



HEPATOCARCINOMA

Dr. Rodrigo Vallejos H.

Introducción:

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario del hígado y es el sexto cáncer más común y la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Constituye entre el 80 y 90% de los tumores hepáticos malignos primarios.

La resección quirúrgica y el trasplante son los tratamientos más eficaces para el control local y son los únicos tratamientos curativos posibles. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes sin cirrosis.

La supervivencia a 5 años después de la resección puede superar el 50%. El diagnóstico precoz y la evaluación precisa de la función hepática preoperatoria permiten identificar a los pacientes que eventualmente pueden desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria. Para identificar aquellos pacientes candidatos a resección quirúrgica se utiliza la clasificación de Child-Pugh, MELD y la evaluación de la presencia de hipertensión portal.

Epidemiología

Constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. (Fact Sheets by Population-Globocan-IARC [Internet]. Disponible en: [http:// globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)

Tiene una distribución mundial muy heterogénea y está relacionada estrechamente con la prevalencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad, vale decir, Virus Hepatitis B y C, aflatoxinas y alcoholismo crónico.

La Incidencia máxima está en el sudeste asiático y en África Subsahariana (alta prevalencia de VHB) con tasas de más de 15 casos /100000 habitantes. En las regiones intermedias como sur de Europa hay una incidencia de 5 – 10/100000 habitantes por año y las incidencias más bajas se encuentran en el norte de Europa y de América, con una tasa de 5/100.000 hab /año, en estas zonas precisamente juega un rol importante la infección por el virus VHC y el alcoholismo.

Se han evidenciado ciertos cambios epidemiológicos en algunas áreas, por ejemplo en países en donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de CHC como en Taiwan, se ha logrado bajar la incidencia debido a la implementación universal de la vacunación contra el VHB. En otros lugares ha aumentado como en Reino Unido, Canadá y Estados Unidos y que probablemente refleja la diseminación de la infección crónica por el VHC.



En Chile, la Cirrosis hepática representa la novena causa de muerte, y dentro de la mortalidad por c , el CHC se ubica en el quinto lugar (2010).

En distintas series se muestra que entre 4 a 5% de los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en Chile tienen CH

entre , el HCC representa el 12%
os
por hepatocarcinoma aumenta por la mejora en la etapificación con la incorporación del MELD al estudio preoperatorio.

Presentación clínica

Habitualmente los pacientes con CHC no presentan síntomas ya que la mayoría se desarrolla sobre un hígado cirrótico y la sintomatología es propia de la cirrosis hepática. La descompensación de un paciente cirrótico puede hacer pensar en la aparición de un CHC. Una pequeña proporción de pacientes con CHC que se desarrolla sobre hígado sano puede dar síntomas como masa palpable, baja de peso, dolor o incluso ictericia.

La única posibilidad de aplicar tratamiento con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática. Esta opción sólo es posible si se efectúa screening de la población en riesgo, esto es, realizando ecografía abdominal de manera periódica (cada 6 meses). Un tercio de los pacientes cirróticos desarrollarán CHC, (incidencia anual: 1 a 8%) predominante en sexo masculino entre 2 a 4:1. La máxima incidencia se . A mayor fibrosis Hepática mayor presión portal y severidad de la cirrosis mayor .

Métodos y procedimientos diagnósticos

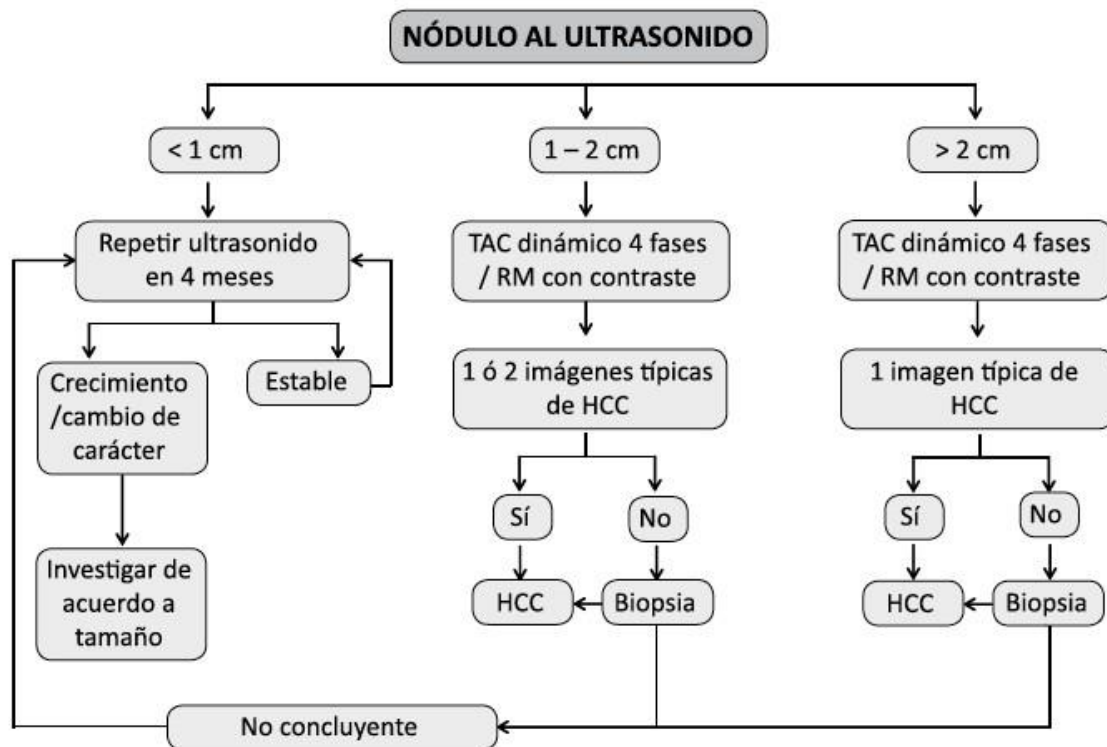
En un paciente con cirrosis hepática la posibilidad de que un nódulo detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada sobre todo si mide más de 10 mm. Los CHC presentan una vascularización predominantemente arterial a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía. Éste patrón ha demostrado ser específico para el diagnóstico de CHC cuando se ha relacionado con el análisis anatómo-patológico de las piezas de resección quirúrgica o las biopsias percutáneas. Se puede hacer el diagnóstico no invasivo de CHC en un nódulo mayor de 1 cm en un hígado cirrótico si este muestra intensa captación de contraste en fase arterial y seguido de lavado en fase venosa en una técnica de imagen dinámica, es decir, RNM o TAC con contraste.



Si el patrón vascular no es típico el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en la Anatomía Patológica. Las alfafetoproteínas constituyen un marcador específico, pero ha sido cuestionada en algunos países como parte del algoritmo diagnóstico por su baja sensibilidad. En el caso de tumores menores de 1 cm como tienen una baja probabilidad de que sean malignos y se supone una dificultad para su caracterización se recomienda realizar un seguimiento estricto mediante ecografía cada tres o cuatro meses. Las lesiones pequeñas menores a 1 cm no tienen la suficiente masa como para producir una elevación de esta enzima, en el caso de lesiones de gran tamaño las alfafetoproteínas si puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial.

Éstos criterios no invasivos están validados externamente en Europa Estados Unidos y Asia y son sólo aplicables en pacientes con cirrosis hepática.

El caso de los pacientes sin cirrosis establecida o ausencia de enfermedad crónica no se aplican estos criterios y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente. Esto se puede realizar a través de biopsia percutánea en el caso de pacientes que por alto riesgo no son candidatos a resección o a través de resolución quirúrgica cuando es factible.





Principales clasificaciones de empleo clínico

Se evalúa el grado de disfunción hepática con la clasificación de Child y con el puntaje de MELD. Estas permiten tener una cuantificación de la función hepática, su riesgo quirúrgico y expectativas de sobrevida a mediano plazo. Permiten también uniformar la lista de espera (de trasplante) en relación a la gravedad y pronóstico final. Así podemos tener pacientes candidatos a resección desde el punto de vista de su tamaño tumoral pero que clínicamente podrían no estar aptos por alto riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria y mortalidad.

Clasificación del daño hepático CHILD

Parámetro	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4

Adaptado de Christensen y cols¹⁰.

Según el puntaje obtenido se puede clasificar de acuerdo a su riesgo de mortalidad a corto-mediano plazo en Child A, B o C.

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Clasificación MELD

MELD (Model of End-stage Liver Disease)
MELD = 3,8 [Ln bilirrubina plasmática (mg/dL)] + 11,2 [Ln INR] + 9,6 [Ln creatinina plasmática (mg/dL)] + 6,4
(Ln logaritmo natural). Adaptado de Kamath y cols ¹¹ .



Clasificación de ECOG- Performance Status

Es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer o patología oncológica, cuyas expectativas de vida cambian rápidamente en el transcurso de meses semanas o incluso días.

La principal función de ella es objetivar la calidad de vida del paciente.

Se Clasifica en 6 etapas:

ECOG_PS 0: el paciente se encuentra asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria

ECOG_PS 1: el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

ECOG_PS 2: el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que lo obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día además de las de la noche pero que no supera el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.

ECOG_PS 3: el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

ECOG_PS 4: el paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria como por ejemplo la higiene corporal la movilización en la cama incluso de alimentación.

ECOG_PS 5: Fallecido

Tratamiento quirúrgico del CHC sin daño hepático crónico

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el CHC resecable en ausencia de cirrosis siempre que se cumpla con los siguientes criterios:

- 1.- Realizar una resección R0 sin causar insuficiencia hepática postoperatoria.
- 2.- Remanente hepático de al menos 20%.
- 3.- Sin manifestación tumoral extrahepática no resecable.
- 4.- Comorbilidades generales de los pacientes que constituyan riesgo aceptable.
- 5.- Sin infiltración tumoral en las tres venas del hígado y/o un hígado demasiado pequeño

En los casos donde el Volumen Hepático Residual proyectado (VHR) sea $< 20\%$ es recomendable realizar embolización portal (EP) para incrementar el VHR²⁷. Es poco común



que el CHC se presente en un hígado completamente sano (<5%), y es por lo tanto importante considerar la presencia de fibrosis, esteatosis o esteatohepatitis al considerar una resección amplia. Por lo tanto, en los casos donde exista duda de la presencia de alguna alteración hepática (fibrosis, esteatosis o esteatohepatitis) es conveniente realizar biopsia del hígado remanente previo al procedimiento²⁸.

La EP se puede en forma percutánea o bien mediante ligadura quirúrgica de la rama portal respectiva. Seis a 8 semanas después de la embolización o ligadura portal, se debe realizar un nuevo TAC trifásico con nueva volumetría para calcular el nuevo VHR. De no conseguirse el mínimo deseado, no debe ser considerado un buen candidato a una resección hepática.

La resección en caso de recurrencia parece factible, ya que se pueden alcanzar tasas de supervivencia de hasta un 80% a los 5 años, siempre y cuando no se encuentre manifestación tumoral extrahepática y una función hepática postoperatoria inadecuada. La hipertensión portal debe tenerse en cuenta en la reseabilidad funcional. En el hígado sano, se necesita un mínimo del 25-30% del parénquima hepático para prevenir el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

Tratamiento de CHC en pacientes con daño hepático crónico

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es el tratamiento de primera línea para los pacientes con CHC simple-nodular y con función hepática conservada Child A, sin hipertensión portal o hiperbilirrubinemia. La resección limitada puede ser aplicada selectivamente a pacientes con CHC con función hepática Child A o Child B con hipertensión portal leve o hiperbilirrubinemia leve.

La resección del CHC puede también considerarse en pacientes con tres tumores intrahepáticos o menos, pero sin invasión macrovascular y si la función hepática está bien preservada. La vía laparoscópica es posible especialmente para lesiones del segmento lateral o en posiciones anteriores que constituyen las de más fácil acceso.

Trasplante hepático

El trasplante de hígado de un donante fallecido es el tratamiento de primera línea
H < ≤
cm de diámetro (criterios de Milán), que no están indicados para la resección. El trasplante hepático cumple el rol del control oncológico como de la mejoría de la función hepática con sobrevividas a 5 años entre 70 y 80%. Su limitación está dada por la disponibilidad de donantes. Se recomiendan terapias locorregionales (ablación local o TACE) si la posibilidad de trasplante no es cercana en el tiempo (terapias puentes). Se

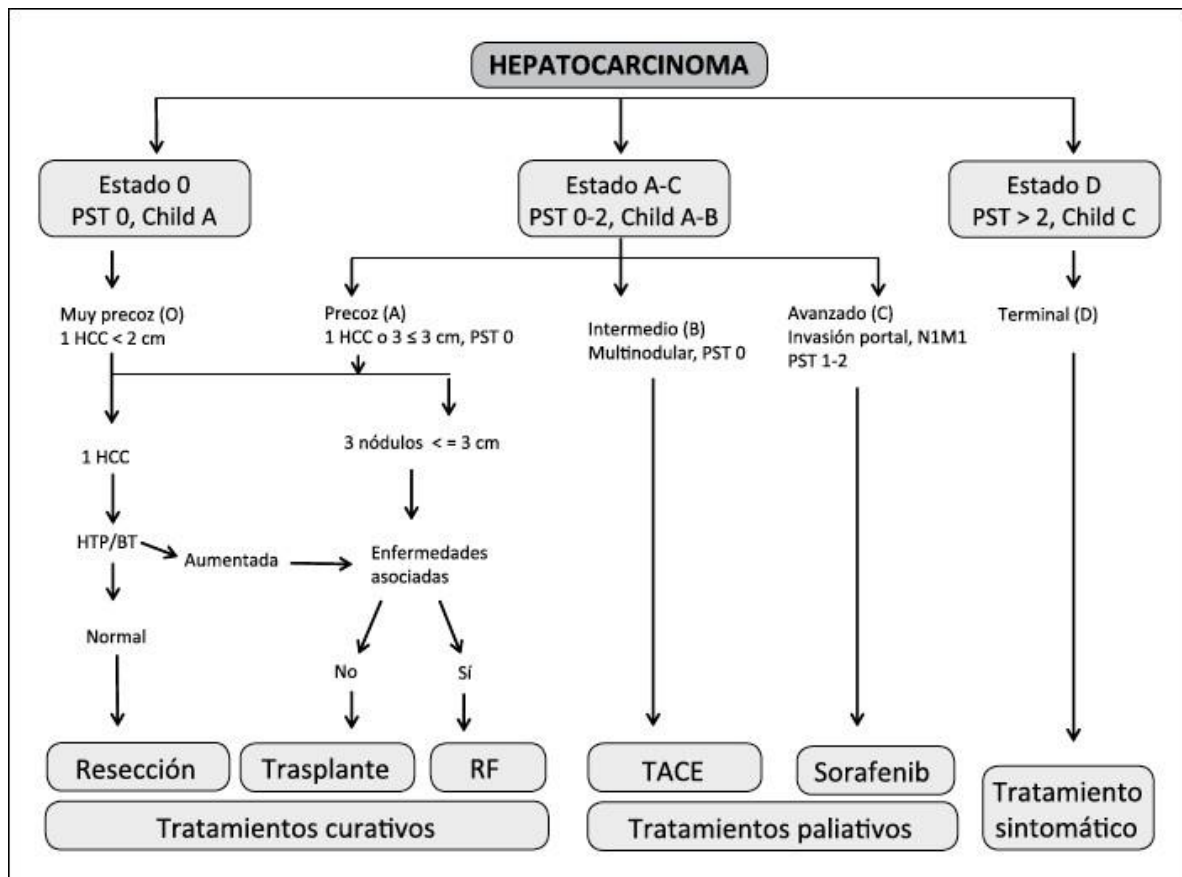


puede considerar el downstaging (por ejemplo, con TACE) para los CHC que exceden los criterios para el trasplante .

El trasplante de hígado donante vivo es una alternativa eficaz al trasplante de donante fallecido.

Existen indicaciones ampliadas para trasplante más allá de los criterios de Milán que proporcionan aún cifras de supervivencia a 5 años razonable para la enfermedad (Criterios de San Francisco). Pueden considerarse en casos de HCC sin invasión vascular definitiva o propagación extrahepática si otras opciones de tratamiento efectivas son inaplicables.

El trasplante de rescate puede ser indicado para el CHC recurrente después de la resección de acuerdo con los mismos criterios que para el trasplante de primera línea (B1).



En el caso de aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático utilizamos tanto el algoritmo de BCLC como los criterios de Milán y los expandidos de San Francisco.



Tabla 1 Criterios utilizados para la selección de pacientes con CHC candidatos a trasplante hepático

Criterios de Milán	Criterios de UCSF
1 Tumor < de 5 cm	1 Tumor < 6.5 cm
3 Tumores, ninguno > a 3 cm	2-3 Tumores, ninguno > 4.5 cm con diámetro total < 8 cm

Ablación local

La Ablación Local por Radiofrecuencia (RFA) proporciona una supervivencia comparable a la de la resección en pacientes con CHC nodular \leq diámetro.

La RFA es superior a la alcoholización local en términos de efecto anticancerígeno y supervivencia. Para CHC \leq puede ser considerado si RFA es inviable, porque los resultados de ambas modalidades son relativamente similares (A2).

El resultado de supervivencia puede mejorarse combinando Quimi-embolización intra-arterial (TACE) y RFA en comparación con RFA exclusiva, esto solo en pacientes con tumores de 3-5 cm de diámetro si la resección es inviable .

Quimioembolización transarterial (TACE) y otros tratamientos transarteriales

TACE se recomienda para pacientes con buena función hepática sin invasión vascular o diseminación extrahepática que no son elegibles para resección quirúrgica, trasplante de hígado, RFA o alcoholización percutánea. La TACE debe realizarse a través de vasos de alimentación tumoral utilizando técnicas selectivas y/o superselectivas para maximizar la actividad antitumoral y minimizar el daño hepática. La quimioembolización utilizando perlas cargadas con fármacos produce menos efectos adversos sistémicos y tiene una eficacia terapéutica similar a la TACE convencional. En caso de invasión de la vena porta, la TACE puede ser considerada para pacientes con tumor localizado y función hepática bien conservada.

Radioterapia de haz externo EBRT (Paliación)

EBRT se puede realizar en pacientes con HCC si las funciones hepáticas son Child-Pugh A o B y el volumen tot \geq G \leq %. La EBRT puede ser considerada para los pacientes con HCC no elegibles para resección quirúrgica,



trasplante de hígado, RFA, Alcoholización percutánea o TACE. Se puede considerar la EBRT para los pacientes con HCC que presentan una respuesta incompleta a TACE siempre cuando se cumplan los criterios de dosis- ($\geq G \leq$ % del hígado). También se puede utilizar la EBRT en pacientes con CHC con invasión de vena porta. Por otro lado, EBRT se puede realizar para aliviar los síntomas causados por CHC primario o sus metástasis.

Tratamientos sistémicos

El Sorafenib está indicado para pacientes con HCC con función hepática muy bien conservada (Child-Pugh A), buen estado funcional, con enfermedad avanzada como ganglios linfáticos regionales, diseminación extrahepática, para pacientes con progresión tumoral en otras terapias o incluso invasión vascular. Puede considerarse también para aquellos pacientes con este mismo compromiso y con HCC Child-Pugh B (con puntaje bajo o súper B)

La quimioterapia citotóxica puede ser considerada para pacientes con HCC con tumores avanzados que tienen una función hepática bien conservada y con buen estado de funcionamiento en los que la terapia con Sorafenib ha fallado. TACE adyuvante, sorafenib o quimioterapia citotóxica no se recomiendan para pacientes con HCC tratados con resección curativa.

Terapia antiviral preventiva

Antes de iniciar la quimioterapia citotóxica o la terapia inmunosupresora, los pacientes deben someterse a la prueba del HBsAg. Se recomienda la terapia antiviral preventiva para los portadores de VHB sometidos a quimioterapia citotóxica para prevenir la reactivación. Se considera la terapia antiviral preventiva para los pacientes infectados por el VHB que reciben TACE, quimioterapia de infusión arterial hepática, resección quirúrgica o EBRT para prevenir la reactivación.

Tratamiento farmacológico para el dolor de cáncer en HCC

Se requiere una cuidadosa consideración para el manejo del dolor con medicación en pacientes con CHC y enfermedad hepática subyacente. La dosis y los intervalos de dosificación de los analgésicos deben determinarse sobre la base de las funciones hepáticas. En los pacientes con CHC y enfermedad hepática crónica, la dosis de Paracetamol debe reducirse y los AINE deben usarse con precaución. En los pacientes con CHC y enfermedad hepática crónica, los analgésicos opioides y su dosis deben seleccionarse cuidadosamente sobre la base del metabolismo del fármaco y la función hepática.



Evaluación de la respuesta tumoral y seguimiento post-tratamiento

La evaluación de la respuesta tumoral debe seguir los criterios RECIST y RECIST modificado. Los pacientes con respuesta completa después del tratamiento deben ser seguidos con estudios de imagen (es decir, CT / RM con contraste específico del hígado) y marcadores tumorales séricos cada 2-6 meses en los primeros 2 años; A partir de entonces, los pacientes deben ser seguidos por chequeos regulares a intervalos individualizados.

Pronóstico y Seguimiento

El pronóstico del cáncer de hígado depende de su **estadio**, del daño en la función hepática y la presencia o no de **cirrosis hepática**. Es decir, el mejor pronóstico se da en pacientes con cáncer hepático en estados iniciales, sin repercusión de la función hepática y sin cirrosis. Los niveles de alfa-fetoproteínas también tienen importancia pronóstica, de forma inversamente proporcional. En más del 70% de los casos el hepatocarcinoma se diagnostica como una enfermedad irresecable o en estadio avanzado, y, por tanto, con un pronóstico muy pobre. La tasa de supervivencia sin tratamiento al año es del 29%, a los 2 años del 18% y a los 3 años sólo el 8%. Cuando la cirugía puede ser completa, en el estadio inicial, la supervivencia a los 5 años es mayor del 50%, pero existe un riesgo de recurrencia tras la cirugía superior al 70% a los 5 años. En los tumores irresecables que se tratan con técnicas locales la supervivencia a los 5 años puede llegar al 50% solo en los sujetos con función hepática buena. Sin embargo, la tasa de recurrencia a los 5 años oscila entre el 80 y el 100%. Los tumores más avanzados tienen una supervivencia media corta, que no supera el año.

El seguimiento se hará según el siguiente calendario

- Una semana después del alta
- A los 30, 60 y 90 días, luego cada 3 meses por un año
- Control con exámenes en cada visita médica y ecografía abdominal a los 60 días según sintomatología, luego tac a los 6 meses.

Bibliografía

- Roberts, L. R., Zhu, A., Murad, M. H., & Marrero, J. (2016). AASLD GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA Guiding Principles This document presents official recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) on the surveillance , diagnosis , and treatment of hepa.
- Yu, S. J. (2016). A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clinical and Molecular Hepatology*, 22(1), 7–17. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.7>



Servicio de Cirugía
Cirugía digestiva alta
Hospital Clínico San Borja-Arriarán



Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Dr. Rodrigo Vallejos H.

Study Group, K. L. C., & Korea(NCC), N. C. C. (2015). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut and Liver*, 9(3), 267–317. <https://doi.org/10.5009/gnl14460>

Galle, P. R., Dufour, J. F., Greten, T. F., Raymond, E., & Roskams, T. (2012). Guías de Práctica Clínica de EASL – EORTC : Tratamiento del carcinoma hepatocelular European Association for the Study of the Liver *, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 56.

Cassinotto, C., Aubé, C., & Dohan, A. (2017). Diagnosis of hepatocellular carcinoma: An update on international guidelines. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(5), 379–391. <https://doi.org/10.1002/jmri.25521>

[http:// globocan.iarc.fr/Pages/fact sheets population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)