

(35)



GUÍA DE HEPATOCARCINOMA

2011



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

GERENTE

Lic. Arnoldo Adán Aval Zamora

SUBGERENTE DE PRESTACIONES EN SALUD

Dr. Carlos Enrique Martínez Dávila

Agradecimientos:

Miembros del Grupo de Desarrollo:
Hospital General de Enfermedades,
Departamento de Medicina Interna

Coordinador:

Dr. Manuel Antonio Gatica Figueroa,
Especialista en Gastroenterología,
Hospital General de Enfermedades.

Subcoordinadores:

Dr. Luis Fernando García,
Especialista en Oncología médica, Unidad de Consulta Externa
de Enfermedades Autonomía.

Dr. Claudia Gallardo,
Especialista en Medicina Interna, Hospital General de
Enfermedades.

Dr. Raúl Francisco Jiménez Pérez,
Especialista en Cirugía Oncológica, Hospital General de
Enfermedades.

Dr. José Antonio Perdomo Cuyun,
Especialista en Cirugía Hospital General de Enfermedades.

Dr. David Estuardo Porras Aguilar,
Especialista en Cirugía Abdominal Hospital General de
Enfermedades.

Dr. Douglas Stuardo Leonardo Soto,
Especialista en Cirugía Abdominal, Hospital General de
Enfermedades.

Dr. Estuardo Paiz Josue,
Especialista en Cirugía Abdominal, Hospital General de
Enfermedades.

Dr. Erick Roberto Soto Solís,
Especialista en Cirugía, Hospital General de Enfermedades.

Dra. Irma Gómez,
Especialista en Radiología, Hospital General de Enfermedades.

Dra. Mónica González,
Especialista en Medicina Interna. Hospital Juan José Arévalo
Bermejo Zona 6.

Dr. Ricardo Hernández,
Especialista en Cuidados Paliativos Unidad de Consulta Externa
de Enfermedades Autonomía.

Licda. Roxana Arreaga,
Psicóloga de Cuidados Paliativos Hospital General de
Enfermedades.

Dr. Hesler Morales,
Jefe de Patología del Hospital General de Enfermedades

Revisor:

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
Especialista en Oncología Médica
Hospital General de Enfermedades

Comisión Elaboradora de Guías de Práctica Clínica
Fundamentadas en Medicina Basada en la Evidencia:

Dra. Tania Joaquín Castillo
Coordinadora
Médico Supervisor
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes
Médico Supervisor
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Licda. Julia Lucero Gómez
Profesional Analista C

Licda. Mónica Selman de Zepeda
Jefa Sección de Asistencia Farmacéutica
Subgerencia de Prestaciones en Salud

PRÓLOGO

La Medicina Basada en Evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible -la evidencia-, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de Evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

Tabla No. 1*
Niveles de evidencia

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**All or none (Todos o ninguno): Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales.

Tabla No.2
Significado de los grados de recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.). En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia** ^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

La **Guía de Bolsillo** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Como se hace el diagnóstico, 3. Su terapéutica y 4. Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

No se pretende con ésta guía describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como “**los elementos esenciales de las buenas guías**”, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

El grupo de trabajo ha encontrado, a lo largo del proceso de elaboración, diversas dificultades, tanto desde el punto de vista metodológico como logístico, que no permiten todavía alcanzar todos los

objetivos planteados en este instrumento AGREE. Estas dificultades parecen ser comunes a diferentes grupos de elaboración de Guías de Práctica Clínica en el mundo y afectan principalmente a los aspectos siguientes: participación activa de los pacientes, análisis de coste-efectividad, fase piloto previa a su publicación definitiva, criterios de evaluación y auditoria.

Por falta de información, no es sencillo hacer un análisis de costos.

El Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica intenta ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, pero no las reemplaza. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado y a los profesionales que trabajan por cuenta propia, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

GUIA DE BOLSILLO	1
1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGÍA	7
Preguntas clave.....	7
Estrategias de búsqueda.....	8
Población diana.....	8
Usuarios:	8
4. CONTENIDO	9
4.1 Definiciones.....	9
4.2 Valoración inicial del paciente.....	10
4.3 Factores de riesgo	11
4.4 Prevención	13
4.5 Vigilancia.....	14
4.6 Diagnóstico.....	14
4.7 Evaluación pronóstica.....	15
4.8 Tratamiento	16
5. ANEXOS	22
6. ABREVIATURAS	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28

GUÍA DE BOLSILLO

Hepatocarcinoma

Definición:

Es el tumor hepático primitivo maligno más frecuente. Se puede presentar como una lesión única o diseminada en la glándula hepática.

Factores de Riesgo:

- A. Antecedente de Infección por el virus de la hepatitis B,
- B. Antecedente de Infección por el virus de la hepatitis C,
- C. Cirrosis hepática por cualquier causa,
- D. Consumo de alcohol
- E. Síndrome metabólico por hígado graso.

Prevención:

- A. Vacunación contra la hepatitis B.
- B. Tratamiento antiviral en casos con hepatitis crónica por virus B y C.

Vigilancia:

La vigilancia en pacientes de riesgo se basa en la realización de ultrasonido hepático cada 6 meses para buscar nódulos en pacientes cirróticos y en otros pacientes con factores predisponentes a hepatocarcinoma.

Diagnóstico:

Paciente con nódulo o masa hepática que cumpla dos de los siguientes tres elementos:

- A. Paciente con un nódulo o masa hepática que muestra llenado arterial rápido y vaciado venoso posterior visible mediante tomografía trifásica o dinámica.

- B. Biopsia hepática positiva para hepatocarcinoma.
- C. Alfafetoproteína mayor de 500.

Tratamiento:

Según el estadio de la Clasificación de Barcelona (BCLC) en la cual se encuentre al paciente en el momento del diagnóstico, se deberá elegir el tratamiento adecuado en forma individual considerando las siguientes indicaciones:

1. Estadio 0: Efectuar resección del nódulo y/o trasplante hepático
2. Estadio A (Nódulo único < 5 cm o 3 tumores < 3 cm): Efectuar trasplante hepático.
3. Estadio A con enfermedades asociadas: Efectuar embolización con alcohol o aplicar radiofrecuencia.
4. Estadio B: Aplicar quimio embolización.
5. Estadio C: Aplicar quimioterapia sistémica oral o intravenosa (de acuerdo al criterio del clínico).
6. Estadio D. Aplicar tratamiento sintomático

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico del HCC:

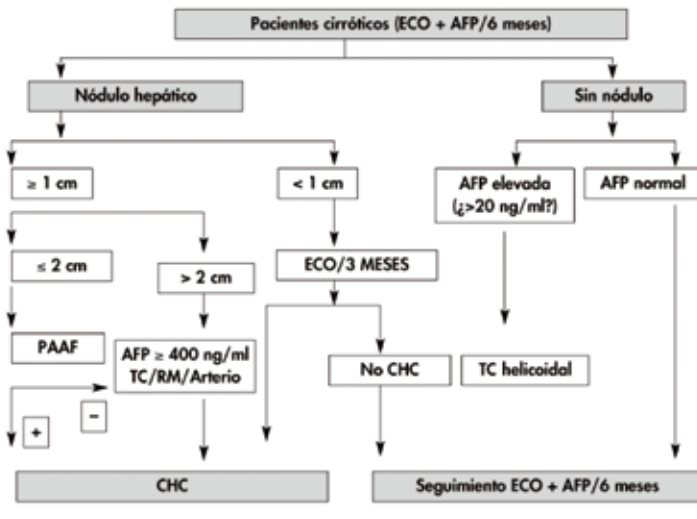


Figura 2: Tratamiento de un nódulo detectado por ultrasonido:

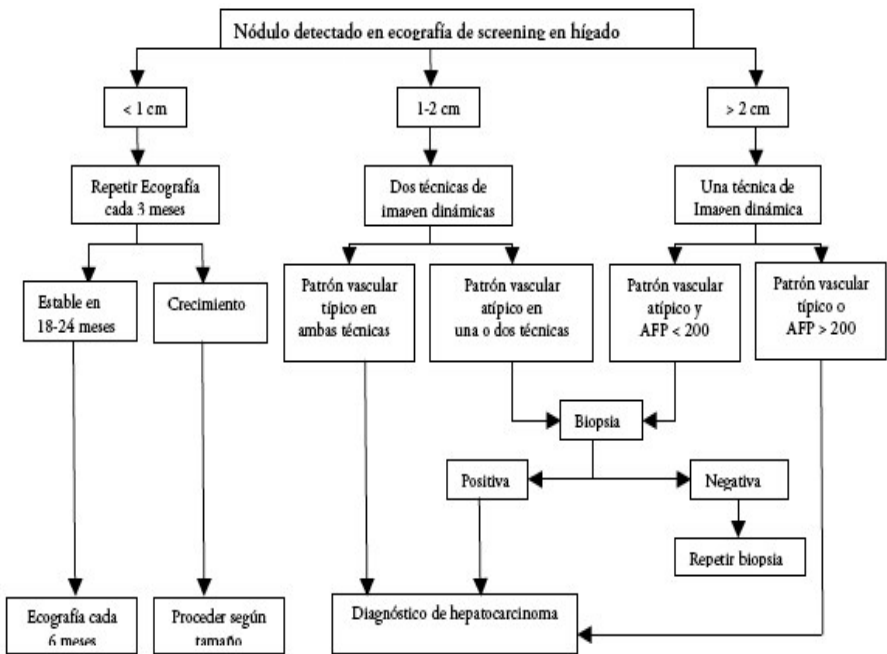
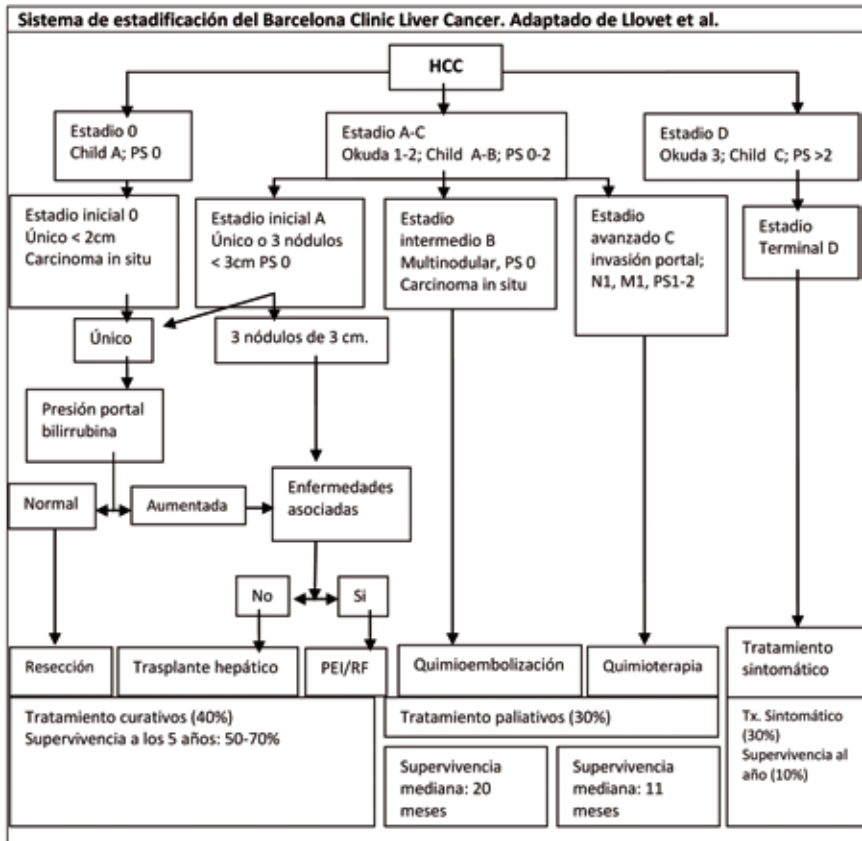


Figura 3: Clasificación de Barcelona (BCLC):



1. INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma es la quinta malignidad más frecuente a nivel mundial, con aproximadamente 500,000 nuevos casos por año. Es conocido su aumento en muchos países, particularmente asociado al aumento en la frecuencia de infección por la hepatitis B en países asiáticos y de la hepatitis C en países occidentales.

Durante los últimos años se han logrado avances en el diagnóstico temprano y el manejo del hepatocarcinoma, particularmente en el tratamiento médico, así como la apertura de los criterios para la cirugía y el trasplante hepático, considerados estos últimos como los únicos curativos. Sin embargo estos beneficios se aplican a solo un 15% de los pacientes. Los casos con hepatocarcinoma no resecales o metastásicos tienen una mediana de supervivencia de algunos pocos meses.

*En Guatemala, la incidencia de HCC es de 15.7/100,000 habitantes, con una mortalidad de 15.6/100,000 habitantes y es la cuarta causa de cáncer del país, siendo la tercera causa de muerte por cáncer.

Sin embargo, existen pocos estudios que muestren las pautas a seguir ante el paciente con hepatocarcinoma y en nuestro medio el tratamiento es limitado al enfoque de los especialistas oncólogos, mientras que a nivel mundial el cuidado de estos pacientes requiere de la participación multidisciplinaria de diferentes profesionales.

Debido a ello es necesario evaluar la evidencia reciente para determinar los procedimientos e intervenciones diagnósticas y terapéuticas que han probado beneficio. (* Según GLOBOCAN 2008)

2. OBJETIVOS

General:

El objetivo general de la presente guía es establecer los criterios técnicos y recomendaciones basadas en la evidencia actual, sobre el cáncer hepático primario o hepatocarcinoma, en cuanto al diagnóstico y tratamiento, mejorar los estándares de calidad de la atención de la salud y propiciar la integración terapéutica de programas especiales para promover el uso eficiente y racional de los recursos dentro del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Específicos:

1. Señalar cuáles son las pautas más importantes para identificar los pacientes con alto riesgo del desarrollo de hepatocarcinoma.
2. Establecer criterios clínicos, bioquímicos y variables fisiológicas que son de utilidad para el diagnóstico temprano.
3. Elegir la opción para el tratamiento efectivo, disponible actualmente en el IGSS, según la etapa del desarrollo del hepatocarcinoma.
4. Detectar tempranamente a pacientes que presenten complicaciones relacionadas al hepatocarcinoma.
5. Promover medidas encaminadas a la prevención del desarrollo del hepatocarcinoma.
6. Influir en la disminución del impacto económico como consecuencia de este padecimiento.

3. METODOLOGÍA

Preguntas clave:

1. ¿Cuáles son las medidas más importantes recomendadas para la prevención del desarrollo del hepatocarcinoma?
2. ¿En qué grupo de pacientes se recomiendan los programas de tamizaje para la detección temprana de HCC?
3. ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico del HCC?
4. ¿Cuál es la utilidad actual de la quimioterapia en pacientes con HCC?
5. ¿Cuáles son los tratamientos sistémicos recomendados para el tratamiento del HCC?
6. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico recomendado en los tumores únicos del hígado en pacientes no cirróticos?
7. ¿Qué pacientes con diagnóstico de HCC se benefician con trasplante hepático?
8. ¿Qué pacientes con diagnóstico de HCC se benefician con el tratamiento de ablación con alcohol?
9. ¿Qué pacientes con diagnóstico de HCC se benefician con el tratamiento de ablación con Radiofrecuencia?
10. ¿Qué pacientes con diagnóstico de HCC se benefician con el tratamiento de Quimioembolización?
11. ¿Qué pacientes con diagnóstico de HCC deben recibir tratamiento paliativo?

Estrategias de búsqueda

Se formularon preguntas clínicas concretas, a partir de las preguntas se realizó la búsqueda de información que incluyó la revisión sistemática de documentos y estudios publicados en internet. Las páginas que fueron consultadas fueron: ***www.pubmed.com, www.bjm.com, www.cochrane.org, www.clinicalevidence.com.*** Y otras fuentes bibliográficas como revistas internacionales, y libros de texto para conceptualizar definiciones, así como clasificaciones recientes y guías internacionales actualizadas de manejo y tratamiento.

Población diana:

Pacientes derechohabientes adultos con diagnóstico de hepatocarcinoma que consultan a las diferentes unidades del IGSS.

Usuarios:

Personal Técnico en Salud, Médicos Generales, Médicos Residentes, Médicos Internistas, Médicos Gastroenterólogos, Médicos Oncólogos y otras especialidades.

4. CONTENIDO

4.1 Definiciones:

En esta sección se ampliará el significado de algunos términos que se utilizarán a lo largo de la guía.

Hepatocarcinoma:

Es la neoplasia primaria del hígado, se puede presentar como una lesión única o diseminada en la glándula hepática. Es la quinta causa más común de neoplasia y la tercera causa de muerte por neoplasias en el mundo.

Tomografía trifásica o dinámica:

Consiste en la realización de una tomografía, en donde se inyecta medio de contraste, evaluando la fase arterial y venosa de la circulación tumoral hepática. Es decir luego de evaluar la captación del medio de contraste por el tumor hepático en fase arterial, se evalúa la fase tardía o fase venosa, que debe mostrar un lavado del medio inyectado, lo cual contribuye al diagnóstico de hepatocarcinoma.

Trasplante hepático:

Substitución total del hígado, mediante la donación de un órgano cadavérico y/ o la donación parcial de un lóbulo hepático de un donador vivo. Constituye una condición curativa del hepatocarcinoma en aquellos casos de pacientes bien seleccionados.

Ablación:

Consiste en la instilación de sustancias químicas dentro del tejido tumoral hepático para modificar la

temperatura intratumoral, con el propósito de lograr la necrosis parcial o total de la neoplasia o la reducción de su tamaño.

Quimioembolización:

Es la cateterización selectiva de la arteria hepática para la inyección de un agente quimioterapéutico incrustado en un medio transportador y la posterior oclusión del flujo arterial del tumor con sustancias embolizantes.

4.2 Valoración inicial del paciente:

En la comunidad:

La valoración del paciente con hepatocarcinoma implica el seguimiento de pacientes con riesgo del desarrollo potencial de la neoplasia (como los pacientes cirróticos), la solicitud de estudios de seguimiento como el ultrasonido en pacientes cirróticos cada 6 meses y la decisión de la referencia a otro nivel de atención para el diagnóstico adecuado o tratamiento. Todo paciente con diagnóstico establecido o sospechoso de hepatocarcinoma debe ser referido a unidades médicas en las que se logre su atención adecuada.

En la consulta externa y/o especialidades:

El hepatocarcinoma tiene relevancia clínica por la elevada mortalidad que representa como consecuencia de la cirrosis hepática. Una vez que se obtiene el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una evaluación pronóstica. Con esto, es posible establecer la expectativa de vida y elegir el tratamiento más adecuado, así como evaluar su respuesta. El estudio del paciente con diagnóstico de HCC se puede realizar inicialmente por el médico clínico a cargo, el internista

y/o el especialista en gastroenterología en consulta externa de las unidades periféricas o departamentales del IGSS quienes referirán al paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado de hepatocarcinoma, a los especialistas en oncología.

En el hospital:

Idealmente, el tratamiento del paciente con hepatocarcinoma debe surgir del consenso por un grupo de especialistas que incluyan al médico internista, gastroenterólogo, oncólogo, cirujano abdominal, cirujano oncológico, radiólogo, patólogo, miembros de las unidades de nutrición, infectólogo, psicólogo y especialista en cuidados paliativos quienes decidirán, en base a las características del paciente estudiado, el tratamiento óptimo a establecer según sea el caso que se presente para discusión individualizada en la “clínica de tumores”. En el futuro puede considerarse la implementación de una clínica de enfermedades hepáticas (“clínica de hígado”)

En el caso del IGSS, el paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado de HCC debe ser referido al Hospital General de Enfermedades, zona 9, Guatemala y/o Unidad de consulta externa de Especialidades, zona 9, Guatemala.

4.3 Factores de riesgo

1b

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatocarcinoma (HCC), se puede mencionar la infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, cirrosis hepática por cualquier causa, consumo de alcohol o el síndrome metabólico por hígado graso.

- **Hepatitis B:** Los pacientes portadores de hepatitis B presentan 100 veces más riesgo de presentar HCC que las personas sin infección. La incidencia

1b

anual en estos pacientes es de 0.5%, el cual incrementa con la edad y en los casos conocidos con cirrosis la incidencia es de 2.5%/año. Se recomienda la vacunación contra el virus de la hepatitis B.

- **Hepatitis C:** El riesgo de HCC en pacientes con hepatitis C es alto cuando tienen establecido un cuadro de cirrosis, en donde la incidencia se ubica entre 2 a 8% al año. En forma prospectiva, la presencia del marcador de anti-VHC, confiere un riesgo 20 veces mayor del desarrollo de HCC frente a los sujetos anti-VHC negativos. En países industrializados constituye junto al alcohol los factores de riesgo más frecuentemente asociados a HCC.^{11,24}

1a

- **Cirrosis hepática:** El riesgo del desarrollo de HCC varía según el grado de la lesión del tejido hepático: es menor del 1% anual en sujetos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa y se incrementa del 3 al 7% anual en sujetos con cirrosis. El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y es obvio que la intensidad de la inflamación hepática relacionada con la carga vírica o el genotipo en el virus C, es la causante del proceso crónico de necrosis y regeneración que evoluciona a cirrosis. Cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (hemocromatosis, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune), deben de considerarse un factor de riesgo para HCC.

2b

- **Coinfección de HIV con Hepatitis B o Hepatitis C:** Estos pacientes pueden tener una progresión más rápida del daño hepático y el padecer más rápidamente cirrosis, lo que incrementa el riesgo de HCC. El desarrollo del HCC en coinfectados es más agresivo que en los pacientes mono infectados.

3a

• **Alcohol:** Es un factor de riesgo para el desarrollo de HCC. Se ha demostrado que el consumo de alcohol se asocia, hasta en un 32% de los casos con HCC. En un reporte de pacientes austríacos con HCC, el alcohol fue un factor de riesgo hasta en un 35%.

4

• **Hígado graso:** La incidencia de HCC en cirrosis por hígado graso no es conocida, sin embargo se ha descrito en estudios de pacientes con hígado graso no alcohólico, una mayor incidencia de diagnóstico de HCC.

4.4 Prevención:

La prevención mediante la vacunación contra el virus de la hepatitis B ha probado ser eficaz para evitar el desarrollo del HCC. En países como Taiwán, donde la infección crónica por el virus de la hepatitis B es la principal causa de HCC, la incidencia ha descendido debido a la implementación de la vacunación.

A

Evitar los factores de riesgo, disminuye las posibilidades de padecer de HCC.

Si el factor de riesgo ya ha sido adquirido, la opción preventiva es evitar la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis, mediante la administración del tratamiento antiviral, así como el abandono de los hábitos que implican aumento en el riesgo de desarrollar HCC.

A

El tratamiento antiviral para la hepatitis B, disminuye la progresión de la enfermedad hepática y por lo tanto reduce el desarrollo de HCC a largo plazo.

4.5 Vigilancia:

El objetivo de la vigilancia para HCC es disminuir la mortalidad a partir de la enfermedad hepática ya instalada. Considerando que el principal factor de riesgo es la cirrosis, deben considerarse candidatos a vigilancia todos los sujetos con cirrosis, independiente de la etiología.

La única oportunidad de tratamiento efectivo ante la presencia de HCC es en los tumores pequeños, por lo tanto se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis hepática. Un estudio prospectivo y aleatorizado, efectuado en China demostró que la vigilancia basada en la aplicación de ultrasonido y Alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses, aumentaba la supervivencia de los sujetos bajo seguimiento.

A

El tiempo de intervalo entre la realización del ultrasonido no se ha establecido, salvo el estudio referido, sin embargo series antiguas no controladas, indican que el tiempo para doblar el volumen tumoral oscila entre 2 y 4 meses por lo que estos resultados aportan la base racional para el seguimiento con ultrasonido y AFT cada 6 meses.

B

4.6 Diagnóstico:

Ultrasonido, TAC y RMN:

Un ultrasonido que demuestre un nódulo mayor de 10 mm de diámetro en un paciente cirrótico, tiene una alta probabilidad de ser un HCC. Por lo tanto si un nódulo supera este tamaño es necesario realizar estudios complementarios para llegar al diagnóstico definitivo. La vascularización hepática es mixta: arterial y venosa, mientras la del tumor hepático es arterial predominantemente, lo cual determina un patrón vascular específico que se caracteriza por una intensa captación de contraste en fase arterial

1b

(hipervascularización), seguido de un lavado rápido en fase venosa portal o fase tardía, cuando se realiza una tomografía trifásica hallazgo que se ha correlacionado con la histología de HCC en piezas de resección quirúrgica.

En nódulos mayores de 2 cm. en un paciente cirrótico, se acepta que el patrón visible mediante TAC trifásica o RMN, de HCC es la “hipervascularización” en la fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa mediante la técnica de imagen dinámica. La “hipervascularización” es aceptada como diagnóstico de imagen, definitivo para HCC. En el caso de nódulos de entre 1 y 2 cm. se recomienda la realización de dos estudios de imagen que revelen la misma característica. Si el patrón no es típico o no concluyente, debe realizarse una biopsia hepática.

A

En nódulos menores de 1cm. debe realizarse un seguimiento mediante ultrasonido o TAC para detectar su crecimiento cada 3 meses.

En los casos de pacientes sin cirrosis, es necesaria la realización de la biopsia hepática para todo nódulo sospechoso.

Estos criterios diagnósticos se han validado prospectivamente en pacientes cirróticos y han demostrado una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%.

4.7 Evaluación pronóstica:

El pronóstico de los tumores sólidos esta generalmente asociado al estadio del tumor al momento de su diagnóstico. El estadio del tumor, guiará la decisión del tratamiento, así como la expectativa de vida. Sin embargo en el caso del HCC, debe considerarse la función hepática, lo cual puede afectar el pronóstico.

2b

Aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta únicamente la extensión tumoral (TNM), la función hepática (Child Pugh), el sistema de enfermedad final hepática (MELD) o la presencia de síntomas (índice de Karnofsky) son inexactos y únicamente son útiles para detectar una enfermedad terminal.

El único modelo que une la estadificación con tratamiento y que además se ha validado es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Este incluye variables asociadas al estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas; además, establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

4.8 Tratamiento

Tratamiento médico

Los tratamientos a base de quimioterapia convencional, se ha comprobado no ser efectivos en el tratamiento del HCC. Las tasas de respuesta son bajas y no hay ventajas en la sobrevida independiente del agente simple utilizado o régimen de combinación. **A**

El tamoxifeno como tratamiento hormonal, utilizado ante la presencia de receptores de andrógeno y estrógeno en el HCC, no ha demostrado beneficio en la sobrevida de los pacientes que han sido tratados con este medicamento. **A**

Tratamiento quirúrgico

Resección quirúrgica curativa

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos pacientes con tumores únicos que aparecen sobre hígados no cirróticos; en los que se pueden realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones. **2b**

En aquellos pacientes con cirrosis compensada es fundamental una correcta selección de los potenciales candidatos a resección quirúrgica, con análisis del grado de reserva funcional. Los mejores candidatos son aquellos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (recuento de plaquetas superior a 100,000, gradiente de presión portal menor a 10 mmHg y ausencia de varices esófago gástricas o de esplenomegalia).

En pacientes cirróticos descompensados, la resección quirúrgica esta formalmente contraindicada.

Las resecciones anatómicas (segmentectomias o subsegmentectomias) con margen libre de enfermedad no han demostrado que ofrezcan una supervivencia superior a la resección atípica. Sin embargo desde el punto de vista oncológico es coherente intentar efectuar resecciones anatómicas con un margen de 1cm.

En estos pacientes rigurosamente seleccionados, la mortalidad peri operatoria debe ser inferior al 3 % y la supervivencia a los 5 años debe ser superior al 50 %.

Los pacientes candidatos a resección quirúrgica curativa son los pacientes que se ubican en estadio 0 de la clasificación de Barcelona (BCLC).

2b

En el tratamiento adyuvante para prevenir la recidiva del HCC, se han evaluado múltiples tratamientos para prevenir la recurrencia por metástasis intrahepáticas no detectadas o las recidivas de novo, como la Quimioembolización, la radiación intrahepática, la quimioterapia o la inmunoterapia, el uso de Interferón y derivados de retinoides; sin embargo la eficacia de estos no se ha reproducido consistentemente, por lo que actualmente no son recomendados.

Trasplante Hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con HCC que no son candidatos óptimos para resección quirúrgica y que no tienen ninguna enfermedad extra hepática que contraindique el procedimiento y que además presenten un HCC dentro de los criterios de Milán (Tumor único menor o igual a 5 cm. o hasta 3 nódulos menores de 3 cm.).

A

Sin embargo otros criterios utilizados actualmente son los propuestos por la Universidad de San Francisco California quienes proponen los siguientes criterios para pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático. (Tumor único de 6.5 cm., o tres nódulos que no sobrepasen 4.5 cm. y que sumados sus diámetros no sobrepasen 8 cm).

La aplicabilidad del trasplante es limitada. El número de candidatos excede el número de órganos disponibles y por tanto hay un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante, ya que la enfermedad puede progresar rápidamente y esta puede comprometer la realización del trasplante en pacientes ya seleccionados

El tratamiento mediante trasplante hepático aun no está disponible en el IGSS.

Se ha demostrado que no hay diferencias en el la utilización de hígados de donadores vivos o cadavéricos, sin embargo hay que considerar que el donante vivo puede tener una tasa de morbimortalidad que a veces puede ser importante en centros de poca experiencia, por lo que el donante cadavérico debe considerarse como una opción prioritaria a la hora de realizar el mismo.

B

2b

Respecto al tiempo del Trasplante, el objetivo es trasplantar antes aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo de lista

de espera y demorar a aquellos con enfermedad menos agresiva. En los últimos años se ha implantado el sistema de MELD para sujetos con hepatopatía avanzada y para los pacientes con HCC para poder clasificarlos de una forma más óptima en la lista de espera.

Sin embargo en diferentes estudios observacionales han demostrado que el tratamiento en lista mediante ARF (ablación por radiofrecuencia) o TACE (Quimioembolización), disminuye la tasa de exclusión.

No se puede realizar alguna recomendación respecto a la expansión de los criterios de inclusión más allá de los criterios convencionales de Milán, ya que en el IGSS no contamos aun con el programa de trasplante hepático.

Ablación:

Ablación Percutánea con Alcohol (APA)

Es el tratamiento de elección de aquellos pacientes afectados con HCC en estadio inicial, en los que la resección quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por comorbilidades asociadas. Se utiliza en pacientes con estadio inicial A de la clasificación de Barcelona (BCLC). También se puede considerar como una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático.

B

La ablación percutánea presenta los mejores resultados en pacientes con tumores únicos menores de 5cm. y con función hepática conservada. Esta se puede realizar a través de la instilación de sustancias químicas (principalmente Etanol y Acido Acético). Esta puede alcanzar tasas de necrosis tumoral arriba del 80% en tumores menores de 3 cm. Y alcanza una sobrevivencia a los 5 años superior al 50 %.

La ablación con alcohol de HCC. Es posible realizarla en Guatemala en Centros de Radiología Intervencionista y Transoperatoriamente dependiendo de los hallazgos quirúrgicos.

Ablación con Radiofrecuencia (ARF)

Este tipo de Ablación consiste en modificar la temperatura intratumoral. Esta posee mayor capacidad ablativo y obtiene mayor tasa de respuesta que la ablación con alcohol, en tumores mayores de 5 cm. con menor número de sesiones. Presenta mayor número de efectos secundarios. No se recomienda para tumores subcapsulares ni adyacentes a la vesícula biliar, el hilio hepático o cerca de los vasos sanguíneos.

En tumores menores de 5cm. la ablación tanto por APA y ARF presentan una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica.

La ablación con radiofrecuencia es posible realizarla en Guatemala en Centros de Radiología Intervencionista.

Quimioembolización

Este es el único tratamiento que ha mostrado beneficio en términos de sobrevida en pacientes con HCC en estadio intermedio, tumores mayores de 5 cm y menores de 10cm o tumores multinodulares, sin invasión vascular o extra hepática, con función hepática conservada, preferentemente pacientes Child A. Los pacientes con estadio intermedio B de la Clasificación de Barcelona (BCLC) son los candidatos para Quimioembolización.

A

Este tratamiento está basado en la vascularización predominantemente arterial del HCC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, la inyección de un agente quimioterapéutico incrustado en un medio transportador (habitualmente Lipiodol) y posterior oclusión del flujo arterial con diversas sustancias embolizantes. Está contraindicada en pacientes con alteración del flujo portal (trombosis, o flujo hepatofuga). Los efectos secundarios pueden variar desde: fiebre, íleo y dolor abdominal (colecistitis aguda, abscesos) hasta la muerte en algunos casos.

Se ha logrado una tasa de supervivencia en meta análisis de hasta 20 meses, comparándolo con placebo en pacientes con HCC.

No se ha llegado a un consenso aun de cuál es el mejor agente quimioterapéutico o embolizante, pero actualmente se está utilizando el uso de esferas de alcohol polivinilo cargadas con algún medicamento utilizado en quimioterapia (se sugiere alguno de familia de las atrasaclinas). Ya que estas esferas liberan lentamente la quimioterapia una vez en contacto con la sangre, con lo que el paso de esta a la circulación sistémica se reduce y minimiza los efectos secundarios.

A

Debe considerarse el tratamiento de elección en pacientes asintomáticos, con función hepática conservada, que presentan un HCC multinodular, sin invasión vascular ni extra hepática

B

Actualmente han aparecido otros tratamientos loco-regionales potencialmente útiles que se encuentran aún en estudio.

La Quimioembolización es posible realizarla en Guatemala en Centros de Radiología Intervencionista.

5. ANEXOS

Tabla I

Clasificación Child-Pugh De Severidad De Enfermedad Hepática

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* RIN	$<1,8$	1,8-2,3	$>2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

TABLA II

Estadaje de Okuda ¹⁷

	I	II	III
Tamaño tumoral $>50\%$	(-)	1 ó 2 (+)	3 ó 4 (+)
Ascitis	(-)		
Albúmina < 3 g/dl	(-)		
Bilirrubina > 3 mg/dl	(-)		
Supervivencia media sin tratamientos (meses)	8,3	2,0	0,7

TABLA III

Estadaje CLIP (Cancer of the Liver Italian Program Investigators) ^{18, 19}

	Puntos	
Child-Pug		
A	0	
B	1	
C	2	
Tumor		
UN y extensión ≤ 50%	0	
MN y extensión ≤ 50%	1	
Difusión o extensión > 50%	2	
AFP:		
< 400	0	
≥ 400	1	
Trombosis portal		
No	0	
Sí	1	
	Supervivencia	
Puntos CLIP	1 año	2 años
0	84	65
1	66	45
2	45	17
3	36	12
4-6	09	0

TABLA IV

Estadaje TNM modificado ^{13,20}

T	Descripción
T0	No se objetiva tumor
T1	Nódulo ≤ 1,9 cm
T2	1 nódulo 2-5 cm, 2 o 3 nódulos todos
T3	1 nódulo > 5 cm, nódulos, al menos 1 >3 cm
T4a	4 o más nódulos, de cualquier tamaño
T4b	T2, T3 o T4 además de afectación portal intrahepática macroscópica o afectación de las venas suprahepáticas, puesta de manifiesto con TAC, RM o Ecografía.
Estadio	
Estadio I	T1
Estadio II	T2
Estadio III	T3
Estadio IV A1	T4a
Estadio IV A2	T4b
Estadio IV B	Cualquier N1, cualquier M1
<p>N1: Afectación de los ganglios regionales (hilio hepático) M1: Enfermedad metastásica, incluyendo la porta extrahepática a la afectación de las venas suprahepáticas.</p>	

5.2 Algoritmos

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico del HCC:

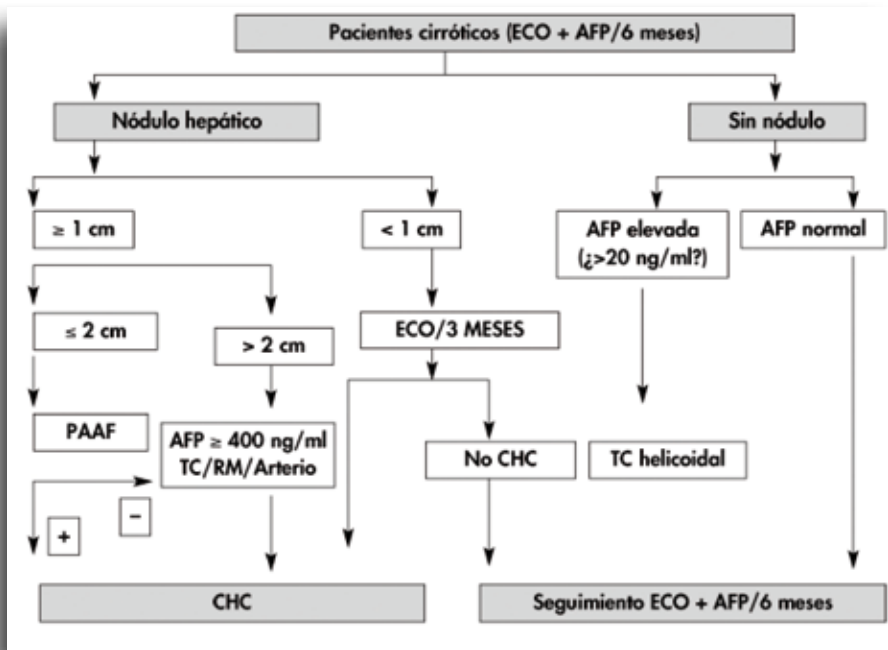


Figura 2: Tratamiento de un nódulo detectado por ultrasonido

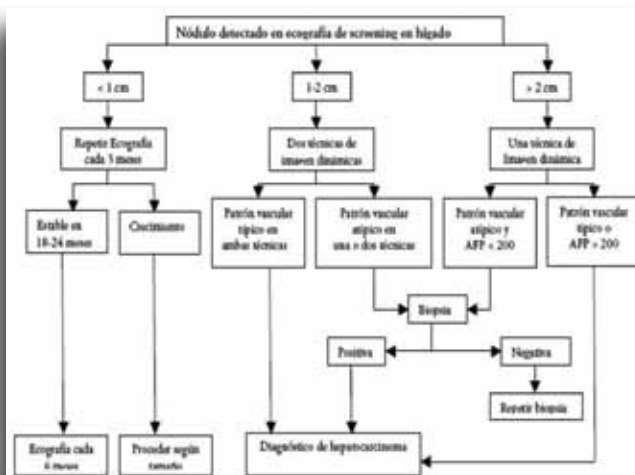
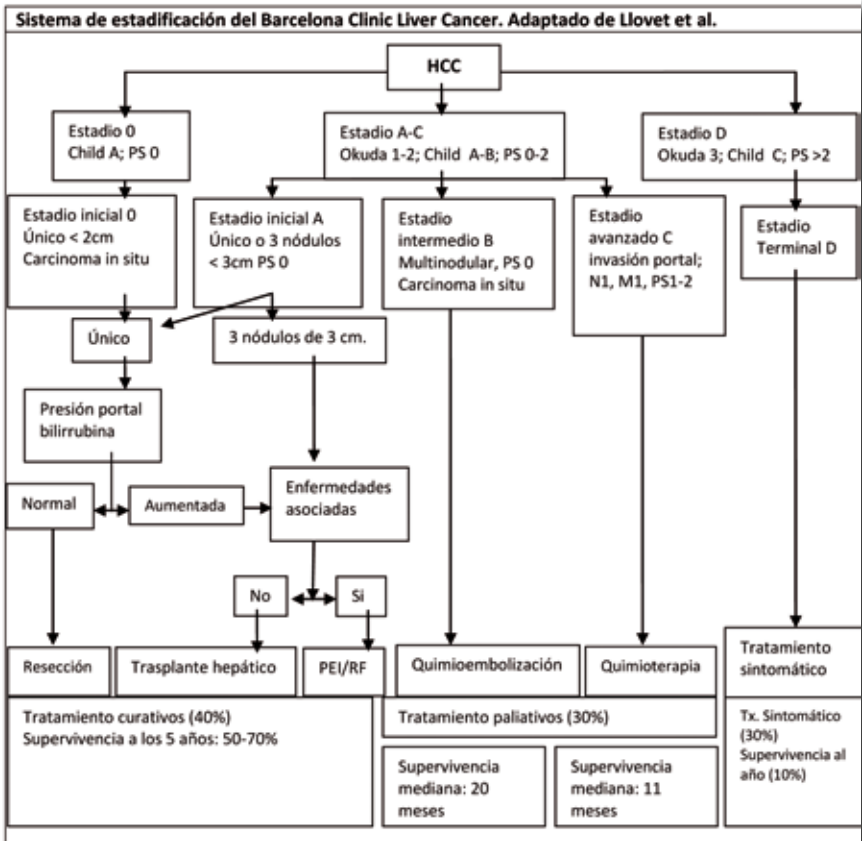


Figura 3: Clasificación de Barcelona (BCLC):



6. ABREVIATURAS:

AFP:	Alfa Feto Proteína.
Anti-HVC:	Anticuerpo para el virus de la hepatitis C.
APA:	Ablación Percutánea con Alcohol.
ARF:	Ablación con Radio Frecuencia.
BCLC:	“Barcelona Clinic Liver Cáncer”
ECO:	Ecocardiografía o ultrasonido.
HCC, CHC:	Hepatocarcinoma (cáncer hepático)
MELD:	“Model for End Stage Liver Disease”.
PAAF:	Punción con Aspiración con Aguja Fina.
PS:	“Physical Status”
Rf:	Radio frecuencia
RMN, RM:	Resonancia magnética nuclear
TAC, TC:	Tomografía Axial Computarizada
TACE:	“Trans Arterial Embolization/ Chemoembolization”.
TNM:	T: tamaño del tumor; N: afectación o no de los ganglios linfáticos regionales; M: presencia o no de metástasis a distancia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barbara L, et al. Hepatology. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. 1992 Jul;16(1):132-7.
2. Barr ML, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines. Transplantation. 2006;81(10):1373-85.
3. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129-1133.
4. Beasley RP. Hepatitis B as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1982;2:21S-26S.
5. Beaugrand M, et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2005;25(2):201-11
6. Belghiti H, et al. Seven-Hundred forty seven hepatectomies in the 1990s: An update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191(1):38-46.
7. Bismut H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. J Hepatol. 2000;32(1 suppl):208-24.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:1208-36.
9. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. 2010;July:1-35.

10. Bruix, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):179-88.
11. Burrel M, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38(4):1034-42
12. Chang MH, et al. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336 (2): 1855-9.
13. Degos F, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47:131-136.
14. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicaciones de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):82-91.
15. Fattovich G, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidencia and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 suppl 1)S17-26.
16. Forner A, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97-104.
17. Ghassan K, et al. Phase II study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 24:4293-4300.
18. Hassan MM, et al . Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus.
19. Hwang S, Moon D. and Lee S. Liver transplantation and conventional surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *Transplant International*. 2010; (23): 723-727.

20. Heachcote EJ. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127 (5 Suppl 1): S294-302. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1206-13.
21. Ikeda K, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. 2000;32(2): 228-32.
22. Lai Ec, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998;133(2):183-8.
23. Lau WY, et al. Adjuvant intraarterial iodine-131-labelled Lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9155):797-801.
24. Liaw YF, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
25. Livraghi T, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82-9.
26. Llovet JM, Schwartz M, and Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2009;10:35-43.
27. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-37.
28. Llovet JM. *N Engl J Med*. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. 2008;359(4):378-90.

29. Lo CM, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.
30. Niederau C, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695.
31. Pineda JA, et al. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):779-89.
32. Pouti M, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004(17):2285-93.
33. Salem R, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres: tumor response and survival. *J Vas Interv Radiol*. 2005;(12):1627-39.
34. Sandhu DS, et al. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;(1):81-92.
35. Schöniger-Hekele M, et al. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;12(8):941-8.
36. Shimada M. et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002<,37:154-160.
37. Transplant International ISSN 0934-0874.
38. Wu CC. et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg*. 1995;82(1):122-6.
39. www.thelancet.com/oncology Vol.10 january 2009.

40. Yeo W, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;(20):1532-8.
41. Yu JS, et al. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: Usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:597-604.
42. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Jul;130(7):417-22.