

Simposio Hepatocarcinoma

11 de Julio de 2020 de 16:00 a 19:30

Ventajas y Desventajas de la Resección y el Trasplante Hepático

Federico G. Villamil



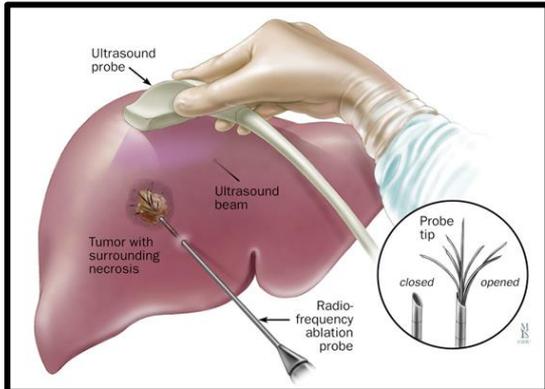
Tratamientos Potencialmente Curativos para el Hepatocarcinoma



Resección



Trasplante Hepático



Ablación percutánea o laparoscópica

La Decisión Terapéutica

Características del HCC

Número y tamaño, invasión vascular (macro o microscópica) , grado de diferenciación

Consideraciones anatómicas

Localización, cercanía a vasos o vía biliar

Función hepática

CTP/MELD, bilirrubina, presión portal

Estado general de salud

Resección Hepática en HCC

Ventajas

- Disponible de inmediato (cirugía electiva)
- Baja mortalidad operatoria (3%)
- Buenos resultados en casos seleccionados (equivalentes a los del trasplante)

Desventajas

- 💣 Baja aplicabilidad (<5%)
- 💣 Elevado riesgo de recurrencia (hasta 70%)
- 💣 Descompensación de la cirrosis

Resultados de la Resección Hepática con o sin Hipertensión Portal

Resección hepática en 29 pacientes con cirrosis CTP A y HCC nódulo único <5 cm

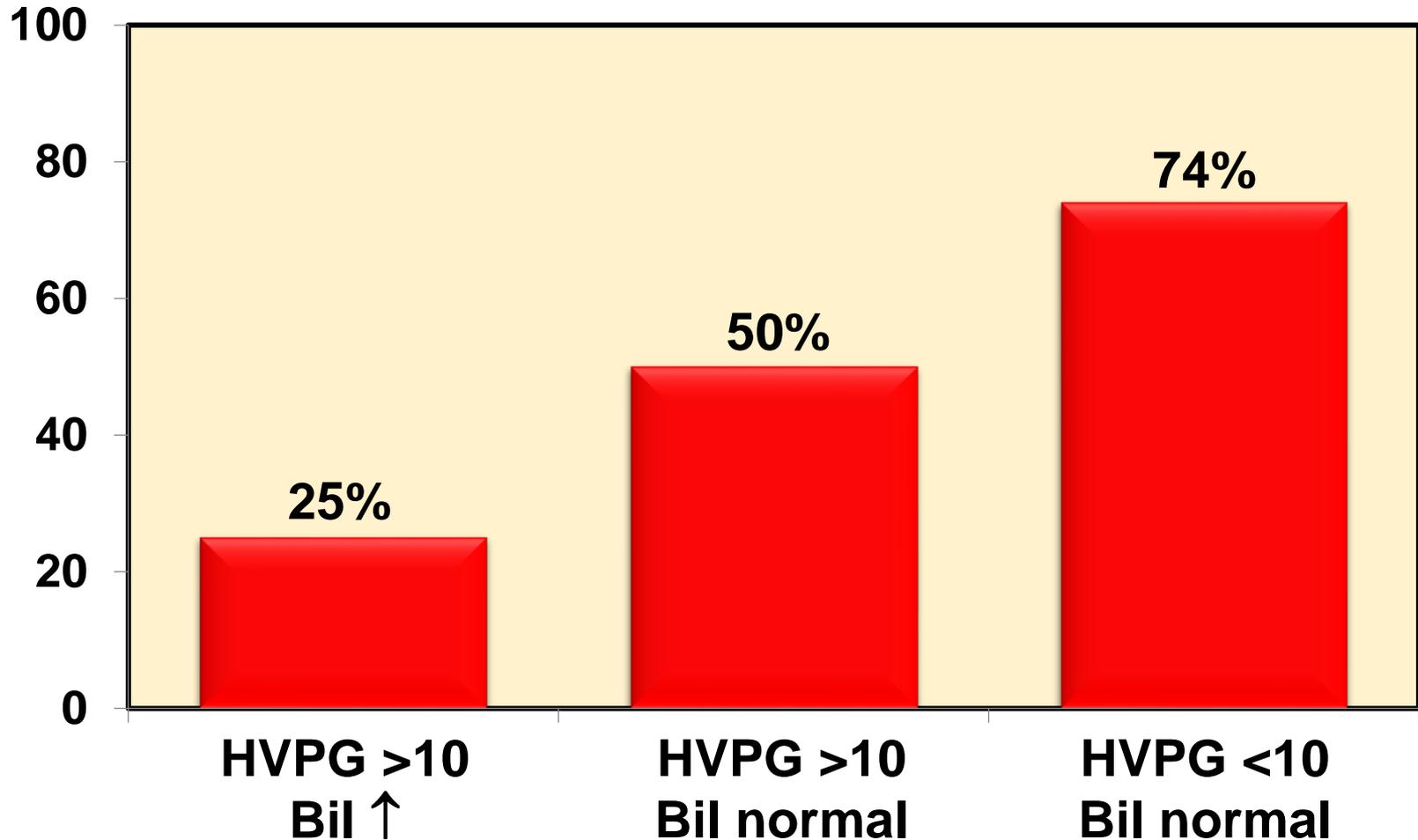


Descompensación de la cirrosis en 17 (59%)

Variable	Descompensación		Valor p
	Si	No	
Plaquetas	82 ± 25	147 ± 74	<0.01
Bilirrubina	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.3	<0.02
HVPG	13.9 ± 2.4	7.4 ± 3.4	<0.0001

Resultados de la Resección Hepática de Acuerdo a la Presión Portal y Bilirrubina

Sobrevida a 5 Años



Resultados de la Resección Hepática por HCC de Acuerdo a la Presión Portal

**Meta-Análisis de 11 estudios (1737 pacientes)
HCC en pacientes con cirrosis compensada
HVPG o surrogantes de hipertensión portal**

Hipertensión portal vs no hipertensión portal

	OR (IC 95%)	Valor p
Muerte 3 años	2.09 (1.52-2.88)	<0.00001
Muerte 5 años	2.07 (1.51-2.84)	<0.00001
Descompensación	3.04 (2.02-4.59)	<0.00001

Trasplante Hepático en HCC

Ventajas

- Mayor aplicabilidad (cirrosis no es un limitante)
- Mejor tratamiento oncológico
- Recuperación de la función hepática → Previene las complicaciones de la cirrosis

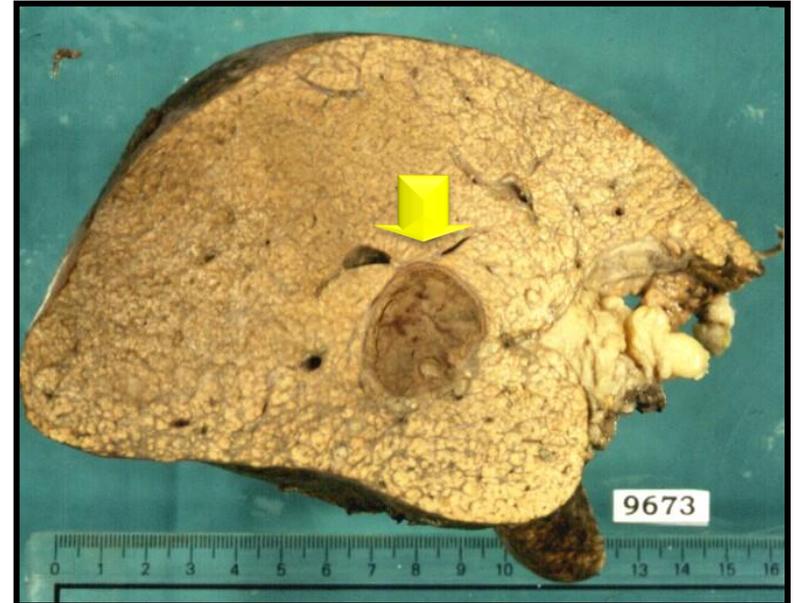
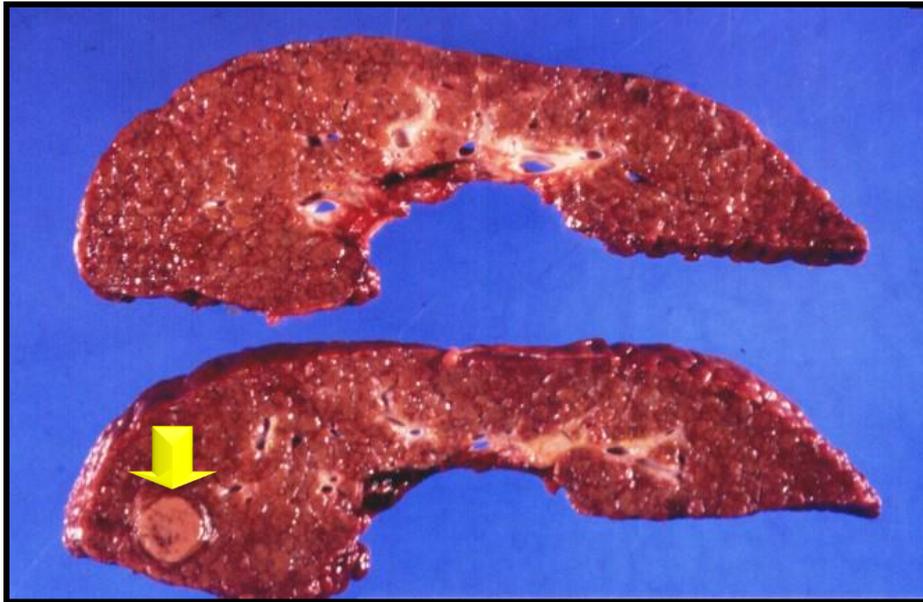
Desventajas

- 💣 No realizable de inmediato → Depende de la disponibilidad de órganos en cada región
- 💣 Mayor mortalidad perioperatoria + IS de por vida

Trasplante Hepático en HCC

Aprendiendo de lo vivido...

Los hepatocarcinomas incidentales



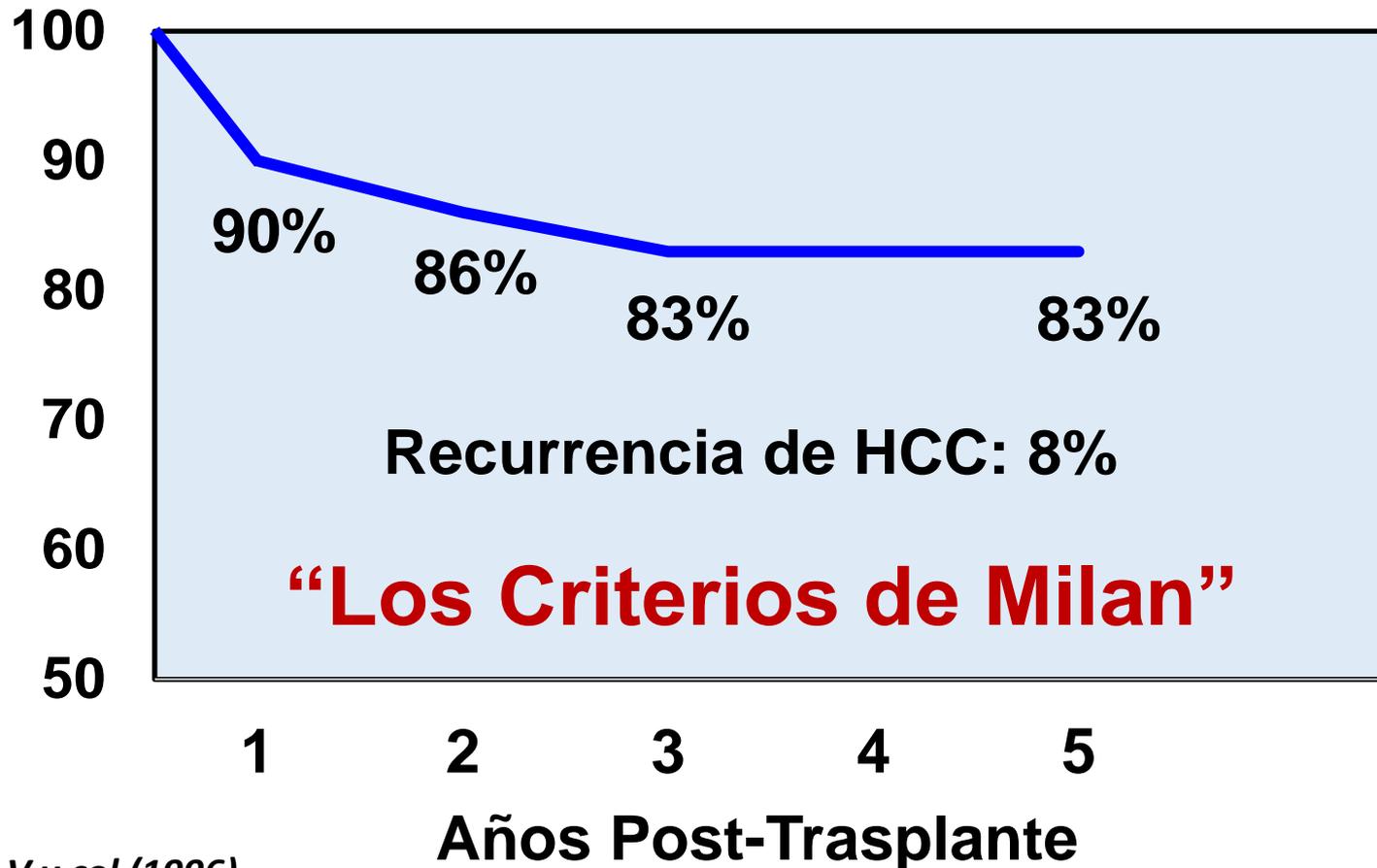
Igual sobrevida que en cirróticos sin HCC

Concepto de tamaño y estadio para
seleccionar candidatos a trasplante por HCC

Los Criterios Actuales de Trasplante

48 pacientes con nódulo único <5 cm o hasta 3 nódulos <3 cm en los estudios por imágenes

Sobrevida Libre de Recurrencia



Trasplante Hepático por HCC en Argentina

Puntos Suplementarios de MELD

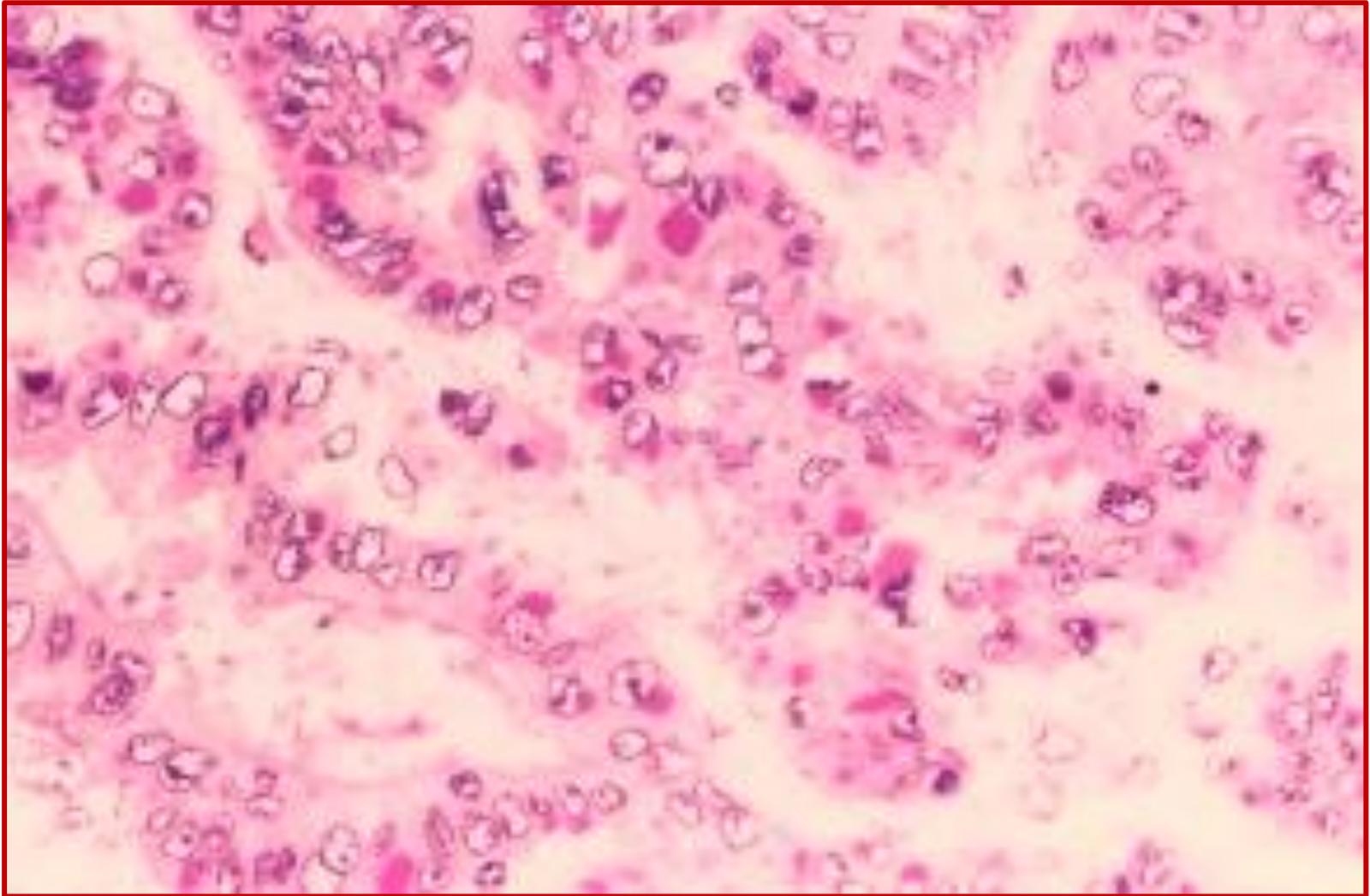
HCC “Dentro de Milán” (T2)

- ✿ Un nódulo menor de 5 cm
- ✿ Hasta 3 nódulos menores de 3 cm



22 puntos al ingreso a lista
1 punto adicional cada 3 meses

¿Resección o Trasplante?



“Limpiando la cancha”

No cirrosis  Resección

Cirrosis CTP A + HCC  Unico <2 cm (T1)
 Unico <5 cm (T2)

Cirrosis CTP B o C  Trasplante

Dos o 3 nódulos  Trasplante (Milán)
 Otros tratamientos

¿Resección o Trasplante?

El análisis debe realizarse en pacientes candidatos para los dos procedimientos



No estudios controlados

Experiencia basada en el análisis de grupos independientes de pacientes y estudios observacionales (muchos de baja calidad)

El tratamiento ideal no ha sido definido

¿Resección o Trasplante?

El análisis debe ser por Intención de Tratar (desde el momento de elegir el tratamiento)

- La resección puede realizarse en forma programada (inmediata)
- Para acceder a un trasplante se requiere un tiempo en lista de espera → Riesgo de muerte o salida de lista por progresión del HCC

En gran medida, elegir resecar o trasplantar depende de la disponibilidad de donantes en cada región

Salida de Lista por Progresión del HCC

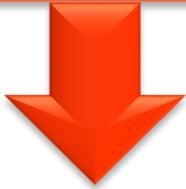
UNOS: 14320 HCC en lista de espera con puntos suplementarios (2005-2009 y 2010-2014)

Análisis en centros de EEUU con tiempo de espera largo, mediano o corto

Tiempo Lista	Trasplante (3 años)	Salida de lista x HCC	2010-2014 vs 2005-2009
Largo	70%	24%	HR 3.5
Mediano	81%	16%	HR 2.2
Corto	91%	8%	-

¿Resección o Trasplante?

**HCC muy temprano (Estadio 0 o T1)
con nódulo único <2 cm**



Sin HPCS

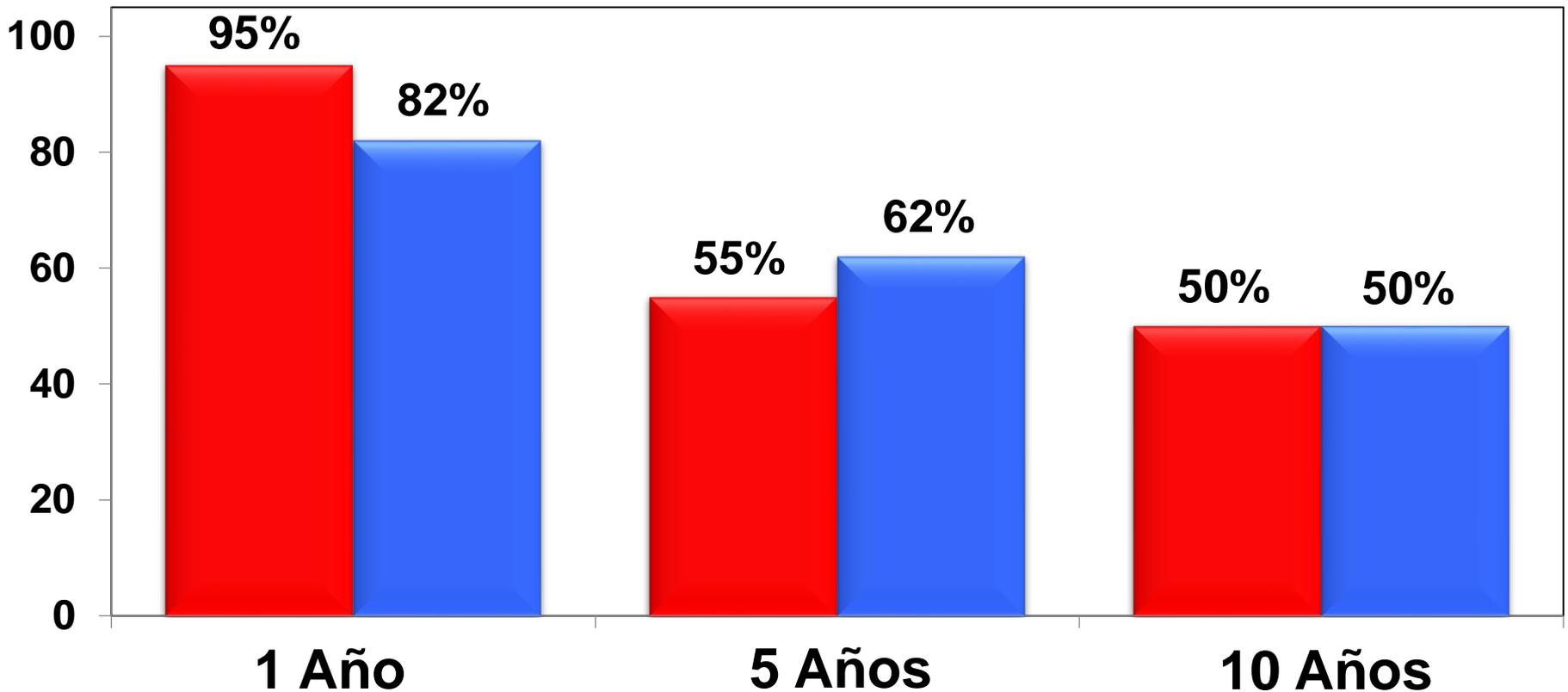


Resección

Resultados de la Resección y el Trasplante en HCC <2 cm (Estadio 0)

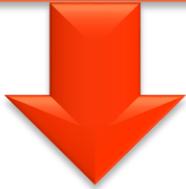
Sobrevida con Intención de tratar

Resección Trasplante



¿Resección o Trasplante?

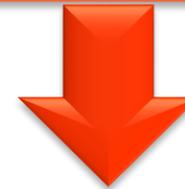
**HCC muy temprano (Estadio 0 o T1)
con nódulo único <2 cm**



Sin HPCS



Resección



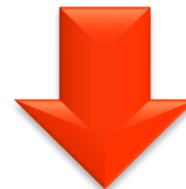
**Con HPCS o no
resecable**



Esperar T2



Ablación



Trasplante

Trasplante Hepático en HCC T1

Estrategia “*Wait and not ablate*”

114 pacientes con HCC T1 no resecable
Imágenes cada tres meses

Pasaje de T1 a >T2 (no ingreso a lista con puntos suplementarios):

✿ 4.4% a los 6 meses

✿ 9.0% a los 12 y 24 meses

Predictores de >T2: AFP >500 y crecimiento acelerado (>1 cm en 3 meses)

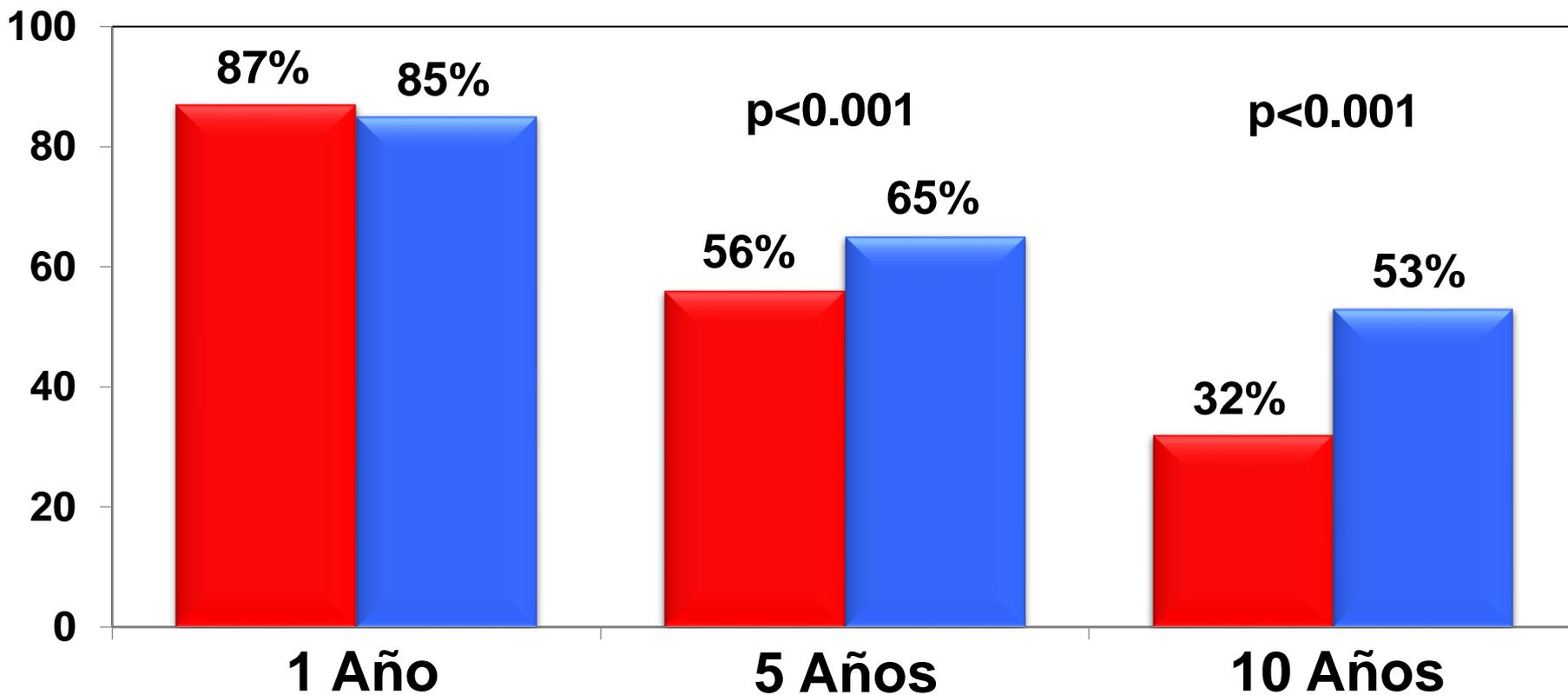
Sobrevida de 94.5% al año y 75.5% a los 3 años

¿Resección o Trasplante en HCC T2?

Meta-Análisis: 2279 HCC (989 resección y 1290 TH)

Sobrevida sin Intención de Tratar

■ Resección ■ Trasplante

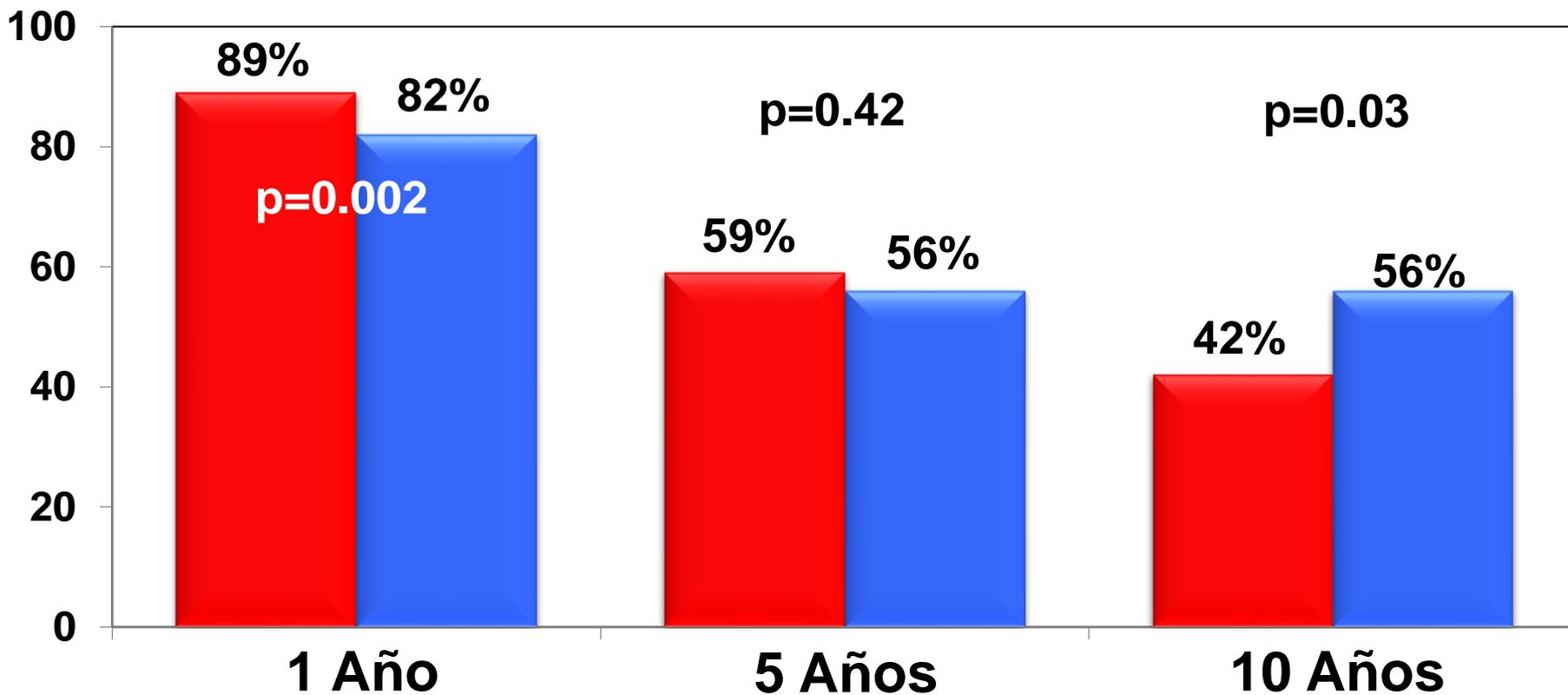


¿Resección o Trasplante en HCC T2?

Meta-Análisis: 2279 HCC (989 resección y 1290 TH)

Sobrevida con Intención de Tratar

■ Resección ■ Trasplante



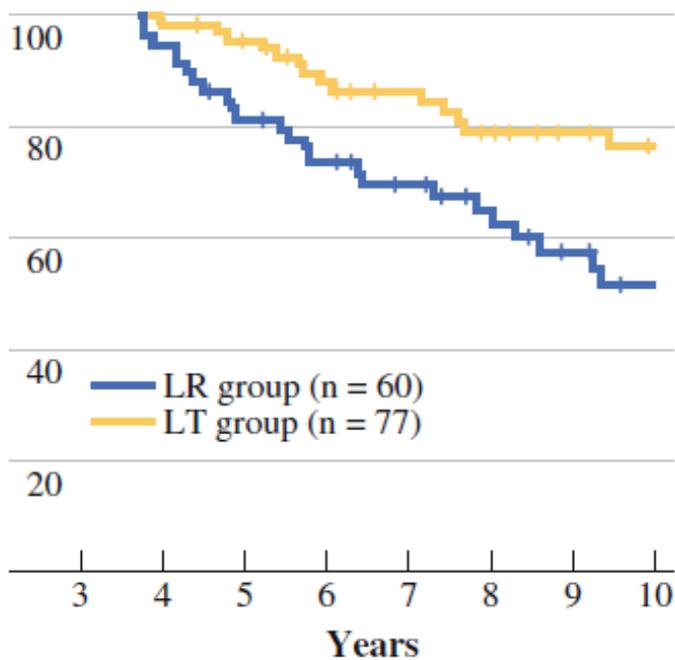
¿Resección o Trasplante?

217 HCC < 5 cm y cirrosis compensada
(resección en 95 y trasplante en 119)

Dropout por HCC 3/119 (2.5%)

Sobrevida

P = 0.002



Recurrencia

P < 0.001

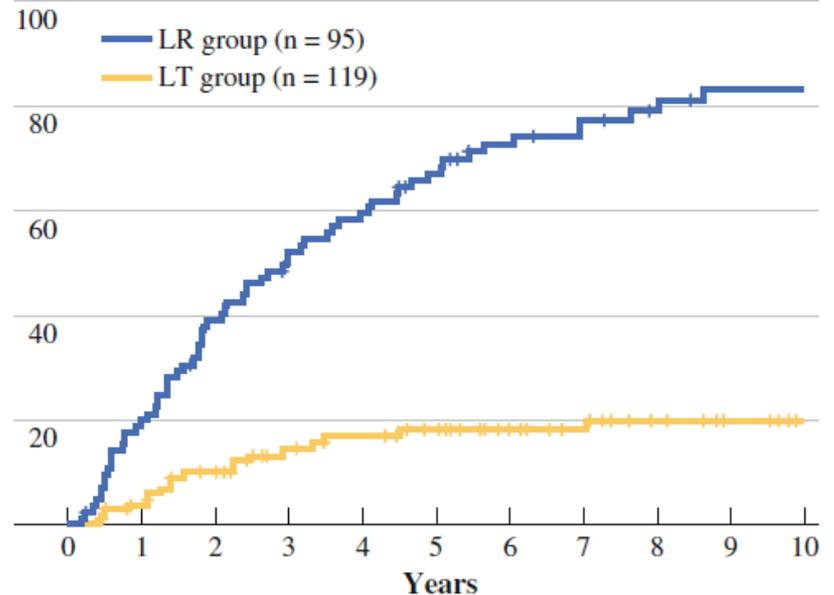


FIG. 2 Cumulative risk of tumor recurrence in the LR and LT groups

Trasplante por HCC en Argentina

El Grupo Sanguíneo Hace la Diferencia

185 pacientes con HCC (HB y HEC) dentro de Milán que recibieron puntos suplementarios de MELD (2010-2018) (grupo 0=84 y otros grupos=101)

	Grupo Cero	Grupos A/B/AB	Valor p
Trasplante	77%	96%	<0.0001
Muerte o salida de lista	23%	4%	<0.0001
Tiempo en lista	227 días	66 días	<0.0001
Trasplante con MELD 22	12%	66%	<0.001

¿Resección o Trasplante?

Cirrosis CTP A + HCC T2 /Estadio A
con nódulo único



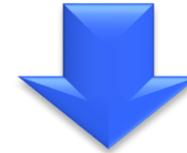
Sin HPCS



Resección



**Con HPCS o no
resecable**



Trasplante

AASLD: Resección en cirrosis CTP A T1-T2

EASL: Resección en cirrosis CTP A, nódulo único
sin HPCS

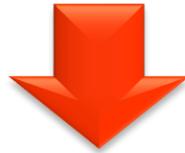
Una Tercera Opción

Resección y Trasplante

HCC Resecable



Resección



Recurrencia



Trasplante de Salvataje

Trasplante Hepático de Salvataje

Estudio prospectivo (ITT) en 496 HCC en cirrosis compensada → Resección en 130 y TH en 366

Trasplante de salvataje en 31/90 (34%)



Recurrencia post-resección: 90 (69%)

Trasplante contraindicado en 59/90 (66%)

- 37 (63%) HCC fuera de Milán
- 5 muerte en lista
- 7 edad >65 años

Trasplante de Salvataje “*de príncipe*”

Resección → Alto riesgo de recurrencia en examen histológico → trasplante

Alto riesgo: invasión microvascular, nódulos satélites, diferenciación tumoral

Primer Autor	Ingreso a lista	Trasplante	Sobrevida Largo Plazo
Sala M	6	5	80%
Scatton O	6	6	100%
Tribillon E	63	60	85%

¿Resección o Trasplante?

“Decisión Compleja”

- ❗ Escenario con escasez progresiva de donantes
- ❗ Cuando se adjudica un órgano → Otro paciente pierde la chance de recibir tratamiento óptimo
- ❗ Conflicto entre los intereses individuales y colectivos (lista de espera)/societarios⁹

Un Balance Apropiado

Equidad: beneficiar a cada paciente

Eficacia/Utilidad: salvar a la mayoría

Epílogo

HCC resecable en cirrosis CTP A y SIN hipertensión portal significativa



Considerar resección como tratamiento (especialmente en pacientes con grupo 0)



Seguimiento a largo plazo con imágenes para detectar precozmente la recurrencia y considerar trasplante de salvataje

Epílogo

**HCC resecable en cirrosis CTP A
CON hipertensión portal significativa**

HCC no resecable en cirrosis CTP A, B o C

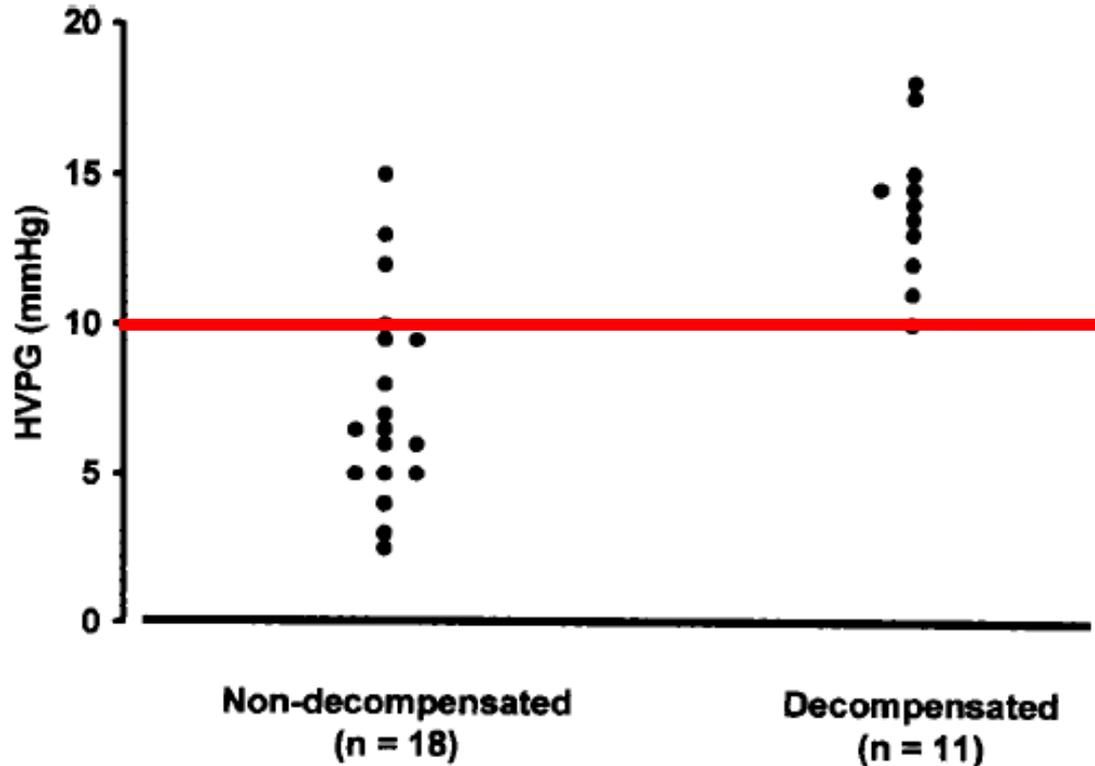


Dentro de los Criterios de Milán



Trasplante Hepático

Resultados de la Resección Hepática con o sin Hipertensión Portal



HVPG ≥ 10 mmHg: descompensación 11/15 (73%)

HVPG < 10 mmHg: descompensación 0/14 ($p < 0.0002$)

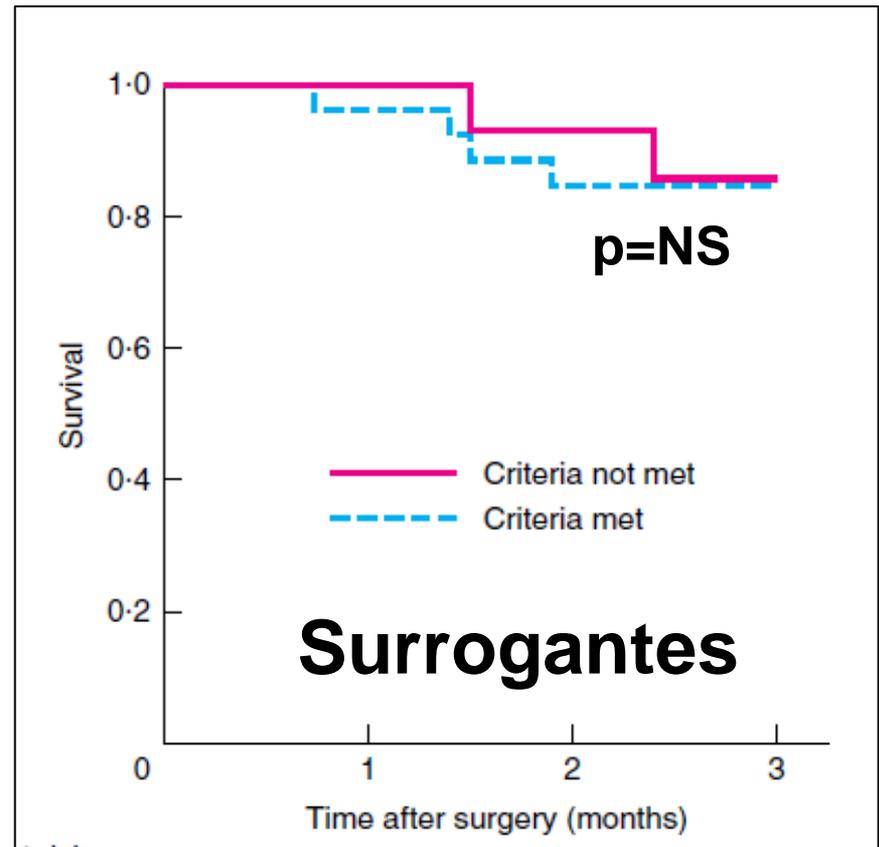
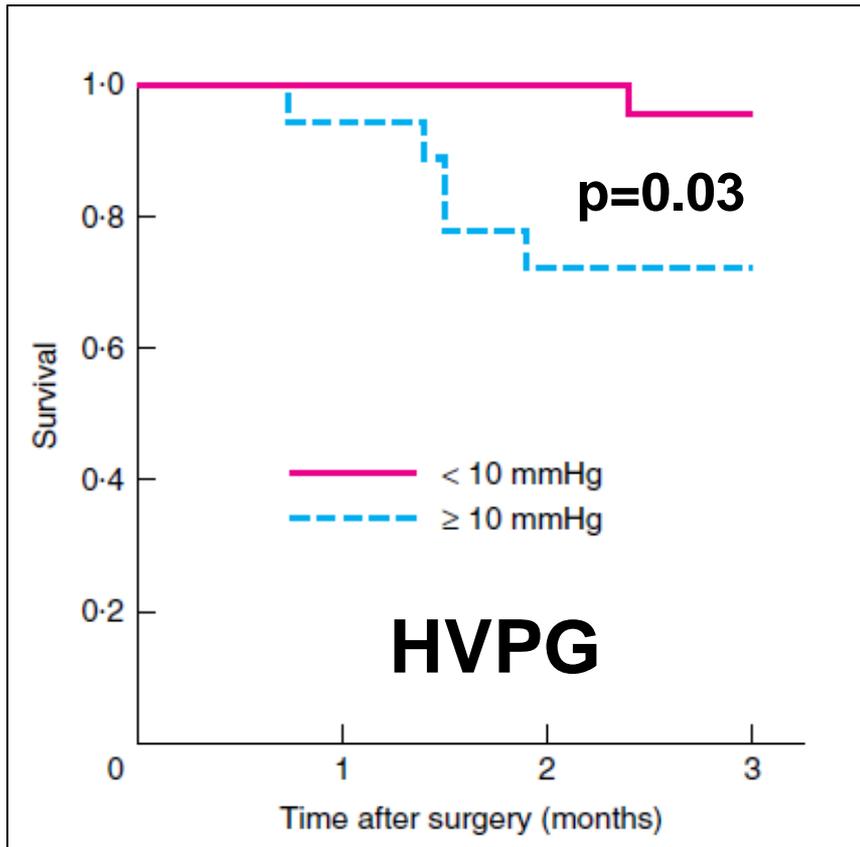
El HVPG es Mejor Predictor que los Surrogantes de Hipertensión Portal

Descompensación de la cirrosis

Parámetro	Descompensación
HVPG ≥ 10 mm Hg	6/18 (33%)
Surrogantes (+)	5/26 (19%)
HVPG < 10 mmHg	1/22 (4.5%)
Surrogantes (-)	2/14 (14%)

El HVPG es Mejor Predictor que los Surrogantes de Hipertensión Portal

Sobrevida

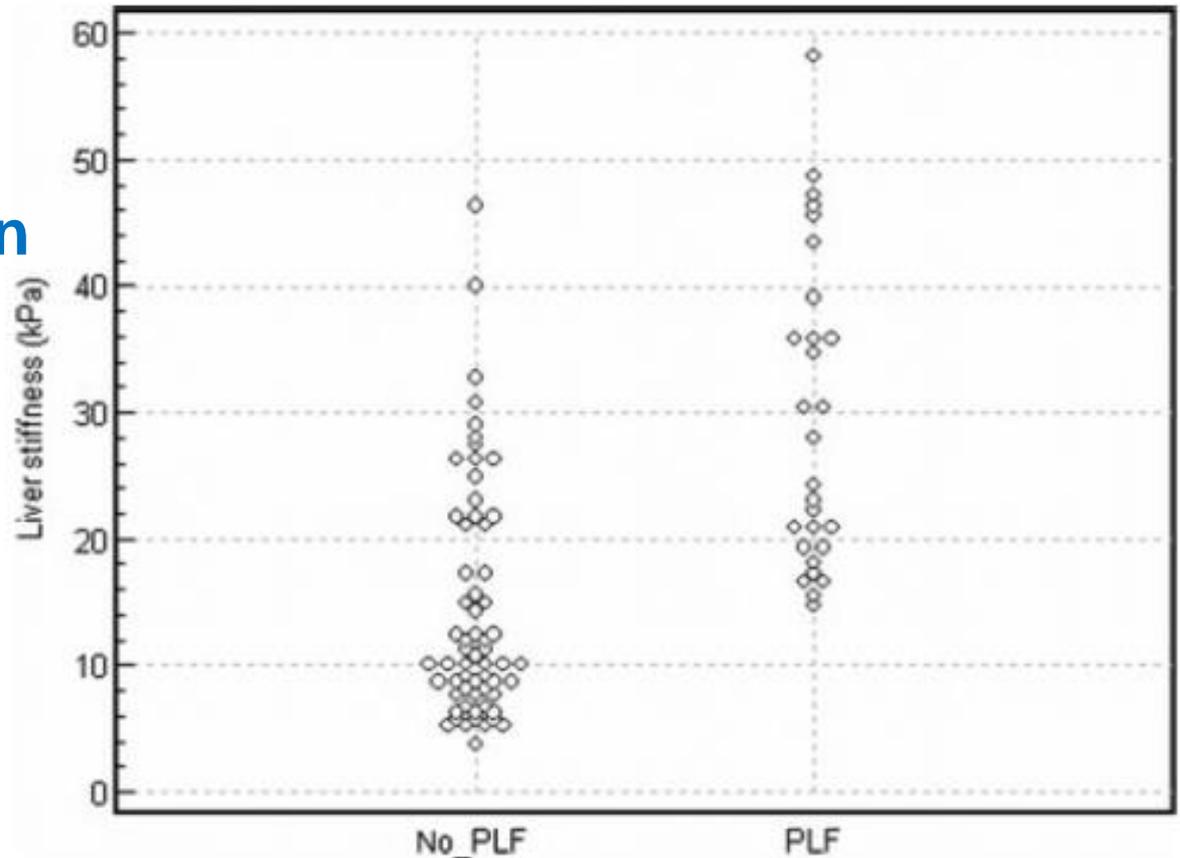


Elastografía Como Predictor de Disfunción Hepática Post-Resección

Resección en 90 cirrosis CTP A con HCC
Insuficiencia hepática postoperatoria en 26 (29%)

Descompensación
 ≥ 17.6 Kp

No descompensación
 <14.8 Kp



¿Resección o Trasplante en HCC T2?

Meta-Análisis: 2279 HCC (989 resección y 1290 TH)

Sobrevida

	Grupo	Resección	TH	Valor p
1 Año	No ITT	87%	85%	0.21
	ITT	89%	82%	0.002
5 Años	No ITT	56%	65%	<0.0001
	ITT	59%	56%	0.42
10 Años	No ITT	32%	53%	<0.001
	ITT	42%	56%	0.03

El TH es superior a la resección solamente en el largo plazo

¿Resección o Trasplante?

Meta-Análisis: 2279 HCC (989 resección y 1290 TH)

Sobrevida Libre de Recurrencia

	Grupo	Resección	TH	Valor p
1 Año	No ITT	75%	84%	0.17
	ITT	83%	77%	0.27
5 Años	No ITT	40%	64%	<0.001
	ITT	49%	54%	0.05
10 Años	No ITT	14%	49%	<0.001
	ITT	41%	53%	0.06

El TH se asocia a menor riesgo de recurrencia a los 5-10 años de seguimiento

¿Resección o Trasplante?

**HCC muy temprano (Estadio 0 o T1)
con nódulo único <2 cm**

Sin HPCS

Resección

**Con HPCS o no
resecable**

Esperar T2

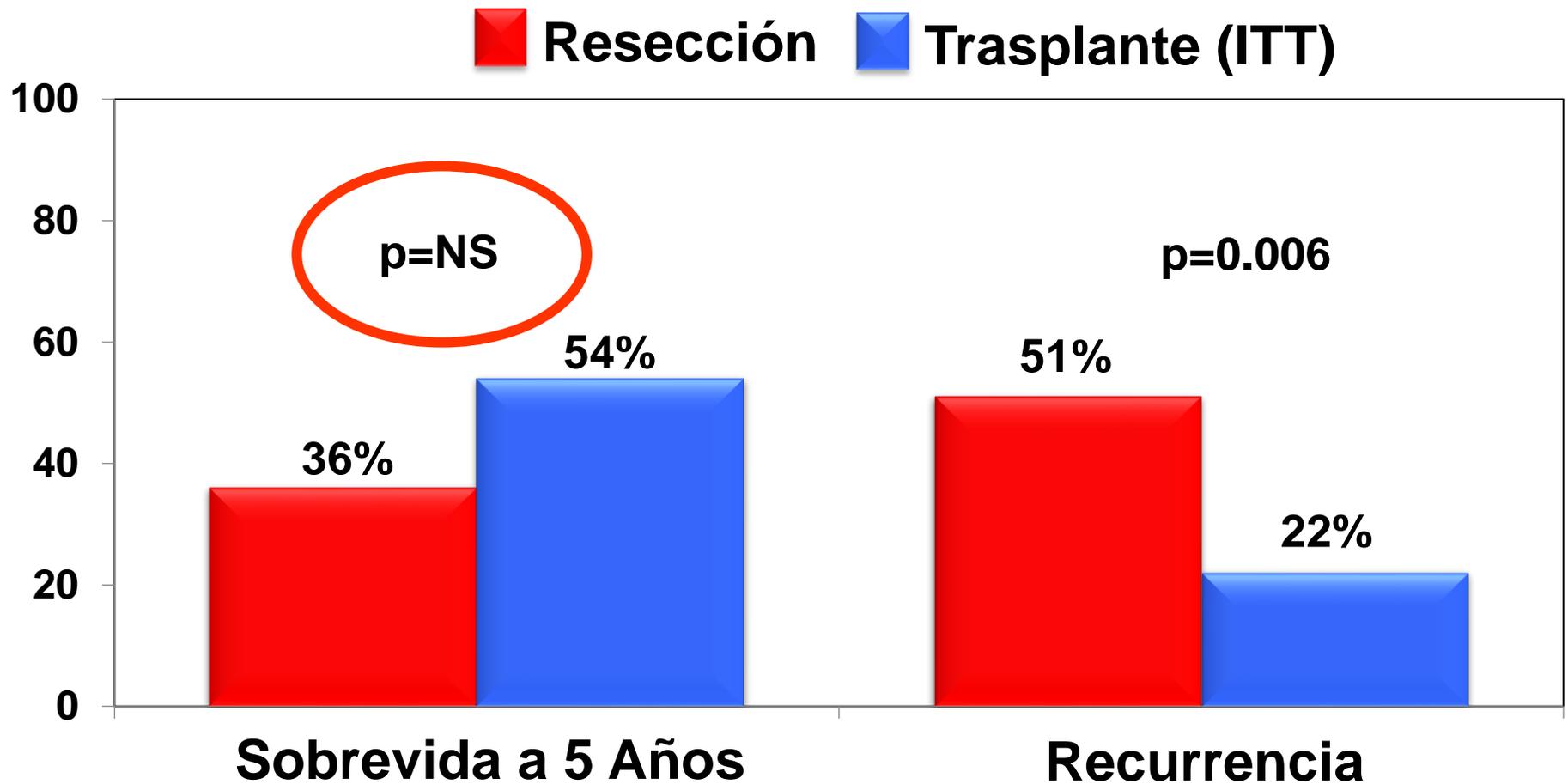
Ablación

Trasplante

¿Resección o Trasplante?

114 HCC, nódulo único, CTP A, no HPCS

Dropout por 16/57 (28%%)



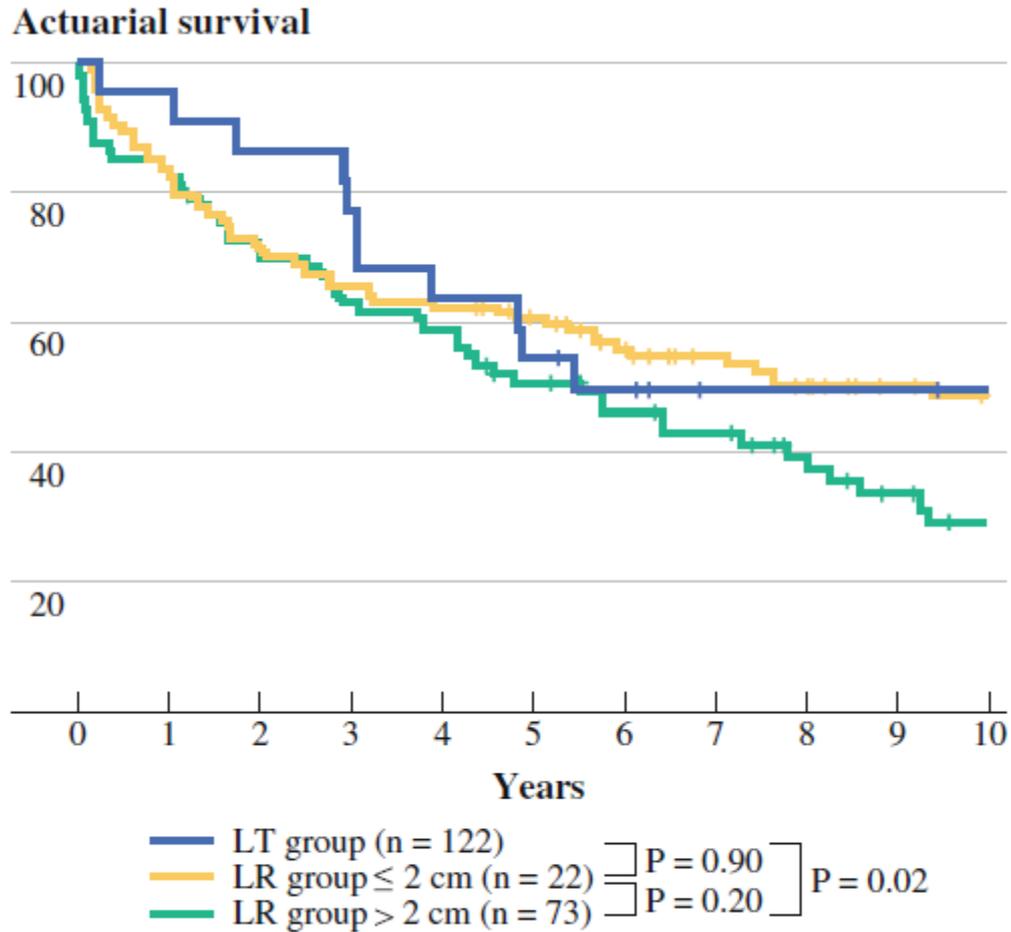


FIG. 4 Actuarial patient survival between the ≤ 2 cm and > 2 cm LR groups and LT group according to the ITT principle

¿Resección o Trasplante?

Análisis en pacientes candidatos para los dos procedimientos

Nódulo único <5 cm, CTP A, no HPCS



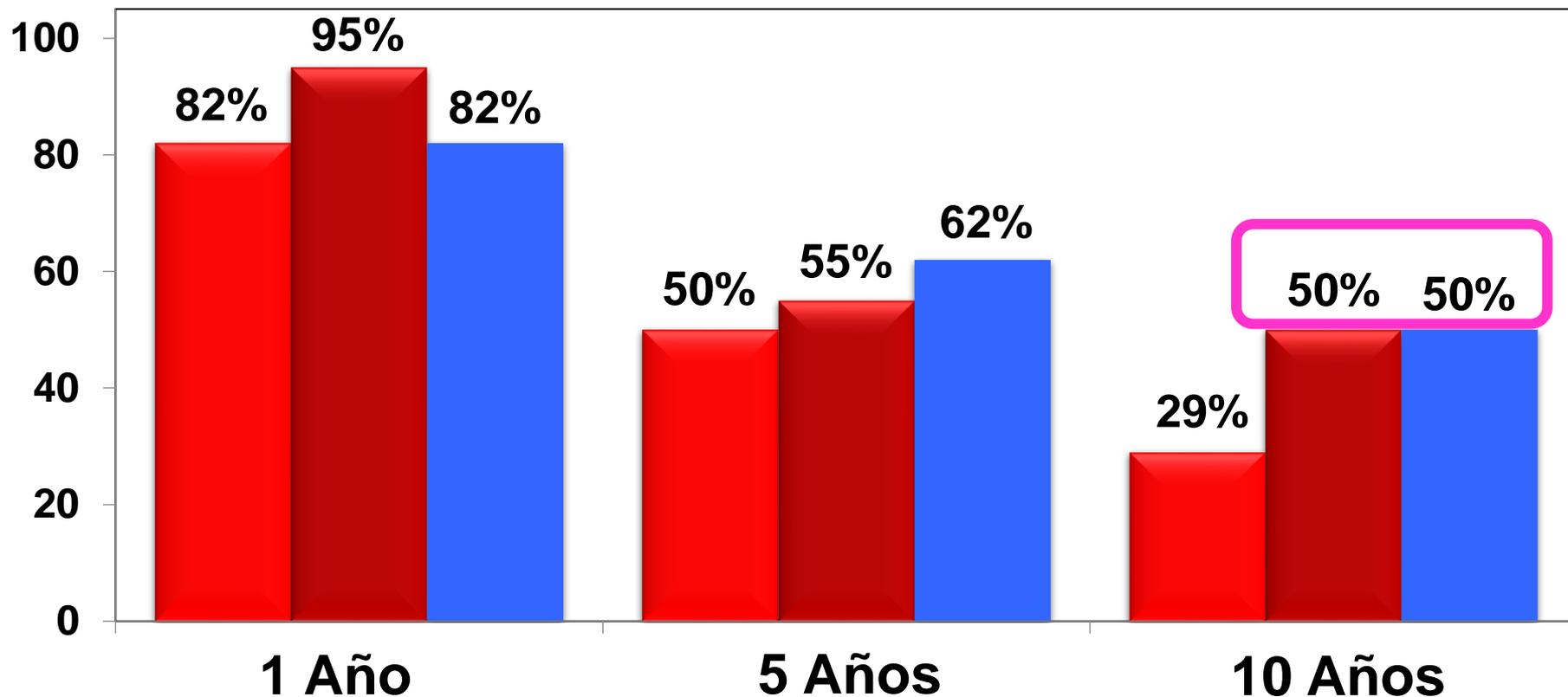
No estudios controlados

Experiencia basada en el análisis de grupos independientes de pacientes y estudios observacionales (muchos de baja calidad)

El tratamiento ideal no ha sido definido

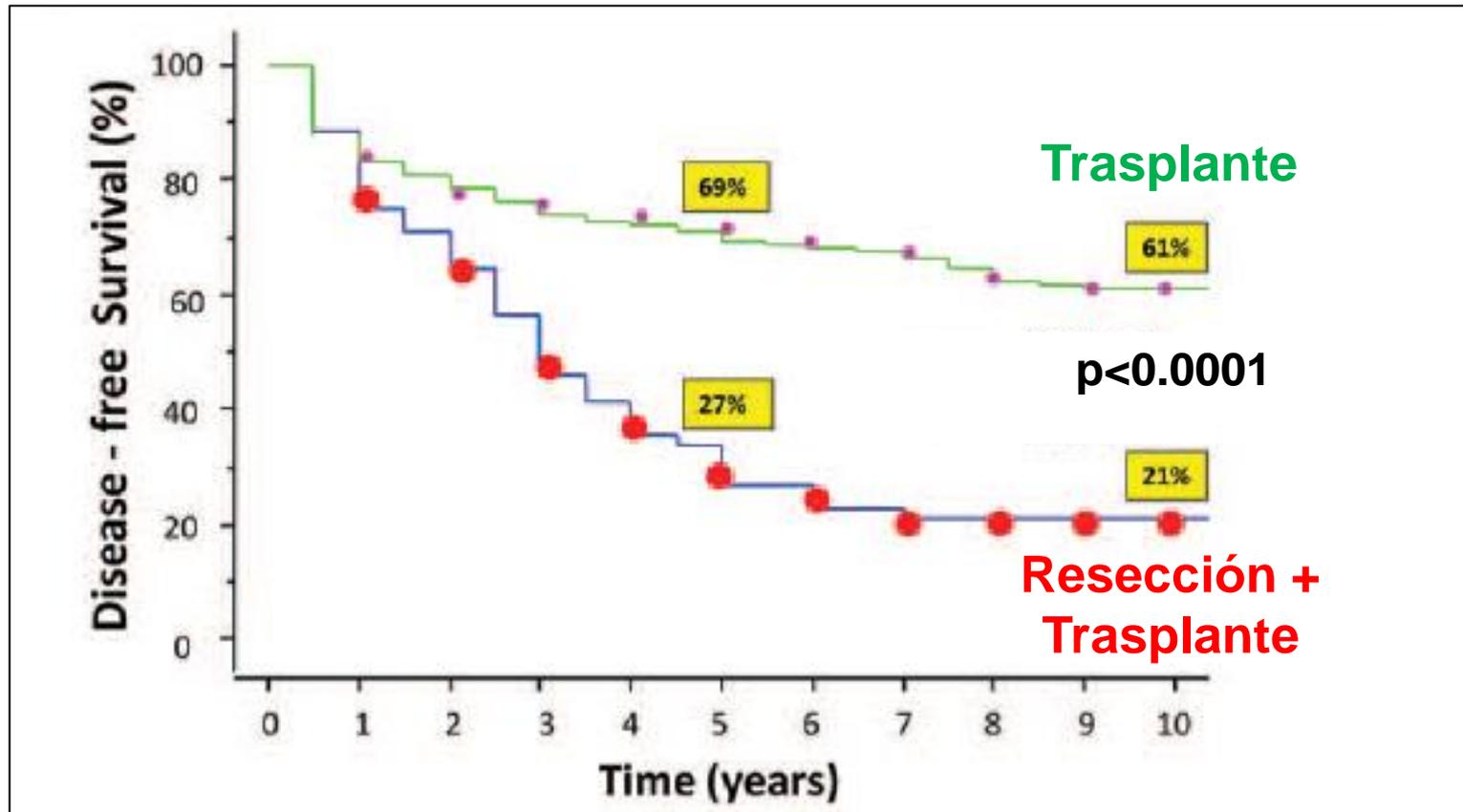
Resultados de la Resección en HCC muy Temprano (0) y Temprano (A) Sobrevida (ITT)

■ Resección-2-5 cm ■ Resección-<2 cm ■ Trasplante



Resultados del Trasplante vs Resección con Trasplante de Salvataje

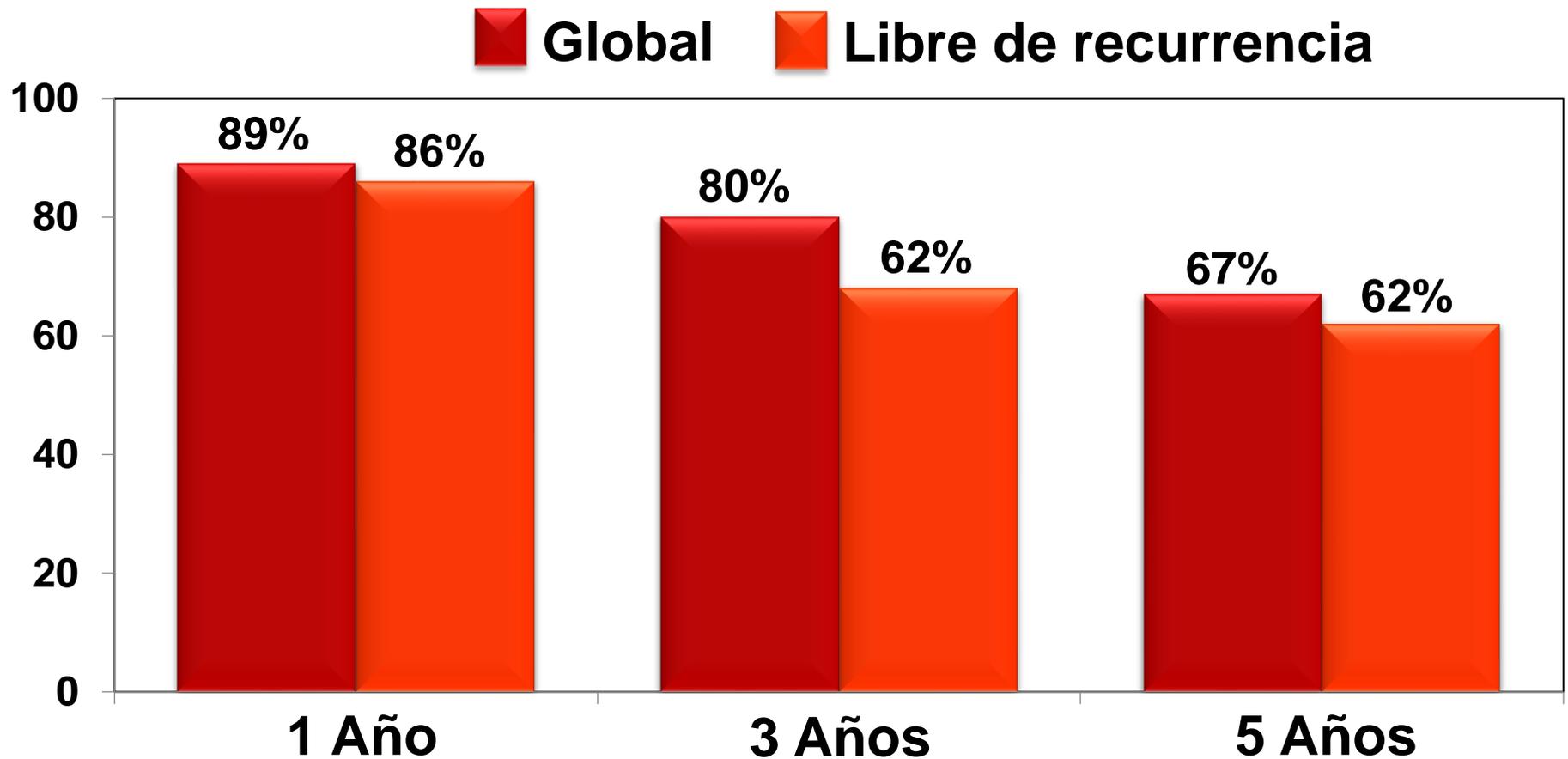
Sobrevida Libre de Recurrencia



Resultados del Trasplante de Salvataje

16 estudios con 319 pacientes. **Aplicabilidad: 41%**

Sobrevida



Resultados de la Resección Hepática por HCC de Acuerdo a la Presión Portal

Meta-Análisis de 11 estudios (1737 pacientes)
HCC en pacientes con cirrosis compensada
HVPG o surrogantes de hipertensión portal
(VE, esplenomegalia, plaquetas <100.000)

HVPG vs Surrogantes

	OR (IC 95%)
Muerte 5 años	Surrogantes: 1.75 (1.36-2.26)
	HVPG: 8.00 (2.59-24.69)
Descompensación	Surrogantes: 2.56 (1.73-3.80)
	HVPG: 14.59 (2.81-80.0)

¿Cuál es el mejor surrogante del HVPG?

HVPG en 117 cirrosis compensadas

Surrogantes: diámetro del bazo por ecografía, plaquetas <100.000 y elastografía por FibroScan

Variable	AUC	Valor p
Bazo	0.719	<0.0001
Plaquetas	0.787	<0.0001
Elastografía	0.883	<0.0001
PH Risk Score	0.935	<0.0001

PH Risk Score

-5.953 + 0.188 x Kp + 1.583 x Sexo + 26705 x bazo/plaquetas

Bezigotti A y col (2012)

Trasplante Hepático en HCC

Aprendiendo de lo vivido...

“Primary hepatic malignancy confined to the liver but not amenable to resection may be an indication for OLT” (Consensus NIH, 1983)

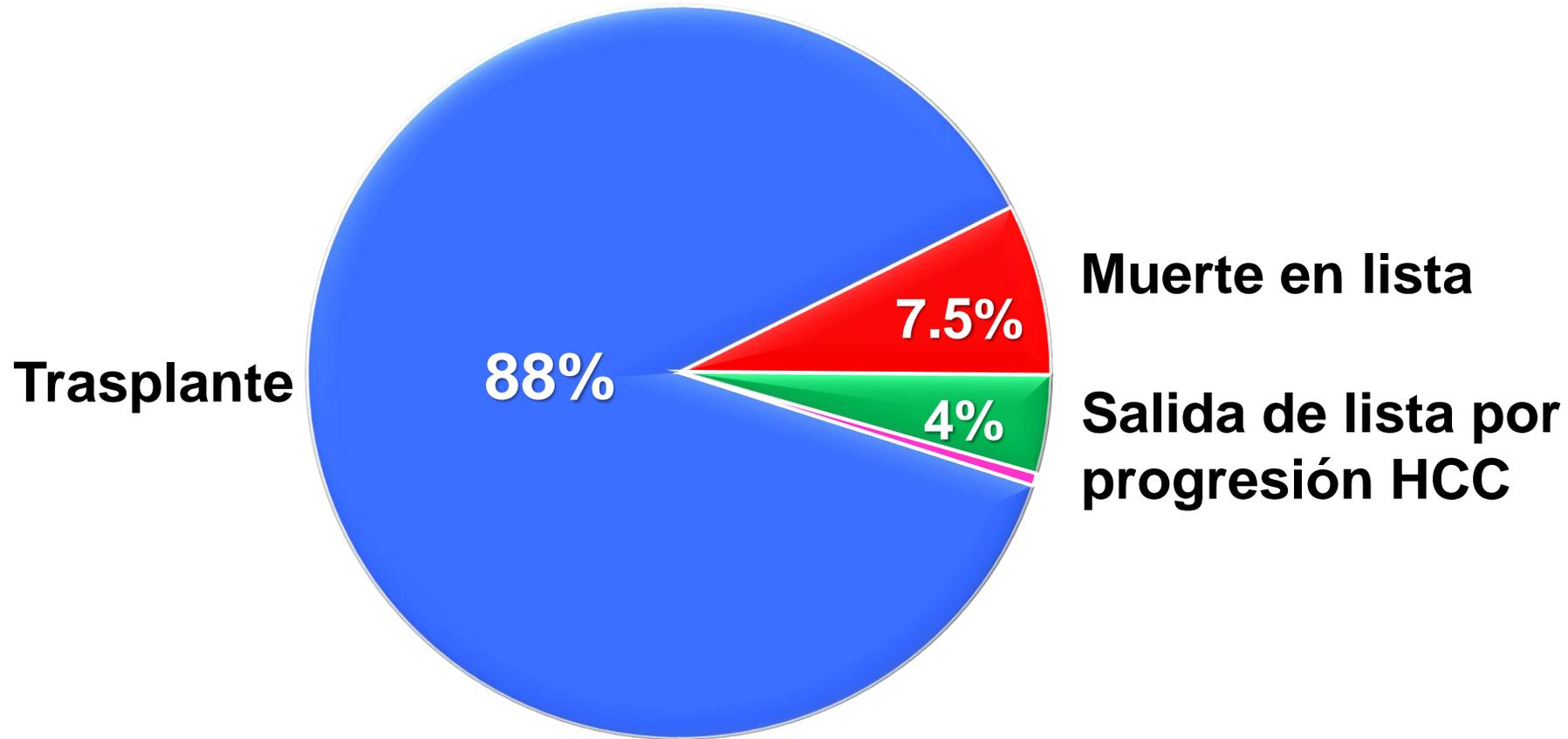


**Trasplante en tumores grandes, multicéntricos
con invasión ganglionar y vascular**

Sobrevida a los 5 años de 18%
(Penn y col)

Trasplante por HCC en Argentina

182 pacientes con HCC (HB y HEC) dentro de Milán que recibieron puntos suplementarios de MELD (2010-2018)



Los Candidatos a Trasplante por HCC en Argentina Tienen una Situación Privilegiada

El trasplante hepático es superior a la resección si el tiempo de espera es menor al año

182 pacientes con HCC dentro de Milán que recibieron puntos suplementarios de MELD (2010-2018)

Grupo Sanguíneo	Tiempo Espera (días)
A	58 ± 55
B + AB	86 ± 69
O	227 ± 114

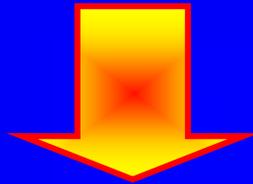
Resección versus Trasplante en HCC

Impacto del Tiempo en Lista de Espera



- <8 meses: el trasplante prolonga la expectativa de vida**
- >8 meses: la resección es el tratamiento mas efectivo**

¿Cómo disminuir el tiempo de espera para incrementar la aplicabilidad del trasplante en pacientes con HCC?



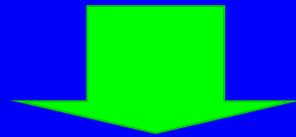
- **Trasplante con donantes vivos**
- **Prioridad en lista de espera para donantes cadavéricos:**
 - ⦿ **Puntos suplementarios de MELD**

Resección → Trasplante Hepático

“Trasplante de salvataje”

20% al 30% de los pacientes resecados sobreviven 5 a 10 años sin recurrencia →

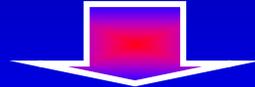
Curación sin trasplante → Ahorro de recursos



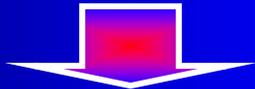
Se basa en la premisa que la mayoría de las recurrencias en HCC pequeños son intrahepáticas, localizadas y por lo tanto “trasplantables”

Trasplante de Salvataje “Profiláctico”

Resección en 17 pacientes, todos candidatos óptimos para trasplante



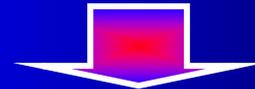
Análisis histológico de la pieza de resección



**Mal pronóstico
en 8 (47%)**

Indicación de Tx

- ⊙ 2 rechazaron:
 - 💀 Muerte por recurrencia
- ⊙ 6 trasplantados:
 - ♥ 5 sin recurrencia a 45 meses



**Buen pronóstico
en 9 (53%)**

No indicación de Tx

- ⊙ 2 recurrencia (22%)
 - ⊙ Trasplante en 1
 - ⊙ TACE en 1

Tratamientos Curativos para el HCC

La severidad de la cirrosis y la extensión tumoral son los determinantes de la aplicabilidad y eficacia de los tratamientos curativos

 Severidad de la cirrosis:

 Mayor limitación para la resección

 Extensión tumoral:

 Mayor limitación para el trasplante

Aplicabilidad de la Resección Hepática

Nódulo único <5 cm

Child-Pugh A

No invasión vascular

No diseminación



Los mejores candidatos son los pacientes con Child-Pugh “Súper A”

- **Asia:** aclaramiento normal de verde indocianina
- **Barcelona:**
 - Ausencia de hipertensión portal:
 - Presión portal corregida <10 mmHg
 - No várices esofágicas, esplenomegalia o trombocitopenia (<100.000)
 - Bilirrubina normal

Resultados de la Resección Hepática

Sobrevida libre de recurrencia a 3 años

%

100

Resección Trasplante

80

60

40

20

0

14

54

27

46

32

64

33

63

36

66

43

86

44

72

52

87

Yamamoto

Bismuth

Michel

Tan

Shabany

De Carlis

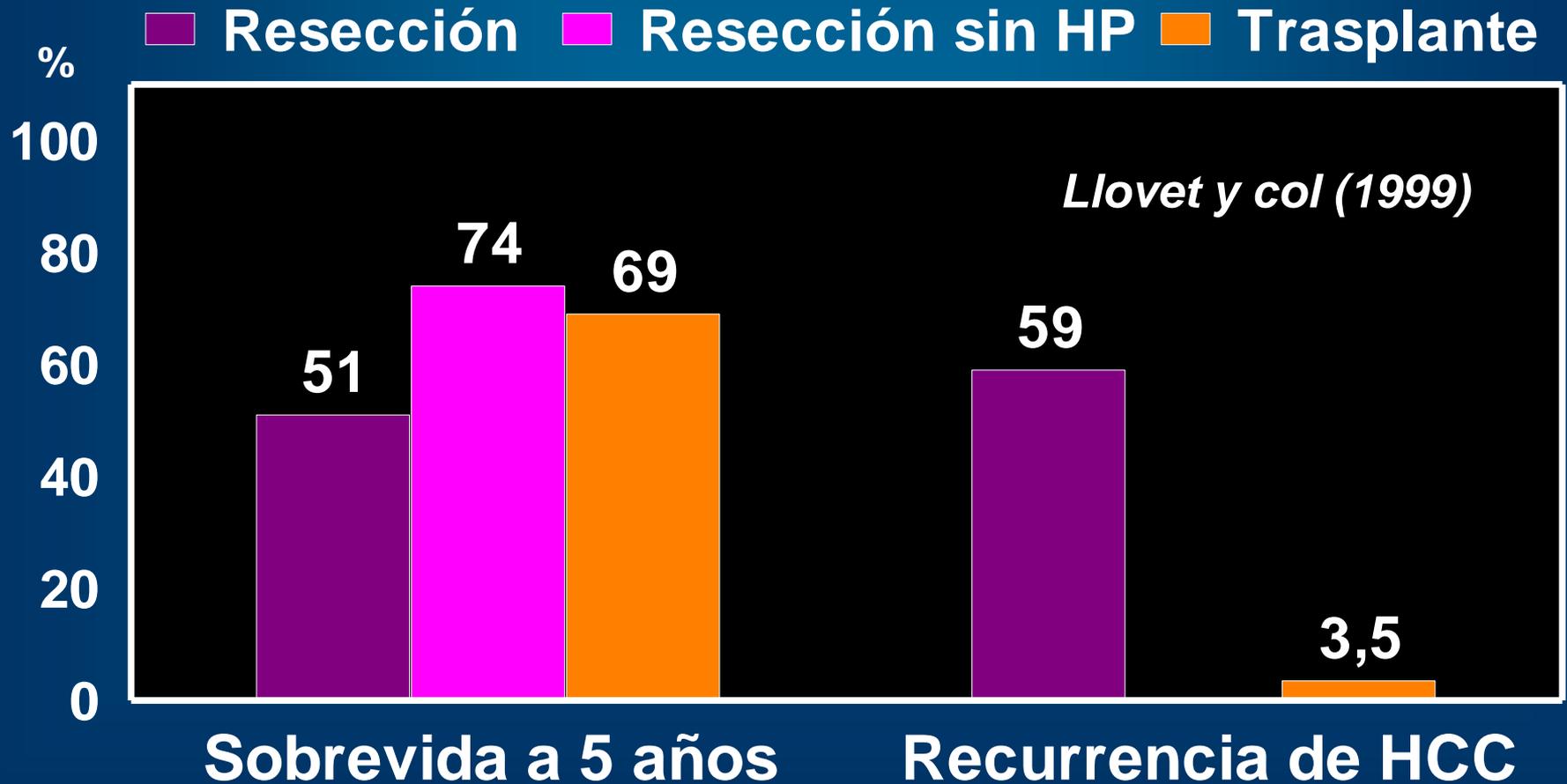
Figueras

Bigourdan

El Tiempo de Espera para Trasplante

Análisis por “intención de tratar”

87 pacientes con nódulo único <5 cm. Resección en Child-Pugh A sin hipertensión portal (a partir de 1995)



El Tiempo de Espera para Trasplante

Análisis por “intención de tratar”

	1989-1995	1996-1997
N° trasplantes	50	37
Tiempo de espera	62 días	162 días
Progresión → No Tx	0%	23%
Sobrevida a 2 años:		
Post-trasplante	84%	84%
Intención de tratar	80%	54%

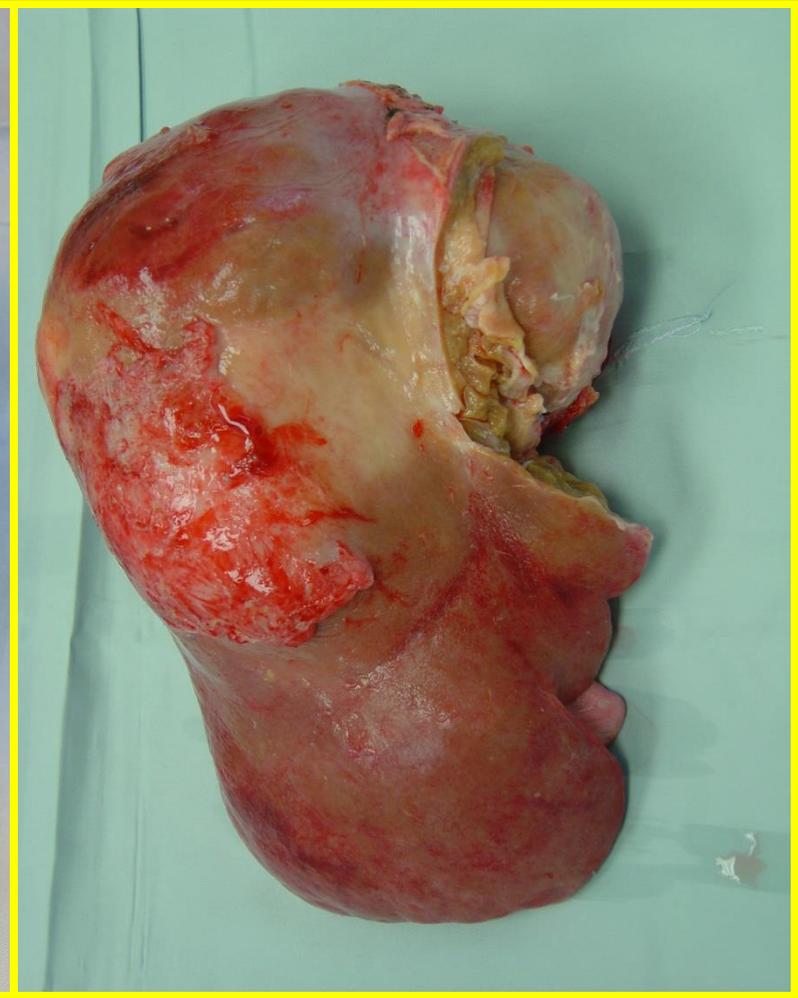
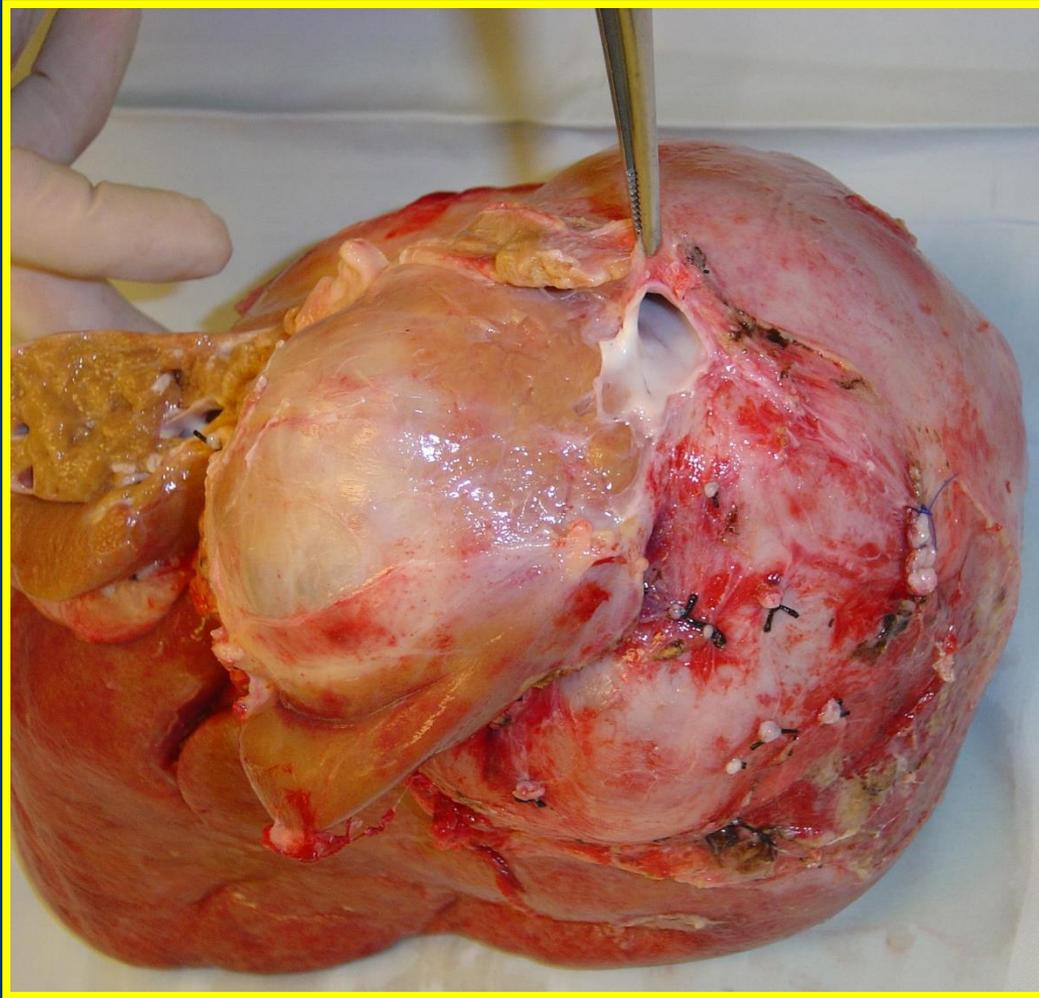


Mujer de 28 años con Hepatocarcinoma Irresecable

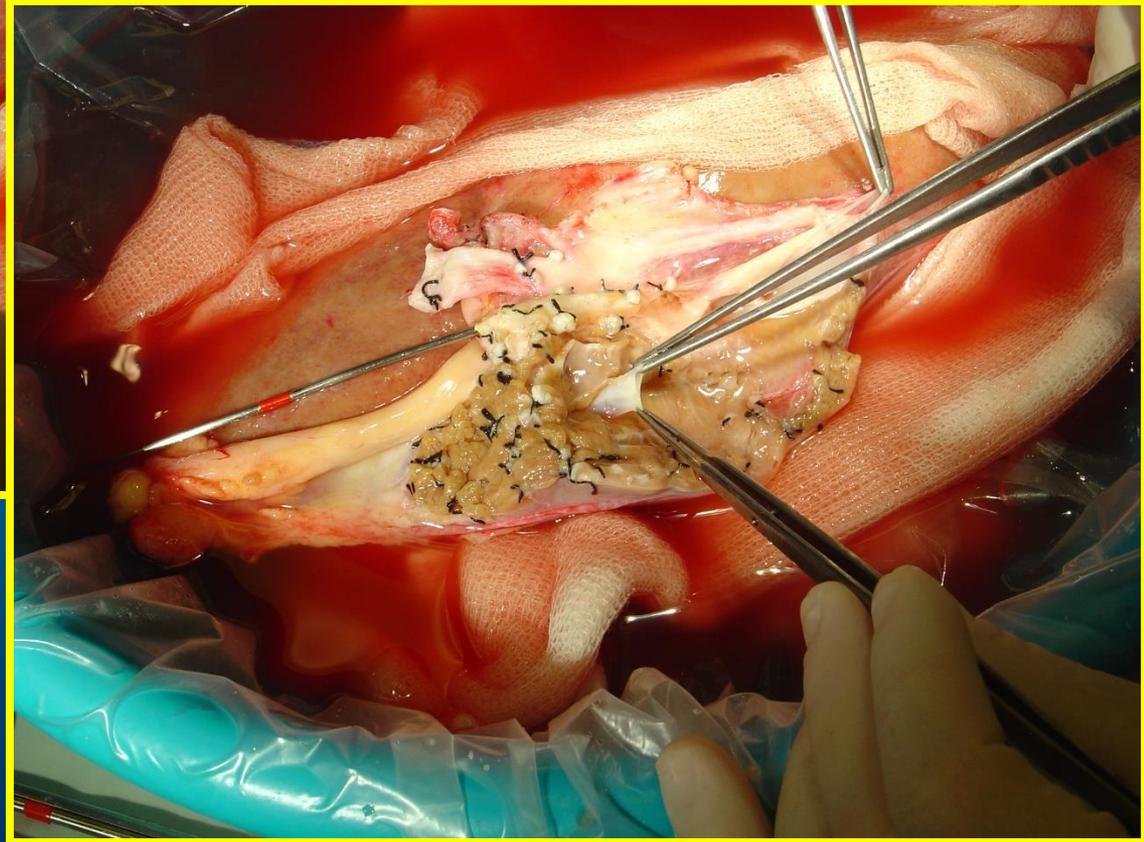
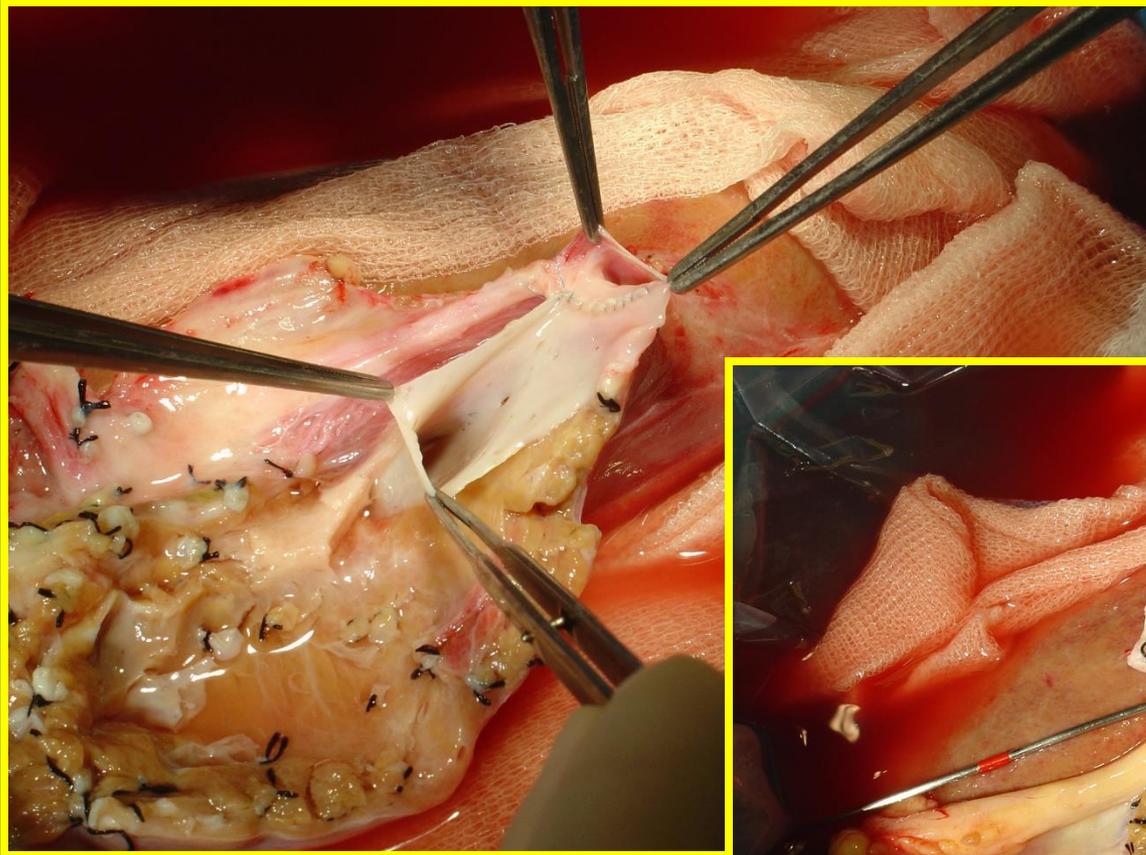


Compromiso de segmentos 7, 8 y 4 en íntima relación con las estructuras vasculares principales

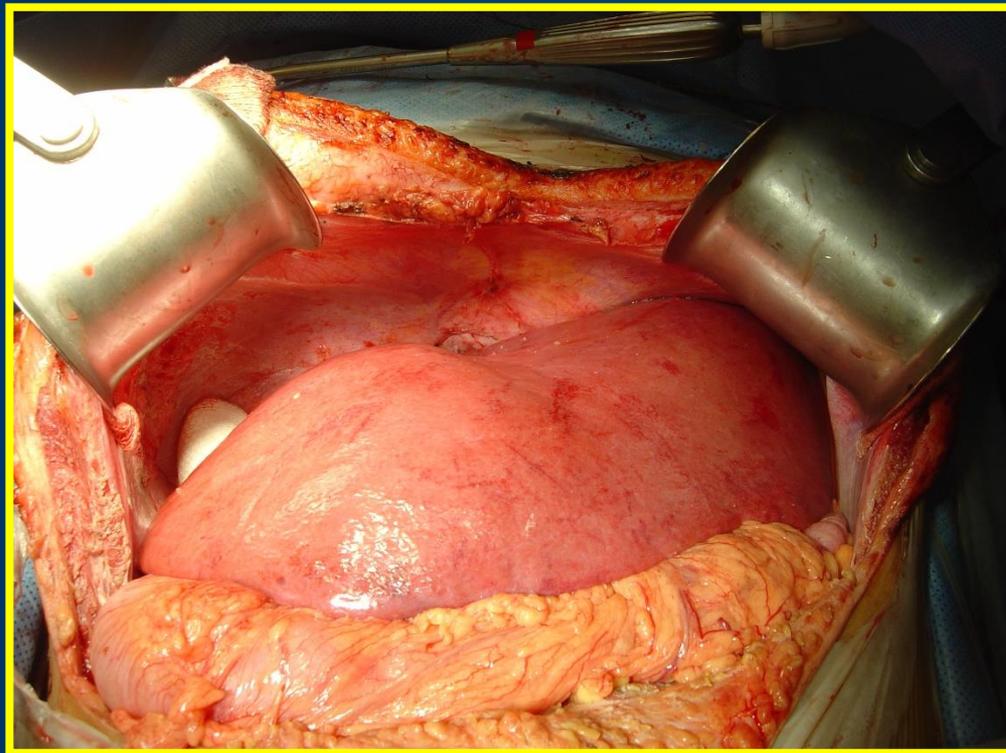
Hepatectomía Total y Cirugía de Resección ExVivo



Resección en el Banco

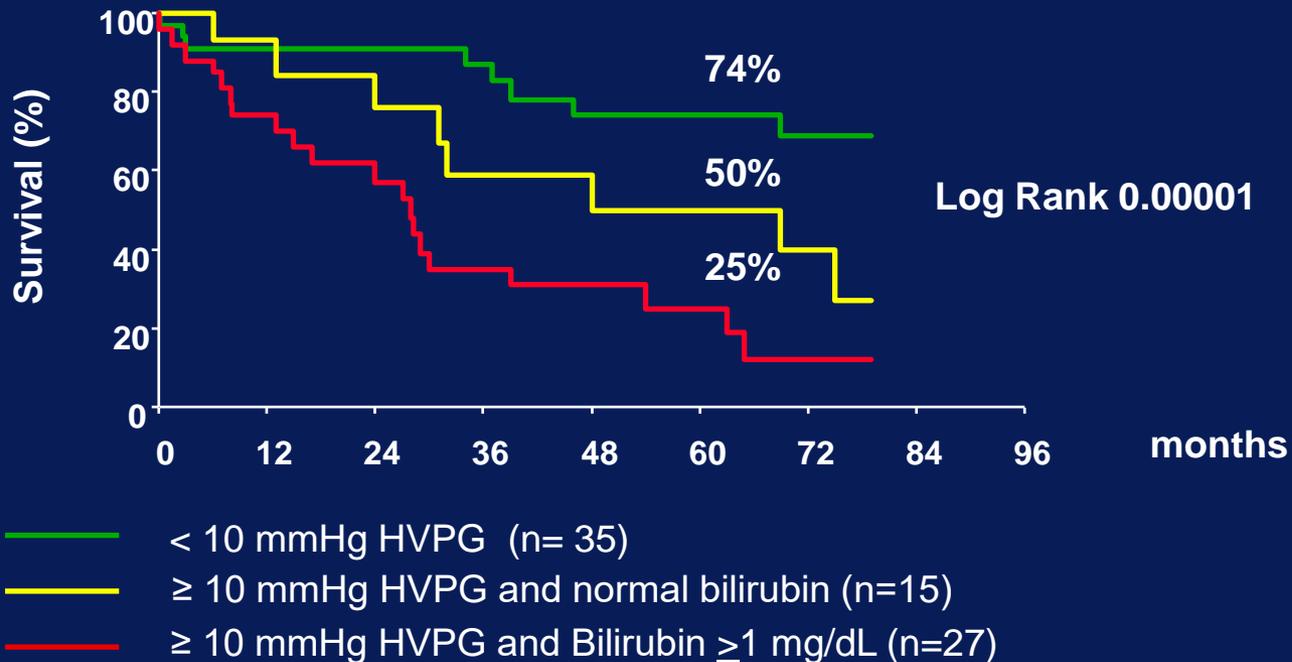


Reimplante



Early HCC: Survival after Resection Is Influenced by Portal Hypertension and Bilirubin

Best candidates for resection : Solitary HCC \leq 5 cm
Child-Pugh A: Low portal hypertension
Normal bilirubin



The Founders of BCLC: Staging and Treatment Strategy

