

## Detección precoz del carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos

A. Forner, M. Varela, L. Bianchi y J. Bruix

Oncología Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha constatado que la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) ha aumentado en diversas áreas geográficas, entre ellas Europa y Estados Unidos<sup>1,2</sup>. La incidencia de CHC es variable (10 casos/100.000 habitantes en España) y los factores de riesgo en cada localización dependen de la prevalencia de dichos agentes en la población general. En cualquier caso, alrededor de un 90% de los casos asientan en cirrosis hepática y la mayor parte tiene relación con una infección por los virus de la hepatitis B o C y/o ingesta excesiva de alcohol. Diversos estudios de cohortes indican que actualmente el CHC es la causa principal de muerte en pacientes con cirrosis<sup>3</sup> y ello ha motivado un incremento del interés clínico por los aspectos diagnósticos y de tratamiento de esta neoplasia. Por ello, tanto la European Association for the Study of the Liver (EASL) en 2001<sup>4</sup> como la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) en 2005<sup>5</sup> han elaborado documentos para guiar el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con CHC. En esta revisión se exponen las recomendaciones actualizadas para detectar precozmente esta neoplasia y los criterios de diagnóstico a emplear para confirmar la naturaleza maligna de un nódulo hepático en un paciente cirrótico.

### SEGUIMIENTO DE PACIENTES CIRRÓTICOS Y DETECCIÓN PRECOZ DE CHC

La relación entre cirrosis hepática y CHC identifica inequívocamente la población de riesgo para esta neoplasia y, por tanto, indica los sujetos en quienes se debe basar la detección precoz. Obviamente, hay que tener en cuenta

que el objetivo de los planes de detección precoz es detectar el tumor en fases iniciales, en los que la aplicación de tratamiento eficaz se traducirá en un aumento de la supervivencia. Por tanto, si un paciente presenta unas características que van a llevar a no efectuar tratamiento si se diagnostica un CHC, no tiene ningún sentido el seguimiento intencionado. Ello es especialmente evidente en los pacientes en los que la cirrosis ha evolucionado a fases avanzadas (Child-Pugh C). En estos pacientes, la única opción terapéutica es el trasplante por disfunción hepática, independientemente de la presencia o ausencia de CHC. Por tanto, no se debe cribar a los pacientes cirróticos en estadio Child-Pugh C o los que tienen enfermedades asociadas que van a impedir el tratamiento.

Existe un único estudio aleatorizado que evalúa el impacto del cribado de CHC<sup>6</sup>. Dicho estudio se efectuó en China con resultados positivos y no existe una investigación similar en el mundo occidental. Por tanto, la recomendación de efectuar seguimiento intencionado para la detección de CHC y la aplicación de tratamiento se basa en este único estudio, en el análisis de múltiples cohortes de pacientes cirróticos<sup>7</sup> y en la opinión de expertos<sup>5</sup>. A pesar de estas limitaciones, todos los datos indican un impacto beneficioso de los planes de cribado en pacientes cirróticos y debe señalarse que la única opción de aplicar un tratamiento eficaz es alcanzar un diagnóstico precoz en fase asintomática. Por otra parte, la única estrategia para aumentar la eficacia de los tratamientos de que se dispone es incrementar el número de pacientes tratados en fase inicial y progresivamente refinar la selección de candidatos para cada tratamiento y su forma de aplicación.

### INTERVALO DE EXPLORACIÓN

Los datos referentes a velocidad de crecimiento tumoral y progresión hasta un tamaño detectable por técnicas de imagen y por tanto, de posible diagnóstico y tratamiento son limitados. Series antiguas sugieren que el tiempo para doblar volumen tumoral oscila entre 2 y 4 meses<sup>8,9</sup> y esta cifra aporta la base racional para un cribado cada 6 me-

Correspondencia: Dr. J. Bruix.  
Oncología Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.  
Villarreal 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: bruix@ub.edu

ses. Algunos análisis retrospectivos proponen que no hay diferencias entre cribar cada 6 o cada 12 meses, pero en general se recomienda el control semestral. De hecho, ése es el intervalo en el estudio aleatorizado procedente de China<sup>6</sup>. En Japón se recomienda un intervalo de 3-4 meses y algunos autores mantienen que los pacientes de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente. No obstante, no existen datos que demuestren que a mayor riesgo haya mayor velocidad de crecimiento tumoral y, por tanto, no se halla justificado modificar el intervalo en función del riesgo oncogénico. El riesgo mínimo para iniciar la criba se alcanza al establecerse la cirrosis hepática y se incrementa a medida que se deteriora la función hepática y aparecen complicaciones relacionadas, como la ascitis, la hemorragia por varices esofágicas o la encefalopatía. En general, la probabilidad de que se desarrolle un CHC en pacientes cirróticos a los 5 años de seguimiento se halla alrededor del 20%<sup>5</sup>. El sexo masculino y la edad mayor de 50 años también se asocian a mayor riesgo, al igual que ocurre si existen concentraciones elevadas de alfafetoproteína (AFP). Parámetros de anatomía patológica como mayor actividad inflamatoria y regenerativa, o detección de células displásicas también se han asociado a mayor incidencia de CHC, pero no pueden utilizarse en la práctica habitual, dado que requieren la toma de biopsias a lo largo de la evolución. En cualquier caso, y como ya se ha mencionado anteriormente, una mayor probabilidad de CHC no implica la necesidad de modificar la pauta de cribado, y las diferentes categorías de riesgo únicamente son relevantes si se pretende realizar estudios de prevención.

### INSTRUMENTOS PARA CRIBADO

Durante años, se ha recomendado basar la detección precoz en la realización de la ecografía abdominal (US) asociada a la determinación de AFP. No obstante, en el momento en que la sensibilidad de la US para detectar lesiones focales ha alcanzado prácticamente el 90% en lesiones > 1 cm, el papel de la AFP se ha reducido de manera absoluta. Se sabe que la sensibilidad diagnóstica de la AFP depende de la carga tumoral y que, en general, menos de un 25% de los tumores de tamaño inferior a 3 cm tendrán concentraciones elevadas<sup>5,10,11</sup>. Si se tiene en cuenta que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de la AFP sin desarrollo de cáncer, es obvio que la baja sensibilidad se acompañará de una reducción de la especificidad. Por tanto, debe considerarse que la AFP es en la actualidad un mal instrumento de criba y que la técnica principal debe ser la US. La combinación de US y AFP no es superior a la US aislada y además conlleva mayor gasto y falsos positivos<sup>5</sup>. Obviamente, la US debe efectuarse por personal con la capacitación suficiente y con el equipamiento adecuado. Si no se dispone de tal estructura, puede recurrirse a la AFP, pero la rentabilidad será baja. Se han propuesto otros marcadores como la fracción de AFP ligada a lectina<sup>12</sup> o PIVKA<sup>13</sup>, pero ambos adolecen de los mismos defectos que la AFP y en general no pueden competir con la

fiabilidad de la US. Nuevos marcadores, como el glipican<sup>14</sup>, han ofrecido resultados prometedores que se debe validar. Grandes expectativas se han generado por la posible utilidad de la proteómica en la sangre periférica<sup>15</sup>, pero evidentemente esta opción se halla aún lejos de la realidad clínica.

En resumen, el cribado para CHC debe basarse en la realización de US cada 6 meses. Su sensibilidad excede el 80% en manos expertas y su especificidad se halla alrededor del 90%. Debe señalarse que en fases iniciales el patrón más habitual es en forma de nódulo hipoeoico (fig. 1), pero en algún caso el CHC puede aparecer como un nódulo hiperecogénico indistinguible de un angioma. Este patrón se debe a la acumulación de grasa en el citoplasma<sup>16</sup> y, por tanto, la detección de un nódulo en el seno de un hígado cirrótico debe motivar la sospecha de CHC.

La capacidad de la US disminuye en individuos obesos, lo que ha llevado a proponer estrategias basadas en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). No existen datos fiables con esta metodología, pero hay reservas por el coste económico, la irradiación excesiva de forma repetida y la más que probable detección de hallazgos no relacionados con el CHC que motivarían un coste excesivo sin impacto clínico.

### CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Como se ha comentado previamente, la detección de un nódulo sólido en el seno de un hígado cirrótico debe motivar la sospecha de CHC independientemente de su tamaño y aspecto. No obstante, en nódulos menores de 1 cm se considera que es imposible alcanzar un diagnóstico de certeza y que lo más aconsejable es efectuar controles periódicos (cada 3-4 meses) con objeto de detectar su crecimiento por encima de 1 cm o su desaparición. No existen datos sólidos en esta situación, pero se sabe que en al-



Fig. 1. Nódulo hipoeoico de 20 mm de diámetro en el seno de un hígado cirrótico. La detección de este tipo de nódulos de pequeño tamaño es el objetivo de los planes de detección precoz. Dado que se trata de lesiones en un estadio precoz de desarrollo, las distintas opciones de tratamiento (resección, trasplante o ablación percutánea) obtendrán su máxima eficacia a largo plazo.

gún caso los nódulos desaparecerán y en otros progresarán hasta un CHC, lo que obliga a un seguimiento más estrecho para descartar un crecimiento progresivo que podría indicar su naturaleza maligna. Si el tamaño del nódulo detectado excede 1 cm de diámetro, debe intentarse su diagnóstico, el cual puede basarse en la confirmación mediante biopsia o en la aplicación de criterios no invasivos utilizando técnicas de imagen. Debe señalarse que la biopsia con aguja fina guiada por US posee una sensibilidad reducida en tumores menores de 3 cm. Menos del 60% de los CHC se confirman mediante biopsia y el porcentaje es aun menor en tumores de menos de 2 cm. Ello se debe a que los CHC de pequeño tamaño son habitualmente muy bien diferenciados y frecuentemente es difícil distinguir entre cambios reactivos, displasia de bajo o alto grado y CHC. De hecho, una biopsia negativa no descarta un CHC y por ello, si los hallazgos en US, TC o RM son específicos, puede establecerse el diagnóstico sin necesidad de biopsia siempre que el nódulo aparezca en el seno de un hígado cirrótico. La capacidad diagnóstica de estas técnicas de imagen se basa en el patrón vascular característico del CHC. En fases iniciales su irrigación es fundamentalmente venosa, pero durante su progresión entre 1 y 2 cm, se asiste a una intensa neoangiogénesis que resulta en un patrón vascular de tipo arterial. Esta irrigación se reconoce por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguida de un lavado en fase venosa que resulta en hipodensidad respecto al tejido cirrótico circundante. La guías de práctica clínica de la AASLD y el panel de expertos de la EASL permiten establecer el diagnóstico de CHC si se detecta este tipo de patrón radiológico con una única técnica de imagen en un nódulo de tamaño superior a 2 cm. Si el tamaño se halla entre 1 y 2 cm, se recomienda registrar un patrón específico coincidente mediante 2 técnicas de imagen con objeto de evitar falsos positivos por lecturas controvertidas en nódulos diminutos<sup>5,17-19</sup> (tabla I). Si el patrón vascular no es el característico o los hallazgos no coinciden en las dos pruebas de imagen realizadas, se recomienda la obtención de una biopsia.

La AFP es de escasa utilidad. Concentraciones superiores a 200 ng/ml en presencia de un nódulo hepático en un hígado cirrótico señalan el diagnóstico de CHC en presencia de un patrón vascular característico mediante US con contraste, TC o RM<sup>10</sup>. No obstante, si el patrón vascular no es característico, el diagnóstico requiere una biopsia del tumor, ya que las elevaciones de AFP pueden observarse en pacientes con colangiocarcinoma o metástasis de origen digestivo y, por tanto, si se detecta un patrón vascular no concordante, no se debe considerar específica la elevación de AFP. Dado que para establecer el diagnóstico de extensión en los pacientes con opción terapéutica se debe disponer de TC o MR, el patrón vascular que se observe dictaminará si es necesaria una biopsia diagnóstica independientemente del valor de la concentración de AFP. Por tanto, la AFP sólo es un instrumento diagnóstico que utilizar en pacientes para quienes la ausencia de perspectivas de tratamiento no justifica ninguna evaluación de la extensión tumoral ni tampoco una catalogación

TABLA I. Criterios diagnósticos de CHC

– Confirmación mediante biopsia (citohistología)
– Criterios no invasivos (aplicables en pacientes con cirrosis hepática)
Nódulo > 2 cm: captación arterial con lavado venoso en una técnica
Nódulo > 1 cm y ≤ 2 cm: captación arterial con lavado venoso en dos técnicas

Técnicas de imagen utilizables: ecografía con contraste, tomografía computarizada y resonancia magnética

inequívoca de la estirpe histológica de la neoplasia hepática.

## TRATAMIENTO

En la actualidad se dispone de múltiples alternativas de tratamiento para los pacientes con CHC. De acuerdo con el esquema que se sigue en nuestro grupo<sup>20</sup> que recientemente ha sido validado por la AASLD, la primera opción que considerar es la resección quirúrgica. Los candidatos óptimos son los pacientes con función hepática muy bien conservada (bilirrubina normal) y gradiente de presión en vena suprahepática inferior a 10 mmHg. Si estas circunstancias no se cumplen, se debe considerar a los pacientes para trasplante hepático o tratamiento percutáneo. Debe tratarse de tumores únicos ≤ 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos < 3 cm. Si se trata de tumores de mayor tamaño o extensión, la opción es la quimioembolización arterial, siempre que no haya diseminación extrahepática o invasión vascular. Si los pacientes no son candidatos a ninguna de estas opciones y aún presentan un estado general conservado (Child-Pugh A/B, estado funcional ≤ 2), debe considerarse su incorporación a protocolos de investigación encaminados a evaluar nuevas opciones terapéuticas. Si el estado general o la función hepática se hallan intensamente deteriorados, únicamente debe aplicarse tratamiento sintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 Suppl 1:S5-16.
3. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;3:744-9.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
6. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417-22.
7. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;39:1076-84.
8. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992;16:132-7.
9. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, et al. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology*. 1998;45 Suppl 3:1214-20.

10. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, 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;34:570-5.
11. Sherman M. Alpha-fetoprotein: An obituary. *J Hepatol.* 2001;34:603-5.
12. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, et al. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology.* 1995;22:802-7.
13. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology.* 2003;37:1114-21.
14. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125:89-97.
15. Paradis V, Degos F, Dargere D, et al. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2005;41: 40-7.
16. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005;25:133-42.
17. Martin J, Puig J, Darnell A, et al. Magnetic resonance of focal liver lesions in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2002;23:62-78.
18. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, 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.
19. Shimizu A, Ito K, Koike S, et al. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small ( $\leq 2$ -cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology.* 2003;226:550-5.
20. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.