

Diagnóstico del hepatocarcinoma de pequeño tamaño

Mercedes Iñarrairaegui y Bruno Sangro

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

RESUMEN

La mejoría en la sensibilidad de las pruebas de imagen ha hecho que hoy en día se detecten con cierta frecuencia, en los programas de cribado de hepatocarcinoma (HCC) o fuera de ellos, pero habitualmente en pacientes cirróticos, lesiones nodulares cuya identificación resulta tan difícil como trascendental. Diversos estudios avalan la idea de que bajo el concepto meramente morfológico de HCC de pequeño tamaño se alojan dos entidades clínicas distintas con pronóstico diverso: el HCC precoz, verdadero carcinoma in situ hepático, y el HCC pequeño, neoplasia ya desarrollada con peor evolución y respuesta al tratamiento radical. La distinción entre ellos y con respecto a otras lesiones nodulares benignas, como los nódulos displásicos o los nódulos de regeneración, es muy difícil, si no imposible, para aquellas lesiones de menos de 1 cm de diámetro, incluso por métodos invasivos, y muy precisa utilizando exclusivamente métodos de imagen actualizados para muchas de las lesiones de más de 2 cm. En el terreno intermedio, las técnicas de imagen, con la ayuda de biomarcadores y técnicas moleculares, ofrecen información relevante, pero rara vez evitan la incertidumbre y debe juzgarse críticamente para tomar decisiones acertadas en cada caso individual.

DIAGNOSIS OF SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Due to the improved sensitivity of imaging tests, nodular lesions are frequently detected, whether in hepatocellular carcinoma (HCC) screening programs or in other contexts. These tumors usually occur in cirrhotic patients but their identification is as difficult as it is important. Several studies

support the idea that the purely morphological concept of small HCC encompasses clinically distinct entities with different prognoses: early HCC, true hepatic carcinoma in situ, and small HCC, fully developed neoplasm with poorer prognosis and response to radical therapy.

The distinction between these and other benign nodular lesions such as dysplastic nodules and regeneration nodules is extremely difficult, if not impossible, in lesions of less than 1 cm, even when invasive methods are used. However, the distinction is highly precise for many lesions of more than 2 cm, when only the most up-to-date imaging techniques are employed. Between these two extremes, imaging techniques, together with the use of biomarkers and molecular techniques, provide important information which, nevertheless, rarely avoids uncertainty and which should be critically evaluated to make appropriate decisions according to the specific features of each individual patient.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es la quinta neoplasia más frecuente en todo el mundo y la tercera causa de muerte por neoplasia¹. Afecta fundamentalmente a pacientes con cirrosis hepática y su pronóstico depende tanto de la evolución que siga la enfermedad hepática de base como del grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico y, por ello, de los posibles tratamientos. A su vez, el tratamiento aconsejable varía tanto en función del estadio tumoral como de la reserva funcional hepática. Hasta hace poco, el diagnóstico de estos tumores se realizaba casi universalmente o bien en fases avanzadas, cuando no era posible aplicar tratamientos con capacidad curativa, o bien en fase precoces cuando la enfermedad hepática se descompensaba por otro motivo. En cualquier caso, el pronóstico era muy malo, con una supervivencia a los 5 años del 0-10%². En las últimas décadas varios hechos han cambiado este panorama. Por un lado, la identificación de los principales factores de riesgo y la mejora de las técnicas de imagen han permitido desarrollar progra-

Correspondencia: Dr. B. Sangro.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. de Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: bsangro@unav.es

Recibido el 19-12-2006; aceptado para su publicación el 11-1-2007.

mas de cribado, en los que el HCC se detecta en una fase más precoz. Por otro, el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, como la destrucción percutánea o el trasplante, permiten hoy en día bien destruir el tumor diagnosticado más precozmente allí donde la resección no es posible, o incluso alterar la historia natural de la enfermedad hepática de base. Y todo ello ha conllevado una mejoría del pronóstico, de forma que en los países más desarrollados se alcanzan cifras de supervivencia entre el 40 y el 70% a los 5 años³. Sin embargo, la mejoría en la sensibilidad de las pruebas de imagen ha hecho que hoy en día se detecten con cierta frecuencia, en los programas de cribado o fuera de ellos –pero habitualmente en pacientes cirróticos–, lesiones nodulares cuya interpretación resulta tan difícil como trascendental. De ahí la importancia de conocer las posibilidades y las limitaciones de las herramientas disponibles para el diagnóstico del HCC de pequeño tamaño.

HEPATOCARCINOMA PEQUEÑO Y HEPATOCARCINOMA PRECOZ

El concepto de HCC de pequeño tamaño ha ido variando en los últimos años y aun hoy en día no está claramente definido. Con un criterio exclusivamente volumétrico, se definió inicialmente como el tumor único de diámetro inferior a 5 cm. Posteriormente se extendió el concepto para abarcar la situación en que había hasta 3 nódulos menores de 3 cm, lo que refleja los excelentes resultados alcanzados con el trasplante hepático en estos pacientes^{4,5}. Pero la respuesta al tratamiento y el pronóstico de estos tumores precoces es variable, sobre todo según su tamaño (mayor o menor de 2 cm).

Los estudios realizados en Japón han definido 2 entidades entre los HCC de pequeño tamaño con características histológicas propias, historia natural diversa y distinta respuesta al tratamiento: el HCC precoz y el HCC pequeño (tabla I). El HCC pequeño sería un tumor de aspecto claramente nodular, encapsulado, con grados variables de di-

ferenciación, que puede presentar invasión vascular portal y metástasis diminutas alrededor⁷, y se suele mostrar hipervasculares en las técnicas de imagen tras la administración de contraste intravenoso. Es decir, correspondería a las fases más tempranas del crecimiento de una neoplasia plenamente desarrollada. Por su parte, el HCC precoz⁶⁻¹⁰ sería un tumor bien diferenciado, que contiene espacios porta, de apariencia nodular mal definida y generalmente hipovasculares en las pruebas de imagen dinámicas. Histológicamente, y al contrario que en el caso anterior, las células muestran grados variables de displasia, y puede haber una invasión estromal del espacio porta pero no una verdadera invasión vascular. Un desarrollo arterial incompleto puede facilitar la aparición de un cambio de grasa difuso. Sería un auténtico carcinoma in situ^{8,11} con equivalencia en otras neoplasias epiteliales.

En un trabajo prospectivo⁸ en el que se compararon la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de recidiva tras la resección de HCC precoces y pequeños, todos ellos menores de 2 cm, se observó que los precoces tenían un mejor pronóstico que los pequeños, con mayor probabilidad de supervivencia a los 5 años (el 93 frente al 54%), menor probabilidad de recidiva a los 3 años (el 8 frente al 74%) y más tiempo hasta la recidiva (3,9 frente a 1,7 años). Todo ello sugiere que el HCC precoz es una entidad clínica distinta, con una historia natural más favorable y una mayor probabilidad de curación tras el tratamiento erradicador. No obstante, hay que tener en cuenta que no hay estudios occidentales que refrenden esta distinción de HCC precoz y pequeño.

PROCEDIMIENTOS DE AYUDA AL DIAGNÓSTICO DEL HCC DE PEQUEÑO TAMAÑO

Los programas de cribado de HCC en pacientes en riesgo consisten en la realización de una ecografía abdominal y la determinación de los valores séricos de alfafetoproteína cada 6 meses¹². La detección de lesiones sospechosas ha-

TABLA I. Principales diferencias entre HCC precoz y HCC pequeño

	HCC precoz	HCC pequeño
Macrocópicamente	Lesión nodular mal definida	Lesión nodular bien definida
Microscópicamente	No encapsulada	Encapsulada
	Bien diferenciado. Contiene espacios porta	Grados variables de diferenciación
	Invasión estromal del espacio porta	
	Cambio de grasa difuso	
	<i>Invasión vascular en el portal en el 5%</i>	<i>Invasión vascular portal en el 27%</i>
	<i>Micrometástasis circundantes en el 0%</i>	<i>Micrometástasis circundantes en el 10%</i>
Patrón vascular y comportamiento en técnicas de imagen con contraste	Aporte sanguíneo portal	Aporte sanguíneo arterial
	Hipovasculares por:	Hipervasculares por:
	Desarrollo insuficiente de vasos arteriales	Vasos arteriales bien desarrollados
	Capilarización incompleta de sinusoides	Capilarización sinusoidal
Diagnóstico diferencial	Nódulos displásicos de alto grado	Lesiones con realce arterial: hemangioma, <i>shunt</i> arterioportal, vasos aberrantes, fibrosis confluyente
	Hipointensos en T2 en la resonancia magnética	Ausencia de lavado tardío
Pronóstico tras la cirugía ⁸ :		
Supervivencia a los 5 años	93%	54%
Supervivencia libre de recidiva a los 5 años	47%	16%

HCC: hepatocarcinoma.

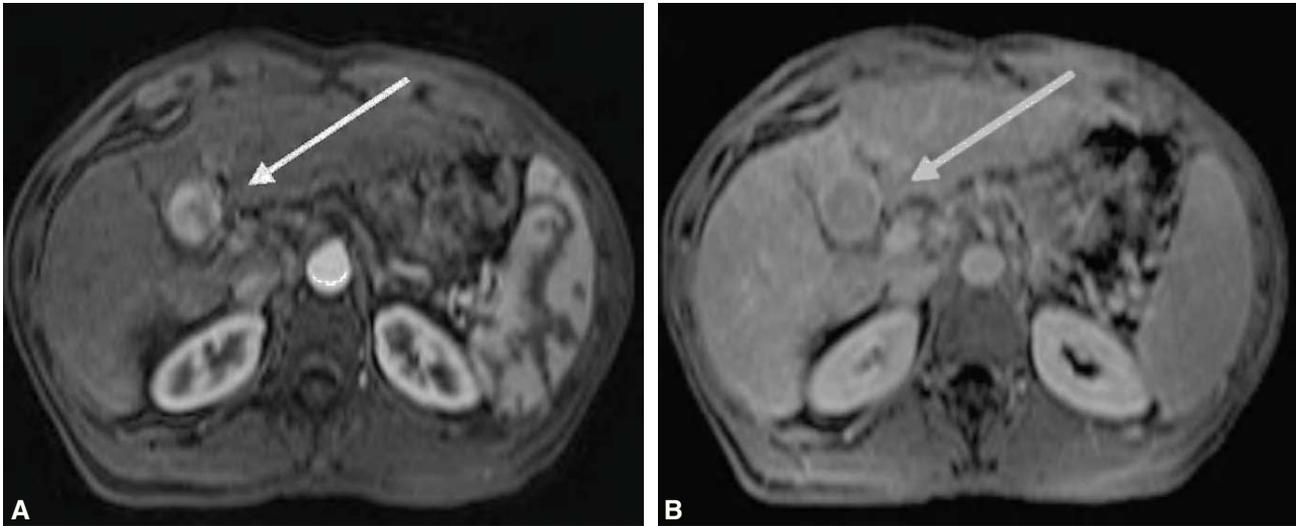


Fig. 1. Fenómeno de lavado del contraste intravascular (a) hiperintensidad en fase arterial e hipointensidad en fase portal y tardía (b), relativas al parénquima hepático circundante, que es característico del hepatocarcinoma y permite su diagnóstico no invasivo en lesiones de más de 2 cm de diámetro.

bitualmente lleva al estudio mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Como ya se ha comentado, la realización de estas pruebas de imagen hace que se detecten lesiones nodulares cuya naturaleza maligna es difícil de establecer, incluso disponiendo de material histológico. Especialmente en el hígado cirrótico, donde las lesiones de menor tamaño plantean un difícil diagnóstico diferencial entre el HCC y las lesiones benignas como los nódulos de regeneración y los nódulos displásicos. Y la mayor dificultad está, sin duda, en diferenciarlos de los nódulos displásicos de alto grado (NDAG)^{6,8,9}, que son nódulos de regeneración con células atípicas sin características de malignidad. En esta tarea resulta importante conocer las aportaciones y las limitaciones no sólo de las técnicas de imagen, sino también de los marcadores serológicos, las técnicas de biología molecular y las técnicas histológicas.

Técnicas de imagen

El estudio del hígado por técnicas de imagen ha sufrido una revolución tecnológica en los últimos años. Los avances en el rendimiento de la ecografía, la TC y la RM, así como las mejoras en los medios de contraste, han hecho posible acercarnos cada vez más no sólo a la detección sino también al diagnóstico del HCC en estadios precoces de manera no invasiva. Y todos ellos, como veremos en un somero repaso a continuación, basan fundamentalmente su capacidad discriminativa en la detección de hipervascularización arterial.

Técnicas radiológicas

La ecografía con contraste consiste en la inyección de microburbujas que se detectan cuando se destruyen por la

interacción con la onda de ultrasonido. El uso de agentes de contraste ha mejorado claramente la capacidad de detección y caracterización de lesiones de la ecografía, especialmente con los contrastes de segunda generación, que son más estables¹³. En la TC y la RM dinámicas se obtienen imágenes tras la administración de contraste intravenoso en las fases arterial, portal precoz, portal tardía y de equilibrio, lo que permite caracterizar las lesiones basándose en su patrón vascular^{13,14}, de forma que la hipervascularidad se plasma en un realce comparativo de la lesión en la fase arterial y del hígado no tumoral circundante en las fases tardías (fenómeno de «lavado» del contraste; fig. 1).

La RM puede aportar una interesante información adicional, en primer lugar valorando la intensidad de señal en las imágenes en T1 y T2, de forma que los HCC típicos presentan un aumento de la intensidad de señal en T2 con intensidad variable en T1 (hiperintensidad en los HCC bien diferenciados, por la presencia de grasa, cobre o glucoproteínas). Por el contrario, los nódulos displásicos de alto grado son típicamente hiperintensos en T1 pero hipointensos en T2 (fig. 2). Por otro lado, la RM permite el empleo de diferentes contrastes^{13,14}: el gadolinio, contraste extracelular que realza las lesiones hipervasculares (de escasa utilidad, por tanto, para la identificación del HCC precoz, bien diferenciado e hipovascular); el óxido de hierro superparamagnético (SPIO), contraste reticuloendotelial que es captado por las células de Kupffer (habitualmente ausentes en las lesiones malignas, independientemente de su grado de vascularización y presentes en el hígado no tumoral, cirrótico o no, y en la mayoría de las lesiones nodulares benignas), y otros contrastes hepatocitarios, como el mangafodipir y el gadobenato dimeglumina, que pueden ser captados por las células del HCC bien diferenciado, igual que por los nódulos benignos y, por tanto, son de

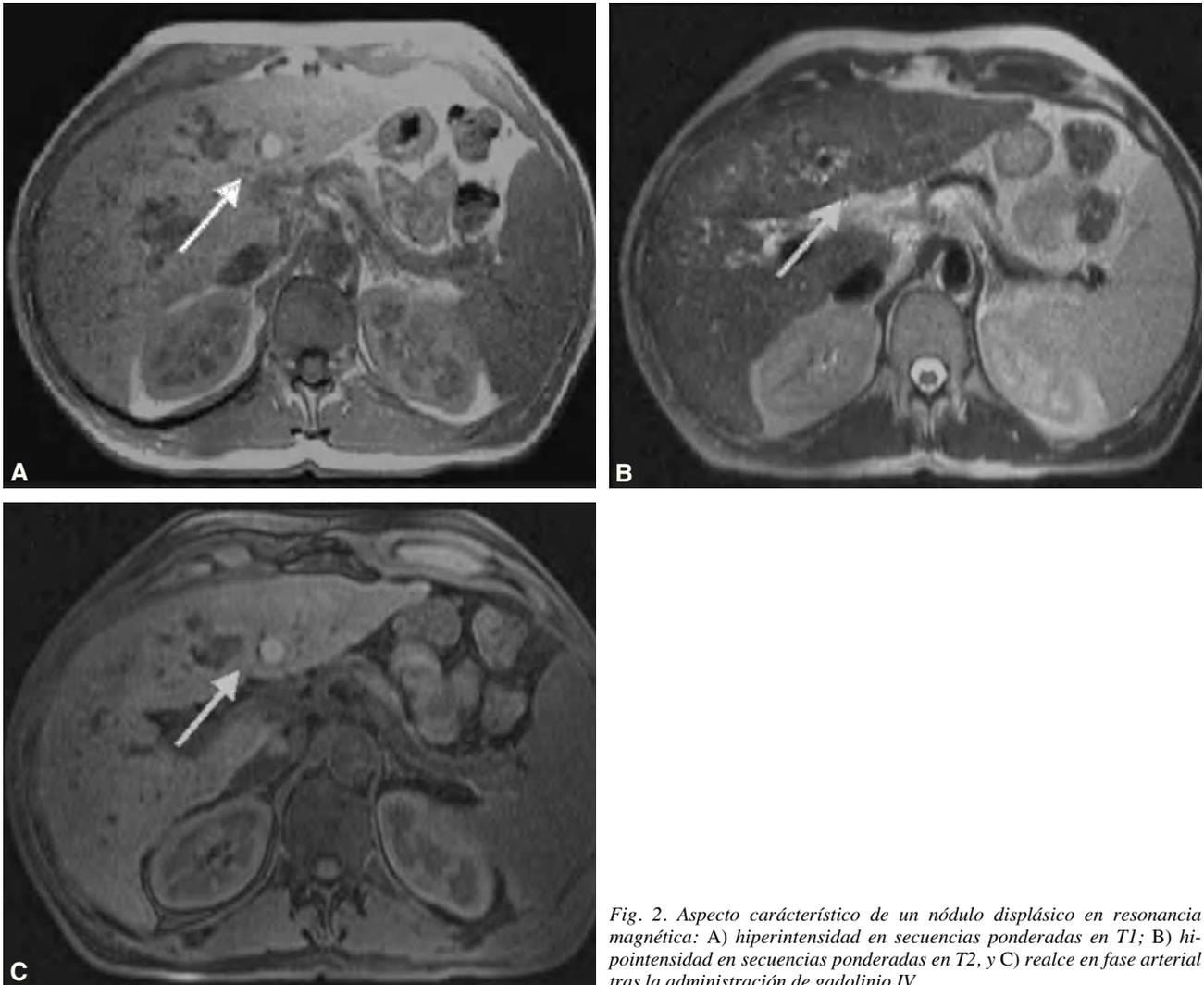


Fig. 2. Aspecto característico de un nódulo displásico en resonancia magnética: A) hiperintensidad en secuencias ponderadas en T1; B) hipointensidad en secuencias ponderadas en T2, y C) realce en fase arterial tras la administración de gadolinio IV.

escasa utilidad para identificar la malignidad de los nódulos detectados.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET), que utiliza fluorodeoxiglucosa como radiotrazador, identifica con bastante precisión los HCC menos diferenciados¹³ (ya que la actividad metabólica del HCC bien diferenciado es muy similar a la del hígado circundante), y por ello podría llegar a tener algún interés como ayuda al establecimiento del pronóstico y la elección del tratamiento, pero no aporta nada relevante en la aseveración de la malignidad de las lesiones detectadas por otras técnicas de imagen. Sin embargo, es posible que con el empleo de nuevos radiotrazadores esta técnica pueda resultar útil en un futuro próximo.

La precisión diagnóstica de estas técnicas de imagen ha sido objeto de innumerables estudios, muchos de ellos de un interés muy relativo, ya que se limitan a comparar el rendimiento de unas u otras técnicas en la identificación de

lesiones finalmente diagnosticadas en función de alguna de ellas. Más interesantes son los estudios sistematizados de explantes hepáticos¹⁵⁻¹⁸, en los que el análisis de la pieza permite identificar también las lesiones no detectadas en la evaluación preoperatoria, aunque el carácter retrospectivo de la mayoría de estos estudios limita también su aportación. La primera conclusión que se obtiene de su análisis es que la sensibilidad diagnóstica de las técnicas de imagen es desoladoramente baja, ya que fluctúa entre el 33 y el 76% (los valores más bajos corresponden a estudios en que se efectuó un examen exhaustivo de la pieza quirúrgica¹⁸). En cuanto a la comparación de las distintas técnicas, los resultados son frecuentemente contradictorios, lo que hace difícil establecer conclusiones definitivas al respecto. En general, los resultados obtenidos en lesiones de más de 2 cm son muy similares con cualquier técnica de contraste, siempre que se utilicen equipos actuales (TC helicoidal, RM dinámica que permita obtener imágenes en apnea, ecógrafos de última generación)¹⁹⁻²¹. Es interesante destacar que, en alguna serie, la RM con contraste SPIO se ha mostrado superior al TC para el diagnóstico

de lesiones menores de 2 cm²². Por otro lado, para las lesiones menores de 1 cm es posible que la ecografía con contraste tenga un mayor valor predictivo positivo que la RM con gadolinio, aunque su sensibilidad sea claramente menor²³. Otra ventaja atribuida a la ecografía con contraste es que su capacidad de obtener imágenes en tiempo real le permite identificar lesiones con hipervascularización fugaz o muy temprana²⁴. En cuanto a los distintos tipos de contrastes de la RM, aunque la sensibilidad en la detección de HCC menores de 2 cm puede ser mayor para el gadolinio que para el SPIO²⁵, la mayoría de los estudios apuntan que la sensibilidad realmente aumenta al utilizar de forma conjunta los 2 contrastes^{26,27}, alcanzándose una sensibilidad global del 78% (aunque sólo del 38% para las lesiones menores de 1 cm). Además, los nódulos displásicos también se caracterizan mejor con la combinación de ambos contrastes, ya que típicamente no se realzan con gadolinio y sí con SPIO²⁷. Por todo ello, desde el punto de vista práctico, a la hora de elegir el método de imagen, debe tenerse en cuenta la calidad de los equipos disponibles en un hospital, así como la experiencia de los radiólogos que los utilizan.

Así, la mayor dificultad diagnóstica aparece en los tumores menores de 2 cm y hay poderosas razones para ello. La hepatocarcinogénesis en la cirrosis es un proceso progresivo de desdiferenciación que lleva del nódulo de regeneración al HCC precoz pasando por la displasia de bajo y alto grado. En algún punto de este proceso, la formación de nuevos vasos tumorales (neovascularización y capilarización de los sinusoides) conlleva un cambio gradual en el aporte sanguíneo a la lesión, de manera que disminuye el aporte portal y aumenta el arterial según se progresa de nódulo displásico a HCC^{24,28,29}. De esta forma, y como norma general, a mayor grado de malignidad histológica, mayor arterialización y pérdida del aporte sanguíneo portal.

Las actuales técnicas de imagen con contraste se basan en esta vascularización diferencial para la identificación de lesiones tumorales, aunque la superposición en el patrón de aporte sanguíneo de los distintos tipos de nódulos hace difícil el diagnóstico. Como ya se ha comentado, el HCC precoz suele ser hipovascular: por insuficiente desarrollo de los vasos arteriales, por una vascularización incompleta de los sinusoides y porque los sinusoides del hígado circundante forman un continuo con los del tumor no encapsulado, de manera que la sangre tumoral drena por los sinusoides vecinos. Este mismo patrón vascular lo poseen los nódulos displásicos de alto grado, por lo que las técnicas de imagen fracasan a menudo en la diferenciación de estas dos entidades. En cambio, el HCC pequeño suele ser hipervascular, ya que sus vasos arteriales están bien desarrollados, hay capilarización de los sinusoides y el tumor está separado del parénquima circundante por una cápsula⁶. En estos casos, la identificación por imagen es mucho más sencilla, aunque hay que diferenciar estos HCC de los seudolesiones hipervasculares, como pequeños hemangiomas, *shunts* arterioportales o drenajes venosos anómalos³⁰⁻³², que aparecen como pequeños nódulos con realce en fase arterial pero con ausencia de lavado en

fases tardías. En conjunto, la hipervascularización no es un criterio infalible para el diagnóstico del HCC menor de 2 cm en la medida en que hasta un 8% de los nódulos menores de 3 cm y un 17% de los nódulos entre 1 y 2 cm resultan hipovasculares²⁴.

Una imagen que se debe reconocer por su trascendencia diagnóstica es la de «nódulo dentro de nódulo», que aparece cuando un foco de HCC moderadamente diferenciado asienta sobre un nódulo displásico de alto grado o sobre un HCC bien diferenciado. En la RM se aprecia como un foco de hiperintensidad en T2, que puede realizarse tras la administración de contraste en fase arterial, dentro de un nódulo isointenso o hipointenso. En la ecografía sin contraste se observa como un nódulo hiperecoico, por cambio graso, que contiene otro hipoeicoico en su interior, y es la expresión morfológica de la progresión de la desdiferenciación del HCC bien diferenciado.

Biomarcadores

El marcador bioquímico ideal debería ser específico y, por tanto, capaz de discriminar el HCC de nódulos benignos, independientemente de la etiología y el estado de la enfermedad hepática subyacente; sensible, para permitir la detección del HCC precoz en programas de cribado; y también reproducible. Por desgracia, ninguno de los marcadores disponibles, que a continuación repasaremos, reúne estas características.

Alfafetoproteína

La alfafetoproteína (AFP) se produce en el hígado fetal y su concentración sérica disminuye rápidamente tras el nacimiento, de manera que en la edad adulta su síntesis está suprimida. Durante décadas se ha utilizado como marcador del HCC, y es uno de los pilares, junto con la ecografía abdominal, en los que se han basado los programas de cribado del HCC. Su sensibilidad y su especificidad varían según el punto de corte que se escoja. Para un valor de 20 ng/ml, considerado el límite de la normalidad, su sensibilidad varía entre el 40 y el 65%, y su especificidad entre el 80 y el 94%³³. Si aumentamos el punto de corte a 400 ng/ml, su especificidad aumenta al 99% pero a costa de reducir su sensibilidad al 22%. Además, la AFP puede elevarse en las hepatopatías crónicas en ausencia de HCC, lo que reduce aún más en este grupo de pacientes su valor predictivo positivo. Hay 3 variantes de la AFP; la variante AFP-L3 parece ser más específica del HCC que la total, de forma que, para un punto de corte del 10-15%, su sensibilidad varía entre el 36 y el 96%, y su especificidad está en torno al 90%³³. Aun siendo mejor marcador de HCC que la AFP total, dista mucho de ser un marcador ideal.

Des-gamma-carboxiprotrombina

La des-gamma-carboxiprotrombina (DCP) es una protrombina anormal, inducida en ausencia de vitamina K, producida por las células tumorales. Para un punto de

corte de 40 mAU/ml, tiene una especificidad en torno al 90%, pero una sensibilidad que varía entre el 28 y el 89%^{34,35}. Aunque su sensibilidad y su especificidad son similares a la AFP, no hay una correlación entre los valores de DCP y los de AFP y, por tanto, la combinación de ambas determinaciones puede aumentar la precisión diagnóstica. La escasa utilidad en el diagnóstico del HCC de pequeño tamaño queda ilustrada por el hecho de que menos del 5% de los HCC menores de 2 cm presenta valores elevados de DCP³⁶.

Glipican 3

El glipican 3 (GPC3) es una proteína oncofetal de la familia de los proteoglicanos que se encuentra sobreexpresada en el HCC³⁷⁻³⁹, aunque en sólo la mitad de los pacientes con HCC se encuentran valores séricos elevados mediante ELISA³⁸. Sus concentraciones tampoco se correlacionan con los de AFP, de forma que su determinación simultánea podría incrementar la sensibilidad diagnóstica^{38,39}.

Otros marcadores

Otros marcadores, como la proteína Golgi 73 (GP73), el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), o la α -L-fucosidasa, tampoco se han revelado como marcadores netamente superiores a los previos³³, por lo que en la actualidad puede decirse que no hay marcadores tumorales de verdadera utilidad para el diagnóstico del HCC de pequeño tamaño.

Estudio histopatológico

Como en otros tumores, la confirmación diagnóstica procede del estudio histopatológico. Pero incluso aquí resulta en ocasiones difícil la diferenciación de otras lesiones benignas, especialmente cuando la muestra de tejido es escasa, como en la obtenida por punción-aspiración con aguja fina, e incluso con punción-biopsia con aguja trucut. Y también aquí el rendimiento diagnóstico disminuye a medida que lo hace el tamaño tumoral por dos motivos fundamentales. Por un lado, cuanto más pequeña es la lesión, más difícil es tener la seguridad de haber tomado la muestra de la lesión en estudio y no del hígado circundante. Y por otro, ya hemos mencionado que la diferenciación entre nódulo displásico de alto grado y HCC precoz bien diferenciado en ocasiones no resulta nada fácil, ya que las características histopatológicas se superponen y es difícil establecer el límite entre una lesión y otra. De hecho, no hay un acuerdo unánime entre los patólogos en cuanto a la identificación de un nódulo como displasia de alto grado o HCC^{6,9}. Por otra parte, en un mismo nódulo pueden estar presentes ambos tipos de lesiones: un pequeño foco de malignización con invasión estromal en el seno de un nódulo displásico de alto grado («nódulo dentro de nódulo»); incluso pueden coexistir diferentes grados de displasia en un mismo nódulo. Por todo ello, el es-

tudio histológico de la biopsia con aguja puede dar hasta un 10% de falsos negativos¹³.

Para mejorar estos resultados se ha investigado el papel de las técnicas de biología molecular. En la medida en que, como ya se ha comentado, el desarrollo del HCC es el resultado de un proceso que requiere la acumulación de una sucesión de alteraciones genéticas, la genómica podría ayudar al diagnóstico del HCC de pequeño tamaño precoz y de las lesiones *borderline* mediante la identificación de marcadores genéticos que se expresen de manera diferencial en el HCC y no en el tejido no tumoral, normal o cirrótico⁴⁰. Estas diferencias en el perfil de expresión génica del HCC se pueden estudiar mediante varias técnicas. Por un lado, se pueden identificar alteraciones genéticas ya conocidas (mutaciones, reordenaciones, amplificaciones, etc.). Las alteraciones genéticas individuales rara vez bastan para establecer un diagnóstico, pero se pueden crear paneles que, evaluando simultáneamente múltiples alteraciones, permitan diferenciar con gran precisión el HCC precoz y diferenciarlo de las lesiones *borderline*. Como ejemplo, un estudio francés identificó por RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*; transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa) cuantitativo, 44 genes sobreexpresados en HCC humanos y estableció un índice molecular en función de la determinación simultánea de 13 de ellos, de forma que la precisión diagnóstica cuando 5 de ellos estaban sobreexpresados más de 3 veces con respecto al hígado normal era cercana al 100%⁴¹. De manera análoga, en un estudio americano se identificó, por el mismo método y utilizando muestras de pacientes con cirrosis C sometidos a resección o trasplante, 12 genes sobreexpresados en HCC en distinta medida, de forma que el análisis simultáneo de 3 de ellos –GPC3, LYVE1 (un marcador de vasos linfáticos) y survivina (un inhibidor de apoptosis)– permitió alcanzar una precisión discriminativa del 94% frente a tejido no tumoral y, lo que resulta muy importante, la positividad en la inmunohistoquímica frente a GPC3 confirmó el diagnóstico de HCC en una pequeña serie prospectiva⁴². Por su parte, la tecnología de microarrays permite investigar la expresión de miles de genes a la vez y algunos datos preliminares hacen previsible que en un futuro no muy lejano estas técnicas permitan no sólo mejorar la capacidad diagnóstica del examen histológico sino también ayudar a establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento. Sin embargo, estas técnicas resultan aún demasiado complejas para su aplicación clínica.

ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE EL NÓDULO DE PEQUEÑO TAMAÑO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

En la práctica clínica diaria nos podemos encontrar con un relevante número de nódulos, hasta cerca de un 20%, en los que no podemos alcanzar el diagnóstico de malignidad con todo el arsenal de técnicas descrito. Determinar si estos nódulos son o no son cáncer es un reto, y la actitud a seguir ante ellos no puede basarse en evidencias científicas incontrovertibles. Sin embargo, el consenso alcanzado por el Comité de Guías de Práctica Clínica, de la Asocia-

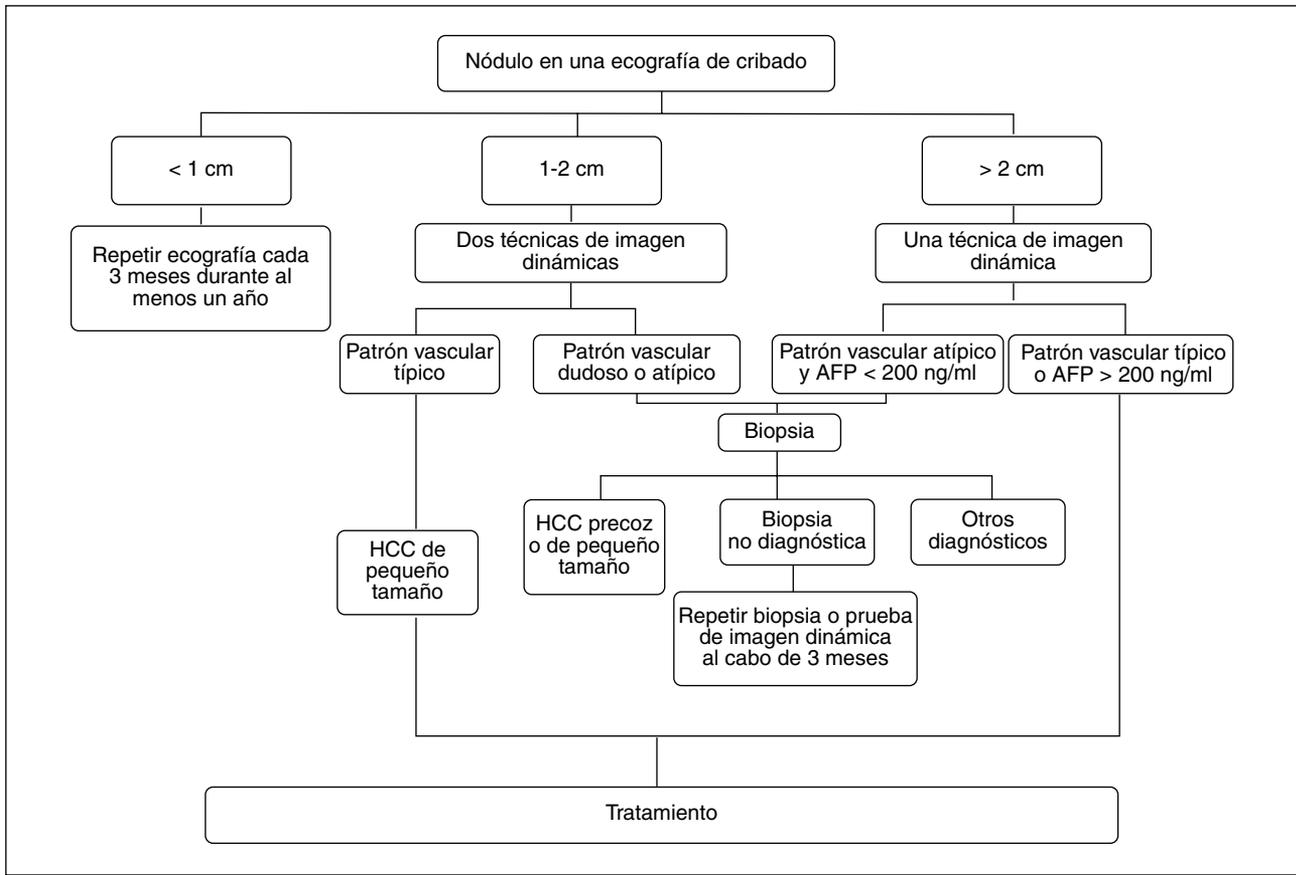


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico aconsejado por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas tras detectar un nódulo en la ecografía en seguimiento de pacientes cirróticos. AFP: alfafetoproteína; HCC: hepatocarcinoma.

ción Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, arroja cierta claridad sobre la actitud más razonable en caso de duda⁴³ (fig. 3). Así, para las lesiones de más de 2 cm, la presencia de un patrón vascular típico en una sola prueba de imagen o una AFP superior a 200 ng/ml hacen el diagnóstico de HCC seguro y permiten evitar la confirmación histológica. Y lo mismo ocurre en las lesiones de entre 1 y 2 cm, en las que 2 pruebas de imagen coinciden en identificar un patrón vascular típico. Por el contrario, en las lesiones de más de 2 cm con patrón vascular atípico en una prueba de imagen y en las de entre 1 y 2 cm con patrón vascular atípico en al menos una de las 2 pruebas de imagen exigidas para este segmento, la confirmación histológica es obligatoria para enfocar el tratamiento. Y ello siendo conscientes de las limitaciones de la biopsia en estas lesiones, de forma que si es positiva para HCC, el diagnóstico debe ser tenido por cierto, pero si es negativa para HCC no permite descartar el diagnóstico con rotundidad y, por tanto, la lesión debe ser controlada periódicamente. Por último, las lesiones de menos de 1 cm no deben ser biopsiadas por la dificultad para obtener un diagnóstico de certeza, pero han de ser controladas durante períodos breves (entre 3 y 4 meses), con el fin de aplicar los anteriores criterios en las lesiones que aumentan de tamaño en el seguimiento. Hay que recordar con in-

sistencia que la aplicación de este algoritmo diagnóstico carece de sentido si las pruebas de imagen no cumplen los estándares de fiabilidad (ecografía con contraste, TC o RM dinámicas en equipos adecuados), lo que en el caso de la ecografía supone un entrenamiento específico. Y también que el patrón vascular típico de HCC es el de un nódulo hipervascular con realce arterial e, imprescindiblemente, lavado venoso precoz.

Por último, es importante destacar que la incertidumbre que planea sobre el diagnóstico del HCC único de menos de 2 cm afecta también a las lesiones satélite en el caso de HCC ya diagnosticado, hecho de especial trascendencia por las implicaciones terapéuticas que conlleva. Y lamentablemente, al contrario de lo que ocurre en el caso de la lesión única, no hay evidencias científicas que avalen procedimientos diagnósticos concretos.

BIBLIOGRAFÍA

1. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med.* 1999;340:745-50.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
3. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40:225-35.

4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocarcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med.* 1996;334:693-9.
5. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993;218:145-51.
6. Yoshida H, Yoshida H, Shiina S, Omata M. Early liver cancer: concepts, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol.* 2005;10:384-90.
7. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. *Liver Transpl.* 2004;10: S3-8.
8. Takayama T, Makuuchi S, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology.* 1998;28:1241-6.
9. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection of percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28:604-8.
10. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res.* 2003;26:142-7.
11. Kojiro M, Roskams T. Early carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005;25:133-42.
12. 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.
13. Cohen EI, Wilck EJ, Shapiro RS. Hepatic imaging in the 21st century. *Semin Liver Dis.* 2006;26:363-72.
14. Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:144S-52S.
15. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology.* 2001;219:445-54.
16. De Ledinghen V, Laharie D, Lecesne R, Le Bail B, Winock M, Bernard PH, et al. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:159-65.
17. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38:1034-42.
18. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Morgan GR, Diflo T, et al. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl.* 2002;8:1156-64.
19. 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 16-detector row CT. *Radiology.* 2006;238:531-41.
20. Tanimoto A, Wakabayashi G, Shimoto H, Nakatsuka S, Okuda S, Kuribayashi S. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging for focal hepatic lesions: a comparison with CT during arteriography plus CT during hepatic arteriography. *J Gastroenterol.* 2005;40:371-80.
21. Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, De Stefano G, Scala V, Scarano F, et al. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1319-26.
22. Lee JM, Kim IH, Kwak HS, Youk JH, Han YM, Kim CS. Detection of small hypervascular hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging with dual-phase spiral CT. *Korean J Radiol.* 2003;4:1-8.
23. Giorgio A, Ferraioli G, De Stefano G, Di Sarno A, Del Viscovo L. Contrast-enhanced sonography in the characterization of small hepatocellular carcinomas cirrhotic patients: comparison with contrast-enhanced ultrafast magnetic resonance imaging. *J Hepatol.* 2005;10 Suppl 2:93.
24. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:27-34.
25. Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Namimoto T, Mitsuzaki K, Abe Y, et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:1547-54.
26. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:577-84.
27. Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology.* 2000;216: 154-62.
28. Park Y, Yang C, Fernández G, Cubukcu O, Thung S, Theise N. Neoangiogenesis and sinusoidal «capillarization» in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:656-62.
29. Roncalli M, Roz E, Coggi G, Rocco MD, Bossi P, Minola E, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology.* 1999;30:1174-8.
30. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Babb JS, Lee VS, et al. Importance of small (≤ 20 mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with the whole explanted liver. *Radiology.* 2005;237:938-44.
31. 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;178:1327-34.
32. Jeong YY, Yim NY, Kang HK. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1024-32.
33. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2006;26:385-90.
34. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology.* 2003;37:1114-21.
35. Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M, Mita Y, Suda T, Suzuki Y, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1996;77:1781-6.
36. Fujiyama S, Izuno K, Gohshi K, Shibata J, Sato T. Clinical usefulness of des-gamma-carboxy prothrombin assay in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1787-92.
37. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306:16-25.
38. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125:89-97.
39. Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, et al. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2004;64:2418-23.
40. Lemmer ER, Friedman SL, Llovet JM. Molecular diagnosis of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: the potential of gene expression profiling. *Semin Liver Dis.* 2006;26: 373-84.
41. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Laurent C, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large-scale real-time RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol.* 2003;163:733-41.
42. Llovet JM, Chen Y, Wurmback E, Roayaie S, Fiel MI, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology.* 2006;131:1758-67.
43. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.