

CARCINOMA HEPATOCELULAR Y OTROS TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS PRIMARIOS

J Bruix
M Llovet
C Bru

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario más frecuente en la edad adulta, mientras que las otras neoplasias primarias presentan una incidencia mucho menor. Por ello, este capítulo hace especial énfasis en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y discute brevemente la estrategia diagnóstica y terapéutica de los restantes tumores hepáticos.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El desarrollo de un carcinoma hepatocelular (CHC) es frecuente en la evolución de los pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología. Un 5% de los pacientes con cirrosis compensada presentan un CHC si se exploran intencionadamente y esta prevalencia llega al 15% en pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas o con ascitis, y al 25% si se analizan series necrópsicas. Por último, la probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle un CHC a los 5 años de seguimiento es del 20%. Por tanto, la valoración clínico-pronóstica de los pacientes con cirrosis y su seguimiento debería incluir un despistaje sistemático de esta neoplasia. En este sentido, debe señalarse que la determinación de marcadores tumorales es poco sensible y por tanto, el despistaje se basará en las técnicas de imagen. La técnica más útil para detectar un CHC es la ultrasonografía (US), mientras que otras técnicas de imagen como la tomografía computadorizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son más invasivas y de mayor coste económico. Por este motivo, la detección precoz del CHC se basa en la realización periódica de US, habiéndose propuesto que los pacientes con cirrosis hepática, que serían tratados en caso de desarrollar un CHC, deberían ser explorados cada 6 meses. La TC y la RM son útiles para el diagnóstico de extensión del CHC pero por su coste e invasividad no deben considerarse técnicas de despistaje.

Dado que el CHC acostumbra a asentarse sobre una cirrosis, sus manifestaciones clínicas son en gran parte superponibles a las de esta enfermedad y en el momento del diagnóstico dependerán tanto del grado de reserva funcional de la cirrosis hepática de base, como del estadio evolutivo del tumor. Cuanto más avanzada se halle la enfermedad en el momento

del diagnóstico y a medida que esta progresa, el cuadro clínico es más abigarrado con aparición de manifestaciones de descompensación de la hepatopatía (ascitis, ictericia, encefalopatía), hemorragia digestiva, dolor abdominal y síndrome constitucional.

El pronóstico de los pacientes con CHC depende del momento evolutivo en que se efectúe el diagnóstico: los pacientes con una buena reserva funcional hepática en los que el CHC es asintomático, pueden sobrevivir varios años, incluso sin tratamiento. Por contra, los pacientes diagnosticados en una fase terminal de su hepatopatía y/o en fases muy avanzadas de la progresión tumoral fallecerán en semanas.

La variante fibrolamelar del CHC constituye un grupo especial dado que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes con hígado sano. Se caracteriza por presentar una densa infiltración fibrosa y su invasividad es menor, por lo que se asocia a un mejor pronóstico, especialmente si se descubre en fases iniciales cuando aun es factible aplicar tratamiento radical.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La detección de una imagen focal en un paciente con cirrosis hepática obliga a descartar la implantación tumoral. Si se trata de una lesión de diámetro < 1 cm y no se ha producido una elevación significativa de la AFP, pueden demorarse las exploraciones invasivas y efectuar control mediante US cada 3 meses con objeto de detectar el posible crecimiento lesional. Si la lesión es de diámetro > 1 cm y/o se constata una elevación significativa de la AFP (menos del 10% de los pacientes con CHC de pequeño tamaño presentan AFP > 100 ng/ml) deben efectuarse exploraciones invasivas para establecer la naturaleza de la lesión y su extensión. En este sentido, debe remarcar que más del 75% de los nódulos entre 1 y 3 cm detectados mediante US en pacientes cirróticos corresponden a un CHC y que la única posibilidad de aplicar tratamientos con finalidad radical estriba en confirmar el diagnóstico en esta fase evolutiva.

Punción biopsia con aguja fina. Es la técnica de elección para confirmar la naturaleza de la lesión focal. No obstante, solo establece el diagnóstico en alrededor del 75% de los casos. Se acostumbra a efectuar bajo control ecográfico continuo y requiere una tasa de protrombina $> 50\%$ y una cifra de plaquetas $> 40-50 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Concentración de AFP. En presencia de una imagen focal compatible coincidente en dos técnicas de imagen se puede considerar diagnóstica de CHC una concentración superior a 100 ng/ml siempre que la concentración de AFP previa a la detección de la lesión fuera normal. Los CHC de pequeño tamaño presentan habitualmente una AFP normal y la mayor parte de los pacientes con concentraciones elevadas presentan tumores avanzados. Por ello debe considerarse que la AFP es un mal instrumento para la detección

precoz, pero puede ser útil para la confirmación del CHC avanzado. No obstante, algunos pacientes con cirrosis hepática pueden presentar aumentos aislados de AFP sin imagen sospechosa en la US. En estos casos debe considerarse la indicación de exploraciones adicionales (TC, RM) para descartar la implantación neoplásica.

En un porcentaje notable de casos, especialmente en tumores de pequeño tamaño, la punción será negativa y la AFP no se hallará elevada. En estos casos deberá optarse entre repetir la punción o basar la presunción diagnóstica en la coincidencia (en cuanto a la potencial naturaleza maligna y localización) de dos técnicas de imagen. La decisión deberá tener en cuenta las connotaciones terapéuticas que pueda conllevar la confirmación diagnóstica. En candidatos a resección quirúrgica la coincidencia de dos técnicas de imagen permite indicar la laparotomía, siendo más arriesgado esperar al crecimiento del tumor para reconocer su naturaleza maligna que efectuar una resección guiada mediante ecografía peroperatoria en un paciente con una adecuada reserva funcional. Por contra, en pacientes susceptibles de tratamientos invasivos con finalidad paliativa o radical en el contexto de protocolos prospectivos, la certeza diagnóstica debe ser absoluta. Por último, en pacientes en los que el deterioro del estado general con manifestaciones de enfermedad avanzada lleve a desaconsejar cualquier tipo de tratamiento, la correcta filiación puede efectuarse a posteriori de acuerdo a criterios clínico-evolutivos.

TRATAMIENTO

El esquema terapéutico a seguir en los pacientes con CHC no está plenamente establecido. La mayor parte de grupos considera que la primera opción a considerar es la quirúrgica (resección o trasplante) y que en caso de que ello no sea factible debe valorarse la indicación de tratamiento médico. Sin embargo, debe remarcarse que los estudios controlados que se han efectuado han puesto de manifiesto que ninguna de las opciones de tratamiento paliativo mejora la supervivencia de los pacientes. Por tanto, el tratamiento del CHC debe seguir efectuándose en el contexto de protocolos clínicos prospectivos para poder analizar adecuadamente los resultados obtenidos. El esquema terapéutico a seguir debe tener en cuenta el estadio del CHC en el momento del diagnóstico y la reserva funcional hepática. En nuestro grupo, se han establecido 4 grupos pronósticos que guían la decisión clínica. Los pacientes con tumores únicos menores de 5 cm y aquellos con un máximo de 3 nódulos de tamaño inferior a 3 cm se catalogan de estadio inicial (A) y se consideran para opciones con finalidad potencialmente radical como resección, trasplante hepático o ablación percutánea. La supervivencia de este estadio A oscilará entre el 50% y el 75% a los 5 años. Los pacientes que no alcanzan estos criterios pueden corresponder a un estadio evolutivo intermedio (B) o avanzado (C). El intermedio incluye los pacientes con tumor más extenso, que aún se hallan asintomáticos y en los que no se constata invasión vascular o diseminación extrahepática. Su supervi-

vencia a los 3 años sin aplicar tratamiento alguno se halla alrededor del 50%. El estadio avanzado comprende los pacientes con manifestaciones clínicas de intensidad moderada y/o patrón tumoral invasivo, los cuales presentan una supervivencia inferior al 15% a los 3 años de seguimiento. Por último, los pacientes en los que se constata un deterioro intenso de su estado general con neoplasia avanzada (reconocible por un performance status > 2 o por pertenecer al grupo 3 de la clasificación de Okuda) corresponden a un estadio terminal, cuya supervivencia al año es inferior al 15%. En ellos únicamente se debe aplicar tratamiento sintomático.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

No se dispone de un estudio aleatorizado que compare la resección quirúrgica con el trasplante ortotópico hepático como primera opción terapéutica. La resección quirúrgica en pacientes cuidadosamente seleccionados es menos agresiva que el TOH, el cual ofrece la posibilidad de eliminar el tumor, y también la cirrosis subyacente. No obstante hay que señalar que el TOH no ofrece una curación absoluta, dado que la infección viral responsable de la hepatopatía frecuentemente reinfecta al nuevo hígado y la administración crónica de inmunosupresores tampoco se halla exenta de riesgos. Dado que no existen estudios que comparen ambas opciones no puede establecerse un criterio taxativo y cada grupo debe adecuar su esquema de decisión a su disponibilidad y recursos terapéuticos. La resección quirúrgica obtiene sus mejores resultados (70% de supervivencia a los 5 años) en pacientes con tumores únicos de tamaño < 5cm y excelente reserva funcional (reflejada por una analítica hepática prácticamente normal) y sin evidencias de hipertensión portal. El trasplante obtiene óptimos resultados (prácticamente la misma supervivencia) en pacientes con tumores únicos < 5cm o con un máximo de 3 nódulos < 3 cm, sin que la función hepática pretrasplante implique un diferente pronóstico.

La resección quirúrgica no debería tener demora entre indicación y realización. Por el contrario, la mayor limitación del TOH radica en la escasez de órganos lo que provoca que una proporción valorable de ellos no lleguen a trasplantarse debido a progresión tumoral. Esta proporción se incrementa con el tiempo de espera y por ello, la mayor parte de grupos aplican algún tipo de tratamiento antineoplásico en el momento de indicar el TOH. No obstante, debe resaltarse que no se dispone de ningún estudio controlado que demuestre la bondad de esta actitud y con listas de espera superiores a 6 meses la tasa de caídas de lista de espera puede superar el 20%.

En nuestra opinión y mientras no se disponga de un estudio comparativo, lo más adecuado sería indicar la resección en aquellos pacientes con tumores únicos de tamaño < 5cm y excelente reserva funcional (reflejada por una analítica hepática prácticamente normal) y sin evidencias de hipertensión portal, y reservar el TOH para aquellos pacientes en los que el deterioro funcional y/o la presencia de hipertensión portal contraindiquen la

resección y que lógicamente no presenten ninguna contraindicación general (edad avanzada, enfermedades asociadas) para el TOH. La aplicación de estos criterios de selección permite indicar la resección en aquellos pacientes que presentarán una morbi-mortalidad mínima y en los cuales la supervivencia se ve únicamente condicionada por la recidiva neoplásica. Esta se produce de manera casi exclusiva a nivel intrahepático y afecta a un 50% de los pacientes a los 3 años de seguimiento. La probabilidad de recidiva post-resección se correlaciona con la invasión vascular, la existencia de nódulos satélites y el grado de diferenciación tumoral, parámetros que únicamente se pueden determinar tras la resección quirúrgica. Los pacientes sometidos a TOH por tumor único de pequeño tamaño en los que el estudio patológico demuestra estas características de riesgo presentan una tasa de recidiva despreciable. Por tanto, en aquellos pacientes en los que tras la resección quirúrgica se constata un patrón indicativo de un elevado riesgo de recidiva puede plantearse la realización de un TOH con objeto de eliminar el riesgo de recidiva intrahepática. Con ello se optimizarían los resultados de la resección quirúrgica y los pacientes de riesgo con mal pronóstico post-resección se beneficiarían del TOH como tratamiento definitivo.

No existe un tratamiento eficaz para disminuir la tasa de recidiva postresección. Algunos autores han descrito resultados prometedores mediante la administración de retinoides o irradiación selectiva, pero su aplicación sistemática requiere estudios amplios que confirmen los datos preliminares.

TRATAMIENTO MÉDICO

Ablación percutánea. El desarrollo de la ecografía intervencionista ha permitido aplicar métodos percutáneos para lograr la necrosis tumoral mediante la inyección de agentes como etanol, ácido acético o el aumento o descenso de la temperatura. La opción más extendida es la inyección de alcohol etílico. Se trata de una técnica altamente eficaz en pacientes con tumores únicos < 3 cm. Requiere que el paciente presente unas pruebas de coagulación adecuadas (tasa de protrombina > 50% y plaquetas > 40000/mm³) y sea capaz de colaborar. Bajo anestesia local y mediante control ecográfico continuo se punciona el tumor con una aguja fina a través de la cual se inyecta el etanol. En sesiones repetidas en días separados se infiltra la totalidad del tumor, estando el volumen de etanol a inyectar en relación directa al tamaño del mismo. La necrosis tumoral se comprueba mediante US y TC dinámica, asumiéndose que la no captación de contraste en el tumor equivale a necrosis completa. La tolerancia al tratamiento es excelente y no se registran efectos secundarios graves, de modo que incluso podría realizarse en régimen de hospital de día. En pacientes con tumores < 3 cm se alcanza una respuesta completa en más del 80% de los pacientes y a partir del tratamiento la tasa de recidiva es similar a la que se registra en pacientes tratados mediante resección quirúrgica. En tumores

de tamaño superior a los 3 cm la respuesta completa se alcanza menos frecuentemente y la tasa de recidiva es superior.

La supervivencia a corto y medio plazo es absolutamente superponible a la que se observa en pacientes tratados mediante resección quirúrgica. En pacientes en grado A de la clasificación de Child-Pugh que alcanzan una respuesta completa mantenida la supervivencia a los 5 años puede superar el 50%, cifra que únicamente se supera mediante TOH o mediante resección quirúrgica en pacientes con excelente función hepática y ausencia de hipertensión portal.

La ablación mediante radiofrecuencia ha ganado una amplia difusión en los últimos años. En teoría la ablación tumoral se conseguiría en una sola sesión de tratamiento y su eficacia sería superior a la del etanol. No obstante, hay que señalar que las agujas a emplear son mas gruesas, lo que aumenta la tasa de complicaciones y que los datos de que se dispone no demuestran una eficacia claramente superior. La crioterapia, la ablación por ultrasonidos o por láser han sido menos investigadas en CHC y su eficacia es menos conocida.

Embolización arterial. La irrigación del CHC depende fundamentalmente de la arteria hepática y por tanto, su obstrucción induce necrosis tumoral isquémica de extensión variable. Se efectúa mediante cateterización selectiva de la arteria hepática (se requiere unas pruebas de coagulación preservadas) y tras la identificación de los vasos que irrigan el tumor se obstruye el flujo sanguíneo mediante la inyección de material plástico, gelatina o espirales metálicos. Con objeto de evitar una hepatitis isquémica en el hígado no tumoral debe asegurarse la ausencia de trombosis portal o de flujo portal retrógrado. Tras la obstrucción arterial se registra el síndrome postembolización caracterizado por náuseas, fiebre (refleja la necrosis tumoral) y dolor abdominal moderado. Habitualmente esta sintomatología se autolimita en 24-48 horas y los pacientes recuperan su estado general basal. En aquellos pacientes con dolor secundario al tumor, la embolización arterial puede lograr su resolución. Algunos autores administran quimioterapia intra-arterial (habitualmente adriamicina o cisplatino), emulsionada en lipiodol (contraste lipídico que queda selectivamente retenido en el tumor), previamente a la obstrucción con objeto de aumentar el efecto antitumoral, pero no existen evidencias de que el tratamiento combinado (quimioembolización) sea superior a la obstrucción aislada. Con ambas opciones se logra necrosar mas del 50% del volumen tumoral en alrededor del 50% de los pacientes. Ello induce un crecimiento más lento del tumor, aunque no se ha podido constatar que se asocie a un aumento de la supervivencia. De hecho, la respuesta inicial al tratamiento se pierde a los 12-24 meses, dado que el CHC se revasculariza y progresa nuevamente, siendo desconocido si la repetición pautada del tratamiento para expandir la duración de la respuesta puede resultar finalmente en una mayor supervivencia, la cual se sitúa alrededor del 50% a los 2 años del tratamiento.

Quimioterapia. En el tratamiento del CHC se han ensayado prácticamente la totalidad de los agentes antineoplásicos sin que en general se haya superado nunca el 15% de respuestas objetivas, lo cual además se acostumbra a asociar con una elevada tasa de efectos secundarios.

Algunos autores han ensayado la inyección selectiva en arteria hepática, administrando los quimioterápicos aislados o en suspensión en lipiodol. Lamentablemente, no existen evidencias objetivas de que con ello se aumente la eficacia terapéutica y dado que los fármacos acostumbran a ser de baja extracción hepática, no se ha logrado disminuir los efectos sistémicos.

Tratamiento hormonal. Dado que el hígado es un órgano sensible a la acción de las hormonas sexuales, se ha ensayado tanto el tratamiento anti-androgénico como el antiestrogénico. No obstante, con ninguno de ellos se ha demostrado una tasa de respuestas apreciable, ni tampoco un enlentecimiento del crecimiento tumoral o una modificación inequívoca de la supervivencia.

Otras opciones. La administración de interferón ha demostrado una mínima actividad antitumoral con nula influencia en la supervivencia. Otro tipo de inmunoterapia tampoco ha sido eficaz y resultados prometedores con múltiples agentes novedosos como los análogos de la somatostatina deberán ser investigados en ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

HEPATOBLASTOMA

Es el tumor hepático más frecuente en la edad pediátrica y asienta sobre hígado sano. Habitualmente se descubre como tumor único de gran tamaño y se detecta debido al efecto masa, asociándose en algunos casos a pubertad precoz. El 50% de los hepatoblastomas pueden ser encapsulados en el momento del diagnóstico y su pronóstico depende de las posibilidades de efectuar tratamiento quirúrgico (resección o trasplante).

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Se trata de un tumor de origen mesenquimal que además de afectar al hígado puede desarrollarse en otros órganos, como pulmón y hueso. Habitualmente se presenta como una lesión multinodular que afecta difusamente a todo el hígado. Su diagnóstico se basa en el examen inmunohistoquímico (detección de vimentina y del antígeno relacionado con el factor VIII) del material tumoral obtenido por biopsia. Las manifestaciones clínicas dependerán del momento evolutivo en que se diagnostique el tumor, pero frecuentemente se descubre en fase prácticamente asintomática. En fases avanzadas su pronóstico es malo a corto plazo, pero en fases iniciales o intermedias la evolución de los pacientes es absolutamente impredecible,

lo que dificulta la decisión terapéutica. La resección quirúrgica está indicada en tumores únicos, pero dado que habitualmente se presenta en forma multinodular la resección puede no ser factible y entonces debe valorarse la indicación de un trasplante hepático. Su indicación parece clara en pacientes sintomáticos en los que la rápida progresión tumoral es evidente, pero en pacientes asintomáticos el TOH puede conllevar un pronóstico peor que la evolución espontánea.

ANGIOSARCOMA

Se trata de un tumor mesenquimal de estirpe vascular altamente maligno, que habitualmente se descubre en fases avanzadas de su desarrollo cuando no se puede indicar tratamiento quirúrgico y para el que no se dispone de tratamiento médico eficaz. Su aparición se ha relacionado con la administración de thorotrast, la ingesta de arsénico, el contacto con cloruro de vinilo y el tratamiento con anabolizantes. En el momento del diagnóstico, los pacientes presentan síndrome constitucional asociado a manifestaciones clínicas sugestivas de hepatopatía crónica. Un 15% de los casos debutan en forma de hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor y algunos pacientes presentan anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia o coagulación intravascular diseminada.

OTROS TUMORES

La incidencia de otros tumores hepáticos malignos (sarcoma embrionario o indiferenciado, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, histiocitoma maligno) es mínima. Sus manifestaciones clínicas dependen de la extensión del tumor y su diagnóstico diferencial se basa en su examen anatomopatológico.

BIBLIOGRAFÍA

Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322.

Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25: 259-262.

Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680.

Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.

Craig JR, Peters RL, Edmonson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Edited by Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington, DC. 1988.

De Sanctis JT, Goldberg N, Mueeler PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: a review of current techniques. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1998;21:273-296.

Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions. *Semin Liver Dis* 1999;19:297-309.

Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197:101-108.

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.

Mor E, Tur Kaspas R, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the Era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:643-653.

Trinchet JC, Beaugrand M. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:756.