

Hepatocarcinoma

Fecha de la última revisión: **25/06/2014**

Índice de contenidos

1. [¿De qué hablamos?](#)
2. [¿Cuándo sospecharlo? síntomas y signos de alerta](#)
3. [¿Cómo diagnosticarlo?](#)
4. [¿Cómo se trata?](#)
5. [Bibliografía](#)
6. [Más en la red](#)
7. [Autores](#)

¿De qué hablamos?

El carcinoma hepatocelular es la quinta neoplasia más frecuente en varones y la séptima en mujeres (Jemal A, 2011). Aproximadamente el 82% de los casos tiene lugar en países en vías de desarrollo. La incidencia varía de unas regiones a otras, diferenciándose tres categorías: alta, intermedia y baja. Las zonas de alta incidencia (más de 15 casos por 100.000 habitantes) corresponden al sudeste de Asia, China y África subsahariana. España y el sur de Europa representan zonas de incidencia intermedia (5-10 casos por 100.000 habitantes). Por último, las zonas de baja incidencia son Norteamérica, Oceanía y el norte de Europa, con aproximadamente 5 casos por cada 100.000 habitantes (Matilla A, 2012; Schwartz, 2014).

La incidencia entre las distintas regiones refleja las diferencias en la infección por hepatitis B y C, que son las causantes del 75% de los casos. Además, existen diferencias entre los distintos grupos étnicos y raciales dentro de un mismo país. Es más frecuente en varones, y en pacientes de edad avanzada, aunque la edad media al diagnóstico varía de unas zonas a otras, siendo de 50 a 60 años en países asiáticos y de Europa occidental.

Existen diversos factores de riesgo:

1. Virus hepatitis B: se ha demostrado la asociación entre la infección crónica por virus de hepatitis B y el hepatocarcinoma (Beasley RP, 1981; Tsukuma H, 1993). La gran mayoría de los pacientes con infección presentan cirrosis. El riesgo aumenta con la carga viral, la presencia del antígeno e (HBeAg) y la presencia del antígeno de superficie (HBsAg).
2. Portador del virus de la hepatitis C: en muchos países es el principal factor de riesgo y la coinfección con VHB aumenta el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (Fattovich G, 1997; Turner PC, 2002).
3. Aflotoxina: es una microtoxina que se encuentra en algunos alimentos (cereales, cacahuetes). Existe asociación entre niveles altos de aflotoxina y hepatocarcinoma (Turner PC, 2002).
4. Hepatopatía crónica y cirrosis hepática: cualquier causa de cirrosis hepática aumenta el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, especialmente en pacientes descompensados.
5. Alcohol: aumenta el riesgo por una acción directa hepatotóxica y por el desarrollo de cirrosis.
6. Diabetes mellitus: algunos estudios apoyan la asociación entre diabetes mellitus y hepatocarcinoma (Arase Y, 2013; Lai SW, 2012).
7. Déficit de alfa-1 antitripsina: se ha asociado con un incremento del riesgo de hepatocarcinoma.
8. Hemocromatosis hereditaria: es un trastorno frecuente en países del norte de Europa.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma. El hepatocarcinoma fibrolamelar es una variante muy poco frecuente, que representa menos del 1% de los casos. Se trata de un tumor que suele presentar un comportamiento locorregional, aunque puede metastatizar a hueso y pulmón en estadios avanzados de la enfermedad.

¿Cuándo sospecharlo? síntomas y signos de alerta

(Abou-Alfa GK, 2014; Bartlett DL, 2011; Matilla A, 2012; Schwartz JM, 2014)

Se trata de un tumor que se diagnostica muchas veces en estadios avanzados, por lo que las principales manifestaciones clínicas suelen ser síndrome constitucional con astenia, anorexia y pérdida de peso, distensión abdominal por ascitis y malestar general.

Es importante recalcar la importante asociación del hepatocarcinoma con cirrosis hepática e infección por VHB y VHC; por lo que cualquier descompensación clínica en un paciente cirrótico o empeoramiento de la función hepática, aumento de la alfafetoproteína, etc., debe alertarnos ante la posibilidad de desarrollo del mismo.

Otros síntomas menos frecuentes son:

- Ictericia: producida por la obstrucción de los conductos intra o extrahepáticos.
- Hemoperitoneo: se caracteriza por fuerte dolor abdominal con distensión abdominal y caída del hematocrito y/o hipotensión. Se objetiva en el TC donde se demuestra la presencia de una masa hepática asociada a sangrado peritoneal.
- Fiebre.
- Síndromes paraneoplásicos:
 - Hipercalcemia: producido por metástasis óseas o secreción de hormona paratiroidea.
 - Eritrocitosis por secreción de eritropoyetina.
 - Hipoglucemia debido al consumo de glucosa por el tumor.
 - Diarrea por secreción de péptido intestinal vasoactivo.
 - Síndromes cutáneos:
 - Dermatomiositis.
 - Pénfigo foliaceo.
 - Signo de Láser-Trelat: aparición de múltiples queratosis seborreicas.
 - Pitiriasis rotunda.

- Porfiria cutánea tarda.

¿Cómo diagnosticarlo?

(Abou-Alfa GK, 2014; Bartlett DL, 2011; Burrel M, 2003; Colli A, 2006; Foley WD, 2006; Matilla A, 2012; Schwartz JM, 2014)

Anamnesis y exploración física: prestando atención a coloración de piel y mucosas, palpación abdominal, edemas, presencia de ascitis, etc.

Analítica de sangre:

- Hematimetría, coagulación, pruebas de función hepática y serologías de hepatitis B y C. Las pruebas de función hepática no son buenas para el cribado ya que muchos pacientes sufren disfunción hepática subyacente por cirrosis u otras causas.
- Marcadores tumorales: el marcador más utilizado en la práctica clínica habitual es la alfafetoproteína. Las concentraciones superiores a 500 ng/ml son diagnósticas de hepatocarcinoma y los niveles mayores de 2.000 ng/ml indican mal pronóstico (Gupta S, 2003; Collier J, 1998).

Pruebas complementarias: (Colli A, 2006; Burrel M, 2003; Foley WD, 2006)

- La ecografía es una prueba utilizada con frecuencia en la evaluación inicial, así como en el screening. La sensibilidad es aproximadamente de un 60% y la especificidad de un 97% (Colli A, 2006). La sensibilidad mejora al combinarse con la elevación de la alfafetoproteína. Las características ecográficas son la presencia de márgenes pobremente definidos, y ecos internos irregulares. Aporta datos como la invasión vascular o datos de sangrado hepático. Tiene limitaciones ya que puede confundirse con los nódulos de regeneración hepática de los pacientes con cirrosis. Nuevas técnicas como la ecografía con contraste pueden mejorar los resultados.
- El TAC dinámico. En la fase precoz, el tumor es hiperdenso por el aumento de su vascularización. En la fase tardía el tumor es hipodenso. Algunos tumores pueden ser isodensos en ambas fases, por lo que la utilización de una tercera fase tardía (TAC helicoidal de triple fase), puede mejorar la detección de estos tumores.
- La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) posee una mayor sensibilidad y especificidad que el TC y la ultrasonografía en la evaluación de lesiones hepáticas en pacientes cirróticos. Sin embargo debido a su alto coste suele reservarse para los casos en los que los datos del TC son ambiguos como por ejemplo en pacientes en los existen un alto número de nódulos de regeneración, lesiones vasculares, alergia al contraste o insuficiencia renal. Las lesiones suelen ser de alta intensidad en T2 y de baja intensidad en T1.
- PET: tiene un papel dudoso al no distinguir lesiones benignas de malignas.
- Biopsia percutánea: se reserva para casos en los que el diagnóstico radiológico es incierto.

El pronóstico depende del estadio. Sin tratamiento la supervivencia es de entre 3-5 meses. La clasificación en relación al pronóstico más utilizada es la de Okuda (tabla 1), aunque existen también la de Barcelona y el **TNM**.

Tabla 1. Clasificación de Okuda.							
Tamaño tumoral *		Ascitis		Albúmina		Bilirrubina	
≤50%	>50%	(-)	(+)	≥3 mg/dl	<3 mg/dl	≤3 mg/dl	>3 mg/dl
0	1	0	1	0	1	0	1
* Mayor área transversal del tumor/mayor área transversal del hígado. Okuda I: 0 puntos, supervivencia media sin tratamiento 8,3 meses. Okuda II: ≤2 puntos: supervivencia media sin tratamiento 2 meses. Okuda III: >2 puntos: supervivencia media sin tratamiento 0,7 meses.							

¿Cómo se trata?

(Chen MS, 2006; Lau WY,1999; Llovet JM, 2002; Galandi D, 2006)

Hepatectomía parcial: la extirpación quirúrgica es el único método potencialmente curativo. El principal determinante es la función hepática preoperatoria que se determina mediante la clasificación de Child-Pugh (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh.			
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
Grado	Puntos	Supervivencia del paciente al año (%)	Supervivencia del paciente a los 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60

C: enfermedad descompensada	10-15	45	35
-----------------------------	-------	----	----

La resecabilidad del tumor depende:

- Ausencia de enfermedad extrahepática.
- Resecabilidad anatómica.
- Ausencia de datos de hipertensión portal.
- Capacidad del paciente para soportar la intervención quirúrgica.

Se considera que los estadios IIIB, IIIC o IV son irresecables ya que en ellos se afectan frecuentemente ambos lóbulos, existe invasión vascular o de órganos u estructuras adyacentes o a distancia.

El tamaño no contraindica la cirugía aunque existen cirujanos que la restringen a tumores de menos de 5 cm.

La cirrosis hepática es en muchos casos y dada la asociación con hepatocarcinoma, uno de los factores limitantes más importantes ya que debido a la presencia de abundante fibrosis se puede producir sangrado por la dificultad para aislar vasos sanguíneos o por la presencia de trombopenia asociada a hiperesplenismo. Esto hace que la mortalidad quirúrgica en los pacientes cirróticos sea más elevada.

En los pacientes en los que la cirugía no está contraindicada la supervivencia a los 5 años es del 30% con una mortalidad quirúrgica del 5%.

Hepatectomía total y trasplante:

Está indicada en pacientes en estadios B y C de Child-Pugh y:

- Hepatocarcinoma único menor de 5 cm.
- Hepatocarcinoma con tres lesiones de <3 cm.
- No invasión vascular.
- No metástasis a distancia.

La supervivencia a los 5 años es del 70% con una probabilidad de recurrencia del 15%.

Ablación por radiofrecuencia (ARF):

Está indicada en pacientes que no son candidatos a cirugía con enfermedad limitada al hígado. Es preferible realizarla en tumores menores de 4 cm de diámetro, únicos. Ha demostrado su superioridad frente a la ablación con etanol (Weis, 2013). En pacientes cirróticos se restringe a estadios A y B de Child.

En pacientes potencialmente quirúrgicos existe controversia entre la ablación por radiofrecuencia y la hepatectomía parcial aunque se prefiere esta última. No existen estudios randomizados que los comparen.

Ablación con etanol:

Es un tratamiento muy eficaz para el hepatocarcinoma de pequeño tamaño en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico. Consiste en inyectar por vía percutánea y bajo control ecográfico alcohol absoluto consiguiendo necrosis tumoral. Su indicación es en tumores de menos de 4 cm, no subsidiarios de cirugía o ablación con radiofrecuencia y en número inferior a 4.

Quimioembolización arterial:

Se usa quimioterapia en tumores grandes e irresecables, no susceptibles de tratamiento con resección hepática o ARF. Su beneficio como terapia durante la espera de trasplante hepático no está claramente demostrado, aunque es utilizado con frecuencia en esta situación.

Consiste en la administración de agentes quimioterápicos asociados o no a agentes procoagulantes en la arteria hepática, que es el principal suministro sanguíneo hepático y del tumor.

Debido a los riesgos asociados como anestesia general, laparotomía, disfunción hepática, su uso se limita a un número seleccionado de pacientes. No existe un régimen estándar.

Existen una serie de contraindicaciones para su uso como son:

- Trombosis de la vena porta.
- Encefalopatía.
- Obstrucción biliar.
- Cirrosis Child-Pugh C.

Radioterapia: el papel está poco claro en pacientes con enfermedad no resecable.

Radioterapia con isótopos radiactivos vía arteria hepática: es una nueva alternativa en pacientes con hepatocarcinoma no resecable, aunque no hay estudios que demuestren un aumento en supervivencia. Existen también controversias acerca del momento en su utilización.

Quimioterapia sistémica: se considera un tumor quimiorrefractario. Su uso se reserva para pacientes con buen estado general y adecuada función hepática tras progresión a tratamiento con sorafenib. Ningún régimen ha demostrado superioridad frente a otros siendo agentes como cisplatino asociado a gemcitabina o capecitabina en monoterapia los más utilizados.

Nuevas dianas terapéuticas:

Sorafenib. Es un inhibidor multiquinasa administrado por vía oral a dosis de 400 mg dos veces al día. Este fármaco ha demostrado un aumento de la supervivencia global en pacientes con hepatocarcinoma avanzado cuando se comparó frente a placebo. Entre sus efectos secundarios más frecuente destacan diarrea, pérdida de peso, síndrome de mano-pie, toxicidad cutánea e hipofosfatemia (Llovet JM, 2008).

El seguimiento es muy importante debido al alto riesgo de recurrencia de la enfermedad. Está indicado:

- Revisión al alta y posteriormente controles periódicos cada dos tres semanas inicialmente.
- Control de los niveles de alfa feto proteína cada tres meses.
- Revisión cada dos tres meses con anamnesis preguntando acerca de cambios en la coloración de las heces, dolor en hipocondrio derecho, etc., y exploración física en busca de ascitis, nuevas masas, ictericia.
- TC abdominal con contraste cada seis meses.
- RX tórax anual.

Bibliografía

- Abou-Alfa GK, Jarnagin W, Lowery M, D’Angelica M, Brown K, Ludwing E, et al. Liver and bile duct cancer. En: Abeloff MD, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. Clinical oncology. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1373-96.
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology. 2013;57(3):964-73. PubMed [PMID: 22991257](#). [Texto completo](#)
- Bartlett DL, Di Bisceglie AMD, Dawson LA. Cancer of the liver. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9ª ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 997-1018.
- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al.; Barcelona Clínic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology. 2003;38(4):1034-42. PubMed [PMID: 14512891](#)
- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2006;243(3):321-8. PubMed [PMID: 16495695](#). [Texto completo](#)
- 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(3):513-23. PubMed [PMID: 16542288](#)
- Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1998;27(1):273-8. PubMed [PMID: 9425947](#)
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72. PubMed [PMID: 9024300](#). [Texto completo](#)
- Foley WD, Bree RL, Gay SB, Glick SN, Heiken JP, Huprich JE, Levine MS, Ros PR, Shuman WP, Greene FL, Rockey DC, Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. Liver lesion characterization. [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2006 [acceso 18/6/2014]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=32602&search=Biopsy+of+liver+>
- Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med. 2003;139(1):46-50. PubMed [PMID: 12834318](#). [Texto completo](#)
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90. PubMed [PMID: 21296855](#). [Texto completo](#)
- Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2012;107(1):46-52. PubMed [PMID: 22085817](#)
- Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet. 1999;353(9155):797-801. PubMed [PMID: 10459961](#)
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al.; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;359(9319):1734-9. PubMed [PMID: 12049862](#)
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90. PubMed [PMID: 18650514](#). [Texto completo](#)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary cancers. [Internet] Clinical Practice Guidelines in Oncology National Comprehensive Cancer Network; 2014. [acceso 18/6/2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Auroousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol. 1994;20(1):65-71. PubMed [PMID: 7515408](#)
- Matilla Peña A, Chiva MT, Fernández-Simón A, Romerao Cristobal M. Hepatocarcinoma. Medicine. 2012;11(12):693-703.
- Schwartz JM, Carithers RL. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. En Walthman MA: UpToDate; 2014, version 22.4. [acceso 18/6/2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med. 1993;328(25):1797-801. PubMed [PMID: 7684822](#). [Texto completo](#)
- Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17 Suppl:S441-8. PubMed [PMID: 12534775](#)
- Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD003046. PubMed [PMID: 24357457](#). [Texto completo](#)

Más en la red

- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908-43. PubMed [PMID: 22424438](#)
- Feliu J, Sastre J, Maurel J, Isla D. Hepatocellular and biliary tract carcinomas: SEOM clinical guidelines. Clin Transl Oncol. 2011 Aug;13(8):536-44. PubMed [PMID: 21821487](#)
- National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/primario-de-higado-adultos/HealthProfessional>
- National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary cancers. [Internet] Clinical Practice Guidelines in Oncology National Comprehensive Cancer Network; 2014. [Texto completo](#).

Autores

- Ovidio Fernández Calvo Médico Especialista en Oncología (1)
- Graciela Charlín Pato Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (2)
- Fernando Lamelo Alfonsín Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (3)

- (1) Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario Ourense. Servicio Galego de Saúde. Ourense.
(2) Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Universitario Ourense. Servicio Galego de Saúde. Ourense.
(3) Unidad de Hospitalización a Domicilio. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Servicio Galego de Saúde. A Coruña.

Conflicto de intereses: No disponible.



Elsevier España S.L.U. © 2018. Todos los derechos reservados.

Esta web utiliza cookies. Para obtener mas información o denegar su uso, por favor visite la [Página de cookies](#).

[Términos y condiciones](#) - [Política de Privacidad](#) |

