

❖ TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DEL HÍGADO

Dr Hernán Bertoni (Médico Radiólogo Intervencionista)

Dr Mariano Dioca (Médico Oncólogo)

Dra Alejandra Llontop (Médica Anátomo-patóloga)

Dr Pablo Sánchez (Médico Cirujano)

Dra Carolina Tinetti (Especialista en Diagnóstico por Imágenes)

INDICE

1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA
2. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y NOMENCLATURA QUIRÚRGICA
3. ANATOMÍA PATOLÓGICA
4. PRESENTACIÓN CLÍNICA
5. REGLA PARA LA CLASIFICACIÓN TNM
6. FACTORES PRONÓSTICO
7. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO
8. TRATAMIENTO
9. PROFILAXIS
10. PRONOSTICO
11. BIBLIOGRAFIA

- **EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA**

Los tumores primarios de hígado tienen incidencia variable en las diversas poblaciones, siendo siempre la mayoría de ellos hepatocarcinomas. Las tasas más altas son las encontradas en Corea (Asia): aproximadamente 60/100.000 (En Argentina, las tasas de incidencia de tumores primarios de hígado (ajustadas por edad y expresadas como casos nuevos por año por cada 100.000 individuos, para el 2003-07) son: Córdoba Capital: 4,5 para varones y 2,2 para mujeres; para la provincia de Entre Ríos 3,8 y 1,7 y para la provincia de Mendoza 3,5 y 2,1 respectivamente. (Fuente: Incidencia de Cáncer en Argentina entre 2003 y 2007

En el 80% de los casos se desarrolla en pacientes cirróticos. Inversamente, entre 5 y el 20% de quienes padecen cirrosis desarrollan un HC. Los principales factores de riesgo son: hemocromatosis, hepatitis viral B y C, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria, cirrosis criptogénica y autoinmune, porfirias y tirosinemia.

- **CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y NOMENCLATURA QUIRÚRGICA**

El peso del hígado equivale aproximadamente al 2% del peso corporal total. Esta relación es constante y se recupera en forma rápida, en 5 a 8 semanas, después de una resección. Es importante conocer la conformación del hígado a los efectos de calcular la masa remanente luego de una resección, ya que actualmente no se considera limitante el número de lesiones a resecar, sino que la masa hepática restante alcance al 25 ó 30% del volumen normal con función adecuada.

El hígado se halla dividido en dos porciones divididas por un tabique imaginario por el que transcurre la vena suprahepática media siguiendo el plano que va de la vesícula biliar a la vena cava (Línea de Seregè-Cantlie o plano medio del hígado). A su derecha se encuentran los segmentos V, VI, VII, VIII que representan aproximadamente el 60% de la masa del órgano y a su izquierda, los segmentos I, II, III y IV (40% restante).

Convencionalmente se denomina según la segmentación de Couinaud

<i>“Hepatectomía mayor”:</i>	a la resección de tres segmentos o más.
<i>“Hepatectomía derecha”:</i>	a la resección de los segmentos: V, VI, VII y VIII.
<i>“Hepatectomía izquierda”:</i>	a la resección de los segmentos: I, II, III y IV (frecuentemente se deja el segmento I).
<i>“Hepatectomía derecha ampliada”:</i>	a la resección de los segmentos: V VI VII y VIII, más algún segmento izquierdo (usualmente el IV).
<i>“Hepatectomía izquierda ampliada”:</i>	a la resección de los segmentos: I, II, III y IV, más algún segmento derecho (usualmente el V u VIII o ambos).

- A partir del año 2000 el comité del International Hepatobiliary Pancreatic Surgery (IHPBA) ha definido una nueva terminología con la finalidad de universalizar la nomenclatura de la anatomía y las resecciones hepáticas de la siguiente manera:

“Hemipatectomía derecha”	resección de los segmentos V, VI, VII y VIII
“Hemipatectomía izquierda”	resección de los segmentos II, III y IV
“Seccionectomía anterior derecha”	resección de los segmentos V y VIII
“Seccionectomía posterior derecha”	resección de los segmentos VI y VII
“Seccionectomía medial izquierda”	resección del segmento: IV.
“ Seccionectomía lateral izquierda”	resección de los segmentos: II y III.
“Triseccionectomía derecha o hepatectomía Derecha extendida”	resección de los segmentos: IV, V, VI, VII, VIII.

Triseccionectomía izquierda o hepatectomía” resección segmentos II, III, IV,V,VIII
Izquierda extendida

“ Segmentectomía” resección de un solo segmento

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Tipos

- ✓ **Epiteliales:** Hepatocarcinoma; hepatocarcinoma fibrolamelar (forma rara y diferente ya que debido a una evolución más benigna presenta muy buenos resultados quirúrgicos); hepatoblastoma (se presenta generalmente en niños); colangiocarcinoma (se relaciona con colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria y patología crónica de las vías biliares); cistoadenocarcinoma biliar; carcinomas mixtos.
- ✓ **Mesodérmicos:** sarcoma; rabdomiosarcoma; leiomiomasarcoma; hemangiosarcoma (de muy baja incidencia, relacionado en el 30% de los casos con la exposición a tóxicos como el cloruro de vinilo o el arsénico); hemangioendotelioma epitelioides; linfoma.

Grados histológicos

G1: Bien diferenciado.

G2: Moderadamente diferenciado.

G3: Pobremente diferenciado.

G4: Indiferenciado.

Entre el 10 y el 40% de los casos, los HC asientan en hígados patológicos no cirróticos, en particular con fibrosis o esteatosis.

TUMORES HEPATICOS Y DE LA VÍA BILIAR INTRAHEPÁTICA CLASIFICACION WHO

- **Tumores epiteliales: hepatocelular**

Benignos

Adenoma hepatocelular

Hiperplasia nodular focal

Lesiones premalignas o asociadas a malignidad

Displasia hepatocitaria de células grandes

Displasia hepatocitaria de células pequeñas

Nódulo displásico (bajo y alto grado)

Malignos

Carcinoma hepatocelular

Carcinoma hepatocelular fibrolamelar raro, evolución clínica favorable

Hepatoblastoma (frecuente en niños)

Carcinoma indiferenciado

- **Tumores epiteliales: biliar**

Benignos

Adenoma de vía biliar
Adenoma microquístico
Adenofibroma biliar

Lesiones premalignas

Neoplasia intraepitelial biliar, grado 3
Neoplasia papilar intraductal con neoplasia intraepitelial de bajo grado o grado intermedio
Neoplasia papilar intraductal con neoplasia intraepitelial de alto grado
Neoplasia mucinosa quística con neoplasia intraepitelial de bajo grado o intermedio
Neoplasia mucinosa quística con neoplasia intraepitelial de alto grado

Malignos

Colangiocarcinoma intrahepático
Neoplasia papilar intraductal con carcinoma invasor asociado
Neoplasia mucinosa quística con carcinoma invasor asociado
Hepatoblastoma, mixto epitelial-mesenquimático
Carcinosarcoma

- **Neoplasias de origen mixto o desconocido**

Tumor estromal epitelial calcificante
Tumor rabdoide maligno

- **Tumores mesenquimáticos**

Benignos

Angiomiolipoma
Hemangioma cavernoso
Pseudotumor inflamatorio
Linfangioma
Linfangiomiomatosis
Hamartoma mesenquimático
Tumor fibroso solitario
Hemangioma infantil

Malignos

Hemangioendotelioma epiteliode
Angiosarcoma
Sarcoma embrionario (Sarcoma indiferenciado)
Rabdomiosarcoma
Sarcoma de Kaposi
Leiomiomasarcoma
Sarcoma sinovial

- **Tumores germinales**

Teratoma
Tumor del seno endodérmico

- **Tumores hematopoyéticos y linfomas**

- **Tumores secundarios**

ELEMENTOS QUE DEBEN ESTAR PRESENTES EN EL INFORME ANATOMO-PATOLÓGICO

CARCINOMA HEPATOCELULAR

- ❖ Tipo de espécimen (hígado, vesícula biliar)
- ❖ Procedimiento (hepatectomía parcial, hepatectomía)
- ❖ CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR -Tamaño tumoral (uni o multifocalidad)
- ❖ Tipo histológico
- ❖ Sitio tumoral
 - Para tumores múltiples, repetir los siguientes 4 elementos (sitio tumoral, tamaño tumoral, efecto del tratamiento y satelitosis), para los 5 nódulos de mayor tamaño*
- ❖ Efecto del tratamiento
- ❖ Grado histológico (GI: Bien diferenciado; GII: Moderadamente diferenciado; GIII: Pobremente diferenciado; GIV: Indiferenciado/anaplásico)
- ❖ Extensión tumoral (confinado al hígado, si involucra rama mayor de la vena portal, venas hepáticas, peritoneo visceral, vesícula biliar, órganos adyacentes)
- ❖ Márgenes quirúrgicos y distancia al margen más cercano (en mm o cm)
- ❖ Invasión vascular
- ❖ Infiltración perineural (+-)
- ❖ Hallazgos patológicos adicionales
- ❖ Score de fibrosis: Cirrosis/fibrosis severa (Score de Ishak 5-6), fibrosis moderada o ausente (score de Ishak 0-4), displasia hepatocelular, nódulos displásicos de bajo y alto grado, esteatosis, sobrecarga de hierro, hepatitis crónica especificar origen.

❖ ESTADIFICACIÓN TNM

Tumor primario (pT)

pT0: Sin evidencia de tumor primario

pT1: Tumor solitario sin invasión vascular <2 cm, o >2 cm

pT1a: Tumor solitario sin invasión vascular <2 cm

pT1b: Tumor solitario sin invasión vascular >2 cm

pT2: tumor solitario >2 cm con invasión vascular, o múltiples tumores, ninguno >5 cm

pT3: Tumores múltiples, al menos uno de ellos superior a 5cm.

pT4: tumor único o múltiples tumores de cualquier tamaño que comprometen una rama mayor de la vena porta o vena hepática o tumor(es) con invasión directa de órganos adyacentes que no sean la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral.

Ganglios linfáticos regionales (pN)

pN0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

pN1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

VÍA BILIAR INTRAHEPÁTICA

-Tipo de espécimen (hígado, vesícula biliar)

- Procedimiento (hepatectomía parcial, hepatectomía)
- Tamaño tumoral
- Focalidad tumoral
- Tipo histológico
- Grado histológico (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado)
- Extensión tumoral (tumor confinado a la vía biliar intrahepática-displasia de alto grado/carcinoma in situ, tumor confinado al parénquima hepático, tumor compromete peritoneo visceral, tumor infiltra vesícula biliar, tumor infiltra órganos adyacentes diferentes de la vesícula biliar)
- Márgenes quirúrgicos y distancia al margen más cercano (en mm)
- Invasión linfovascular
- Ganglios linfáticos regionales
- Hallazgos patológicos adicionales
- Score de fibrosis: Cirrosis/fibrosis severa (Score de Ishak 5-6), colangitis esclerosante primaria, litiasis biliar, hepatitis crónica-especificar origen.

- **ESTADIFICACIÓN TNM**

Tumor primario (pT)

pT0: Sin evidencia de tumor primario

pTis: Carcinoma in situ (intraductal)

pT1: tumor solitario sin invasión vascular, ≤5 cm o >5 cm

pT1a: tumor solitario ≤5 cm sin invasión vascular

pT1b: tumor solitario >5 cm sin invasión vascular

pT2: tumor solitario con invasión vascular intrahepática, o tumores múltiples, con o sin invasión vascular

pT3: Tumor perfora el peritoneo visceral

pT4: Tumor compromete por invasión directa estructuras locales extrahepáticas

Ganglios linfáticos regionales (pN)

pN0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

pN1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

- **WHO Clasificación de los carcinomas de los ductos biliares intrahepáticos (Modificación 2017)**

Colangiocarcinoma intrahepático

Combinado hepatocelular-colangiocarcinoma

Neoplasia Intraductal papilar con carcinoma invasor asociado

Neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasor asociado

Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado

Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas

Combinado o mixto hepatocelular-colangiocarcinoma debe mostrar evidencia histológica de diferenciación hepatocelular y biliar por morfología y apoyada por inmunohistoquímica. Los marcadores hepatocelulares con alta sensibilidad y especificidad como Arginasa-1 deben ser incluidos en el panel, además de marcadores tales como Hep Par-1 y el componente de colangiocarcinoma no debe ser diagnosticado basándose solamente en la inmunoreactividad para marcadores tales como CK7, CK19 y/o MOC31, los cuales pueden ser positivos en un subgrupo de hepatocarcinomas tales como la variante escirra. La discreta formación de glándulas, con o sin mucina, tinción positiva de dichas áreas con CK7, CK19, y/o MOC31, y resultados negativos en estas áreas con marcadores hepatocelulares es la evidencia más confiable de un componente de colangiocarcinoma. La proporción de cada componente puede ser informada. El tamaño del tumor en su totalidad es usado para estadificarlo. Muchos estudios muestran que el carcinoma hepatocelular combinado con colangiocarcinoma es más agresivo comparado al hepatocarcinoma clásico y tiene una mayor tasa de recurrencia luego del trasplante. El carcinosarcoma es mencionado como un tipo histológica en la 8va edición de la AJCC.

- **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

El HC no tiene una sintomatología propia, sus manifestaciones se confunden con las de otras afecciones del tubo digestivo, hígado, vías biliares y páncreas. Las más frecuentes son sensación de plenitud abdominal, anorexia, pérdida de peso y astenia. Puede haber dolor y tumor palpable debido al crecimiento progresivo del tumor, son generalmente signos de un estadio avanzado de la enfermedad. Cuando se presenta en hígados patológicos es frecuentemente multicéntrico. El colangiocarcinoma intrahepático (excluyendo el tumor de Klatskin - *ver más adelante* -) puede presentar la misma sintomatología inespecífica y sólo presenta colestasis cuando afecta canales biliares voluminosos. Las metástasis se localizan en orden de frecuencia en linfáticos regionales, pulmón y huesos.

- **REGLA PARA LA CLASIFICACIÓN TNM**

La clasificación se aplica solamente al HC y al colangiocarcinoma intrahepático y se basa en los hallazgos del examen físico, las imágenes y/o la exploración quirúrgica.

Nota: aunque la presencia de cirrosis es un factor pronóstico importante, no afecta la clasificación TNM, siendo una variable independiente.

Subsitios anatómicos

1. Hígado.
2. Canales biliares intrahepáticos.

Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios hiliares, del ligamento hepatoduodenal y adyacentes a la vena cava. Los más frecuentes se encuentran en el territorio de la arteria hepática y periportal.

Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

ESTADIOS			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3 a	N0	M0
Estadio IIIB	T3 b	N0	M0
Estadio IIIC	T4	N0	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

- **FACTORES PRONÓSTICO**

Los parámetros de laboratorio y clínicos indicadores de peor pronóstico son el nivel alto de alfafetoproteína (AFP) y el estadio B o C de la clasificación de cirrosis de Child-Pugh.

Clasificación de Child-Pugh

Parámetro	Puntos		
	1	2	3
<i>Ascitis</i>	Inexistente	Tratable	Refractaria
<i>Albúmina</i>	> 3,5 g/dl	2,8 a 3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
<i>Bilirrubina</i>	< 2 mg/dl	2 a 3 mg/dl	> 3 mg/dl
<i>Encefalopatía</i>	No	Grado I – II	Grado III – IV
<i>Tiempo de protrombina</i>	> 50%	40-50%	< 40%

GRADO A.	5 ó 6 puntos
GRADO B	7 a 9 puntos
GRADO C	Más de 9 puntos

En los pacientes operados los peores resultados se obtienen si el margen de resección (macroscópico o microscópico) es insuficiente. Las dimensiones requeridas

en cuanto al margen mínimo remanente libre de lesión en una resección es de 10 mm. Se prefieren resecciones anatómicas ya que por la característica de crecimiento del tumor en forma de interdigitaciones las resecciones limitadas suelen ser insuficientes y motivo de recurrencia temprana. Otros factores pronóstico que se asocian con menor supervivencia son la invasión vascular, la menor diferenciación histológica y el tamaño tumoral superior a 5 cm.

Los factores pronóstico-relacionados con el colangiocarcinoma son mencionados en el capítulo de tumores de vías biliares.

- **PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO**

El HC debe ser diferenciado de los tumores benignos del órgano, de las metástasis de otros tumores, y de otras lesiones tales como quistes, cirrosis y hemocromatosis. Los tumores benignos más frecuentes con los que se debe efectuar el diagnóstico diferencial son: el *hemangioma*, el *adenoma* y la *hiperplasia nodular focal*. Otros tumores menos frecuentes que deben ser considerados en el diagnóstico son el *hamartoma mesenquimático*, los *lipomas*, *mixomas*, *leiomiomas*, *mesoteliomas* y *fibromas*.

Se debe sospechar la presencia de HC frente a todo paciente con cirrosis que registre un aumento de AFP y un nódulo en la ecografía. La ascitis depende de la gravedad de la cirrosis. La ictericia, cuando existe, es en general moderada.

Interrogatorio

Orientado a la investigación de antecedentes de afección hepática previa, lugares de residencia y hábitos alimentarios, consumo de alcohol, uso de tatuajes, dependencia de drogas inyectables.

Examen físico

Se evaluarán masas palpables en abdomen, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, circulación colateral abdominal e ictericia.

Laboratorio

Valoración de la función hepática, marcadores tumorales (AFP, CEA, CA 19-9) y serología para hepatitis B, C y HIV. Con valores de AFP superiores a 400 ng/ml el diagnóstico es certero y entre 20-250 ng/ml es dudoso en cirróticos. 20% de los HC no producen elevación de la AFP.

Diagnóstico por imágenes

Radiografía de tórax, ecografía y ecodoppler, tomografía computada multislice (TC) con contraste endovenoso (trifásica), resonancia magnética (RM) dinámica con gadolinio y arteriografía celiomesentérica con retorno portal (con inyección de lipiodol ultrafluido). En pacientes con cirrosis, los estudios no invasivos habilitan el diagnóstico de HC si dos de entre ellos (ecografía, ecodoppler, TC, RM) demuestran un nódulo hipervascularizado o un solo estudio demuestra la presencia de un nódulo acompañado de AFP superior a 400 ng/ml.

El diagnóstico radiológico del HC se basa fundamentalmente en su comportamiento vascular debido a que presenta irrigación proveniente de la arteria hepática mientras que el hígado normal recibe aporte sanguíneo predominantemente de la vena porta.

Es por ello por lo que la TC y RM con contraste endovenoso deben realizarse en forma dinámica, en fases arterial, portal y tardía, siendo el comportamiento típico del HC el realce de contraste en fase arterial con un lavado precoz en fase tardía, presentando en algunos casos imagen de pseudo-cápsula. Debido a su presentación frecuente en hígados cirróticos, es importante diferenciarlo de los nódulos de regeneración y nódulos displásicos (lesiones premalignas).

PET/CT no se considera un estudio adecuado, debido a la escasa o nula avidéz que tiene el HC por 18FDG, no obstante, actualmente existen estudios en curso utilizando como radiotrazador 11C-Colina el cual presenta mayor avidéz.

Examen anatomopatológico

La punción biopsia diagnóstica sólo se efectuará si sus hallazgos pueden cambiar la actitud terapéutica, ya que existe riesgo de diseminación por sembrado en el sitio de punción (1 a 5%). Generalmente es guiada por TC, ecografía o laparoscopia. Se debe efectuar al mismo tiempo la citología de líquido ascítico. No se considera necesaria la biopsia para diagnóstico certero de HC y para realizar tratamiento ya sea quirúrgico u oncológico. (Ver Diagnóstico por Imágenes en párrafo anterior)

• TRATAMIENTO

El tratamiento con intención curativa del HC depende si el diagnóstico es en un paciente con hígado no cirrótico o existes cirrosis previa. En hígado “no cirrótico” la resección es considerada la mejor opción ya que las probabilidades de insuficiente remanente hepático son mínimas. En hígado “cirrótico” la cirrosis subyacente condiciona el tratamiento que es la resección quirúrgica y/o el trasplante hepático. La terapia con radiaciones y la quimioterapia no han demostrado ser eficaces para obtener curaciones. El carácter multicéntrico de la enfermedad y el asiento frecuente en hígado cirrótico limitan la eficacia del tratamiento y son causa frecuente de elevada morbimortalidad postoperatoria. Las técnicas de ablación tumoral por radiofrecuencia, quimioembolización, alcoholización o criocirugía no han demostrado eficacia para la curación, aunque han conseguido remisiones parciales. Estos recursos pueden ser útiles durante la espera de un órgano cuando se ha indicado un trasplante hepático o en casos que los pacientes sean inoperables por remanente hepático insuficiente o comorbilidades. (12)

La resección debe tener intención curativa. Son condiciones de irresecabilidad, la carcinomatosis peritoneal, la trombosis del tronco portal, la fijación por adherencias neoplásicas firmes a órganos vecinos o retroperitoneo, y la multicentricidad (más de tres nódulos).

La morbimortalidad de la cirugía depende de la gravedad de la cirrosis (por insuficiencia hepática, sangrado, ascitis e infecciones). La mortalidad operatoria varía de 5 al 25% en pacientes Child-Pugh A o B.(10)

• PAUTAS DE TRATAMIENTO

A) TUMORES RESECABLES.

Resección Hepática

- ✓ *Pacientes sin cirrosis*: Se procederá a la resección solamente si ésta se llevara a cabo con intención curativa, hecho que se da en los tumores limitados al hígado, sin extensión locorregional ni diseminación a distancia. La capacidad de regeneración hepática permite exéresis de hasta 70 % de la glándula. hecho que se da solamente en el 5 al 10% de los HC.
- ✓ *Pacientes con cirrosis* Si el tumor se presenta en hígado cirrótico, la posibilidad de resección está en relación con el grado de cirrosis. En caso de cirrosis Child-Pugh A se puede resecar hasta 60% del parénquima y se trata de no superar el 15 a 20% en caso de tratarse de Child-Pugh B. Los pacientes Child-Pugh C tienen contraindicación de resección hepática por el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. En algunos pacientes Child-Pugh B la resección hepática puede ser considerada una opción de tratamiento como puente a el trasplante.

Trasplante hepático

- ✓ En pacientes cirróticos Child-Pugh B y C el trasplante hepático permite los mejores resultados de supervivencia cuando se trata de tumores únicos ≤ 5 cm o de hasta 3 tumores ≤ 3 cm, con ausencia de invasión vascular macroscópica, adenopatías y enfermedad extrahepática (criterios de Milán). Sin embargo, actualmente algunos grupos de Trasplante Hepático han extendido la indicación a pacientes cirróticos Child-Pugh A, ya que sostienen que se logran mejores resultados en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad comparado con las resecciones.

Algunos grupos de trasplante en Europa, EE.UU. y Japón extienden los criterios de selección denominándolos "criterios expandidos" a: nódulo único ≤ 7 cm o ≤ 3 nódulos cuya suma sea ≤ 8 cm. Si bien los casos analizados no son numerosos los resultados hasta el momento son similares a los obtenidos con los criterios clásicos.

El trasplante da cuenta de la condición patológica de base que originó el desarrollo del HC (p. ej. cirrosis) e implica el tratamiento radical de la neoplasia. Actualmente en la República Argentina el I.N.C.U.C.A.I. asigna los hígados de donantes cadavéricos según la gravedad del receptor utilizando el sistema MELD (Model of End Stage Liver Disease), correspondiendo al HC un puntaje inicial de 22, al que se suma 1 punto por cada 3 meses de permanencia en la lista de espera. De esta manera el paciente podría recibir un órgano con un retraso inferior a seis meses. Sin embargo, el tiempo de espera promedio es de 9 meses (10,11)

B) TUMORES NO RESECABLES

- Cuando se trata de tumores no resecables los métodos alternativos a la cirugía son: la quimioterapia sistémica, la quimioembolización, la radiofrecuencia, la alcoholización, la crioablación y la radioterapia. En estos casos el criterio es paliativo. Algunos de estos procedimientos son utilizados como puente a el trasplante hepático para evitar el aumento del tamaño en el tiempo de espera o para down-sizing de las lesiones.

- **TERAPIAS ENDOVASCULARES EN EL HEPATOCARCINOMA**

Los pacientes portadores de hepatocarcinoma son complejos y de mal pronóstico, este es afectado por múltiples factores que incluyen el estado general del paciente, la función hepática, y las características del tumor. En este escenario, solo el 30% de los pacientes son pasibles de tratamiento quirúrgico (resección ó trasplante), única terapia potencialmente curativa. Para el 70% restante de los pacientes existen las terapias paliativas que incluyen la quimioembolización, la radioembolización y el sorafenib.

La elección del tratamiento se basa en un sistema de estadificación de la que se desprenden guías de tratamiento con un grado de consenso aceptable. El tratamiento estándar para estos pacientes es la quimioembolización hepática. En pacientes con enfermedad avanzada, en quienes la quimioembolización no ha mostrado beneficios, el sorafenid puede aumentar la sobrevida. Existe otra opción terapéutica, la radioembolización, muy atractiva sobre todo en pacientes que presentan ciertas contraindicaciones para la quimioembolización. Actualmente no se encuentra disponible en el país, pero está en las últimas fases de aprobación en el ANMAT.

- **QUIMIOEMBOLIZACION HEPÁTICA**

Los pacientes que se presentan con buena función hepática y un tumor avanzado sin evidencia de localización extrahepática, son buenos candidatos para la realización de una quimioembolización. Efectivamente la quimioembolización es ampliamente utilizada en pacientes con un grado intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC), también está indicada en pacientes en grado temprano de enfermedad que presenten alguna contraindicación para tratamientos más radicales y en pacientes en lista de espera del órgano para trasplante.

Está demostrado en la bibliografía a través de estudios controlados y randomizados que la quimioembolización tiene un índice de respuesta entre el 35 y el 42% y que aumenta la sobrevida en comparación con las terapias de soporte.

La quimioembolización clásica se basa en la infusión dentro de la arteria nutricia de tumor de una emulsión constituida por la droga antimetabólica, generalmente la doxorubicina, y Lipiodol, contraste liposoluble que hace de “carrier” de la droga, seguido de la oclusión de la vascularización del tumor utilizando diferentes materiales de embolización. A pesar de la instilación selectiva de la emulsión y de la posterior oclusión de la arteria nutricia para evitar el “lavado”, existe un significativo paraje sistémico de la droga con los consiguientes efectos secundarios.

Recientemente se han desarrollado microesferas cuyo nombre genérico en inglés es Drug Eluting Beads (DEB) que tienen la propiedad embeberse en la droga antitumoral y de disminuir el pasaje sistémico de la droga aumentando significativamente el efecto antitumoral local.

Actualmente existen dos tipos diferentes de DEB: unas de polivinil alcohol (DC Bead, de BioCompatibles) y otras compuesta de un polímero super absorbente (HepaSphere, de Biosphere Medical), la primera es la única disponible por el momento en nuestro país.

Los primeros estudios de casos demuestran que su utilización es segura y que el pasaje sistémico de la doxorubicina se reduce significativamente. Los primeros estudios randomizados demuestran que es mejor tolerada que la quimioembolización clásica. En un estudio randomizado fase II recientemente publicado, compara la quimioembolización clásica y la quimioembolización utilizando DCB. Esta última muestra mayor respuesta tumoral objetiva (51.6% versus 43.5%), con una mejor tolerancia.

Otro estudio randomizado que compara la quimioembolización clásica y la quimioembolización utilizando DCB muestra mayor respuesta tumoral, menores recurrencias y mayor tiempo hasta la progresión en pacientes tratados con DCB y doxorubicina.

Actualmente existen varios estudios en curso que comparan ambos métodos de quimioembolización pero con la evidencia que contamos hasta el momento parece clara la ventaja de la utilización de las DCB como "currier" de la droga, disminuyendo los efectos adversos por pasaje sistémico, aumentando el efecto antimitótico local y en definitiva, aumentando la sobrevida de estos pacientes.

• RADIOEMBOLIZACIÓN

En un intento por mejorar los resultados obtenidos con las terapias locoregionales y aumentar las indicaciones de pacientes portadores de HCC que actualmente quedan fuera de alguna posibilidad terapéutica, se ha comenzado hace algunos años a utilizar la radioterapia mediante embolización con microesferas marcadas.

Efectivamente, la radioembolización consiste en la administración selectiva dentro de la arteria hepática responsable, de emboesferas embebidas en itrio 90. Una vez administradas, estas microesferas emiten radiación de alta energía y baja penetración resultando en necrosis tumoral.

Actualmente se encuentran en curso estudios fase I y fase II pero ya hay abundantes estudios de cohorte y análisis retrospectivos publicados mostrando efectividad para obtener necrosis siendo esta entre el 42,2% y el 70% según las diferentes series.

Los estudios muestran baja tasa de complicaciones y buenos resultados en términos de respuesta tumoral y de sobrevida en pacientes con trombosis de la vena porta, frecuente en estos pacientes y considerada una contraindicación para la quimioembolización. De todas formas, se requieren más estudios prospectivos y randomizados para determinar con mayor precisión los alcances de esta nueva herramienta terapéutica.

-
- Tratamiento Sistémico
- La quimioterapia sistémica ha demostrado repetidamente que no ofrece beneficios de supervivencia, independientemente de si se administra como agente único o como parte de la quimioterapia de combinación (Llovet 2003). Por otro lado, es de destacar que las tasas de respuestas objetivas no superan el 25%.
- La terapia hormonal con tamoxifeno u otreotida no ha proporcionado ningún beneficio en supervivencia de los pacientes cuando estos fueron estudiados en condiciones controladas (Gallo 2006; Yuen, 2002).
- La quimioterapia intraarterial con doxorubicina podría tener un efecto mayor en términos de respuesta. En los últimos años, las estrategias terapéuticas moleculares dirigidas, basadas en un mejor conocimiento de las bases

biológicas, de la transmisión de señales intracelulares y la regulación de la apoptosis, ofrecen una nueva esperanza para el tratamiento paliativo eficaz del Hepatocarcinoma. Estas estrategias están dirigidas a la inhibición de los factores de crecimiento o la interrupción de las vías de señalización que son esenciales para el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

- Sorafenib es un inhibidor multiquinasas disponible por vía oral, que actúa sobre distintas moléculas con actividad tirosina quinasas (VEGF-R2, PDGF-R, el receptor c-Kit) y con actividad serina / treonina quinasas (b-Raf. P38). Por lo tanto, sorafenib puede bloquear dos de las principales vías de señalización implicadas en la patogénesis del desarrollo de CHC (la inhibición de la angiogénesis y la proliferación celular). En un estudio de fase III, en el que participaron 602 pacientes, sorafenib (400 mg dos veces al día) fue bien tolerado y se asoció con una mejor supervivencia en el 44% de los pacientes, resultando en un incremento en la supervivencia de 3 meses en los pacientes tratados (10,7 meses en el grupo de sorafenib frente a 7,9 meses en el brazo control). La diarrea, pérdida de peso, síndrome mano-pie y la hipofosfatemia fueron los efectos secundarios más importantes que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en pacientes tratados con sorafenib. Por lo tanto, sorafenib se ha convertido en la primera opción de tratamiento sistémico, habiendo demostrado prolongar la vida a expensas de efectos secundarios moderados, en pacientes sometidos a tratamiento paliativo.
- Las indicaciones de tratamiento son: 1) Pacientes con enfermedad técnicamente irresecable, no candidatos a trasplante o aquellos con enfermedad extensiva, sintomática o asintomática. 2) Pacientes inoperables por PS o comorbilidades, con síntomas presentes o ausentes. 3) Pacientes con enfermedad metastásica. Se desconoce el impacto de Sorafenib en pacientes potencialmente elegibles para trasplante.
- Existen otros antagonistas que están actualmente en evaluación en estudios fase II y probablemente bloqueen las vías de señalización de VEGF-R, EGF-R, ErbB2, Akt / mTor o Wnt / β -catenina.
- Nota: Estas nuevas moléculas se administran por vía oral, a pesar de esto revisten perfiles de toxicidad múltiple y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Por ello se recomienda que el manejo de los pacientes con Hepatocarcinoma avanzado esté a cargo de un oncólogo clínico entrenado.
- **PROFILAXIS**
A pesar del notable progreso respecto al diagnóstico y la terapéutica del CHC, su pronóstico no ha mejorado mucho. Por lo tanto, las medidas profilácticas revisten una importancia fundamental. Se recomienda la vacunación contra el VHB, ya que ha demostrado que reduce marcadamente las tasas de infección por el VHB, la incidencia de hepatitis B crónica en la edad adulta y su complicación más temida, el CHC (Lok 2004).
A los pacientes con infección crónica por VHB y a aquellos con hepatitis C crónica se les debe ofrecer tratamiento antiviral, logrando de esta manera una profilaxis secundaria más eficaz para el CHC. Ambos, el antígeno HBe-positivo (van Zonneveld 2004) y el antígeno HBe-negativo en pacientes con hepatitis B crónica muestran una reducción de las tasas de incidencia de carcinoma hepatocelular (Papatheoridis 2001; Brunetto 2002; Lampertico de 2003) en pacientes tratados con éxito con interferón. Del mismo modo, la terapia antiviral con análogos de nucleot(t) ha demostrado que reduce el riesgo de CHC en pacientes con hepatitis B crónica (Liaw 2005) y varios metaanálisis confirman que la terapia exitosa con interferón conduce a un menor riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis crónica

(Camma 2001; Paptheoridis 2001a; Veldt 2004). Sin embargo, los pacientes que han alcanzado la fase de cirrosis antes de iniciar el tratamiento antiviral deben ser controlados de manera estricta, en el contexto de programas de vigilancia para CHC, ya que el riesgo de desarrollar cáncer de hígado es más elevado en este subgrupo de pacientes, incluso después de alcanzar la eliminación virológica (Yu 2006).

- El manejo terapéutico de los factores de riesgo adicionales, como la obesidad y la diabetes mellitus mal controlada brindan oportunidades adicionales para reducir el riesgo de desarrollar CHC. Por último, el consumo de dos o más tazas de café al día parece reducir el riesgo de cáncer de hígado en un 40-50% en pacientes con hepatitis viral crónica (Gelatti 2005; Bravi 2007; Larsson 2007; Wakai 2007).

• PRONOSTICO

La historia natural del HC no tratado, demuestra que es una enfermedad letal y que la supervivencia es en general inferior a los 3 años. El pronóstico depende del tamaño del tumor. En tumores únicos inferiores a 2 cm la supervivencia alcanza 75% a 5 años. En tumores de más de 5 cm ésta cae a un 20% a 5 años. Las causas de mortalidad están en relación con la recidiva, las metástasis y la invasión extrahepática. En el 90% de los casos el tumor recidiva a nivel hepático, casi siempre durante el primer año de postoperatorio. Los mejores resultados en términos de supervivencia se obtienen con tumores inferiores a 5 cm tratados con trasplante hepático. La variedad *fibrolamelar* tiene evolución y pronóstico más favorables, con supervivencia del 65% a 5 años.

• BIBLIOGRAFIA

- Kudo M, European Journal of Cancer, 2011, 47: 2117-2127.
- Fong Y, Annals of Surgery 2003, Vol 238; N° 3.
- Stipa F, Cáncer 2006, Vol 106, N° 6.
- Karakayali H, Transplantation Proceedings, 2006, Vol 38, N° 2: 575-578.
- Avolio A, Transplantation Proceedings, 2006, Vol 38, N° 4: 1059-1062.
- Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX, IARC Scientific Publication No. 160. Edited by M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue and P. Boyle
- .CAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma hepatocellular- based on AJCC/UICC TNM, 8th. Edition – Protocol web posting date: June 2017.
- CAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Intrahepatic Bile Ducts- based on AJCC/UICC TNM, 8th. Edition – Protocol web posting date: June 2017

- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
- William Jarnagin, William C. Chapman, Steven Curley, Michael D'Angelica, Charles Rosen, Elijah Dixon, David Nagorney⁶. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma:expert consensus statement. HPB 2010, 12, 302–310
- Pierre-Alain Clavien, MD, Mickael Lesurtel, MD, Patrick M M Bossuyt, PhD, Gregory J Gores, MD, Bernard Langer, MD, Arnaud Perrier, MD on behalf of the OLT for HCC Consensus Group Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report
Lancet Oncol. 2012 January ; 13(1): e11–e22.
- Yasunori Minami, Masatoshi KudoRadiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. World J Radiol 2010 November 28; 2(11): 417-424