MANEJO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Dr. Benjamín Fernández Marambio

Residente 1er año Cirugía General

Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago). Servicio y Departamento de Cirugía. Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Jueves 30 de Agosto de 2018

Contents lists available at ScienceDirect

Surgical Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/suronc

Annals of SURGICAL ONCOLOGY

INTRODUCCIÓN

6to tipo de cáncer más común a nivel mundial

Corresponde al 90% de los tumores primarios hepáticos

80% precedido de cirrosis hepática

DHC OH, VHB, VHB, **NASH**, CEP, CBP, Hemocromatosis, Wilson

Pobre sobrevida global a 5 años → 20% (**)

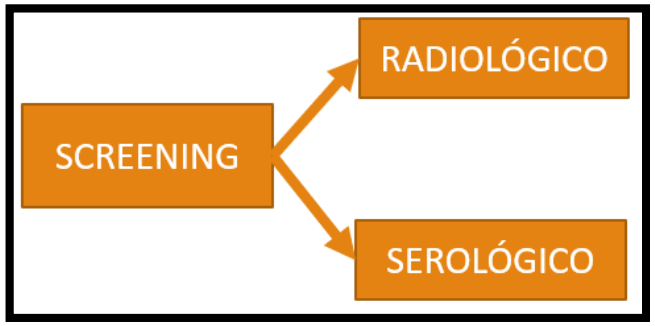
Importancia de la relación entre cirrosis y HCC para clasificación y manejo (BCLC)

[1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, Int. J. Cancer 136 (2015) E359eE386.

[2] K.J. Lafaro, A.N. Demirjian, T.M. Pawlik, Epidemiology of hepatocellular carcinoma, Surg. Oncol. Clin. N. Am. 24 (2015) 1e17.

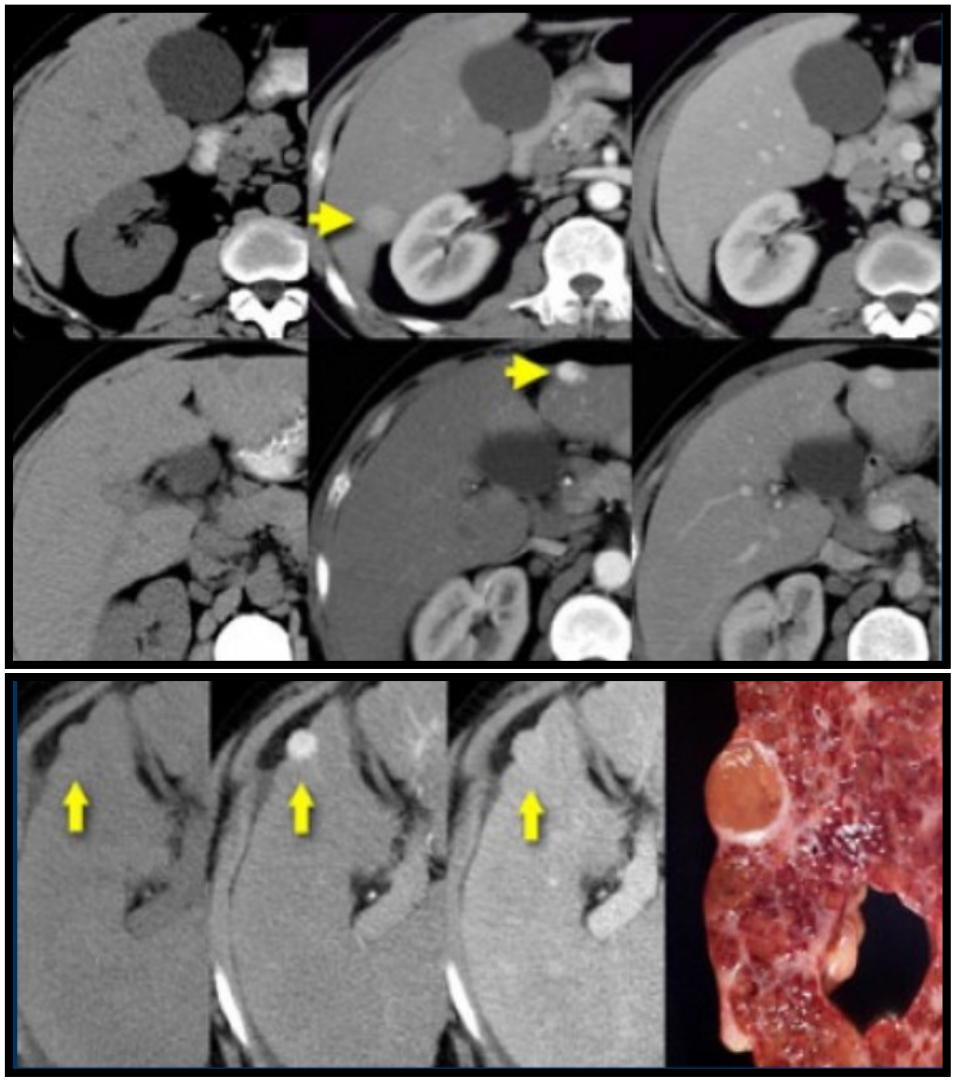
SCREENING Y DIAGNÓSTICO

- Screening en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC → US cada 6 meses ***(S 60-80% E 90%)***
- AFP hoy en discusión real utilidad ***(S 25-60% E 79%)***
- El diagnóstico de HCC se puede realizar por métodos invasivos (biopsia) o NO invasivos (imagenología)
- Probabilidad HCC con nódulo > 10mm → Pruebas complementarias
- Vascularización predominante arterial / Parénquima hepático mixta
- **"Intensa captación contraste en fase arterial, seguido de lavado rápido en fase de contraste venosa, portal o tardía"**



¿BIOPSIA?

Duda diagnóstica



[1] Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016

[2] Oliver JH, Baron RL: State of the art, helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: Technique, indications, interpretation, and pitfalls. Radiology 1996

LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)

LI-RADS® v2018
CT/MRI Core

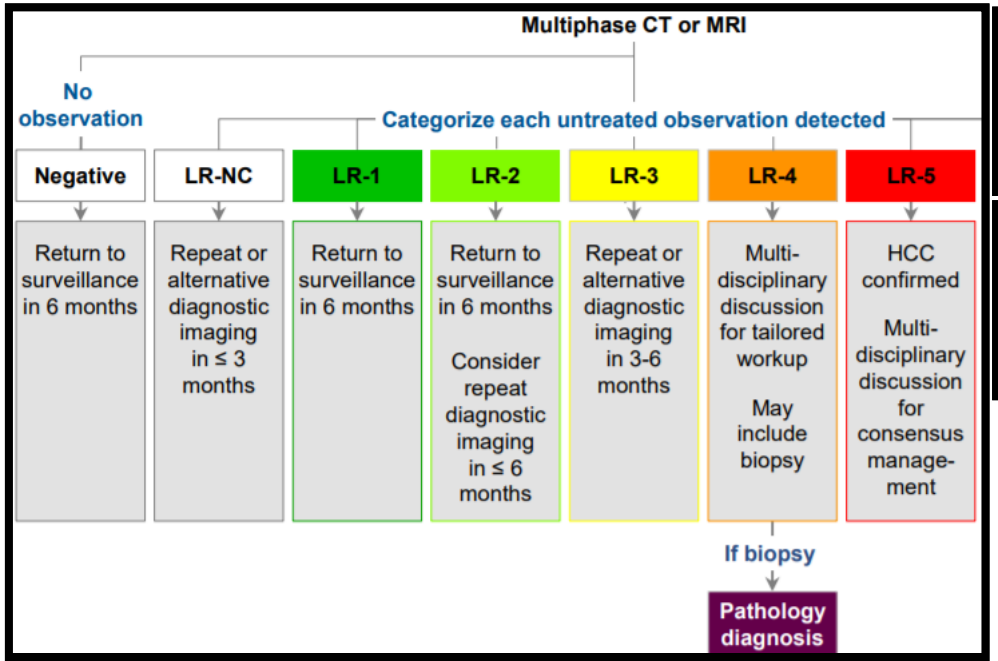
Utilidad para diagnóstico de HCC en pacientes cirróticos

Objetivo: Estandarizar el informe de HCC, disminuyendo la variabilidad y errores en lectura

Mejora comunicación entre personal clínico

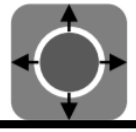
Nonrim APHE

Nonperipheral "washout"



Enhancing "capsule"

Threshold growth



CT/MRI LI-RADS® v2018 Categories

Diagnostic Categories		
	LR-NC	Not categorizable (due to image omission or degradation)
	LR-1	Definitely benign
	LR-2	Probably benign
	LR-3	Intermediate probability of malignancy
Probably or definitely malignant, not necessarily HCC	LR-M	
	LR-4	Probably HCC
	LR-5	Definitely HCC

CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count additional major features: • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

LR-4 / LR-5

Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:
- LR-4 – if enhancing "capsule"
- LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

EVALUACIÓN PRONÓSTICA

- Evaluar el grado de disfunción hepática (Child Pugh / MELD score)
- Presencia de síntomas relacionados con cáncer. ECOG performance status / índice Karnofsky

Child-Pugh Criteria

	1 point	2 points	3 points
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
PT (sec prolonged)	1-3	4-6	>6
Ascites	none	Slight	Moderate
Encephalopathy	none	1-2	3-4

Grades: A = 5-6 points; B = 7-9 points; C = 10-15

ETAPA O NIVEL	EQUIVALENCIA I.K.	DESCRIPCIÓN
0	IK 100 – 90 %	Asintomático y con actividad normal hogareña y laboral
1	IK 80 – 70 %	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Capaz de desarrollar actividades del diario vivir.
2	IK 60 – 50 %	Postrado o en reposo menos del 50% del tiempo. Solo necesita ocasionalmente asistencia.
3	IK 40 – 30 %	Postrado o en reposo más del 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia o enfermería.
4	IK 20 – 10 %	Postrado 100 % del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia o enfermería

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

[1] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al.Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol. 2015;33:550–8.146.

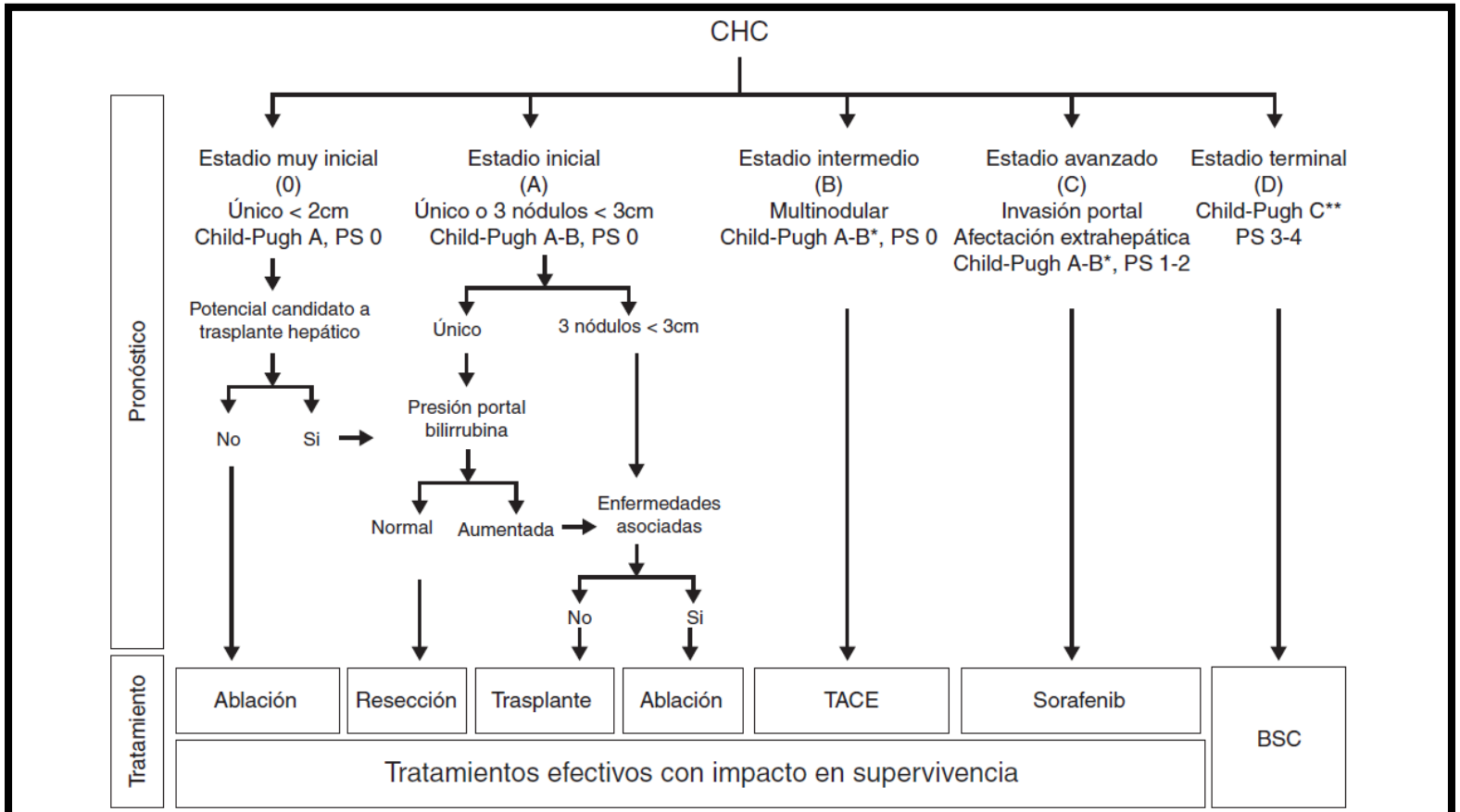
SISTEMA ESTADIFICACIÓN BARCELONA-CLINIC LIVER CANCER (BCLC)

Tabla 2
Sistema de estadificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer*

Estadio	Características tumorales	Función hepática	PS	Tratamiento	Supervivencia, meses (intervalo) Sin tto	Con tto
0(muy temprano)	Único < 2cm	Child A	0	TH/RQ/ablación	> 36	70-90%[a]
A (temprano)	Único 3 tumores < 3 cm	Child A/B	0	TH/RQ/ablación	< 36	50-75%[a]
B (intermedio)	Multinodular	Child A/B[b]	0	QE	16	26 (14-45)
C (avanzado)	Afectación vascularDiseminación	Child A/B[b]	1-2	Sorafenib (1 L)Regorafenib (2 L)	4-8	11 (6-20)
D (terminal)	Cualquier tumor	Child C/B[c]	3-4	Sintomático	< 3	NA

NA: no aplica; PS: *performance status;* QE: quimioembolización; RQ: resección quirúrgica; TH: trasplante hepático; tto: tratamiento; 1 L: primera línea; 2 L: segunda línea.
[a] Supervivencia a los 5 años.
[b] Child B compensados ≤ 7 puntos.
[c] Incluye pacientes Child B candidatos a trasplante hepático.

1. **Resección quirúrgica**
2. **Trasplante**
3. **Ablación (RF)**
4. **Quimio-Embolización**
5. **Sorafenib**
6. **Paliativo / Sintomático**



Sistema BCLC: Características tumorales, función hepática, PS.

Validado de forma prospectiva, reconocida capacidad predictiva.

5 estadíos con posible indicación de tratamiento.

[1] Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepa-tocellular carcinoma: The issue of treatment stage migration and registration ofprogression using the BCLC-refined RECIST. Semin Liver Dis. 2014.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

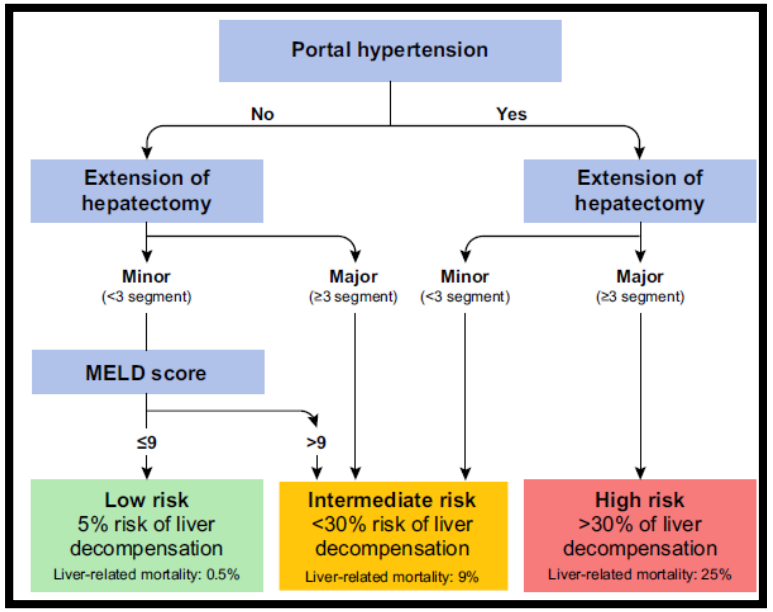
- Estadío muy temprano (0): Tumor único <2cm, sin invasión vascular, ECOG 0, función hepática conservada
- 5-10% de pacientes diagnosticados en este estadío
- 80-90% supervivencia a 5 años
- La cirugía lleva a los mejores outcomes de supervivencia en pacientes bien seleccionados

Criterios selección candidatos RH: Evaluación de función hepática / HTP / Extensión de hepatectomía

MELD, Elastografía (Fibroscan®). Mejoran selección de pacientes

HTP > 10mmHg: Factor pronóstico de sobrevida.

Extensión de hepatectomía: Planificar CT/RM, volumetría hepática. (25% / 40%)



[1] EASL Clinical Practice Guidelines: Managment of hepatocelular carcinoma. European association for the study of the Liver. Journal of Hepatology. Vol. 69. Pages 182-236. 2018.

REMANENTE HEPÁTICO

El volumen del remanente hepático post RH es un factor crítico para predecir los resultados postoperatorios

Falla hepática post hepatectomía

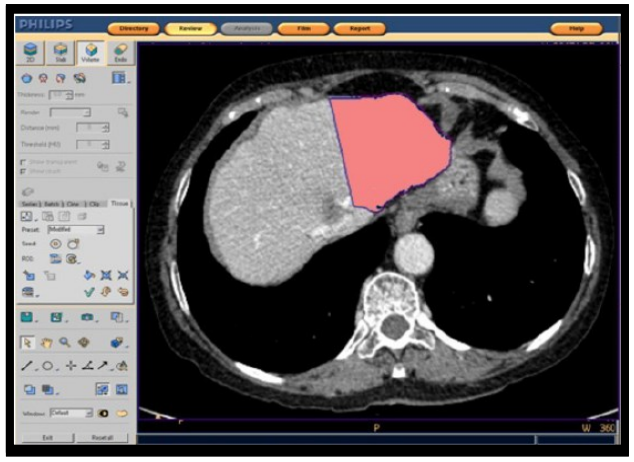
Cálculo de remanente mediante volumetría por TC o RM por sí solo es poco preciso

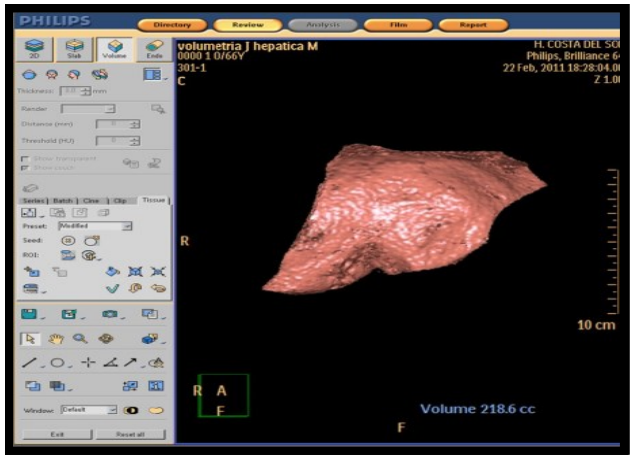
Verde indocianina colorante fluorescente T ½ 3-4 min, administración EV.

Metabolismo hepático – excreción biliar

sFLR Remanente hepático futuro: Volumen remanente hepático (RLV) / Volumen hepático estándar (SLV)

sFLR : IGC (15 min) > 1.9 → Hepatectomía se puede realizar con seguridad



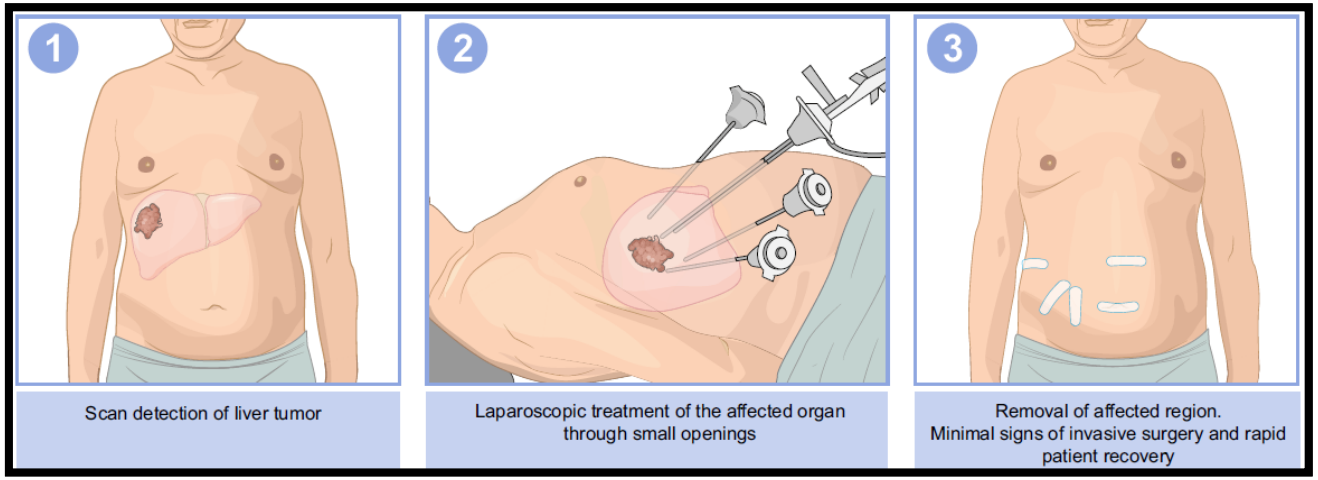


[1] Mamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. Arch Surg 2003.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Si se cumplen los principios de resección hepática, se debe enfocar la RH a las características y presentación del HCC.

- Lesión <2cm, profunda, central. ARF resultados competitivos vs RH.
- Laparoscopía para lesiones <2cm superficiales o periféricas. Menores complicaciones y estadía postop
- Si lesión única, RH se puede ofrecer a "cualquier tamaño tumoral" (manteniendo principios de RH) >5cm peor pronóstico.
- **Lesión única >3cm, RH mejor opción costo-beneficio vs ablación**



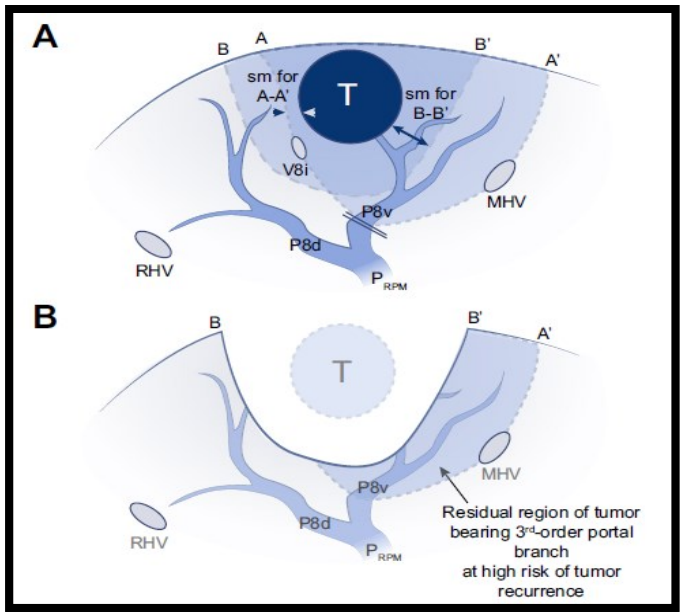
ADYUVANCIA / NEOADYUVANCIA

- **70% recurrencia a 5 años (MTT intrahepáticas o TU de novo).**
- **Temprana vs tardía (2 años)**
- **Metaanálisis uso Interferón**
- **QMT, Quimioembolización, retinoides → Sin mejoría**
- **Inmunoterapia mejora período libre de recurrencia en estudios iniciales**
- **Aún no existe indicación clara de adyuvancia / neoadyuvancia en HCC**

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

RESECCIÓN ANATÓMICA VS NO ANATÓMICA

- **Anatómica**: Remueve completamente el aporte portal a la lesión, en conjunto con las ramas venosas que drenan dicho sector.
- **No anatómica**: No se remueve completamente la región portal peritumoral.
- Resección anatómica con márgenes quirúrgicos adecuados tiene mejor sobrevida



Uso de US intraoperatoria para guiar la resección y diagnosticar nódulos adicionales

Sobrevida 70% con resección quirúrgica / libre de recurrencia 50-70% a 5 años

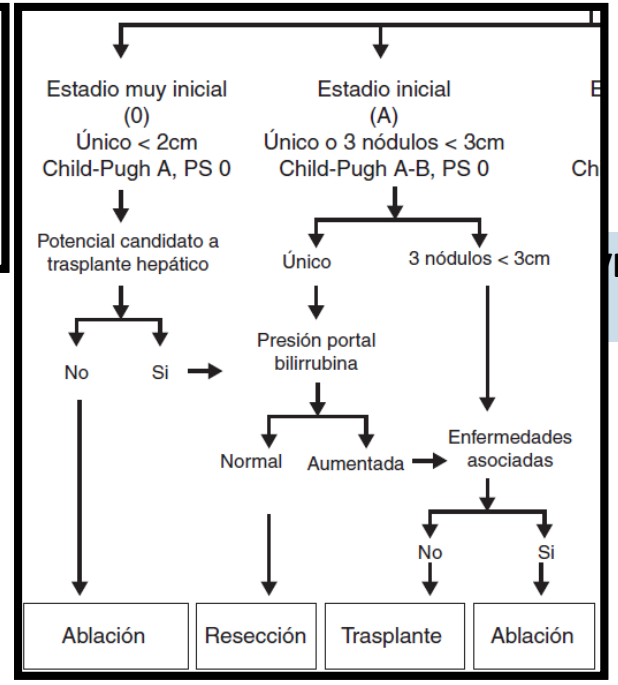
[1] S. Arii, S. Tanaka, Y. Mitsunori, N. Nakamura, A. Kudo, N. Noguchi, T. Irie, Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography, Oncology 78 (Suppl. 1) (2010) 125e130.

TRASPLANTE HEPÁTICO

- Dada la asociación de DHC con HCC, el trasplante es la mejor opción, dado que es una solución a ambas patologías.
- 1990 supervivencia a 5 años **30-40%** → **SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE**
- Criterios Milán → Sobrevida global **75% a 5 años** / Sobrevida libre recurrencia **83% a 4 años**
- "Up To Seven" → Sobrevida global **71.5% a 5 años**
- University of San Francisco → Sobrevida global **90% 1 año / 75.2% a 5 años**

Table 1
Selection criterial for liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma. The most commonly utilized selection criteria for liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma [53, 56, 57]. Adapted with permission [58].

Milan Criteria [53]	Single tumor ≤5 cm, or 2-3 tumors ≤3 cm, and no vascular invasion and/or extrahepatic spread
Up-To-Seven Criteria [56]	Sum of all lesions in size ≤7 cm, number of tumors ≤7, and no vascular invasion and/or extrahepatic spread
UCSF Criteria [57]	Single tumor ≤6.5 cm, or 2-3 tumors, none exceeding 4.5 cm, with total tumor diameter ≤8 cm, and no vascular invasion and/or extrahepatic spread



No existen diferencias en recurrencia o sobrevida global entre donante vivo o cadavérico.

[1] V. Mazzaferro, J.M. Llovet, R. Miceli, S. Bhoori, M. Schiavo, L. Mariani, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis, Lancet Oncol. 10 (2009)

TRASPLANTE HEPÁTICO

Terapia loco-regional como puente hacia trasplante, retrasa progresión HCC

ARF, efectiva lesiones <5cm / IAT utilidad en lesiones mayor tamaño

USA (2003-2008) → Mayoría pacientes en lista para trasplante por HCC, tto loco-regional previo.

60-70% TACE / 30-40% ARF

Terapia loco-regional como método "downstaging" para aplicar los criterios de Milán.

Estudio prospectivo [1] demuestra "downstaging" exitoso en 43% de pacientes inicialmente fuera de criterios Milán.

RH como terapia puente para trasplante, tema de discusión. Podría dificultar abordaje para segunda intervención

[1] F.Y. Yao, R.K. Kerlan Jr., R. Hirose, T.J. Davern 3rd, N.M. Bass, S. Feng, Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis, Hepatology 48 (2008) 819e827.

Hospital Clínico SAN BORJA ARRIARAN

Contents lists available at ScienceDirect

Surgical Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/suronc

TERAPIAS LOCO-REGIONALES

Paciente no es candidato apropiado para resección quirúrgica o trasplante

TERAPIA DE ABLACIÓN

TERAPIA INTRA - ARTERIAL

TERAPIA DE ABLACIÓN

Técnicas de ablación consiguen control local de células tumorales, con mínimo impacto en el tejido hepático sano adyacente.

Etanol: Coagulación y necrosis secundario a deshidratación celular

ARF: Corrientes eléctricas oscilación de alta frecuencia, calor alrededor de electrodo, hipertermia (60-100°C) → Coagulación y necrosis

MWA: Produce hipertermia por campo electromagnético.

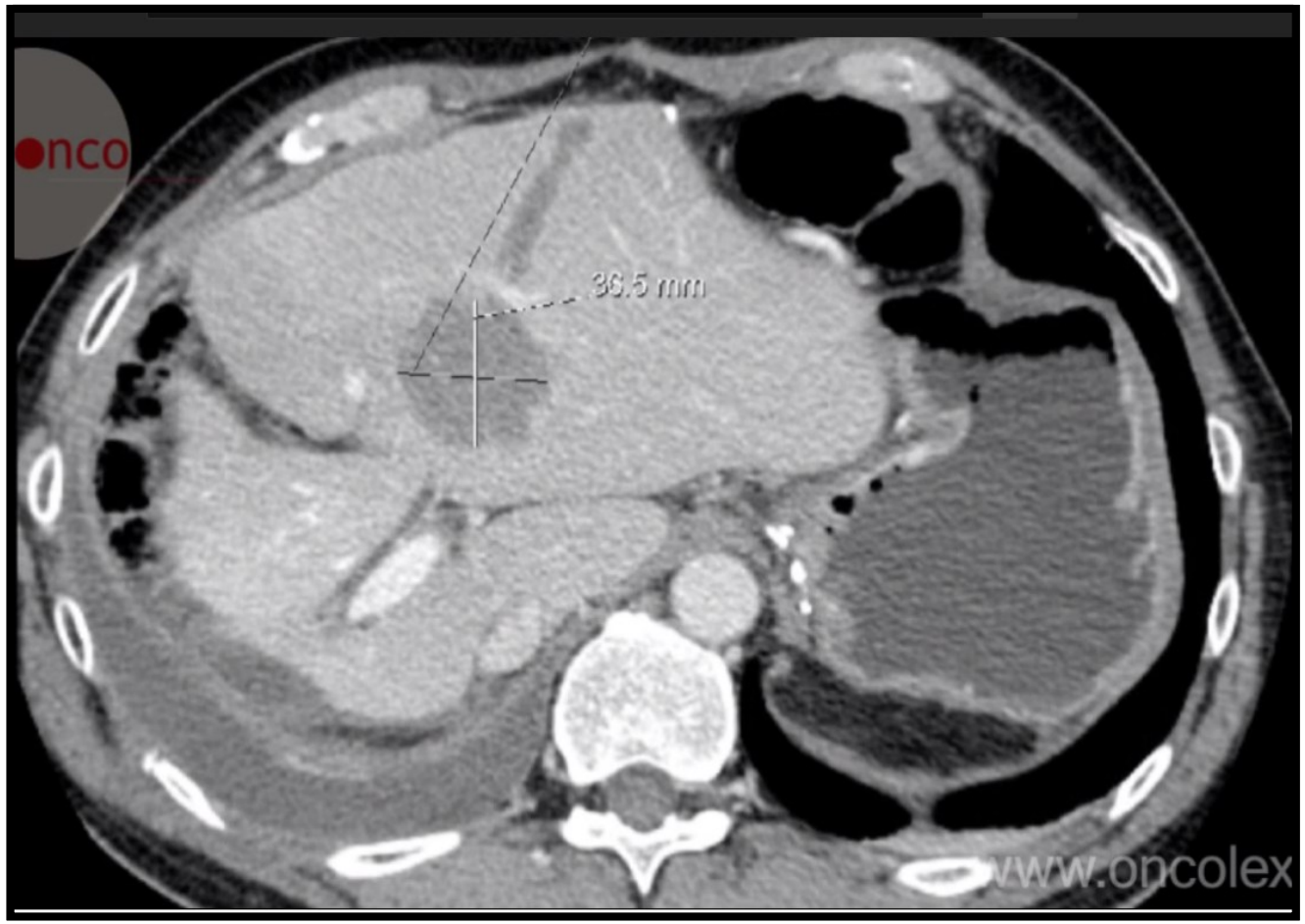
ARF y MWA: Minimizan riesgo recurrencia local, incluyendo márgenes de tejido sano

1. **Inyección percutánea etanol (PEI)**
2. **Ablación por radio-frecuencia (ARF)**
3. **Ablación por microondas (MWA)**

- **PEI solía ser ablación estándar**
- **Alta tasa de recurrencia local > 43% en >3cm**
- **ARF actualmente tratamiento estándar**

[1] V. Brunello, A. Veltri, P. Carucci, E. Pagano, G. Ciccone, P. Moretto, P. Sacchetto, G. Gandini, M. Rizzetto, Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial, Scand. J. Gastroenterol. 43 (2008) 727e735.

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA



- RFA vs RH ¿Cuál tiene mejores resultados?
- RFA eficacia limitada en TU > 5cm

EFECTO DISIPACIÓN DE CALOR

- Ramas primarias o secundarias de porta
- Inserción de venas hepáticas
- Vena cava inferior
- Lesión de conductos biliares

[1] D. Li, J. Kang, B.J. Golas, V.W. Yeung, D.C. Madoff, Minimally invasive local therapies for liver cancer, Cancer Biol. Med. 11 (2014) 217e236.
[2] https://www.youtube.com/watch?v=8Xu0mxkLSzE

TRATAMIENTO INTRA-ARTERIAL

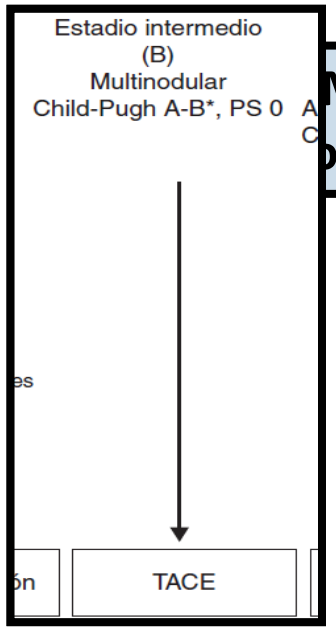
Basado en principio: Células HCC reciben aporte predominantemente arterial

TACE: Administración intra-arterial de QMT citotóxica (doxorrubicina y cisplatino)→embolización

Se consigue concentraciones altas hepáticas, bajas sistémicas

HCC irresecable, TACE ha demostrado mejor sobrevida global vs manejo sintomático **2años: 63% vs 27%**

Tener en cuenta toxicidad hepática con TACE



Microesferas para liberación lenta de

Reducción en toxicidad hepática y efectos adversos de doxorrubicina
Menos dolor postprocedimiento
Sin diferencias en efectos antineoplásicos

[1] M. Varela, M.I. Real, M. Burrel, A. Forner, M. Sala, M. Brunet, C. Ayuso, L. Castells, X. Montana, J.M. Llovet, J. Bruix, Chemoembolization of hepatocelular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics, J. Hepatol. 46 (2007) 474e481..

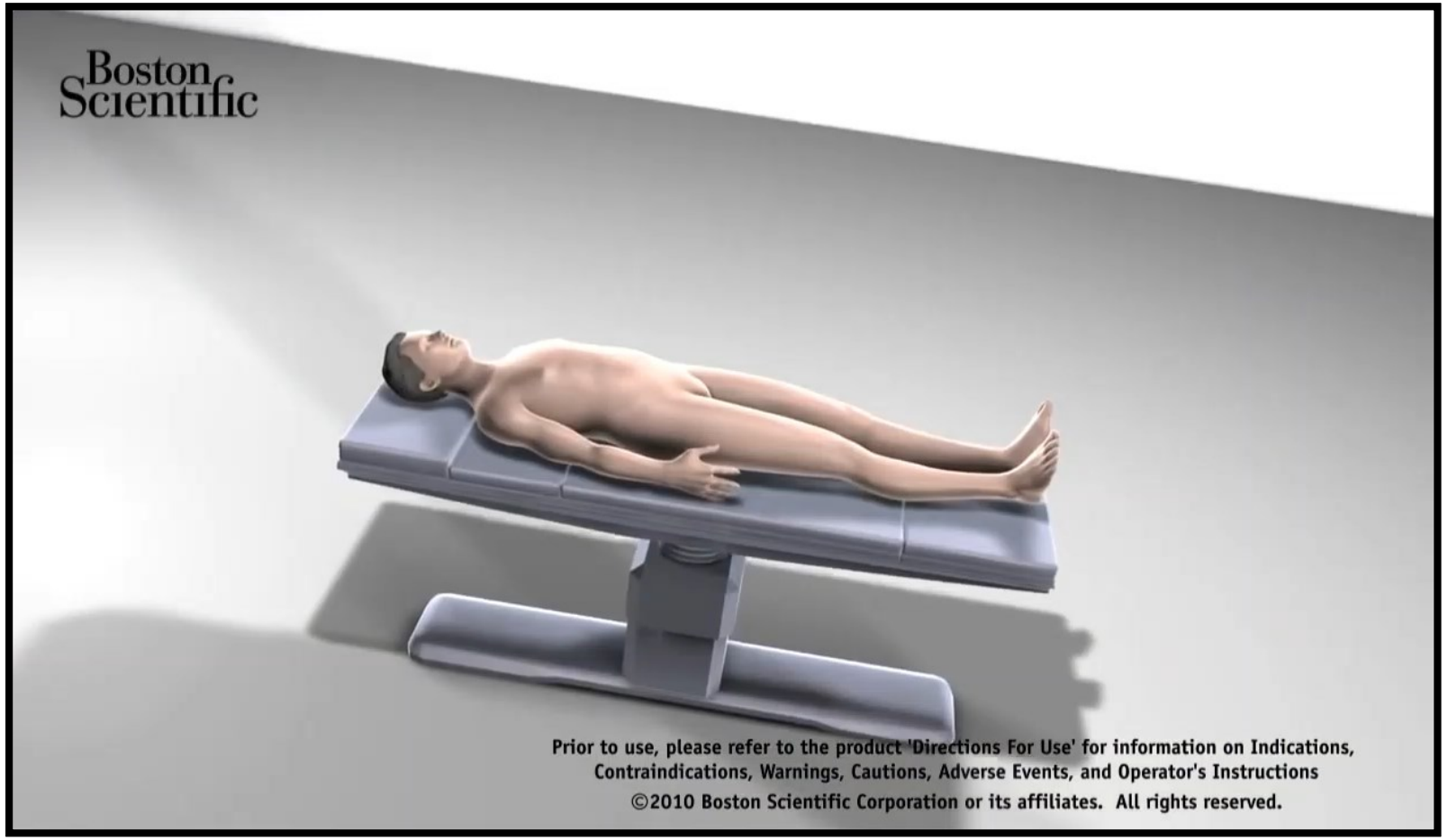
TRATAMIENTO INTRA-ARTERIAL

Yttrium-90 (^{90}Y) → Radioembolización

Otra forma IAT, estudio 291 pacientes, 23% respuesta completa

Mazzafero et al → 9.6% respuesta completa, 40.4% respuesta parcial

Evaluar respuesta tumoral mediante TC o RM (RECIST / EASL / mRECIST)



Seinstra et al. Trials 2012, 13:144
http://www.trialsjournal.com/content/13/1/144

TRIALS

STUDY PROTOCOL Open Access

Transarterial RAdioembolization versus ChemoEmbolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial

[1] B.A. Seinstra, L. Defreyne, B. Lambert, M.G. Lam, H.M. Verkooijen, K.J. van Erpecum, et al. Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial, Trials 13 (2012) 144.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

En caso de enfermedad avanzada fuera de alcance quirúrgico

A diferencia de otros tumores, el HCC ha sido reconocido como refractario a QMT sistémica

Hasta 2007 no existía terapia efectiva

Sorafenib emerge como única forma de terapia sistémica con mejoría demostrada en sobrevida para el HCC avanzado

Desde entonces terapias moleculares están siendo investigadas

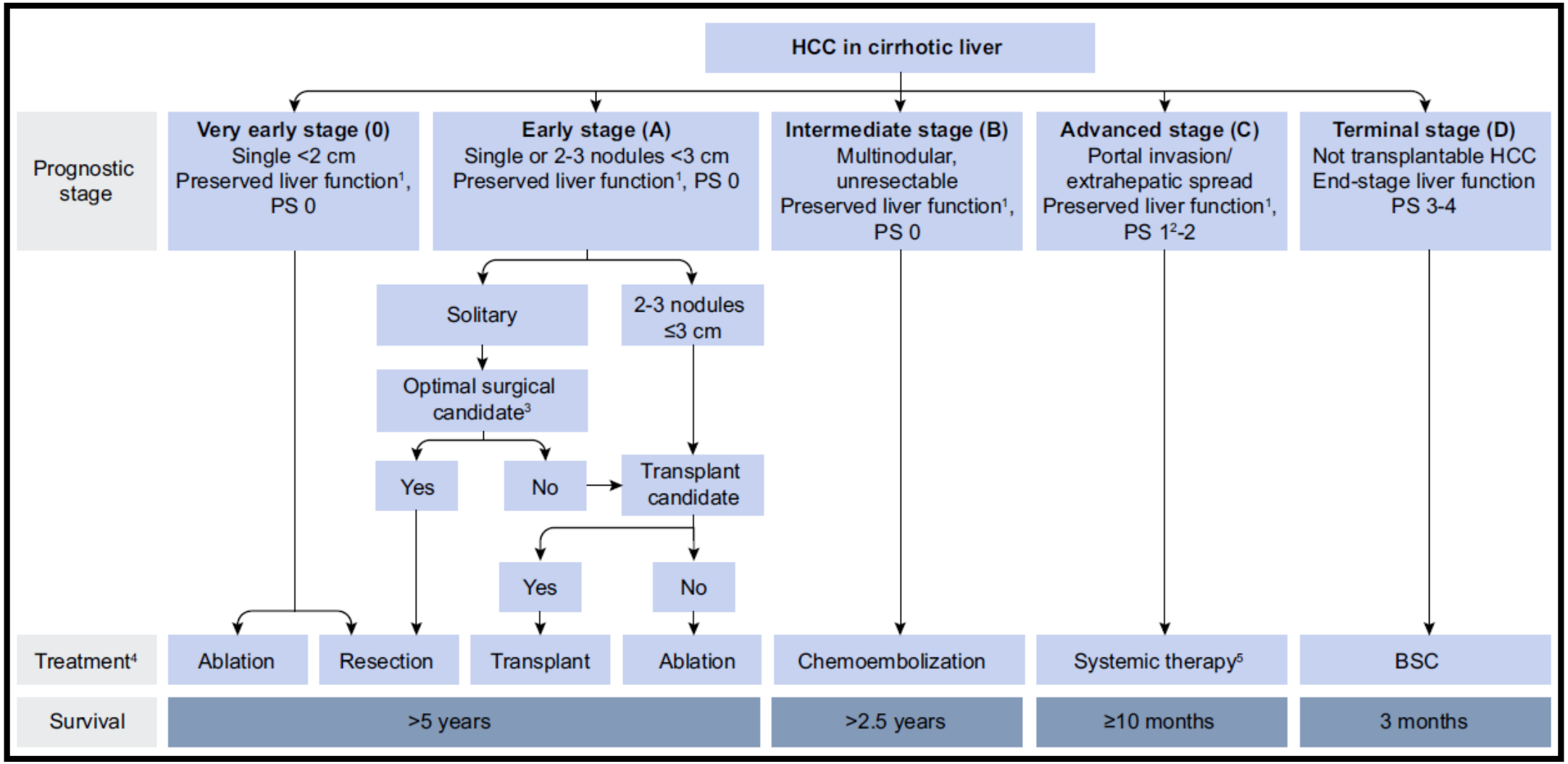
SORAFENIB

Inhibidor multi-tirosin kinasa vía oral
1era y única terapia sistémica con beneficio de sobrevida demostrada para HCC Avanzado
Sorafenib vs Placebo (Child A / ECOG <2)
Tiempo sobrevida global 10.7 vs 7.9 meses
Tiempo progresión radiológica 5.5 vs 2.8 meses

Código Interno	Principio Activo	Concentración	Nombre del Producto	Laboratorio	Forma Farmacéutica	Cantidad	Unidad Médica	Precio
190364	SORAFENIB	200mg	NEXAVAR 200mg X112COM.	BAYER ETICO	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	112	BLISTER	$ 3.513.699

[1] J.M. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, N. Engl. J. Med. 359 (2008) 378e390..

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- Neoplasia con directa relación con daño hepático
- No es necesaria la realización de biopsia para hacer el diagnóstico de HCC
- Imagen característica en TC
- Indispensable categorizar y etapificar a cada paciente previo a tomar conducta terapéutica
- La cirugía (resección y trasplante) continúan siendo los tratamientos que mejor expectativa de vida y sobrevida libre de recurrencia brindan

MANEJO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Dr. Benjamín Fernández Marambio

Residente 1er año Cirugía General

Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago). Servicio y Departamento de Cirugía. Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile.

Jueves 30 de Agosto de 2018