

CÁNCER HEPÁTICO

Autor: Paula Alarcón Puelma
Revisado por: Dr. Cristián Carvallo

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor primario de hígado más frecuente. Corresponde a una neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular.

Por lo general, se presenta en un 90% de los casos en un hígado con daño hepático crónico o cirrosis. Suele diagnosticarse tardíamente al no presentar signos patognomónicos, teniendo una supervivencia promedio entre 6 y 20 meses.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la cirrosis hepática cualquiera sea su causa, pero se ha visto que los pacientes que tienen cirrosis por hepatitis B, hepatitis C o hemocromatosis hereditaria tienen el mayor riesgo de desarrollar HCC.

- Virus hepatitis B (VHB): la asociación entre VHB y HCC ha sido demostrada en varios estudios e incluso se ha visto que el VHB puede causar HCC en ausencia de cirrosis. Existe mayor riesgo a mayor carga viral, replicación viral activa y coinfección con VHC.
- Virus hepatitis C (VHC): en el caso de este virus, el hepatocarcinoma ocurre casi exclusivamente en etapas avanzadas de cirrosis.
- Aflatoxinas: es una micotoxina que comúnmente contamina el maíz, la soya y el maní y se ha asociado al desarrollo de HCC.
- Tabaco y alcohol: Existen varios trabajos que han involucrado al alcohol con el HCC, no se sabe bien el tiempo de exposición necesario ni tampoco la cantidad de alcohol a ingerir. La relación entre el alcohol y el HCC podría ser por un efecto tóxico directo o de manera indirecta al generar cirrosis hepática.
- Esteatosis hepática no alcohólica: aunque la esteatosis hepática no alcohólica significa

menor riesgo para HCC que la infección por VHB o VHC, su alta y creciente prevalencia en la población mundial la hacen ser una causa importante.

- Diabetes mellitus
- Hemocromatosis
- Otros: obesidad, déficit de alfa 1 antitripsina,

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (HCC) corresponde al quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y el noveno en mujeres, a nivel mundial¹. Constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer en el mundo¹.

La incidencia de HCC varía de acuerdo a la localización geográfica. Las regiones de alta incidencia, con más de 15 casos por cada 100.000 habitantes por año, incluyen el África subsahariana, la República Popular de China, Hong Kong, Taiwán y Japón.

En cambio, América del Norte y del Sur, la mayor parte de Europa, Australia y zonas del Medio Oriente son áreas de baja incidencia con menos de 3 casos reportados por 100,000 habitantes por año¹.

En Chile, según Globocan, la incidencia en 2018 fue de 1.582 casos y la mortalidad de 1.448 casos².

Es más frecuente en hombres que en mujeres y esta diferencia es más notoria en regiones de alta incidencia, donde los hombres se ven afectados 2.1 a 5.7 veces más frecuentemente que las mujeres. La proporción disminuye a una media de 2.4 : 1 en las áreas de incidencia intermedia y es menor en las regiones de baja incidencia¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hepatocarcinoma puede tener varias presentaciones clínicas. Lo más común es que

se presente en pacientes cirróticos, en quienes se debe sospechar frente a una descompensación con ascitis, encefalopatía, ictericia o sangrado de várices. Estas complicaciones se asocian con la extensión del tumor a la vena hepática o porta, o bien a la producción de shunts arteriovenosos intrahepáticos.

En pacientes no cirróticos, el HCC se puede presentar con síntomas como ictericia o dolor abdominal.

Pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar leve a moderado dolor en el hemiabdomen superior, pérdida de peso, saciedad precoz o masa palpable en el abdomen superior⁴.

Presentaciones poco comunes incluyen ictericia obstructiva por invasión al árbol biliar, diarrea, dolor óseo o disnea debido a metástasis, hemoperitoneo por ruptura tumoral (dolor abdominal agudo severo y distensión, baja en hematocrito e hipotensión), fiebre (por necrosis tumoral central), síndrome paraneoplásico o absceso hepático.

Muchos síndromes paraneoplásicos en el HCC son anomalías bioquímicas sin consecuencias clínicas; éstas incluyen hipoglucemia, que suele ser leve y se debe a las necesidades metabólicas del tumor; eritrocitosis por secreción tumoral de eritropoyetina; hipercalcemia; diarrea y algunas alteraciones cutáneas (dermatomiositis, pénfigo, entre otras).

La hepatomegalia es el signo físico más frecuente y se observa en 50 a 90% de los pacientes. En 6 a 25% se identifican soplos abdominales y ascitis en 30 a 60%³.

Al momento del diagnóstico, las metástasis están presentes en 10-15% de los casos y son más comunes en pacientes con estadios avanzados (>5cm e invasión vascular)⁵. Los lugares más comunes de metástasis extrahepáticas son pulmón, linfonodos intraabdominales, hueso y glándula suprarrenal, en ese orden⁴.

Laboratorio

El marcador más comúnmente utilizado para el HCC es la concentración de alfa-fetoproteína (AFP) en suero. La AFP es una glucoproteína que normalmente se produce durante la gestación por el hígado fetal y el saco vitelino, y su concentración sérica puede elevarse en pacientes con HCC⁴.

Sin embargo, ésta tiene baja sensibilidad y especificidad, ya que se eleva en otros tumores y no todos los HCC son productores de AFP. Es por esto que como técnica de screening no debe usarse aisladamente, sino que en conjunto con ecografía.

Se ha aceptado que niveles séricos > 400 ng/ml en un paciente de alto riesgo son diagnósticos de HCC, con una especificidad >95%⁴.

Las pruebas hepáticas son normales o levemente alteradas, indistinguibles también de las alteraciones que genera la misma cirrosis.

Imágenes

El carcinoma hepatocelular puede ser diagnosticado mediante ecografía contrastada, tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM).

Toda lesión hepática en paciente con daño hepático crónico o cirrosis, se considera HCC hasta que se demuestre lo contrario⁵.

La ecografía se utiliza sobre todo para screening de HCC en pacientes de alto riesgo, es decir pacientes cirróticos o portadores de VHB. Se recomienda cada 6 meses, habitualmente junto a una AFP.

En la TC por lo general se identifican lesiones multifocales, con realce en fase arterial, ya que son hipervascularizadas, y lavado en fase venosa. También es posible encontrar trombosis de la vena porta por invasión tumoral⁵.

La RM permite delimitar mejor el tejido cirrótico del tumor. Hay un incremento significativo de la señal post gadolinio (fase arterial) con rápido lavado, persistiendo un

halo fino hiperintenso con aspecto de pseudocápsula⁵. En T1 la lesión se ve hipointensa y en T2 hiperintensa.

Existe la categorización de LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) que estandariza la interpretación de los hallazgos en exámenes de imágenes en pacientes con riesgo de carcinoma hepatocelular, es decir, en aquellos con al menos uno de los siguientes: cirrosis (con ciertas excepciones), infección crónica con VHB, diagnóstico concurrente o previo de HCC, lesión hepática identificada en un examen de screening.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se requiere clínica, laboratorio e imágenes. En este tipo de cáncer se tiene una situación casi única en oncología, ya que podría realizarse el diagnóstico sin necesidad de biopsia bajo determinadas condiciones.

Es importante conocer los antecedentes del paciente que se relacionen con alguno de los factores de riesgo de este tipo de cáncer y realizar un examen físico completo para buscar estigmas de daño hepático crónico o signos que nos indiquen la presencia de un tumor.

Debido al mal pronóstico en pacientes diagnosticados tardíamente, se recomienda realizar screening con ecografía y/o AFP a los pacientes de alto riesgo.

El diagnóstico por imágenes en el cirrótico se basa en que su irrigación es predominantemente portal, mientras que el HCC es principalmente arterial, este hecho genera un patrón de imágenes característico que es más evidente, a mayor tamaño de la lesión, estando presente ya en la mayoría de los nódulos sobre 2 cm⁶.

Se tiene un algoritmo para pacientes de alto riesgo, en el que si se encuentra una masa menor a 1 cm en la ecografía de control, ésta se repite en 3 meses. Esto para observar si existe aumento de tamaño, ya que casi la mitad de los nódulos <1 cm en un paciente cirrótico no corresponden a HCC, y aunque lo sean, su correcto diagnóstico es poco frecuente con los

métodos actualmente existentes. Si la lesión se mantiene estable a los 2 años de seguimiento se vuelve al chequeo semestral y si ésta aumenta de tamaño se utilizan los otros métodos de imagen.

Por otro lado, si se encuentra una masa mayor a 1 cm se realiza un TAC multicorte o RNM para caracterizar la lesión y etapificar.

Para nódulos >1 cm, si se observan los patrones típicos de imagen de HCC, siendo el más característico un patrón hipervascular con contraste precoz en la fase arterial, se tiene el diagnóstico de HCC sin la necesidad de biopsia. Si se encuentra un patrón atípico se debe realizar biopsia guiada con aguja fina.

Biopsia

Aunque para la mayoría de los pacientes el diagnóstico de HCC puede hacerse por medio de una imagen, la biopsia puede ser necesaria en pacientes que no tienen historia de cirrosis u otra enfermedad crónica del hígado o en aquellos con hallazgos sospechosos, pero no específicos en las imágenes⁴.

Entonces si una imagen muestra características específicas que cumplan los criterios para HCC (por ejemplo, que sea LI-RADS 5) puede no requerirse biopsia. Lo mismo pasa si se tienen niveles altos de AFP (> 400) en conjunto con una imagen consistente de HCC.

Ahora bien, si la imagen muestra hallazgos sospechosos, pero no certeros de malignidad y el resultado va a afectar el manejo del paciente, se puede indicar biopsia.

Se requiere una biopsia en los siguientes casos:

- Si el paciente no es de alto riesgo
- Si hay sospecha de Colangiocarcinoma por CEA o Ca 19.9 elevados
- Si se realizará tratamientos ablativos locales
- Si es paciente fuera candidato a trasplante hepático
- Otras causas de cirrosis como insuficiencia cardíaca
- Se requiera estudios moleculares

Entre los riesgos de la biopsia se incluyen complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento, diseminación del tumor a lo largo del recorrido de la aguja y la posibilidad de errores de muestreo que llevan a diagnósticos falsos negativos⁴. Otras complicaciones incluyen hemoperitoneo, hipotensión sintomática, neumotórax y peritonitis biliar, que ocurren en un 1,5-2,6%.

ETAPIFICACIÓN

Para el HCC en general no se utiliza la clasificación TNM puesto que se requiere de cirugía para determinar exactamente el T y no incluye variables importantes como la función hepática ni performance status.

Es por esto que se han desarrollado varios sistemas de etapificación, siendo el sistema de estratificación de "Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)" el más aceptado, el cual clasifica según "outcome" y simultáneamente lo vincula con el tratamiento indicado (anexo 1).

La neoplasia con mejor pronóstico sería un tumor solitario que mida <2 cm de diámetro sin invasión de vasos sanguíneos. Algunos signos de mal pronóstico son ascitis, ictericia, invasión vascular y elevación de AFP³.

TRATAMIENTO

El pilar de la terapia es la resección quirúrgica, sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos a resección debido a la extensión del tumor o la disfunción hepática subyacente.

Existen varias opciones de tratamiento, entre las cuales la resección, trasplante y ablación son potencialmente curativas, mientras que la quimioembolización y la terapia sistémica no son curativas, pero mejoran la sobrevida.

La elección de tratamiento está determinada por la extensión de la enfermedad y por la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, lo que limita la tolerancia a cualquier terapia⁷.

Resección: el candidato ideal para la resección tiene un HCC solitario confinado al hígado que

no muestra evidencia radiográfica de invasión vascular, no hay evidencia de hipertensión portal y función hepática bien conservada (no más de Child-Pugh A). El problema es que al momento del diagnóstico solo un 10-20% será candidato a cirugía⁵. La sobrevida a 5 años de los candidatos óptimos es de 70%, la que está limitada en gran parte por la alta recurrencia del HCC, > 70% a 5 años⁶.

Trasplante: el trasplante hepático cura el tumor y la cirrosis y constituye una opción para los pacientes que no son candidatos a resección. Para definir los mejores candidatos a esta opción terapéutica se utilizan los criterios de Milán, que incluyen pacientes con un solo tumor menor o igual a 5 cm o tres tumores que ninguno supere los 3 cm, sin compromiso extrahepático ni vascular⁵. Los criterios de San Francisco incluyen pacientes con una lesión de hasta 6,5 cm o tres lesiones de hasta 4,5 cm la mayor, cuya sumatoria no debe ser mayor a 8 cm⁵. La sobrevida a 5 años de los buenos candidatos es de 60 a 70%, la que está limitada en gran parte por la alta recurrencia del HCC, > 50% a los 5 años⁶. Lamentablemente en nuestro país esta opción terapéutica es de excepción dada la gran falta de disponibilidad de donantes.

Ablación: es una opción razonable para los pacientes que no cumplen con los criterios de resecabilidad y que, sin embargo, son candidatos para un procedimiento dirigido al hígado al no tener enfermedad diseminada⁷. La ablación induce necrosis del tumor al inyectar químicos como etanol o ácido acético, o al modificar la temperatura, ya sea por radiofrecuencia, microondas, crioablación o láser⁵. Lo que más se utiliza es etanol o radiofrecuencia. No hay consenso sobre el tamaño que debe tener el tumor para elegir esta opción terapéutica, pero se han visto mejores resultados en tumores <4 cm.

Quimioembolización o tratamiento tumoral transcatéter: son técnicas diseñadas para eliminar el suministro de sangre del tumor, mediante embolización de partículas, con o sin la administración de quimioterapia citotóxica en la arteria hepática (de donde deriva el mayor suplemento de sangre del tumor). Se utiliza con mayor frecuencia para el

tratamiento de HCC grandes no resecables que no son susceptibles a otros tratamientos. Los mejores candidatos son pacientes con HCC no resecable sin invasión vascular o diseminación extrahepática y con función hepática preservada.

Terapia sistémica: ha resurgido el interés por terapias sistémicas en pacientes no candidatos a resección, trasplante o terapias locales. Se ha demostrado que los agentes dirigidos molecularmente como sorafenib y regorafenib mejoran la supervivencia en comparación con el solo uso de medidas de soporte⁷.

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa que tiene efecto antiproliferativo y antiangiogénico⁵. Se administra vía oral y ha demostrado mejorar la sobrevida, sin embargo, tiene una alta toxicidad, siendo sus efectos adversos más comunes la fatiga, hipertensión, diarrea, mucositis y cambios cutáneos como síndrome de mano-pie doloroso, pérdida de cabello y prurito³. Lenvatinib es una opción alternativa en pacientes que no toleran sorafenib.

Existe tratamiento de segunda línea para pacientes en los que el tumor ha progresado pese a la primera línea. Entre ellos se encuentran inhibidores de tirosina kinasa como sorafenib o regorafenib si no fueron usados en primera línea, o agentes de inmunoterapia como nivolumab que corresponde a una nueva forma de tratamiento prometedora en algunos casos, especialmente porque de haber respuesta, ésta podría ser de una considerable duración.

RESUMEN

El hepatocarcinoma es el tumor primario de hígado más frecuente. En la mayoría de los casos se presenta en un hígado con daño hepático crónico o cirrosis, por lo que su principal factor de riesgo va a ser la cirrosis cualquiera sea su causa (VHB, VHC, esteatosis hepática no alcohólica, hemocromatosis, entre otros).

Es el quinto cáncer más diagnosticado en hombres y el noveno en mujeres a nivel mundial, además de ser la cuarta causa de mortalidad por cáncer.

Se manifiesta clínicamente como una descompensación de la cirrosis, en la mayoría de los casos.

Se recomienda hacer screening a los pacientes de alto riesgo, con ecografía junto con AFP cada 6 meses. Si se encuentra una masa menor a 1 cm se repite la ecografía cada 3 meses, si es mayor a 1 cm se realiza TC o RM.

El pilar del tratamiento es la resección, sin embargo, pacientes que no son candidatos a esta pueden optar por trasplante o ablación. También existen terapias como la quimioembolización o sorafenib que si bien no son curativas mejoran la sobrevida en pacientes que no pueden someterse a los tratamientos ya mencionados, ya sea por la extensión del tumor o la disfunción hepática subyacente.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 55 años con antecedentes de daño hepático crónico por alcohol hace 5 años., clasificación Child-Pugh A No ha tenido descompensaciones de su enfermedad y dejó el consumo de alcohol. Consulta porque encuentra que su piel ha adquirido coloración amarillenta y se encuentra fatigado. Al examen físico se encuentran estigmas de daño hepático, ascitis e ictericia.

Se piden exámenes de laboratorio y se buscan complicaciones del daño hepático, debido a la descompensación. Dentro de los exámenes solicitados, se realiza TC en el que se visualiza lesión hepática única > 2cm con hipervascularización. Se sospecha carcinoma hepatocelular y se deriva para manejo.

PREGUNTAS AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cómo es la presentación clínica clásica de un carcinoma hepatocelular?
2. ¿Qué síndromes paraneoplásicos se pueden encontrar?
3. ¿Cómo se realiza el screening?
4. ¿En qué pacientes puede no realizarse biopsia para el diagnóstico?

- ¿Cuáles son los factores que determinan la elección del tratamiento en HCC?
- Explique en grandes rasgos los tipos de tratamiento para este tipo de cáncer y cuando se prefiere cada uno.

REFERENCIAS

- Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. UpToDate. 2018 [cited 09 January 2019].
- GLOBOCAN 2018
- Harrison, T., Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. Harrison principios de medicina interna. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015, pp. 544-553.

- Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma. UpToDate. 2018 [cited 11 January 2019].
- Manual de cirugía Universidad de los Andes.
- Sociedad chilena de gastroenterología. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. 2008, pp 354-361.
- Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. UpToDate. 2018 [cited 11 January 2019].

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer para carcinoma hepatocelular⁷.

