

ONCOLOGÍA

¿CÓMO DIAGNOSTICAR, ESTADIFICAR Y TRATAR EL CARCINOMA HEPATOCELULAR?

Gabriela Solis Solis*

SUMMARY

The hepatocarcinoma is the most frequent primary hepatic tumor which prognosis is related to the early detection. The association between chronic hepatocellular damage by human hepatitis virus B and C, forces to establish strict follow up in these patients. Until now, the surgical treatment by means of the complete resection of the tumor has demonstrated to be the best alternative with healing intention for the hepatocarcinoma, however this possibility is limited to some few patients, due to the late detection of these tumors that are non-symptomatic in their beginning.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una neoplasia con una incidencia creciente en todo el mundo. En la actualidad constituye la quinta causa de cáncer en el mundo y es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer. Es el tumor primario del hígado más frecuente y constituye el 80-90% de estos. Anualmente se diagnostica entre 600.000 y 700.000 casos nuevos. La mortalidad del HCC es muy elevada, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 5-6%. Su etiología se encuentra

estrechamente ligada a la infección crónica por el virus de hepatitis B y C, en cuyo caso, por la historia natural de estos pacientes infectados con larga evolución, el hígado es lesionado desarrollando cirrosis. El mecanismo por el cual se desarrolla la neoplasia es desconocida hasta el momento. En países desarrollados, el CHC se asienta sobre una cirrosis hepática de cualquier etiología en más de 90% de los casos. La cirrosis hepática relacionada con cualquier infección viral, alcoholismo y hemocromatosis posee el mayor riesgo oncológico. Recientemente se ha reconocido

* Médico General. Área de Salud Santa Ana.
Correo:

la posible importancia de la hepatopatía asociada a síndrome metabólico como causa de cirrosis, y en último término, de CHC. La probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle un CHC a los 5 años puede superar el 15%-20%. Por el contrario, si no se desarrolla la cirrosis hepática la incidencia es baja. Su aparición no siempre está ligada al antecedente de infección viral del hígado (el riesgo de desarrollar CHC posterior al diagnóstico de hepatitis B es aproximadamente 0.5% -1% por año, la incidencia aumenta en casos de hepatitis C, en los cuales llega hasta un 5% por año) o la cirrosis. El pronóstico de los pacientes con CHC depende no solo de la extensión tumoral, sino también de la función hepática ya que esta condiciona en muchos casos la supervivencia y la aplicabilidad del tratamiento. (1,4,8,9)

FACTORES DE RIESGO PARA CHC

Todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, independientemente de su etiología, tiene un riesgo aumentado de desarrollar CHC.

1. Cirrosis hepática: el 80% de los pacientes con CHC han presentado cirrosis hepática, en la mayoría de los casos es causada por los virus de hepatitis B o C o

por la ingesta de alcohol.

2. VHB: Los pacientes portadores del VHB presentan un riesgo 100 veces mayor de desarrollar un CHC que los no portadores. Se estima que este virus es el causante del 53% de los CHC en general. La incidencia anual es de 0.5%, la cual se incrementa con la edad llegando a ser de 1% arriba de los 70 años. La epidemiología de la hepatitis B ha cambiado como resultado de la introducción de la vacuna contra virus B.

3. VHC: es bien sabido que aproximadamente 80% de los individuos infectados agudamente por VHC la infección persiste, y de este 30% desarrollan cirrosis. El riesgo de desarrollar CHC en pacientes cirróticos por VHC es de 1 a 7% anual.

4: Alcohol: la ingesta excesiva de alcohol induce lesión hepática que puede dar lugar a cirrosis. En esta circunstancia se adquiere riesgo elevado de CHC, al igual que ocurre con cualquier etiología de la cirrosis. El HCC rara vez se desarrolla en pacientes alcohólicos sin actividad necroinflamatoria crónica, existen estudios que indican que el alcohol por sí solo no es carcinogénico, pero actúa como co-carcinogénico o promotor de tumor cuando coexiste con tabaco, VHC, VHB, VIH.

5. Esteatohepatitis no alcohólica: la obesidad y la diabetes son

disturbios metabólicos asociados a dislipidemia y resistencia a la insulina, que pueden causar esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis. Se cree que el NASH es posiblemente la mayor causa de cirrosis criptogénica en países industrializados. La obesidad, diabetes y NASH recientemente se han relacionado con el desarrollo de HCC, a través de la progresión a un hígado cirrótico y transformación maligna por la generación de radicales libres que resultan en estrés oxidativo y peroxidación de lípidos.

6: Hemocromatosis: El hígado es potencialmente vulnerable la toxicidad del hierro en cantidades excesivas. La hemocromatosis hereditaria (HH) es un desorden autosómico recesivo a menudo complicado con fibrosis portal, cirrosis y HCC. (4,8,9)

TÉCNICAS DE CRIBADO

1-Técnicas serológicas

Alfafetoproteína: La concentración plasmática de AFP a menudo está aumentada en paciente con CHC, aunque sus valores no se relacionan con el tamaño del tumor, estadio o pronóstico. Posee una sensibilidad del 39-64%, una especificidad del 76-91%. Se considera patológico un valor superior a 20 ng/ml; No todos los

CHC segregan AFP, e incluso más del 40% de los tumores pequeños pueden presentar cifras normales. La AFP tiene un papel en el diagnóstico de CHC ante un paciente cirrótico que presenta una masa en el hígado y una AFP mayor 200ng/ml. En este caso, la AFP tiene un alto valor predictivo positivo.

2-Técnicas de imagen

La ecografía hepática más del 50% de los CHC inferiores a 3 cm son hipoecogénicos, sin embargo, también pueden ser hiperecogénicos, lo que hace muy difícil su diferenciación con otras lesiones como los hemangiomas. El halo periférico hipoecogénico que rodea al tumor puede verse con mucha definición en la ecografía y corresponde a la capsula fibrosa, signo morfológico que se ha descripto como típico del CHC. La ecografía presenta una sensibilidad 65-80%, y una especificidad mayor al 90%.⁽⁴⁾

INTERVALO DE SEGUIMIENTO

La periodicidad en que se debe realizar el seguimiento es de 6 a 12 meses, esto se ha propuesto teniendo en cuenta que el tiempo que transcurre desde que un tumor es indetectable hasta que adquiera un tamaño de 2cm es de aproximadamente 4 -12 meses.⁽⁶⁾

DIAGNÓSTICO

Para poder diagnosticar el CHC se dispone de técnicas radiológicas, valores de AFP y biopsia. El orden en la utilización de éstas depende del tamaño de la lesión en la ecografía abdominal.

- Nódulos menores a 1 cm se debe repetir la ecografía cada 3-6 meses.
 - Nódulos de 1-2 cm de diámetro se deben estudiar con dos pruebas dinámicas. Si el aspecto radiológico en dos técnicas es típico de CHC, debe tratarse como si lo fuera, si los hallazgos en las dos pruebas no son coincidentes debe realizarse biopsia de la lesión.
 - Nódulo mayor a 2 cm

(sobre hígado cirrótico) en la ecografía abdominal, con características radiológicas (lesión hipervasicular en fase arterial que se lava en fase venosa) de CHC en una prueba dinámica (TC o RM con contraste) o con AFP superior a 200 ng/ml, no es precisa la biopsia.

La America Association for the Stydy of Liver Diseases (AASLG) ha publicado las guías clínicas para el manejo del CHC, en las que se aconseja el sistema pronóstico BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) ya que comprende los siguientes parámetros: el estado general del paciente (ECOG)-(TABLA 1), la extensión tumoral (tumor único frente a múltiple con/sin invasión

TABLA 1

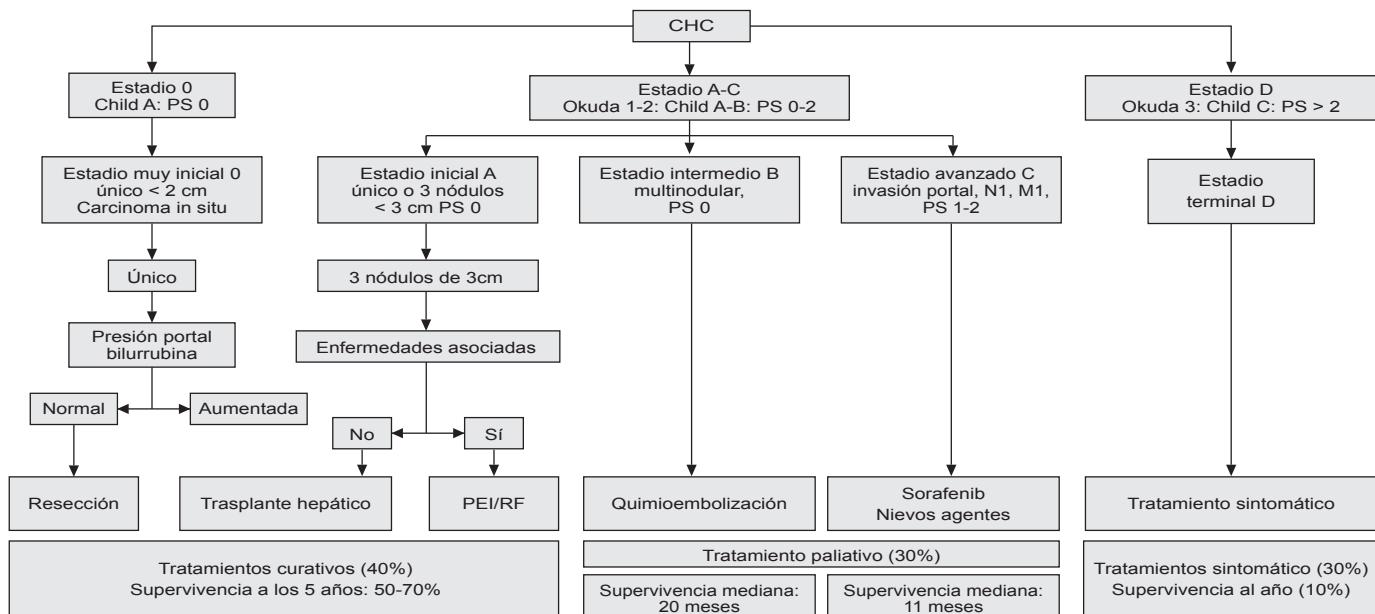
Anexo. Escala ECOG

Grado	Actividad diurna
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricción.
1	Restricción de la actividad física enérgica pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros o sedentarios.
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse pero incapaz de realizar cualquier trabajo activo, está levantado y aproximadamente mas del 50% de las horas del día despierto.
3	Capaz de cuidarse solo de forma limitada, confinado a la cama o a la silla, un 50% de las horas del día permanece despierto.
4	Completamente inútil. No puede cuidarse, totalmente confinado a la cama o a la silla.

TABLA 2

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

FIGURA 2



vascular) y la función hepática, estimada mediante el gradiente de presión portal hepática (<10 mgHg) la bilirrubina seria y la clasificación del Child-Pugh (TABLA 2). La clasificación pronóstica de CHC del BCLC (esquema en la figura 2), es la siguiente:

- **Estadio muy inicial (BCLC 0).** Se ha establecido recientemente el concepto de carcinoma in situ para tumores menores de 2cm. Es un tipo de CHC muy bien diferenciado, que contiene ductos biliares y vasos portales, con poca apariencia de nódulo y que por definición no es invasivo. En los estudios radiológicos el carcinoma in situ se manifiesta característicamente como lesiones hipovasculares, mientras que resto son

hipervasculares. Estos pacientes serían los candidatos para resección quirúrgica.

- **Estadio temprano (BCLC A).** Son pacientes con tumores únicos o 3 nódulos de 3 cm o menos, que están asintomáticos y que son adecuados para recibir tratamientos radicales: resección, trasplante o ablación percutánea. Si el tumor es único y menor a 5cm, y el paciente presenta excelente estado clínico, bilirrubina normal y sin hipertensión portal el tratamiento ideal sería la resección quirúrgica.
- **Estadio intermedio (BCLC B).** Son pacientes asintomáticos con tumores multifocales sin invasión vascular, con
- **Estadio avanzado (BCLC C).** Pacientes con tumores sintomáticos, estadio general 1 o 2 del ECOG y/o invasión vascular o metástasis extrahepáticas.
- **Estadio terminal (BCLC D).** Pacientes con estadio general 3 o 4 del ECOG y/o Child-Pugh C. La supervivencia media es de 3 meses, único tratamiento sintomático-paliativo.⁽⁴⁾

TRATAMIENTO

• **Resección quirúrgica.**

La cirugía es el principal tratamiento y la única opción

potencialmente curativa del carcinoma hepatocelular. La resección y el trasplante logran los mejores resultados en pacientes bien seleccionados (sobrevida a los 5 años de 60-70%). La cirrosis es el factor más determinante a la hora de valorar la resecabilidad por lo tanto la resección hepática es el tratamiento de elección para el CHC en pacientes sin cirrosis. La mayor posibilidad de curación con cirugía se da en tumores pequeños (<5 cm) únicos, periféricos, sin invasión vascular ni hipertensión portal. La cirugía debe ser oncológica (margen de resección mayor a 1 cm) y preservar parénquima suficiente para evitar la insuficiencia hepática.

• Trasplante hepático.

El trasplante está indicado en pacientes con CHC y estadio B o C de Child-Pugh. Se debe realizar trasplante a los pacientes con nódulo único menor a 5 cm o con tumores pequeños multinodulares (3 nódulos <3 cm), y sin invasión vascular o para aquellos con disfunción hepática avanzada. La sobrevida es de 70% a los 5 años y recurrencia menor a 15 %.

Tratamiento percutáneo

Es la mejor opción para los tumores iniciales, que no son tributarios a cirugía o trasplante,

y preferiblemente con un estadio A de Child-Pugh.

- **Inyección intramural de etanol (IEE).** Este tratamiento se basa en la inyección repetida de etanol mediante control ecográfico hasta obtener la necrosis colicuativa de la tumoración. La mejor manera de evaluar la eficacia antitumoral es mediante el TC al mes de tratamiento. La IEE es un tratamiento bien tolerado, que consigue una respuesta completa de hasta 90-100% en tumores únicos menores a 2 cm. En tumores de 3-5 cm de tamaño la necrosis completa se consigue en la mitad de los casos, este tratamiento no está indicado en tumores de mayor tamaño.

- **Ablación mediante radiofrecuencia:** La ablación se realiza a pacientes con tumores irresecables tanto por la condición general del paciente como en aquellos que presentan compromiso severo de la función hepática. La ablación logra una respuesta completa en más el 80% de los tumores menores de 3 cm de diámetro y en 50% de tumores de 3.5 cm de tamaño. Si se compara con la IEE en tumores menores a 2 cm es similar su eficacia, pero en tumores mayores a 2 cm es mejor que la IEE.

TRATAMIENTO PALIATIVOS

- **Embolización arterial.** En los estudios tempranos el CHC no tiene una gran vascularización y el aporte se produce a través de la vena porta. A medida que el tumor crece, el aporte se arterializa por la arteria hepática. La embolización arterial (se realiza con mayor frecuencia en el derecho) es el tratamiento más utilizado para los pacientes con CHC no tributario de tratamiento con intensión radical. Tras la oclusión de la arteria nutricia del tumor se obtienen respuestas objetivas en el 40-50% de los casos.
- **Tratamiento sistémicos** La radioterapia externa convencional, el tamoxifeno, la quimioterapia sistémica y la combinación de octreotido con interferón no han mostrado beneficio en la sobrevida.
- **Terapias moleculares** El sorafenib es un inhibidor oral de varios cinasas de la tisosina y bloquea la angiogenesis y la proliferación celular.^(2,4,5,6,8,10)

RESUMEN

La Hepatitis autoinmunitaria es una condición crónica de causa

desconocida que se caracteriza por inflamación hepática, hipergamaglobulinemia y auto anticuerpos.⁽²⁾ El diagnóstico es un reto debido a que la presentación clínica varía desde una presentación no progresiva hasta una hepatitis fulminante. El tratamiento es la terapia inmunosupresora. Como otras enfermedades crónicas es difícil escoger el tratamiento y decidir por cuánto tiempo utilizarlo.⁽⁷⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Arguello P. Albis Rosario, Ecovar J, Muñoz Andres, Gaitán Jairo, Rey Mario, Villamizar John, Oliveros Ricardo. Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. Asociación colombiana de Gastroenterología, 2003.
2. Adam Rene, Hoti Emir, Bredt Luis Cesar. Estrategias oncológicas en el cáncer hepático metastásico. Hospital Paul Brousse, Francia 2010.
3. Colina Francisco, Ibarrola Carolina, Lopez Guadalupe, Pérez Andrés. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular. Hospital universitario 12 de octubre, Madrid, 2007.
4. Gómez Silvia, Gómez César, Segura José María. Guía para el diagnóstico, estatificación y tratamiento de hepatocarcinoma. Hospital universitario la Paz. Madrid. España. 2006
5. Kozima Shigeru, Larrañaga Nibil, Wulfson Gabriela, Eisele Guillermo. Hepatocarcinoma: Evaluación con tomografía computada luego del tratamiento intervencionista. 2008.
6. Linares A. Rodríguez M. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular. Hospital Universitario Central de Asturias. 2004.
7. León FJ. Et al. Metástasis cutánea de hepatocarcinoma tras procedimientos percutáneos. Actas Dermosifiliogr. 2015.
8. Solano Jaime. Tratamiento del carcinoma hepatocelular. Hospital Español de México. DF. 2008.
9. Torre Aldo, Hepatopatía crónica y hepatocarcinoma. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán.” México, D.F. 2008.
10. Yañez Ricardo, Gamboa Cristian, Weisse Osvaldo. Tratamiento quirúrgico en hepatocarcinoma. Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile. 2010