

Guía clínica de  
diagnóstico y tratamiento del

# HEPATOCARCINOMA

---

**Guía clínica  
de diagnóstico  
y tratamiento del  
hepatocarcinoma**

---

© 2009 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2009  
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta  
Tel.: 91 804 63 33 - [www.youandussa.com](http://www.youandussa.com)  
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-692-3272-9

DL:

# PRÓLOGO

Hace un año, coincidiendo con la realización del prólogo del *Protocolo del carcinoma esofágico*, mostraba la seguridad respecto del “continuo” en las tareas que la Subcomisión de Tumores Digestivos lleva realizando en los últimos 15 años.

Hoy saludamos con alegría la tarea de prologar el *Protocolo de carcinoma hepatocelular*.

Se ha dicho en muchas ocasiones que la mejor defensa de la libertad clínica es el correcto ejercicio de la misma y que para el buen logro de la *lex artis* la realización de un protocolo multidisciplinar que asegure no sólo una revisión exhaustiva de la cohorte de la casuística vivida (236 casos en el Registro de Tumores 1999-2003) sino también la bibliográfica de cada uno de los aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, son las herramientas más precisas.

Ambas dan lugar a una práctica clínica científicamente fundamentada, segura y beneficiosa para el servicio sanitario que prestamos a nuestros ciudadanos.

El esfuerzo realizado por los autores de este protocolo merecerá, alta consideración una vez que se conozca por los colegas menos familiarizados con esta patología y el adecuado seguimiento de lo en él propuesto.

Mientras ese reconocimiento llega, vaya por adelantado mi más sincera felicitación a los autores, mi gratitud por la tarea culminada, más aún, cuando les conozco comprometidos a su revisión una vez que la aparición de “nuevos avances” así lo hagan preciso.

**Fernando Mejía Estebaranz**

Director Médico del Hospital Universitario “12 de Octubre”. Madrid



## **PARTICIPANTES**

*Coordinadora:*

**Dra. Cristina Grávalos Castro**

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

*Autores:*

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

**Dr. Ángel Emilio Arenas de Pablo**

**Dr. Francisco Colina Ruizdelgado**

**Dr. Mario Fernández Ruiz**

**Dra. Inmaculada Fernández Vázquez**

**Dra. M.<sup>a</sup> de los Santos Gallego Gallego**

**Dr. Enrique García-Hidalgo Castilla**

**Dra. Cristina Garfia Castillo**

**Dr. Carlos Gómez Martín**

**Dr. Ramón Gómez Sanz**

**Dra. Cristina Grávalos Castro**

**Dr. Juan Manuel Guerra Vales**

**Dra. Marta Hernández García**

**Dra. Carolina Ibarrola de Andrés**

**Dra. Guadalupe López Alonso**

**Dra. Almudena Moreno Elola**

**Dr. Andrés Pérez Barrios**

**Dra. M.<sup>a</sup> Ángeles Pérez Escutia**

**Dr. Pedro M. Ruiz López**

**Dra. Pilar Sánchez Pobre**



## ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
$\alpha$ -FP ó AFP	Alfafetoproteína
AJCC-TNM	American Joint Committee on Cancer-TNM
AHC	Adenoma hepatocelular
ARF	Ablación radiofrecuencia
BAF	Biopsia con aguja fina
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BT	Braquiterapia
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
5-FU	5-fluorouracilo
GGCP	Des gamma carboxil protrombina
GPVH	Gradiente de presión venosa hepática
HTP	Hipertensión portal
ICG	Aclaramiento de verde indocianina
IIAE	Inyección intratumoral de alcohol etílico
IHQ	Inmunohistoquímica
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada con planificación inversa
JIS	Japan Integrated Staging System
LOE	Lesión ocupante de espacio
MIN	Medicina nuclear
p-CEA	Antígeno carcinoembrionario policlonal
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina



PET	Tomografía de emisión de positrones
PIVKA-II	Protrombina inducida en ausencia de vitamina K
QE	Quimioembolización
QET	Quimioembolización transarterial
QT	Quimioterapia
QT-RT	Quimiorradioterapia
RAF	Radiofrecuencia
RCP	Remisión completa patológica
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
RT-3D	Radioterapia tridimensional
RTI	Índice de reducción tumoral
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SBRT	Radioterapia esterotóxica fraccionada
TAC	Tomografía computerizada
TOH	Trasplante ortópico hepático
Tx	Trasplante
US	Ultrasonografía
USE	Ultrasonografía endoscópica-ecoendoscopia
USIO	Ultrasonografía intraoperatoria
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VPC	Variabilidad en la práctica clínica
vs.	<i>versus</i>

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO .....	11
2.1. Programa de detección precoz .....	12
2.2. Diagnóstico .....	14
a) Niveles de AFP en el diagnóstico del CHC .....	14
b) Técnicas de imagen .....	15
3. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO .....	25
3.1. Introducción .....	25
3.2. Selección de definiciones y criterios diagnósticos de las lesiones relacionadas con el diagnóstico de CHC .....	27
3.3. Procedimientos posibles de obtención de material tisular para estudio citohistológico .....	34
3.4. Manejo del material tisular .....	36
3.5. Técnicas citohistológicas e inmunohistoquímicas .....	37
3.6. Guía para la interpretación histológica de microbiopsias (0,8-1,2 mm) y biopsias (1,6-1,8 mm) de aguja de las LOEs hepáticas sospechosas de neoplasia hepatocelular .....	40
3.7. Estadificación patológica .....	41
4. ESTADIFICACIÓN Y PREDICCIÓN PRONÓSTICA .....	49
4.1. Introducción .....	49
4.2. Sistemas de estadificación .....	49
4.3. Conclusiones .....	55
5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	59
5.1. Sobre hígado no cirrótico .....	59
5.2. Sobre hígado cirrótico .....	60
5.2.1. Resección quirúrgica mediante hepatectomía parcial .....	60
5.2.1.1. Criterios del paciente .....	60
5.2.1.2 Criterios del tumor .....	60

5.2.2. Trasplante hepático (TxH)	61
6. TRATAMIENTO PERCUTÁNEO	63
6.1. Terapias de ablación local	63
6.1.1. Etanolización	64
6.1.2. Ablación radiofrecuencia	65
6.1.3. Otros métodos radiológicos de ablación tumoral hepática	68
6.2. Quimioembolización	69
a) Indicaciones	70
b) Contraindicaciones	70
c) Seguimiento	70
d) Programación de las sesiones	71
7. TRATAMIENTO SISTÉMICO	75
7.1. Hormonoterapia	75
7.2. Terapia biológica	75
7.3. Quimioterapia	76
7.4. Terapia génica	77
7.5. Nuevos enfoques y nuevos fármacos	77
Conclusiones	79
8. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	83
9. SEGUIMIENTO	85
9.1. Seguimiento del CHC	85
9.1.1. Seguimiento clínico	85
9.1.2. Seguimiento radiológico	86
9.2. Seguimiento específico del CHC según el tratamiento	87
9.2.1. Seguimiento postresección quirúrgica	87
9.2.2. Seguimiento postradiofrecuencia	87
9.2.3. Seguimiento post-TACE	87
9.2.4. Seguimiento en el trasplante	88
9.2.4.1. Pretrasplante: en lista de espera	88
9.2.4.2. Postrasplante	89
10. EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO	93

# 1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) supone aproximadamente el 90% de todas las neoplasias primarias del hígado y representa, a nivel global, el quinto proceso tumoral más frecuente en varones y el octavo en mujeres. Su incidencia se estima en 627.000 casos anuales (5,7% de todos los nuevos diagnósticos de enfermedad neoplásica), y se acompaña de una mortalidad prácticamente equivalente (598.000 muertes anuales), circunstancia que convierte al CHC en la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo (1). Su epidemiología, no obstante, se encuentra sometida a una marcada variabilidad geográfica (2). Cerca del 80% de los nuevos casos de CHC (y de las muertes asociadas a la enfermedad) se localizan en áreas en vías de desarrollo, particularmente en el África subsahariana y el Sudeste Asiático; de hecho, un único país, China, asume hasta el 55% de los nuevos diagnósticos de CHC realizados en el mundo, con una incidencia anual entre población masculina próxima a 40 casos por 100.000 habitantes. La carga representada por el CHC en medios occidentales, notablemente inferior, ofrece así mismo una distribución muy heterogénea. Su incidencia en países del norte de Europa (3,4 casos por 100.000 habitantes y año) y Norteamérica (5,3 casos por 100.000 habitantes y año) permite definir un área de baja prevalencia para la enfermedad, en contraste con los países de la cuenca mediterránea (11,6 casos por 100.000 habitantes y año). En nuestro medio, García-Torres y cols. han descrito en la Comunidad Valenciana una incidencia para el CHC de 8,2 casos por 100.000 habitantes a lo largo del año 2000 (3). Algo menor (5,45 casos por 100.000 habitantes y año) es la incidencia estimada en el área sanitaria del Hospital de Llerena (Badajoz) entre 1994 y 2002 (4). Al margen de estas cifras, la tendencia observada en las últimas décadas en países occidentales, en los que ha llegado a comunicarse un incremento del 100% en la incidencia del CHC entre 1975-78 y 1996-98 (5), confiere a esta entidad un relevante papel como problema de salud de primera magnitud.

En nuestro centro, y según recoge el "Informe del quinquenio 1999-2003" del Registro de Tumores (6), fueron atendidos durante este periodo un total de 434 pacientes con una neoplasia codificada como C22

según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), correspondiente a la descripción topográfica de "hígado y vías biliares intrahepáticas". Esta localización supone el 2,6% del total de tumores incluidos en el Registro a lo largo de los cinco años, y en su mayor parte (70,9%) fueron diagnosticados en varones. Nuestro grupo ha realizado un análisis retrospectivo de una cohorte de 236 pacientes afectados de CHC, diagnosticados y sometidos a tratamiento en nuestra institución a lo largo del periodo 1999-2003, con una mediana de seguimiento de 11,5 meses (7). Sus características clínicas y epidemiológicas aparecen resumidas en la tabla I. La supervivencia media global de la serie fue de  $22,6 \pm 1,7$  meses. El análisis multivariante demostró que la presencia de síntomas al diagnóstico de CHC, los niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina o  $\alpha$ -fetoproteína ( $\alpha$ -FP), una estadificación avanzada en el modelo de Okuda, el carácter no localizado de la enfermedad (según los criterios de Milán propuestos por Mazafferro y cols. (8), y la no aplicación de una modalidad terapéutica curativa, actuaron como variables pronósticas independientes de pobre supervivencia.

**Tabla I**  
**Características epidemiológicas y clínico-patológicas de una cohorte de**  
**pacientes con CHC pertenecientes al Hospital Universitario "12 de Octubre"**  
**(N = 236)**

Variable	N (%)
Edad (media $\pm$ DE) [años]	65,5 $\pm$ 11,4
Sexo (hombre/mujer)	170 (72)/66 (28)
Cirrosis	205 (86,9)
Child-Pugh A	73 (35,6)
Child-Pugh B	92 (44,9)
Child-Pugh C	40 (19,5)
Etiología	
VHC	130 (55,1)
VHB	21 (8,9)
Enólica	43 (18,2)
VHC-VHB	5 (2,1)
Enólica + vírica	9 (3,8)
Hemocromatosis	3 (1,3)
Autoinmune, CBP	5 (2,1)
Desconocida	20 (8,5)

(continúa)

**Tabla I**  
**Características epidemiológicas y clínico-patológicas de una cohorte de**  
**pacientes con CHC pertenecientes al Hospital Universitario "12 de Octubre"**  
**(N = 236) (continuación)**

Variable	N (%)
Contexto diagnóstico	
Programa de seguimiento	95 (40,3)
Casual	38 (16,1)
Presencia de clínica compatible	103 (43,6)
Método de diagnóstico	
Citopatológico	88 (37,3)
Clínico-radiológico	101 (42,8)
Clínico-radiológico + $\alpha$ -FP	47 (19,9)
Presencia de ascitis	95 (40,3)
Número de nódulos tumorales	
Solitario	127 (53,8)
Paucifocal ( $\leq 3$ nódulos)	47 (19,9)
Multifocal ( $> 3$ nódulos) o difuso	62 (26,3)
Localizado <sup>a</sup> (sí/no)	89 (37,7)/147 (62,3)
Presencia de trombosis venosa portal	63 (26,7)
Albúmina (media $\pm$ DE) [g/dl]	3,2 $\pm$ 0,7
Bilirrubina total (media $\pm$ DE) [mg/dl]	3,2 $\pm$ 4,4
AST (media $\pm$ DE) [UI/l]	100 $\pm$ 88,1
ALT (media $\pm$ DE) [UI/l]	80,1 $\pm$ 76,3
GGT (media $\pm$ DE) [UI/l]	173,2 $\pm$ 205,7
Fosfatasa alcalina (media $\pm$ DE) [UI/l]	352 $\pm$ 314,3
$\alpha$ -FP (ng/ml)	
$< 20$	115 (48,7)
20-400	54 (22,9)
$> 400$	61 (25,8)
Tratamiento	
TOH	37 (15,7)
Resección quirúrgica	26 (11)
IIAE	4 (1,7)
QET	71 (30,1)
Otro <sup>b</sup>	98 (41,2)

$\alpha$ -FP: alfa-fetoproteína; CBP: cirrosis biliar primaria; DE: desviación estándar; IIAE: inyección intratumoral de alcohol; QET: quimioembolización transarterial; TOH: trasplante ortotópico hepático; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

<sup>a</sup> Según criterios de Milán.

<sup>b</sup> Incluye tratamiento sintomático y terapia sistémica con tamoxifeno.

El CHC se injerta hasta en el 80% de los casos sobre órganos afectados de cirrosis, asociada en nuestro medio de forma mayoritaria, como se ha descrito, a la infección por VHC o VHB, y a la ingesta excesiva de alcohol (9). Por tanto, los pacientes cirróticos constituyen una población de alto riesgo para el desarrollo de esta entidad, con una incidencia anual de CHC que oscila entre el 2 y el 8%, y una incidencia acumulada a los cinco años superior al 20%. Esta circunstancia les hace subsidiarios de inclusión en programas de diagnóstico precoz o cribado para el CHC, que deben igualmente ser aplicados sobre otros grupos de pacientes con alta incidencia de la enfermedad (portadores de VHB con viremia elevada y actividad inflamatoria, historia familiar u origen asiático o africano), así como en individuos en lista de espera de trasplante ortotópico hepático (TOH) (10). Estas pruebas de diagnóstico precoz pueden ser agrupadas en dos categorías: serológicas y radiológicas. Dentro de las primeras la más empleada se basa en la determinación de los niveles séricos de  $\alpha$ -FP, a pesar de que este marcador ha demostrado una moderada sensibilidad y escaso valor predictivo positivo. Otros marcadores, como la proteína inducida por la ausencia de vitamina K o antagonista II (PIVKA-II), o la  $\alpha$ -fucosidasa, se encuentran en fase de desarrollo o escasamente implantados en nuestro medio. La prueba radiológica de elección es la ultrasonografía (US) periódica, con una sensibilidad del 65-80% y una especificidad próxima al 90%, si bien ambos valores pueden verse limitados por la experiencia del explorador o la calidad del equipo empleado. El intervalo de realización normalmente recomendado, en función de la tasa de crecimiento relativamente lento del CHC, es de 6 a 12 meses, incluso en pacientes de riesgo más elevado (10).

A diferencia de otras neoplasias de órgano sólido, la historia natural del CHC se ve condicionada no sólo por la extensión tumoral sino también, y de forma notable, por el grado de insuficiencia hepatocelular en el momento de su diagnóstico. Igualmente, la coexistencia de ambas variables (extensión neoplásica y cirrosis subyacente) influye sobre la aplicabilidad y eficacia de las opciones terapéuticas disponibles para la enfermedad. En las últimas décadas se han diseñado numerosos sistemas de estadificación y predicción pronóstica para el CHC en un intento de combinar de forma satisfactoria estos y otros factores que se han revelado igualmente determinantes (como el estado clínico del paciente o *performance status*) (11). No existe, sin embargo, un consenso general-

zado en cuanto a su utilidad en la práctica clínica habitual. El modelo propuesto por el grupo de Oncología Hepática del Hospital Clinic de Barcelona, conocido como BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (12), ha sido externamente validado en varias poblaciones, incluyendo nuestro medio, y ha demostrado una capacidad de predicción superior a la de otros sistemas de estadificación (13, 14); asocia además una estrategia de abordaje terapéutico individualizado para cada categoría que incrementa su utilidad clínica (15).

El estudio cito-histológico de una lesión ocupante de espacio asentada sobre un órgano cirrótico exige de la apropiada selección del método de recogida del material biológico (punción-aspiración con aguja fina (PAAF), microbiopsia o biopsia con aguja fina (BAF), o biopsia convencional con aguja de Menghini), así como del correlato clínico-radiológico pertinente, a fin de orientar su diagnóstico diferencial en sus distintas posibilidades: macronódulo hepatocelular benigno (de carácter policlonal y regenerativo, sin atipia), nódulo displásico de bajo grado (monoclonal, con mínima atipia celular) o de alto grado (con displasia evidente y atipia arquitectural), o bien CHC. Este último puede ser a su vez clasificado con arreglo a distintos subtipos anatómico-clínicos (precoz o *early*, fibrolamelar, esclerosante, hepatocolangiocarcinoma...), arquitecturales (trabecular, pseudoglandular, escurro o compacto), o citológicos (clásico, pleomórfico, de células claras...). Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) disponibles para la caracterización del CHC comprenden un amplio panel de anticuerpos que pueden ayudar en el diagnóstico de lesiones con patrón histológico indiferenciado; entre los más empleados destacan el antígeno cáncero-embriionario policlonal (pCEA), la  $\alpha$ -FP, el CD34 y, más recientemente, el anticuerpo antihepatocitario HPI (*hepatocyte paraffin 1*), que exhibe una elevada sensibilidad y especificidad para el CHC.

El CHC resulta susceptible, en determinadas circunstancias, de una serie de opciones terapéuticas consideradas como potencialmente curativas, capaces de ofrecer en conjunto una probabilidad de supervivencia teórica del 50-70% a los cinco años (9). Entre ellas figura la resección quirúrgica, el TOH y las técnicas de ablación local percutánea, bien sea mediante radiofrecuencia (RFA), microondas, crioterapia o inyección intratumoral de alcohol etílico (IIAE). En líneas generales el abordaje qui-



núrgico del CHC en un órgano cirrótico, con sus diversas modalidades técnicas (desde resecciones atípicas hasta bisegmentectomías o hepatectomías mayores), queda limitado, según criterios de resecabilidad, a tumores únicos de reducido tamaño (generalmente con un diámetro máximo  $\leq 5$  cm) en ausencia de diseminación extrahepática, afectación bilobular o difusa, o evidencia radiológica de invasión vascular. Por otra parte la función hepatocelular debe permanecer relativamente conservada, en un grado evolutivo A de la clasificación de Child-Pugh, no complicada con la presencia de ascitis, encefalopatía hepática ni otros eventos o alteraciones analíticas asociadas a una hipertensión portal (HTP) elevada. En ese sentido, se ha demostrado que un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima de 10 mmHg predice de forma independiente la aparición de descompensación hepática tras resección en pacientes cirróticos. A fin de evaluar preoperatoriamente la reserva funcional hepatocelular puede recurrirse a la determinación de los niveles séricos de pseudocolinesterasa o de la tasa de aclaramiento de verde de indocianina (ICG). El CHC puede ser considerado como la única neoplasia sólida tributaria de curación mediante el trasplante del órgano afecto. En 1996, Mazafferro y cols. (8) sugirieron la adopción de los llamados "Criterios de Milán" como método de selección de pacientes con CHC candidatos al TOH, con la finalidad de limitar el riesgo de invasión vascular no detectada previamente mediante técnicas de imagen y minimizar así la probabilidad de recidiva postrasplante. Dichos criterios (presencia de tumor único  $\leq 5$  cm, o hasta 3 nódulos de diámetro máximo  $\leq 3$  cm) han sido repetidamente validados desde su publicación tanto en donante cadáver como en donante vivo y resultan de general aceptación, si bien fueron revisados en el año 2001 por el grupo de la Universidad de California-San Francisco (UCSF), asegurando que su ampliación no impacta de forma significativa en la supervivencia postrasplante ("Criterios de California") (16). Finalmente, las técnicas de ablación local percutánea, basadas en la obtención del mayor grado de necrosis tumoral con la menor invasividad posible, pueden ser consideradas como potencialmente curativas al ser aplicadas sobre candidatos bien seleccionados. Generalmente su empleo se limita a portadores de tumores únicos con diámetro máximo  $\leq 3$  cm, rodeados de parénquima hepático no tumoral, y que no se encuentren en la proximidad de la cápsula hepática, la vía biliar o los grandes vasos. En comparación con la IIAE, la RFA asegura una necrosis más homogénea y predecible con un menor núme-

ro de sesiones y una menor probabilidad de recidiva a largo plazo, a expensas de una mayor incidencia de complicaciones (hemorragia, perforación de órganos vecinos o lesión de estructuras biliares, entre otras).

No existe un consenso generalizado respecto al tratamiento de los pacientes con CHC en estadios intermedios o avanzados y, por tanto, no resecables quirúrgicamente ni susceptibles de ablación local percutánea. En ese sentido, la quimioembolización transarterial (QET) representa una de las opciones terapéuticas más ampliamente empleadas, pues se ha mostrado eficaz en la obtención de respuestas objetivas hasta en el 60% de los casos, incrementando la supervivencia global entre un 20% y un 60% a los dos años (9). En los últimos años varios ensayos clínicos aleatorizados (17, 18) y dos recientes meta-análisis (19, 20) han demostrado que la QET mejora de forma significativa la supervivencia de los pacientes con CHC irresecable respecto al tratamiento de soporte. No obstante, se trata de un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, particularmente en pacientes con grados avanzados de insuficiencia hepatocelular: La ausencia de criterios homogéneos en la selección del paciente y de la técnica terapéutica aplicable, así como de modelos validados de predicción pronóstica y estrategias de seguimiento, condiciona igualmente su aplicación en la práctica clínica. De forma general, pueden ser considerados como criterios formales de exclusión para la QET la presencia de trombosis completa del tronco portal o de flujo hepatofugo marcado, así como de hepatopatía avanzada (definida por un estadio C de Child-Pugh o una cifra de bilirrubina sérica  $>3$  mg/dl). Estos criterios, no obstante, no impiden la realización de procedimientos supraselectivos en casos individualizados.

Históricamente hablando, la radioterapia (RT) ha desempeñado un papel poco relevante en el tratamiento del CHC, condicionada por la escasa precisión de las técnicas convencionales en la delimitación de volúmenes terapéuticos, así como por la limitada tolerancia del parénquima hepático sano a las dosis necesarias para obtener un adecuado control tumoral. Nuevos avances en este campo, como el desarrollo de modalidades de RT tridimensional conformada (RT-3D), de intensidad modulada con planificación inversa (IMRT), o la más reciente técnica estereotáctica fraccionada (SBRT), han modificado esta situación al permitir la administración de un tratamiento más localizado y preciso con

posibilidad de escalada de dosis. Así, la RT puede constituirse en un futuro como una alternativa terapéutica válida en pacientes no susceptibles de resección quirúrgica, portadores de tumores únicos y con buena función hepatocelular; si bien su indicación se encuentra por el momento restringida al contexto de ensayos clínicos (21).

El tratamiento sistémico del CHC basado en la hormonoterapia (antiestrógenos como el tamoxifeno), la terapia biológica (interferón- $\alpha$  o interleuquina-2) o la terapia génica (transfección celular con genes supresores de tumores o inductores de apoptosis), aunque ocasionalmente prometedor, ha proporcionado hasta la fecha resultados decepcionantes a la hora de mejorar la supervivencia de estos pacientes. La quimioterapia sistémica ha sido frecuentemente aplicada en el CHC irreseccable, con regímenes basados por regla general en adriamicina, doxorubicina o derivados del platino, sin obtener en ningún caso tasas de respuesta superiores al 25%. En los últimos años se han abierto perspectivas alentadoras con la introducción de diversos agentes biológicos, con mecanismos fundamentalmente antiangiogénicos, tanto en forma de anticuerpos monoclonales (bevacizumab) como de inhibidores de la tirosinquinasa (erlotinib, gefitinib o sorafenib), dirigidos contra factores de crecimiento (*epidermal growth factor* [EGF], *vascular endothelial growth factor* [VEGF]), sus receptores o sus cascadas de señalización intracelular. Alguno de ellos ha sido ya evaluado de forma favorable en el contexto de ensayos clínicos de fase III y su introducción en la práctica clínica habitual se presume próxima.

Finalmente, el seguimiento del CHC subsidiario de alguna modalidad de tratamiento, una vez diagnosticado, resulta de crucial importancia a la hora de valorar la eficacia terapéutica, descartar la aparición de complicaciones asociadas a la técnica empleada, y diagnosticar precozmente la recidiva tumoral. La recurrencia del CHC puede venir dada por su aparición de novo (generalmente tardía y asociada a los factores de riesgo relacionados con la hepatopatía de base), o bien desarrollarse a partir de metástasis intrahepáticas que expresan la persistencia de tumor residual en los márgenes de resección o una ablación local incompleta (recidiva típicamente precoz y predecible en presencia de invasión tumoral microvascular).

El presente protocolo ha sido elaborado por parte de los miembros de la Subcomisión de Tumores Digestivos del Hospital Universitario "12

de Octubre” con la intención de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica de los facultativos implicados en el manejo de una entidad compleja y de creciente relevancia como es el CHC. Nace, por tanto, motivado por la necesidad de proporcionar una guía de actuación basada en la mejor evidencia científica disponible que permita unificar el abordaje diagnóstico y terapéutico de una enfermedad que, por sus especiales características etiológicas y clínicas, requiere de una aproximación interdisciplinaria y coordinada por parte de profesionales procedentes de muy diversos campos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Am J Gastroenterol* 2004;127:S5-S16.
3. García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidencia y factores epidemiológicos del carcinoma hepatocelular en Valencia durante el año 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:381-4.
4. Rodríguez-Vidigal FF, Baz MJ, Romero J, del Puerto M. Epidemiología del carcinoma hepatocelular en un área rural. Papel de los virus hepatotropos en la supervivencia. *An Med Intern (Madrid)* 2005;22:162-6.
5. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-23.
6. Informe del quinquenio 1999-2003. Registro de Tumores. Hospital Universitario “12 de Octubre”. Madrid; 2006.
7. Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Ferrando-Vivas P, de la Cruz-Bertolo J, Llenas-García J, Colina-Ruizdelgado F. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: a multivariate retrospective analysis of 236 patients at a single Spanish institution. Libro de Resúmenes, p. 199. En 6th Congress of European Federation of Internal Medicine. Lisboa, 23 a 26 de Mayo de 2007.
8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
11. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasewaga H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56:918-28.

12. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
13. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-31.
14. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004;40:124-31.
15. Marrero JA. Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system? *J Hepatol* 2006;44:630-2.
16. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1349-403.
17. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
18. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
19. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
20. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
21. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653-63.

## 2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente en la edad adulta, mientras que las otras neoplasias primarias presentan una incidencia mucho menor. El desarrollo de un carcinoma hepatocelular es frecuente en la evolución de los pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología. Así, la probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle un CHC a los 5 años de seguimiento es del 20% (1).

Por otra parte, el pronóstico y las manifestaciones clínicas del CHC dependerán tanto del grado de reserva funcional de la cirrosis hepática de base como del estadio evolutivo del tumor. Los pacientes con una buena reserva funcional hepática en los que el CHC es asintomático, pueden sobrevivir varios años, incluso sin tratamiento. Por el contrario, los pacientes diagnosticados en una fase terminal de su hepatopatía y/o en fases muy avanzadas de la progresión tumoral fallecerán en semanas (1).

La clínica tumoral (astenia, anorexia y pérdida de peso, o descompensación hepática) y las alteraciones analíticas características de CHC (inversión del cociente GOT/GPT, aumento FA/GGT) sólo aparecen en fases avanzadas del tumor y serán de escasa utilidad en el diagnóstico de la enfermedad. Así, el CHC detectado tras el comienzo de los síntomas tiene un pronóstico infausto (supervivencia a los 5 años 0-10%). En contraste, los pequeños CHC pueden ser curados con una frecuencia apreciable. Se han publicado supervivencias a los 5 años de la enfermedad mayores del 50% para la resección y el trasplante hepático. Para estos pacientes es altamente probable que la vigilancia disminuya la mortalidad. Dado que es menos probable poder tratar la enfermedad en estadios tardíos es importante detectar la enfermedad precozmente (2). Por estas razones y para la detección precoz se aconseja realizar vigilancia o prueba de cribado de CHC en aquellos pacientes de riesgo (3).

Es importante hacer la distinción entre los pacientes sometidos a vigilancia, es decir, aquellos quienes aunque se reconoce que son de alto riesgo no tienen *a priori* razón para sospechar el CHC, y aquellos en quienes las pruebas de vigilancia son anormales y se sospecha que ya

está presente el CHC (3). Por ello las pruebas a realizar serán distintas para la vigilancia o detección precoz y para el diagnóstico del CHC.

## 2.1. PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ

En la actualidad el diagnóstico del carcinoma hepatocelular suele realizarse antes de que éste de lugar a manifestaciones clínicas debido a la introducción en la práctica clínica de métodos de diagnóstico precoz. El objetivo es la detección en una fase en que el paciente sea susceptible de recibir un tratamiento eficaz. Para que este programa tenga una buena relación de coste-eficacia debe realizarse en **poblaciones con riesgo elevado** de carcinoma hepatocelular (3, 4).

Estas poblaciones son:

- Cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Hepatitis crónica B con lesión hepática avanzada, viremia elevada y actividad inflamatoria.
- Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
- Portador de infección por el virus de la hepatitis B, que cumpla las siguientes características: varón asiático de más de 40 años o mujer asiática de más de 50 años, origen africano de más de 20 años e historia familiar de carcinoma hepatocelular.

Las **pruebas de cribado** son de dos categorías, serológicas y de imagen. La prueba serológica mejor estudiada ha sido la alfafetoproteína (AFP) (5, 6). Pero no es una prueba adecuada por su baja sensibilidad (39-64%) y escaso valor predictivo positivo (9-32%) (7, 8). Aunque todavía tiene un papel en el diagnóstico del CHC, dado que en cirróticos con una lesión focal hepática un nivel de AFP mayor de 200 ng/ml tiene un muy alto valor predictivo positivo para el CHC (9). Además, una AFP persistentemente elevada se ha demostrado claramente que es un factor de riesgo para el CHC (10). Por ello, la AFP puede ser utilizada para ayudar a definir el riesgo de los pacientes, pero parece tener una utilidad limitada como prueba de cribado. Otras pruebas que se han utilizado para el diagnóstico del CHC son: la des-gamma-carboxil protrombina (GGCP), también conocida como protrombina inducida en ausencia de

vit K (PIVKA-II), la fracción glicosada de la AFP (fracción L3), la alfa fucosidasa, y el glypican 3, pero ninguno de ellos puede ser recomendado como prueba de cribado (6, 11, 12).

La prueba de imagen más utilizada para la vigilancia es la ecografía (ultrasonidos, US) y, aunque no ideal, es superior a cualquiera de las pruebas serológicas. Tiene una sensibilidad entre el 65 y el 80% y una especificidad mayor del 90% cuando se utiliza como prueba de cribado (13). El aspecto en US de un CHC es variable. Así, las lesiones menores de 3 cm frecuentemente adoptan un aspecto hipocogénico y homogéneo, aunque muchos tumores pequeños pueden ser isoecogénicos o hiperecogénicos. Por otro lado, ciertos aspectos hacen difícil el diagnóstico: a) la infiltración difusa del parénquima hepático por el tumor originando una ecoestructura globalmente heterogénea, difícil de diferenciar de la cirrosis; b) lesiones de pequeño tamaño isoecogénicas que no se pueden reconocer excepto si existe un halo periférico hipocogénico o provocan irregularidad en el contorno hepático; c) lesiones superficiales de pequeño tamaño. Además los resultados pueden verse afectados por otros aspectos técnicos como la calidad del equipo, la experiencia del explorador, la obesidad o la interposición de gas intestinal del paciente.

Hasta hace poco tiempo la vigilancia se realizaba con US y la determinación de AFP (4, 14). Pero se ha demostrado que aunque el utilizar de forma combinada AFP y US incrementa las tasas de detección, también incrementa los costes y las tasas de falsos positivos, por ello se recomienda utilizar US como método de elección de cribado, y sólo si no se dispone de ellos la determinación de AFP (15).

La detección precoz debe realizarse mediante US a **intervalos de 6 a 12 meses**. Los intervalos de vigilancia no necesitan ser más cortos para los pacientes con riesgo más elevado de CHC, ya que estos intervalos están determinados por la tasa de crecimiento del tumor y no por el grado de riesgo (3).



## 2.2. DIAGNÓSTICO

Las pruebas utilizadas para el diagnóstico del CHC incluyen la radiología, la punción (para citología o biopsia) y la serología con AFP. Estas pruebas deberían utilizarse dependiendo del contexto. Algunas técnicas de imagen como la Tomografía Computerizada (TAC) o la Resonancia Magnética (RM) se requieren para determinar la extensión de la enfermedad.

El diagnóstico de tumores sintomáticos y de gran tamaño no suele presentar dificultades. Por el contrario, la naturaleza neoplásica de un nódulo de pequeño tamaño es más problemática.

### a) Niveles de AFP en el diagnóstico del CHC

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, aunque la AFP es un mal instrumento para la detección precoz puede ser útil para la confirmación del CHC avanzado. Actualmente se considera que una AFP  $>200$  ng/ml en un paciente con una lesión focal mayor de 2 cm que en una de las técnicas de imagen sugiere CHC, es diagnóstico de CHC (3).

Es preciso tener en cuenta, sin embargo, que si bien los niveles de AFP superiores a 300-500 ng/ml sugieren la existencia de CHC, los pacientes con hepatitis crónica pueden tener incrementos transitorios de AFP coincidiendo con picos de actividad de la enfermedad en ausencia de CHC, por lo que la AFP puede estar elevada (20-400 ng/ml) en pacientes cirróticos sin CHC, constituyendo un problema en el diagnóstico diferencial (16). Por otro lado, la AFP puede estar elevada en el teratoma testicular, embarazo y alteraciones obstétricas, situaciones en las que la beta gonadotropina coriónica también suele estarlo.

No hay datos que apoyen el uso de un valor de corte de AFP como indicador de la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales. Además, en pacientes con AFP basal normal que tienen incrementos de más de 20 ng/ml durante el seguimiento, en ausencia de US positivo para nódulos, se debería realizar una TAC para excluir CHC. En la mayoría de

los casos la TAC será negativa, pero aumentos persistentemente elevados de AFP obligan a considerar al paciente como de alto riesgo, y la TAC sirve de examen hepático basal para comparar con posteriores evaluaciones de imagen durante el seguimiento (4).

### **b) Técnicas de imagen**

Las técnicas de imagen hepática tienen cinco funciones básicas en el CHC: a) detección de los pacientes con lesión focal sospechosa de CHC, b) caracterización de la lesión focal: confirmar que se trata de un CHC y diferenciarlo de otras lesiones, c) estadificación, d) servir como guía de procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos, y e) seguimiento, tanto de la respuesta al tratamiento como de la detección de recurrencias.

#### ***b). I. Detección, caracterización y punción por imagen***

Para la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas se utilizan tres métodos de imagen: los US, la TAC y la RM. Con cada uno de ellos se utilizan agentes de contraste específicos y para el diagnóstico de CHC debe realizarse un estudio dinámico trifásico que incluirá una fase arterial, una fase venosa portal y una fase tardía hepáticas.

Los US se utilizan con mayor frecuencia para la detección del CHC, pero para la caracterización y estadificación lo habitual es realizar RM o TAC. Los nuevos equipos de TAC multicorte están demostrando una exactitud diagnóstica, una sensibilidad y un valor predictivo positivo para la detección de CHC similar a la de la RM (17, 18). Esto unido a una mayor disponibilidad de la TAC y a que tenemos más experiencia en ella, hace que en nuestro medio se reserve la RM para los pacientes en los que, teniendo una lesión focal demostrada con US, los hallazgos con TAC son negativos (no se detecta clara lesión focal) o bien, cuando plantean dudas sobre la caracterización de la lesión.

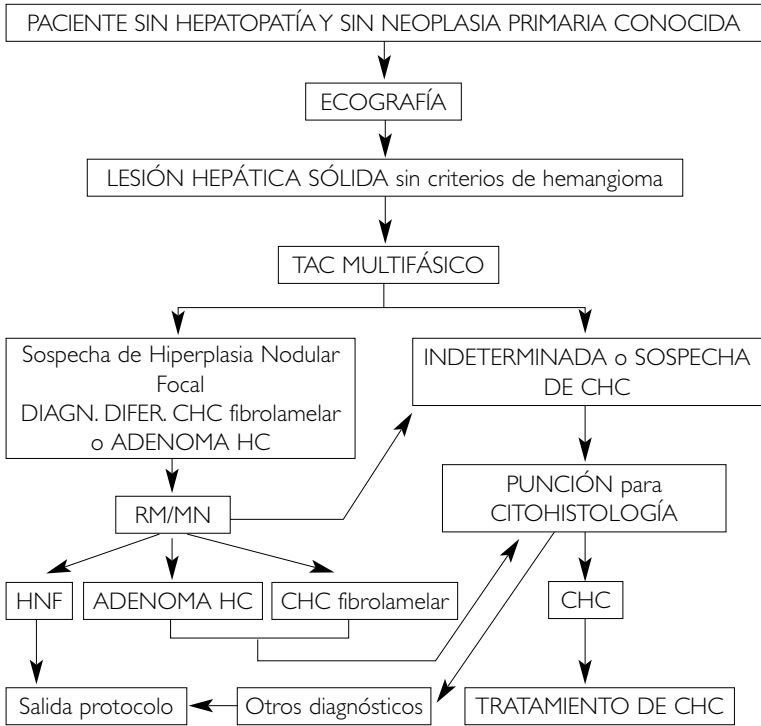
El comportamiento característico del CHC en un estudio dinámico con cualquiera de los métodos de imagen mencionados es el de una lesión focal sólida que presenta, respecto a parénquima hepático sobre el que asienta, un realce intenso con contraste en fase arterial (aparece hiperate-

nuante en la TAC) y un lavado rápido en fase venosa portal (volviéndose isoatenuante o hipoatenuante), con lavado también en fase tardía (hipoatenuante). A medida que aumenta el grado de malignidad de un CHC se va desarrollando su irrigación arterial y esto explica que el 93% de los CHC moderada o pobremente diferenciados sean hiperatenuantes en fase arterial, mientras que solo lo son el 44% de los bien diferenciados. Estos últimos pueden aparecer iso o hipoatenuantes tanto en fase arterial como en la fase venosa portal, e hipoatenuantes en fase tardía, siendo indistinguibles por imagen de un nódulo displásico en un hígado con cirrosis. La fase tardía detecta mayor número de tumores hipovasculares y ayuda a caracterizar los CHC porque puede diferenciarlos de otras lesiones hepáticas que se mantienen con realce en fase tardía, como son las anomalías vasculares, hemangiomas y lesiones con contenido fibroso como el colangiocarcinoma intrahepático (19). Ocasionalmente, los macronódulos regenerativos y los nódulos displásicos del hígado cirrótico aparecen hiperatenuantes en fase arterial pero suelen mantenerse isoatenuantes en fase venosa portal y en fase tardía, siendo de gran utilidad esta última fase para diferenciarlos del CHC (20).

En la práctica se plantean dos situaciones diferentes según el paciente tenga o no hepatopatía crónica.

***Pacientes sin hepatopatía crónica y sin neoplasia primaria conocida (Algoritmo I)***

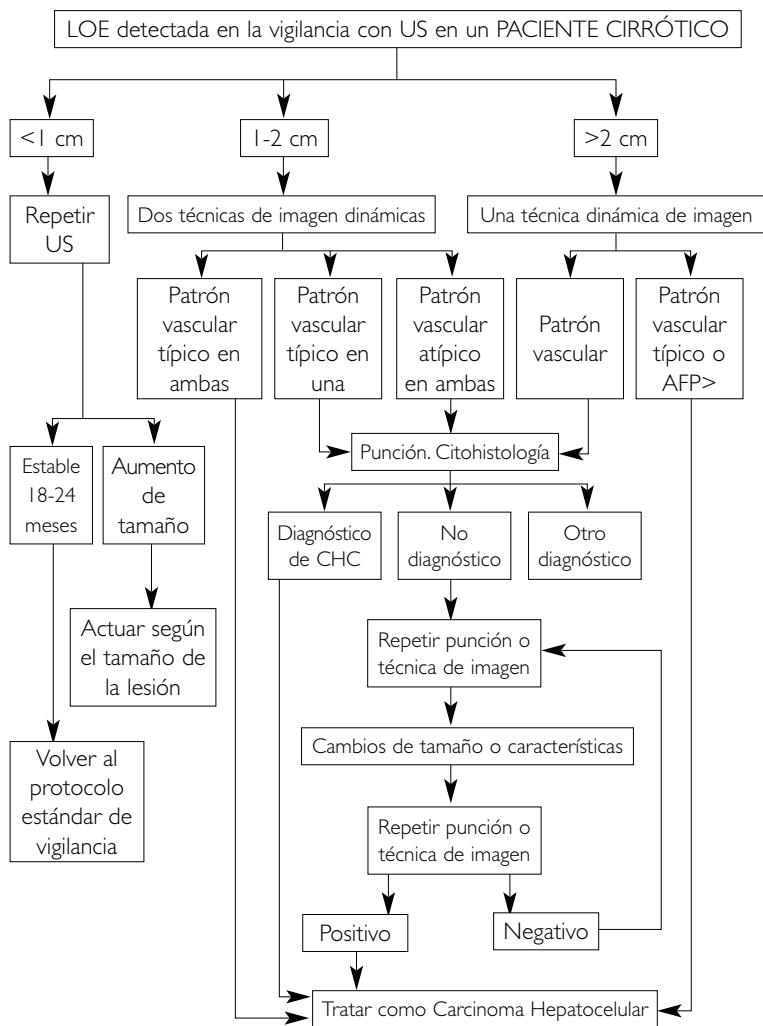
Si se detecta una lesión focal hepática sólida, única o múltiple, en este tipo de paciente (habitualmente con US) que no cumpla criterios de hemangioma, se realizará TAC multifásica para su caracterización. En casos seleccionados, como puede ser el diagnóstico de confirmación de una hiperplasia nodular focal (HNF) o su diagnóstico diferencial con CHC fibrolamelar, se completará el estudio con RM. Para el diagnóstico diferencial entre adenoma hepatocelular e HNF se utilizan también pruebas de medicina nuclear: La HNF, hemangiomas y algunas otras neoplasias, como los tumores lipomatosos, se pueden caracterizar por la imagen y se excluirán del presente protocolo. En los demás casos, cuando los hallazgos por imagen no sean diagnósticos y se precisa descartar malignidad u otras neoplasias como adenoma hepatocelular; o exista un patrón de vascularización típico de CHC habrá que solicitar una punción bajo control de imagen para diagnóstico citohistológico definitivo.



Algoritmo I

**Pacientes con hepatopatía crónica o cirrosis (Algoritmo II)**

El hígado cirrótico puede presentar serias dificultades para ser valorado por imagen debido a la distorsión de su arquitectura (por la fibrosis, la necrosis y numerosos nódulos de regeneración), a la alteración frecuente de la hemodinámica portal, afectando a cualquier técnica que emplee contraste intravenoso y al posible solapamiento de la imagen del CHC bien diferenciado y del nódulo displásico. Por otro lado, una lesión focal en un hígado cirrótico puede que sea detectada únicamente con una técnica de imagen. Por ello, hay que ser prudentes y no dar mayor credibilidad a una de las técnicas empleadas, valorando todas las utilizadas de forma conjunta e individualizando algunos casos.



Algoritmo II

Cuando con US se detecta una lesión focal menor de 5 cm, o múltiples lesiones pero no más de 3 y menores de 3 cm, se realizará una TAC para su caracterización y para evaluar su extensión. En el caso de que la

ecografía muestre un nódulo mayor de 5 cm o más de 3 mayores de 3 cm se considera CHC extenso y se debe valorar de forma individualizada. En los pacientes en los que la US no sea satisfactoria por dificultades técnicas (importante alteración de la ecoestructura hepática, ascitis abundante, etc...) deberá usarse la TAC como técnica de imagen para detección de lesión focal. También se realizará TAC en pacientes con AFP basal normal en los que se demuestre un aumento por encima de 20 ng/ml durante el seguimiento, no atribuible a citolisis, con US negativo.

En el supuesto de un paciente con hepatitis B conocida o cirrosis de cualquier etiología una lesión focal hepática hallada incidentalmente o en un US de cribado tiene alta probabilidad de ser CHC. La secuencia de las pruebas utilizadas para el diagnóstico del CHC depende del tamaño de la lesión.

### A. LESIÓN MAYOR DE 2 CM DE DIÁMETRO

La detección de una lesión focal hepática dentro de un hígado cirrótico es altamente sospechosa de CHC.

Hasta ahora el diagnóstico de CHC se podía realizar sin citohistología en pacientes con cirrosis que tenían una lesión focal >2 cm que mostraba la característica vascularización arterial vista en dos pruebas de imagen (4). Recientemente se ha reconocido el valor del lavado en fase venosa. Por ello, cuando una técnica de imagen con contraste intravenoso (estudio dinámico de la lesión mediante US, TAC o RM) muestra una lesión >2 cm, hipervascular en fase arterial y con lavado precoz en fase venosa portal o tardía, se puede establecer el diagnóstico concluyente de CHC e iniciar el tratamiento. Se considera suficiente una técnica de imagen para el diagnóstico y no es esencial el estudio citohistológico. Por el contrario, si las características de la imagen en el estudio dinámico no son típicas y los valores de AFP están por debajo de 200 ng/ml, está recomendado el estudio citohistológico de la lesión antes de iniciar una determinada opción terapéutica.

Si la AFP es mayor de 200 ng/ml, y la imagen radiológica de la lesión es sugestiva de CHC (grande o multifocal, con hipervascularización arterial, o de reciente aparición), la probabilidad de que la lesión sea un CHC es alta y el estudio citohistológico no es esencial (3). Pero, si el paciente

es subsidiario de tratamiento, la presencia de AFP >200 ng/ml en ausencia de imagen típica no es un criterio diagnóstico suficiente y se debe confirmar con citohistología.

Estudios recientes con US potenciados con contrastes específicos indican que esta técnica también puede ser utilizada como diagnóstico no invasivo (21, 22), aunque para la estadificación debe utilizarse la TAC o la RM. Otras técnicas de imagen utilizadas para el diagnóstico del CHC son de menor valor para CHC pequeños. En particular, la angiografía con lipiodol no es sensible para CHC pequeños (23). La angiografía estándar y la TAC angiografía arterioportal no deberían ser realizadas rutinariamente (24). Actualmente se están desarrollando numerosos agentes de contraste para RM hepática (25) cuya utilidad está por determinar.

## B. LESIONES 1-2 CM DE DIÁMETRO

Las lesiones entre 1 y 2 cm en un hígado cirrótico encontradas durante la vigilancia tienen una alta probabilidad de ser CHC. La Asociación Europea para el Estudio del hígado (EASL) en el año 2000 (4) recomendó que en estas lesiones era necesaria la punción para estudio citohistológico independientemente de su perfil vascular en imagen. Pero la punción de pequeñas lesiones (<2 cm) pueden no ser seguras. Primero, cuando la lesión es tan pequeña, acertar con la aguja a veces es difícil y no se puede asegurar que la muestra sea de la lesión. Segundo, hay desacuerdo entre patólogos en la línea divisoria entre displasia y CHC bien diferenciado, este desacuerdo es mayor cuando el tamaño de la lesión disminuye. Finalmente, puede ser difícil, si no imposible, distinguir CHC bien diferenciado de hígado normal en las biopsias, o de hepatocitos normales en la punción-aspiración con aguja fina, donde los signos arquitecturales del CHC se pierden.

También la caracterización de un nódulo <2 cm por técnicas de imagen es más difícil. El patrón típico de realce en fase arterial y lavado en fase venosa portal o tardía puede no estar presente en el estudio dinámico con TAC o RM (19). Algunos nódulos diminutos exhiben un realce arterial sin el lavado venoso y pueden corresponder a nódulos displásicos (26-30) y más del 25% de las lesiones menores de 2 cm con este comportamiento en hígados cirróticos permanecerán estables o regresarán con el tiempo y, por tanto, no son CHC (27-31). La fiabilidad de la

imagen para reconocer el comportamiento característico disminuye con el tamaño de la lesión hepática. Por eso, en lesiones de entre 1 y 2 cm es necesario usar dos métodos de imagen (estudio dinámico con RM, TAC o US con contraste) para aumentar la especificidad de los hallazgos.

Actualmente se recomienda que si en dos métodos de imagen esta lesión de entre 1 y 2 cm presenta un patrón de vascularización típico de CHC, debe considerarse diagnóstico y no requiere citohistología. Si el patrón de vascularización es atípico o no coincidente en los dos métodos de imagen, debe realizarse punción diagnóstica (3).

Los pacientes con lesiones entre 1 y 2 cm con un patrón vascular no específico y con un estudio citohistológico negativo deberían continuar bajo estrecho seguimiento. No hay datos para establecer la mejor estrategia de seguimiento en este punto, pero se debería considerar repetir la punción o seguimiento con US, TAC o RM, cada 3-6 meses, para detectar posterior crecimiento. Si aumenta de tamaño pero presenta un patrón vascular atípico, se repetirá la punción (3).

Un aspecto sobre la punción hepática es el riesgo de sangrado y la diseminación por el trayecto. En la mayoría de los estudios la diseminación no es específica del tamaño de la lesión puncionada. Aunque la tasa de diseminación tras la punción de pequeñas lesiones (<2 cm) no se ha medido, probablemente sea poco frecuente. No se ha publicado la tasa de sangrado tras la biopsia de CHC pequeños, pero probablemente no difiera de la biopsia hepática en general.

### C. LESIONES MENORES DE 1 CM DE DIÁMETRO

Las lesiones <1 cm en US, particularmente en un hígado cirrótico, tienen una baja probabilidad de ser CHC. La malignidad es aún menos probable si no muestran realce en fase arterial en estudios dinámicos por imagen, pero aunque presenten vascularización arterial pueden no corresponder a focos de CHC (32). Sin embargo, la posibilidad de que nódulos hepáticos diminutos detectados por US se conviertan en malignos con el tiempo es alta (33). Por ello, estos nódulos necesitan ser seguidos cada pocos meses para detectar crecimiento que sugiera transformación maligna. La falta de crecimiento durante un periodo de más de 1-2 años sugiere que la lesión no es un CHC.



## ***b).II. Estadificación por imagen***

### **A. PREOPERATORIA**

Para la estadificación preoperatoria se seguirá el modelo propuesto por el grupo de Oncología Hepática del Hospital Clinic de Barcelona (BCLC) que se desarrolla en otro capítulo de este protocolo. La TAC abdominal (se prefiere a la RM) y la radiografía de tórax serán las pruebas de imagen que en nuestro medio utilizaremos para la estadificación y demostrarán la presencia o no de extensión extrahepática del tumor. La TAC abdominal, además, aportará otros datos de gran importancia para la estadificación como son: el número y tamaño de los nódulos tumorales hepáticos; la invasión vascular y la presencia de signos de hipertensión portal. La TAC estará limitada al abdomen superior en las fases arterial y tardía, incluyéndose la pelvis en la fase portal para descartar diseminación peritoneal.

En casos seleccionados, como candidatos a trasplante hepático o inclusión en ensayos clínicos, puede ser necesario realizar una TAC de tórax y una gammagrafía ósea.

### **B. EXTENSIÓN INTRAHEPÁTICA INTRAOPERATORIA DEL CHC**

Deberá ser valorada, siempre que se disponga de esta técnica, con ecografía intraoperatoria (USIO).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bruix J, Llovet M, Bru C. Carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos malignos primarios. En: Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L ed. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. GlaxoSmithkline, ELBA, S.A. Madrid 2001:247-255.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-1917.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatology 2001;35:421-430.
5. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli G, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program of early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer 1996;78:977-985.
6. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers of detection of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2006;12:1175-1181.

## 2. Clínica y diagnóstico

7. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
8. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-605.
9. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575.
10. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-66.
11. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:385-390.
12. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, Toshikuni N et al. Sensitivity and specificity of des-gammacarboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2038-2043.
13. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
14. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986;6:729-738.
15. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110.
16. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
17. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR Imaging and I6-detector row CT. *Radiology* 2006;238:531-541.
18. Young Kon Kim YK, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee SY, Chon SB, Lee JM. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and I6-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR* 2006;186:149-1571.
19. Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K, Araki T. Dynamic CT for Detecting Small Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of Delayed Phase Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:147-153.
20. Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. *Abdom Imaging* 2003;28:333-346.
21. Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilibert R, Bianchi L, Sole M et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14:1092-1099.
22. Fan ZH, Chen MH, Dai Y, Wang YB, Yan K, Wu W, Yang W, Yin SS. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR* 2006;186:1512-1519.
23. Bizollon T, Rode A, Bancel B, Gueripel V, Ducerf C, Baulieux J et al. Diagnostic value and tolerance of Lipiodol-computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:491-496.

24. Jang HJ, Lim JH, Lee SJ, Park CK, Park HS and Do YS. Hepatocellular carcinoma: are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000;215: 373-380.
25. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: What, When, How. *Radio Graphics* 2006;26:1621-1636.
26. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-209.
27. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, Nghiem HV, Francis IR. Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:673-680.
28. Martín J, Puig J, Darnell A, Donoso L. Magnetic resonance of focal liver lesions in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2002;23:62-78.
29. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:597-604.
30. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of CHC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042.
31. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (< or = 2 cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-555.
32. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1327-1334.
33. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F et al. Contrast-enhanced doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109-1112.

## 3. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

### 3.1. INTRODUCCIÓN

Este protocolo intenta ser útil tanto al patólogo como al resto del personal facultativo implicado en la asistencia de pacientes con posible carcinoma hepatocelular (CHC). Pretende ser una herramienta útil para obtener la información sistematizada que los clínicos y radiólogos pueden esperar del estudio citohistológico de los posibles especímenes de un paciente con diagnóstico sospechado o confirmado de CHC que son remitidos al laboratorio de Anatomía Patológica. Para el patólogo, la adhesión a un protocolo no garantiza el éxito del diagnóstico pero es una herramienta interpuesta entre sus conocimientos de morfología y la emisión de información clínicamente útil (1). Aporta los métodos para obtener esa información con el material disponible. Basado en las circunstancias particulares de un paciente o de un espécimen el patólogo podría desviarse del protocolo hospitalario pero se aconseja hacer constar en la documentación del paciente la razón del no seguimiento del mismo.

Otro objetivo de este protocolo es consensuar un acuerdo intrahospitalario en la utilización de las posibles nomenclaturas acreditadas en la literatura de forma que sean homogéneas y uniformes para evitar malentendidos que lleven a conductas de manejo distintas para la misma lesión. A este respecto es de interés el creciente número de casos que son diagnosticados en estadios precoces y esta revisión del protocolo intrahospitalario previo (del año 2001) (2) ha de poner mayor atención en el manejo y en el uso de nomenclaturas de estas lesiones malignas iniciales (carcinoma hepatocelular pequeño o precoz) y de las lesiones hepatocelulares premalignas (displasia, nódulo displásico).

En las peticiones de estudio citohistológico que acompañan a los especímenes remitidos al laboratorio de Anatomía Patológica debe constar una información necesaria para la correcta correlación anatómico-clínica que concluirá la labor de obtener información morfológica fiable:

- a. Datos clínicos relevantes (cirrosis, no cirrosis, desconocido respecto de cirrosis).
- b. Diagnóstico clínico y de imagen.
- c. Localización intrahepática y tamaño de la LOE.
- d. Pruebas de función hepática, tasa de alfa-fetoproteína.

La información a expresar en un informe anatomopatológico de carcinoma hepatocelular debe incluir: a) el diagnóstico de CHC o lesiones relacionadas en los informes de punciones y biopsias; b) este diagnóstico y una serie de ítems que permitan estadificar en los informes de las piezas de resección y, en ambos tipos de informes; c) la codificación SNOMED que permita el recuento de casos para determinar la incidencia observada y la recuperación de información por paciente y grupos de pacientes.

Una relación ideal de informaciones suministradas por los estudios citohistológicos en cada uno de estos pacientes incluiría (1):

- Diagnósticos anatomopatológicos previos del paciente (historia morfológica).
- Descripción del hígado no tumoral (peso, tamaño).
- Descripción de tumor/es (número, localización, tamaño, contorno, características del tejido).
- Diagnóstico anatomopatológico definitivo de la neoplasia.
- Distancia a bordes quirúrgicos.
- Descripción del parénquima no tumoral (hepatopatía?).
- Tipo tumoral (si no es CHC convencional).
- Grado histológico.
- Extensión de la invasión tumoral (vascular, ganglionar, otros).
- Otros nódulos no malignos.
- Bordes quirúrgicos infiltrados, no infiltrados.
- Trombosis portal.
- Codificaciones SNOMED (literal de órgano, topografías, morfológicas).
- TNM patológico.

### 3.2. SELECCIÓN DE DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS LESIONES RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO DE CHC

La nomenclatura elegida entre las posibles acreditadas por la literatura (ej.: displasia severa, de alto grado, carcinoma *in situ*) debe ser homogénea y uniformemente utilizada intrahospitalariamente para evitar malentendidos que lleven a conductas de manejo distintas.

**Adenoma hepatocelular (AHC):** neoplasia benigna compuesta de hepatocitos que se presenta en un hígado que es histológicamente normal o casi normal. Los hepatocitos son uniformes con normal relación nucleocitoplásmica (3).

**Adenomatosis hepática:** entidad definida por la presencia de más de 10 adenomas hepatocelulares, pero frecuentemente más de 20, situados en un parénquima normal. Ocasionalmente alguno de los nódulos de una adenomatosis hepática es una hiperplasia nodular focal (4, 5).

**Carcinoma hepatocelular (CHC)-carcinoma hepatocelular:** neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular (3) (Fig. 1).

**Carcinoma hepatocelular (CHC) pequeño (*small*) (6) o precoz (*early*) (7, 8):** estos términos se refieren a la neoplasia maligna de células con buena diferenciación hepatocitaria que mide menos de 2 cm de diámetro (3, 9, 10). El término **muy precoz (*very early*)** se refiere a aquellos menores de 1 cm de diámetro (11). Histológicamente los

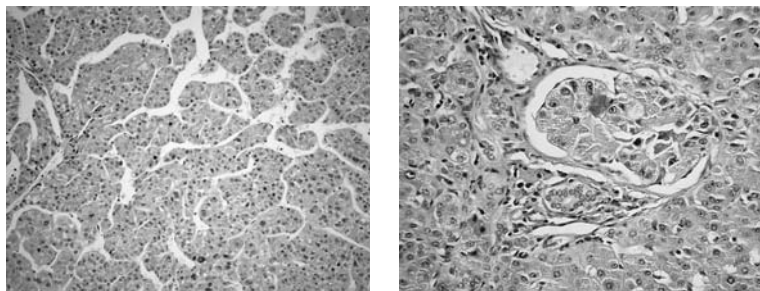


Figura 1. Carcinoma hepatocelular sobre hígado no cirrótico.

tumores pequeños o precoces muestran características morfológicas (densidad celular aumentada, trabeculación doble o triple, acini, eosinofilia o basofilia aumentadas) de muy buena diferenciación indicativas de su estadio inicial. Se encuentran bien en las US realizadas durante estudios de cribado en enfermos con hepatopatía crónica y diagnosticados por microbiopsia o PAAF o bien al ser estudiados en las piezas de hepatectomía. El término *in situ*, empleado por autores japoneses (12) es confuso para un tejido como el hepático cuyos hepatocitos normales no residen sobre una membrana basal. Ante esta ausencia anatómica de membrana basal alternativamente proponen llamar *in situ* a aquellas proliferaciones hepatocitarias malignas de muy pequeño tamaño que no muestran destrucción de la trama reticulínica preexistente. Este dato microscópico es muy subjetivo y muy dependiente de la calidad de la tinción histológica (impregnaciones argénticas). Estas lesiones en Occidente posiblemente son clasificadas como nódulos displásicos de alto grado (12).

**Carcinoma hepatocelular. Grados:** Se utiliza la gradación de la OMS (13) equivalente a la de Edmonson y Steiner (14):

- Bien diferenciado: el grado I de Edmonson es el observado en el CHC pequeño o precoz.
- Moderadamente diferenciado.
- Pobremente diferenciado.
- Indiferenciado.

**Carcinoma hepatocelular multifocal (multicéntrico):** para considerar los nódulos de CHC de carácter multicéntrico han de cumplir alguno de los siguientes 3 criterios: 1. Múltiples nódulos de CHC pequeño o CHC convencional coincidente con nódulos de CHC pequeño; 2. Áreas de CHC bien diferenciado en las periferias de los varios nódulos neoplásicos presentes o 3. Nódulos de CHC de diferentes histologías (13). La situación mas frecuente es cuando existe más de un nódulo de carcinoma hepatocelular, pequeño o precoz o bien diferenciado en el mismo hígado. La multicentricidad puede ser sincrónica o metacrónica y se asocia con mayor tasa de recidiva.

## Carcinoma hepatocelular. Subtipos:

### *Subtipos macroscópicos:*

- Nodular: único o múltiples nódulos bien delimitados.
- Masivo: tumor grande, de límites irregulares que ocupa casi completamente uno de los lóbulos hepáticos.
- Difuso: nódulos tumorales pequeños difusamente extendidos por un lóbulo o por todo el hígado. Su gran extensión y su carácter micronodular bastante regular pueden infradiagnosticarlo como cirrosis especialmente en US.
- Pedunculado: la mayor parte del tumor crece extrahepático con variable definición de un real pedículo. Infrecuente.

### *Subtipos anatomoclínicos*

Además del nominado como pequeño o precoz, para los CHC avanzados se reconocen algunos tipos microscópicos con características clínicas, epidemiológicas o pronósticas peculiares y diferentes de las del CHC convencional o clásico:

- Fibrolamelar (pacientes jóvenes, no asociado a cirrosis y relativo mejor pronóstico, diagnóstico diferencial macroscópico con hiperplasia nodular focal) (15).
- Ictérico (con invasión de grandes ductos biliares) (16).
- Hepatocolangiocarcinoma (es suficiente la demostración inmunohistoquímica de canalículos positivos con pCEA combinada con positividad de Hep Par para asegurar la presencia de componente hepatocitario neoplásico y la demostración de mucina neutra con PAS-díastasa para la de componente colangiocarcinomatoso) (17-19).
- Esclerosante o esirro (frecuentemente asociado a hipercalcemia, puede estar en relación con tratamiento quimio o radioterápico previo, diagnóstico diferencial macroscópico con colangiocarcinoma) (20).
- CHC con infiltración linfocitaria (mejor pronóstico) (21).
- Sarcomatoso (células tumorales fusiformes y anaplásicas, diagnóstico diferencial con sarcomas, puede estar en relación con tratamiento quimio o radioterápico previo) (22).



- De células claras (células “acuosas” con abundante glucógeno y microesteatosis, menor proporción de predominio masculino, mejor pronóstico) (23).
- Indiferenciado (peor pronóstico) (13).

#### *Subtipos microscópicos*

Son de interés para el reconocimiento histológico (no utilizar como “tipos”, en el diagnóstico anatomopatológico final):

- Por su arquitectura pueden ser: trabecular; acinar; sólido (compacto) y esirro.
- Por su citología: hepatocito-similar (clásico o convencional), células pleomórficas, cambio graso, con glóbulos intracitoplásmicos (24), con cuerpos pálidos (*pale bodies*), con hepatocitos esmerilados y los subtipos microscópicos con interés clinicopatológico arriba citados (indiferenciado, sarcomatoso, con infiltración linfocitaria y de células claras).

**Cirrosis:** proceso *difuso* caracterizado por fibrosis y por la transformación de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anormales (25).

**Displasia hepatocelular:** subpoblación de células hepatocitarias que muestra características histológicas de crecimiento anormal causado por una presumible alteración genética. Es considerada una lesión precancerosa. Las características histológicas son: variaciones citoplásmicas o nucleares y *cúmulo topográfico* de tales variaciones que permitan reconocer subpoblaciones celulares (8) y monoclonalidad. Por monoclonalidad se entiende que toda o parte de la población de sus hepatocitos presenta rasgos (fenotipo) distintos de la población fuera del foco o nódulo. Si el cúmulo de células displásicas es menor de 1 mm y no es expansivo se denomina “**foco displásico**” (8) y si es mayor y nodular debe denominarse “**nódulo displásico**” (26). Se ha recomendado remplazar el término “displasia” por cambio de células grandes, cambio de células pequeñas y cambio de células claras dado que posiblemente no en todos estos tipos de displasia existe alteración genética celular premaligna. Especialmente el cambio de células grandes puede tratarse de poliploidía en una hiper-madurez celular.

### Displasia hepatocelular. Tipos:

- De células grandes (displasia de Anthony) (27, 28): hepatocitos muy grandes (2-3 veces) en cúmulo topográfico, con núcleos irregulares, grandes e hiper cromáticos, con nucleolo prominente y ocasional multinucleación, pero sin un aumento de la relación nucleocitoplasmática. Hay autores que no la consideran un cambio premaligno (29, 30).
- De células pequeñas (15): hepatocitos pequeños en cúmulo topográfico celularmente denso, con poco citoplasma, relación citoplasmática aumentada, núcleo hiper cromático de leve pleomorfismo. Acuerdo en la literatura sobre su real carácter premaligno.
- De células claras (glucogenización focal): cúmulos o focos de hepatocitos claros similares a los encontrados en la hepatocarcinogénesis experimental (31). Permanece una controversia sobre su significado y si debe considerarse un cambio displásico.

**Esteatosis focal:** suele tratarse de un área tisular en forma de cuña subcapsular con bordes geográficos pero también puede ser uno o varios focos discretos intrahepáticos. Microscópicamente el tejido hepático conserva su arquitectura, se observan tractos portales y venas centrales pero los hepatocitos son esteatósicos con macrovacuolas y no muestran atipias. Radiográficamente simulan metástasis e histológica o citológicamente pueden sugerir que la muestra no es representativa más que de un hígado esteatósico pero no de la lesión. Es recomendable examinar con atención los núcleos y buscar atipias para excluir adenoma o carcinoma hepatocelulares con cambio graso.

**Hepatoblastoma:** tumor infantil maligno con dos variantes, tipo epitelial puro que debe incluir células hepáticas maduras (fetales) y embrionarias, y tipo mixto epitelio-mesenquimal que junto, con epitelio hepatocelular o de otros tipos, muestra elementos mesenquimales de variada diferenciación (osteoide, músculo, neuroepitelio) (24). Puede ocurrir en adultos (32). Esta malignidad no es objetivo de este protocolo.

**Hiperplasia adenomatosa e hiperplasia adenomatosa atípica:** sinónimos de nódulos displásicos de bajo y alto grado respectivamente. Empleados por la literatura japonesa.

**Hiperplasia nodular focal (HNF):** un nódulo compuesto de hepatocitos benignos que se presenta en un hígado que es histológicamente normal o casi normal. La lesión es perfundida por grandes arterias anormales acompañadas de un estroma fibroso abundante central (cicatriz estrellada) que contiene ductos biliares. El tipo sólido es el más frecuente y el tipo telangiectático simula macroscópicamente hemangioma o peliosis (3).

**Hiperplasia nodular focal múltiple:** es un síndrome para nombrar la suma de al menos dos hiperplasias nodulares focales y de una de las siguientes lesiones: hemangioma hepático, defectos estructurales arteriales ("displasia" arterial), malformaciones vasculares del SNC, meningioma y astrocitoma (3, 33).

**Hiperplasia nodular regenerativa difusa:** transformación micronodular difusa del parénquima hepático en la que los nódulos regenerativos no están circundados por septos fibrosos (34). No es una lesión tumoral sino adaptativa.

**Lesión *borderline*:** sinónimo de nódulo displásico de alto grado (7, 8).

**Lesión ocupante de espacio (LOE):** nominación para nódulo o nódulos situados en el parénquima hepático y visualizados por alguna técnica de imagen (ecografía, tomografía computerizada, resonancia magnética, arteriografía, etc.) antes de su tipificación histológica. Su síndrome bioquímico suele ser una colestasis disociada.

**Macronódulo:** nódulo macrorregenerativo o multiacinar (con más de un tracto portal) situado en un hígado cirrótico (o en hígado con enfermedad severa de venas portales, venas hepáticas o sinusoides) que es claramente más grande que la mayoría de los nódulos cirróticos circundantes, generalmente de al menos 0,5 cm de diámetro pero puede ser hasta de 5 cm o más. El color y la textura es generalmente similar a la del hígado circundante. Histológicamente sus hepatocitos no muestran atipia (3), ni rasgos de monoclonalidad. Se admite que algunos pueden mostrar cambio de células grandes (displasia de Anthony) (35).

**Nódulo displásico** (sinónimo de lesión *borderline*) (3, 6, 8, 35, 36): lesión nodular de al menos 1 mm de diámetro con hepatocitos displásicos. Este término debe ser utilizado si hay *características de proceso neoplásico* pero no son suficientes para completar los criterios de malignidad. Macroscópicamente son nódulos hepatocelulares distintos (por su color; textura y/o tamaño) del parénquima cirrótico circundante. Microscópicamente sus hepatocitos muestran monoclonalidad expresada por rasgos (fenotipo) morfológicos distintos de los de la población celular de fuera del nódulo. De acuerdo con su grado de displasia se clasifican en bajo o alto grado (anexo 1).

- **Nódulo displásico de bajo grado** (3, 8, 35) (sinónimo de hiperplasia adenomatosa) (8, 26): lesión nodular (hipovascular en angiografía y TAC) que microscópicamente muestra densidad celular moderadamente aumentada respecto de los nódulos regenerativos circundantes, con rasgos celulares distintos de la población celular de fuera del nódulo, manifestados por intensidad de tinción basófila o eosinófila aumentada y ya suele haber capilarización parcial de los sinusoides, expresada por positividad CD34 de sus endotelios. Los hepatocitos se disponen en trabéculas de grosor de una o más células y muestran mínima atipia con leve aumento de la relación núcleo-citoplasmática. Separar macronódulo de nódulo displásico de bajo grado es problemático.
- **Nódulo displásico de alto grado** (3, 6, 7, 35) (sinónimo de hiperplasia adenomatosa atípica) (7): lesión nodular (en su mayoría también hipovascular en angiografía y TAC) cuya densidad celular es dos o tres veces la de los nódulos regenerativos circundantes, con trabéculas multicelulares dispuestas irregularmente pero cuya atipia citológica (displasia de células pequeñas) y arquitectural (puede mostrar acini, focos escirros, nódulos en nódulo, trabéculas gruesas) y la capilarización parcial de sus sinusoides no son rasgos suficientes para un diagnóstico de carcinoma hepatocelular bien diferenciado. Puede mostrar variable grado de cambio grasoso. Separar carcinoma hepatocelular bien diferenciado de nódulo displásico de alto grado es problemático y sólo la ausencia de invasión estromal (invasión de hepatocitos tumorales en los tractos portales) (37) es el único rasgo diferencial seguro.

**Transformación nodular parcial:** término de uso no recomendado (3) utilizado para nominar una macronodulación limitada al parénquima perihiliar y en torno a los grandes tractos portales intrahepáticos, con conservación de una banda más o menos gruesa del parénquima periférico (38, 39). Generalmente se asocia con obstrucciones de grandes vasos venosos portales o arteriales intrahepáticos (39, 40).

**Transformación nodular no cirrótica:** nódulos hepatocelulares de tamaños variables y con distribución variable por el parénquima hepático que se observan en los síndromes de hipertensión portal idiopática o de hipertensión portal no cirrótica (40). Sus características son similares a las de los macronódulos multiacinares pero sin delimitación por septo fibroso circundante. En estos síndromes el grado de fibrosis en el parénquima no nodular es variable pero generalmente escaso (Fig. 1).

### **3.3. PROCEDIMIENTOS POSIBLES DE OBTENCIÓN DE MATERIAL TISULAR PARA ESTUDIO CITO HISTOLÓGICO**

En la literatura existe una falta de precisión al exponer el tipo de método utilizado para obtener el material biológico que permita el diagnóstico citohistológico de las lesiones ocupantes de espacio en hígado. El estudio citológico suele tratarse de una punción aspiración con aguja fina (PAAF) que consigue una extensión de material celular o bien de una biopsia con aguja de Menghini cuyo calibre puede ser variable y que cuando se acerca al de una aguja fina de punción-aspiración ha recibido el nombre de microbiopsia o biopsia con aguja fina (BAF). En las biopsias se consigue tejido que es procesado por la habitual técnica histológica y que generalmente permite evaluar arquitectura tisular además de caracteres citológicos.

En nuestro hospital se puede recurrir para el estudio citohistológico a:

1. Citología por Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) de 0,6 mm, procedimiento realizado por el Servicio de Radiología y/o
2. histología por:
  - Microbiopsia con Aguja Fina (BAF) de Menghini de 0,8-1,2 mm o
  - Biopsia con Agujas de Menghini habituales de 1,6 mm o 1,8 mm.

Procedimientos realizados por el Servicio de Medicina de Aparato Digestivo y por el de Radiología.

#### **Elección del procedimiento:**

Se ha comparado en la literatura la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de ambos procedimientos. La mayor precisión diagnóstica (91%) se obtiene realizando ambas, PAAF y microbiopsia. La precisión diagnóstica es menor (48%) con PAAF sólo que con microbiopsia sólo (67%) (41).

#### **Objetivos:**

1. Determinar por uno o más de los anteriores procedimientos:
  - a) Que se ha obtenido material tisular de la LOE.
  - b) Que es hepatocelular o no hepatocelular (si no es hepatocelular: salida de este protocolo).
  - c) Que es maligna o benigna.
2. Determinar si existe cirrosis: en el caso de que este dato no sea concluyente por las exploraciones pertinentes previas, mediante biopsia hepática adicional en parénquima distante de la LOE.

#### **Indicaciones de citohistología:**

En las situaciones que señalan los algoritmos I y II del capítulo 2 Clínica y diagnóstico (págs. 17 y 18):

- LOEs en situación de No-cirrosis: a) en lesión hepática sólida sin criterios de hemangioma, de naturaleza indeterminada o sospechosa en TAC multifásico y con AFP < 200 ng/ml; b) en LOE que no cumple criterios de hiperplasia nodular focal con TAC multifásico y RM (algoritmo I).
- LOE en situación de cirrosis: a) en lesiones mayores de 2 cm cuando una técnica dinámica de imagen objetiva un patrón vascular atípico de CHC y b) en lesiones entre 1 y 2 cm cuando dos técnicas dinámicas de imagen no muestran un patrón vascular típico de CHC (algoritmo II).

Los nódulos menores de 1 cm requieren seguimiento por US pero no biopsia. Si el nódulo es mayor de 2 cm y tiene características típicas de CHC en técnicas de imagen la biopsia o punción no es necesaria para el diagnóstico de CHC ya que el valor predictivo positivo de la radiología supera el 95%. Si las características de imagen en este tamaño son sospechosas puede requerirse segunda técnica de imagen y estudio citohistológico de confirmación (42, 43). Se trata de disminuir el riesgo descrito en la literatura (44-46) de realizar un sembrado de células neoplásicas en el trayecto de la aguja.

### 3.4. MANEJO DEL MATERIAL TISULAR

**Especímenes de PAAF:** Tras desinfección local de la piel e inserción de la aguja en el/los nódulo/s a considerar, se emplea un tirador CAMECO para sujeción de la jeringa, efectuar vacío y obtener el material adecuado. Este se extiende sobre un portaobjetos y se hace una extensión directa, dejando que el tejido se seque al aire o introduciéndolo de inmediato en alcohol de 96°; también se puede expeler todo el material en medio fijador líquido (*Thin-Prep*) si la punción fuera muy hemática; los medios líquidos permiten alícuotas para obtener más cantidad de material y hacer los estudios especiales pertinentes.

**Biopsias de aguja habituales** (Menghini 1,6 ó 1,8 mm): Manejo habitual. Cortar el cilindro en segmentos de 2 cm si es muy largo. Hacer HE y tinciones específicas de tejido hepático: reticulina, Masson, Pas-díastasa y Perls (Shikata y rodánina opcionales).

**Microbiopsias** (Menghini 0,8 ó 1,2): Recibir de inmediato, colocar el cilindro tisular en "férula" de cartón (para enderezar el cilindro en un plano que permita enfrentar paralelamente todo el tejido a la cuchilla del microtomo y obtener cortes que no lo fragmenten) y envolver en papel. Hacer 15 cortes sin teñir en portas silanizados (posible necesidad de inmunohistoquímica) y un corte teñido con HE. Decidir tinciones histológicas e inmunohistoquímicas después de ver un corte teñido con HE.

**Piezas de hepatectomía parcial** (hepatectomías regladas, mono, bi, tri-segmentectomías, resecciones atípicas o subsegmentectomías): Suelen ofrecer extensas superficies de corte quirúrgico que hacen impracticable

un estudio exhaustivo de bordes. Conviene seleccionar el muestreo de los mismos después de haberlos teñido con tinta china. Selección recomendable: a) cortes de borde/s quirúrgico/s más cercano/s al tumor resecado; b) tomar muestras de cortes seriados de la/s zona/s más hiliar/es que incluyan el reconocible septo portal más grande de la segmentectomía o de la lobectomía y c) cortes de todos los septos portales grandes que se identifiquen en la superficies de sección quirúrgica. Técnica histológica habitual con tinciones de tejido hepático en la muestra tisular con transición tumor-no tumor.

**Hígados nativos de trasplante y de autopsia.** Identificar si existe TIPS (*shunt* portosistémico intrahepático transyugular), canularlo, abrirlo y comprobar su permeabilidad y después retirar su malla con precaución, dado lo punzante de sus hilos metálicos. Tallar:

- a) El corte “maestro”: horizontal desde la desembocadura de las venas suprahepáticas hasta la inserción del ligamento redondo, en el borde hepático anterior; que generalmente expone a la inspección la primera bifurcación de vena porta.
- b) Obtener un prisma con cuatro cortes verticales al corte “maestro” que incluya la primera bifurcación de la *porta hepatis* en el hilio. Seriar este prisma con cortes verticales paralelos de 2-3 mm de espesor de derecha a izquierda y tomar muestras (identificación en ellos de arteria, vena porta, ductos hepáticos y ganglios hiliares).
- c) Muestreo de venas suprahepáticas.
- d) Muestreo parenquimatoso de los lóbulos, de las lesiones neoplásicas, de los sospechados nódulos displásicos (distintos de los nódulos de su entorno) y de los macronódulos si los hubiera. Muestreo de pared de vesícula biliar. Técnica histológica habitual de tejido hepático en cortes con transición tumor-no tumor.

### 3.5. TÉCNICAS CITOISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS

Las *tinciones* electivas para estudios citológicos son la de Giemsa, variante rápida (QCA), en los frotis secados al aire que permite en tres minutos una evaluación inmediata del material para confirmar si es valorable, representativo y concluyente. También se realiza, en las fijadas en



alcohol, la técnica de Papanicolau que permite, además de hacer el diagnóstico, emplear otras técnicas de tinción especiales e incluso inmunohistoquímicas para inmunomarcarje específico.

Las *tinciones* electivas son las habituales para biopsias de tejido hepático: hematoxilina-eosina, impregnación argéntica para reticulina, tricrómico, Pas-díastasa y Perls para pigmento férrico. Especial relevancia tiene la tinción de reticulina cuya escasez en lesiones hepatocelulares malignas es un indicio de su comportamiento.

Los criterios morfológicos para el diagnóstico histológico de biopsias y microbiopsias de las lesiones hepatocelulares benignas o malignas se exponen en la selección de definiciones y criterios diagnósticos. Los criterios útiles para el citodiagnóstico de extensiones de PAFF se exponen en la tabla I, tomada de Wee A (47) levemente modificada (48, 49).

**Tabla I**  
**Características citológicas de CHC**

Aspecto granular de la extensión a ojo desnudo
Hiper celularidad
Apariencia hepatocitaria
Cohesividad epitelial
Trabéculas (grosor de más de dos células)
Capilarización sinusoidal (células endoteliales periféricas)*
Pseudoacini
Relación núcleo-citoplasmática aumentada
Núcleos desnudos atípicos
Células gigantes tumorales
Bilis
Vacuolas citoplasmáticas (grasa, glucógeno)
Inclusiones citoplasmáticas (hialina)
Inclusiones intranucleares
Vasos anormales (arterias sueltas)
Necrosis
Células inflamatorias
Ausencia de epitelio de tipo biliar

\* La endotelización periférica, neta y clara, de los grupos de hepatocitos neoplásicos, es bastante específica del CHC en el material de PAAF. Su ausencia hace menos predictivo el diagnóstico.

### 3. Diagnóstico anatomopatológico

Las técnicas inmunohistoquímicas comprenden un amplio panel de anticuerpos que pueden ayudar al diagnóstico histopatológico de origen tumoral en caso de patrón histológico mal o no diferenciado (ej. antihepatocito Hep Par I), si bien no existen marcadores inmunohistoquímicos que confirmen una malignidad sospechada por la lectura de las otras técnicas histológicas.

El panel de anticuerpos recomendado (47) incluye alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario policlonal (pCEA), CD10, Hep Par I, citoqueratinas (CK7, 8, 18, 19 y 20, CAM 5.2, AE1/AE3) y CD34. Pueden utilizarse índices de proliferación celular (PCNA, Ki67) y marcadores endoteliales (CD34, CD31, Factor 8, Ulex Europeus). El porcentaje de positivities de cada anticuerpo se ofrece en la tabla II; pCEA, CD34 y AFP son especialmente recomendables.

**Tabla II**  
**Resultado de inmunotinción en CHC**

Anticuerpo	Positividad (%)	Rango (%)
Alfafetoproteína	50	20-75
pCEA	70	60-95
CD10	68	-
Hep Par I	80-100	40-100
CAM 5.2	>90	90-95
AE1/AE3	20	5-33
CK8	>95	95-100
CK18	>95	95-100
CK7	15	0-25
CK19	10	0-20
CK20	20	10-30
CD34	>80	-
Alfa-I-antitripsina	50	10-80
Vimentina	5	0-10
PCNA	>15	-
Ki67	30	15-50
p53	35	19-59

En el momento actual las técnicas moleculares no permiten establecer el diagnóstico entre lesiones premalignas y malignas.

### **3.6. GUÍA PARA LA INTERPRETACIÓN HISTOLÓGICA DE MICROBIOPSIAS (0,8-1,2 MM) Y BIOPSIAS (1,6-1,8 MM) DE AGUJA DE LAS LOES HEPÁTICAS SOSPECHOSAS DE NEOPLASIA HEPATOCELULAR**

**Información clínica necesaria:** La LOE se presenta en un hígado cirrótico o en un hígado no cirrótico (si este dato se desconoce y la LOE es hepatocelular, es recomendable la biopsia del parénquima extranódulo). Además de conocer el perfil bioquímico de la función hepática es necesario saber la tasa de AFP. Los informes de las técnicas de imagen (US, TAC multifásico, RM) deben ser consultados por el patólogo como un sustituto del estudio macroscópico a la hora de interpretar una biopsia o una PAAF de lesión ocupante de espacio en hígado. Una metodología similar a la que se realiza en la patología tumoral ósea, con la interpretación conjunta por radiólogo y patólogo, es oportuna en la patología tumoral hepática y se llevará a cabo en las reuniones asistenciales habituales de la Subcomisión de Tumores Digestivos.

**I. ¿El tejido observado puede corresponder a una LOE?** (Valoración de la idoneidad de la muestra. ¿Se ha muestreado la LOE?):

- **SÍ:** cuando se identifica:
  - Una *lesión no hepatocelular* (benigna o maligna) (salida de este protocolo).
  - Una *lesión hepatocelular*:
    - Un *carcinoma hepatocelular*.
    - Un *adenoma hepatocelular* (no posible en cirrosis).
    - Una *hiperplasia nodular focal* (no posible en cirrosis).
    - Un *nódulo hepatocelular*:
      - *Macronódulo* hepatocelular benigno.
      - *Nódulo de una transformación nodular no cirrótica*.
      - *Nódulo displásico* de alto o de bajo grado.
  - Cualquier otro de los posibles diagnósticos referidos en el apartado: Selección de definiciones y criterios diagnósticos lesiones hepatocelulares.

- **NO** (recomendar nueva microbiopsia): cuando se identifica que:
  - Todo el tejido hepático remitido es *sano*.
  - Todo el tejido hepático remitido es *cirrosis micronodular*.

**2. Si la LOE es una lesión hepatocitaria:**

Si es sobre no-cirrosis debe tratarse de:

- Un *carcinoma hepatocelular*.
- Un *adenoma hepatocelular*.
- Una *hiperplasia nodular focal*.
- Un nódulo de transformación nodular no cirrótica en un síndrome de hipertensión portal idiopática.
- Cualquier otra de las lesiones que se presentan sobre hígado no cirrótico y referida en el apartado: Selección de definiciones y criterios diagnósticos lesiones hepatocelulares.

Si es sobre cirrosis (anexo I) debe tratarse (considerar que en el trasfondo de una cirrosis no se observan metástasis mas que excepcionalmente) (50) de:

- Un *macronódulo hepatocelular benigno*.
- Un *nódulo displásico* de bajo o de alto grado.
- Un *carcinoma hepatocelular*.

Si no es un claro carcinoma hepatocelular la situación es la de mayor dificultad porque no podrá determinarse si la biopsia es representativa de todo el nódulo:

- a) Siendo benigna ¿la benignidad histológica es de todo el nódulo?
- b) Siendo atípica ¿la displasia objetivada es la máxima atipia del mismo?

- 3. En esta última situación diagnóstica** la decisión se plantea entre resección quirúrgica o seguimiento ecográfico periódico (trimestral-semestral) para objetivar variaciones de tamaño o de ecogenidad en la lesión e indicar posterior repetición de estudio citohistológico.

### 3.7. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

La estratificación de pacientes por grupos tiene interés pronóstico y el estadio tumoral condiciona el tipo de terapéutica a aplicar. Los datos obtenidos del estudio histopatológico que tienen interés pronóstico son el tipo histológico de la neoplasia hepatocelular, el grado de diferencia-

ción (ver selección de definiciones y anexo 2), los datos de topografía, tamaño y extensión objetivados en el estudio macroscópico y los de invasión vascular derivados del estudio microscópico.

En el capítulo de este protocolo correspondiente a estadificación se comenta que la extensión tumoral es un modelo pronóstico unidimensional que no contempla el estado de la reserva funcional hepática por lo que no es tan útil como otras estadificaciones. Por ello la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer TNM* (51) no es la definitiva para nuestros pacientes sino la de Barcelona *Clinic Liver Cancer* (BCLC) (52). No obstante las normas de calidad del Departamento de Anatomía Patológica exigen que el TNM patológico conste en todos los informes histopatológicos de piezas de resección quirúrgica de tumores malignos, cualquiera que sea su topografía, por lo que se seguirá manteniendo expreso en los diagnósticos anatomopatológicos de las piezas con CHC remitidas a este laboratorio (anexo 3).

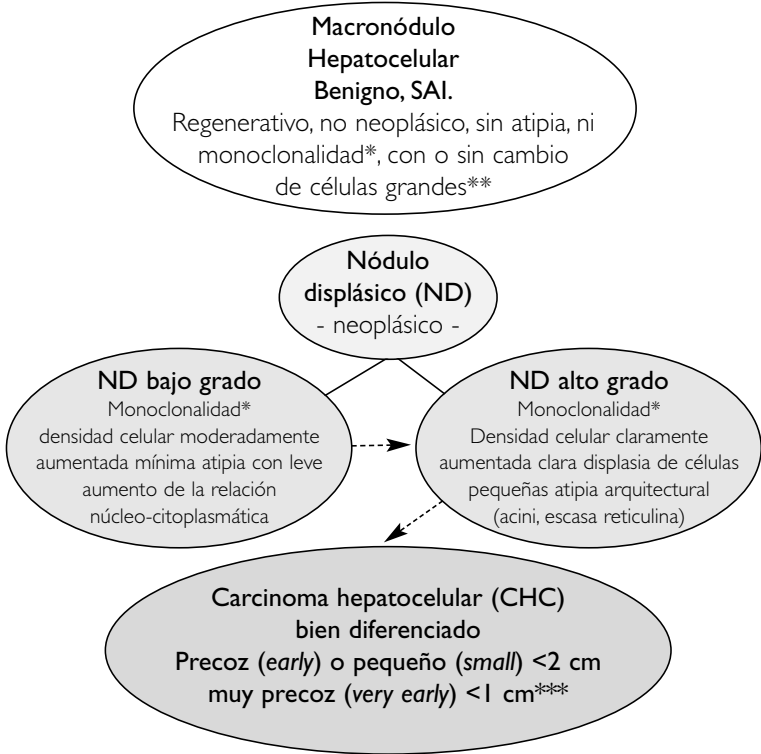
Con el fin de ofrecer los datos necesarios derivados del estudio histopatológico que son útiles para la estadificación BCLC se hace preceptivo que en los informes de las piezas de resección, además de los datos obligatorios exigibles por las citadas normas de calidad, conste:

- Tipo histológico del CHC.
- Grado de diferenciación.
- Localización: lóbulo izquierdo, derecho, ambos. Multicentricidad si la hubiera (ver criterios en la selección de definiciones).
- Extensión:
  - Número de nódulos tumorales: solitario, paucifocal ( $\leq 3$  nódulos), multifocal ( $> 3$  nódulos) o masivo o difuso.
  - Ganglios positivos/total ganglios estudiados.
  - Metástasis extraganglionares.
- Invasión vascular:
- Trombosis y/o invasión tumoral de mayor rama de vena porta estudiada y de venas suprahepáticas.

## Anexo 1

### Nódulos sospechosos en cirrosis

Nódulos hepatocelulares que son distintos del parénquima circundante (por tamaño, por textura, por color, por rebosamiento al corte). El diagnóstico de CHC es sólo microscópico



\* Por monoclonalidad se entiende que toda o parte de la población de sus hepatocitos presenta rasgos (fenotipo) distintos de la población fuera del nódulo.

\*\* La llamada displasia de Anthony (cambio de células grandes) es considerada hoy como un cambio reactivo más que como una lesión preneoplásica en sí misma. No obstante su significado pronóstico para el paciente puede ser de valor ya que se asocia con mayor riesgo de transformación maligna en otra zona del hígado que la alberga.

\*\*\* CHC *in situ* (sin destrucción de la trama reticulínica) se ha empleado como un subtipo de CHC pequeño.

Mayor malignidad →  
Menor diferenciación →

## Anexo 2

### Clasificación histológica de la OMS de los tumores hepáticos epiteliales y codificaciones SNOMED (T56000) (17)

#### Benignos

- |                                                |        |
|------------------------------------------------|--------|
| • Adenoma hepatocelular                        | M81700 |
| • Hiperplasia nodular focal                    | M81600 |
| • Adenoma intrahepático de ductos biliares     | M81600 |
| • Cistadenoma intrahepático de ductos biliares | M81610 |
| • Papilomatosis biliar                         | M82640 |

#### Malignos

- |                                                        |        |
|--------------------------------------------------------|--------|
| • Carcinoma hepatocelular                              | M81703 |
| • Colangiocarcinoma intrahepático                      | M81603 |
| • Cistadenoacarcinoma intrahepático de ductos biliares | M81613 |
| • Hepatocolangiocarcinoma                              | M81803 |
| • Hepatoblastoma                                       | M89703 |
| • Carcinoma indiferenciado                             | M80203 |

#### Alteraciones epiteliales

- |                                                        |         |
|--------------------------------------------------------|---------|
| • Displasia hepatocitaria:                             | M74000* |
| - de células grandes                                   |         |
| - de células pequeñas                                  |         |
| • Nódulo displásico (hiperplasia adenomatosa):         | M81702* |
| - de bajo grado                                        |         |
| - de alto grado (hiperplasia adenomatosa atípica)      |         |
| • Alteraciones de los ductos biliares:                 |         |
| - Hiperplasia                                          |         |
| - Displasia del epitelio biliar                        |         |
| - Carcinoma intraepitelial (carcinoma <i>in situ</i> ) | M85002  |

\* No ofrecidos por la OMS. Decididos provisionalmente para uso interno hospitalario.

---

### Anexo 3

---

#### Clasificación TNM de los tumores malignos hepáticos (ICD-O C22) (51)

---

##### T-Tumor primario

- Tx** El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0** No evidencia de tumor primario.
- T1** Tumor solitario sin invasión vascular.
- T2** Tumor solitario sin invasión vascular o tumores múltiples, pero ninguno mayor de 5 cm.
- T3** Tumores múltiples con más de 5 cm de diámetro o tumor invadiendo una de las ramas grandes de vena porta o de vena/s hepática/s.
- T4** Tumor con invasión directa de órganos adyacentes que no sea la vesícula biliar o tumor con perforación del peritoneo visceral.

**N-Ganglios regionales** (hiliares, hepáticos —en torno de la arteria hepática— y los de vena cava (en torno a la misma y por encima de la vena renal (no los subfrénicos)

- Nx** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
- N0** Ausencia de metástasis en ganglios regionales.
- N1** Metástasis en ganglios regionales.

##### M-Metástasis distantes

- Mx** Metástasis distantes no puede ser evaluadas.
- M0** No evidencia de metástasis distantes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruby SJ. Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, including intrahepatic bile ducts. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:41-45.
2. Colina F, Ibarrola C. Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular: Subprotocolo de Anatomía Patológica para un protocolo general hospitalario de carcinoma hepatocelular. Rev Esp Patol 2001;34:265-275.
3. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology 1995;22:983-993.
4. Chiche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G et al. Liver adenomatosis: Reappraisal, diagnosis, and surgical management. Eight new cases and review of the literature. Ann Surg 2000;231:74-81.
5. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, Balzano E, Nalesnik M, Madariaga J. Liver adenomatosis: Clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. Radiology 2000;216: 395-402.
6. Kondo F, Hirooka N, Wada K, Kondo Y. Morphological clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinomas. Virchows Arch A 1987;411:15-21.
7. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu T, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. Hepatology 1998;28:1241-1246.
8. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. Sem Liver Dis 1999;19:287-296.
9. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M and Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. Hepatol Res 2003;26:142-147.
10. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. Liver Int 2005 Feb;25:16-27.
11. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, Fornari F, Del Vecchio C, Blanco I, de Sio I. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. Gut 2004;53:1356-1362.
12. Kojiro M. Premalignant lesions of hepatocellular carcinoma: pathologic viewpoint. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000;7:535-41.
13. Hirohashi T, Ishak KG, Kojiro M, Wanless IR et al. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: Hamilton SR, Aalton LA (eds). World Health Organization Classification of tumours. IARC Press Lyon 2000;157-172.
14. Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 1954;7:462-503.
15. Craig JR, Peters RL, Edmonson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinct clinicopathologic features. Cancer 1980;46:372-379.
16. Huang GT, Sheu JC, Lee HS, Lai MY, Wave TH, Chen DS. Icteric type hepatocellular carcinoma: Revisited 20 years later. J Gastroenterol 1998;33:53-56.
17. Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M. A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:758-764.

### 3. Diagnóstico anatomopatológico

18. Wu PC, Fang JW, Lau VK, Lai CL, Lo CK, Lau JY. Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. *Am J Pathol* 1996;149:1167-1175.
19. Wittekind C, Fischer HP, Ponchon T. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: Hamilton SR, Aalton LA (eds). *World Health Organization Classification of tumours*. IARC Press Lyon 2000;181.
20. Omata M, Peters RL, Tatter D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcaemia. *Liver* 1981;1:33-49.
21. Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology* 1998;27:407-414.
22. Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23 (Suppl.):4-8.
23. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1996;46:503-509.
24. Anthony PP, Bannasch P. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract. En: *Pathology of the liver*. MacSween RNM (ed). Churchill Livingstone Edinburgh 1994;635-711.
25. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bull WHO* 1977;55:521-550.
26. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S177-S181.
27. Anthony PP, Vogel CL, Barker LE. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973;26:217-223.
28. Anthony PP. Precursor lesions for liver cancer in humans. *Cancer Research* 1976;36:2579-2583.
29. Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis and pathogenetic hypothesis. *Hepatology* 1997;26:1415-1422.
30. Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T et al. Morphological studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 1983;51:2197-2205.
31. Su Q, Benner A, Hofmann WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Human hepatic preneoplasia: phenotypes and proliferation kinetic of foci and nodules of altered hepatocytes and their relationship to liver cell dysplasia. *Virchows Arch* 1997;431:391-406.
32. Altmann HW. Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Histological observations and general considerations. *Path Res Pract* 1992;188:16-26.
33. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, Chiasson D. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-462.
34. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-797.
35. Hytioglou P, Theise ND. Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. *Sem Diag Pathol* 1998;15:285-299.

36. Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1113-1123.
37. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liv Dis* 2005;25:133-42.
38. Sherlock S, Feldman CA, Scheuer PJ. Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med* 1966;40:195-203.
39. Nakanuma Y. Non-neoplastic nodular lesions in the liver: *Pathology International* 1995;45:703-714.
40. Nakanuma Y, Hosoi M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi A, Nonomura A, Kurumaya H, Harada A, Obata H. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996;28:195-204.
41. Borzio M, Borzio F, Macchi R, Croce AM, Bruno S, Ferrari A, Servida R. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:117-121.
42. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
43. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-209.
44. Schotman SN, de Man RA, Stoker J, Zondervan PE, Ijzerman JNM. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy. *Gut* 1999;45:626-627.
45. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary?. *Liver Transpl* 2000;6:67-72.
46. Souto E, Gores GJ. When should a liver mass suspected of being a hepatocellular carcinoma be biopsied?. *Liver Transpl* 2000;6:73-75.
47. Wee A. Distinction between well-differentiated hepatocellular carcinoma and benign hepatocellular nodular lesions using fine-needle aspiration biopsy. *Molecular genetics: Liver and pancreatic carcinomas. Handbook of Immunocytochemistry and in situ hybridization of human carcinomas. Vol 3. Elsevier Inc. London* 2005;247-259.
48. Lundquist A. Fine needle aspiration biopsy of the liver: Applications in clinical diagnosis and investigation. *Acta Med Scand Suppl* 1971;520(4):1-28.
49. Das DK. Cytodiagnosis of hepatocellular carcinoma in fine needle aspirates of the liver: its differentiation from reactive hepatocytes and metastatic adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 1999;21(6):370-77.
50. Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, Okuda Y, Takada H, Hioki K. Absence of colorectal cancer metastatic to the cirrhotic liver. *Am J Surg* 1992;164:176-177.
51. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours: Liver (ICD-O C22). En: Sobin LH, Wittekind CH, editores. 6.a ed. Wiley-Liss. New York 2002; 81-83.
52. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.

## 4. ESTADIFICACIÓN Y PREDICIÓN PRONÓSTICA

### 4.1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) asienta hasta en el 80% de los casos sobre hígados afectados de hepatopatía crónica o cirrosis en distintos estadios de descompensación. Esta circunstancia determina que, a diferencia de otras neoplasias de órgano sólido, la historia natural del CHC se vea condicionada no sólo por la extensión tumoral, sino también, y de forma determinante, por el grado de insuficiencia hepatocelular en el momento de su diagnóstico (1). Igualmente, la coexistencia de ambos factores (CHC y cirrosis subyacente) influye sobre la aplicabilidad clínica y eficacia de las distintas opciones terapéuticas disponibles para la enfermedad.

La Conferencia de Consenso de Barcelona sobre diagnóstico y tratamiento del CHC, organizada en Septiembre del año 2000 por la *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, estableció que el desarrollo de un modelo pronóstico ideal debería tener en consideración cuatro aspectos distintos: estadio tumoral, reserva funcional hepática, estado clínico del paciente y tratamiento aplicado (2). Los modelos pronósticos unidimensionales, que sólo incorporan una de estas variables, bien sea la función hepatocelular (*Child-Pugh, Model for End-stage Liver Disease [MELD]*), la extensión tumoral (clasificación de la *American Joint Committee on Cancer [AJCC]-TNM*), o la situación clínica del paciente (escala de Karnofsky) han demostrado una pobre capacidad predictiva. Consecuentemente, el diseño de un sistema de estadificación para el CHC capaz de asociar y relacionar de forma adecuada estos parámetros reviste desde hace décadas el máximo interés (1, 2).

### 4.2. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

En 1985, Okuda propuso el primer sistema diseñado con este propósito (3), basado en una aproximación grosera al tamaño tumoral (mayor o menor del 50% del parénquima hepático) y al grado de función hepá-

tica residual (presencia de ascitis y niveles séricos de albúmina y bilirrubina). Ampliamente empleado desde entonces, ha demostrado su máxima utilidad a la hora de estratificar a pacientes con CHC en estadio avanzado (Okuda III), diagnosticados generalmente en fase sintomática y difícilmente subsidiarios de un tratamiento potencialmente curativo. No considera diversos factores que han demostrado una notoria relevancia pronóstica, como el número de nódulos tumorales o la presencia de invasión vascular. Además, desde el diseño de este modelo viene constatándose una progresiva aplicación de programas de diagnóstico precoz para el CHC entre población de alto riesgo, con incorporación a la práctica clínica habitual de nuevas modalidades terapéuticas (quimioembolización transarterial, inyección percutánea de etanol o trasplante hepático) que han modificado en gran medida la supervivencia de la enfermedad.

Este panorama ha hecho necesario la búsqueda de nuevos modelos capaces de reflejar los progresivos avances en el pronóstico de la enfermedad. Así, en los últimos años varios grupos de Italia (4), España (5), Francia (6), Austria (7), Japón (8, 9) y China (10) han diseñado otros tantos sistemas de estadificación para el CHC, que incorporan y correlacionan distintas variables clínicas, radiológicas o analíticas (tabla I). La constante aportación de nuevos modelos a la literatura sugiere el grado de dificultad que entraña esta cuestión (11).

El sistema desarrollado por el grupo del *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) (4) a partir de una cohorte retrospectiva de 435 pacientes considera las siguientes variables: función hepática (estadio Child-Pugh), morfología y extensión tumorales, presencia de trombosis venosa portal y niveles séricos de alfa-fetoproteína ( $\alpha$ -FP). Estratifica a los pacientes en siete estadios diferentes (CLIP 0-6). De fácil aplicación en la práctica clínica, su capacidad pronóstica ha sido validada de forma prospectiva tanto por sus autores (12, 13) como por varios grupos europeos (14) y asiáticos (15, 16), estos últimos a partir de muestras de pacientes con características epidemiológicas y clínicas notablemente diferentes de las de la población de origen. Entre sus limitaciones se ha constatado que la supervivencia de los estadios intermedios (CLIP 4) no difiere sustancialmente de la de los más avanzados (CLIP 5-6), circunstancia que obliga a fusionar estos estratos en un sistema "simplificado" que impida

**Tabla I**  
**Variables pronósticas incluidas en los distintos sistemas de estadificación para el CHC**

Modelo	Estadio tumoral	$\alpha$ -fetoproteína	Función hepática	Estado clínico
Okuda (3)	Invasión mayor o menor del 50% del parénquima hepático	-	Bilirrubina Albúmina Ascitis	-
CLIP (4)	Invasión mayor o menor del 50% del parénquima hepático Trombosis venosa portal Número de nódulos	<400 ó ≥400 ng/ml	Child-Pugh	-
BCLC (5)	Metástasis Morfología Trombosis venosa portal Sistema Okuda	-	Child-Pugh Hipertensión portal Bilirrubina	PST
JIS (8)	TNM	-	Child- Pugh	-
GRETCH (6)	Trombosis venosa portal	<35 ó ≥35 $\mu$ g/l	Bilirrubina Fosfatasa alcalina	Karnofsky
VISUM-CHC (7)	Invasión mayor o menor del 50% del parénquima hepático Trombosis venosa portal Invasión ganglionar	<180 ó ≥180 $\mu$ g/l	Bilirrubina Actividad de protrombina	-
AJCC-TNM	Número de nódulos Tamaño tumoral Trombosis venosa portal Metástasis	-	Fibrosis	-
CUPI (10)	TNM	<500 ó ≥500 ng/ml	Ascitis Bilirrubina Fosfatasa alcalina	Síntomas
Tokio (9)	Número de nódulos Tamaño tumoral	-	Bilirrubina Albúmina	-

AJCC-TNM: American Joint Committee on Cancer- Tumour-Node-Metastasis; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; CUPI: Chinese University Prognostic Index; GRETCH: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire; JIS: Japan Integrated Staging; PST: performance status; VISUM-CHC: Viena Survival Model for CHC.

la pérdida de discriminación pronóstica entre los pacientes con formas terminales de CHC (17).

El modelo diseñado por Kudo y cols., el *Japan Integrated Staging system* (JIS) (8), resulta de la simple combinación de dos factores: la extensión tumoral (categorizada mediante la modificación introducida en el sistema TNM por el *Liver Cancer Study Group of Japan*) y el grado de insuficiencia hepatocelular según la clasificación de Child-Pugh; no considera por tanto el estado general del paciente. Además, únicamente ha sido validado en población japonesa (18, 19). Recientemente se ha propuesto una versión modificada de este modelo que sustituye el estadio Child-Pugh por la puntuación MELD a la hora de establecer la reserva funcional hepática, mejorando su capacidad de predicción pronóstica (20).

El grupo de Oncología Hepática del Hospital Clínic de Barcelona propuso en 1999 un modelo de estadificación para el CHC, conocido como BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (5), que surge de la síntesis de varios estudios desarrollados por los autores a partir de grupos de pacientes con características clínicas y funcionales comparables, y sometidos a similares modalidades terapéuticas. Presenta el mérito de asociar a cada uno de sus estadios unos factores pronósticos propios que permiten individualizar la estimación de su supervivencia y la opción terapéutica más adecuada (Fig. 1) (17). Incorpora varios parámetros: la situación general del paciente o *performance status* del ECOG (tabla II), la extensión tumoral (solitario o múltiple, presencia o ausencia de invasión vascular) y la función hepatocelular; estimada a partir de la cifra de bilirrubina sérica, el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y la clasificación de Child-Pugh. Establece cuatro categorías pronósticas: CHC temprano (BCLC A), intermedio (B), avanzado (C) y terminal (D) (tabla III). El estadio inicial (BCLC A), que incluye a pacientes con tumores asintomáticos y subsidiarios de tratamiento potencialmente curativo, queda dividido a su vez en cuatro subcategorías (A1-4), con arreglo al número de nódulos tumorales (único o un máximo de tres, nunca mayores de 3 cm de diámetro máximo) y a la presencia de hipertensión portal (HTP) o cifras elevadas de bilirrubina sérica. Más recientemente ha sido incorporado a este modelo un estadio de CHC "muy temprano" o carcinoma *in situ* (BCLC 0), menor de 2 cm y sin invasión vascular, en pacientes con función hepatocelular conservada y excelente situación clínica. El sistema BCLC resulta por tanto especialmen-

#### 4. Estratificación y predicción pronóstica

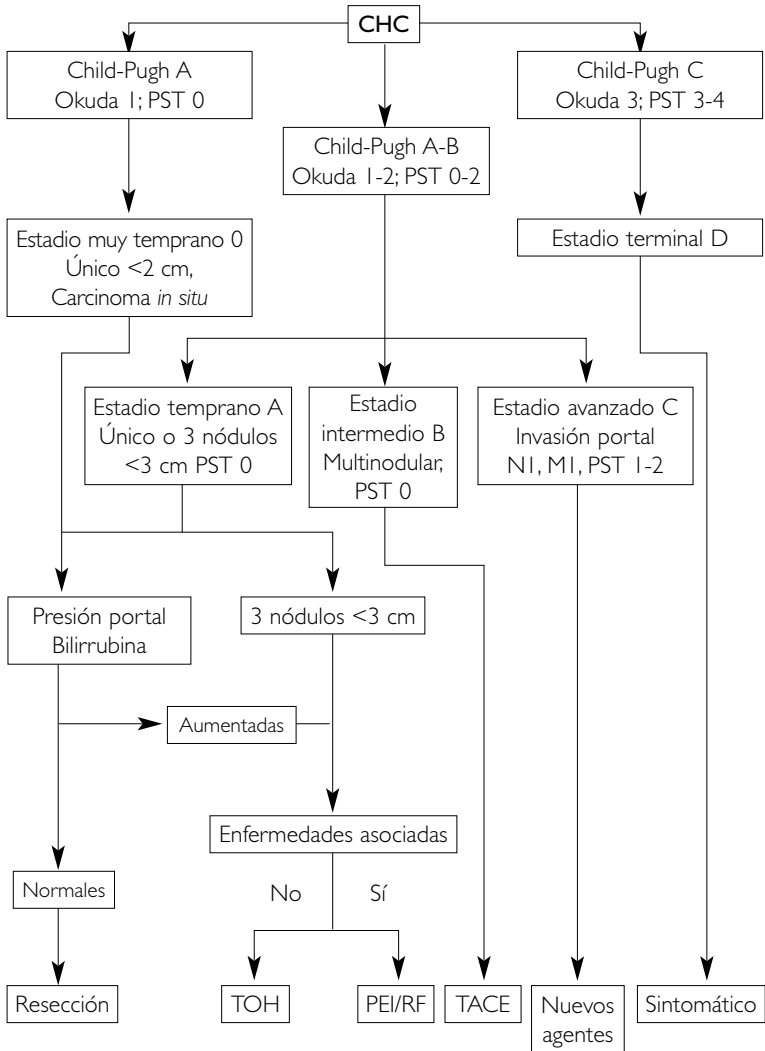


Figura 1. Algoritmo de estratificación y manejo del CHC propuesto por el grupo BCLC (5).

CHC: carcinoma hepatocelular; PEI: inyección percutánea de etanol; PST: *performance status*; RF: ablación mediante radiofrecuencia; TACE: quimioembolización transarterial; TOH: trasplante ortotópico hepático.



**Tabla II**  
**Escala del *performance status* (PST) del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)**

ECOG 0	Totalmente asintomático
ECOG I	Sintomático. Puede trabajar y realizar normalmente las actividades diarias
ECOG II	Sintomático. Capaz de autocuidado. Encamado menos del 50% del día
ECOG III	Sintomático. Necesita ayuda para el autocuidado. Encamado más del 50% del día
ECOG IV	Incapacidad grave. Encamado todo el día

**Tabla III**  
**Modelo de estadificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*)**

Estadio BCLC	PST	Situación tumoral		Situación funcional hepática
		Estadio tumoral	Okuda	
Estadio 0: CHC muy temprano <sup>a</sup>	0	Solitario <2 cm	I	No HTP y bilirrubina normal
Estadio A: CHC temprano				
A1	0	Solitario	I	No HTP y bilirrubina normal
A2	0	Solitario	I	HTP y bilirrubina normal
A3	0	Solitario	I	HTP y bilirrubina elevada
A4	0	Tres tumores <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio B: CHC intermedio	0	Multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio C: CHC avanzado	1-2	Invasión vascular o extensión extrahepática	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio D: CHC terminal	3-4	Cualquiera	III	Child-Pugh C

CHC: carcinoma hepatocelular; HTP: hipertensión portal; PST: *performance status* del ECOG.  
<sup>a</sup>Carcinoma *in situ*.

te útil a la hora de estratificar a los pacientes con CHC en fases iniciales y función hepatocelular relativamente compensada, escenario clínico cada vez más frecuente a expensas de la generalización de los programas de diagnóstico precoz entre población de riesgo (5, 17). Entre sus limitaciones destaca su mayor complejidad, que incorpora algunas variables subjetivas, como la evaluación del *performance status*; además, la subclasificación de los estadios iniciales (A1-A4) requiere formalmente la medida del GPHV, procedimiento no generalizado en la práctica clínica habitual (21). La presencia de varices esofágicas o de esplenomegalia y bajo recuento plaquetario ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) permite, no obstante, establecer un diagnóstico clínico de HTP sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos (5).

El sistema BCLC ha sido validado de forma prospectiva en una serie de 187 pacientes italianos (22), y se ha revelado, en diversos estudios comparativos con otros modelos (Okuda, CLIP o JIS, entre otros), como el de mayor capacidad de predicción pronóstica (23, 24). En nuestro medio han sido comunicados resultados similares (25). Recientemente nuestro grupo, a partir de datos recogidos en el Registro de Tumores del Hospital Universitario "12 de Octubre", ha realizado un estudio retrospectivo preliminar de 99 pacientes con CHC diagnosticados y seguidos en nuestro centro a lo largo del periodo 1999-2000. El análisis comparativo en cuanto a capacidad pronóstica de cuatro sistemas de estadificación diferentes (Okuda, CLIP, BCLC y JIS) confirma la superioridad del modelo BCLC sobre el resto (26). La *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), en su última guía clínica de manejo del CHC I, aconseja la utilización del sistema BCLC con fines de estadificación, al ser el único de los diseñados hasta la fecha que satisface el objetivo de incorporar en un único modelo variables relacionadas con el estadio tumoral, la función hepática, el estado general del paciente y el impacto que sobre la supervivencia ejerce la modalidad terapéutica empleada.

### 4.3. CONCLUSIONES

La predicción pronóstica en el CHC exige, a diferencia de otras neoplasias de órgano sólido, considerar aspectos relacionados con el estadio tumoral, la función hepática residual, el estado general del paciente y la modalidad terapéutica aplicada. De los sistemas diseñados para la

estadificación para el CHC, y a la luz de la evidencia actualmente disponible, sólo el modelo BCLC resuelve satisfactoriamente esta necesidad, ofreciendo además un abordaje terapéutico individualizado para cada categoría pronóstica. Ha sido externamente validado en varias poblaciones, incluyendo nuestro propio medio, y ha demostrado de forma repetida su superioridad frente a otros modelos de estadificación. Por tanto, el sistema BCLC constituye la mejor elección en cuanto a utilidad pronóstica y capacidad discriminante de supervivencia en el CHC (27).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42: 1208-36.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
3. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasewaga H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56:918-28.
4. The Cancer Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28: 751-5.
5. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
6. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C, for the Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:133-41.
7. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001;48:103-9.
8. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-15.
9. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005;54:419-25.
10. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer* 2002;94:1760-9.

#### 4. Estadificación y predicción pronóstica

11. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
12. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-5.
13. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000;89:2266-73.
14. Levy I, Sherman M, The Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-5.
15. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology* 2001;34:529-34.
16. Zhao WH, Ma ZM, Zhou XR, Feng YZ, Fang BS. Prediction of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score. *World J Gastroenterol* 2002;8:237-42.
17. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:171-80.
18. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004;40:1396-405.
19. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y et al. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1764-71.
20. Huo TI, Lin HC, Huang YH, Wu JC, Chiang JH, Lee PC et al. The model for end-stage liver disease-based Japan Integrated Scoring system may have a better predictive ability for patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Cancer* 2006;107:141-8.
21. Ryder S. Predicting survival in early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005;54:328-9.
22. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-31.
23. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004;40:124-31.
24. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
25. Pacual S, Zapater P, Such J, García-Herola A, Sempere L, Irurzun J et al. Comparison of staging systems to predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006;26:673-9.
26. Fernández Ruiz M, Guerra Vales J, Castelbón Fernández F, Llenas García J, de la Cruz Bertolo J, Ferrando Vivas P et al. Factores pronósticos en el carcinoma hepatocelular: comparación de cuatro sistemas de estadificación (Okuda, CLIP, BCLC y JIS) sobre una cohorte retrospectiva de 99 pacientes. *Rev Clin Esp* 2006;206(Supl 3):259.
27. Marrero JA. Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system? *J Hepatol* 2006;44: 630-2.



## 5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### 5.1. SOBRE HÍGADO NO CIRRÓTICO

1. En tumores de <5 cm la resección quirúrgica con criterios oncológicos ofrece la mejor posibilidad de curación. Se descartan aquellos casos en los que se conoce por las pruebas preoperatorias que hay: 1. Invasión vascular manifiesta; 2. Diseminación extrahepática y/o 3. Aspectos técnicos que lo contraindiquen, como tumor diseminado o localización central que imposibilita dejar un parénquima remanente con función suficiente.

La ausencia de patología en el parénquima hepático permite realizar resecciones hepáticas mayores (hepatectomías regladas, trisegmentectomías) sin riesgo de insuficiencia hepática en el postoperatorio. En ciertos casos, si se presume que tras la resección del tumor el remanente hepático será insuficiente, se puede recurrir a la embolización portal del lado ipsilateral al tumor en un intento de hipertrofia compensadora. Se han descrito aumentos de hasta el 25-30% del volumen inicial del remanente hepático tras 4-6 semanas postembolización.

La resección quirúrgica en caso de tumores grandes (>10 cm) es técnicamente más compleja, con elevadas tasas de morbimortalidad postoperatoria y peores resultados a 5 años (8%). Algún caso excepcional (CHC fibrolamelar irreseccable en jóvenes) puede valorarse para trasplante hepático.

2. Aquellos casos que se juzguen inoperables (por las características del tumor o las del paciente) son candidatos a tratamiento paliativo. No tienen una eficacia terapéutica con alto grado de evidencia, pues los resultados en tumores sobre hígado no cirrótico no están suficientemente contrastados (para indicaciones y técnica, ver apartado de tratamiento paliativo, en CHC sobre cirrosis).

## 5.2. SOBRE HÍGADO CIRRÓTICO

### 5.2.1. Resección quirúrgica mediante hepatectomía parcial

#### 5.2.1.1 Criterios del paciente

Se precisa bajo riesgo anestésico-quirúrgico.

Pacientes de grado Child-Pugh A con bilirrubina normal o  $< 1,9$  mg/dl en ausencia de hipertensión portal serán considerados candidatos a resecciones del tipo mono, bisegmentectomías o resecciones atípicas (subsegmentectomías) que eliminen la menor cantidad posible de parénquima sano y mantengan un margen libre de tumor aceptable (al menos un cm). Pese a todo, en centros con experiencia americanos o asiáticos la tasa de respetabilidad es sólo del 16 al 33%.

Para evaluar preparatoriamente la reserva funcional y la capacidad de resección se puede complementar la evaluación del paciente con otros parámetros de función hepática, disponibles en el hospital, como son la pseudocolinesterasa sérica (que debe ser normal) o el aclaramiento de verde de indocianina (ICG).

#### 5.2.1.2. Criterios del tumor:

**Resecabilidad.** Las posibilidades técnicas de resección están condicionadas por la situación y el tamaño del tumor. La infiltración o compresión de estructuras vásculo-biliares mayores o la situación central del CHC imposibilitará la resección. Tamaños por encima de 5 cm, salvo situación muy periférica, es difícil que se puedan resecar sin sacrificar excesivo parénquima. Incluso pacientes Child-Pugh A con resecciones limitadas pueden presentar ascitis refractaria postoperatoria.

**Oncológicos.** No se deben extirpar los CHC con diseminación extrahepática (sea intra o extraabdominal) ni los que presentan localización bilobular o difusa ("CHC difuso") o tienen evidencia de infiltración vascular. Los tumores mayores de 5 cm, sobre hígado cirrótico, presentan una altísima proporción de invasión vascular (peor signo pronóstico en la mayoría de series), por lo que su resección no está justificada en la mayoría de pacientes.

De forma general, se indicará resección en tumores pequeños únicos ( $\leq 5$  cm), o  $\leq 3$  nódulos de  $\leq 3$  cm (estadios I y II del TNM), en pacientes con buenas condiciones generales y procediendo a resecciones limitadas de parénquima. En centros con experiencia se pueden obtener sobrevividas a 3 y 5 años del 70 y 60% respectivamente.

### 5.2.2. Trasplante hepático (TxH)

El protocolo actual contempla su indicación en tumores únicos menores de 5 cm o múltiples (hasta tres) menores de 3 cm de diámetro, en pacientes B o C de Child (criterios de Milán, Mazzaferro, 1996). En algún caso se puede indicar el trasplante con "criterio expandido" respecto a los criterios de Milán y aceptar hasta 4 tumores (de  $< 3$  cm) o solitario de hasta 7 cm (criterio de la Universidad de California) sin que empeoren llamativamente los resultados.

No infrecuentemente pacientes cirróticos A Child-Pugh con un tumor pequeño pero irresecable (central) tiene en el trasplante la única posibilidad de curación.

La presencia de invasión vascular es el signo pronóstico más claramente relacionado con malos resultados postrasplante hepático.

Siendo estrictos en la indicación para trasplante hepático (aplicación de los criterios de Milán), se puede obtener una sobrevivida a 5 años similar a pacientes trasplantados por otras causas (60-70% a 5 años).

La quimioembolización o etanolización previas al trasplante tienen un beneficio discutible, pero siguen siendo una opción válida para pacientes que permanecerán cerca de un año en lista de espera (salvo que ese equipo de trasplante les conceda prioridad en lista, como parece razonable). La segunda técnica está limitada por el acceso percutáneo, y la primera por la accesibilidad vascular y el temor de lesión de la arteria hepática. No es infrecuente que en el estudio histopatológico del hígado extirpado no se encuentren células tumorales viables o porcentajes muy elevados de necrosis (90%).



## BIBLIOGRAFÍA

- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
- Bismuth H, Morino M, Sherlock D et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992;163:387-394.
- Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
- Clavien P, Petrowsky H, DeOliveira M et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;365(15):1545-59.
- Fong Y, Sun R, Jarnagin W et al. An Analysis of 412 cases of Hepatocellular Carcinoma at a Western Center. *Ann Surg* 1999;229(6):790-800.
- Hasegawa H, Yamazaki S, Makuuchi M, Elias D. Hépatectomies pour hépatocarcinome sur foie cirrhotique. Schémas décisionnels et principes de réanimation périopératoire. Expérience de 204 cas. *J Chirurgie* 1987;124:425-431.
- Imamura H, Shimada R, Kubota M et al. Preoperative portal vein embolization: an audit. Of 84 patients. *Hepatology* 1999;29-1099-105.
- Kawasaki S, Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T. Systematic subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. En: *Primary Liver Cancer in Japan*. Tobe T. Springer-Verlag, Tokyo 1992;235-242.
- Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:779-90.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- Shah SA, Greig PD, Gallinger S, Cattral MS, Dixon E, Kim RD et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;202:275-83.
- Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterol* 1990;37:188-193.

## 6. TRATAMIENTO PERCUTÁNEO

El tratamiento percutáneo incluye fundamentalmente:

- **Terapias de ablación local:**
  - Etanolización.
  - Ablación radiofrecuencia.
- **Quimioembolización, con sus diversas variantes.**

### 6.1. TERAPIAS DE ABLACIÓN LOCAL

Pretenden lograr el mayor grado de necrosis tumoral con la menor invasividad posible basados en que la reducción del volumen tumoral ó la prevención de un nuevo crecimiento, podría mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Estas terapias mejoran la evolución natural de la enfermedad y prolongan la supervivencia en pacientes seleccionados.

Su campo de acción es amplio ya que sólo el 20% de CHC y metástasis exclusivamente hepáticas son susceptibles de tratamiento quirúrgico radical potencialmente curativo, por diversas causas:

- Presencia de enfermedad extrahepática.
- Reserva funcional hepática insuficiente.
- Localización tumoral en zonas inaccesibles.
- Número y distribución anatómica de las lesiones.
- Condición general del paciente.

#### **Indicadores de ablación local de tumores hepáticos:**

1. Tumores resecables: El resultado debe ser mejor ó igual que la resección quirúrgica.
2. Tumores irresecables o inoperables: El resultado debe ser mejor que la quimioterapia sistémica aislada.

### 6.1.1. Etanolización

#### *a) Indicaciones*

Descrita por Sugiera en 1983 y desde entonces se ha usado profusamente, sobre todo en HCC de 3 cm ó menos y mucho menos en metástasis.

El alcohol produce necrosis inmediata del tumor principalmente por deshidratación y desnaturalización de proteínas con necrosis por coagulación y fibrosis y de forma más secundaria por efecto tromboembólico.

- Es indicación primaria en lesiones muy pequeñas de 1-2 cm ó en pequeño residuo tumoral tras ARF ó quimioembolización.
- Se puede usar en lesiones precoces no hipervasculares de 3-5 cm en lugares de riesgo para ARF (cerca de asas intestinales, conducto biliar ó lesión protuyendo la cápsula.
- Se considera técnica de elección de CHC <3 cm en pacientes no candidatos quirúrgicos ni candidatos a Tx y en los que la ARF es de más difícil realización y con mayor riesgo consiguiéndose tasas de necrosis tumoral total del 70-80% y supervivencia a 5 años del 28-51% de pacientes pero con recurrencias a 5 años del 50%.
- Es poco eficaz en HCC >3 cm, aquellos con septos intratumorales ó nódulos hijos ó con afectación cápsula tumoral por su escaso efecto sobre la extensión extracapsular.

#### *b) Resultados. Ventajas e inconvenientes*

- Necrosis completa en el 82% frente al 92% de lesiones tratadas con RF.
- Mayor número de sesiones: 5,4 +- 1,6 frente a 1,1 para RF.
- Mortalidad equivalente.
- Menor morbilidad al ser con aguja más fina y no lesiones térmicas.
- Recidiva local del 26% frente al 6% de ARF.
- Aumento significativo del periodo libre de enfermedad en el grupo de RF.
- No existen diferencias en supervivencia a 3 años.
- Menor estancia hospitalaria en ARF.

### *c) Resultados a largo plazo*

- Las lesiones más pequeñas (<3 cm) tienen mejor pronóstico.
- Los pacientes con lesión única tienen mejor supervivencia que los que presentan varias lesiones.
- Los pacientes en grado A de Child tienen mucha mejor supervivencia y así en HCC <5 cm viven 97, 92, 76% a 1, 2 y 3 años frente a 88, 68 y 42% en grado B y 40 y 0% en grado C.

## 6.1.2. Ablación radiofrecuencia

### *a) Indicaciones*

- Se utiliza en tumores hepáticos primitivos de 5 cm ó menos y con 3 nódulos como máximo. La destrucción tisular durante la RF es inversamente proporcional al flujo sanguíneo local por lo que su modulación mecánica ó farmacológica puede aumentar el área de necrosis.
- Tumores cercanos a la cápsula pueden tratarse eficazmente pero se asocia con más dolor durante y después del procedimiento.
- Tumores en la vecindad de triada portal grande, son una contraindicación relativa debido al riesgo de daño a los ductos biliares.
- La mayoría de autores piensan que el tratamiento solo se puede ofrecer a pacientes con no demostrable enfermedad extrahepática.

### *b) Eficacia*

**Necrosis tumoral:** Se consigue necrosis completa de la lesión en 48-100%, bien de forma aislada o tras embolización. Las causas de tumor residual ó ablación incompleta son:

- Proximidad a grandes vasos.
- Gran tamaño tumoral, y así se consigue necrosis completa en el 95% de lesiones de 3 cm ó menos, en el 71% en lesiones de 3,1 a 5 cm y cae abruptamente en las mayores de 5 cm al 12% tanto en sesiones únicas como múltiples.
- Características morfológicas del tumor y así la tasa de necrosis es menor en los tumores infiltrantes que en los no infiltrantes.

- Experiencia con la técnica.
- Tipo de sonda empleada: infusión local de suero salino ó enfriamiento de la sonda para evitar la carbonización, sonda con ganchos para aumentar la superficie de ablación...

**Recidiva local:** El riesgo de recidiva local al año es del 19%. Aparecen a un término medio de 10 meses con un rango que oscila entre los 8-21 meses.

- Es mayor en tamaño tumoral  $>4,5-5$  cm y en el tumor infiltrativo y en la localización subcapsular.
- Las recurrencias locales suelen tratarse con nuevas sesiones de RF.

### ***c) Marcadores tumorales***

Los niveles de AFP se reducen tras la ablación en el 80% (50-100%) de los pacientes con niveles previamente elevados. El repunte de este marcador sérico puede servir como indicador de una recidiva y/o de presencia de nuevas lesiones intrahepáticas.

### ***d) Supervivencia tras ablación con radiofrecuencia***

- Tasa de supervivencia al año del 90% con tiempo medio de supervivencia de 48, 36 y 21 meses en 3 estudios.
- El 70% presentan un periodo libre de enfermedad de 19 meses por término medio. A más largo plazo la tasa desciende de forma evidente por progresión de la enfermedad desarrollando nuevas lesiones intra y extrahepáticas.

### ***e) Los factores asociados con la supervivencia son:***

- Estado funcional hepático: 83% supervivencia a 3 años en pacientes en grado A pero sólo del 31% en pacientes grado B.
- Tamaño tumoral sólo influye en los pacientes con mayor grado de deterioro funcional hepático (B y C) con supervivencia a 3 años del 50, 41 y 0% para lesiones menores de 3 cm, de 3-5 cm y mayores de 5 cm.

Dado que la supervivencia a 3 años en pacientes con grado A es similar a la resección, recomiendan que la ARF podría ser una alternativa a la misma, especialmente en pacientes con elevado riesgo quirúrgico.

### *f) Contraindicaciones*

- Alteraciones de la coagulación no corregidas.
- Insuficiencia renal.
- Ictericia importante.
- Ascitis refractaria a tratamiento.
- Lesiones a menos de 1 cm del hilio hepático, vesícula y tubo digestivo.

### *g) Complicaciones*

**Diseminación tumoral:** Muy rara: en 0,5% de los casos. Es más frecuente en tumores subcapsulares, en pobremente diferenciados y con altos niveles de marcadores tumorales y en pacientes con mayor número de punciones y con repunción de las lesiones. Se produce entre 4-18 meses. En el 75% de los casos el tumor era superficial y en el 50% tuvo biopsia previa.

**Trombosis portal:** Más frecuente cuando se realiza quirúrgicamente y asociada a maniobra de Pringle. Evitar clampaje vascular en pacientes con cirrosis.

**Perforación de colon:** Más frecuente en procedimiento percutáneo que quirúrgico.

Más frecuente en pacientes con cirugía abdominal previa por la presencia de adherencias que fijan la pared intestinal al hígado. Evitar realizar el procedimiento en aquellos pacientes cuyo tumor dista <1 cm del tubo digestivo.

**Lesión de las estructuras biliares:** Es una de las lesiones más probables cuando se intenta conseguir la necrosis completa de la lesión con un margen de seguridad de 1 cm. Es más frecuentes en lesiones centrales, hiliares. Las lesiones mas frecuentes son: estenosis biliares, fugas, colecistitis y colangitis agudas.

## Lesiones térmicas del diafragma, corazón...

**Abscesos hepáticos:** Más frecuentes en pacientes con anastomosis bilioentéricas, esfinterotomías endoscópicas y catéteres de drenaje biliar y prótesis biliares transpapilares.

En estos pacientes hay que realizar profilaxis antibiótica.

**Complicaciones hemorrágicas, vasculares, pleuropulmonares... inherentes a cualquier procedimiento percutáneo.**

### *h) Valoración de la respuesta:*

Se valora mediante Control mediante TAC o RM o Eco con contraste. A 4-6 semanas:

- Se define **respuesta completa** a la ausencia de captación de contraste en la lesión con margen de seguridad en tejido peritumoral más allá del primer mes post- RF. En el primer mes puede haber captación en anillo peritumoral que expresa reacción inflamatoria, así como ausencia de reducción de tamaño.
- Se define **tumor residual** si se detecta realce nodular más allá del primer mes, así como el aumento de tamaño de la lesión.

### 6.1.3. Otros métodos radiológicos de ablación tumoral hepática

- Embolización trasarterial con partículas ó microesferas de PVA ó trisacrylgelatina.
- Quimioembolización transarterial supraselectiva.
- Microesferas cargadas con quimioterapia que permite una liberación local, controlada y duradera con mucho menos efectos sistémicos.
- Radioembolización transarterial con Yttrium90 en microesferas de 35 micras.

## 6.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN

Tan sólo el 15-30% de HCC son subsidiarios de resección quirúrgica y en estos pacientes potencialmente curables, el índice de recidivas a 5 años es del 36-66%. El 70-85% restante de HCC son irresecables y en estos pacientes la quimioterapia sistémica, quimioterapia intraarterial y la radioterapia tienen escaso resultado.

La mejor opción terapéutica para HCC irresecable es la quimioembolización (QE) intraarterial:

- Los tumores que mejor responden a la QE son los hipervasculares, encapsulados y con buen y único pedículo vascular. Los tumores encapsulados están irrigados exclusivamente por vía arterial y por eso responden bien a la QE.
- La invasión capsular, los nódulos hijos y la invasión ramas portales de vecindad no responden a la quimioembolización convencional sin lipiodol y no selectiva pero si a la QE segmentaria con lipiodol ya que el lipiodol pasa a los radicales portales cuando se administra por vía arterial.
- Los nódulos hiperplásicos adenomatosos no tienen irrigación arterial por lo que no se necrosan con la QE.
- La QE debe ser comparada con la Qt sistémica e intraarterial y sus resultados respecto a supervivencia son mejores.
- La QE se utilizó por primera vez por Sugiera en 1979.

Respuesta del HCC a la QE:

- Los tumores encapsulados están exclusivamente irrigados por vía arterial por lo que responden muy bien a la QE.
- Por el contrario, las lesiones infiltrativas, no encapsuladas y los nódulos hijos están también irrigados por los sinusoides de la región no tumoral de vecindad y le llega la nutrición por los radicales portales además de por el lecho arterial y por tanto la embolización de la arteria hepática aislada no es suficiente sino que se debe acompañar de oclusión de radicales portales lo cual se consigue con la QE segmentaria con lipiodol.



### **a) Indicaciones**

- CHC pequeño tratado con QE segmentaria supraselectiva con lipiodol, sobre todo si no es favorable a la etanolización o a la ARF ó es irresecable.
- CHC irresecable.
- CHC multinodular.
- Recidiva tumoral tras cirugía ó procedimientos percutáneos.
- HCC masivo.
- HCC con fistulas arterioportales que producen HP clínica y/o ascitis.
- Tratamiento combinado con otros procedimientos percutáneos.
- No está indicado previo a la cirugía en tumor con dudosa reseca-bilidad.

### **b) Contraindicaciones**

- Flujo hepatófulgo muy severo.
- Trombosis porta principal tumoral o no. La cavernomatosis portal no es una contraindicación.
- Tumor hipovascular.
- Probablemente cuando existe extensión extrahepática marcada.
- Bilirrubina mayor de 3 ml (no contraindicada la QE segmentaria).
- Pacientes con grado C de Child (no contraindicada la QE supraselectiva).

Pese a resultados dispares iniciales, se ha demostrado que la QE mejora significativamente la supervivencia. Existe gran disparidad en los distintos centros entre las pautas, dosis administradas y seguimiento de este procedimiento.

### **c) Seguimiento**

- Siempre se realizará una TAC/RM de control a las 4-6 semanas, para valorar la eficacia del tratamiento y las posibles complicaciones.
- A las 2-3 semanas se realizará hemograma y bioquímica para valorar el daño hepático y los efectos secundarios del agente quimioterápico.

- Tras QE eficaz se realizarán controles analítico/radiológicos (TAC/RM) cada 4-6 meses, para valorar la necesidad de nuevas sesiones.
- El realce arterial con contraste puede ser difícil de valorar con la TAC en tumores con retención parcial de lipiodol. En estos casos la valoración es mejor con RM.
- En los casos de afectación bilobar se realizarán sesiones separadas de QE: en un lóbulo primero y, tras recuperación de la función hepática, en el otro.
- Es muy importante no olvidar que el tratamiento del paciente con HCC conlleva la valoración de su función hepática y de su hipertensión portal.
- En casos de explante y en todas las autopsias que se consigan sería muy conveniente estudiar la eficacia y complicaciones del procedimiento.
- Los pacientes con HCC, portadores de VHB, que requieran QE deberían recibir lamivudina preventiva de la reactivación viral. Esto se aconseja cuando la carga viral (ADN) preembolización sea superior a 10<sup>4</sup> copias/ml.

### *d) Programación de las sesiones*

- La programación de nuevas sesiones de QE dependerán del estado inicial de la tumoración, de los resultados de la TAC a las 4-6 semanas, de la evolución clínica del paciente, la repercusión sobre la función hepática, la evolución de los marcadores tumorales y de la persistencia de tumor (crecimiento tumoral, nuevos nódulos y desaparición total o parcial del lipiodol) en los sucesivos controles, así como del desarrollo de contraindicaciones para la técnica. La programación de las sesiones no está estandarizada en la literatura pero está condicionada, en gran medida, por la calidad de vida y tolerabilidad del paciente. La práctica más habitual es de sesiones programadas cada 4-6 meses.
- En general la pauta de sesiones de QE se establece, tras la primera, según la respuesta tumoral en el control RM/TAC a las 4-6 semanas y la tolerabilidad clínica:
  - i) **Respuesta completa:** controles cada 4-6 meses TAC/RM, si recidiva valorar nuevas sesiones.

- ii) **Respuesta parcial:** valorar 2.<sup>a</sup> sesión QE en un mes si la función hepática y la tolerabilidad lo permiten. Tras ella control en 4-6 semanas. Si persiste respuesta parcial, programar nuevas sesiones cada 4-6 meses.
- iii) **No respuesta o progresión,** valorar una segunda sesión, si tras ella no hay respuesta desestimar nuevas sesiones.
- Está demostrado que realizar varias sesiones es más eficaz en términos de obtener necrosis tumoral y mejor control local del tumor, aunque su beneficio sobre la supervivencia no está claro.
- Se repiten las sesiones hasta: obtener respuesta tumoral (ausencia de vascularización arterial), o ante progresión de la enfermedad (invasión vascular; enfermedad extrahepática con excepciones individualizadas), o ausencia de eficacia (para algunos autores tras 3 sesiones sin respuesta adecuada) o contraindicaciones de la técnica (que incluyen grado avanzado de la hepatopatía). Lo más apropiado parece planear la repetición de las sesiones en base a la respuesta tumoral y la tolerabilidad del paciente, siendo muy importante valorar su calidad de vida, aunque esta pauta no se ha valorado prospectivamente.
- El número de las sesiones, además de por las limitaciones clínicas, se establece, para algunos autores, en base a la respuesta radiológica:
  - **Si realce residual <25%** tras dos sesiones, solo seguimiento.
  - **Si realce >25%** repetir otra sesión.
  - **Si fracaso en obtener >75% de la necrosis, tras 3 sesiones** considerar ineficaz y no realizar nuevas sesiones.
- La respuesta radiológica se valora de acuerdo a los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) con las modificaciones publicadas en la guía de la EASL (ausencia de captación arterial):
  - **Respuesta completa:** no tejido tumoral visible.
  - **Respuesta parcial:** regresión del tejido tumoral de al menos un 30%.
  - **Enfermedad estable:** no respuesta parcial ni progresión.
  - **Enfermedad progresiva:** incremento en más del 20% del tamaño.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;1208-1236.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of HCC. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
- Choi D, Lim HK, Kim YS et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage HCC as first-line treatment; long-term results and prognosis factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
- Dodd GD, Soulen MC, Kane RA et al. Minimally invasive treatment of malignant tumors: at the threshold of a mayor breakthrough. *Radiographics* 2000;20:9-27j.
- Georgiades C, Liapi E, Frangakis C et al. Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable HCC treated with transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1619-1624.
- Kato L, Nemoto R, Mori H et al. Arterial chemoembolization with microencapsulated anti-cancer drug. *JAMA* 1981;245:1123-1127.
- Lim HS, Jeong HY, Kang HK, Kim JK, Park JG. Imaging features of HCC after transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation. *AJR* 2006;187:W341-349.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
- Llovet JM, Sala M, Fuster J et al. Predictors of drop-out and survival of patients with HCC candidates of liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:763A.
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for HCC: Wich technique is more effective?. A systematic review of chort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6:6-25.
- Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783-786.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992;15:948-963.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
- Uchida H, Ohushi H, Maysuo N et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using Lipiodol mixed with an anticancer drug and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:140-145.
- Wong Jang J, Choi JY, Yoon SK et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodization. *Hepatology* 2006;43:233-240.



## 7. TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular se puede clasificar en cuatro grandes categorías: hormonoterapia, agentes biológicos, quimioterapia y nuevos fármacos.

### 7.1. HORMONOTERAPIA

La presencia de receptores hormonales en las células tumorales del CHC hizo que se planteara la cuestión de si la hormonoterapia, en particular los antiestrógenos como el tamoxifeno, era de utilidad. Estudios pequeños sugerían un beneficio, pero ensayos con un mayor número de pacientes han confirmado que el tamoxifeno no mejora la supervivencia cuando se compara con placebo (1, 2). Varios antiandrógenos, como el acetato de ciproterona y el ketoconazol, han sido también ineficaces.

### 7.2. TERAPIA BIOLÓGICA

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) tiene una tasa de respuestas baja (7-10%) y, en ocasiones, consigue estabilización de la enfermedad pero de corta duración (3-5). Las combinaciones de quimioterapia (QT) sistémica o intraarterial (HAI) con IFN tienen solo efectos marginales en el CHC localmente avanzado.

Sin embargo, se ha observado una disminución en la recidiva del CHC, tras tratamiento ablativo, con la administración de IFN (6, 7) o ácido poliprenoico (8). La terapia con IFN aumentó la supervivencia en un grupo de pacientes asiáticos con CHC inducido por el virus de la hepatitis C (VHC) después de resección quirúrgica (9). El IFN en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos ha mostrado cierta capacidad de prolongar la supervivencia en un subgrupo seleccionado de pacientes con CHC irresecable con marcador celular para el antígeno leucocitario humano DR positivo (10).

Otros estudios han evaluado el papel de la interleuquina 2 (IL-2) y de otras citoquinas como parte de varios regímenes de quimioterapia, siendo las tasas de respuestas bajas (11, 12).

### 7.3. QUIMIOTERAPIA

Aunque la QT sistémica se ha empleado con frecuencia en el CHC inoperable, su actividad es muy escasa con tasas de respuestas bajas (<20%) y con escaso impacto en la supervivencia. Esto es debido, en parte, a la heterogeneidad del tumor; a los altos índices de expresión genética de las proteínas de resistencia a fármacos, como la glicoproteína-P, glutatión S transferasa y las proteínas de *shock* por calor; y a las mutaciones de p53 (13-15). Por otro lado, la mayoría de los pacientes con CHC presentan cierto grado de disfunción hepática, que condiciona la elección de los fármacos citostáticos a administrar y sus dosis.

De todos los agentes neoplásicos, la adriamicina o doxorubicina es el que se considera más activo. No obstante, en un solo estudio aleatorizado la adriamicina no solo no demostró un aumento en la supervivencia sino que causó complicaciones fatales debidas a la cardiotoxicidad (16). Otros fármacos, como el 5-fluorouracilo, el etopósido, el cisplatino, el eniluracilo, la gemcitabina y la epirrubicina no han podido producir tasas de respuestas superiores al 30% (17-20). Los esquemas de combinación de citostáticos o de citostáticos junto con terapias biológicas producen mayores tasas de respuesta, entre 20-30%, pero a costa de una mayor toxicidad y, hasta la fecha, no han demostrado un aumento de la supervivencia global (21-23). En resumen, ningún agente de quimioterapia o combinación de fármacos sistémicos producen una tasa de respuesta superior al 20-25% (24).

Un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados y no aleatorizados no ha demostrado beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia después de la resección.

## 7.4. TERAPIA GÉNICA

En 1996 se planteó que la terapia génica podría ser útil en el CHC. Se han propuesto varias estrategias incluyendo la transfección de células tumorales con virus con genes codificados o vectores sintéticos. El mecanismo de acción consistiría en favorecer la apoptosis, aumentar la expresión de antígenos tumorales específicos y la inmunidad mediada por células, alterar la actividad de oncogenes y genes supresores de tumores, o incrementar la respuesta a la quimioterapia (25). Otros autores han explorado la inducción de apoptosis usando vectores de adenovirus para transducir el gen TRAIL (factor de necrosis tumoral relacionado con el ligando inductor de apoptosis) para evitar el riesgo de hepatitis asociado al TRAIL soluble (26).

Los resultados de estos estudios son prometedores, pero la dificultad radica en trasladar esta investigación a la práctica clínica dada la incorporación variable del tratamiento génico en las células tumorales, el riesgo potencial de daño de los hepatocitos normales circundantes y la aplicación a pacientes con tumores biológicamente diferentes.

## 7.5. NUEVOS ENFOQUES Y NUEVOS FÁRMACOS

Entre las nuevas estrategias terapéuticas se encuentra la somatostatina, una hormona con actividad antimetabólica. En un estudio de 58 pacientes con CHC avanzado, el octeotride subcutáneo consiguió una reducción significativa de los niveles de alfa-feto-proteína y un posible beneficio en la supervivencia comparado con los pacientes que recibieron placebo (27). Son necesarios estudios confirmatorios.

Recientemente se han desarrollado una serie de anticuerpos monoclonales con actividad contra el cáncer de colon, pulmón y mama, y que se están investigando también como tratamiento sistémico del CHC. Estos nuevos agentes biológicos, como los anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se dirigen específicamente contra dianas celulares, alterando las vías de transmisión de las señales en las células tumorales o en las células endoteliales. Además, como estos nuevos fármacos se dirigen



contra ligandos de transmisión de la señal o receptores de factores de crecimiento específicos de las células tumorales, puede minimizar los efectos secundarios que se observaban con la quimioterapia tradicional (28). Estas nuevas terapias dirigidas contra dianas celulares podrían tener una mayor actividad que la quimioterapia sistémica, ya que no intervienen los procesos de resistencia a drogas que han limitado la eficacia de los agentes clásicos de QT. Actualmente están en marcha ensayos clínicos en fase I y II para determinar su eficacia en CHC.

Los inhibidores de la tirosinquinasa de los receptores de los factores de crecimiento son otra área de gran interés. El sorafenib (BAY 43-9006), un inhibidor múltiple, inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis, por estar dirigido contra Raf quinasa, el receptor de VEGF y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Un estudio multicéntrico fase III, controlado con placebo, ha comparado sorafenib frente a placebo en pacientes con CHC (29). En este estudio, se incluyeron 602 pacientes con CHC avanzado, no susceptible de tratamientos locorregionales, con enfermedad medible, sin tratamiento sistémico previo, estado general ECOG 0-2, Child-Pugh A, y con una esperanza de vida superior a 12 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados a sorafenib 400 mg/12 vo o placebo, más el mejor tratamiento de soporte en los dos grupos. Los objetivos principales eran supervivencia global y tiempo a la progresión de síntomas. En ASCO 2007, se han presentado los resultados del análisis intermedio con 318 eventos. La mediana de la supervivencia global por intención de tratar fue 46,3 frente a 34,4 semanas ( $p=0,005$ ) [hazard ratio (HR): 0,69; IC 95%: 0,55-0,88] para sorafenib y placebo, respectivamente. El tiempo a la progresión también fue mejor para el grupo de sorafenib 24 semanas, versus 12 semanas del grupo placebo ( $p=0,000007$ ) (HR: 0,58; IC 95%: 0,44-0,74). Los principales efectos secundarios grado 3-4 del sorafenib fueron diarrea (8%) y síndrome mano-pie (8%). En resumen, el sorafenib produce un aumento del 44% en la probabilidad de supervivencia y un 73% de prolongación del tiempo a la progresión.

## CONCLUSIONES

- a) El tratamiento hormonal con tamoxifeno, antiestrógenos o antiandrógenos no tiene actividad. Los resultados con octeotride precisan estudios confirmatorios.
- b) Algunos autores han observado que el IFN- $\alpha$  disminuye la recidiva y/o aumenta la supervivencia en pacientes con infección por VHC tratados con técnicas ablativas o resección quirúrgica. La interleuquina 2 consigue tasas de respuestas muy bajas.
- c) La quimioterapia adyuvante no ha demostrado su eficacia en el carcinoma hepatocelular. La QT para CHC avanzado produce un impacto marginal en la supervivencia.
- d) El sorafenib ha demostrado un beneficio en la supervivencia en enfermedad avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castells A, Bruix J, Bru C et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: A double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109: 917-922.
2. Riestra S, Rodríguez M, Delgado M et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:200-2003.
3. Lai CL, Lau JY, Wu PC et al. Recombinant interferon-alfa in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17:389-394.
4. Kountouras J, Boura P, Karolides A et al. Recombinant  $\alpha 2$  interferon ( $\alpha$ -IFN) with chemo-hormonal therapy in patients with hepatocellular carcinoma (CHC). *Hepatogastroenterology* 1995;42:31-36.
5. A prospective trial of recombinant human interferon alpha 2B in previously untreated patients with hepatocellular carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1990;66:135-139.
6. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1990;138:299-306.
7. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
8. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-1567.
9. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohaski K et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 2002;89:418-422.

10. Reinisch W, Holub M, Katz A et al. Prospective pilot study of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Immunother* 2002;25:489-499.
11. Yamamoto M, Lizuka H, Fujii H et al. Hepatic arterial infusion of interleukina-2 in advanced hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol* 1993;32:43-51.
12. Lissoni P, Barni S, Tancini G et al. A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer* 1994;69:196-199.
13. Soini Y, Virkajarvi N, Raunio H, Paakko P. Expresión of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potencial marker of prognosis. *J Clin Pathol* 1996;49:470-473.
14. Huang CC, Wu MC, Xu GW et al. Overexpression of the MDRI gene and P-glicoprotein in human hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:262-264.
15. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: a clinicopathological correlation. *Anticancer Res* 1999;19:3853-3856.
16. Lai CL, Wu PC, Chan GC et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in operable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-483.
17. Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2004;94:3186-3191.
18. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni A et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: A phase II study. *Eur J Cancer* 1997;33:1784-1788.
19. Porta C, Moroni M, Nastasi G et al. 5-fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995;52:478-491.
20. Yan TS, Lin YC, Chen JS et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:750-756.
21. Okada S, Okusaka T, Ueno H et al. Phase II trial of cisplatin, mitoxantrone, and continuous infusion 5-fluorouracil (5-FU) FMP therapy for hepatocellular carcinoma (CHC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:248.
22. Ellis PA, Norman A, Hill A et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 31A:1594-1598;1995.
23. Urabe T, Kaneko S, Matsushita E et al. Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1998;55:39-47.
24. Cormier JN, Thomas KT, Chari RS et al. Management of Hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestinal Surg* 2006;10(5): 761-780.
25. Kanai F, Shiratori Y, Yoshida Y et al. Gene Therapy for alpha-fetoprotein-producing human hematoma cells by adenovirus-mediated transfer of the herpes simples virus thymidine kinase gene. *Hepatology* 1996;23:1359-1368.
26. Armeanu S, Lauer UM, Smirnow I et al. Adenoviral gen transfer of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand overcomes an impaired response of hepatoma cells but causes severe apoptosis in primary human hepatocytes. *Cancer Res* 2003; 63:2369-2372.
27. Kouromalis E, Slordilis P, Thermos K et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octeotride: A randomized controlled study. *Gut* 1998;42:442-447.

## 7. Tratamiento sistémico

28. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV et al. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiographics* 2005;25 (Supple 1):S3-S23.
29. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18S) (Abstr 1).



## 8. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Durante años el tratamiento con radioterapia (RT) en el cáncer hepatocelular (CHC) ha consistido en la irradiación paliativa hepática a dosis bajas-moderadas, sin claros beneficios, por lo que su utilización ha sido muy limitada, a favor de otros procedimientos terapéuticos.

Sin embargo, los recientes avances en la RT han cambiado esta situación: el desarrollo de la RT conformada tridimensional (RT-3D), de la modulación de intensidad con planificación inversa (IMRT) y la posibilidad de evaluar las imágenes y reposicionar al paciente para corregir los errores de colocación antes de cada tratamiento (RT con imagen guiada: IGRT), han permitido administrar una RT más localizada, precisa y segura con posibilidad de escalada de dosis.

La técnica que se ha incorporado más recientemente es la RT estereotáctica corporal (SBRT), basada en las anteriores, mediante la cual se administra una dosis elevada de irradiación a un volumen relativamente pequeño, con preservación de los tejidos sanos adyacentes, mediante 1-3 fracciones, y altas dosis por fracción (10-20-24 Gy). En la actualidad sólo se disponen de estudios fase I, con medianas de seguimiento cortas, que incluyen pacientes muy seleccionados, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, con buena función hepática (estadio A de Child), buen estado general (ECOG 1-2), y tumores menores de 6 cm. Estos estudios valoran fundamentalmente la tolerancia, que suele ser muy buena, presentando sólo toxicidad leve-moderada consistente en fiebre y dolor local, que aparece después del tratamiento y dura unas horas. También analizan el control local, que es excelente, oscilando entre el 80-100%, estando en relación con el nivel de dosis administrada (ejemplo: para dosis de 3x12-12,5 es del 96%).

A pesar de estos excelentes resultados preliminares, es necesario disponer de datos más consistentes, para que se pueda considerar como una alternativa terapéutica estándar, y mientras tanto su utilización sólo se recomienda que se realice dentro de ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Balter JM, Brock KK, Litzenberg DW et al. Daily targeting of intrahepatic tumors for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:266-271.
- Cheng JC, Wu JK, Lee PC et al. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1502-1509.
- Cheng J, Wu J, Huang C et al. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:229-234.
- Choi B, Jang H, Kang K et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:154-158.
- Dawson L, Eccles C, Craig T. Individualized image guided iso-NTCP based liver cancer SBRT. *Acta Oncológica* 2006;45:856-864.
- Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance to liver radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:279-283.
- Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-122.
- Fuss M, Salter BJ, Herman TS et al. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potencial of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S206-S217.
- Kavanagh B, Schefter T, Cardenas H et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncológica* 2006;45:848-855.
- Kim TH, Kim DY, Park JW et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006.
- McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD et al. Treatment of intrahepatic cancer with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998;16:2246-2252.
- Park HC, Seong J, Han KH et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:150-155.
- Thomas E, Chapet O, Kessler ML et al. Benefit of using biologic parameters (EUD and NTCP) in IMRT optimization for treatment of intrahepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 571-578.
- Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncológica* 2006;45:838-847.
- Xu ZY, Liang SX, Zhu J et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:189-195.

## 9. SEGUIMIENTO

### 9.1. SEGUIMIENTO DEL CHC

Una vez diagnosticado un CHC subsidiario de tratamiento, es fundamental un seguimiento clínico-radiológico para valorar: la eficacia terapéutica, las complicaciones de la técnica usada y el diagnóstico precoz de la recidiva.

En el caso de CHC no subsidiario de tratamiento curativo, el seguimiento será el del control y tratamiento de las complicaciones de la hepatopatía, del dolor, y las opciones paliativas o ensayos terapéuticos que se definan en el servicio de Oncología. El seguimiento se puede dividir en:

#### 9.1.1. Seguimiento clínico

a) **Control de la hepatopatía:** de especial importancia en el CHC sobre enfermedad hepática crónica, mediante el control y prevención del avance de dicha hepatopatía.

Esto es esencial inmediatamente después de cualquier terapéutica local (resección, ablativas, y quimioembolización transarterial (TACE) para detectar y tratar las descompensaciones de la función hepática frecuente en estos casos.

b) **Control tumoral:** para valorar la respuesta al tratamiento y detectar y prevenir la recidiva.

Se deben valorar las opciones terapéuticas que previenen la recidiva tumoral. En el CHC sobre hepatopatías víricas el tratamiento antiviral ha demostrado ser eficaz en reducir la recidiva, fundamentalmente de tumores de *novo*. En la hepatitis crónica B con lamivudina u otros análogos de nucleosido/tidos, que además son parte del tratamiento basal de estas hepatopatías (1). En la hepatitis crónica C varios estudios han demostrado reducir la recurrencia, principalmente tardía (tumores de



*novo*), con la administración de IFN, (2-6) si bien es un tema aún controvertido para su utilización sistemática, y sobretodo limitada por la tolerabilidad de estos pacientes. Por ello debe plantearse su uso de forma individualizada tras los tratamientos con intención curativa.

El diagnóstico precoz de la recurrencia tumoral, principalmente intrahepática, es de gran importancia ya que se ha demostrado que su tratamiento mejora la supervivencia (7). La recurrencia intrahepática contempla dos situaciones: a) el desarrollo de *novo*, que es de aparición tardía tras los tratamientos, y cuyos factores de riesgo dependen en gran parte de la enfermedad de base y de mecanismos de oncogénesis individuales; b) Metástasis intrahepáticas: expresan la persistencia de tumor residual en los márgenes de resección o tratamiento local incompleto; enfermedad microscópica residual; y metástasis intrahepática durante la cirugía. Esta recurrencia es típicamente precoz (en los dos primeros años) y el principal factor de riesgo es la invasión microvascular (7, 8). También se ha descrito el tamaño tumoral, número de lesiones, grado histológico y cifras elevadas (>100 ng/ml) de alfafetoproteína basales (9).

El análisis o estadificación del riesgo de recurrencia postquirúrgico o postratamientos locales puede llevar a un seguimiento más exhaustivo o a plantear tratamientos adyuvantes, que incluyen la indicación de inclusión precoz en lista de Tx, y la quimiorradioterapia, aunque ésta última no ha demostrado ser eficaz. Recientemente algunos artículos demuestran beneficios en la supervivencia con quimioterapia arterial intrahepática, en pacientes de alto riesgo (10).

### 9.1.2. Seguimiento radiológico

La TAC multifásica es la técnica de imagen de elección en el seguimiento de los pacientes tratados. Tras la resección quirúrgica su objetivo es, obviamente, detectar recurrencias.

En los pacientes que han recibido tratamiento local, vía percutánea, arterial o laparotomía, la intención inicial es valorar la respuesta local. Los controles posteriores se hacen para evaluar la persistencia o no de la respuesta inicial y descartar la aparición de nuevas lesiones locales o extrahepáticas. La respuesta local se manifiesta como áreas de tejido tumoral

que no realzan con contraste IV y que corresponden a necrosis secundaria al tratamiento. La correcta interpretación de los hallazgos exige la comparación con las imágenes previas al procedimiento terapéutico.

## 9.2. SEGUIMIENTO ESPECÍFICO DEL CHC SEGÚN EL TRATAMIENTO

La pauta de seguimiento del CHC se puede diferenciar según el tratamiento instaurado.

### 9.2.1. Seguimiento postresección quirúrgica

- El primer año: controles cada 3-6 meses:
  - TAC de triple adquisición y US abdominales alternativos.
  - Analítica con AFP.
  - Valoración clínica.
- A partir del primer año: controles iguales cada 6 meses y RxTorax anual.

En el postoperatorio inmediato el control clínico-analítico será más estrecho en base a la descompensación o no de la función hepática.

### 9.2.2. Seguimiento postradiofrecuencia

- Tras el fin de las sesiones, se realiza control con TAC y analítica (con AFP) **a las 4-6 semanas.**
- Primer año: controles cada 3 meses, en caso de respuesta completa, con:
  - TAC abdominal de triple adquisición.
  - Analítica.
- **A partir del primer año:** controles iguales cada 6 meses (I1-I3). Se han descrito como factores predictivos de recurrencia cifras de AFP >100 pretratamiento y AFP-L3 >15 pre y post-RF (9).

### 9.2.3. Seguimiento post-TACE

- **Control clínico:** se debe realizar hemograma y bioquímica a las 2 semanas de la TACE, para valorar el daño hepático y los efectos secundarios del agente quimioterápico.

- **Control radiológico:** siempre se realizará una TAC abdominal de triple adquisición como control a las 4-6 semanas, para valorar la eficacia del tratamiento y las posibles complicaciones.

La TAC de control post-TACE debe iniciarse con una serie precontraste intravenoso (14). A pesar de esto, la presencia de lipiodol (empleado en la TACE) limita considerablemente la capacidad de la TAC para visualizar el realce de la lesión y, por tanto, disminuye la fiabilidad para identificar el tejido tumoral viable y valorar la respuesta. El número de fases hepáticas (arterial, portal y tardía) a realizar debe individualizarse de acuerdo con el tipo de captación de lipiodol por el tumor (o tumores), el tiempo transcurrido desde el último estudio seccional por imagen y las opciones terapéuticas del paciente.

- **Previo a nueva sesión de TACE** se realizará control analítico y clínico para valorar la tolerabilidad de la técnica (evitar el TACE en grado C de Child, algunos autores según el tamaño tumoral lo evitan en grado B: en ambos casos se individualizará según cada caso).
- **Programación de las sesiones:** aunque el intervalo que se propone es aproximadamente de 2-3 meses entre sesiones sucesivas, éstas dependerán del estado inicial de la tumoración, de los resultados de la TAC a las 4-6 semanas, de la evolución clínica del paciente, de la evolución de los marcadores tumorales y de la aparición de tumor residual, crecimiento tumoral, nuevos nódulos tumorales y desaparición total o parcial del lipiodol en los sucesivos controles.

Está demostrado que realizar varias sesiones es más eficaz en términos de obtener necrosis tumoral y mejor control local del tumor, aunque su beneficio sobre la supervivencia no está claro (15, 16).

## 9.2.4. Seguimiento en el trasplante

### 9.2.4.1 . Pretrasplante: en lista de espera (17):

- Se realizará controles cada 3-6 meses, con:
  - US abdominal, según su efectividad diagnóstica individual se completará con CT.
  - Analítica con AFP.
- **Cada 6 meses con:**
  - TAC abdominal de triple adquisición.

- RxTorax.
- Gammagrafía ósea.

Debido a los prolongados tiempos de espera en lista actuales, >6 meses, se describe un retirada de lista del 20%, por progresión tumoral excediendo los criterios aceptados de Tx. Por ello se debe proponer tratamiento local en este tiempo de espera (8). En el futuro se valorará la utilidad del sorafenib en pacientes no subsidiarios de tratamiento local.

- Se han definido como factores de riesgo aumentado de salida de lista: niveles basales elevados de AFP (>200 ng/ml), tumores >3 cm, cinética tumoral alta (incremento de tamaño >50% en 6 meses), y la multinodularidad (18, 19).

### 9.2.4.2. *Postrasplante:*

- La mayoría de las recurrencias del CHC post-Tx suceden en los 2 primeros años, pero se ha descrito que un 20% ocurre más allá de los 3 años. La mayoría de las recurrencias son extrahepáticas, principalmente pulmón y hueso (20).
- El seguimiento postTx propuesto en centros como la Unidad de cáncer del Hospital Mount Sinai, diferencia según el grado de riesgo, establecido por los hallazgos en el hígado explantado (20):
  - a) Bajo Riesgo:** Tumor dentro de los criterios de Milán, moderadamente o bien diferenciado, y sin invasión vascular: CT toracoabdominal basal a los 3 meses, y control anual durante 5 años.
  - b) Alto riesgo:** tumor excede los criterios de Milán, pobremente diferenciado o con invasión vascular: CT toracoabdominal cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el 2.º, y anual hasta 5 años. En ambos casos se realiza analítica con AFP en cada control clínico-analítico.
- El principal predictor de recurrencia del CHC postTx es la presencia de invasión vascular. También se ha descrito el tamaño tumoral >3 cm, la microsatelesis, presencia de células gigantes, y cifras muy elevadas de AFP preTx. Los tumores >5 cm o pobremente diferenciados se asocian a mayor incidencia de invasión vascular (21).

## BIBLIOGRAFIA

1. Kubo S, Tanaka H, Takemura S et al. Effects of lamivudina on outcome after liver resection for CHC in patients with active replication of hepatitis B. *Hepatol Res* 2007;37(2): 94-100.
2. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M et al. Prevention of CHC recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrosis. *Hepatology* 2006;44:1543-1554.
3. Ikeda K, Arase Y, Saith S, Kobayashi M et al. Interferon beta prevents recurrence of CHC after complete resection or ablation of the primary tumor -a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000;32:228-232.
4. Lin SM, Lin CJ, Hsu CW et al. Prospective randomized controlled study of interferon-alfa in preventing CHC recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *cancer* 2004;100:376-382.
5. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related CHC by postoperative interferon therapy. *Br JSurg* 2002;89:418-422.
6. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with CHC associated with hepatitis C virus. *An Inter Med* 2003;138: 299-306.
7. Shah SA, Clearly SP, Wei AC et al. Recurrence after liver resection for CHC: risk factor; treatment and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-9.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma *Hepatology* 2005;1208-1236.
9. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H et al. Prediction of recurrence of CHC after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006;44:1518-1527.
10. Tabone A, Viganò L, Ferrero A et al. Prevention of intrahepatic recurrence by adjuvant I 131 iodine-labeled lipiodol after resection for hepatocellular carcinoma in VHC-related cirrosis. *EJSO* 2007;33:61-66.
11. Choi D, Lim HK, Kim YS et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage CHC as a first-line treatment; long-term results and prognosis factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
12. Hansler J, Frieser M, Tietz V et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors using multiple saline-perfused electrodes. *J Vas Interv Radiol* 2007;18:405-410.
13. Filippone A, Iezzi R, di Fabio F, Cianci R, Grassedonio E, and Storto ML. Multidetector-row computed tomography of focal liver lesions treated by radiofrequency ablation: spectrum of findings at long-term follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(1): 42-52.
14. Kim HC, Kim AY, Han JK, Chung JW, Lee JY, Park JH and Choi BI. Hepatic arterial and portal venous phase helical CT in patients treated with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Added value of unenhanced images. *Radiology* 2002;225:773-780.
15. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for CHC: which technique is more effective?. A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6:6-25.
16. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma *Liver transplantation* 2007;13:272-279.

## 9. Seguimiento

17. Majno P, Giostra E, Morel P, Hadenghe A, Mentha G, for the Geneva Liver cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:S134-143.
18. LLOvet JM, Sala M, Fuster J et al. Predictors of drop-out and survival of patients with CHC candidates of liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:763A.
19. López PM, Villanueva A and LLOvet JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. *Liver transplantation* 2006;12: 1747-1754.
20. Schwartz M, Roayaie S, and LLOvet J. How should patients with CHC recurrence after liver transplantation be treated. *J Hepatol* 2005;43:584-589.
21. Parfitt JR, Marotta P, AlGhamdi M et al. Recurrent CHC after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver transplantation* 2007;13:543-551.



# 10. EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO

## VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

### 1. Sin presencia de hepatopatía crónica

- Pacientes con diagnóstico establecido de CHC subsidiario de tratamiento curativo a los que se les aplica.
- Pacientes con LOE sólida indeterminada con estudio citohistológico. Excepción: Hiperplasia nodular focal, que basta con RM.

### 2. Presencia de hepatopatía crónica

- LOE <1 cm con seguimiento por imagen a los 3-4 meses.
- LOE 1-2 cm con 2 técnicas de imagen dinámicas.
- LOE con patrón vascular típico en 2 técnicas de imagen dinámicas y subsidiarios de tratamiento curativo, sometidos al tratamiento con intencionalidad curativa.
- LOE con patrón vascular no típico en alguna o las 2 técnicas de imagen sometido a citohistopatología.
- Utilización de US intraoperatoria.

## CIRUGÍA

### 1. Sin presencia de hepatopatía crónica

- Tumores <5 cm sin criterios de irresecabilidad\* sometidos a resección hepática.
- Pacientes con contraindicación quirúrgica sometidos a tratamiento paliativo:  
Quimioembolización.  
Sistémicos (serafenib, etc. y otros paliativos).

### 2. Presencia de hepatopatía crónica

- Pacientes con tumor <5 cm ó  $\leq 3$  LOES de  $\leq 3$  cm Child-Pugh A + bilirrubina <1,9, sin HTP, sin criterios de irresecabilidad\* sometidos a resección hepática.

\*Invasión vascular; diseminación extrahepática, aspectos técnicos (tumor masivo, localización central), Child B o C.



- Pacientes con tumor  $<5$  cm ó  $\leq 3$  LOES de  $\leq 3$  cm Child-Pugh B ó C sometidos a Tx hepático.
- Pacientes con indicación de Tx hepático o resección sometidos a quimioembolización o etanolización antes del Tx o resección.
- Indicación adecuada de quimioembolización.

## COMPLICACIONES

- De técnicas paliativas:  
Quimioembolización: mortalidad, disfunción hepática grave.
- De cirugía:  
Mortalidad, disfunción hepática grave, otras.

## MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

- En pacientes operados.
- En pacientes no operados.

## SUPERVIVENCIA

1, 3 y 5 años.

## RECIDIVAS

- Locorregional.
- A distancia.

## SEGUIMIENTO

Pacientes con seguimiento según protocolo.



FUNDACIÓN  
**MUTUA MADRILEÑA**

**Oncosur** 