

Hepatocarcinoma

Dr. Miguel Ángel Mercado

La prevención del carcinoma hepatocelular es factible, dado que la mayoría de los tumores se originan sobre sustratos patológicos reconocidos en el hígado. La prevención tiene diferencias en áreas geográficas, no sólo por sus características epidemiológicas, sino incluso económicas. Colombo ha definido dos tipos de estrategias preventivas: 1) aparición de la lesión (primaria), 2) disminución de recurrencia postoperatoria (secundaria).¹

La estrategia de tamizaje debe ser aplicada selectivamente para obtener costo-beneficio aceptable y justificable.

En pacientes con hepatopatía crónica avanzada, manifestada como hipertensión portal y sus complicaciones (hemorragias, variceal, ascitis refractarias, encefalopatía, ictericia, etc.); el resultado del tamizaje no es efectivo, ya que estos pacientes prácticamente están fuera de opciones terapéuticas. Los mejores resultados de tamizaje se obtienen en pacientes con riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y cuya función hepática es aceptable.²

Los portadores crónicos de virus B y los pacientes con cirrosis compensada son la población óptima para tamizaje, dado que se puede impactar positivamente en supervivencia.

Particularmente en todas las regiones, la realización de ultrasonido abdominal es la metodología más utilizada.³ Se ha demostrado, sin embargo, limitaciones de este estudio; la sensibilidad para tumores de 1 a 2 cm es de 14% y para un diámetro menor a 1 cm es de 0%. El ultrasonido con contraste aún está en proceso de evaluación. Es por esto que para obtener mejores resultados se requiere de la investigación de vascularidad de la lesión, la cual se obtiene por estudios imagenológicos contrastados.⁴ En muchos sitios se ha desfavorecido el uso de alfafetoproteína (AFP) como marcador, dada la elevada frecuencia de falsos negativos y positivos en pacientes con hepatopatías crónicas. Reportes recientes indican que la AFP tiene valor en lesiones mayores de 2 cm y con niveles mayores a 200 NG/ml en pacientes con actividad inflamatoria y recuperación. Es por esto que en pacientes con transaminasemia se sobrepasa⁵ el valor de 200 sin evidencia de hepatocarcinoma, sin embargo, se considera que

con niveles de más de 400, las posibilidades de hepatocarcinoma son muy elevadas.

En general, la sospecha diagnóstica se basa en el diámetro de la lesión. En lesiones mayores de 2 cm y en hígado cirrótico con AFP elevada y evidencia de vascularidad compatible en imagenología aún sin requerimiento de biopsia, es muy probable el diagnóstico de hepatocarcinoma. Para lesiones entre 1 y 2 cm en hígado cirrótico y con patrón vascular compatible, es también alta la probabilidad.

En lesiones sin patrón vascular compatible, la realización de biopsia puede estar indicada; la falla de la vascularización no descarta el hepatocarcinoma. Los hepatocarcinomas "tempranos" no tienen el patrón vascular típico. Por otra parte, el 25% de las lesiones con vascularidad compatible, aunque con falta de vaciamiento en la fase portal, se mantienen estables por muchos años, lo cual descarta el hepatocarcinoma.⁶

Este hecho probablemente apoya la realización de biopsia en lesiones de 1 a 2 cm. La relevancia del diagnóstico en este estadio es importante, ya que constituye el grupo con mejores opciones terapéuticas. En lesiones menores a 1 cm la probabilidad de hepatocarcinoma es baja, aun con datos de vascularidad. En estos casos se indica la vigilancia ultrasonográfica trimestral; si se mantiene estable en el segundo año, puede retornarse al esquema de vigilancia de 6 a 12 meses.⁶

La biopsia se indica en pacientes candidatos a terapéuticas, potencialmente curativas en pacientes con lesiones de 1 cm o menores. Las biopsias guiadas por ultrasonido tienen 70% de certeza diagnóstica.⁷

Pronóstico

Es complejo el realizar pronósticos en relación a hepatocarcinoma, ya que son múltiples las variables que inciden. Las principales son el estadio tumoral y el estadio funcional hepático. La clasificación de Barcelona, apoyada por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea, son probablemente las únicas que correlacionan el pronóstico con la indicación terapéutica. Tienen 5 estadios, mencionados en el **cuadro 1**.

Cuadro I.

a) Estadio. Muy temprano:	HCC menor de 2 cm, Estadio 0): Buena función hepática no HPT portal Terapéutica: Resección hepática, ablación trasplante Supervivencia a 8 años: 75%
b) Estadio temprano:	Buena función hepática, (BCLA A): Buena función hepática, lesión única o tres tumores a 3 cm Terapéutica: Resección Ablación Trasplante
c) Estadio intermedio:	HCC Mayor de 3 cm Buena función hepática, asintomático y sin invasión vascular Terapéutica: TACE Supervivencia a 2 años: 60%
d) Estadio avanzado:	Sintomático Invasión vascular Función hepática estable Terapéutica: Sorafenib
e) Estadio terminal:	Mala función hepática Supervivencia menor a 3 meses

Simons JP y cols.⁸ de la Universidad de Massachusetts en Worcester, EUA proponen una calificación de riesgo simple para predecir la mortalidad hospitalaria relacionada a resección por carcinoma hepatocelular. Se obtuvo una muestra de pacientes a nivel nacional (The Nation Wide Inpatient Sample), entre 1998 y 2005 se obtuvieron los diagnósticos de egreso (lobectomía hepática, reacción en cuña, enucleación, ablación). Se obtuvieron 2,274 para realizar la calificación y 560 para validarlos. La mortalidad operatoria fue de 6.53%. Los autores concluyeron que este sistema de calificación permite clasificar y predecir mortalidad en el tratamiento de hepatocarcinoma.

Nathan H et al.⁹ (Johns Hopkins) investigaron la capacidad de los sistemas de estadiaje como discriminadores pronósticos postquirúrgicos para el hepatocarcinoma temprano (menor 5 cm, NO, MO, sin invasión vascular) en pacientes con función hepática conservada. Se evaluaron 5 sistemas de estadiaje (Am Joint Com Can, Inter Hepato Pancreato Biliary Assoc, Jap Integra Stag, Cancer of the Liver Ital Prog y Okuda), se analizaron 366 pacientes, de los cuales 236 se les realizó resección y a 130 trasplante. Supervivencia 74% a 3 años y 53% a 5.

Todos los casos fueron clasificados, concluyendo que los sistemas de estadiaje tienen mal desempeño como factores pronósticos de pacientes con hepatocarcinoma temprano. Probablemente la clasificación de mejor desempeño sea la AJCC. Se propone un sistema de estadiaje simple, que da 1 punto por tamaño (> 2 cm), multicentricidad e invasión microscópica vascular.

Aloia et al.¹⁰ (Hospital Metodista, Houston Tx.) estudiaron los factores pronósticos negativos en hepatectomía. Estudiaron 2,313 casos y concluyen que la mortalidad actual es de 2.55 y la morbilidad de 18%, no se encontró influencia negativa por edad o índice de masa corporal y hubo correlación con el estado nutricional, la función hepática y la extensión de la hepatectomía.

Teh SH y cols.¹¹ (Honolulu, Portland y Clínica Mayo) estudiaron la validación de una clasificación componente de MELD en pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable y cirrosis.

El sistema se conoce como MOSS por sus siglas en inglés y combina la calificación de MELD, el tamaño tumoral y la invasión portal.

Da puntos por el MELD (6, 7, 8,; 3 pts, 9, 10, 11,; 6 pts, 12, 13, 14,; 9 pts, > 15: 12 pts), tamaño tumoral (menor 5 cm, 0 pts, > 2 lesiones 1 pt, diámetro < 5: 0 puntos, > 5: 2 pts) invasión portal (No: 0, Si: 1 pt). Analizando 251 pacientes demuestran que este sistema es objetivo y que predice adecuadamente la supervivencia.

Tratamiento

No obstante, el uso de tamizaje en menos del 50% se logra con los que tienen diagnóstico en estudios iniciales; la mayoría son detectados tardíamente.

Roayaie y cols.¹² del Hospital Mount Sinai en NY, EUA analizan los resultados de una segunda resección para el tratamiento de carcinoma hepatocelular. Revisan en forma retrospectiva los casos operados entre 1990 y 2008. Fueron seleccionados para una segunda resección los pacientes que tenían tumor único, función hepática Child A y plaquetas mayores a 100,000 y ausencia de enfermedad extrahepática. De 487 pacientes tratados se documenta recurrencia en 221 casos y en 30 casos se realizó una segunda reacción. De estos 30 casos se documentó virus B en 18 casos y virus C en 6. El tumor primario resecado fue de 9.6 cm de diámetro en promedio y de 4.0 cm en el segundo. El intervalo entre la primera resección y recurrencia fue de 18.5 meses.

No documentaron mortalidad operatoria, la sobrevivida al año fue de 88% y a 5 años de 65% de recurrencia 80% (3 años). Los predictores univariados de supervivencia incluyó el intervalo de reacción recurrencia menor en 1 año, invasión vascular, tumor mayor de 5 cm y transfusiones transoperatorias. Como predictor independiente sólo la invasión vascular. Concluyen que la resección tiene buenos resultados en pacientes seleccionados.

Schumacher A y cols.¹³ (Canadá y Edinburgo, UK) presentaron un análisis de 10 años de terapia multimodal para el tratamiento de carcinoma hepatocelular, incluyendo resección, ablación por radiofrecuencia, inyección de etanol, quimioterapia, quimioembolización arterial, trasplante hepático y observación, se estudiaron 251 pacientes. La supervivencia baja se asoció con síntomas al momento del diagnóstico, hepatitis crónica B y C, falta de terapia antiviral, trombosis portal, Child Pugh C, y TNM elevado. Todas estas variables

fueron similares ($p < 0.001$), supervivencia 76.8 meses. En relación a terapéutica, la supervivencia fue comparable para resección, ablación por radiofrecuencia e inyección con etanol con disminución significativa de supervivencia para quimioterapia, quimioterapia transarterial y observación. La terapia multimodal puede diferir la necesidad de trasplante.

Facciuto M y cols.¹⁴ (Nueva York) estudian comparativamente la resección hepática vs trasplante para tratamiento de carcinoma hepatocelular en cirrosis y la repercusión de la intención terapéutica en pacientes dentro y fuera de los criterios de Milán. En un periodo de 10 años, 158 pacientes con cirrosis fueron tratados con resección y 51 trasplantes (107). Tiempo de espera para trasplante 7 meses, 21 retirados por progresión. Supervivencia similar entre los grupos. Dentro de los criterios de Milán, supervivencia a 1 y 4 años para resección fue 88 y 67% comparados con 92 y 63% para trasplante. Fuera de criterios de Milán, supervivencia para resección fue de 67 y 54 vs 67 y 45% para trasplante. Concluyen que la diferencia fue similar. La resección hepática puede disminuir la eliminación de las listas y funcionar como puentes a trasplante.

Belghiti y cols.¹⁵ (Paris, Francia) estudiaron 556 pacientes operados entre 1990 y 2007 para resección hepática por carcinoma hepatocelular. En 367 pacientes se demostró enfermedad hepática crónica, incluyendo 229 con cirrosis (virus C 157, virus B114, alcohol 63, criptogénica 182, hemacromatosis 30, otros 32). Se realizó resección hepática mayor en 275 y resección en 53. El promedio tumoral de 7.5 cm. Se dividieron en dos periodos (antes de 2000 y después). Las variables que mostraron cambios fueron: mayor frecuencia de coagulación portal preoperatoria post 2000, menos utilización de maniobra de Pringle, menor requerimiento transfusional, menor resección mayor, menos frecuencia de margen positivo y más trasplantes post-resección con mayor impacto en tiempo libre de enfermedad y supervivencia.

Nathan y cols.¹⁶ (Hopkins, EUA) estudian la evolución de las opciones terapéuticas en las últimas décadas en los Estados Unidos. Hacen un estudio nacional en un periodo de 8 años (1998-2006) para identificar las terapéuticas de hepatocarcinoma. Encontraron incremento en hospitalización (17,510 en 92 a 30,339 en 2006). Incrementó en procedimientos al doble (7,168). Resección hepática mayor constante (cerca de 500) con incremento en resección en cuña, quimioterapia transarterial. Las técnicas de ablación tuvieron un incremento dramático. El trasplante hepático (212 a 659). La mortalidad para resección mayor fue de 9.6%, mayor que para cuña (5.1%) ablación (4.1%) trasplante (3.7%) y Qt transarterial 2.4%. Concluye que en la mayor parte de hospitales a mayor tendencia para ablación y trasplante. La resección en cuña tiene incremento con tendencia a descentralización a hospitales de bajo volumen y no de enseñanza. La resección mayor continuó con morbilidad constante.

Ehrenwald E y cols.¹⁷ reportan sobre pacientes con hepatocarcinoma excluidos de otras terapéuticas utilizando quimioterapia transarterial con microesferas de doxorubicina. En un grupo pequeño de 25 pacientes se administraron en promedio 55 mg por sesión, con promedio de 1.4 sesiones, que fueron administradas por catéter, lo más selectivo posible. Se evaluó respuesta radiológica por TAC y RMN. Respuesta completa si no hubo perfusión, respuesta parcial si se encontró positiva la fase arterial y sin crecimiento respuesta estable si no hubo progresión. El procedimiento fue exitoso en 96% de los casos, mortalidad de 0% a 30 días de los 28 tratados, dos fueron resecados (8%) y dos trasplantes (8%). Respuesta parcial en seis (33%), completa en 11 (61%) estable en 16 y progresión en uno. Dos pacientes demostraron disminución de alfafetoproteína. Concluyen que la quimioterapia transarterial con microesferas de doxorubicina es un método seguro y efectivo de paliación, logrando colocar a algunos pacientes en lista de resección y/o trasplante.

Trasplante hepático

Utilizado desde el inicio de un desarrollo para el tratamiento de estas lesiones, no fue hasta 1996 cuando Mazzaferro y cols.¹⁸ publicaron un estudio en donde demuestran que en pacientes seleccionados (tumores únicos menores a 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm), se obtuvo una supervivencia de 74% a 4 años y recidiva de 8%.

La utilización del trasplante para este problema y otros padecimientos, aunado a la evolución técnica y avances en inmunosupresión, han provocado un incremento importante en las listas de espera con la consecuente ausencia de órganos. Más de una quinta parte de los pacientes son eliminados de la lista por progresión y en análisis de intención terapéutica, esto tiene un impacto negativo. La utilización de hígado marginales y donadores vivos, y por otra parte, la utilización de MELD como mecanismo de selección hace que no todos los pacientes con hepatocarcinoma califiquen adecuadamente para la obtención de un órgano (MELD bajo + hepatocarcinoma).

En condiciones ideales, en un paciente con hepatocarcinoma pequeño la opción ideal debe ser un trasplante hepático. Desafortunadamente, esto no es totalmente aplicable incluso en países desarrollados.

Referencias

1. Colombo M. *Surveillance and prevention of hepatocellular carcinoma. En Falk Symposium 160. Pathogenesis and clinical practice in gastroenterology.* 2008 Springer annual Falk Foundation. 239-251
2. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-1014.
3. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic Nodules. *Semin Diver Dir* 2005; 25: 133-42.
4. Forner A, Villana R, Ayusco C, Bianchi L, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 Mn or smaller in cirrhosis: prospective

- validation of the Non invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97-104.
5. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Jemin Liver Dis* 2005; 25: 171-80.
 6. Geissler M, Kramer S. Hepatozelluläres karzinom: diagnostischer algorithmus. *Viszeral Medizin* 2009; 25: 79-83.
 7. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2004; 234: 208-209.
 8. Simons JP, Ng S, C Hill Js, Shah SA, Zhou Z. A simple risk score predicts inpatient mortality after liver resection for hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2009; 11: 3.
 9. Nathan H, Mentha G, Marques HP, Capussoh L, Majno P. Comparative performance of staging systems for early hepatocellular carcinoma. *HPB* 2009; 11: 16.
 10. Aloia TA, Fahy BN Fischer CP, Jones SL, Ductini A, Galati A. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2,313 hepatectomies in the NSQIP database *HPB*. 2009; 11: 26.
 11. Teh SH, Hammill C, Wong L, et al. Validation for the Meld based objective scoring system. *HPB* 2009; 11: 26
 12. Roayaie D, Bassi D, Hiotis S, Lebow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *HPB* 2009; 11: 1.
 13. Shumaccher A, Powell J, Buczkowski A, Sundamore C, Multimodal therapy for treatment of hepatocellular carcinoma : A ten year survival analysis. *HPB* 2009; 11: 25.
 14. Facciuto M, Pandey M, Rochon C, Rodríguez VM, Wolf DC. Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention to treat analysis in patients within and outside Milan criteria. *HPB* 2009; 11: 34.
 15. Belghiti J, Herrero A, Pulitano C, Fargen O, Sauvante A. Partial liver resection for HCC in patients with good liver function can challenge liver transplantation. *HPB* 2009; 11: 37.
 16. Nathan H, Schulick R D, Choti MA, Pawlita TM. National trends in patient treatment and procedure related mortality for hepatocellular carcinoma. *HPB* 2009; 11: 40.
 17. Ehrenwald E, Sieloff T, Mackenzie S, Kasari K. Transarterial chemoembolization (TACE) of hepatocellular carcinoma (HCC) using doxorubicin eluting microspheres (DEB). Initial results. *HPB* 2009; 11: 49.
 18. Mazaferro V, Regalic E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma a life expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-9.