



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Rápida progresión de hepatocarcinoma tras cirugía; a propósito de un caso y revisión de la literatura

Mercedes Vergara Gómez^{a,b,*}, Mireia Miquel Planas^{a,b}, Montserrat Gil Prades^{a,b},
Blai Dalmau Obrador^{a,b}, Meritxell Casas Rodrigo^a, Jordi Sanchez Delgado^{a,b},
Maria Rosa Bella^c y Jordi Puig Domingo^{b,d}

^aUnitat de Hepatologia, Servicio de Digestivo, Universitat Autònoma de Barcelona, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^bCIBERehd, Instituto Carlos III, Sabadell, Barcelona, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Universitat Autònoma de Barcelona, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^dUnidad de diagnóstico de Alto Rendimiento, Universitat Autònoma de Barcelona, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 8 de febrero de 2010; aceptado el 26 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 2 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Cirrosis hepática;
Carcinoma
hepatocelular;
Hepatitis crónica por
virus B;
Rápida progresión

KEYWORDS

Liver cirrhosis;
Hepatocellular
carcinoma;
Chronic hepatitis B
infection;
Rapid progression

Resumen

Presentamos el caso de un joven afecto de hepatitis crónica por virus B de probable adquisición perinatal que se diagnosticó de un carcinoma hepatocelular en estadio muy inicial (BCLC 0) con un pronóstico a priori muy favorable. Sin embargo, presentó una evolución rápidamente progresiva siendo exitus en pocos meses. Se conocen pocos datos que ayuden a detectar aquellos casos de rápida progresión que puedan propiciar el inicio de terapias más agresivas que impidan o controlen dicha progresión.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rapid progression of hepatocellular carcinoma after surgery: apropos of a case and review of the literature

Abstract

We report the case of a young man with chronic hepatitis B infection of probable perinatal acquisition who was diagnosed with hepatocellular carcinoma at a very early stage (BCLC 0) with a highly favorable prognosis. However, the tumor progressed rapidly and the patient died within months. Currently, there are few data that could help to identify cases likely to

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvergara@tauli.cat (M. Vergara Gómez).

show rapid progression and which could prompt initiation of aggressive therapies that might prevent or control such progression.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. Su incidencia anual es de un millón de casos en el mundo, siendo la quinta causa de cáncer más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte asociada a cáncer. Afecta de forma casi exclusiva a los pacientes con cirrosis hepática, con una incidencia que varía entre el 3–6,5% anual por año de seguimiento, siendo la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes^{1,2}. Por ello, la cirrosis hepática es considerada una enfermedad premaligna.

Los programas de screening de CHC han mostrado en nuestro medio ser eficaces en la detección precoz³. La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma en estadio muy inicial que son candidatos a cirugía es del 70% a los 5 años⁴, equiparable a la de los pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa (trasplante hepático, radiofrecuencia o inyección de etanol).

Sin embargo, un porcentaje de pacientes no bien determinado presentan diseminación rápida del hepatocarcinoma. Los factores que determinan esta progresión no son bien conocidos en la actualidad por lo que es difícil prever y por tanto plantear alternativas más agresivas de tratamiento en estos pacientes.

Presentamos el caso de un paciente joven con hepatocarcinoma en estadio muy inicial que presentó una progresión muy rápida del hepatocarcinoma, por lo que fue exitus a los 8 meses del diagnóstico inicial.

Observación clínica

Paciente de 27 años que seguía controles en nuestra unidad por hepatitis crónica por virus B.

En los antecedentes familiares destacaba su madre con cirrosis hepática por virus B en tratamiento activo con inhibidores de los nucleótidos. Dos hermanos con hepatitis crónica por virus B en situación de portador inactivo.

El paciente no presentaba antecedentes personales de interés. Como antecedentes patológicos destacaba el diagnóstico de hepatitis crónica por VHB a los 16 años, de probable transmisión vertical, detectado en un control analítico rutinario, por lo que fue remitido a nuestra unidad. Se realizaron determinaciones serológicas que mostraron que presentaba un HBeAg negativo y un HBeAc positivo. Asimismo, presentaba negatividad para el VHC y el HIV. Otros marcadores etiológicos de enfermedad hepática fueron negativos (metabolismo del hierro normal, autoanticuerpos negativos y niveles de ceruloplasmina normales). En 1996, a los 19 años se realizó una biopsia hepática que mostró una hepatitis crónica moderada, sin fibrosis. Se inició tratamiento con interferon a dosis de 5 MU/d. A los 5 meses se retiró el Interferon por presentar un brote esquizofrénico. Durante la evolución posterior fue diagnosticado de trastorno bipolar, en

tratamiento con sales de litio. Después del tratamiento con interferon el paciente se mantuvo con transaminasas normales y con determinaciones de DNA elevadas. El paciente no presentaba signos analíticos ni ecográficos de cirrosis hepática por lo que seguía controles anuales analíticos y ecográficos.

La historia actual se inició en agosto del 2006 cuando en un control analítico se detectó una biología hepática normal y una alfa fetoproteína (AFP) de 220 UI/ml (valor normal=0–6 UI/ml). La ecografía no mostraba lesiones ocupantes de espacio, por lo que se realizó una RMN hepática que objetivó una lesión nodular hipervascular de 10 mm en el segmento VII (fig. 1). Ante la presencia de una lesión hipervascular y una elevación de AFP, el paciente fue diagnosticado de carcinoma hepatocelular (CHC) estadio BCLC 0⁵. En comité de tumores hepáticos se decidió realizar intervención quirúrgica previa realización de una endoscopia digestiva que no mostró varices esofágicas ni gastropatía portal y una manometría portal con un gradiente de presión de 9 mmHg.

Se realizó segmentectomía hepática sin complicaciones posquirúrgicas. Durante el acto quirúrgico se realizó una ecografía preoperatoria que no mostró otras lesiones ocupantes de espacio. La pieza quirúrgica mostró la presencia de un hepatocarcinoma pobremente diferenciado, trabeculado, con cápsula y márgenes quirúrgicos respetados, sin invasión vascular. Asimismo, el tejido circundante mostraba una cirrosis hepática (fig. 2). Tras la cirugía el paciente presentó una disminución de los niveles de alfa-fetoproteína que se situaron a 60 U/l. Asimismo, inició tratamiento con lamivudina 100 mg al día.

Dos meses después de la cirugía, el paciente se encontraba clínicamente asintomático (performance status 0). La analítica mostraba una biología hepática estrictamente normal

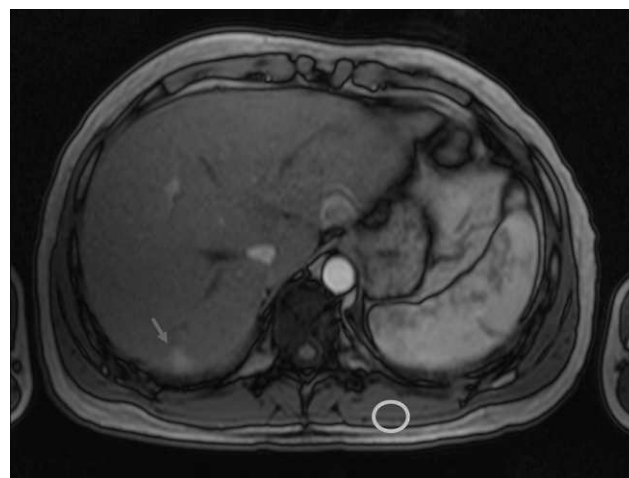


Figura 1 Resonancia magnetica nuclear hepática que muestra el hepatocarcinoma de 10 mm de diámetro en estadio inicial en segmento VII compatible.

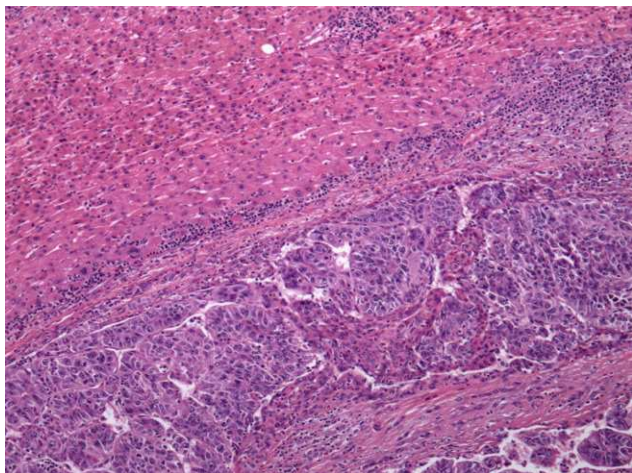


Figura 2 Pieza de anatomía patológica que muestra por un lado tejido de carcinoma hepatocelular delimitado con tejido compatible con cirrosis hepática.

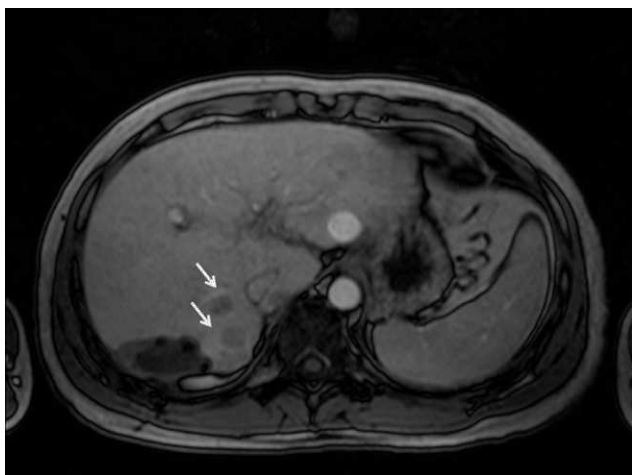


Figura 3 Resonancia magnética nuclear hepática que muestra la presencia de varias lesiones nodulares que miden entre 15–30 mm de diámetro compatibles con estadio BCLC B.

(cirrosis hepática compensada) y una AFP de 5.215 UI/ml. La RMN hepática indicaba la cicatriz de la segmentectomía y la presencia de múltiples lesiones nodulares hipervasculares de un tamaño que variaba entre 15–30 mm de diámetro, sugestivas de carcinoma multifocal en estadio intermedio (BCLC B) (fig. 3). Se realizó una primera sesión de embolización hepática con partículas cargadas de doxorubicina⁶. Un mes después de esta primera sesión de quimioembolización, el paciente continuaba asintomático, pero con una AFP >400.000 UI/ml en la analítica. La ecografía hepática evidenció la presencia de trombosis portal de la rama principal con señales arteriales en su interior altamente sugestivas de trombosis tumoral (estadio BCLC C) (fig. 4).

El paciente inició un deterioro progresivo de su estado general siendo exitus un mes después de la ecografía por insuficiencia hepática con encefalopatía hepática y coma hepático. En la tabla 1 se observa la progresión del hepatocarcinoma a lo largo de los meses.

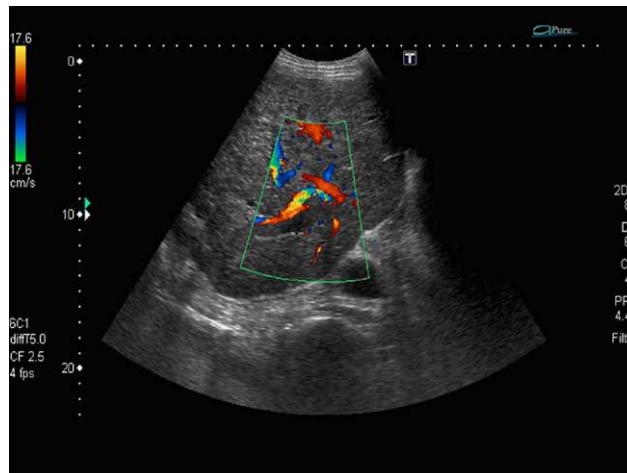


Figura 4 Imagen de ecografía abdominal donde se objetiva la trombosis portal indicativa de estadio BCLC C.

En resumen, se trata de un paciente joven diagnosticado de CHC estadio inicial en agosto del 2006 y que 8 meses después fue exitus por presentar un estadio terminal de la enfermedad.

Discusión del caso

La transformación maligna de un paciente con hepatitis crónica hasta hepatocarcinoma y su posterior progresión es un proceso complejo que presenta muchas incógnitas en el momento actual⁷.

En el caso que hemos presentado un primer punto destacable es la presencia de una hepatitis crónica por virus B de adquisición vertical. Es conocido que estos pacientes presentan una evolución más rápida de su hepatopatía y un curso más maligno de su CHC^{8,9}. La AASLD (American Association of Study of Liver Disease) marca que el despistaje de CHC en pacientes asiáticos con VHB se inicie a los 40 años en los hombres y a los 50 en las mujeres y que en los africanos sea después de los 20 años¹⁰, ambas poblaciones con incidencias muy elevadas de transmisión vertical. Por otro lado, otro factor viral de vital importancia en el riesgo de hepatocarcinoma es el nivel de DNA viral. Chen et al¹¹ mostró que a mayor nivel de DNA el riesgo de hepatocarcinoma se incrementaba. El virus de la hepatitis B tiene un doble mecanismo de actuación a nivel celular, tanto directo por la integración del DNA del virus dentro de los hepatocitos como un mecanismo indirecto por la inflamación y la regeneración de los hepatocitos¹². Nuestro caso, aunque sin repercusión en la biología hepática presentaba unos niveles muy elevados de carga viral. Un punto a destacar es que nuestro paciente, una vez finalizado el tratamiento con Interferon, continuaba con criterios de hepatitis crónica por virus B con elevados niveles de carga viral. No obstante, la ausencia de signos analíticos y ecográficos de cirrosis hepática (en 1996 se había realizado una biopsia hepática que mostraba ausencia de fibrosis previo al inicio de Interferon) y el nivel normal de transaminasas hacía que no hubiese iniciado tratamiento con lamivudina que era el inhibidor de los nucleótidos/ósidos disponible en 2006. Estudios posteriores han mostrado el efecto preventivo de

Tabla 1 Evolución del paciente desde el momento del diagnóstico

Fecha	08/08/2006	11/01/2007	08/04/2007
Alfa fetoproteína	220 UI/ml	19.494 UI/ml	> 400.000 UI/ml
Estadio BCLC	BCLC 0	BCLC B	BCLC C
Procedimiento	Cirugía	Quimioembolización	Medidas de soporte

la lamivudina en la aparición de hepatocarcinoma¹³, por tanto, probablemente hubiese podido influir en la aparición del hepatocarcinoma en nuestro paciente.

Respecto a la supervivencia del CHC, el estadio inicial en que fue diagnosticado nuestro paciente presenta una supervivencia esperable del 70% a los 5 años. No obstante, hay suficientes datos que muestran que esta es menor en aquellos en que la etiología de la cirrosis es la hepatitis crónica por VHB respecto de otras como la hepatitis crónica por virus C o la hemocromatosis^{14,15}. Un estudio realizado en Australia encontró que en los pacientes con cirrosis hepática por hepatitis crónica por virus B los factores asociados con una peor supervivencia eran la edad superior y la diseminación regional o metastásica¹⁶.

Otro punto a destacar en nuestro caso es que habría que pensar que a pesar de que se realizó una RMN hepática y una ecografía intraoperatoria el tumor ya fuese multinodular en el momento del diagnóstico, dada la recurrencia precoz del tumor. Es bien sabido, que cuando se comparan las pruebas de imagen realizadas con las piezas de resección de un explante hepático con la RMN hepática la sensibilidad es de un 81% y la especificidad del 85% objetivándose un infraestadiaje en un 20–25% de los casos¹⁷.

Sala et al han demostrado que los tumores que tras cirugía presentan invasión microvascular o nódulos satélites se beneficiarían de un tratamiento más agresivo y su inclusión en la lista de espera de trasplante hepático tras la cirugía mejora la supervivencia¹⁸. En nuestro caso no fue posible dado que no presentaba ninguna de estas 2 características: infiltración vascular o nódulos satélites. El único dato de mal pronóstico era el que fuera pobremente diferenciado. No obstante no hay estudios que encuentren diferencias en un abordaje más agresivo en los tumores pobremente diferenciados.

Hay pocos datos sobre la rápida progresión en pacientes con CHC. La mayoría de ellos se asocia a la revisión de técnicas de tratamiento, principalmente la radiofrecuencia y en ninguno de ellos queda definido el término de «rápida progresión». Así, Zavaglia et al¹⁹ revisaron una población de 63 pacientes tratados con radiofrecuencia por carcinoma hepatocelular. La supervivencia media fue del 95%, 76% y 72% al año, 2 y 3 años respectivamente. Tres pacientes (2%) presentaron una rápida progresión sin que se encontrasen factores estadísticamente significativos que predijesen la evolución. Un grupo italiano²⁰ también revisó 399 casos tratados con radiofrecuencia, hallando una proporción de un 2,2% de rápida progresión sin que hubiese ningún factor estadísticamente significativo. Ruzzenente et al²¹ revisaron 87 casos tratados con radiofrecuencia habiendo un 3% que presentasen una rápida progresión. Como factores predisponentes encontraron niveles de alfafetoproteína elevados y una localización próxima a la vena porta. Los autores consideraron este último factor como probablemente relacionado con la técnica por una diseminación hematológica.

Tres de los 4 casos de rápida progresión tenían características histológicas de CHC pobremente diferenciado, aunque este no fue un factor significativamente estadístico. En el caso que hemos presentado 2 de estos 3 factores se encontraban presentes; un tumor pobremente diferenciado histológicamente y unos niveles basales de alfafetoproteína elevados. Fernández et al²² revisaron de forma retrospectiva los factores asociados a progresión en los tumores detectados en estadio inicial (BCLC A) tratados con radiofrecuencia. El análisis multivariado mostró que el fallo inicial en la efectividad de la técnica, los niveles de alfafetoproteína y Child Pugh B se asociaron con una mayor progresión. De los pacientes analizados en el estudio un 27,9% presentan progresión de la enfermedad, sin embargo los autores no especifican si hubo un porcentaje que presentó una evolución más rápida.

Los niveles de alfafetoproteína elevados es un factor de mal pronóstico conocido desde hace años. Un estudio publicado recientemente confirma estos datos. Se estudiaron 222 pacientes tratados con radiofrecuencia. La supervivencia media fue de 38 meses. Los factores predictores de la misma fueron niveles elevados de alfa-fetoproteína, tumores multinodulares y el tiempo de protrombina²³. Todos estos datos, los niveles de alfafetoproteína, la infección perinatal por virus B podrían indicar esta rápida progresión.

Hasta la actualidad, se han realizado estudios moleculares que podrían ayudar a diagnosticar a estos pacientes con rápida progresión de forma precoz^{24,25}. Sin embargo, hasta el momento, no se han podido aplicar en la práctica clínica²⁶.

En conclusión, presentamos un caso de carcinoma hepatocelular en un paciente joven que en el momento del diagnóstico presentaba una fase muy inicial. Futuras investigaciones son necesarias para disponer de predictores más sensibles para detectar aquellos casos susceptibles de presentar una progresión más rápida para que se beneficien de un diagnóstico y tratamiento más agresivo desde el inicio.

Financiación

Financiado en parte por Red Biométrica CIBERhed.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18:47–53.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153–6.
3. Varela M, Reig M, Mata MD, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc)*. 2009.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:519–24.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421–30.
6. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46:474–81.
7. Tornillo L, Carafa V, Sauter G, Moch H, Minola E, Gambacorta M, et al. Chromosomal alterations in hepatocellular nodules by comparative genomic hybridization: high-grade dysplastic nodules represent early stages of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest*. 2002;82:547–53.
8. Sung JL, Chen DS. Maternal transmission of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Scand J Gastroenterol*. 1980;15:321–4.
9. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Illoeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158–68.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
11. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65–73.
12. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*. 2009;16:453–63.
13. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–31.
14. Chen CH, Su WW, Yang SS, Chang TT, Cheng KS, Lin HH, et al. Long-term trends and geographic variations in the survival of patients with hepatocellular carcinoma: analysis of 11, 312 patients in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1561–6.
15. Lerosé R, Molinari R, Rocchi E, Manenti F, Villa E. Prognostic features and survival of hepatocellular carcinoma in Italy: impact of stage of disease. *Eur J Cancer*. 2001;37:239–45.
16. Nguyen VT, Amin J, Law MG, Dore GJ. Predictors and survival in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in New South Wales, Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:436–42.
17. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513–23.
18. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1294–300.
19. Zavaglia C, Corso R, Rampoldi A, Vinci M, Belli LS, Vangeli M, et al. Is percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma a safe procedure? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:196–201.
20. Angonese C, Baldan A, Cillo U, D'Alessandro A, De AM, De GM, et al. Complications of radiofrequency thermal ablation in hepatocellular carcinoma: what about “explosive” spread? *Gut*. 2006;55:435–6.
21. Ruzzenente A, Manzoni GD, Molfetta M, Pachera S, Genco B, Donatuccio M, et al. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after Radiofrequency Ablation. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1137–40.
22. Fernandes ML, Lin CC, Lin CJ, Chen WT, Lin SM. Risk of tumour progression in early-stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Br J Surg*. 2009;96:756–62.
23. N'kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:1475–83.
24. Chew V, Tow C, Teo M, Wong HL, Chan J, Gehring A, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol*. 2010;52:370–9.
25. Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2003;9:416–23.
26. Llovet JM, Wurmhuber E. Gene expression profiles in hepatocellular carcinoma: not yet there. *J Hepatol*. 2004;41:336–9.