

Capítulo Argentino de la International Hepato Pancreat Biliary Association
(CA-IHPBA)

GUIAS DE PRACTICA PARA ONCOLOGIA HPB

HEPATOCARCINOMA

Oscar C. Andriani, MAAC, Carlos M. Rowe, MAAC †
Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Transplante Hepático
Hospital Universitario Austral
Pilar, provincia de Buenos Aires, Argentina

1. Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde al 3er cáncer de la economía y representa el 90% de los tumores primarios del hígado. Su relación con hepatopatías crónicas (virales, metabólicas, cirrosis por alcohol) es notable y entre 80 y 90% de los pacientes con CHC presentan alguna hepatopatía asociada.

Este hecho motiva que se deban instaurar medidas de supervisión a poblaciones de riesgo. NIVEL DE EVIDENCIA I.

Población de riesgo para desarrollar un CHC

Varones asiáticos > 40 años

Mujeres asiáticas > 50 años

Portadores sanos de virus B (HBSAg +)

Historia familiar de CHC

Africanos > 20 años

Pacientes con antecedentes de hepatitis B y actividad inflamatoria

Co-infectados HBV-HIV

Co-infectados HCV-HIV

Cirróticos por alcohol

Cirrosis biliar primaria

Cirrosis por síndrome de superposición hepatitis-colangitis autoinmune (“overlap”) *

Pacientes con metabolopatías (hemocromatosis, déficit de Alfa-1-antitripsina)

Pacientes con NASH (estrato-hepatitis no alcohólica)

* presencia de CHC o carcinomas hepato-colangiocelulares

Medidas de supervisión

Cada 6 meses, los pacientes de riesgo deberían ser sometidos a ecografías. NIVEL DE EVIDENCIA II.

Este estudio debería ser realizado por médicos dedicados especialmente a la ultrasonografía del hígado para optimizar el diagnóstico, ya que la distinción entre un nódulo de regeneración y un nódulo de CHC no es sencilla.

De ser posible, se debería implementar un consultorio ambulatorio especializado para la detección temprana de CHC en poblaciones de riesgo.

2. Diagnóstico

El descubrimiento de un nódulo hepático en un paciente de riesgo debería evocar en primera instancia un CHC y motivar su derivación a un centro especializado para profundizar la investigación.

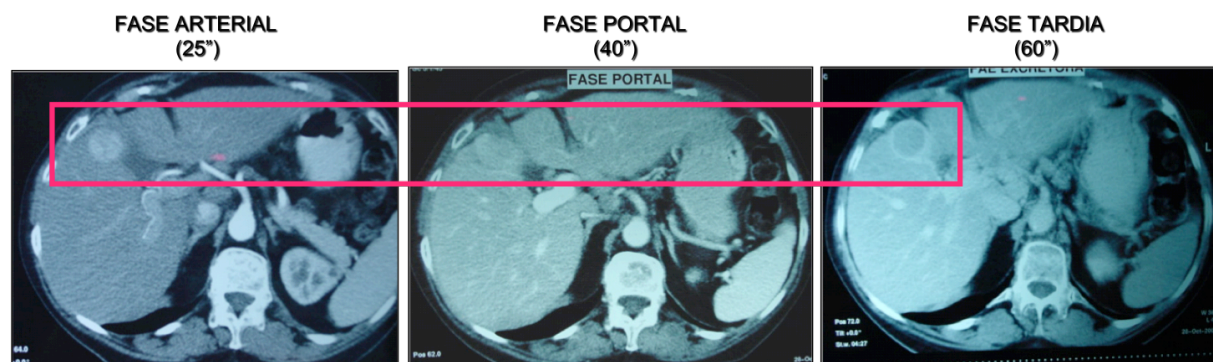
La ecografía realizada por un médico especializado en ultrasonografía hepática tiene un alto rendimiento.

El nivel Alfa-feto proteína (AFP) puede estar elevado en el contexto de actividad inflamatoria. Sin embargo, cuando está por encima de 200 ng/dl, es un fuerte indicador de CHC particularmente cuando se asocia a la presencia de un nódulo > 2 cm. NIVEL DE EVIDENCIA II.

Se recomienda el dosaje de AFP cada 6 meses, asociado a la ecografía en pacientes de riesgo. Independientemente de los niveles absolutos, un incremento progresivo de la AFP ante la ausencia de nódulos en la ecografía, impone proseguir con otras imágenes dinámicas (Tomografía Computada –TC y/o Imágenes por Resonancia Magnética –IRM) NIVEL DE EVIDENCIA II.

Los estudios dinámicos con contraste se deben solicitar en 3 fases: arterial, portal y venosa tardía para poder evaluar el comportamiento de las lesiones. El CHC se caracteriza por un rápido realce en la fase arterial, seguido por un “lavado” o “wash-out” en fase portal y un realce periférico en la fase tardía (figura 1).

Figura 1. Patrón de un CHC en imágenes dinámicas.



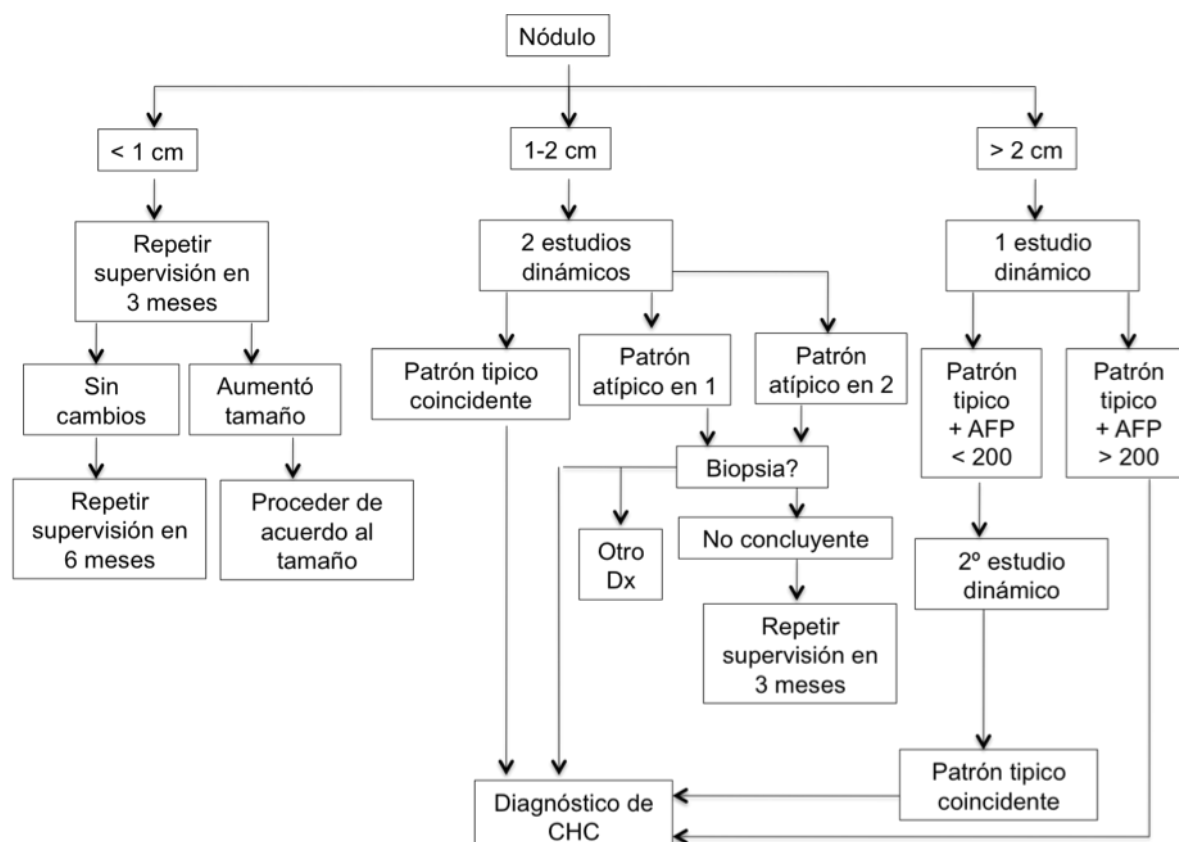
La presencia de un nódulo >2 cm con un comportamiento característico en un estudio asociado a AFP >200, o en 2 imágenes coincidentes independientemente de los niveles de AFP permite hacer el diagnóstico de CHC sin necesidad de confirmación histológica con una precisión >95%. NIVEL DE EVIDENCIA II.

En pacientes no cirróticos o fuera de la población de riesgo o en nódulos de 1-2 cm, que no tengan 2 imágenes con comportamiento típico, se debería considerar eventualmente la necesidad de una biopsia, siempre luego de una discusión del caso en un comité multidisciplinario de hepatólogos, cirujanos HPB y radiólogos expertos en imágenes HPB. NIVEL DE EVIDENCIA III.

El estudio citológico-histológico de nódulos hepáticos no es sencillo y debería ser implementado por patólogos expertos.

En nódulos <1 cm, el diagnóstico diferencial entre nódulo de regeneración y CHC es extremadamente dificultoso. En casos de dudas, se recomienda acortar el período de supervisión a un nuevo control a los 3 meses de la detección. Si el nódulo incrementó el tamaño, se debe proseguir con otras imágenes. Si se mantuvo estable, se puede volver a la supervisión cada 6 meses.

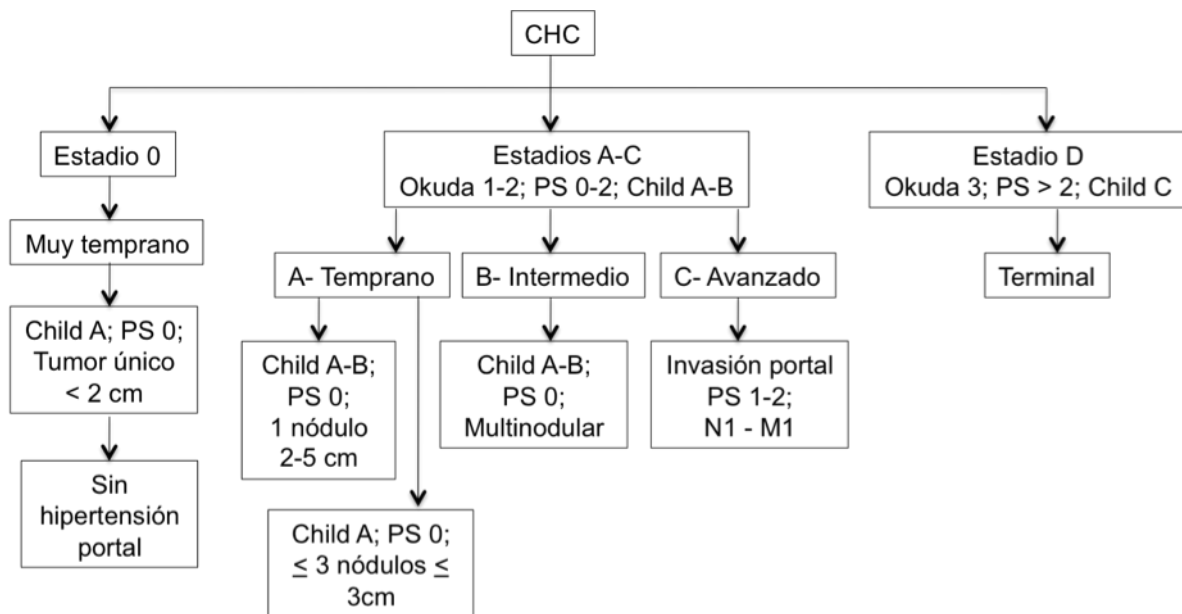
Cuadro 1. Manejo diagnóstico. Modificado de referencia 2.



3. Estadificación

Existen diferentes sistemas para la estadificación del CHC. Entre ellos, los más utilizados son el CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), el score de Okuda, el TNM (UICC) y el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group).

Cuadro 2. Estadificación de acuerdo al Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Modificado de referencia 2.



Cuadro 3. Clasificación de Okuda para el compromiso del CHC. Modificado de referencia 2.

Puntos	0		1	
Tamaño/Extensión tumoral	< 50%		≥ 50%	
Ascitis	No		Si	
Albúmina (g/dl)	≥ 3		< 3	
Bilirrubina	< 3		≥ 3	

Okuda I: 0 puntos; Okuda II: 1-2 puntos; Okuda III: 3-4 puntos

Cuadro 4. CLIP score. Modificado de referencia 2.

Parámetro	Score
Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Morfología tumoral	
Uninodular. Extensión < 50%	0
Multinodular. Extensión < 50%	1
Masivo. Extensión \geq 50%	2
AFP	
< 400	0
> 400	1
Invasión macrovascular	
No	0
Si	1

Cuadro 5. TNM. Modificado de referencia 2.

TNM	
T1	Nódulo único sin invasión vascular
T2	Nódulo único con invasión vascular Múltiples nódulos, ninguno > 5 cm
T3	Múltiples nódulos, alguno > 5 cm Compromiso de una rama portal mayor o vena hepática
T4	Tumor(es) con invasión directa de órganos vecinos (excepto vesícula biliar) Ruptura a cavidad peritoneal
N0	Sin compromiso ganglionar
N1	Invasión ganglionar regional
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio I:	T1 N0 M0
Estadio II:	T2 N0 M0
Estadio III a:	T3 N0 M0
Estadio III b:	T4 N0 M0
Estadio III c:	Cualquier T N1 M0
Estadio IV:	Cualquier T Cualquier N M1

4. Tratamiento

Los tratamientos que se definen como “curativos” son aquellos que otorgan una supervivencia media superior a 5 años.

Se consideran tratamientos con fines curativos a la resección quirúrgica, la ablación por métodos locales (alcoholización –ya casi abandonada- radiofrecuencia y microondas) y el trasplante hepático.

Se consideran tratamientos paliativos aquellos que logran prolongar la sobrevida significativamente comparada con el curso natural de la enfermedad. Dentro de ellos, se cuenta con la quimioembolización (TACE), la radioembolización y el tratamiento sistémico con sorafenib (hasta el momento el único agente que demostró prolongar la sobrevida media)

Trasplante

1. El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de preferencia para pacientes con cirrosis que se encuentran dentro de los criterios de Milan (1 nódulo de 2-5 cm o hasta 3 nódulos no mayores de 3 cm, sin enfermedad extrahepática ni invasión vascular macroscópica) NIVEL DE EVIDENCIA II

2. La expansión de los criterios de “transplantabilidad” (criterios de UCSF, “up to seven”) si bien demostraron tener una sobrevida aceptable, deberían ser considerados caso a caso, de manera altamente selectiva, cuando la expectativa de sobrevida a 5 años supere el 50% y mientras no genere un impacto negativo en la lista de espera de pacientes sin CHC. NIVEL DE EVIDENCIA III

3. Los tratamientos pre-TH (TACE y otros) permitirían evaluar la agresividad biológica del CHC y deberían ser considerados para aquellos pacientes con criterios extendidos o cuando la expectativa de espera en lista supere los 6 meses. NIVEL DE EVIDENCIA II. En aquellos a los cuales se logra un “downstaging” o estabilidad de la enfermedad durante un periodo de 3-6 meses, que no presenten enfermedad extrahepática, podrían ser considerados para ser trasplantados obteniendo un puntaje de excepción por MELD.

4. El TH en pacientes no cirróticos podría ser considerado como procedimiento de salvataje en casos seleccionados. NIVEL DE EVIDENCIA IV.

5. El TH con donante vivo es aceptable para paliar la falta de donantes cadavéricos cuando se considera que se puede alcanzar una tasa de supervivencia a 5 años similar a la obtenida con TH con donantes cadavéricos. No existe evidencia que utilizando donantes vivos se modifique la tasa de recurrencia. Esta práctica debería ser restringida a centros de excelencia en cirugía hepática y TH. La utilización de TH con donantes vivos podría aplicarse en pacientes con criterios extendidos mientras no afecte adversamente a otros pacientes en lista.

Resección

1. La resección (Rx) con márgenes adecuados es el tratamiento de elección en pacientes sin cirrosis, independientemente del tamaño tumoral, siempre y cuando el remanente hepático futuro sea $> 30\%$, y en aquellos con cirrosis Child-Pugh A, sin hipertensión portal y estadios muy tempranos (Estadio 0 BCLC) NIVEL DE EVIDENCIA II.
2. Algunos pacientes seleccionados con lesiones múltiples o con invasión vascular macroscópica podrían ser candidatos a la Rx.
3. El abordaje laparoscópico es factible aunque sus beneficios no han sido completamente validados.
4. El riesgo de recurrencia postRx es de 70% a 5 años, incluyendo el desarrollo de nuevos tumores primarios. El mayor factor predictor de recurrencia es la presencia de invasión microvascular en las adyacencias del tumor resecado.
5. Las Rx anatómicas tendrían una mayor eficacia en el control de recurrencias al remover el territorio portal correspondiente al tumor, y con él, los potenciales nódulos satélites. NIVEL DE EVIDENCIA III.
6. La neoadyuvancia o la adyuvancia no son recomendadas. NIVEL DE EVIDENCIA II.

Ablación térmica (radiofrecuencia) y tecnologías emergentes

1. La radiofrecuencia (Rf) puede ofrecer tasas de supervivencia similares a la Rx o el TH en casos de CHC pequeños. NIVEL DE EVIDENCIA II.
2. La Rf no es recomendable en CHC $> 4\text{cm}$ debido a que las probabilidades de una destrucción incompleta es alta. La mayor probabilidad de destrucción tumoral completa es alcanzada en CHC $\leq 2\text{cm}$.
3. La ablación local con micro-ondas prometería ser igualmente efectiva que la Rf. Algunos estudios aún no validados demostrarían mayor efectividad que la Rf manteniendo los mismos criterios de selección de pacientes.

Quimioembolización (Trans-arterial chemo-embolization -TACE)

1. La TACE es el tratamiento standard para estadios intermedios de BCLC, considerados irresecables, aún cuando existiera una invasión vascular macroscópica (excluyendo trombo tumoral en el tronco portal) NIVEL DE EVIDENCIA I.
2. La TACE podría tener utilidad para la selección de pacientes candidatos a TH.
3. La combinación de tratamientos loco-regionales basados en procedimientos endovasculares y terapias “blanco” ha demostrado eficacia con toxicidad limitada.

4. La TACE convencional con doxorubicina-lipiodol podría ser reemplazada por esferas impregnadas en citostáticos (drug-eluting microspheres –DEB-TACE)

Radioembolización (terapia con microesferas de Yttrium90)

1. La radioembolización (RE) puede ser administrada de manera ambulatoria.

2. La RE podría ser considerada para el tratamiento de CHC en los siguientes escenarios: - “Downstaging” o como puente al TH o a la Rx.

- Trombosis portal
- Enfermedad avanzada

NIVEL DE EVIDENCIA II.

3. No hay evidencia de nivel I que compare RE con TACE u otras terapias regionales.

Terapia sistémica

1. El sorafenib es el agente standard para el tratamiento sistémico del CHC avanzado.
NIVEL DE EVIDENCIA I.

2. La asociación de sorafenib con tratamientos loco-regionales podría mejorar y potenciar el efecto terapéutico y prolongar la supervivencia de pacientes con CHC intermedios-avanzados.

3. Los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) no son considerados parámetros válidos para evaluar la eficacia terapéutica en CHC. La necrosis tumoral (ausencia de realce en fases vasculares de imágenes dinámicas) podría ser un criterio más preciso de respuesta. Sin embargo, estos datos necesitan de validación.

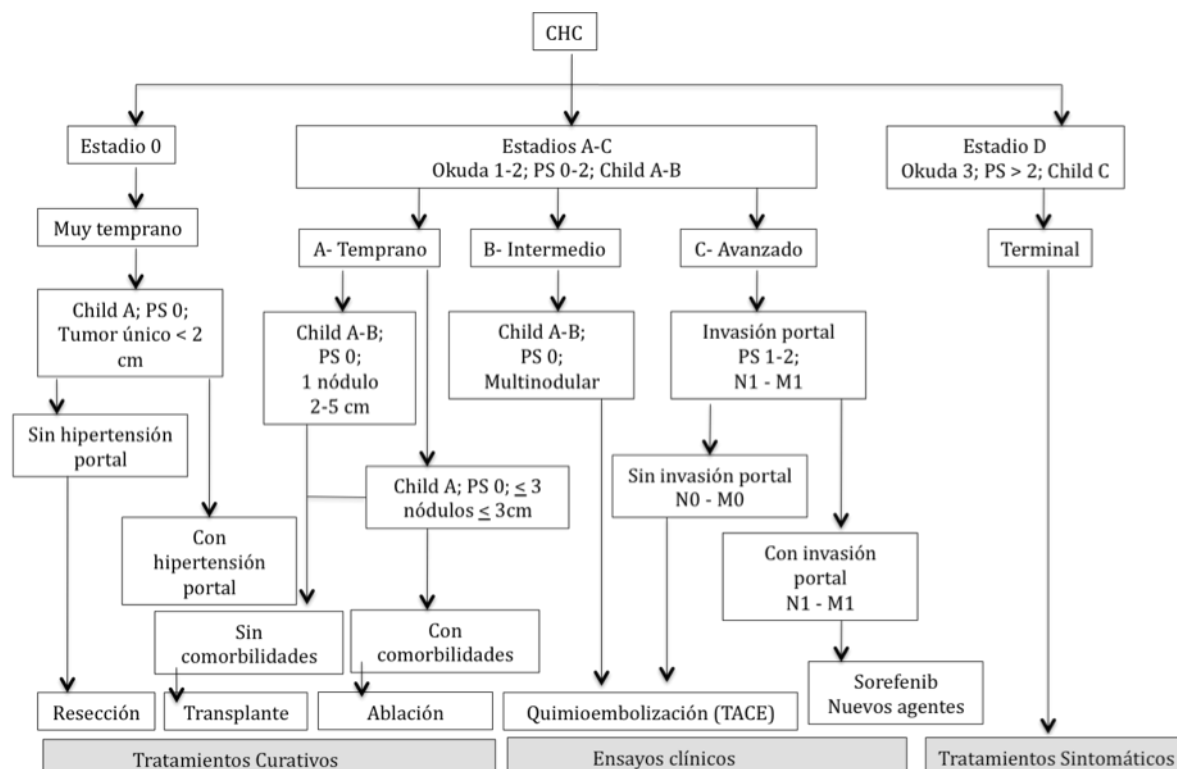
4. La etiología del CHC y la gravedad de la cirrosis tienen influencia en la evolución y respuesta al tratamiento sistémico.

5. En un futuro cercano se esperan nuevas moléculas que podrían requerir futuros ensayos clínicos.

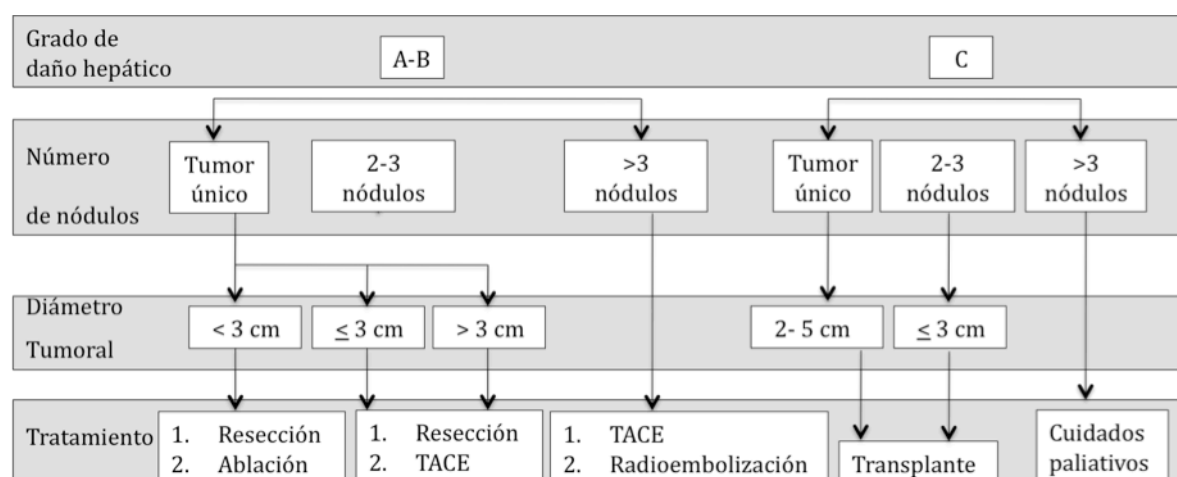
Conclusión

La elección del tratamiento deberá ser consensuada por un equipo multidisciplinario, basándose en cada caso según el estado clínico, funcional y el estadio tumoral. La valoración de la presión portal es útil en el momento de tomar decisiones terapéuticas (cuadros 6 y 7).

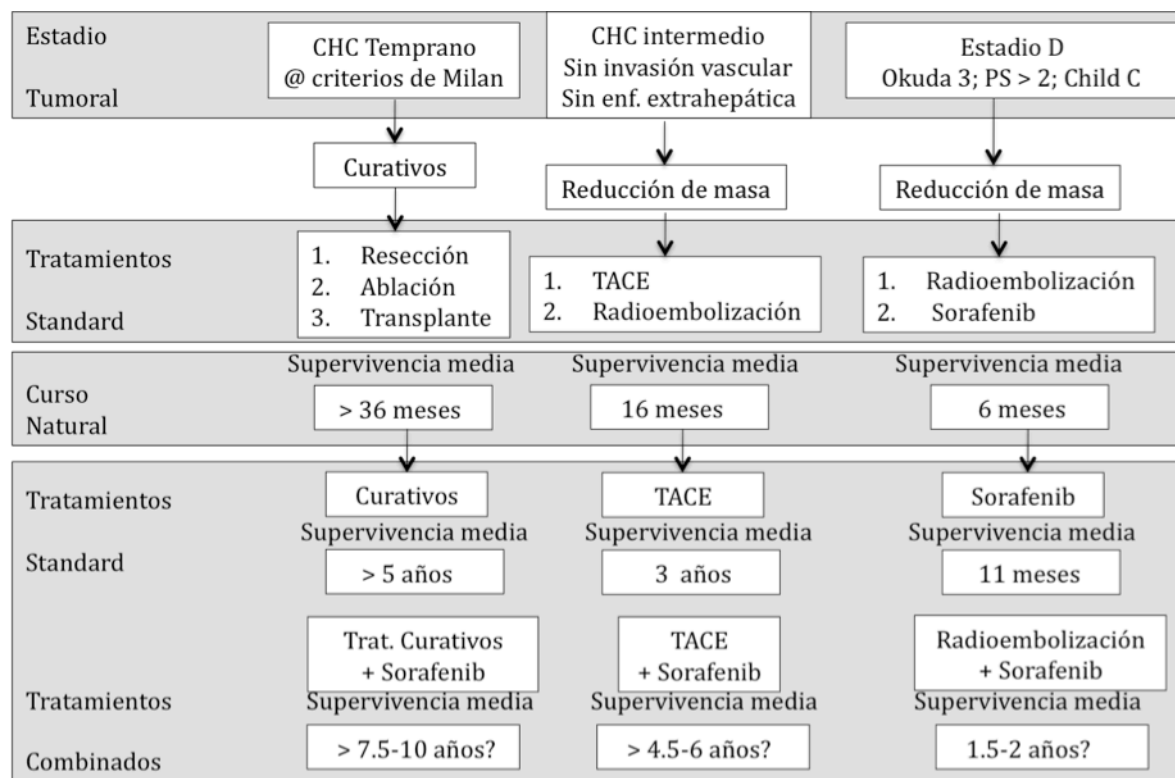
Cuadro 6. Resumen esquemático de la selección de tratamientos de acuerdo al BCLC. Modificado de referencias 2 y 5.



Cuadro 7. Resumen esquemático de la selección de tratamientos de acuerdo a las guías de práctica para el tratamiento del CHC en Japón. Modificado de referencia 1.



Cuadro 7. continuación.



5. Seguimiento

1. Los pacientes deberían ser controlados cada 3-6 meses con dosaje de AFP e imágenes.

2. La indicación de terapia antiviral/interferón en pacientes HCV (+) dependerá del grado de hepatitis o cirrosis y del estado de replicación viral.

3. Los pacientes transplantados deben ser seguidos en centros especializados. No existen evidencias claras sobre la elección de la inmunosupresión (inhibidores de la calcineurina –ciclosporina-tacrolimus vs. inhibidores de la m-TOR –everolimus-sirolimus. El seguimiento se hará con la misma frecuencia que los pacientes transplantados sin CHC. Sin embargo, se agregará AFP e imágenes específicas cada 3-6 meses.

Bibliografía consultada

1. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: the First Evidence Based Guidelines from Japan. Makuuchi M, Kokudo N. World J Gastroenterology 2006; 12: 828-9
2. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Jelic S, Sotiropoulos GC on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Ann. Oncol. 2010 (Suppl 5): 59-64
3. Surgical treatment of hepatocellular Carcinoma: Expert Consensus Statement. Jarnagin W, Chapman W, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, Nagorney D. HPB 2010; 12: 302-10
4. 2010 International Consensus Conference. Liver Transplantation for HCC. Zurich, Switzerland, Dec. 2010. Preliminary Report.
5. AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Bruix J, Sherman M. Hepatology 2011; 53: 1020-35