

CASOS CLÍNICOS

Hepatocarcinoma
voluminoso sobre
el hígado sano



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



Línea
Especialidades

Caso clínico: Hepatocarcinoma voluminoso sobre el hígado sano

Dr. Fernando Bessone

Profesor Titular de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario; Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

Paciente de sexo masculino, de 74 años, que refiere haber estado con buen estado de salud hasta dos meses antes de su visita a un clínico, donde consulta por náuseas, mareos y dolor de tipo continuo en el abdomen superior.

El paciente refiere, dentro de su historia personal, como dato importante haber sido operado de un adenoma hepático 15 años antes de los síntomas.

No se constatan antecedentes de hepatitis, utilización de fármacos hepatotóxicos, exposición a tóxicos industriales o consumos de alcohol, como tampoco antecedentes familiares de enfermedades hepáticas.

Documenta una pérdida de 7 kg de peso durante los dos meses que preceden a la consulta médica. No se constatan otros antecedentes de jerarquía.

En el exámen físico no se observan estigmas cutáneos de hepatopatía crónica, ni pigmentación amarilla de la piel y las mucosas. El hígado se palpa a 8 cm del reborde costal derecho, de consistencia aumentada, superficie irregular e indoloro. No se constata esplenomegalia.

La radiografía de torax fue de características normales.

El laboratorio presentó un hemograma con plaquetas dentro de un rango de normalidad, pero asociado con una alteración en las enzimas hepáticas: alanino aminotransferasa (ALT) = 77 U/l, aspartato transaminasa (AST) = 56 U/l, fosfatasa alcalina (FAL) = 243 U/l (valores normales [VN] hasta 105 U/l), gamma glutamil transferasa (GGT) = 233 U/l y bilirrubina total = 1.1 mg/dl.

El resto de los valores de la rutina bioquímica, incluida la albúmina, estuvieron dentro de parámetros normales. La tasa de protrombina fue del 90%.

Los marcadores tumorales estudiados fueron normales: alfafetoproteína (AFP) 4.1 ng/ml, antígeno carcinoembrionario (CEA) 19-9 = 3.4 ng/dl, CEA 7 ng/ml, ferritina 234 ng/ml y ceruloplasmina 17 mg/dl.

Todo el panel de autoinmunidad, que incluyó anticuepros anti-mitocondriales (anti-M2), anticuerpos de tipo I microsomales de hígado y riñón (anti-LKM, *anti liver kidney microsome antibodies*), anticuerpos contra el antígeno citosólico hepático tipo I (anti-LC1), anticuerpos contra antígenos hepáticos solubles (anti-SLA), anticuerpos anti-GP210 y anti-SPI100, mostró resultados negativos.

La serología viral para el virus de la hepatitis B (HBV), la hepatitis A (HAV), la hepatitis E (HEV) y la hepatitis C (HCV), así como para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa.



Figura 1. Imagen ecogénica voluminosa, de contornos irregulares, con zonas hipoecogénicas en su interior, de 14 cm de diámetro transversal.

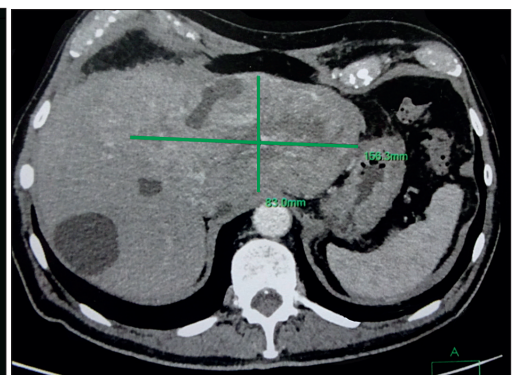


Figura 2. Estudio tomográfico pretratamiento que muestra imagen de densidad de tejido sólido que compromete los segmentos II, III y IV del lóbulo hepático izquierdo y los segmentos VIII y V del lóbulo hepático derecho, que mide 15.6 cm de diámetro transversal y 8.6 de diámetro anteroposterior. Se observan lesiones quísticas en el segmento VII del lóbulo hepático derecho. La masa presenta refuerzo heterogéneo, con vasos de neoformación en su interior.

La ecografía abdominal mostró una imagen voluminosa, sólida, en el lóbulo hepático izquierdo, de 14 cm, hiperecogénica, de contorno irregular y con zonas hipoecogénicas en su interior (Figura 1). No se describe trombosis de la vena porta, y el eje espleno-porto-mesentérico fue informado como permeable en un estudio realizado con Doppler color. El resto del parénquima hepático presentó ecogenicidad de características normales.

Se realizó una tomografía computarizada que informó una imagen de densidad de tejido sólido, que compromete los segmentos II, III y IV del lóbulo hepático izquierdo y los segmentos VIII y V del lóbulo hepático derecho, de 15.6 cm de diámetro transversal y 8.6 cm de diámetro anteroposterior. Se observan lesiones quísticas en el segmento VII del lóbulo hepático derecho. La masa presenta refuerzo heterogéneo, con vasos de neoformación en su interior. Hígado de características normales en el resto del parénquima no tumoral (Figura 2).

Se realizó una biopsia hepática bajo guía tomográfica, que informó neoplasia epitelial maligna de aspecto primario, compatible con hepatocarcinoma (HCC). Se constata tejido hepático, de forma histo-arquitectural normal en los bordes del tumor.

Se efectuaron estudios de inmunohistoquímica con recuperación antigénica en microondas y con la utilización de anticuerpos policlonales, monoclonales o ambos, que reforzaron el diagnóstico de HCC (Tabla 1).

Tomando en cuenta estos resultados y dada la imposibilidad de realizar quimioembolización o tratamiento quirúrgico, el paciente fue considerado como portador de un HCC sobre el hígado sano preexistente, en fase avanzada y pasible de tratamiento quimioterápico sistémico, comenzando con lenvatinib a una dosis de 12 mg/día.

A pesar de referir un aumento en la sensación nauseosa durante los primeros 15 días del tratamiento, el síntoma desapareció con la indicación de domperidona y sin modificación de la dosis. Se constató, además, reversión total de la astenia y mejoría en el apetito asociada con peso estable, cambios que perduran hasta la actualidad. El paciente presentó una mejoría llamativa en su calidad de vida y comenzó nuevamente su práctica de golf, que había abandonado durante los primeros síntomas de la enfermedad.

Se realiza una tomografía de control a los 6 meses de tratamiento, que mostró características tumorales similares al primer estudio (15.7 cm de diámetro transversal y 9 cm de diámetro anteroposterior), asociado con un aumento pronunciado de zonas heterogéneas dentro del tumor, que fueron interpretadas como tejido necrótico debido a lisis tumoral (Figura 3). No se observaron signos de invasión de estructuras vasculares y venosas por parte del tumor, pero sí un aumento de la circulación colateral con presencia de várices esofágicas.

Actualmente lleva 6 meses de tratamiento, sin constatare eventos adversos del fármaco, así como peso y apetito estables.

Tabla 1. Resultados del estudio inmunohistoquímico.

HEPATOCITO	Positivo
CD34	Negativo
CITOQUERATINA (AE1/AE3)	Positivo
ALFAFETOPROTEÍNA	No reactivo
PAX-8	Negativo
CD10	Positivo focal

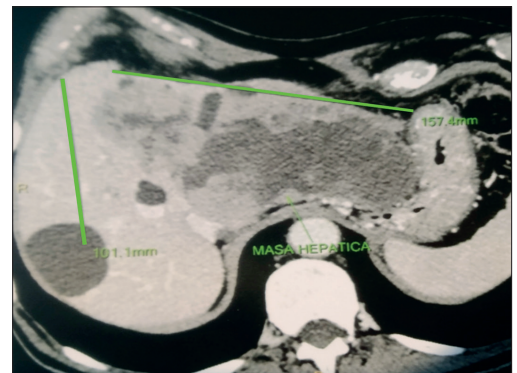


Figura 3. Control tomográfico a los 6 meses de comenzado el tratamiento que muestra dimensiones similares de la masa tumoral con respecto al estudio anterior, de 15.7 cm en su diámetro transversal, asociado con un notorio aumento de zonas heterogéneas debido a necrosis intratumoral.

Discusión

El HCC en pacientes no cirróticos es clínicamente silencioso en sus primeras etapas debido a la presencia de mayor reserva hepática.¹ La edad promedio de estos pacientes es de 69 años; sin embargo, la variante de HCC fibrolamelar, que también debuta sobre hígado sano previo, se presenta comúnmente en adolescentes y adultos jóvenes, de entre 10 y 35 años en el momento de la presentación.^{2,3}

Lamentablemente, estos tumores que surgen sobre el hígado sano, se detectan a menudo en estadios avanzados, como fue el caso de nuestro paciente, y aproximadamente el 25% de ellos debuta con metástasis extrahepáticas.³

Los síntomas de comienzo son insidiosos, de progresión lenta y se deben, en su mayoría, a la gran carga tumoral. El síntoma principal de debut es el dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho en más del 50% de los pacientes, como fue constatado en nuestro caso. Otros síntomas incluyen distensión abdominal, pérdida de peso, malestar, anorexia, fatiga, diarrea crónica, ictericia, dolor torácico y fiebre de origen desconocido.⁴⁻⁶ El HCC no cirrótico también puede presentarse en forma de síndrome paraneoplásico, mediante la aparición de hipercalcemia o hipoglucemia.^{1,7}

Debido a la falta de controles imagenológicos luego de la cirugía del adenoma hepático (AH) realizada en este paciente 15 años atrás, es imposible descartar la aparición del HCC por la malignización de un nuevo adenoma recidivado en el hígado.

Los AH son tumores benignos que presentan un mínimo riesgo de desarrollar HCC.⁸ Dos estudios que analizaron la literatura disponible, estimaron que este riesgo es aproximadamente del 5%.^{9,10} Los ensayos realizados en AH sobre hígado no cirrótico han sido escasos, y los que existen tienen limitaciones relacionadas con la sobreestimación del riesgo de malignización.

A pesar del tamaño tumoral voluminoso, la AFP en nuestro paciente presentó valores normales. Debido a su escasa sensibilidad, las pautas de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) sugieren la vigilancia con ultrasonido, con o sin AFP, en pacientes cirróticos.¹¹

Es importante tener en cuenta que los niveles elevados de AFP pueden sugerir un HCC, pero valores normales nunca deben utilizarse para excluir el diagnóstico, especialmente en un paciente con factores de riesgo. Sin embargo, valores elevados de AFP pueden tener un papel protagónico durante la vigilancia y el pronóstico del tumor resecado.

La tomografía computarizada puede establecer el diagnóstico de HCC con un alto grado de confiabilidad, utilizando una técnica adecuada en el escaneo dinámico luego de la administración de contraste.¹ Los criterios diagnósticos principales incluyen hipervascularización rápida en la fase arterial y un lavado veloz durante la fase venosa portal; este patrón es similar en los hígados cirróticos y no cirróticos.^{12,13} Debido a las características imagenológicas iniciales no concluyentes en el tumor voluminoso de nuestro paciente, el cual no presentó un patrón característico de HCC, se decidió realizar una biopsia hepática.

La biopsia hepática no suele ser necesaria cuando se dispone de imágenes que, de manera contundente, muestran un patrón característico de HCC en la fase vascular dinámica del estudio. El exámen histológico puede ser necesario en pacientes que no son candidatos para la resección curativa, debido a la necesidad de establecer un diagnóstico con el propósito de indicar la terapia sistémica o el trasplante hepático.¹⁴ En tumores voluminosos en estadio avanzado que no presentan indicación de quimioembolización, de resección quirúrgica o de trasplante, como ocurrió en nuestro caso, la quimioterapia sistémica es la única opción disponible.

El sorafenib y el lenvatinib son los dos agentes actualmente recomendados como tratamiento sistémico de primera línea para el HCC.¹⁵

El sorafenib es un inhibidor de multi-tirosina quinasa que ha demostrado mejorar la supervivencia del paciente cirrótico con HCC avanzado; sin embargo, ningún estudio ha evaluado, con protocolos bien diseñados, los resultados en pacientes con hígado no cirrótico.

Después de un estudio inicial de fase II que mostró evidencias de eficacia, se llevó a cabo un ensayo de fase III, controlado y frente a placebo, a doble ciego, que mostró resultados estadísticamente significativos en relación con la supervivencia.¹⁶

En este estudio, la mediana de la supervivencia global (SG) de los pacientes en el grupo tratado con sorafenib fue de 10.7 meses, en comparación con 7.9 meses en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.55 a 0.87; $p = 0.00058$). Estos datos demuestran una disminución del 31% en el riesgo relativo de muerte.

Este agente fue bien tolerado y los eventos adversos más comunes de grado 3 relacionados con el fármaco fueron diarrea y síndrome mano-pie, los cuales ocurrieron en el 8% al 9% y en el 8% al 16% de los pacientes, respectivamente. La interrupción debido a eventos adversos fue del 15% en la rama que recibió tratamiento con sorafenib versus el 7% en el grupo placebo.

El lenvatinib, por su parte, es un inhibidor oral de multiquinasas que actúa sobre el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R1-3), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-R1-4), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-Ra), RET y KIT.¹⁷

El lenvatinib se investigó en un ensayo de fase III, multicéntrico, en el que participaron, en su mayoría, pacientes asiáticos con HCC avanzado (excluida la invasión de la vena porta), y con una ocupación tumoral > 50% del volumen hepático total. Este ensayo incluyó pacientes Child-Pugh A, estado de rendimiento 0/1, aleatorizados a lenvatinib (peso corporal ≥ 60 kg: 12 mg/día; < 60 kg: 8 mg/día) versus sorafenib.¹⁸

Este estudio alcanzó su criterio principal de valoración de no inferioridad en la SG (mediana de SG: lenvatinib, 13.6 meses frente a sorafenib, 12.3 meses; HR: 0.92; IC 95%: 0.79 a 1.06). El lenvatinib también mejoró la supervivencia libre de progresión (7.4 meses frente a 3.7 meses con sorafenib) y el tiempo hasta la progresión (TTP) (8.9 meses frente a 3.7 meses con sorafenib).

La tasa de respuesta objetiva, definida por los *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST), fue significativamente mejor para lenvatinib (24.1% frente a 9.2% para sorafenib; $p < 0.001$).¹⁹ Los eventos adversos grado ≥ 3 fueron más comunes con lenvatinib que con sorafenib (57% frente a 49%, respectivamente).

Nuestro paciente se presentó inicialmente con un tumor irresecable voluminoso sobre el hígado sano, situación que habitualmente se asocia con una supervivencia corta. Sin embargo, si bien en este caso no se documentó una reducción significativa en el tamaño del tumor en un lapso de 6 meses, el tratamiento mejoró sus síntomas y cambió sustancialmente su calidad de vida, haciendo que el paciente mantenga su peso y apetito dentro de parámetros normales.

La inmunoterapia también se hizo presente en el escenario del HCC. Además del ensayo de fase III que compara nivolumab *versus* sorafenib en la terapia de primera línea y pembrolizumab *versus* placebo en el tratamiento de segunda línea, actualmente se están llevando a cabo varios estudios controlados que utilizan esquemas con dos fármacos con efecto inmunoterápico, en comparación con sorafenib.

Por otra parte, los datos de fase II sobre pembrolizumab (estudio KEYNOTE-224) mostraron una tasa de respuesta objetiva del 16.3%.²⁰ En el estudio KEYNOTE-240 se utilizó pembrolizumab como terapia de segunda línea para tratar pacientes con HCC avanzado, en forma aleatorizada y a doble ciego, en un ensayo de fase III, en el que se observó que la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) no alcanzaron significación estadística por criterios específicos. Los resultados son coincidentes con aquellos observados en el estudio KEYNOTE-224, en el que se observó una relación riesgo-beneficio favorable para el pembrolizumab en esta población.²¹

Actualmente existen ensayos aleatorizados de fase I-III en curso, que utilizan inmunoterapia con nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab y tislelizumab como monoterapia o terapia combinada.

Bibliografía

- Castán A, Navarro Y, Sarría L, Larrosa R, Serradilla M, Serrablo A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Hepatoma Res* 3:1-17, 2017.
- Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2:151-157, 2015.
- Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol* 14:117, 2014.
- Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis* 42:341-347, 2010.
- Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* 222:89-94, 2002.
- Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL, Bhargava P, Dighe MK, Yeh MM, et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 203:W34-W47, 2014.
- Newman NB, Jabbour SK, Hon JD, Berman JJ, Malik D, Carpizo D, Moss RA. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis presenting with hypercalcemia: case report and literature review. *J Clin Exp Hepatol* 5:163-166, 2015.
- Kim DH, Kim SU, Nam DH, Choi YJ, Park SM, Lee CK, Kim DY. A case of hepatocellular carcinoma within hepatocellular adenoma in a non-cirrhotic male. *Korean J Intern Med* 24:147-152, 2009.
- Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. *Dig Surg* 27:32-38, 2010.
- Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 12:509-522, 2010.
- Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 36:410-417, 2002.
- Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *Eur Radiol* 24:1446-1454, 2014.
- Lafitte M, Laurent V, Soyer P, Ayav A, Balaj C, Petit I, Hossu G. MDCT features of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver. *Diagn Interv Imaging* 97:355-360, 2016.
- Jain D. Tissue diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 4:567-573, 2014.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 69:182-236, 2018.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008.
- Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 14:5459-5465, 2008.
- Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology* 67(2):575-585, Feb 2017.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 391:1163-1173, 2018.
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:940-952, 2018.
- Finn R, Ryoo B, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 38:193-202, 2019.