

Manejo práctico de paciente con Hepatocarcinoma

Dr. Manuel Barbero
Unidad de trasplante hepático
Hospital El Cruce – FUNDIEH

4/12/2019



¿De qué vamos a hablar?

- **Diagnóstico**
- **Prevención de HCC**
- **Screening**
- **Nódulos menores a 2 CM**
- **Resección vs trasplante hepático**
- **Criterios extendidos de trasplante**
- **TACE y Quimioterapia sistémica**

HCC Diagnóstico

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		APHE (not rim)		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count major features: • "Washout" (not peripheral) • Enhancing "capsule" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

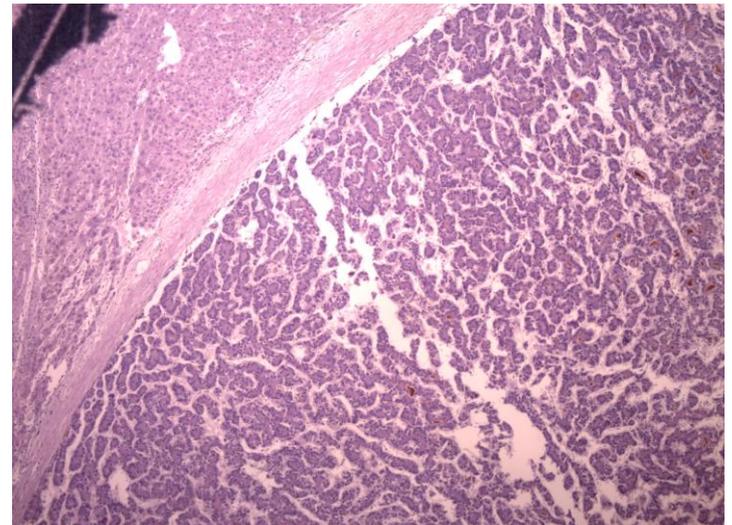
LR-4
LR-5

Observations in this cell are categorized LR-4, except:

- LR-5g, if ≥ 50% diameter increase in < 6 months (equivalent to OPTN 5A-g)
- LR-5us, if "washout" and visibility at screening ultrasound (per AASLD HCC criteria)

En pacientes no cirróticos y casos excepcionales de pacientes cirróticos con duda diagnóstica!

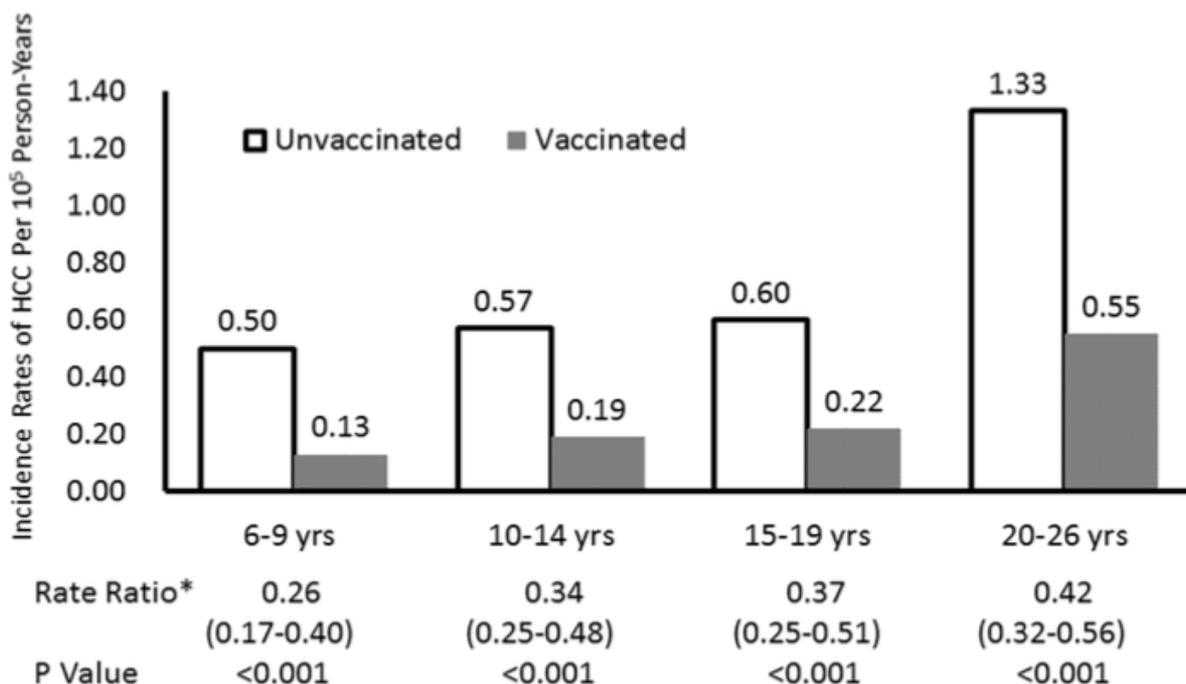
ANATOMÍA PATOLÓGICA



HCC Diagnóstico

- Elegir un lugar de confianza para la realización de los estudios.
- Siempre solicitar TC/RNM abdomen con contraste oral y EV dinámica trifásica.
- Exigir siempre informe de los nódulos con Sistema de clasificación LIRADS.

Prevención de HCC



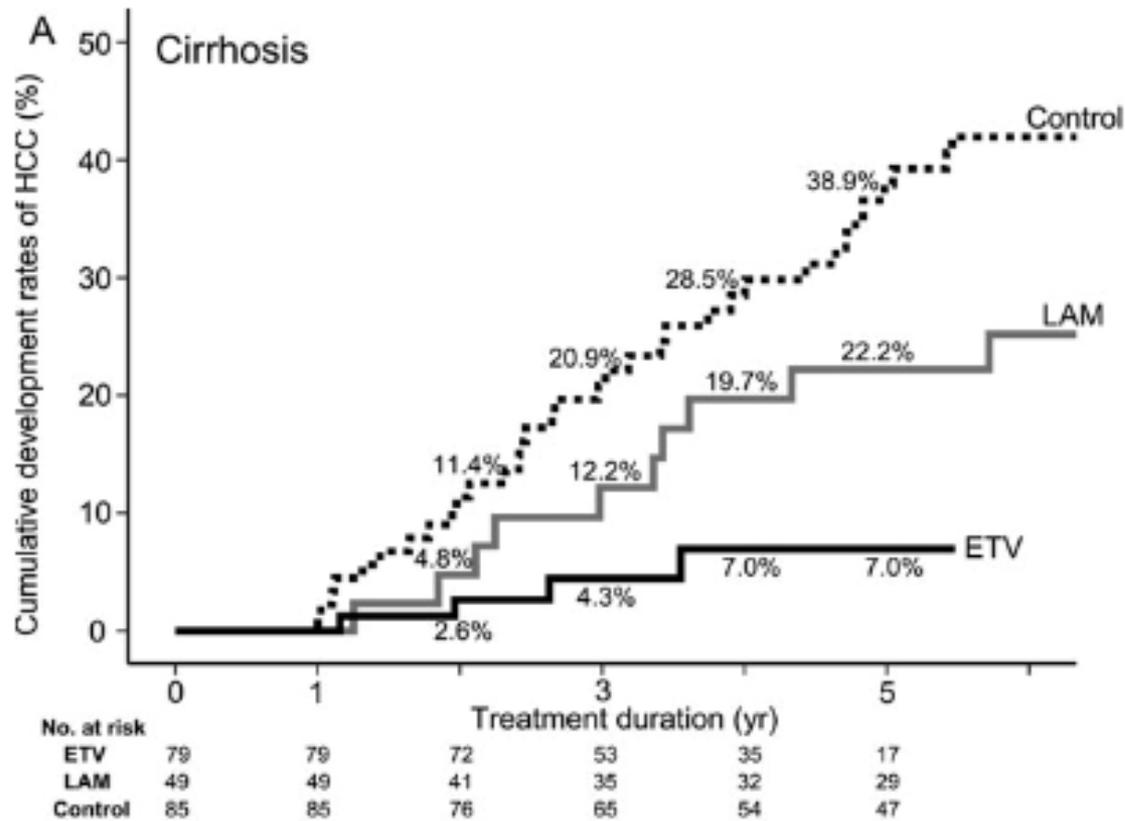
**VACUNA
HBV**

1505 pacientes
con HCC

Incidencia en
no vacunados
0.92 vs.
vacunados
0.23, 10 5
personas

* Rate ratio of vaccinated/unvaccinated birth cohort

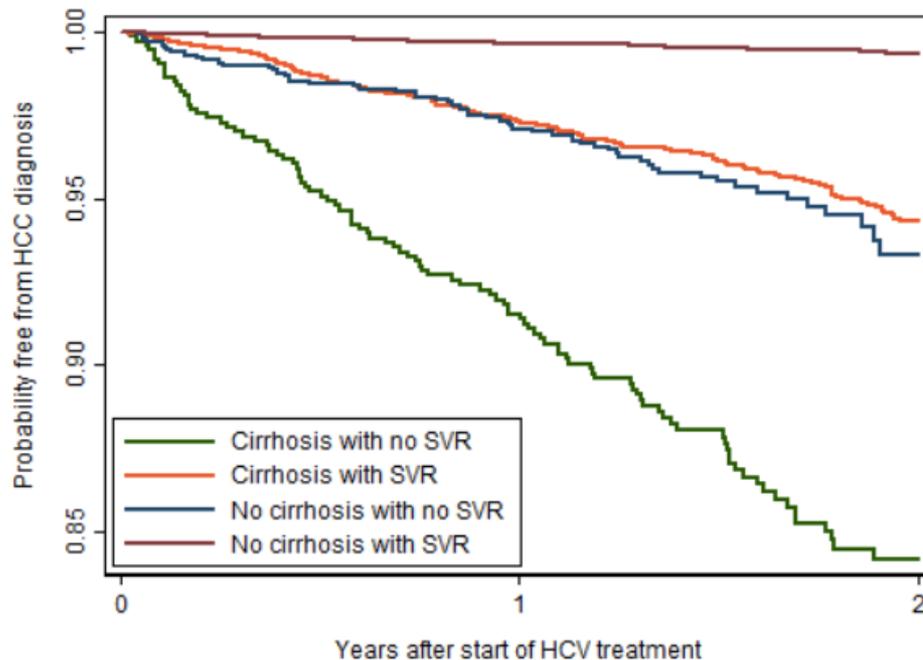
Prevención de HCC



TRATAMIENTO
HBV

Prevención de HCC

Kaplan-Meier curves of survival free of HCC by cirrhosis and SVR status after DAA-only antiviral treatment: **SVR is associated with a reduction in HCC risk both among patients with cirrhosis and those without cirrhosis.**



TRATAMIENTO HCV

62354 pacientes tratados HCV.
3271 HCC en 6 años de seguimiento.

La incidencia en pacientes con cirrosis falla al tratamiento (3.25 por 100 pacientes-año), seguido por cirrosis y RVS (1.97), no cirrosis and falla al tratamiento (0.87) y no cirrosis y RVS (0.24)

Prevención de HCC

CAFE

Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Japan

Manami Inoue, Itsuro Yoshimi, Tomotaka Sobue, Shoichiro Tsugane

For the JPHC Study Group

cohort study showed an association between coffee drinking and reduced risk of liver cancer. Individuals who consumed coffee on a daily basis had a lower HCC risk than those who almost never drank coffee (hazard ratio 0.49; 95% CI 0.36–0.66); this inverse association was confirmed in patients with chronic hep-

hepatocellular carcinoma control study

Yoshimi¹, Francesco Pirali¹,
Claudia Martelli¹, Giuseppe Nardi¹,
JPHC Study Group

Coffee Drinking and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis

Francesca Bravi,¹ Cristina Bosetti,¹ Alessandra Tavani,¹ Vincenzo Bagnardi,² Silvano Gallus,¹ Eva Negri,¹ Silvia Franceschi,³ and Carlo La Vecchia^{1,4}

Screening (ecografía)

Authors	US	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Miller et al. [55]	–	–
Taourel et al. [56]	–	–
Gambarin-Gelwan et al. [57]	58	94
Yao et al. [58] ^a	79.4	–
Yao et al. [58] ^b	34.3	–
Llovet et al. [60]	–	–
Teefey et al. [59]	89	51–45 ^c

SENSIBILIDAD 58-89% / ESPECIFICIDAD > 90%

Screening (ecografía)

Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis

A. SINGAL*, M. L. VOLK*, A. WALJEE*, R. SALGIA*, P. HIGGINS*, M. A. M. ROGERS†
& J. A. MARRERO*

Methods

A systematic literature review using the MEDLINE and SCOPUS databases yielded six studies that evaluated the accuracy of ultrasound for HCC at any stage and 13 studies that were specific to early HCC.

Results

Surveillance ultrasound detected the majority of tumours before they presented clinically, with a pooled sensitivity of 94%. However, ultrasound was less effective for detecting early HCC with a sensitivity of 63%. Alpha-fetoprotein provided no additional benefit to ultrasound. Meta-regression analysis demonstrated a significantly higher sensitivity for early HCC with ultrasound every 6 months than with annual surveillance. Current studies have limitations such as verification bias and are of suboptimal quality.

Screening (AFP)

- En combinación con ecografía, la alfafetoproteína ayuda a detectar un 6-8% de casos no diagnosticados previamente con la ecografía
- NO es óptimo porque:
 - Los valores fluctúan en infecciones como HCV y HBV
 - 10-20% HCC tiene AFP normal.
 - Cuando se pone cuttloff de 20, la sensibilidad es buena y la especificidad es mala , cuando el cuttloff es 200 la sensibilidad baja a 22%

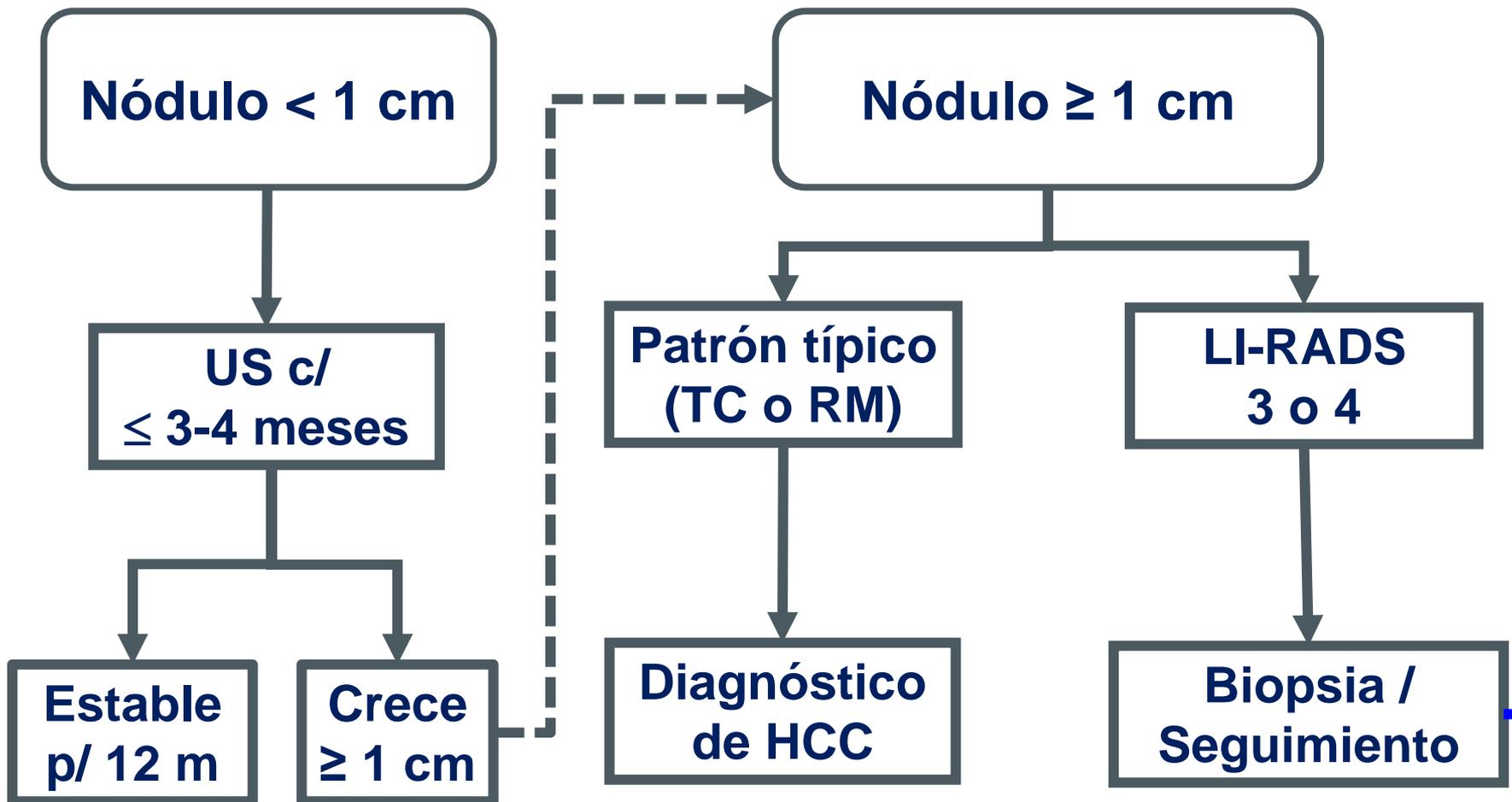
Screening - efectividad

Bo-Heng Zhang · Bing-Hui Yang · Zhao-You Tang

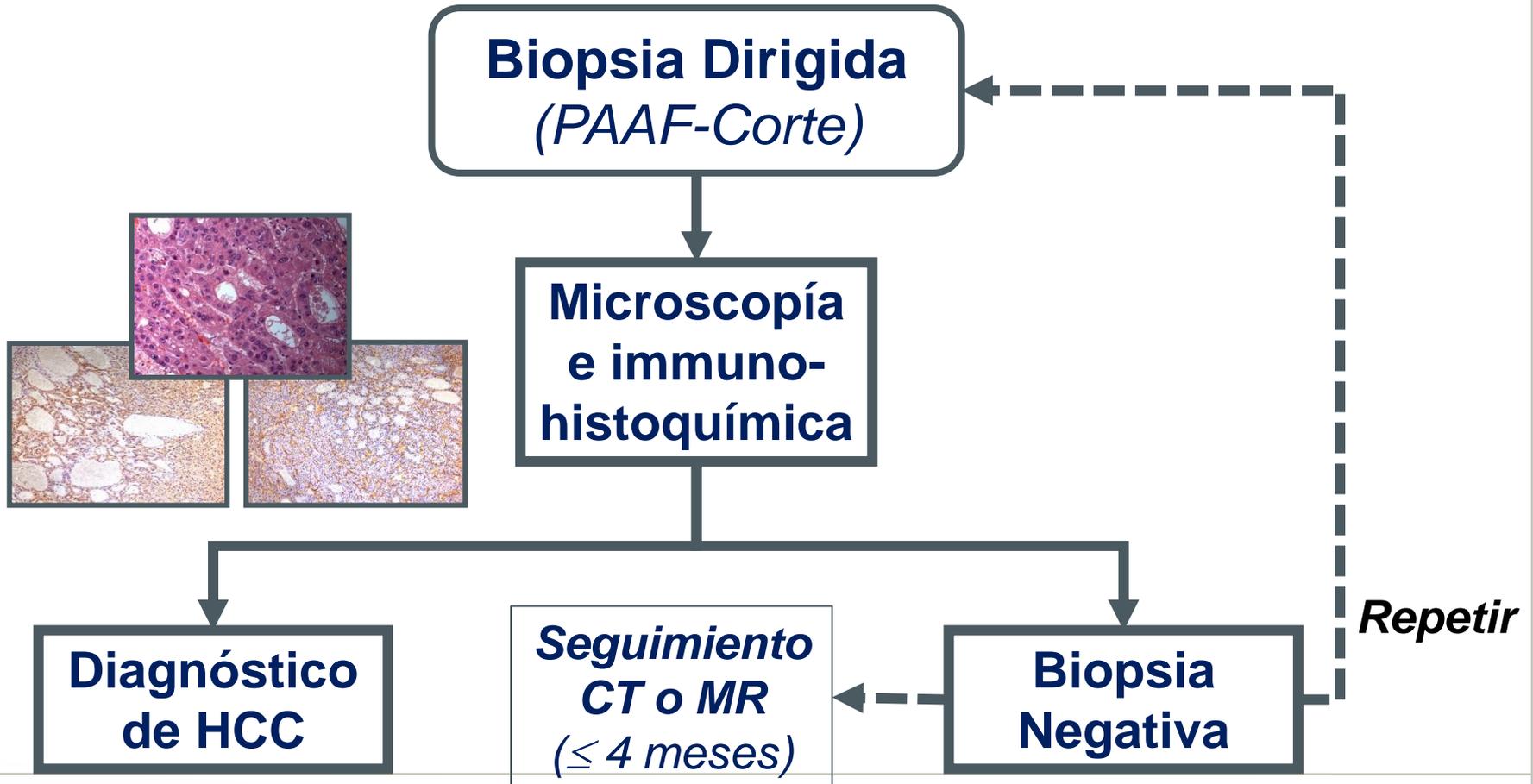
Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma

- 9373 participantes se le ofreció screening con ecografía y AFP. 9443 participantes grupo control.
- La adherencia al screening fue solamente de 55%.
- El screening redujo la mortalidad en un 37%.

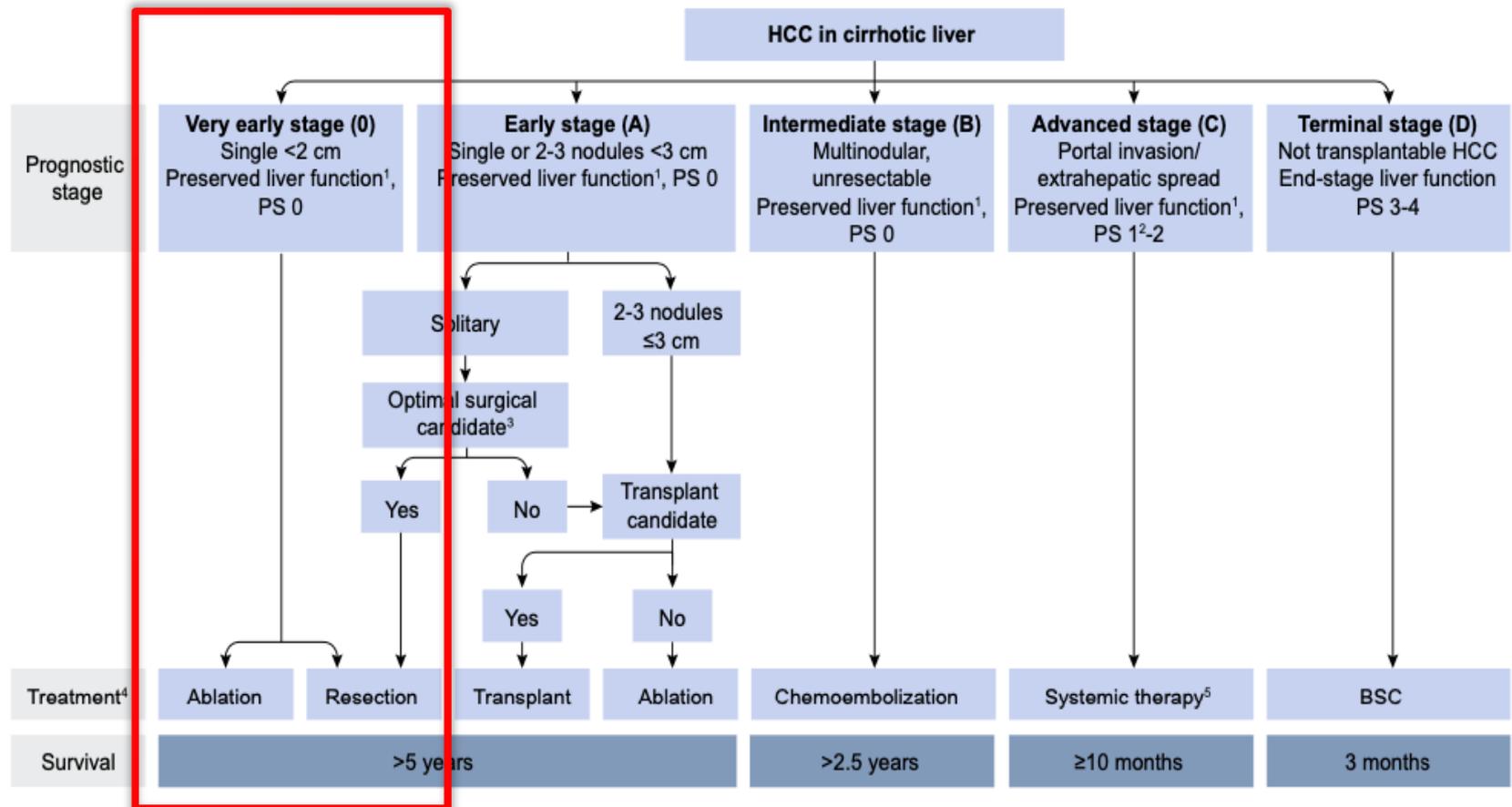
Nódulos menores a 2cm



Nódulos menores a 2cm

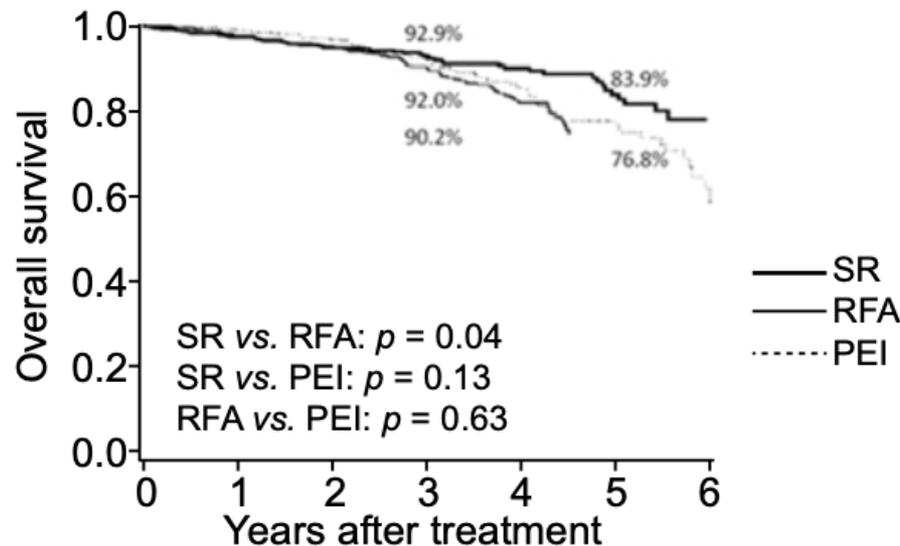


BCLC Stage



Estadío muy temprano (0)

- Tumor menor de 2 cm / Función hepática conservada / PS0



10% de los pacientes se diagnostican en este estadio

Patients at risk

SR	785	560	392	273	149	75
RFA	1241	834	539	294	136	35
PEI	534	425	308	211	136	82

Estadío muy temprano (0)

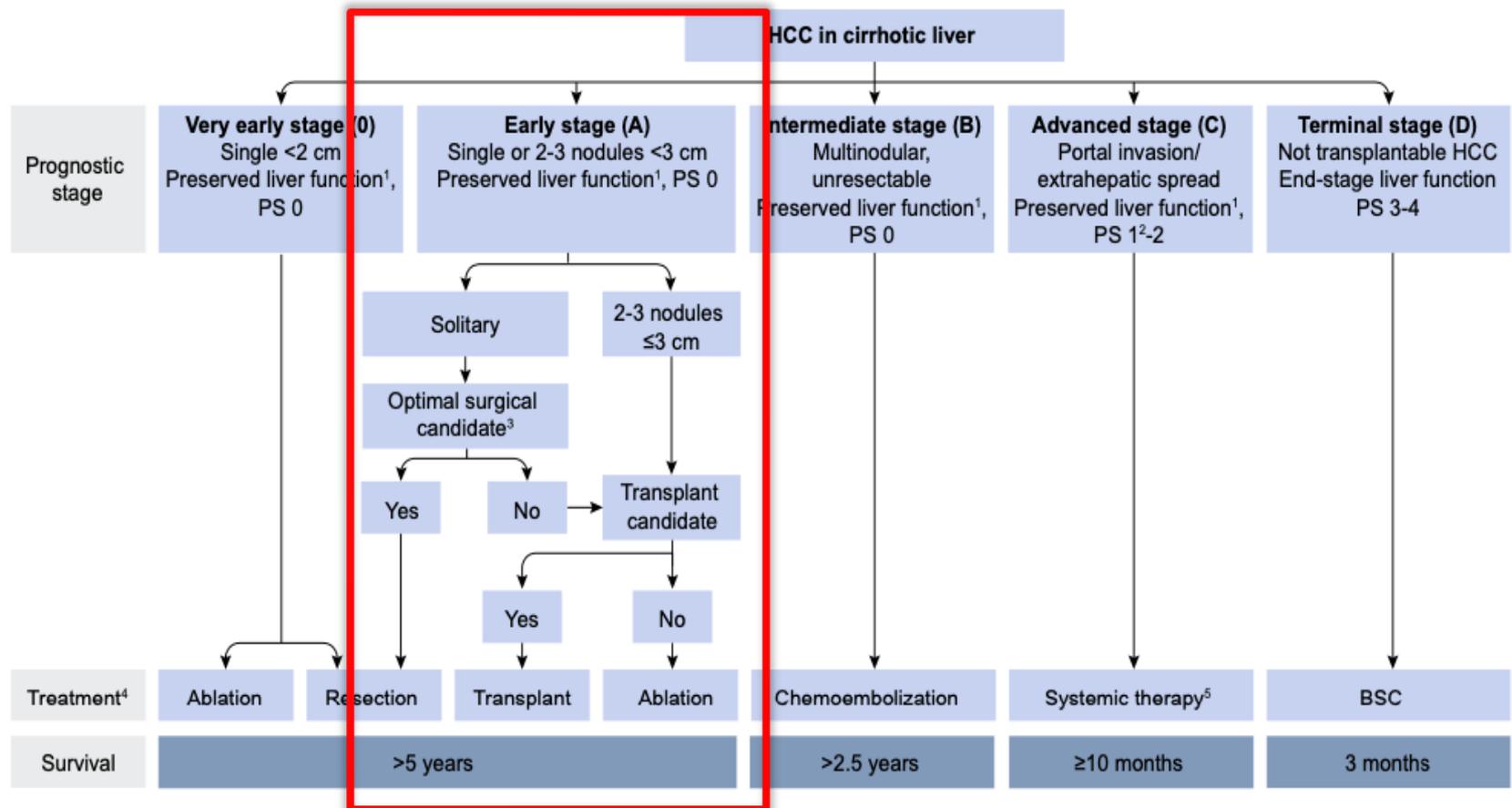
Resección VS Ablación por radiofrecuencia

Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma

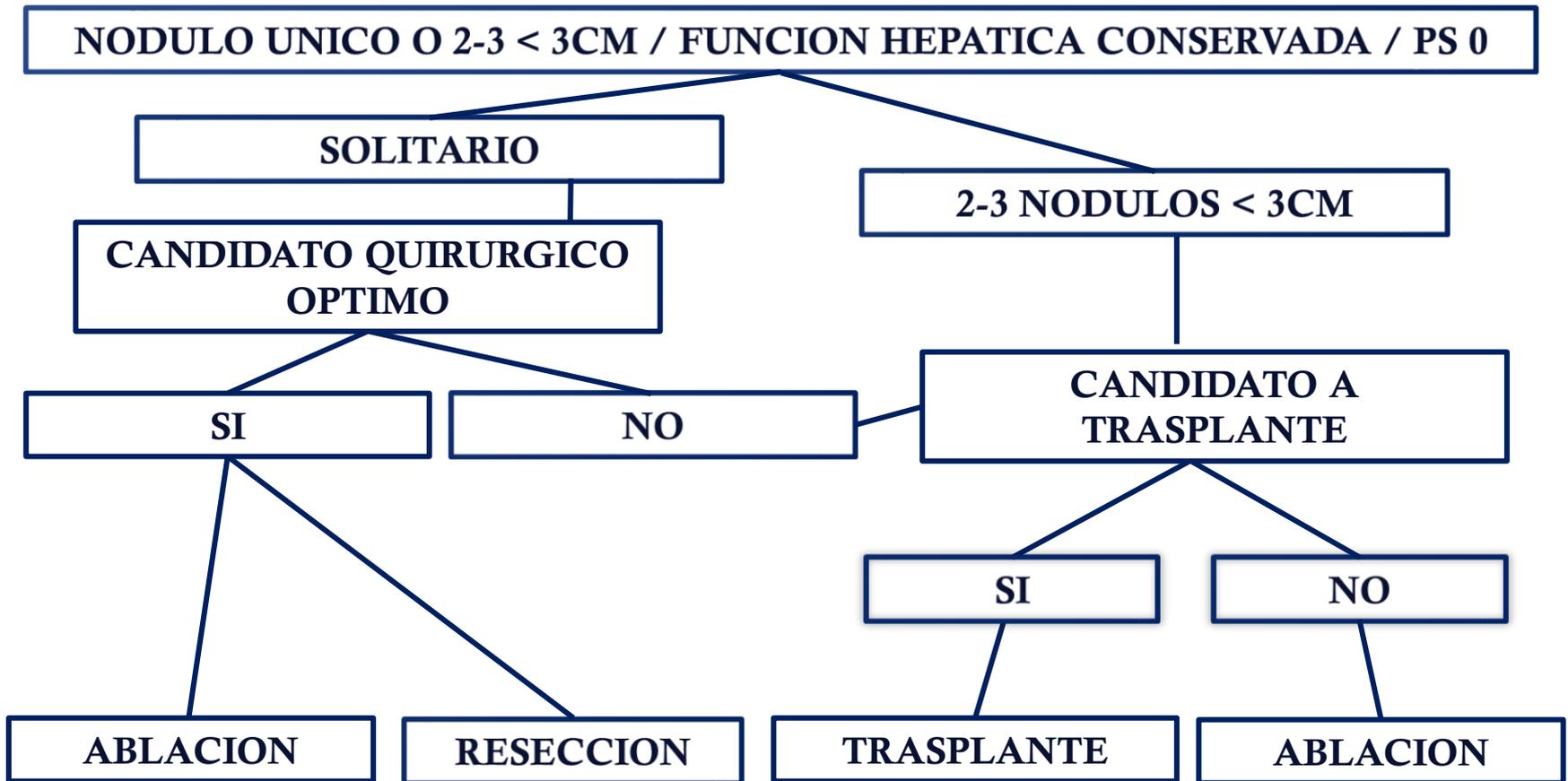
Alessandro Cucchetti¹, Fabio Piscaglia^{2,*}, Matteo Cescon¹, Antonio Colecchia³, Giorgio Ercolani¹, Luigi Bolondi², Antonio D. Pinna¹

- **Un metaanálisis 3996 pacientes resecados VS 4424 tratados con ablación.**
- **Igual sobrevida a 5 años con menor costo a favor de ablación por radiofrecuencia.**
- **La mayor ventaja de la resección es contar con anatomía patológica para eventual trasplante de rescate.**

BCLC Stage



Estadío temprano (A)



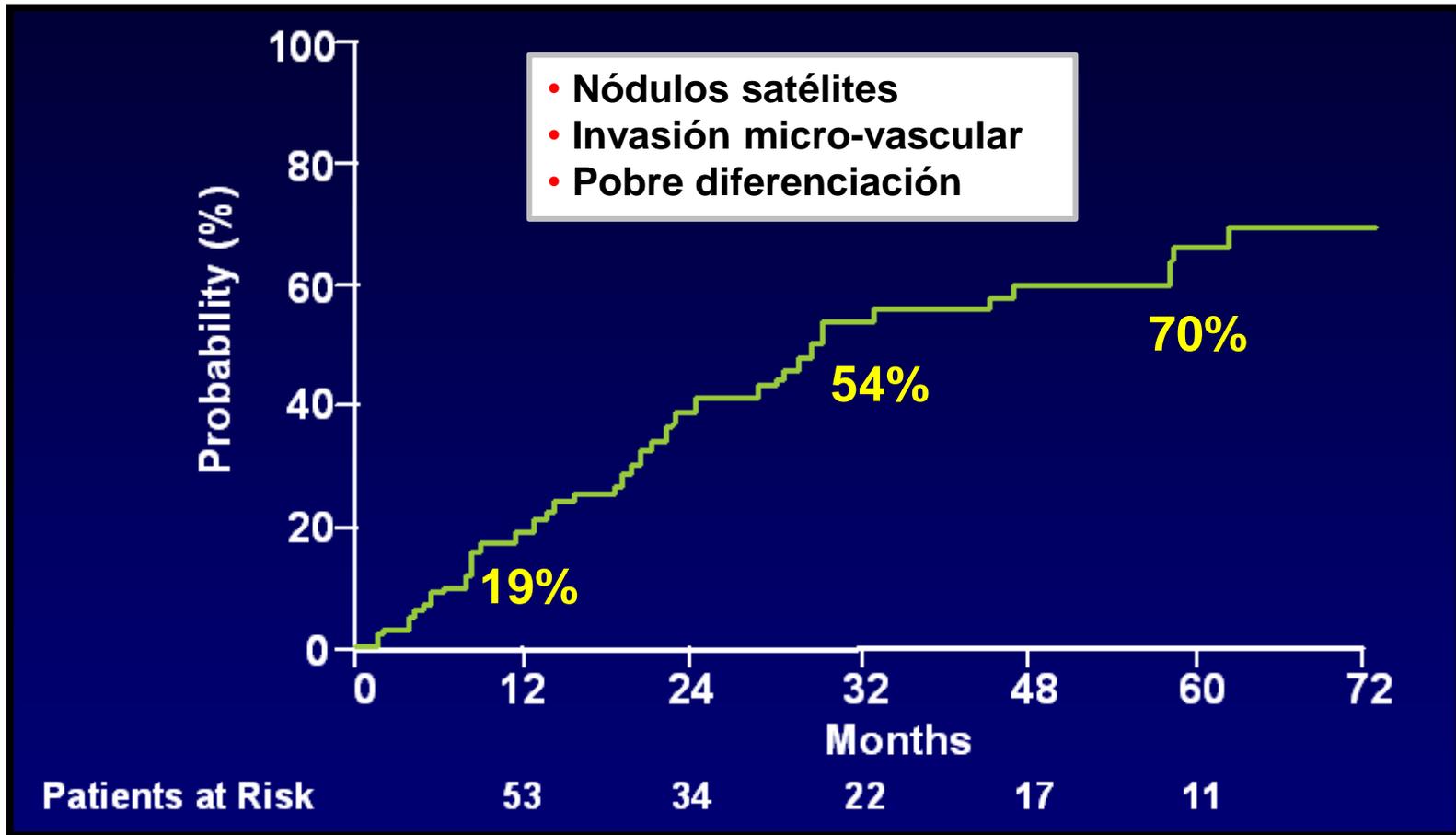
Estadío temprano (A)

Candidato quirúrgico óptimo

- **Cirrosis Hepática Compensada**
- **ECOG-PS: 0**
- **Child-Pugh Super-A:**
 - **Bilirrubina <1 mg/dL**
 - **Ausencia de HT Portal (GPVH < 10 mmHg o No Várices esofágicas)**
 - **Recuento Paquetario ≥ 100.000**

Estadío temprano (A)

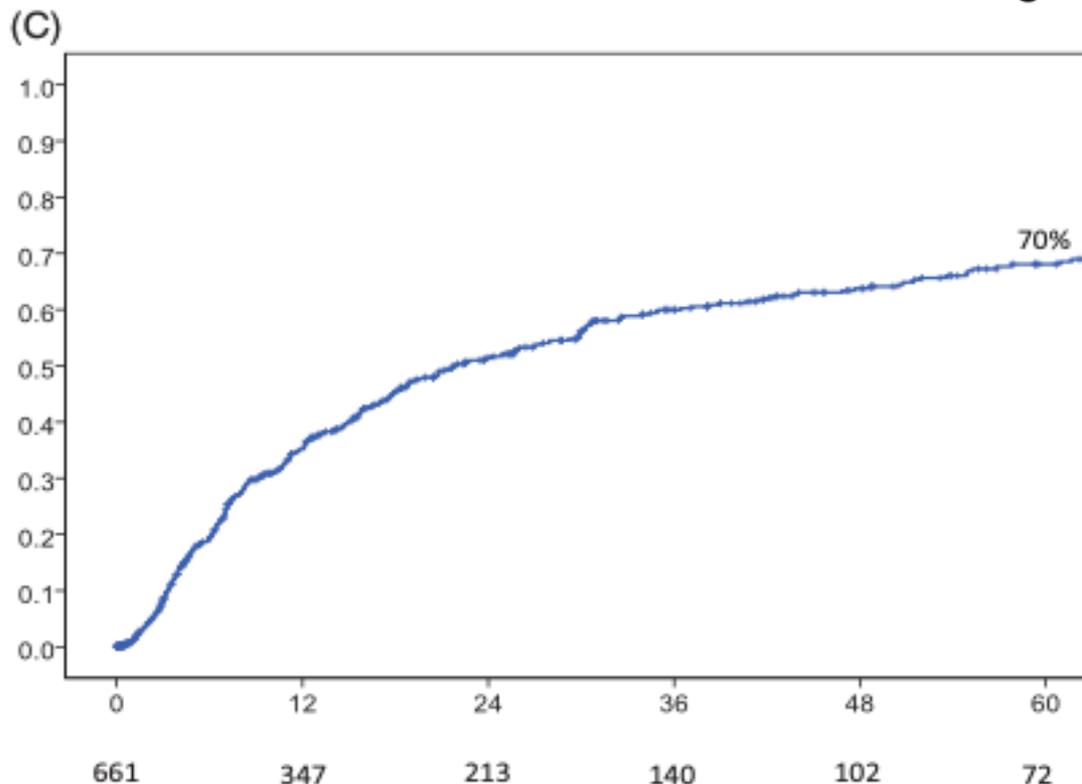
Recurrencia post-resección



Estadío temprano (A) Recurrencia post-resección

Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection

Patterns, Treatments, and Prognosis



70% recurrencia
a los 5 años en
661 pacientes
resecados.

Estadío temprano (A)

Resección: Ventajas y Desventajas

Ventajas

- Disponible de inmediato
- Baja mortalidad precoz (~4%)
- Buenos resultados en casos seleccionados

Desventajas

- Baja aplicabilidad (<10%)
- Elevado riesgo de recurrencia (~70% 5 años)
- Riesgo de descompensación de la cirrosis

Estadío temprano (A)

Trasplante Hepático: Ventajas y Desventajas

Ventajas

- Mayor aplicabilidad (función no es limitante)
- Mejor tratamiento oncológico (↓ recurrencia)
- Previene las complicaciones de la cirrosis

Desventajas

- La masa tumoral es una limitante (Milán)
- No está disponible de inmediato (salida de lista por progresión tumoral)
- Morbimortalidad asociada a inmunosupresión

Estadío temprano (A)

Criterios de Trasplante Hepático

Milán

- Un nódulo ≤ 5 cm
- 2 o 3 nódulos ≤ 3 cm

Ausencia de compromiso
macrovascular y extrahepático
Sin importar el grado de
insuficiencia hepática
Sin contraindicaciones al
trasplante

Extendidos

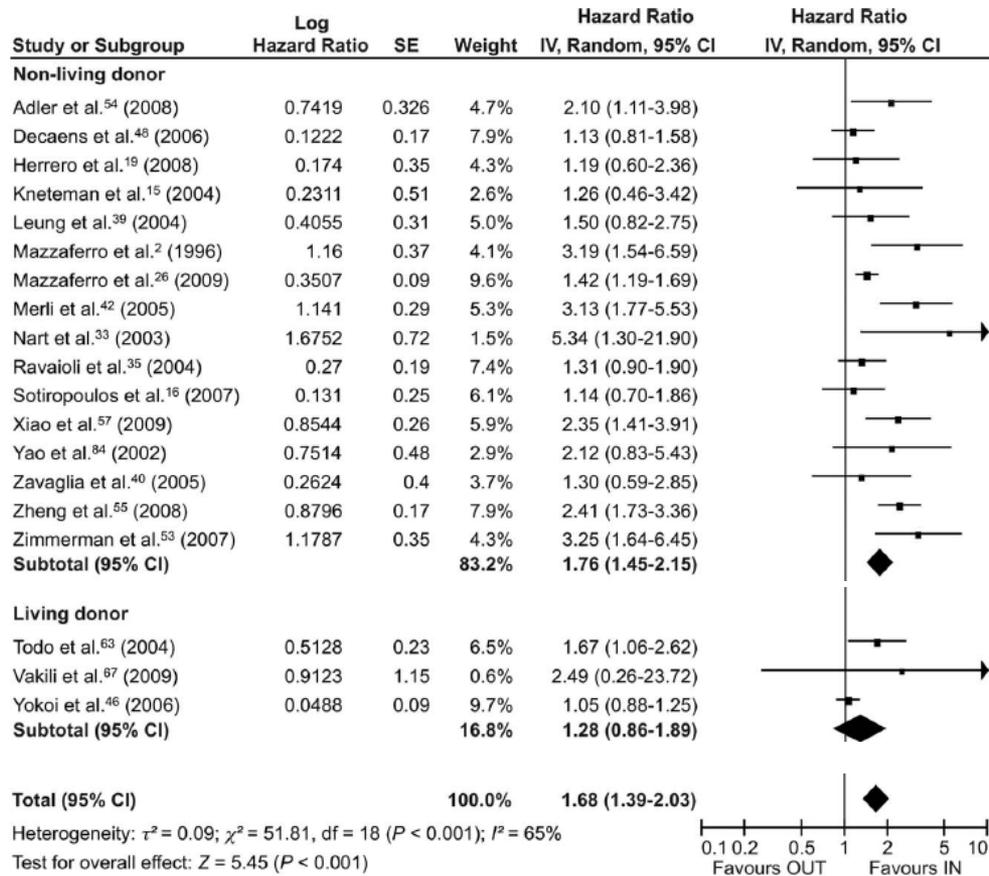
- UCFS (San Francisco):
Un nódulo $\leq 6,5$ cm
2 o 3 nódulos, el mayor
 $\leq 4,5$ cm y la suma ≤ 8 cm
- Up to 7: La suma del n^o
nódulos y el tamaño del
mayor (cm) ≤ 7
- Metro-ticket
- AFP Model

Estadío temprano (A)

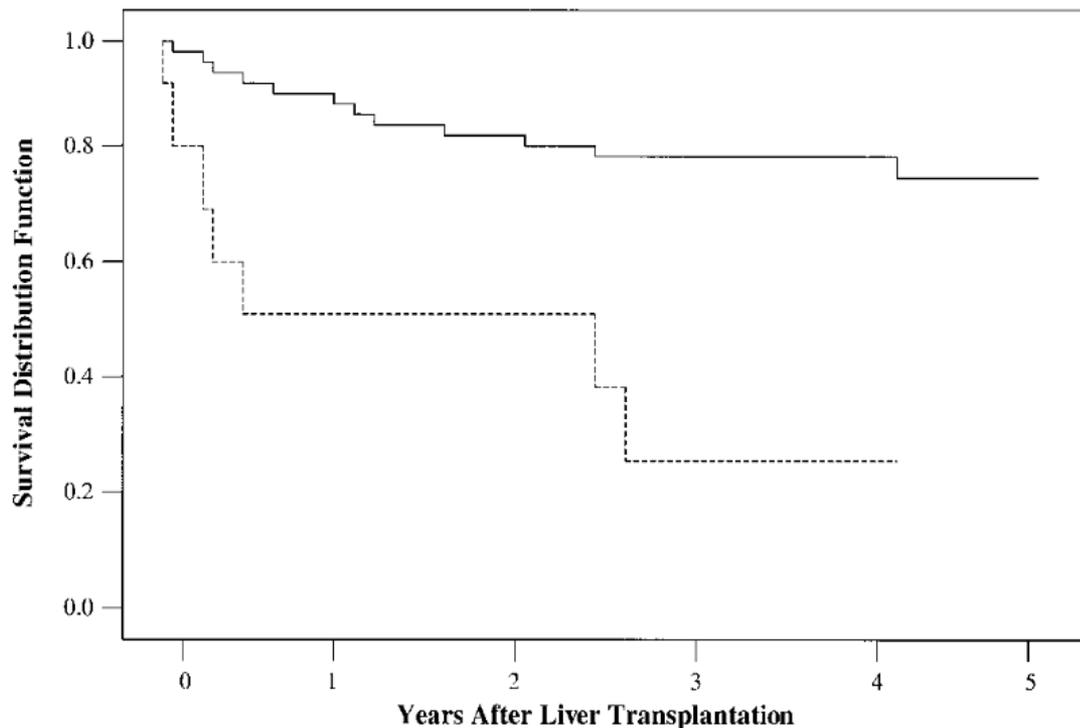
Criterios de Milán

Meta-Análisis de
19 Estudios
n=17780

**Sobrevida 5 años
65-78%**



Extendiendo el Estadío temprano (A) UCSF



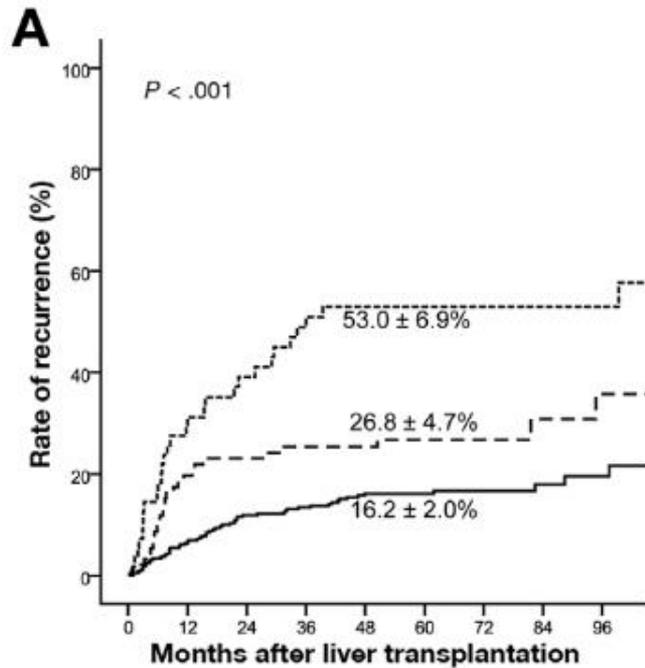
Meet New Staging Criteria

Yes:	60	49	37	25	20	16
No:	10	5	4	2	1	0

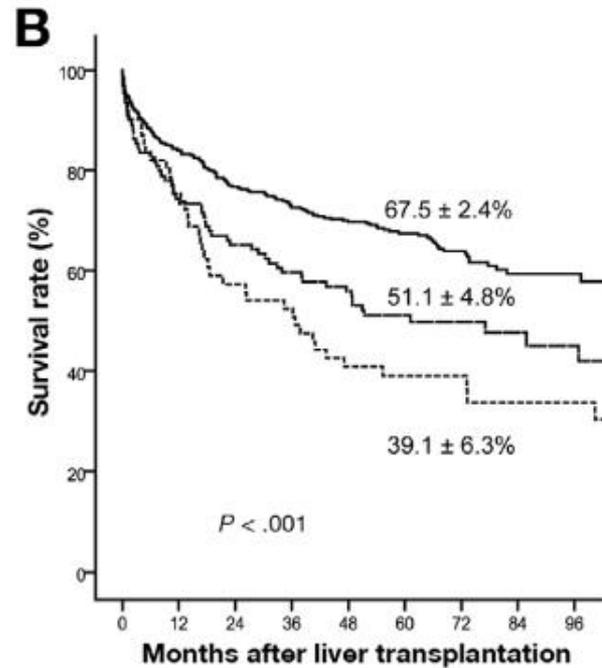
70 pacientes, se
evaluaron los explantes
y se propusieron los
siguientes criterios:
Un nódulo $\leq 6,5$ cm
2 o 3 nódulos, el mayor
 $\leq 4,5$ cm y la suma ≤ 8
cm

Sobrevida a los 5 años
72.5%

Extendiendo el Estadío temprano (A) AFP Model



Pts	352	310	284	273	236	165	105	59	41
at	93	72	67	62	48	41	29	17	10
risk	55	38	31	24	22	16	13	11	10



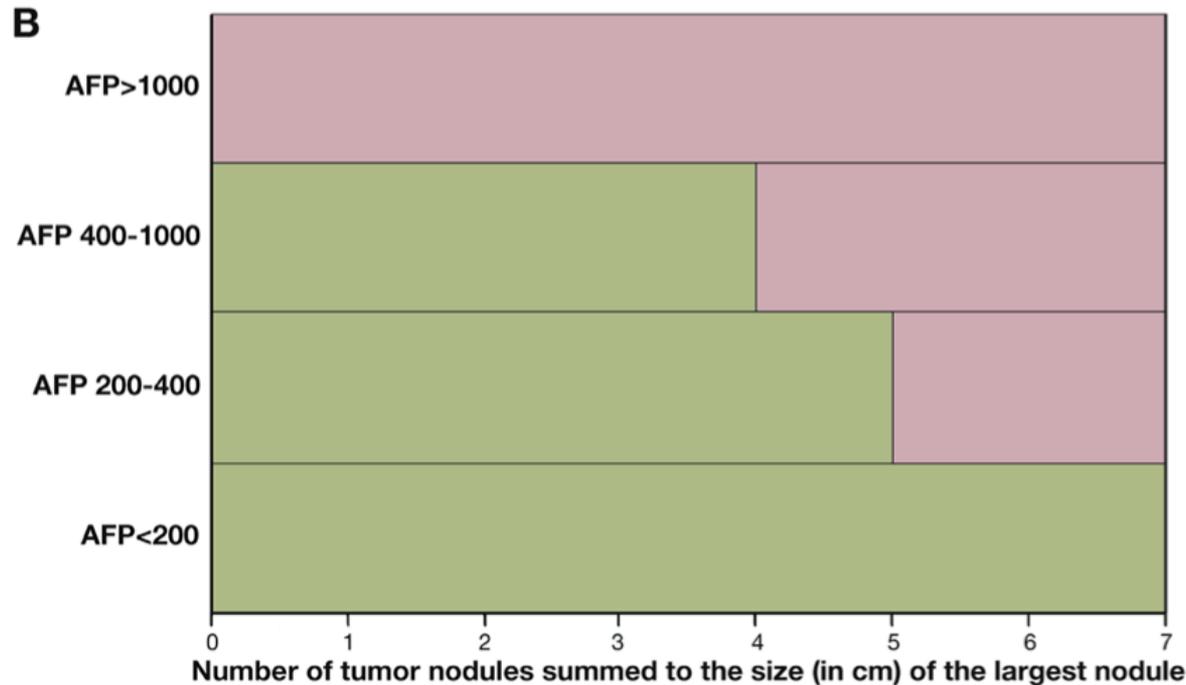
Pts	387	325	297	281	253	182	119	62	44
at	109	81	71	65	61	42	30	18	15
risk	61	46	35	32	24	18	15	11	10

435 pacientes

AUC 0.7

Figure 1. Rates of (A) recurrence and (B) overall survival rates according to α -fetoprotein level in the training cohort. AFP ≤ 100 ng/L (solid line); AFP = 100–1000 ng/L (dashed line); AFP >1000 ng/L (dotted line).

Extendiendo el Estadío temprano (A) Metro-ticket



PREDICE
SOBREVIDA
70% A LOS 5
AÑOS CON
c-statistic 0.7

<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>

Extendiendo el Estadío temprano (A)

Terapias puente al trasplante

TACE - RFA/PEI - Resección

- No tratar en lista BCLC-0 (<2 cm)
- Tratar BCLC-A si el tiempo en lista es > 6 meses
- No existe una terapia específicamente recomendada
- Evaluar respuesta con TC - MR cada 3 meses
- Disminuye salida de lista al año del 30% a 3-9%.

Extendiendo el Estadío temprano (A) Downstaging

- **Nódulo único ≤ 8 cm o 2 ó 3 nódulos c/u menores de 5 cm con una suma tumoral total ≤ 8 cm,**
- **Sin invasión macrovascular, con AFP < 1.000 ng/ml, sin manifestaciones extrahepáticas.**
- **No es recomendado en pacientes con más de 3 tumores.**
- **Downstaging exitoso : carga tumoral retorna dentro de los criterios de Milán (mRECIST)**
- **AFP > 1.000 ng/ml, debe descender a < 500 ng/ ml al momento de la inclusión en lista.**
- **Esperar 3 meses antes de otorgar al paciente en estudio puntos adicionales para trasplante.**

Estadío Intermedio (B)

Quimioembolización

Contraindicaciones

- **Compromiso tumoral extenso $\geq 50\%$ del volumen hepático**
- **Trombosis portal benigna o flujo portal hepatófugo**
- **Anastomosis biliodigestiva o la existencia de un stent biliar**
- **Bilirrubina total > 2 mg/dL o Child-Pugh > 7 puntos o PS ≥ 2**

Estadío Intermedio (B)

Quimioembolización - Respuesta

	mRECIST	RECIST 1.1
Tipos de Respuesta	<i>Cambios en la captación de contraste en fase arterial (CT-MR)</i>	<i>Cambios en el tamaño tumoral global</i>
Completa	Ausencia de captación	Desaparición completa de todas las lesiones
Parcial	Reducción $\geq 30\%$ de la captación	Reducción $\geq 30\%$ del tamaño tumoral
Estable	No cumple criterios de RP ni EP	
Enfermedad progresiva	Incremento $\geq 20\%$ en la captación	Incremento $\geq 20\%$ y ≥ 5 mm TL o Aparición nuevas lesiones

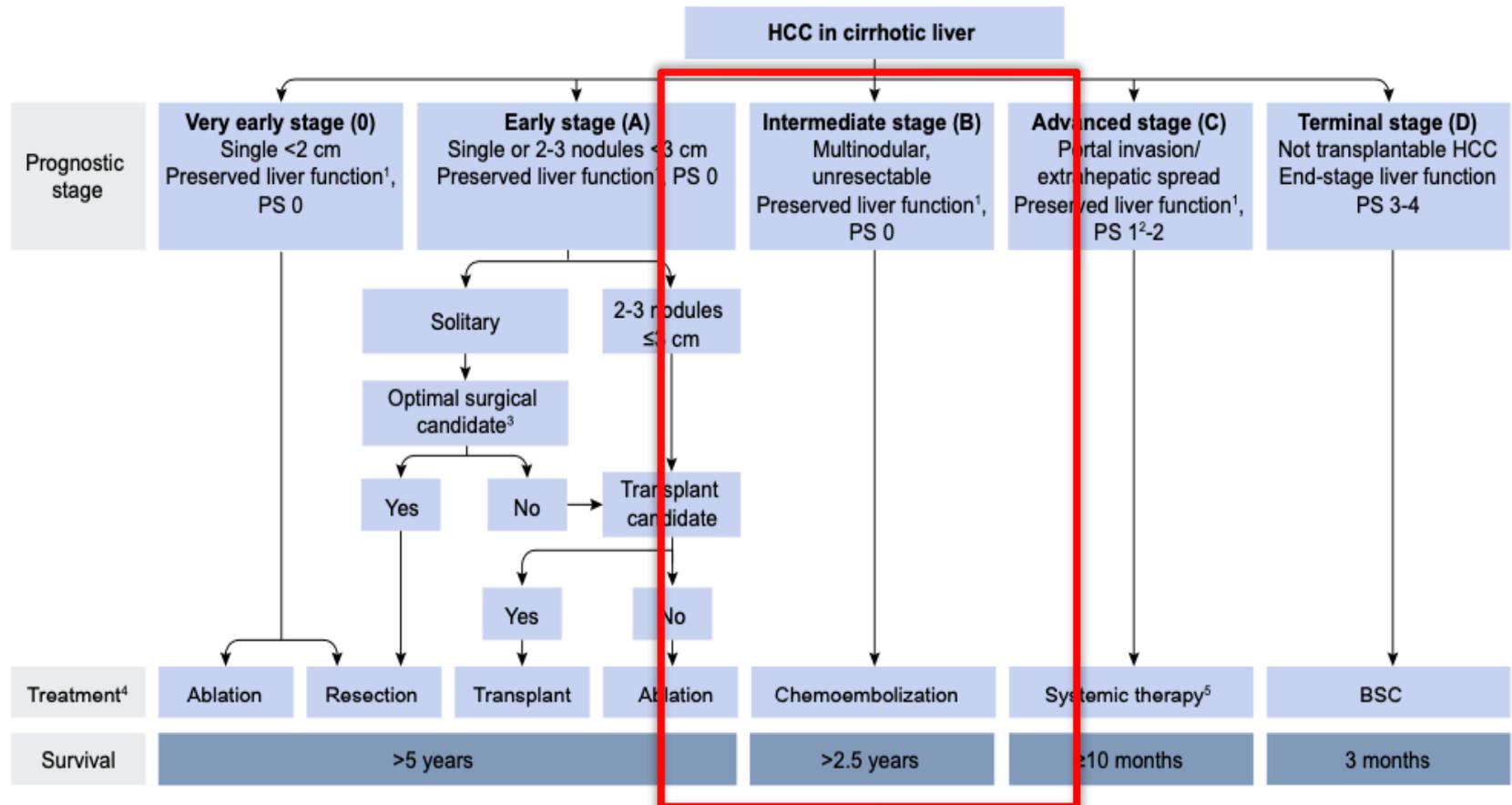
Estadio temprano (A)

Ablación hepática

CANDIDATO IDEAL

- **Cirrosis Hepática Compensada o Descompensada**
- **Child-Pugh: Super-A, A o B**
- **Enfermedades Asociadas**
- **No candidato a Trasplante ni Resección**

BCLC Stage



Estadío Intermedio (B)

Quimioembolización

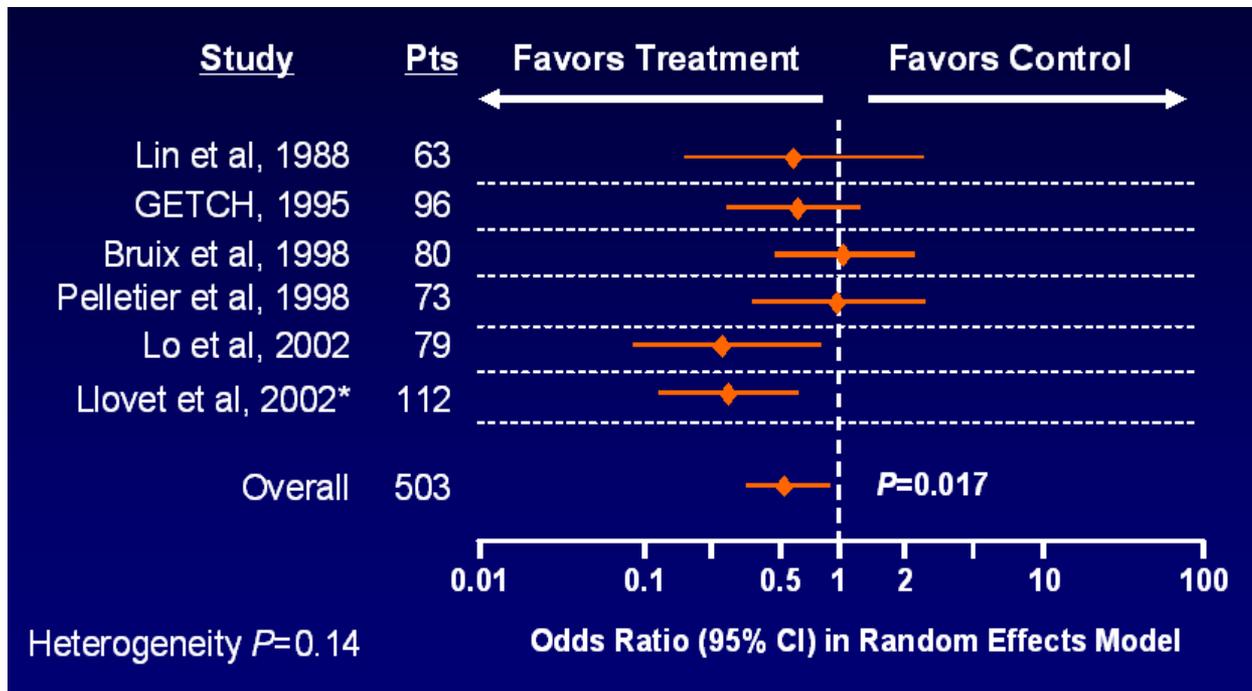
Candidato ideal

- **Estadío BCLC-B (Intermedio) “multinodular” irresecable**
- **Child-Pugh A o B (≤ 7 y sin ascitis)**
- **ECOG-PS= 0 (asintomático)**
- **Ausencia de invasión macrovascular o a distancia**

Estadío Intermedio (B)

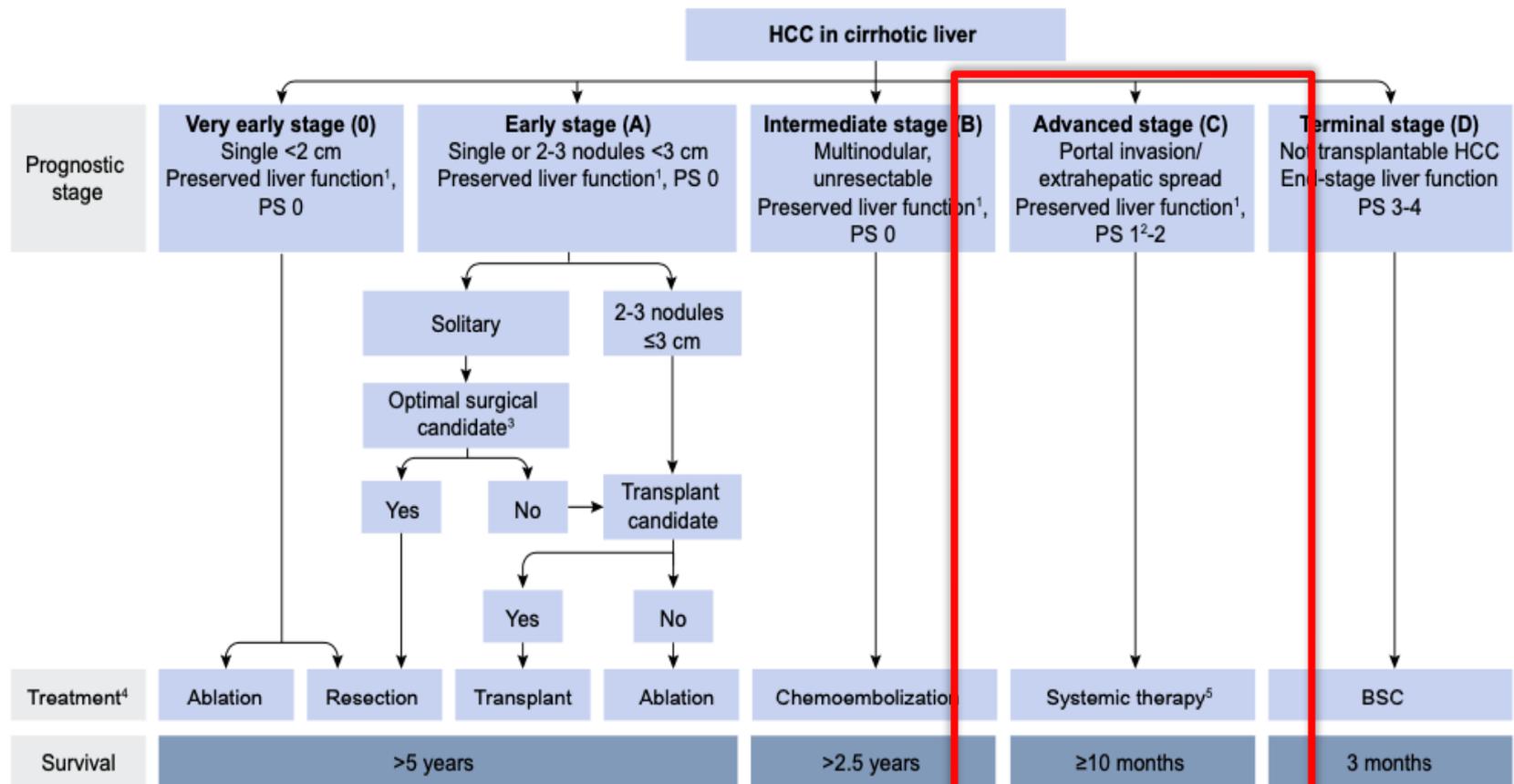
Quimioembolización

Meta-Análisis (6 Estudios n=503)
HCC → BCLC-B no pasible de resección o trasplante



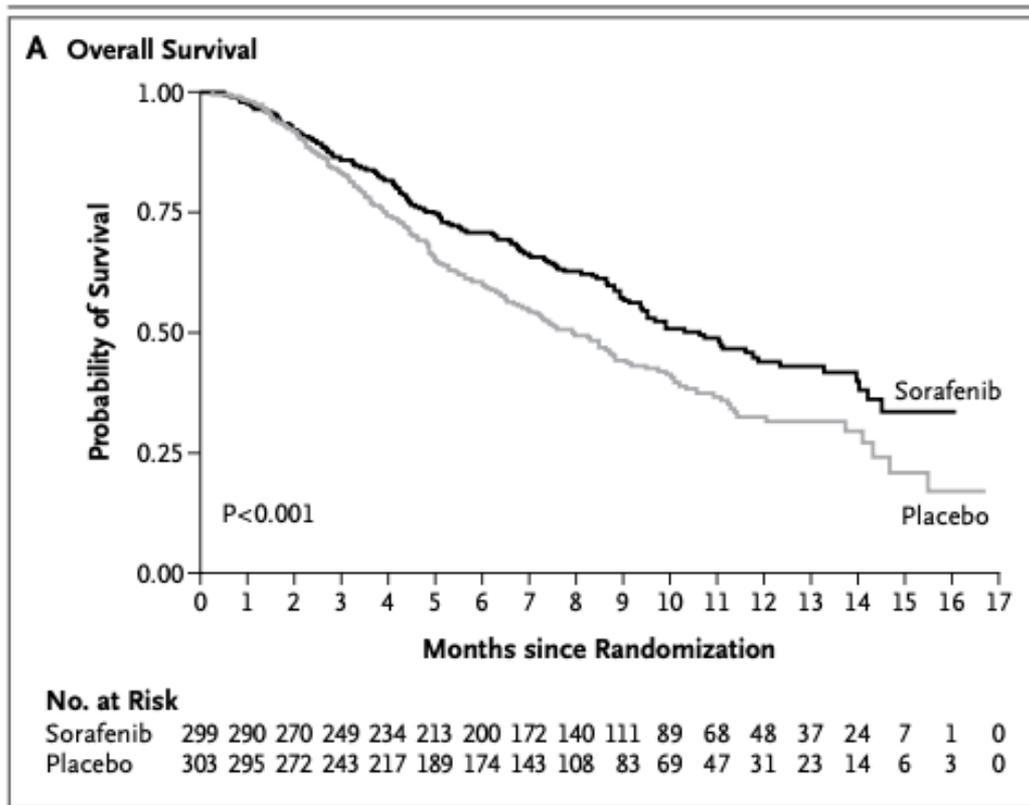
Sobrevida
20 meses Vs 16 meses

BCLC Stage



Estadío Avanzado (C)

Sorafenib



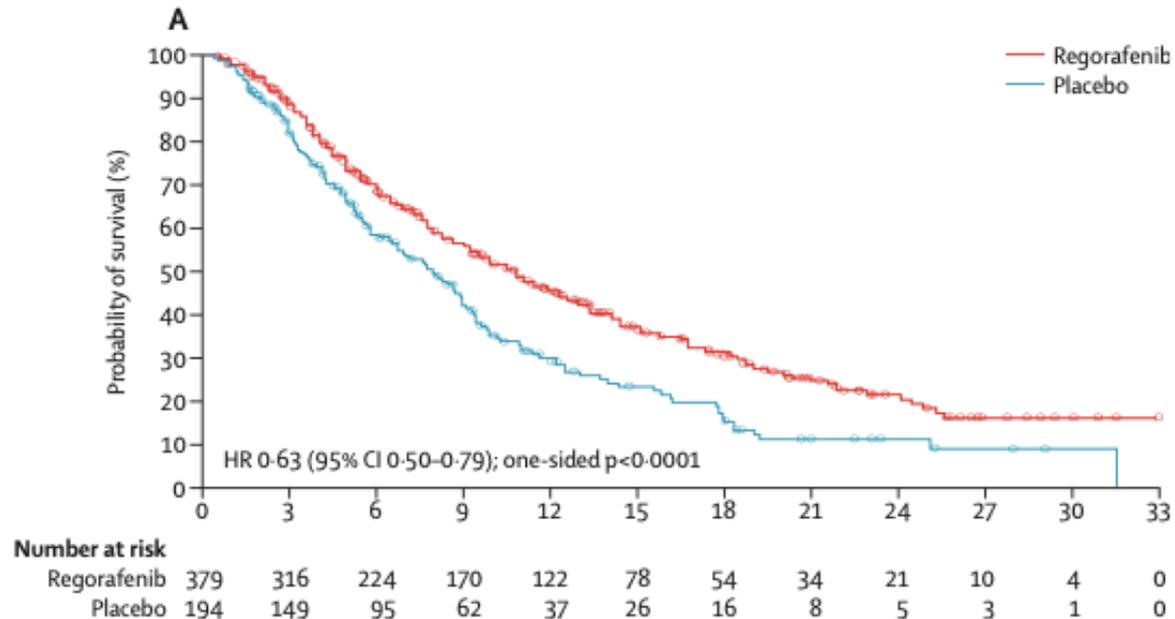
602 pacientes
Sorafenib vs Placebo

Sobrevida media:
10.7 vs. 7.9 meses

Estadío Avanzado (C)

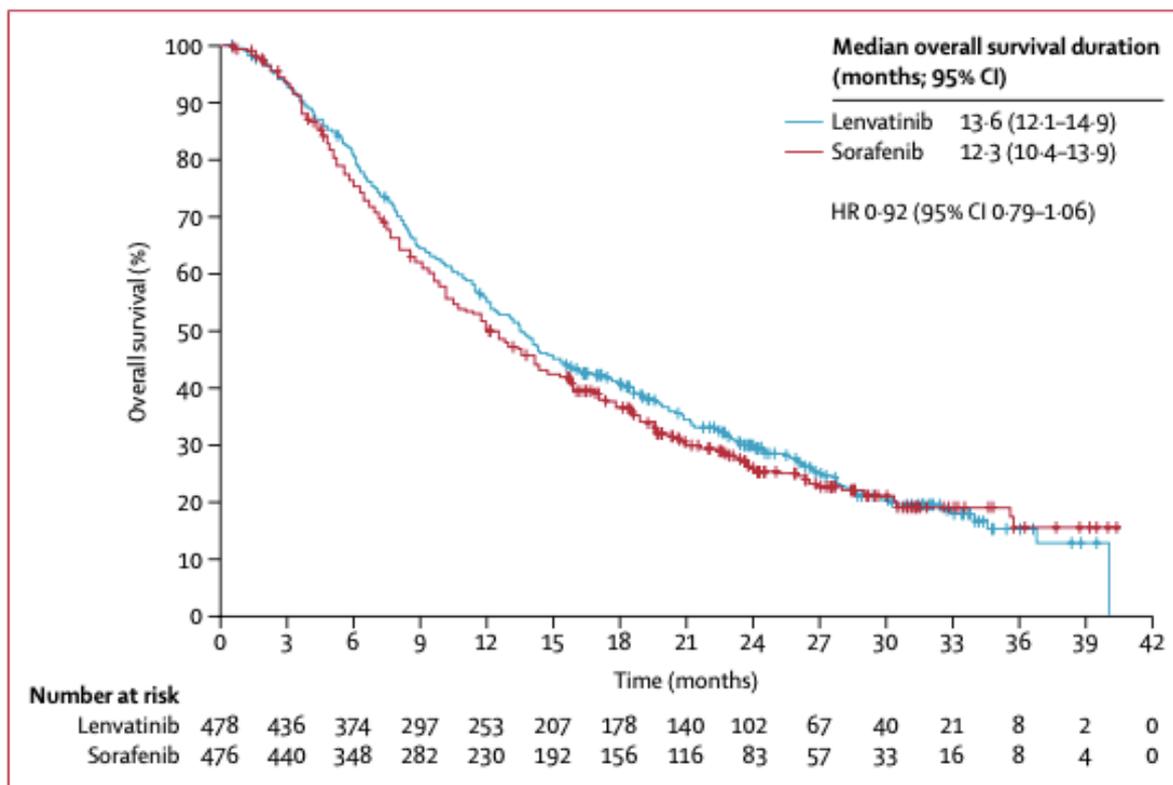
Regorafenib

567 no respondedores a sorafenib
374 regorafenib Vs 193 placebo



10.6 VS 7.8 meses sobrevida

Estadío Avanzado (C) Sorafenib vs. Lenvatinib



Estudio de no inferioridad

478 lenvatinib
vs 476 sorafenib

Sobrevida media:
13.6 vs 12.3 m.

Conclusiones

- Existen múltiples variables en el manejo del paciente con hepatocarcinoma y deben ser evaluados en centros con experiencia.
- El tiempo es ORO en la decisión del mejor tratamiento, es fundamental la derivación precoz (no es necesario estadificar!)
- El BCLC stage es una buena herramienta para el manejo de HCC, pero hoy en día la tendencia es no ajustarse a los criterios de MILAN para el trasplante y agotar las herramientas para encontrar un tratamiento curativo.