancer: Anatomy and staging written by Gannon Christopher J, Curley Steven A. Pg

- 429-36. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins. 2008 Philadelphia, USA.
29. Forner A, Rodriguez de Lope C, Reig M, Rimola J, Varela M. Diagnóstico precoz del cáncer primario de hígado: imagen versus genética. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(7):423-9.
30. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, of the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. 2004;10(S2):S115-20.
31. Fan ST, Cheung ST, Lo CM. Indications for liver transplantation in patients with chronic hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;14:E181-6.
32. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-9.
33. Ahmed A, Keefe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2007;11:227-47.
34. Lo CM, Fan ST. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2004;91:131-3.
35. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000;31:899-906.
36. Befeler AS, Di Bisceglie AM: Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2001;122:1609-19.

37. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
38. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *J Visc Surg* 2001;148(1):3-11.
39. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, Vetrone G, Cavallari A. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long term survival and tumor recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(suppl2):119-29.
40. Hilal MA, Lodge JPA. Pushing back the frontiers of respectability in liver cancer surgery. *EJSO* 2008;34:272-80.
41. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43(3):458-64.
42. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol* 2007;25:978-86.
43. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-56.
44. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y; Liver Cancer Study Group

- of Japan. Liver cancer study group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131(2):461-9.
45. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008;299(14):1669-77.
46. Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, Ryu RK, Omary RA, Salem R. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008;14(11):1664-9.
47. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116(5):1305-14.
48. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Saito T, Kitade H, Matsui Y, Kwon A-H. Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:154-60.
49. Huang J, Li B-K, Chen G-H, Li J-q, Zhang Y-Q, Li G-H, Yuan Y-F. Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1627-35.
50. Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q, Chi TY, Wei X, Han K, Zhang N, Zhao HT. Clinicopathological features, post-surgical survival and prognostic indicators of elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(7):767-72.

51. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, Zambruni A, Di Micoli A, Frigerio M, Maraaldi F, Di Norlfo MA, Del Poggio P, Benvegnú L, Rapaccini G, Faraniati F, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelly E, Bernardi M, Trevisani F, Italian Liver Cancer Group. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20 year multicentre experience. *Gut* 2010;59(3):387-96.
52. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001;192(1):39-46.
53. Protocolo Insitutucional de Manejo de Cancer Hepático HSP
54. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(5):351-5.
55. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Guía Clínica de la AEC: Cirugía Hepática. Capítulo 1: Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Pg 28-31. Editorial Aran, Madrid.
56. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2004;51(55):219-23.
57. Kondo K, Chijiwa K, Funagayamma M, Kai M, Otani K, Ohuchida J. Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:2223-9.
58. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH . Liver resection in the elderly. *Br J Surg* 1997;84:1386-90.
59. Nagasue N, Chang YC, Takemoto Y, Taniura H, Kohno H, Nakamura T. Liver resection in the aged (seventy years or older) with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1993;113:148-54.

60. Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, Maetani S, Tobe T. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992;69:913-9.
61. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200-7.
62. Poon RT, Fan ST, NG IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89(3):500-7.
63. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Naahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *EJSO* 2008;34:900-5.
64. Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2002;81(4):195-202.
65. Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1243-50.
66. Stuart KE, Stadler ZK. Hepatic Carcinoma, Primary. 23 Dic 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/282814-diagnosis>.
67. Hao K, Lik JM, Lee NP, Mao M, Zhang C, Ferguson MD, Lamb J, Dai H, Ng IO, Sham PC, Poon RT. Predicting prognosis in hepatocellular carcinoma after

curative surgery with common clinicopathological parameters. BMC
2009;9:389.

68. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival-a European single centre study. EJSO 2005;31:986-93.
69. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghitti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:1527-36.