

## Original

# Resección hepática con trombectomía en el tratamiento del carcinoma hepatocelular con invasión vascular macroscópica



Sergio Cortese<sup>a</sup>, Javier Morales<sup>a</sup>, Lorena Martín<sup>a</sup>, Silvia Kayser<sup>a</sup>, Arturo Colón<sup>a,b</sup>, Enrique Ramón<sup>c</sup> y José M. Tellado<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de HPB, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 1 de noviembre de 2018

Aceptado el 27 de junio de 2019

On-line el 10 de agosto de 2019

## Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular

CHC

Trombosis

Cirugía

## RESUMEN

**Introducción:** La invasión macrovascular (IMV) en los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) es un factor de muy mal pronóstico. El tratamiento de estos casos es todavía controvertido. El objetivo de este estudio es valorar los resultados a corto y a largo plazo de la resección hepática asociada a trombectomía en una serie de pacientes con CHC asociado a IMV.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes en los pacientes sometidos a resección hepática por CHC durante el período 2007-2015 (n = 120). Del total, 108 pacientes no presentaban IMV, mientras 12 presentaban al diagnóstico IMV: 1 paciente presentaba IMV en la porta común (Vp4), 8 pacientes en ramas portales de primer orden (Vp3), 1 paciente en ramas sectoriales (Vp2), 1 paciente en ramas segmentarias (Vp1), y además 1 paciente presentaba trombosis en una vena suprahepática principal hasta la entrada en vena cava (Vv2).

**Resultados:** Los pacientes con IMV necesitaron con mayor frecuencia una hepatectomía mayor frente a los sin IMV (83,3% vs 25,9%, p < 0,0001), sin diferencias en cuanto a mortalidad y morbilidad grave postoperatoria. Los casos con IMV requirieron un tiempo operatorio más largo y desarrollaron con más frecuencia ascitis postoperatoria (33,3% vs 9,3%, p = 0,034).

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 66,7, del 33,3 y del 22,2%, respectivamente, en los pacientes con IMV, y del 90,7, del 72,4 y del 52,2% en el grupo sin IMV (p = 0,009).

**Conclusión:** La hepatectomía asociada a trombectomía parece estar justificada en un grupo seleccionado de pacientes con CHC e IMV, pudiendo aportar un beneficio de supervivencia con una aceptable tasa de morbilidad.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josemaria.tellado@salud.madrid.org](mailto:josemaria.tellado@salud.madrid.org) (J.M. Tellado).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.06.013>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Hepatic resection with thrombectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma associated with macrovascular invasion

### ABSTRACT

#### Keywords:

Hepatocellular carcinoma  
HCC  
Thrombosis  
Surgery

**Introduction:** Macrovascular invasion (MVI) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) is a very poor prognostic factor. Treatment in such cases is still a matter of debate. The goal of this study is to assess short- and long-term results of liver resection and thrombectomy in a series of patients with HCC and MVI.

**Methods:** Retrospective cohort study of patients who underwent liver resection for HCC in the period 2007-2015 (n = 120). Of all the patients, 108 did not have MVI, while 12 presented with MVI: 1 patient in the common portal vein (Vp4), 8 patients in first-order portal branches (Vp3), 1 patient in a sectorial branch (Vp2), 1 patient in a segmental branch (Vp1); another patient presented with tumor thrombus in a main hepatic venous branch in the confluence with the vena cava (Vv2).

**Results:** Patients with MVI needed major hepatic resection more frequently than patients without MVI (83.3% vs 25.9%,  $P < .0001$ ), with no differences in postoperative mortality or severe morbidity. Patients with MVI required a longer operative time and developed more frequently postoperative ascites (33.3% vs 9.3%,  $P = .034$ ).

Global survival at 1, 3 and 5 years was 66.7%, 33.3% and 22.2% in patients with IMV, and 90.7%, 72.4% and 52.2% in patients without IMV ( $P = .009$ ), respectively.

**Conclusions:** Hepatectomy associated with thrombectomy might be justified in a selected group of patients with HCC and MVI, offering a potential benefit in survival with acceptable morbidity.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) tiene tendencia a diseminarse a través del sistema portal y venoso intrahepático, siendo la invasión macrovascular (IMV) un criterio de enfermedad avanzada y de muy mal pronóstico<sup>1</sup>. La IMV en el tronco portal puede contribuir al aumento de la presión portal, con el riesgo de sangrado por varices, ascitis y descompensación hepática; la trombosis tumoral en las venas hepáticas o su extensión a la vena cava puede causar embolismo pulmonar o diseminación intrapulmonar tras la embolización de trombos tumorales hacia la aurícula derecha. Sin tratamiento, el CHC con IMV está asociado a una supervivencia mediana de menos de 3 meses<sup>2</sup>.

Las opciones de tratamiento en estos casos avanzados están parcialmente limitadas en los países occidentales por las actuales guías de la *American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD)*<sup>3</sup> y de la *European Association for the Study of the Liver (EASL)*<sup>4</sup>, basadas en el algoritmo terapéutico de la *Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC)*<sup>5</sup>, que en los casos de IMV (estadio C) recomienda terapia sistémica.

Sin embargo, un grupo seleccionado de pacientes con CHC y trombosis portal pueden beneficiarse también del tratamiento quirúrgico o de terapias intraarteriales, por lo que tanto la Asociación Americana Hepato-Pancreático-Biliar<sup>6</sup> como la Sociedad Japonesa de Hepatología<sup>7</sup> han llegado a incluir estos tratamientos como opciones terapéuticas.

En este estudio se han analizado la técnica quirúrgica, las complicaciones postoperatorias y la supervivencia a largo

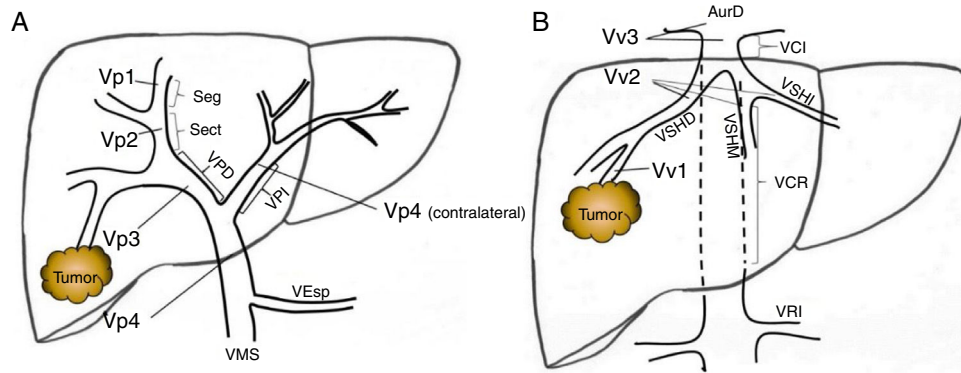
plazo de una serie de pacientes con CHC asociado a IMV comparándolos con aquellas de pacientes operados en el mismo periodo, sin IMV. Además, se han intentado detectar, con un estudio univariante y multivariante, los factores de riesgo asociados con un peor pronóstico.

## Métodos

Estudio retrospectivo de tipo cohortes en los pacientes sometidos a resección hepática por CHC con y sin trombosis macroscópica entre los años 2007 y 2015. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

### Estadificación preoperatoria

La enfermedad extrahepática se descartó a través de una tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica y una gammagrafía ósea. La carga tumoral hepática fue estudiada al menos con TC y/o resonancia magnética (RM). El diagnóstico diferencial entre trombo benigno y trombo tumoral se realizó preoperatoriamente por criterios radiológicos (hipervascularización en fase arterial con lavado en fase portal), mediante TC o con ecografía con contraste (Sonovue<sup>®</sup>, Bracco, Italia). En caso de duda, se realizó punción percutánea ecoguiada (aguja 18 G) para realizar un estudio histológico del trombo. Se ha clasificado el nivel de afectación tumoral portal y venoso siguiendo la nomenclatura del sistema de estadificación japonés<sup>8</sup> (fig. 1).



**Figura 1 – Clasificación del nivel de trombosis tumoral portal (A) y del sistema venoso suprahepático/cava (B) según la nomenclatura japonesa.**

**A:** Vp1, presencia de trombo tumoral en ramas segmentarias (Seg) o subsegmentarias; Vp2, trombo tumoral en las ramas portales de segundo orden (sectoriales, Sect); Vp3, trombo tumoral en las ramas de primer orden (vena porta derecha o vena porta izquierda); Vp4, trombo tumoral en el tronco portal principal y/o en el sistema portal contralateral al lóbulo afectado. **B:** Vv1, presencia de trombo tumoral en ramas venosas hepáticas periféricas, incluyendo la invasión microvascular; Vv2, trombo tumoral en ramas venosas suprahepáticas principales; Vv3, trombo tumoral en vena cava inferior.

**AurD:** aurícula derecha; **VCI:** vena cava inferior; **VCR:** vena cava retrohepática; **VEsp:** vena esplénica; **VMS:** vena mesentérica superior; **VPD:** vena porta derecha; **VPI:** vena porta izquierda; **VRI:** vena renal izquierda; **VSHD:** vena suprahepática derecha; **VSHI:** vena suprahepática izquierda; **VSHM:** vena suprahepática media.

Para la planificación preoperatoria se realizó una volumetría hepática, una medición de gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por vía transyugular para conocer el grado de hipertensión portal (considerado clínicamente significativo si  $\geq 10$  mmHg)<sup>9</sup> y un estudio del aclaramiento del verde de indocianina (ICG) para determinar la reserva funcional hepática<sup>10</sup>.

En 47 pacientes (39,2%), al no disponer de medición directa de GPVH, se consideró una cifra de plaquetas inferior a 100/nl asociada a un hiperesplenismo superior a 12 cm como criterio de hipertensión portal clínicamente significativa<sup>11</sup>. De los pacientes clasificados con hipertensión portal significativa (en total 37 en toda la serie), solo para 3 (8,1%) se utilizó el criterio indirecto. Solo 1 paciente (8,3%) de la cohorte con IMV (sin datos de hipertensión portal significativa) se clasificó en base a los criterios indirectos.

### Criterios de resección quirúrgica

Todos los pacientes fueron evaluados en el Comité Multidisciplinar de Hepatocarcinoma, que, aunque utiliza el algoritmo del BCLC<sup>5</sup>, amplió los criterios de resección quirúrgica respaldado por los resultados de varios centros a nivel internacional<sup>12-14</sup>.

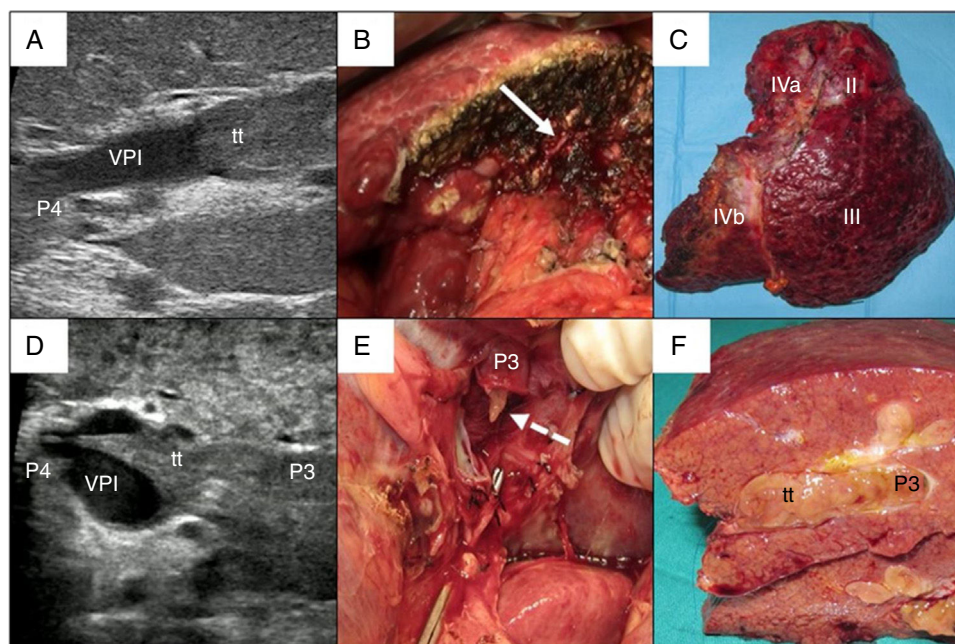
Se indicó la cirugía en los pacientes con trombosis macroscópica si cumplían los siguientes criterios: 1) función hepática preservada (Child-Pugh A) sin presencia de ascitis ni descompensaciones previas; 2) posibilidad de realizar una resección tumoral completa R0, incluyendo el trombo tumoral y dejando un volumen de remanente hepático superior al 40% del volumen total en caso de hígado cirrótico; 3) ausencia de invasión de porta contralateral y de vena cava, y 4) ausencia de enfermedad extrahepática.

La presencia de hipertensión portal significativa no se consideró como criterio estricto de exclusión de cara a la resección<sup>15,16</sup>.

### Procedimiento quirúrgico

En los casos con IMV se realizó: 1) una re-estadificación intraoperatoria con ecografía en modo B y con contraste para determinar el tamaño y la extensión de la IMV, además de comprobar posibles modificaciones secundarias en el flujo portal o venoso; 2) la resección portal primero y la parenquimatosa con mínima manipulación, por *vía anterior*, después, y 3) una resección hepática anatómica.

En los casos de trombo portal maligno se usaron dos modalidades de hepatectomía: 1) la resección *en bloque*<sup>17</sup> (fig. 2A-C), cuando se disponía de un volumen remanente suficiente y de un manguito entre la rama portal a seccionar y el extremo proximal del trombo, y 2) la técnica del *peeling off*<sup>18</sup> (fig. 2D-F) en los casos con un aclaramiento de ICG reducido y/o con volumen hepático remanente insuficiente en el caso de ejecutar una resección *en bloque*. El *peeling off* permite ahorrar parénquima mediante una trombectomía portal cuando el frente del trombo se extiende más allá de la rama portal a ligar. Esta técnica incluye: 1) control vascular y pinzamiento portal proximal y distal-contralateral al territorio de origen del trombo; 2) venotomía portal y extracción del trombo; 3) lavado de las ramas portales con suero heparinizado a presión y por arrastre, tras despinzamiento parcial proximal, y 4) sutura de la venotomía (hígado remanente). En el paciente con trombo tumoral localizado en la vena suprahepática se invirtió el procedimiento, realizando primero resección del parénquima por *vía anterior* y después un pinzamiento lateral de la vena cava retrohepática para verificar la completa extirpación del trombo.



**Figura 2** – Ejemplos de hepatectomía izquierda *en bloque* (caso 1, A-C) y sectorectomía lateral con técnica del *peeling off* (caso 2, D-F).

**Caso 1.** A: La ecografía intraoperatoria del sector lateral muestra el frente del trombo tumoral (tt) procedente de la rama portal del segmento II, que penetra parcialmente hacia la luz de la vena porta izquierda (VPI), dejando libre las ramas portales del segmento IV (P4). B: Con un remanente hepático adecuado, se ejecuta resección en bloque (muñón vena porta izquierda señalado con flecha). C: Hepatectomía izquierda (segmentos II-III-IV).

**Caso 2.** D: En este otro caso, la ecografía intraoperatoria del sector lateral muestra el trombo tumoral (tt) que, desde el segmento III, atraviesa completamente la luz de la vena porta izquierda (VPI) hasta introducirse en la rama portal del segmento IV (P4). E: Dado el volumen remanente insuficiente para realizar una hepatectomía izquierda, la técnica del *peeling off* permite retranquear el frente del trombo tumoral a través de una venotomía en el sector umbilical de la VPI. La flecha discontinua señala el tt asomándose a través de P3 (vena porta del segmento III). F: Pieza de sectorectomía lateral tallada, con trombo tumoral (tt) ocupando completamente la luz portal.

### Variables del estudio

Se incluyen en el estudio un total de 120 pacientes con CHC sometidos a resección quirúrgica. La cohorte de estudio (n = 12) comprende los pacientes con CHC y trombosis maligna (11 pacientes con IMV en el sistema portal y 1 paciente con IMV localizada en el sistema venoso hepático); la cohorte sin IMV incluye 108 pacientes, de los cuales 15 en estadio 0 (13,9%), 69 en estadio A (63,9%) y 24 en estadio B (22,2%).

Se han analizado, de forma retrospectiva: variables demográficas, etiología de la hepatopatía, parámetros de función hepática preoperatoria, carga tumoral hepática (incluyendo valores de alfafetoproteína [AFP] preoperatorios), técnica quirúrgica (tipo de hepatectomía, tiempo de isquemia transitoria, procedimientos asociados como ablación con radiofrecuencia (RFA), alcoholización o resecciones hepáticas limitadas atípicas (tumorectomías), tiempo operatorio y necesidad de transfusión de concentrados de hemáties. Se han estudiado las complicaciones postoperatorias generales (clasificadas según la escala de Dindo-Clavien)<sup>19</sup> y otras específicas de disfunción hepática postoperatoria (insuficiencia hepática según los criterios «50-50»<sup>20</sup>, desarrollo de ascitis). Los valores de AFP se han estudiado como variable continua

y categórica, utilizando como punto de corte 400 ng/ml, según en el sistema de estadificación CLIP<sup>21</sup>. Además, se han recogido los datos relativos a los tratamientos postoperatorios de las eventuales recidivas.

### Seguimiento postoperatorio

El seguimiento de los pacientes operados se ha realizado de forma rutinaria con TC toraco-abdomino-pélvica y AFP al mes de la cirugía y sucesivamente (salvo hallazgos clínicos intercurrentes) con TC y AFP cada 3 meses. En caso de duda de recidiva intrahepática se realizó RM en lugar de TC. Todas las decisiones diagnósticas y terapéuticas correspondientes se consensuaron en el Comité Multidisciplinar de CHC de nuestra institución.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas entre los grupos se han comparado usando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, mientras que las variables continuas se han comparado con el test t de Student o el test de Mann-Whitney. El análisis de supervivencia se ha realizado con curvas de Kaplan-Meier. Las



curvas de supervivencia se han comparado con el test log-rank. Un análisis multivariante de Cox se ha realizado para identificar las variables independientemente asociadas con una peor supervivencia entre las significativas en el análisis univariante. Los datos se han analizado utilizando el software estadístico SPSS<sup>®</sup>, IBM<sup>®</sup>, versión 20.

## Resultados

Las dos cohortes no presentaban diferencias preoperatorias significativas, aunque hay que reseñar que había una tendencia en los pacientes con IMV a presentar un tamaño tumoral mediamente mayor (tabla 1).

## Resultados intraoperatorios

En los 12 pacientes con IMV los procedimientos consistieron en 10 resecciones mayores (3 o más segmentos hepáticos según la clasificación de Couinaud) y 2 menores (hasta 2 segmentos) (tabla 2). En proporción, en el grupo con IMV se realizaron resecciones mayores en el 83,3% de los casos frente al 25,9% del grupo sin IMV ( $p < 0,0001$ ). El tiempo operatorio fue en media más largo en los pacientes con IMV que en la cohorte sin IMV ( $348,3 \pm 71,8$  vs.  $283,4 \pm 108,1$  min,  $p = 0,045$ ).

No hubo diferencia en los dos grupos en cuanto a necesidad de transfusión de concentrados de hemáties perioperatoria (tabla 3).

**Tabla 1 – Comparación de los datos demográficos y preoperatorios entre los dos grupos**

	Trombosis tumoral macroscópica (n = 12)	Sin trombosis (n = 108)	p
Edad (DE)	59,8 (11,8)	62,6 (10,8)	0,396
Varones, %	83,3	87,0	0,720
Causa de cirrosis			
VHC o VHB (%)	58,3	64,8	0,754
NASH u OH (%)	41,7	33,3	0,541
Hígados no cirróticos, %	8,3%	9,3%	1,000
Bilirrubina total, mg/dl (DE)	0,9 (0,2)	0,8 (0,4)	0,287
Albumina, g/dl (DE)	4,3 (0,1)	4,2 (0,1)	0,932
Tiempo de protrombina, s (DE)	11,4 (0,3)	12,3 (0,2)	0,815
Ascitis clínica/radiológica	0	0	1,000
Recuento plaquetario, media (DE)	178.750 (105.054)	173.639 (75.744)	0,832
GPVH mmHg, media (DE)	11,3 (4,5)	9,2 (3,8)	0,205
AFP ng/ml, media (DE)	1.349,6 (642,9)	421,5 (176,8)	0,100
AFP $\geq 400$ ng/ml, %	33,3	13,5	0,184
Tamaño tumor mayor, media, mm (DE)	72,0 (45,1)	47,5 (41,6)	0,058
Número total de tumores, media (DE)	1,5 (0,8)	1,6 (1,1)	0,690
ICG R15 > 10%, %	36,4	45,5	0,781
Hipertensión portal significativa, n (%)	5 (41,7)	32 (29,6)	0,291

AFP: alfafetoproteína; ICG R15: retención de verde de indocianina a los 15 min; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

**Tabla 2 – Extensión de la invasión macrovascular (IMV) en los 12 casos y técnica empleada**

Caso n.º	Localización trombo tumoral	Tamaño HTP tumoral (mm)	HTP	ICG R15 (%)	Tipo hepatectomía	Técnica trombectomía	Tipo/tiempo de pinzamiento vascular
1	Vp3 (bifurcación portal)	50	No	ND	HD abierta	Peeling off	Pinzamiento portal
2	Vp4 (porta común)	180	No	3,8	HD abierta	Peeling off	Pinzamiento portal, 18 min
3	Vp3 (porta izquierda)	90	No	7,5	HI abierta	En bloque	–
4	Vp3 (porta derecha)	53	No	9,1	HD abierta	En bloque	Pinzamiento portal, 22 min
5	Vp3 (porta izquierda)	30	Sí	21,0	Sectorectomía lateral abierta	Peeling off	Pinzamiento portal, 20 min
6	Vp3 (porta derecha)	60	No	6,6	HD abierta	En bloque	–
7	Vp3 (bifurcación portal)	140	Sí	11,6	HD abierta	Peeling off	Pinzamiento portal, 15 min
8	Vp1 (porta segmento 3)	70	No	2,4	HI laparoscópica	En bloque	–
9	Vp2 (porta sector anterior)	35	No	5,6	HD abierta	En bloque	–
10	Vp3 (porta izquierda)	35	Sí	22,7	HI abierta	En bloque	Pinzamiento portal, 14 min
11	Vv2 (vena suprahepática derecha)	60	Sí	8,5	HD abierta	En bloque	Pinzamiento lateral de cava, 15 min
12	Vp3 (porta izquierda)	25	Sí	12,6	Sectorectomía lateral abierta	Peeling off	Pinzamiento portal, 12 min

HD: hepatectomía derecha; HI: hepatectomía izquierda; HTP: hipertensión portal clínicamente significativa; ICG R15: porcentaje de aclaramiento de verde de indocianina a los 15 min; Vp1: trombo tumoral en rama portal segmentaria; Vp2: trombo tumoral en rama sectorial; Vp3: trombo tumoral en rama portal de primer orden; Vp4: trombo tumoral en porta común o en porta contralateral; Vv2: invasión tumoral de rama venosa hepática principal.

**Tabla 3 – Comparación de las variables intraoperatorias y postoperatorias entre las dos cohortes**

	Trombosis tumoral macroscópica (n = 12)	Sin trombosis (n = 108)	p
Hepatectomías mayores, n (%)	10 (83,3)	28 (25,9)	< 0,0001
Cirugía laparoscópica, n (%)	1 (8,3)	19 (17,6)	0,688
Tiempo de Pringle, media, minutos (DE)	9,8 (4,6)	20,2 (14,2)	0,155
Procedimientos asociados (RFA, alcoholización, tumorectomía), n (%)	1 (8,3)	28 (25,9)	0,289
Tasa de transfusión perioperatoria CH (%)	8,3	17,0	0,688
Tiempo operatorio, media, minutos (DE)	348,3 (71,8)	283,4 (108,1)	0,045
Estancia hospitalaria, media, días (DE)	16,8 (14,5)	14,0 (23,1)	0,689
Complicación posquirúrgica > III grado, n (%)	5 (41,7)	20 (18,5)	0,073
Ascitis, n (%)	4 (33,3)	10 (9,3)	0,034
Insuficiencia hepática, n (%)	1 (8,3)	5 (4,6)	0,482
Muerte postoperatoria a 90 días, n (%)	0 (0)	5 (4,6)	0,585
Presencia de satelitosis, n (%)	6 (50,0)	35 (32,7)	0,336
Pacientes recidivados, n (%)	7 (58,3)	69 (67,0)	0,537
Recidivas tratadas activamente (re-cirugía, RFA, TACE, SIRT, sorafenib), n (%)	6 (85,7)	65 (94,2)	0,392

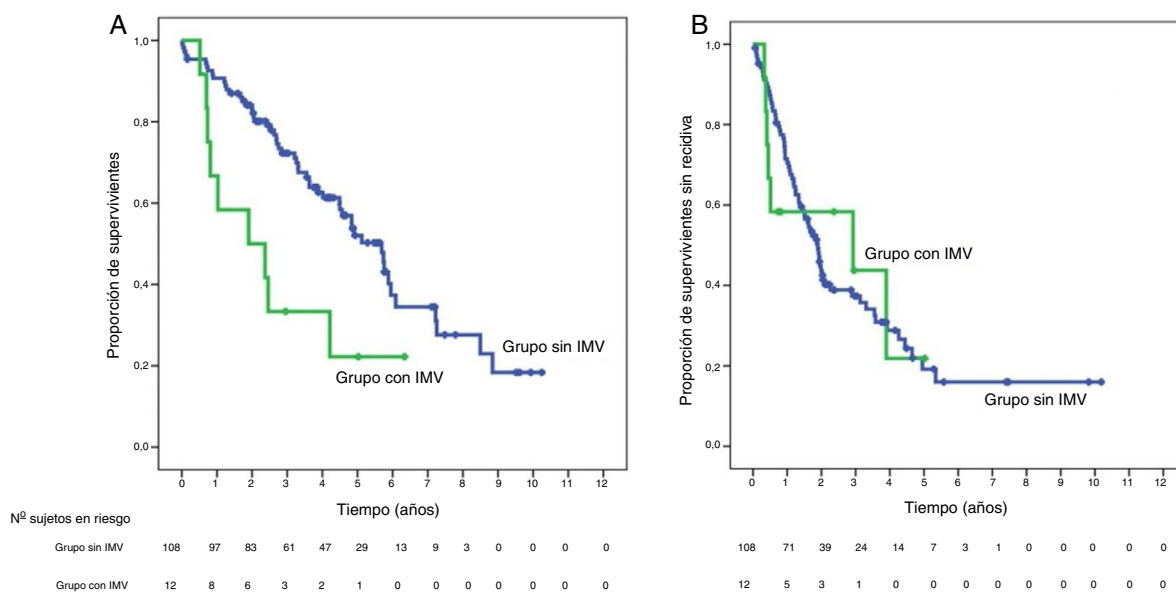
CH: concentrados de hemáties; RFA: ablación por radiofrecuencia.

### Resultados postoperatorios

Las tasas de morbilidad de grado III o superior en la escala de Dindo-Clavien<sup>19</sup> fueron equiparables en las dos cohortes (tabla 3). Sin embargo, la incidencia de ascitis postoperatoria fue 3 veces superior en los pacientes con IMV (33,3% vs. 9,3%,  $p = 0,034$ ). La incidencia de insuficiencia hepática postoperatoria y el tiempo de hospitalización fueron similares en ambos grupos. No hubo mortalidad a 90 días en los pacientes con IMV, mientras 5 pacientes (4,6%) del grupo sin IMV fallecieron en el postoperatorio ( $p = 0,585$ ) debido, en 3 casos, a insuficiencia hepática y, en los otros 2, a shock multiorgánico refractario tras politransfusión.

### Supervivencia

Con un tiempo de seguimiento mediano de 81,3 meses, la supervivencia global a 1, 3 y 5 años en los pacientes con IMV fue del 66,7, del 33,3 y del 22,2%, respectivamente, con mediana de 22,8 meses, y del 90,7, del 72,4 y del 52,2% en el grupo sin IMV ( $p = 0,009$ ), con mediana de 65,7 meses (fig. 3A). No se encontraron en los dos grupos diferencias en la supervivencia libre de recidiva, que fue del 58,3, del 43,7 y del 21,9% en los casos con IMV, y del 70,5, del 37,4 y del 19,2% en el grupo sin IMV, a 1, 3 y 5 años, respectivamente ( $p = 0,988$ ) (fig. 3B). Se trataron de manera activa, y según el criterio del Comité de Hepatocarcinoma, 6 de los 7 pacientes (85,7%) que



**Figura 3 – Kaplan-Meier de la supervivencia global (A) y de la supervivencia libre de recidiva (B) tras la cirugía en los pacientes con IMV (en verde) frente a los sin IMV (en azul). En la tabla inferior se indican los pacientes en riesgo en cada grupo por intervalos de 1 año.**

**IMV: invasión macrovascular.**

recidivaron en la cohorte con IMV (con sorafenib, quimioembolización transarterial (TACE), RFA) y 65 de los 69 pacientes (el 94,2%) sin IMV que recidivaron (con re-cirugía, RFA, TACE, sorafenib) ( $p = 0,392$ ) (tabla 3).

En el análisis univariante se detectaron como variables de mal pronóstico la presencia de IMV, el tamaño tumoral superior a 10 cm, la necesidad de transfusión de concentrados de hemáties y la presencia de satelitosis en la anatomía patológica. En el modelo multivariante se confirmaron como factores de mal pronóstico exclusivamente la presencia de IMV (hazard ratio [(HR): 2,248; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,067-4,734,  $p = 0,033$ ) y de satelitosis (HR: 2,015; IC 95%: 1,140-3,561,  $p = 0,016$ ).

## Discusión

En las guías en vigor, tanto americanas (AASLD)<sup>3</sup> como europeas (EASL)<sup>4</sup>, basadas en el algoritmo terapéutico del BCLC<sup>5</sup>, el tratamiento recomendado en presencia de IMV (estadio C) es la terapia sistémica con sorafenib, con una mediana de supervivencia reportada de 10,7 meses<sup>22</sup>. Hay que remarcar que en la última edición de la guía europea se contempla la posibilidad de resección quirúrgica en casos seleccionados con invasión portal segmentaria o sectorial, pero no como estándar de tratamiento.

El Comité Multidisciplinar de CHC de nuestra institución tomó la decisión excepcional de indicar cirugía para estos pacientes basándose en la amplia experiencia de varios grupos orientales y occidentales, que, en la práctica clínica, superan las indicaciones del AASLD-EASL con aceptables beneficios de supervivencia para los pacientes<sup>12,17,23-25</sup>. Por lo tanto, nuestra serie es una de las pioneras en España que recoge los resultados de la resección hepática en el estadio C del BCLC en un grupo seleccionado de pacientes.

El trasplante hepático está contraindicado en presencia de trombosis tumoral macroscópica por ser un factor de recidiva tumoral precoz (antes de 1 año) y por afectar la supervivencia global<sup>26-29</sup>.

Entre los tratamientos locorreccionales la TACE, aunque históricamente contraindicada por el supuesto riesgo de desencadenar atrofia o una necrosis hepática en un territorio ya comprometido desde el punto de vista vascular<sup>30</sup>, ha demostrado presentar un buen perfil de seguridad hasta en pacientes con IMV en la porta común, gracias a técnicas de cateterización arteriales más selectivas<sup>31-33</sup>, y resultados similares a los obtenidos con sorafenib, aunque falten estudios comparativos prospectivos.

La radioterapia interna selectiva (SIRT) con microesferas de itrio<sup>90</sup> no parece tener mejores resultados oncológicos para los estadios intermedios y avanzados en términos de supervivencia global que el tratamiento sistémico con sorafenib, como demostraron los recientes ensayos clínicos aleatorizados SARAH<sup>34</sup> y SIRveNIB<sup>35</sup>.

Otra opción terapéutica prometedora es la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), que puede ofrecer control local de la enfermedad también en presencia de IMV<sup>36,37</sup>.

Accidentalmente, Kumada et al.<sup>38</sup> utilizaron al principio de los años noventa la trombectomía como método de descompresión portal urgente para prevenir el riesgo de hemorragia

por varices: los pacientes presentaban una supervivencia más larga de lo esperado, de hasta 16 meses de media. A continuación, Minagawa et al.<sup>39</sup> presentaron una primera serie ( $n = 18$ ) de pacientes sometidos a resección quirúrgica, tras haber respondido a TACE, como tratamiento de hepatocarcinoma con IMV portal y sin metástasis a distancia, demostrando una supervivencia del 42% a los 5 años. Desde entonces, el registro nacional japonés ha ido inventariando los resultados a largo plazo de la indicación de resección quirúrgica en los casos de IMV portal (tanto Child A como B). Los datos presentados recientemente por Kokudo et al.<sup>25</sup> indican que la supervivencia mediana en los pacientes sometidos a resección quirúrgica ( $n = 2.093$ ) fue 1,77 años superior a la del grupo no quirúrgico ( $n = 4.381$ ), que había recibido tratamientos locorreccionales (TACE, ablación), quimioterapia sistémica (excepto sorafenib) o tratamiento de soporte.

Esta experiencia, originaria de países asiáticos, también se ha ido extendiendo a otros centros terciarios occidentales. Un estudio multicéntrico publicado en 2013<sup>23</sup> que recoge datos de 10 departamentos de cirugía hepatobiliopancreática (solamente 3 eran asiáticos, 4 eran europeos y 3 norteamericanos) pone de manifiesto que en la «vida real», y no solo en Oriente, muchos equipos buscan alternativas a las indicaciones rígidas del algoritmo del BCLC, ofertando cirugía con intención radical también a los pacientes con CHC en estadios B y C del BCLC.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio: 1) su diseño retrospectivo; 2) un sesgo de selección, habiéndose incluido para resección quirúrgica solo los pacientes con función hepática relativamente conservada, sin invasión de porta contralateral ni de vena cava; 3) un tamaño muestral limitado ( $n = 12$ ) y perteneciente a un único centro, y 4) otros tratamientos postoperatorios (sorafenib, RFA, re-cirugía, TACE, SIRT) se han aplicado de forma dispersa e individualizada (dosis, momento de la indicación, tolerancia), por lo que son de difícil interpretación y reagrupación para su análisis estadístico en buena parte de los pacientes de una y otra cohorte, lo que pudo haber influido en la supervivencia global de toda la serie.

Cabe reseñar que, según las recomendaciones de la AASLD-EASL, los pacientes en estadio C solo recibirían tratamiento sistémico con finalidad puramente paliativa, mientras que en nuestra serie el tratamiento quirúrgico en casos seleccionados ha permitido lograr la posibilidad de supervivencias prolongadas (con una mediana de casi 2 años), dejando la puerta abierta a los tratamientos de las posibles recidivas.

Podemos reseñar que no se han encontrado diferencias de supervivencia libre de recidiva en los dos grupos. Esto se puede explicar, a nuestro juicio, por dos reconocidos factores de riesgo de recidiva del CHC: por un lado, la alta prevalencia ( $> 90\%$ ) en ambos grupos de hígados cirróticos, y por otro, la presencia de 24 pacientes (22,2%) con estadio B en el grupo sin IMV.

A pesar de las limitaciones enumeradas más arriba, esta serie muestra que en los pacientes con CHC asociado a IMV sin diseminación extrahepática y que presenten una aceptable reserva funcional hepática, exceptuando los casos con afectación de porta contralateral y de vena cava, la resección hepática con trombectomía es una opción terapéutica válida, ofreciendo una supervivencia mediana de hasta 22,8 meses a

expensas de un mayor riesgo de ascitis postoperatoria y de un tiempo operatorio más largo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a María del Carmen de la Cruz, del Instituto de Investigación Sanitaria del Gregorio Marañón (IiSGM), por su ayuda en la edición del protocolo para el Comité Ético, a José María Bellón, de la Unidad de Apoyo al Diseño de Proyectos y Análisis estadístico (IiSGM), por la ayuda en el análisis estadístico.

### BIBLIOGRAFÍA

- Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, Tao Y, Fortner J, Blumgart L, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 1995;169:28-34.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology.* 1999;29:62-7.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67:358-80.
- Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;56:908-43.
- Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;30:61-74.
- Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, d'Angelica M, Rosen C, Dixon E, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2010;12:302-10.
- Kudo M, Kitano M, Sakurai T, Nishida N. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: The outstanding achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Dig Dis.* 2015;33:765-70.
- Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis.* 2011;29:339-64.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:481-8.
- Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:16-22.
- Venkat R, Hannallah JR, Krouse RS, Maegawa FB. Preoperative thrombocytopenia and outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2016;201:498-505.
- Lin DX, Zhang QY, Li X, Ye QW, Lin F, Li LL. An aggressive approach leads to improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:139-49.
- Chirica M, Scatton O, Massault PP, Aloia T, Randone B, Dousset B, et al. Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: Should we reappraise the role of surgery? *Arch Surg.* 2008;143:538-43.
- Torzilli G, Donadon M, Marconi M, Palmisano A, del Fabbro D, Spinelli A, et al. Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: Results of a prospective analysis. *Arch Surg.* 2008;143:1082-90.
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg.* 2009;250:922-8.
- Zhong JH, Li H, Xiao N, Ye XP, Ke Y, Wang YY, et al. Hepatic resection is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *PLoS One.* 2014;9. e108755.
- Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M, et al. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg.* 2000;191:657-60.
- Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery.* 2009;145:9-19.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 Criteria" on postoperative day 5. *Ann Surg.* 2005;242:824-9.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology.* 1998;28:751-5.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: Is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg.* 2013;257:929-37.
- Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol.* 2014;61:583-8.
- Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol.* 2016;65:938-43.
- Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214:221-9.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991;15:270-85.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of



- small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
29. Figueras J, Garcia-Valdecasas JC, Rafecas A, Grande L, Virgili J, Fuster JM, et al. Prognosis of hepatocarcinoma in liver transplantation in cirrhotic patients. *Transplant Proc.* 1997;495.
  30. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148:397-401.
  31. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer.* 1997;79:2087-94.
  32. Luo J, Guo R-P, Lai ECH, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A prospective comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:413-20.
  33. Kalva SP, Pectasides M, Liu R, Rachamreddy N, Surakanti S, Yeddula K, et al. Safety and effectiveness of chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:381-7.
  34. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624-36.
  35. Chow PHW, Gandhi M. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. *J Clin Oncol.* 2017;35:4002.
  36. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: Long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:2004-11.
  37. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:1631-9.
  38. Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, Takayasu T, Yamaguchi M, Yamamoto Y, et al. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi. *Surgery.* 1990;108:821-7.
  39. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg.* 2001;233:379-84.