

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Biopsia hepática o no, ese es el problema. Una situación ajustada al diagnóstico del carcinoma hepatocelular

Hepatic biopsy or not. That is the problem. A situation adjusted to diagnoses of hepatocellular carcinoma

Julio César Hernández Perera^I, Carlos Alfonso Sabatier^{II}, Marcia Samada Suárez^{III}, Alejandro Roque Valdés^{IV}, Kenia Yunarski Valenzuela Aguilera^V, Dania Piñeiro Pérez^{VI}, Janet Domínguez Cordovés^{VII}.

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador titular. Profesor titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana Cuba.

II Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana Cuba.

III Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigadora titular. Profesora titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana Cuba.

IV Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor asistente. Máster en Infectología. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana Cuba.

V Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana Cuba.

VI Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesora asistente. Investigadora Agregada. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana Cuba.

VII Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana Cuba.

RESUMEN

En la actualidad la realización de la biopsia hepática para establecer el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos tiene un papel menos decisivo. En ello tienen que ver muchos factores como el desarrollo de técnicas diagnósticas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética de imágenes, el riesgo de complicaciones durante y después de la biopsia y la poca utilidad para la toma de conductas terapéuticas.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, biopsia, cirrosis

ABSTRACT

At present, performing a liver biopsy to establish the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients has a less decisive role. This has to do many factors such as the development of diagnostic techniques such as computerized axial tomography and magnetic resonance imaging, the risk of complications during and after the biopsy and the low utility for the taking of therapeutic behaviors.

Keywords: hepatocellular carcinoma, biopsy, cirrhosis

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC), también conocido como hepatocarcinoma, es una de las enfermedades oncológicas que centra la atención médica en muchas partes del mundo. Desde el punto de vista epidemiológico resalta el hecho de alcanzar en el orbe la sexta posición y la tercera causa de muerte entre las neoplasias malignas más frecuentes¹.

Al examinar este comportamiento epidemiológico en las variadas áreas geográficas podemos apreciar la existencia de grandes diferencias. Esta afección maligna muestra mayor incidencia en países asiáticos, sobre todo del sudeste de Asia, como consecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Patrón similar se puede apreciar en regiones del África subsahariana, relacionadas con esta misma infección y la exposición a la aflatoxina².

En el resto de las regiones del mundo, donde se incluye Cuba, el CHC se relaciona principalmente con el desarrollo de cirrosis hepática (CH) como consecuencia de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA)².

Un elemento distintivo de este cáncer se ha mencionado ya previamente: la elevada mortalidad. Llama la atención advertir como a pesar de que en el mundo se aprecia una reducción mantenida de este indicador en muchos tipos de cáncer, como el de mama, pulmón, colon y recto; el CHC, junto al de páncreas, no muestra igual patrón favorable.

A pesar de conocer bien los grupos de riesgo y la posibilidad de establecer programas de vigilancia, sobre todo en pacientes cirróticos, y de existir conductas curativas efectivas para este mal, como el trasplante hepático, la resección quirúrgica y la ablación percutánea, existen disímiles factores relacionados con la elevada mortalidad. Uno de los más trascendentales es el momento en que se hace el diagnóstico de la enfermedad: casi siempre en estadios muy avanzados.

Estas razones perpetúan la efectividad que puede tener la atención adecuada de los pacientes cirróticos donde la vigilancia del CHC es una de las estrategias más importantes. El diagnóstico y el tratamiento efectivo del CHC coexisten, como

desafíos perpetuos, en el que muchas organizaciones internacionales dedicadas al manejo de las afecciones hepáticas realizan actualizaciones periódicas³.

En épocas pasadas, la biopsia hepática de una lesión ocupativa de espacio en el hígado, constituía una acción obligada para poder establecer el diagnóstico definitivo del CHC. Sin embargo, con el desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos imagenológicos, como la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) multicorte y la resonancia magnética de imágenes (RMI), han hecho que el diagnóstico de esta afección maligna adquiera distintivas peculiaridades.

Las actuales guías de las Asociaciones europea para el estudio del hígado (EASL, por sus siglas en inglés *European Association for the Study of the Liver*) y la Norteamericana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés *American Association for the Study of the Liver Disease*), utilizan propuestas diagnósticas de esta enfermedad maligna muy particulares, basadas en resultados imagenológicos, relegando como práctica mundial la histología solo para situaciones eventuales; donde la TAC y la RMI no son capaces de proveer un diagnóstico concluyente⁴.

La EASL indica que el diagnóstico de CHC en pacientes cirróticos se logra establecer ante la existencia de lesiones mayores de 10 mm. En estos casos la realización de una TAC o RMI contrastadas, deben mostrar un comportamiento característico: Hiper captación de contraste en la fase arterial y pérdida de este contraste en la fase portal y tardía (esta última situación también es conocida coloquialmente como «lavado portal y tardío»)⁵.

En determinadas situaciones es forzosa la realización de ambas técnicas imagenológicas: Cuando es difícil precisar el patrón de vascularización típico del CHC en pacientes cirróticos. Solo si estos dos métodos (no invasivos) fallan en demostrar este patrón, es exigida la realización de la biopsia^{6,7}.

A pesar de estar bien constituidos estos criterios, aún en la actualidad y en diferentes medios, la actuación antes descrita para el diagnóstico del CHC en pacientes cirróticos, puede ser un tema controvertido. Por esta razón, se

consideran en la presente publicación los pros y los contras de la biopsia ante este contexto en particular.

Los pros de la biopsia hepática

Históricamente la biopsia, secundadas por los exámenes histopatológico e inmunohistoquímico, han sido supuestas como herramientas que han llegado a ser imprescindibles en la práctica médica. En la gran mayoría de los tumores malignos constituye un procedimiento ineludible donde no solo sirve para establecer el diagnóstico definitivo, sino para aproximarse al apropiado tratamiento.

En el caso del CHC, cuando no se realiza la biopsia, vamos a prescindir de información que puede ser valorada como valiosa que puede poseer, incluso, valor pronóstico. Dentro de estas informaciones que se excluirán están el tipo histológico, el grado de diferenciación tumoral, la presencia de invasión microvascular y la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y moleculares⁸.

En la actualidad, estas advertencias pudieran tener suma importancia para el trasplante hepático, en pacientes cirróticos portadores de esta enfermedad maligna y en una era contemporánea de grandes desafíos, en el campo de la investigación científica vinculada a las terapias contra dianas moleculares. Esta última acción estaría encaminada principalmente al tratamiento de pacientes que se encuentren en estadios avanzados (C, D y E) del CHC según los criterios aceptados internacionalmente de estadificación establecidos por el hospital Clinic de Barcelona (BCLC, del inglés *Barcelona Clinic Liver Cancer*)⁹.

Los contras de la biopsia hepática

Aparte del desarrollo de las técnicas imagenológicas, consideradas como «no invasivas», antes referidas en el diagnóstico del CHC, existen otros elementos que sustentan criterios en contra de la realización de la biopsia en pacientes con CH. Estos criterios pueden dividirse en: relacionados con las evidencias médicas y diagnósticas y con las complicaciones técnicas, propiamente dichas.

Entre los relacionados con las evidencias médicas y diagnósticas, se podría empezar a referir que en esta afección oncológica, la realización contemporánea de técnicas histopatológicas e inmunohistoquímicas, dejan de tener un rol protagónico cuando alcanzamos a apreciar, cómo este tumor es menos susceptible a tratamientos oncológicos con propósitos paliativos en estadios avanzados: Hay que tener en cuenta que el CHC es menos susceptible a la radio y quimioterapia convencional y los únicos tratamientos biológicos (fármacos contra dianas moleculares) aprobados (los inhibidores multicitinasas, sorafenib y el regorafenib) son empleados en enfermos que no son tributarios de tratamientos curativos y que no requieren caracterización molecular para ser indicados¹⁰⁻¹².

Se debe analizar, además, que este tumor al mostrar características específicas imagenológicas con la hipercaptación arterial seguidas de una pérdida de contraste en la fase portal, únicas en el hígado cirrótico, hacen que el diagnóstico imagenológico no invasivo a través de TAC o RMI, muestre una elevada sensibilidad y especificidad¹³. Ello se contrapone a la realización de una biopsia, un procedimiento que es considerado como «invasivo» y que se acompaña de riesgos que no se pueden soslayar.

En aquellos pacientes que tienen indicación de tratamientos considerados como curativos, los criterios establecidos en la actualidad contemplan la caracterización histológica e inmunohistoquímica, tumorales; dígame por ejemplo, el grado de diferenciación y variedad histológica. En la gran mayoría de las oportunidades el criterio de trasplante, resección quirúrgica y ablación percutánea lo define, entre otros, el tamaño del tumor (menor de 5cm de diámetro cuando son únicos y de 3cm de diámetro cuando al ser múltiples son mayores de cuatro nódulos y se encuentran en el mismo lado del órgano) y la ausencia de invasión de grandes vasos y de diseminación extrahepática¹⁴.

Se ha comprobado, asimismo, que el CHC puede mostrar con frecuencia una amplia heterogeneidad intratumoral mutacional, inmunohistoquímica y morfológica: la mayoría de los nódulos tumorales poseen, al menos, dos poblaciones celulares malignas diferentes dentro de una biopsia hepática. Esta característica se relaciona con un mal pronóstico y se corresponde, además, con el tamaño de las

lesiones y el número de éstas: Las lesiones menores de 5 cm frecuentemente presentan un bajo grado de heterogeneidad¹⁵.

A los elementos antes señalados, (relacionados con la alta heterogeneidad del tumor) cabría destacar que mediante la biopsia realizada a un carcinoma hepatocelular, a excepción de lesiones menores de 2 cm, se puede establecer con elevada seguridad una identificación molecular del CHC. Con el advenimiento de técnicas asociadas a la RMI como los estudios de difusión es posible correlacionarlos con el grado histológico, por lo que ya hay quienes consideran que la biopsia, en este sentido, se está volviendo una técnica obsoleta¹⁵⁻¹⁷.

La experiencia del patólogo que examina la biopsia juega, igualmente, un papel trascendental en el diagnóstico certero de CHC^{18, 19}. Se suma el hecho de que una biopsia negativa no excluye del todo el diagnóstico de tumor: La tasa de falsos negativos reportada en la literatura puede ser del 30 %^{18, 20}.

Desde el punto de vista técnico la tasa de complicaciones de la biopsia hepática es muy variable en la literatura. Un hecho que es indudable si se tiene en cuenta el estado de coagulación, el grado de fibrosis, la localización y tamaño del tumor, el uso de guía ecográfica o acceso a ciegas, laparoscópico o transyugular, y el tamaño de la aguja, entre otros.

Dentro de las complicaciones relacionadas con la biopsia hepática en pacientes cirróticos las más frecuentes son la diseminación tumoral a lo largo del trayecto de punción y el sangrado durante o después de la biopsia^{21,22}.

La diseminación tumoral seguida de la punción pudiera parecer un problema menor, si se tiene en cuenta que se reporta que puede acontecer en cerca del 3 % de las biopsias hepáticas que se practican en estos pacientes, y con un tiempo medio de manifestarse clínicamente a los 17 meses. Aunque esta complicación no parece repercutir en la supervivencia global del enfermo y la diseminación local muestra un comportamiento indolente y escasamente agresivo, puede repercutir de manera importante en aquellos enfermos que pueden ser considerados como potenciales candidatos a trasplante hepático: los pacientes trasplantados están sometidos a un tratamiento inmunosupresor que favorece el desarrollo acelerado de una recidiva tumoral²³⁻²⁵.

Todas estas razones hacen que casi la totalidad de los grupos de Hepatología evitan la biopsia hepática cuando se valora en un enfermo potencialidades de ser tributario de tratamiento curativo (estadio 0 y A según los criterios BCLC).

El riesgo de hemorragia durante y después de la realización de la biopsia es una de las complicaciones que debe tenerse siempre presente en pacientes con cirrosis: Estos enfermos presentan con frecuencia signos de insuficiencia hepática e hipertensión portal, y por consiguiente trastornos en el tiempo de protrombina y trombocitopenia^{23,26}.

Se ha determinado, además, que el riesgo de sangrado se incrementa, además, con ciertas particularidades del tumor como: el mayor tamaño, y la localización periférica o subcapsular²⁷

Aunque existen escasos estudios reportados en la literatura médica, acerca del riesgo de sangrado pospunción en la biopsia hepática en pacientes cirróticos, se puede estimar que este riesgo que puede oscilar hasta cerca del 20 %²⁸.

Otras complicaciones pueden aparecer con menos frecuencia, como el neumotórax, la punción de vía biliar y la bacteriemia²⁹.

Conclusiones

Después de todo este análisis se puede concluir, que en la contemporaneidad, el papel de la biopsia en los pacientes con CH y (con sospecha de) CHC se ha limitado en la práctica clínica a muy pocas indicaciones: generalmente en el diagnóstico de lesiones sospechosas de CHC entre 1 a 2cm o cuando dos estudios imagenológicos dinámicos (TAC y RMI) no son concluyentes de diagnóstico.

Las medidas de seguridad que siempre se deben tener en cuenta para la realización de una biopsia hepática en pacientes cirróticos en los que se estudia un posible CHC incluyen: la corrección del coagulograma, uso de agujas de poco calibre (20 a 21 gauges), ejecución por operadores experimentados, evitar la realización de biopsias en lesiones de gran tamaño y subcapsulares e intentar

obtener muestras de parénquima hepático que rodea al tumor, en el caso de lesiones de pequeño tamaño y bien diferenciados.

REFERENCIASBIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30:3–16.
3. Waghray A, Murali AR, Menon KN. Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment. *World J Hepatol*. 2015;7:1020–9.
4. Kim H, Park YN. Role of biopsy sampling for diagnosis of early and progressed hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res ClinGastroenterol*. 2014;28:813–29.
5. Piscaglia F, Kudo M, Han KH, Sirlin C. Diagnosis of hepatocellular carcinoma with non-invasive imaging: a plea for worldwide adoption of standard and precise terminology for describing enhancement criteria. *Ultraschall Med*. 2017;38:9–11.
6. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908–43.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
8. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg*. 2011;253:166–72.
9. Aerts M, Benteyn D, Van Vlierberghe H, Thielemans K, Reynaert H. Current status and perspectives of immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22:253–61.
10. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, Craxì A, Farinati F, Giannini EG, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the

multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2013;45:712–23.

11. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the national cancer institute clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2010;28:3994–4005.
12. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol.* 2006;17(Suppl 10):x308–14.
13. Rastegar RF, Hou D, Harris A, Yoshida E, Lum B, Ho S, et al. Is a liver biopsy necessary? Investigation of a suspected hepatocellular carcinoma: a pictorial essay of hepatocellular carcinoma and the revised American Association for the Study of Liver Disease criteria. *Can Assoc Radiol J.* 2012;63:329–40.
14. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation.* 2008;86:1068–76.
15. Colecchia A, Scaiola E, Montrone L, Vestito A, Di Biase AR, Pieri M, et al. Preoperative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. *J Hepatol.* 2011;54:300–5.
16. Chang WC, Chen RC, Chou CT, Lin CY, Yu CY, Liu CH, et al. Histological grade of hepatocellular carcinoma correlates with arterial enhancement on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Abdom Imaging.* 2014;39:1202–12.
17. Chen J, Wu M, Liu R, Li S, Gao R, Song B. Preoperative evaluation of the histological grade of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0117661.
18. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391: 1301–14.
19. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2012; 61: 1481–87.

20. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011; 54: 1987–97.
21. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30:889–93.
22. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001;35:254–8.
23. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57:1592–6.
24. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treatment Rev*. 2007;33:437–47.
25. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut*. 2004;53:1356–62.
26. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–44.
27. Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Ping B, Wang LF, et al. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome—a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:541–6.
28. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
29. Rodríguez de Lope C, Puente A, Álvarez A, Ruiz-Bueno P, Crespo García J. Indicaciones de la biopsia hepática. *Medicine*. 2016;12(9):515-9.

Julio César Hernández Perera. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
Calle 216 esquina a 11b. Playa. La Habana, Cuba.

Teléfono: 7 8581000

Correo electrónico: jchernandez@cimeq.sld.cu