

DR. FRANCISCO FUSTER SALDÍAS

En este capítulo abordaremos los tumores hepáticos benignos y el carcinoma hepatocelular.

Tumores hepáticos benignos

Los tumores hepáticos benignos son un grupo heterogéneo de lesiones cuya característica común es aparecer como masas hepáticas, sin datos de malignidad; es decir, sin crecimiento incontrolado, ni capacidad de metastizar.

Habitualmente son hallazgos casuales en exploraciones abdominales con ultrasonidos (US) o tomografía computarizada (TAC). Solamente los de gran tamaño pueden originar dolor sordo en el hipocondrio derecho y/o colestasis bioquímica. Excepcionalmente darán lugar a dolor intenso, ictericia obstructiva, compresión de órganos vecinos (estómago), fiebre, o hemoperitoneo.

Habitualmente, el principal problema clínico es asegurar la naturaleza benigna de una lesión ocupante de espacio intrahepática descubierta por US o TAC. A esta definición ayudan condiciones, como ser descubiertas de manera fortuita en personas asintomáticas, o sin enfermedad maligna concomitante o preexistente, y sin cirrosis; y que sean lesiones únicas, pequeñas y que no ocasionen alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas.

HEMANGIOMA CAVERNOSO (HC)

Es la lesión sólida más frecuente del hígado, es un tumor benigno compuesto por múltiples estructuras vasculares formadas por una hilera de células endoteliales, sostenida por un fino estroma fibroso. Presenta una incidencia de 0,5 a 10%, de la población adulta, como revelan las series de autopsias, y es cien veces más frecuente que el adenoma. De distribución uniforme en el mundo, sin predilección etaria, pero de mayor prevalencia y tamaño en mujeres.

Clínica

La mayoría son asintomáticos y permanecen estables a lo largo del tiempo, especialmente los pequeños (menores de 4 cm de diámetro).

Aquellos que son de mayor tamaño y especialmente los superiores

a 10 cm, hasta en un 80% pueden causar síntomas, el más frecuente es el dolor sordo en hipocondrio derecho; náuseas, vómitos y anorexia pueden también observarse. Muy excepcionalmente, se han descrito casos de hemangiomas gigantes con fiebre, obstrucción biliar o consumo de factores de coagulación.

Son raras las crisis de dolor abdominal, estas pueden ser causadas por trombosis o hemorragia intratumoral, torción del pedículo o ruptura con hemoperitoneo, siendo esta última complicación muy rara en forma espontánea, fuera del contexto de punciones, traumatismo o embarazo.

Diagnóstico

El laboratorio suele ser normal, sólo en los HC grandes pueden identificarse colestasis por compresión de estructuras vecinas; excepcionalmente son la hemólisis, hipofibrinogenemia o plaquetopenia.

El US en las lesiones pequeñas suele dar una imagen característicamente hiperecogénica, redondeada, bien delimitada, con refuerzo posterior, sin halo periférico, y con distribución homogénea de los ecos. Esta imagen, si bien es típica, no es patognomónica. El TAC dinámico suele dar una imagen bastante más específica (> 95%), consistente en una imagen de contraste periférico precoz seguido por un contraste centípeto tardío, de aspecto globular, con o sin áreas de contraste encharcado.

La RNM reproduce este patrón de contraste con una imagen bien definida, levemente hipointensa y de márgenes lobulados en la fase precontraste T1. Tres patrones de contraste han sido descritos para HC, el más frecuente y característico es el antes descrito para el TAC, siendo la RNM especialmente útil en el diagnóstico de lesiones pequeñas, sobretodo en el contexto de hígado graso y/o para descartar metástasis.

La cintigrafía con glóbulos rojos marcados y la arteriografía dan imágenes típicas, pero en la actualidad se utilizan cuando el TAC y la RNM no son característicos.

La punción biopsia con aguja fina suele ser segura, pero casi siempre innecesaria.

Tratamiento

Habitualmente innecesario, por su curso asintomático y libre de complicaciones. Excepcionalmente, en los casos con síntomas significativos relacionados con gran masa, ruptura, asociación con coagulopatía,

anemia hemolítica, o cambios rápidos del tamaño, debe plantearse la resección quirúrgica.

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

Es un pseudotumor formado por una cicatriz central rodeada por nódulos de hepatocitos hiperplásticos, y pequeños canaliculos biliares. Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, correspondiendo aproximadamente al 8% de este tipo de lesiones, en estudios de autopsias. Es más frecuente en las mujeres entre la tercera y quinta década de la vida, habiéndose descrito en todas las edades.

Clínica

La mayoría de los casos (75 a 90%) son asintomáticos, siendo un hallazgo en los estudios de imágenes. Sin embargo, los síntomas suelen estar presentes entre las mujeres que toman ACO (anticonceptivos orales). La palpación de una masa en el hipocondrio derecho, por la paciente o el clínico suele ser una forma de presentación frecuente; usualmente indolora. Puede existir dolor en esta área, por necrosis o trombosis intratumoral. Esta presentación es más frecuente entre mujeres que toman ACO. La ruptura es muy infrecuente y ocurre casi siempre en este grupo de mujeres. En unos pocos casos de localización perihiliar, han sido responsables de hipertensión portal con sus complicaciones secundarias.

Diagnóstico

El hecho que la lesión está compuesta por elementos hepáticos normales, con arquitectura anormal, hace que sus características no sean marcadamente diferentes de las del hígado normal. Esto se pone de manifiesto tanto en el US convencional, como en los estudios de TAC y RNM sin contraste. La escara central es su elemento característico, la que se evidencia en los estudios contrastados, con un patrón característico, que es similar tanto para el TAC Helicoidal con 3 fases, como para la RNM con contraste hígado específico. Inmediatamente post inyección de contraste, la rica irrigación arterial de la lesión asegura un rápido contraste haciéndola marcadamente hiperintensa, con la cicatriz central hipointensa respecto del hígado normal. En la fase venosa portal y

en la de equilibrio, la lesión es isointensa respecto del parénquima hepático circundante; la cicatriz central y los septos fibrosos se hacen hiperintensos. En la fase tardía hígado específica, la HNF se hace levemente hipertensa, con su cicatriz central estrellada hipointensa.

Este patrón característico se presenta sobre el 75% a 80% de los casos, siendo los demás estudios utilizados en aquellos casos con imágenes no características, como son el Eco-Doppler contrastado, la Cintigrafía o la Arteriografía.

La punción biopsia en la actualidad se realiza con una frecuencia decreciente, por la alta positividad de las técnicas no invasivas y su bajo rendimiento para diferenciarla del adenoma. Por ello ante la persistencia de dudas la biopsia quirúrgica es preferida por muchos centros.

Tratamiento

La historia natural de la HNF es caracterizada por la ausencia de complicaciones y debe ser manejada de forma conservadora, junto con suspender los ACO. Raramente, cuando los síntomas son particularmente severos, la resección quirúrgica debe ser evaluada.

ADENOMA HEPATOCELULAR (AH)

Es un tumor benigno compuesto por hepatocidos ordenados en cordones que ocasionalmente forman bilis; el tumor no tiene tractos portales ni venas hepáticas centro lobulillares. Es un tumor muy infrecuente, su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, después de la introducción de los ACO, describiéndose la mayor parte de ellos entre mujeres que toman estos fármacos.

Su incidencia se estima en 4 casos por 100.000 consumidoras de ACO. Excepcionalmente se ha descrito en varones, en relación con la administración de esteroides anabolizante; y andrógenos. Rara vez también, puede ocurrir espontáneamente o asociado a enfermedades metabólicas como Diabetes o Glicogenosis.

Clínica

Hay un 25% de los casos asintomáticos al momento del diagnóstico. Otro 30 a 40% de los pacientes presentan dolor en hipocondrio derecho, masa palpable, o alteración en pruebas hepáticas. La principal

significancia clínica del AH es el riesgo de complicación hemorrágica (30 a 50%), que puede ocurrir en la lesión o por ruptura y hemoperitoneo secundario. Esta última complicación no es infrecuente (31% de todos los pacientes en una serie grande), y acarrea una mortalidad importante. Suele ocurrir predominantemente entre tumores grandes. La ruptura ocurre más a menudo durante el período menstrual, y es más frecuente entre mujeres que están tomando ACO, por ello su suspensión ante la sospecha de un adenoma debe ser mandatoria.

Diagnóstico

No hay cambios específicos en el laboratorio ni en el US, siendo su apariencia variable.

Las imágenes obtenidas con el TAC Helicoidal de 3 fases y con la RNM con contraste, son equivalentes.

Tratamiento

La regresión del AH ha sido ocasionalmente observada post suspensión de ACO, este resultado no es constante, y el crecimiento posterior de la masa también es posible.

Hay un riesgo pequeño pero no despreciable de degeneración maligna. Por todo ello, el AH debe ser resecado.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Definición

Tumor maligno primitivo del hígado, originado en los hepatocitos.

Epidemiología

El Carcinoma Hepatocelular (CHC), es lejos el tumor hepático primitivo más frecuente del adulto y uno de los tumores viscerales más prevalentes de mundo.

El CHC tiene una distribución geográfica muy variable, por una parte están los países occidentales, con una baja incidencia, menor a 5 o 10 casos por 100.000, entre los que se encuentra Chile; en el otro extremo están los países Africanos sub Saharianos y Asia en general, con incidencias sobre 20 casos por 100.000 habitantes.

En Occidente y Asia, la hepatitis crónica viral, que con lleva a cirrosis,

representa la causa más común de CHC. En nuestro país, un 92% de los casos eran portadores de cirrosis, y el virus C se asoció al 58% de los casos reportados al Registro Nacional de CHC, en el año 2001 (datos aún no publicados de la Asociación Chilena de Hepatología).

Los pacientes con hemocromatosis son los que tienen el mayor riesgo pueden predisponer al CHC la cirrosis alcohólica, el síndrome de Budd-Chiari, la cirrosis biliar primaria, la enfermedad de Wilson y la exposición a la aflatoxina. Un riesgo menor a desarrollar esta complicación tienen los portadores de cirrosis inducida por hepatitis autoinmune y déficit de alfa-1 antitripsina.

Clínica

En áreas de baja prevalencia, como nuestro país, los síntomas son insidiosos o inexistentes al inicio, incluyendo decaimiento, dolor abdominal alto y fiebre.

Dado que el CHC asienta frecuentemente sobre una cirrosis, sus síntomas son superponibles en gran medida a las de esta enfermedad, debutando el tumor clínicamente con evidencias de descompensación de la hepatopatía, (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva alta o ictericia), en un porcentaje significativo de casos. Esta fuerte asociación entre cirrosis y CHC, hace que el principal factor de riesgo sea la cirrosis, con una incidencia acumulativa de 15 a 20% en 5 años (3 a 4% anual).

Las pruebas hepáticas son normales o levemente alteradas, indistinguibles también de aquellas que la cirrosis genera, excepto algunos casos que poseen una mayor elevación de la alfafetoproteína (AFP), (con una sensibilidad 40-65% y especificidad 80-90%), dependiendo del nivel de corte que se emplee, aceptando que valores sobre 400 ng/ml, son considerados diagnósticos de CHC. Su baja sensibilidad, por la existencia de CHC con valores normales o mínimamente elevados, hecho especialmente frecuente en los tumores pequeños, plantea que no deba emplearse aisladamente como método de tamizaje, sino que siempre en conjunto con el US.

Las proteínas producidas por el CHC pueden dar numerosos síndromes para neoplásicos, tal como eritrocitosis, hipercalcemia, hipoglicemia e hirsutismo, entre otros.

En un 40% de los casos (en áreas de baja incidencia), el CHC es detectado en pacientes asintomáticos, por medio de su búsqueda sis-

temática. En nuestro país, un 25% son diagnosticados en esta fase, según los datos del Registro Nacional antes citado; con una edad promedio de presentación de 66 años, en esta serie, y una proporción hombres/mujeres de 5/3, cifras que varían significativamente entre las zonas de baja y alta prevalencia; con una edad de aparición más temprana y mayor predominio de varones en estas últimas.

Diagnóstico

Debido al pésimo pronóstico de los pacientes diagnosticados tardíamente, y existiendo un elevado riesgo de CHC en los cirróticos, se recomienda como método de despistaje al ultrasonido, técnica que a la fecha posee la mejor relación costo efectividad. Por otra parte, junto con el sexo masculino, el más significativo predictor de CHC en cirróticos es la elevación de alfafetoproteína, por ello debe usarse en conjunto con la ecotomografía.

Los datos existentes sobre crecimiento tumoral del CHC nos reportan que para doblar su volumen, demora de 4 a 12 meses, ello unido al objetivo de diagnosticar lesiones menores a 3 cm, hacen que la recomendación para el seguimiento de pacientes cirróticos con US, sea cada 6 meses. Las exploraciones deben ser efectuadas por profesionales con entrenamiento específico en el tema, utilizando equipos de alta resolución para conseguir las cifras sobre 70% de sensibilidad y 90% de especificidad. En otras condiciones probablemente el beneficio del despistaje, en cuanto a diagnosticar lesiones potencialmente curables, sea marginal o inexistente.

Sólo deben ingresar en programas de seguimiento aquellos pacientes con una función hepática aceptable, child A o B, quienes estén en condiciones de recibir una terapia efectiva.

Casi la mitad de los nódulos < 1 cm en un paciente cirrótico, no corresponden a CHC, y aunque lo sean, su correcto diagnóstico es casi imposible con los métodos diagnósticos actualmente existentes. Por ello, en esta circunstancia es clínicamente acertado repetir US cada 2 a 3 meses.

Cuando el tamaño supera 1 cm, las otras técnicas complementarias al diagnóstico deben aplicarse, ya que el CHC es lo más probable y su diagnóstico debe confirmarse junto con etapificarse. La ausencia de crecimiento del nódulo no descarta el CHC, ya que puede estar estable por largos períodos.

Para los nódulos de 1 a 2 cm, el consenso europeo del año 2000, propone basar el diagnóstico en una biopsia positiva con aguja fina, ya que los valores de la AFP, en este contexto, suelen ser normales, y las técnicas de imagen no tienen suficiente especificidad en la mayoría de los casos, de lesiones de este tamaño.

Para los nódulos de 2 cm en pacientes cirróticos, las técnicas de imagen actuales, TAC y RNM, son eficaces para efectuar el diagnóstico, sin necesidad de una biopsia confirmatoria. Por ello, actualmente se acepta el diagnóstico de CHC en un paciente cirrótico, ante la concordancia de los hallazgos característicos de dos técnicas de imagen (US, TC, RNM), en una lesión nodular sólida > 2 cm, siendo el patrón hipervascular con contraste precoz en la fase arterial, lo más característico y frecuente. La arteriografía puede ser utilizada para demostrar esta hipervascularización, cuando las otras técnicas no están disponibles.

Recientemente, la decisión de requerir una biopsia para el diagnóstico ha sido cuestionada, por los riesgos de diseminación de la punción con aguja fina, (< 5%); por ello en pacientes candidatos a una terapia quirúrgica curativa, (resección o trasplante), debe sopesarse dicho riesgo, con el de un diagnóstico falsamente positivo, apoyado sólo en las imágenes.

Un aspecto importante en el seguimiento de estos pacientes es cuando se eleva la AFP sobre 20 ng/ml, sin que el US detecte ningún nódulo. En la mayoría de estos casos el seguimiento con TC Helicoidal, o RNM, suelen descartar o confirmar el CHC adecuadamente.

Tratamiento

Los pacientes con CHC diagnosticado en etapa precoz deben ser considerados para terapias curativas: resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación percutánea. Se considera lesión precoz, un nódulo único < 5 cm, o hasta 3 nódulos de < 3 cm de diámetro cada uno. Estas terapias pueden ser planteadas solo en el 30% de los pacientes diagnosticados en la actualidad. Las cifras aportadas por el Registro Nacional de CHC, son del 35% de casos precoces, de los cuales un 34% recibió una terapia con intención curativa.

No hay estudios prospectivos aleatorizados que comparen estas diferentes opciones, por lo que no existen evidencias inequívocas que definan una primera línea de tratamiento, en pacientes con CHC y cirrosis compensada.

En pacientes con cirrosis descompensada, la mejor opción es el trasplante hepático.

Los pacientes diagnosticados en estadio avanzado no son candidatos a terapias radicales, deben ser consideradas para paliación, pero para la mayoría de las opciones existentes, no hay datos científicamente válidos a la fecha, que apoyen un beneficio en la sobrevida.

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica ha demostrado ser claramente beneficiosa sólo ante lesiones únicas, de pequeño tamaño, y con muy buena función hepática, evidenciada por unas pruebas bioquímicas totalmente normales, junto a la ausencia de signos que sugieran hipertensión portal ni diseminación. En otras circunstancias clínicas hay discrepancias sobre la utilidad de someter al riesgo de la cirugía a estos pacientes. La sobrevida a 5 años de los candidatos óptimos es de 70%, la que está limitada en gran parte por la alta recurrencia del CHC, > 70% a 5 años.

Trasplante hepático

Los candidatos óptimos al trasplante son pacientes con un CHC único < 5 cm, o con un máximo de 3 nódulos, menores de 3 cm, sin evidencias de diseminación extrahepática ni compromiso vascular. La sobrevida de estos pacientes es de un 70% aproximadamente a los 5 años, con una recurrencia del 15 a 20%. Estas cifras junto al hecho de que elimina la enfermedad de base, la hacen en teoría, la terapia ideal, ya que no todos los pacientes pueden acceder a ella, principalmente por el escaso número de órganos disponibles, lo que obliga a un tiempo prolongado en lista de espera (alrededor de 6 a 9 meses en nuestro país), junto a un muy elevado costo.

Estos motivos han generado continuas discusiones y revisiones sobre el tema; ya que a lo antes referido se agrega el uso de terapias que pretenden evitar la diseminación del tumor mientras se espera el trasplante, como son la ablación percutánea con alcohol o radiofrecuencia, o la embolización transarterial, terapias que si bien tienen una base sólida para ser empleadas, en este contexto no han sido evaluadas en estudios controlados.

Por otra parte, la emergente utilización de donantes vivos en casos pediátricos agudos, con buenos resultados, ha propiciado un creciente interés, junto con un importante debate ético, sobre su utilización en

adultos con CHC; no existiendo un consenso entre los distintos centros que trabajan en el tema.

Terapia percutánea (ablativa)

Hay varias alternativas que inducen la necrosis del tumor por vía percutánea. La más antigua y frecuentemente utilizada, es la inyección percutánea de alcohol bajo guía de US. Posee un costo y morbilidad bajos, consiguiendo una respuesta completa de 70 a 80%, en tumores únicos < 3 cm, logrando sobrevida de 50% a 5 años, en pacientes con child A. Sobrevida similar a la obtenida en pacientes no óptimos para resección quirúrgica como son los con evidencias de hipertensión portal o bilirrubina > 1 mg/dl, transformándose en una buena alternativa para ellos. Este procedimiento es bien tolerado y tiene una casi nula mortalidad.

Más recientemente ha sido empleada la radiofrecuencia. Los datos existentes a la fecha, dan una eficacia similar a la alcoholización en tumores menores de 3 cm, con una morbilidad comparable, un costo mayor, y un número menor de sesiones requeridas.

Las terapias percutáneas en tumores de más de 3 cm no han demostrado una respuesta completa > 50%, siendo mejores los resultados de la resección quirúrgica.

Tratamientos paliativos

Los pacientes que no cumplen los criterios para las terapias curativas, son considerados para paliación. Estos pacientes son más del 50% de los actualmente evaluados en las unidades de referencia; en nuestro país son sólo el 24%, ya que el 42% de los casos reportados estaba en etapa terminal.

Las alternativas evaluadas han sido múltiples, existiendo pocas con resultados positivos y menos aún las con estudios controlados y randomizados. De todas ellas, la embolización transarterial, con o sin quimioterapia asociada ha sido la más utilizada y evaluada, existiendo consenso en su acción antitumoral, si bien, son pocos los estudios que logran demostrar mejoría en la sobrevida. Induce una objetiva respuesta positiva reportada entre el 15 y 55%. Un reciente metaanálisis muestra resultados marginalmente positivos al respecto.

Tamoxifeno ha sido también evaluado en varios pequeños estudios, basado en la demostración de receptores hormonales en las células tumorales de CHC. No se demostró eficacia en un estudio randomizado, doble ciego, con un gran número de pacientes, ni tampoco se demostró mejoría de la sobrevida.

Referencias

1. Wilson S, Burns P, Muradali D, Wilson J, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 2000; 215: 153-61.
2. Taylor H, Ros P. Hepatic imaging. An overview. *Radiol Clin North Am.* 1998 36: 237-45.
3. Horton K, Bluemke D, Hruban R, Soyer P, Fishman E. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999; 19: 431-51.
4. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, et al Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997; 21: 983-90.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet J et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona - 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
6. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-801.
7. Llovet J, Mas X, Aponte J et al. Cost-effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.
8. Bruix J, Llovet J. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
10. Livraghi T, Goldberg S, Lazzaroni S et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.