







## Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico: serie bicéntrica de 19 casos

### Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: a two-center experience with 19 cases

Aylhin López Marcano<sup>1</sup> , Mario Serradilla Martín<sup>2</sup> , José Manuel Ramia Ángel<sup>1</sup> , Ana Palomares Cano<sup>2</sup> , Roberto De La Plaza Llamas<sup>1</sup> , Cristina Vallejo Berna<sup>2</sup> , José Ramón Oliver Guillén<sup>2</sup> , Alejandro Serrablo Requejo<sup>2</sup> 

1.Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.España  
2.Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest  
None declared.

Correspondencia  
Correspondence:  
Aylhin López Marcano  
E-mail:  
aylhin10@gmail.com

#### RESUMEN

**Antecedentes:** El carcinoma hepatocelular es la neoplasia hepática más frecuente; el 90% se desarrolla sobre hígado cirrótico o con hepatopatía crónica, constituyendo así el principal factor de riesgo; la inflamación crónica, la necrosis y regeneración que estas producen condiciona la aparición de mutaciones genéticas y el desarrollo de células tumorales. Sin embargo, el 10% se desarrolla sobre hígado sano, no cirrótico y sin factores desencadenantes.

**Material y métodos:** Se realizó un análisis descriptivo y de la supervivencia de una serie de 19 pacientes con anatomía patológica de carcinoma hepatocelular y ausencia de antecedentes de cirrosis hepática o hepatopatía crónica intervenidos en dos Unidades HPB en el período enero 2007- enero 2016.

**Resultados:** La serie incluyó 13 varones y 6 mujeres con una edad media de 65 años. La presentación clínica más frecuente fue dolor abdominal. El 60% registraba analítica normal y solo en el 16% se elevó la AFP. El 61% presentó prueba de imagen diagnóstica. El tamaño medio fue de 110,6 mm. A todos se los trató con cirugía. Ocurrieron complicaciones en el 36,8% de los pacientes y una supervivencia a los 5 años del 62,3%.

**Conclusión:** el carcinoma hepatocelular suele diagnosticarse cuando es de gran tamaño por hallazgos en pruebas de imagen realizadas generalmente en el estudio del dolor abdominal. La cirugía ofrece tratamiento curativo, pudiendo realizarse grandes resecciones con un alto índice de seguridad, con morbilidad perioperatoria baja y con bajo índice de insuficiencia hepática, ya que el remanente hepático es sano y la función hepática se mantiene.

■ **Palabras clave:** hepatocarcinoma, carcinoma hepatocelular, hígado no cirrótico.

#### ABSTRACT

**Background:** Hepatocellular carcinoma is the most common type of primary liver cancer and is the third cause of cancer related deaths; 80% of the HCC are associated with cirrhotic livers or chronic liver diseases, which constitute the main risk factor. Chronic inflammation, necrosis and regeneration due to these conditions produce genetic mutation and development of tumor cells. Yet, 10% develop in non-cirrhotic healthy livers without precipitating factors.

**Material and methods:** We conducted a retrospective analysis of the characteristics and survival of patients with diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver and absence of a history of liver cirrhosis or chronic liver disease undergoing surgery in two hepato-pancreato-biliary units between January 2007 and January 2016.

**Results:** Mean age was 65 years and 13 patients were men. Abdominal pain was the most common clinical presentation. Liver panel was normal in 60% of the cases and alpha-fetoprotein was elevated in only 16%. The diagnosis was made by imaging tests in 61% of the cases. Mean tumor size was 110.6 cm. All the patients underwent surgery. Complications were observed in 36.8% of the patients and survival at 5 years was 62.3%.

**Conclusion:** hepatocellular carcinoma is usually diagnosed as a large lesion in imaging tests ordered due to abdominal pain. Surgery provides curative treatment, and large resections can be safely performed, with low perioperative morbidity and mortality and low incidence of postoperative liver failure, since the liver remnant is healthy and liver function is maintained.

■ **Keywords:** hepatocarcinoma; hepatocellular carcinoma; non-cirrhotic liver.

Recibido | Received  
22-06-19  
Aceptado | Accepted  
01-11-19

Aylhin López Marcano, 0000-0003-1095-3887; Mario Serradilla Martín, 0000-0002-2466-0711; José M. Ramia Ángel, 0000-0003-1186-953X; . Ana Palomares Cano, 0000-0003-1686-3356; Roberto De La Plaza Llamas, 0000-0001-9501-5480; Cristina Vallejo Berna, 0000-0002-2406-029X; José R. Oliver Guillén, 0000-0002-0810-5101; Alejandro Serrablo Requejo, 0000-0003-4712-9891.

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático maligno más frecuente<sup>1</sup> y representa la tercera causa de muerte por cáncer<sup>1-3</sup>. El 80% de los CHC se asocian a hígados cirróticos<sup>4,5</sup>.

La principal causa de CHC en el mundo y en áreas de mayor incidencia (Sureste Asiático y África Subsahariana) es la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). En el mundo occidental es la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y el alcohol<sup>6,7</sup>.

Entre el 10 y el 49% de los CHC se desarrolla en hígado sano o hígado no cirrótico (HNC)<sup>4</sup>, aunque la incidencia real de CHC en un HNC es incierta debido a que este término se emplea tanto para el HNC como para el que presenta hepatopatía crónica<sup>4</sup>.

El parénquima hepático no tumoral normal hace que este tipo de CHC sea una entidad epidemiológica y clínicamente diferente en su manejo y pronóstico<sup>2,8</sup>.

El CHC en HNC se presenta en un estadio más avanzado; el diagnóstico generalmente se realiza por la sintomatología derivada de su crecimiento, a pesar de lo cual es posible la aplicación de terapias curativas. La resección quirúrgica es la terapia de elección, dada la posibilidad de realizar grandes resecciones con menor morbimortalidad que sobre un hígado cirrótico<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar las características de una serie bicéntrica de pacientes operados por CHC en hígado no cirrótico y sin hepatopatía crónica, evaluando las dificultades diagnósticas, las diferencias quirúrgicas y los resultados oncológicos de este tipo de lesiones.

## Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de CHC en HNC y ausencia de antecedentes de cirrosis hepática o hepatopatía crónica intervenidos en dos Unidades HPB que no efectúan trasplante hepático en el período enero 2007- enero 2016.

Se recogieron las características de los pacientes, las pruebas complementarias, el tratamiento y la morbilidad, así como el seguimiento en una base de datos específica. Las variables que se consideraron fueron edad, sexo, perfil hepático, alfafetoproteína (AFP), serología viral, pruebas de imagen, tipo de cirugía, estudio histológico, morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria, seguimiento y recurrencia.

La ausencia de hepatopatía crónica o cirrosis hepática se confirmó mediante los antecedentes y la negatividad de serología de hepatitis, y posteriormente por estudio histológico del hígado no tumoral.

Todos los pacientes fueron sometidos dentro del proceso diagnóstico a la realización de analítica con

perfil hepático, determinación de AFP y serología de hepatitis. Se efectuó al menos una prueba radiológica (ecografía, tomografía axial computarizada[TC] o resonancia nuclear magnética[RNM]). Se realizó biopsia con aguja gruesa (BAG) preoperatoria a la lesión hepática cuando las pruebas de imagen no fueron concluyentes para CHC.

El diagnóstico definitivo de CHC se realizó mediante la confirmación histológica, por BAG ecodirigida dentro del proceso diagnóstico y/o por la pieza quirúrgica tras su resección.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía con intención curativa. La definición del tipo de hepatectomía se realizó mediante la clasificación de Brisbane<sup>9</sup>. Se recogieron las complicaciones posoperatorias de los primeros 90 días posoperatorios y se clasificaron según la clasificación de Clavien-Dindo calculándose posteriormente el *Comprehensive Complication Index* (CCI).

El seguimiento se realizó cada 3 meses los dos primeros años y luego cada 6 meses e incluyó analítica con AFP y ecografía o tomografía de abdomen. El período de seguimiento fue hasta el *exitus* o hasta la última revisión clínica, con fecha límite 31 de marzo de 2017.

Se realizaron un análisis descriptivo y curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

## Resultados

Incluimos 19 pacientes con AP definitiva de CHC en hígado no cirrótico y ausencia de antecedentes de cirrosis hepática o hepatopatía crónica intervenidos en las dos Unidades HPB citadas, en el período enero 2007- enero 2016. En el mismo período se intervinieron un total de 82 pacientes con CHC. Por lo tanto, el subgrupo de estudio representa el 23% del total de CHC operados.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La distribución por sexo fue de 13 varones y 6 mujeres. La edad media fue 65 años  $\pm$  14 años; rango 35-80 años. Solo cuatro pacientes eran menores de 50 años (tres mujeres y un hombre). Los antecedentes médicos fueron: diabetes mellitus tipo II (5), exenolismo (2), glucogenosis tipo I (1) adenoma hepático (1) y síndrome de Allagille (1), sin antecedentes de interés (9).

La presentación clínica más frecuente fue dolor abdominal localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, que se observó en el 100% de los pacientes y fue la razón de solicitar una prueba de imagen abdominal. El 60% de los pacientes presentaban un perfil hepático normal y el 40%, elevación solo de la AST y ALT. Solamente se detectó elevación de AFP sérica ( $> 20$  ng/mL) en el 16% de los pacientes.

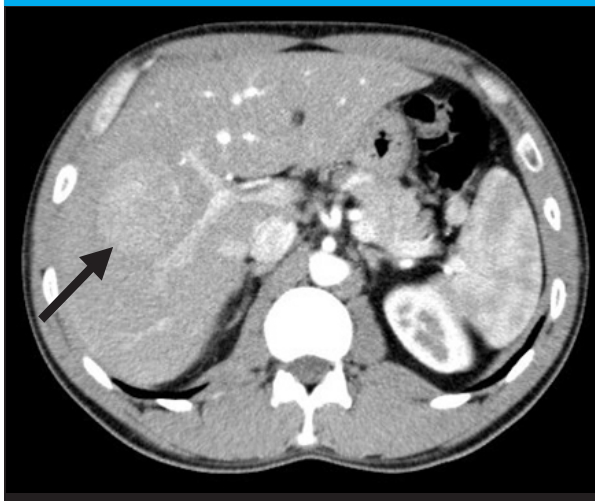
En 11 pacientes (61%), la prueba de imagen (ecografía abdominal, TC o RNM) (Fig. 1) eran concluyentes para CHC. Las características principales de la le-

■ TABLA 1

Características de nuestra serie de pacientes con hepatocarcinoma en hígado sano

Edad (años)/ Sexo	FR	Clínica	Imagen diag- nóstica	T	Cirugía	Estancia (días)	Recidiva	Superviven- cia (Años)
60/M	NO	DA	NO	T2	Seccionectomía lateral izquierda	5	NO	4,33
35/M	NO	DA	NO	T1	Hepatectomía derecha	6	NO	1,58
78/M	DM	DA	NO	T1	Hepatectomía izquierda + seg. VIII	12	NO	6,00
81/M	NO	DA	TC	T3a	Segmentectomía Ivb - V	8	NO	13,92
80/M	DM	DA	NO	T3a	Segmentectomía II - III	15	SÍ	0,75
71/M	NO	DA	RNM	T3a	Segmentectomía II - III - VI	8	SÍ	6,67
50/F	GGL-I	DA	ECO-TC-RNM	T3a	Hepatectomía izquierda	14	NO	12,67
79/M	DM	DA	NO	T3a	Segmentectomía V - VI	12	SÍ	0,25
74/M	NO	DA	ECO-RNM	T3a	Hepatectomía derecha	7	NO	11,08
66/M	Ex OH	DA	TC	T3a	Hepatectomía izquierda + resección diafragma + pericardio	1	NO	0,08
55/F	NO	DA	ECO-TC-RNM	T3a	Hepatectomía derecha	12	SÍ	1,75
42/F	SD AG	DA	TC-RNM	T3a	Hepatectomía derecha	19	SÍ	0,33
76/M	DM	DA	TC	T3a	Segmentectomía V - VI	8	NO	11,75
60/F	DM	DA	TC	T3a	Segmentectomía II - III + gastrectomía subtotal	10	NO	6,67
45/F	AH	DA	NO	T3a	Hepatectomía derecha	8	NO	5,92
79/F	NO	DA	NO	T3a	Hepatectomía izquierda	7	NO	4,33
68/M	Ex OH	DA	TC-RNM	T3a	Segmentectomía VI - VII	9	SÍ	0,67
55/M	NO	DA	TC	T3a	Hepatectomía derecha	13	NO	4,92
74/M	NO	DA	NO	T1	Hepatectomía derecha	6	NO	3,17

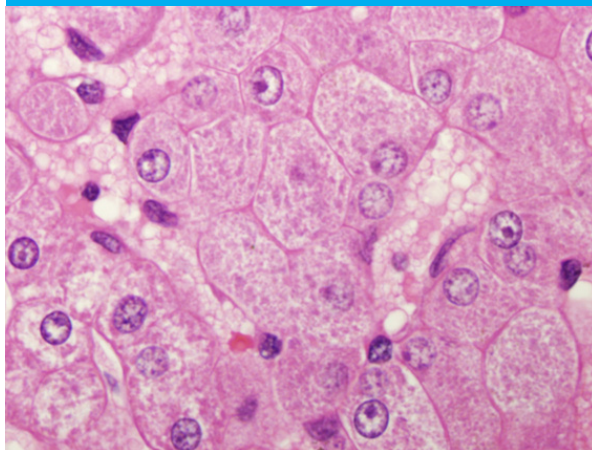
■ FIGURA 1



Tomografía axial computarizada en la que se observa lesión ocupante en segmento V (flecha)

sión fueron nódulo único de gran tamaño hipervasculares (diámetro medio de 110,6 mm [38-210]). Todos eran únicos, 17 > 5 cm, de los cuales 11 eran > 10 cm y solo 2 < 5 cm.

■ FIGURA 2



Hematoxilina eosina (aumento 40x=gran aumento): trabéculas de hepatocitos con atipia citológica que tienen 4 células de espesor; en comparación con hepatocitos normales, ligeramente reactivos, en trabéculas de 1 célula de espesor

Las imágenes de los otros ocho pacientes restantes no eran totalmente concluyentes, por lo que se realizó una segunda prueba de imagen y BAG, que confirmaron CHC en seis pacientes (Fig. 2), una informada como

neoplasia de tipo epitelial y otra como neoplasia hepatocelular bien diferenciada; a todos se les realizó cirugía. Efectuamos ocho segmentectomías, siete hepatectomías derechas, tres hepatectomías izquierdas y una hepatectomía izquierda + segmentectomía VIII. La anatomopatológica de la resección quirúrgica fue de CHC en todos y siempre R0 con márgenes libres de enfermedad.

Registramos un total de 7 complicaciones: dos Clavien I, dos Clavien II, dos Clavien IVa y un exitus en el posoperatorio inmediato por causa cardíaca. La estancia media fue de 9,7 días (rango 6-19 días).

La mediana de supervivencia es de 11,7 años; el 50% de los pacientes viven hasta los 11,7 años. La proporción de quienes siguen vivos al año es de 73,7%, a los 3 años es de 68% y a los 5 años es de 62,3%. La supervivencia libre de enfermedad, al año, fue del 72%, y a los 3 y 5 el 66,2% permanecieron libres de recaídas.

La recidiva se presentó en 6 pacientes: dos fueron tratadas con quimioembolización arterial (TACE), una con radiofrecuencia y dos con sorafenib por recidivas multifocales. El seguimiento fue de 5,10 años en promedio (rango de 4 meses a 14 años).

## Discusión

La incidencia de CHC en el HNC se estima en alrededor del 15-20%<sup>4,2</sup>, aunque la incidencia real es incierta ya que este término se emplea tanto para el hígado sano como para el que presenta hepatopatía crónica, y al incluirse en las mismas series se complica la interpretación de los datos<sup>4</sup>. Si restringimos la entidad a hígados sanos, el porcentaje baja a 10-12%<sup>2</sup>. En el estudio de Varela y col., realizado en 62 centros de España, el porcentaje de CHC sobre HNC fue del 11%<sup>10,6</sup>.

Los pacientes con CHC en el HNC presentan una edad media 10 años inferior a la de los cirróticos<sup>4,2</sup>. En nuestra serie, la edad media fue de 65 años, con un rango entre 35 y 80 años. Se ha descrito una distribución bimodal, que alcanzó picos en la 2ª y 7ª década de la vida; sin embargo, el primer pico suele corresponderse con la variante fibromamelar<sup>1</sup>.

El CHC se diagnostica mayoritariamente en varones, aunque menos marcado que sobre el hígado cirrótico (75% hombres en HNC versus 85% en cirrosis). Pero la proporción de sexos se iguala en los pacientes menores de 50 años<sup>4,1,2</sup>. En nuestra serie predominaron los varones (68,42%) pero, entre los menores de 50 años, las mujeres (3:1).

Entre los antecedentes de los pacientes de nuestra serie podemos identificar la diabetes mellitus que, junto con la obesidad, se asocia a la esteatohepatitis no alcohólica vinculada a mayor incidencia de CHC<sup>2,8,11</sup>. Otro trastorno del metabolismo de la glucosa que puede estar implicado en la carcinogénesis es la glucogenosis tipo I<sup>2</sup>. El consumo de alcohol, que no es reconocido como carcinógeno por sí mismo, lo es solo

en el caso del desarrollo de cirrosis<sup>2</sup>. En el contexto de enfermedades hereditarias raras, aparecen el síndrome de Alagille, que puede desarrollar CHC no cirrótico<sup>2</sup>, y el adenoma hepático, cuya transformación maligna es poco frecuente (menos del 8%) y parece estar relacionado con una mutación de beta-catenina<sup>12</sup>. Un paciente presentaba antecedente de adenoma hepático; sin embargo, este no fue una transformación sino la aparición de una lesión distinta compatible con CHC.

En ausencia de cirrosis, el diagnóstico es tardío debido a que estos pacientes no forman parte de cribados ecográficos de los pacientes con cirrosis. La presencia de síntomas, la alteración del perfil hepático y la realización de pruebas de imagen suelen ser las que nos llevan al diagnóstico. Por ello, el tamaño medio del CHC en el HNC es mayor que el que se observa en un hígado cirrótico (más del 40% superan los 10 cm<sup>4,1,5</sup>).

La presentación clínica en el 70-80% de los casos es dolor abdominal asociado a pérdida de peso<sup>4,2</sup>. La rotura tumoral con hemoperitoneo se presenta en menos del 5% (más común que en el CHC asociado a cirrosis)<sup>1,2</sup>. La forma asintomática va aumentando debido a la creciente realización de estudios de imagen o a alteraciones analíticas, por lo que resulta un hallazgo incidental<sup>2</sup>.

El perfil hepático puede mostrar anomalías, pero la funcionalidad es siempre mejor que la observada en pacientes cirróticos<sup>4</sup>; nosotros solo evidenciamos alteraciones en la AST y ALT en el 40%. Hasta un 60% de los pacientes presentan una alfafetoproteína normal<sup>4</sup>, muy inferior (16%) en nuestra serie. Este fenómeno refleja probablemente el papel de la cirrosis como promotor de una moderada elevación de AFP<sup>1</sup>.

Entre las pruebas de imagen, la TC con contraste muestra un gran tumor heterogéneo con componentes necróticos y hemorrágicos, hipervascular en la fase arterial<sup>2</sup>. La resonancia magnética proporciona información adicional después de la inyección de gadolinio en la fase arterial: la lesión se vuelve hiperintensa, en la fase portal es isointensa con respecto al parénquima adyacente y, en la fase tardía, se convierte en hipointensa<sup>2</sup>. Una cápsula bien delineada durante la fase portal apoya el diagnóstico de CHC<sup>4,13</sup>.

Sin embargo, no todos son tan característicos y, en algunos casos, el diagnóstico resulta más difícil; se incluyen en el diagnóstico diferencial la hiperplasia nodular focal, el adenoma y las metástasis endocrinas, por lo que se recurre a la biopsia más a menudo y esta no es siempre exitosa<sup>2,14</sup>. Descartar la cirrosis a veces requiere biopsia del hígado no implicado<sup>2</sup>. En el último Consenso español (2016), con evidencia 2D, se recomienda (2A) que, en el caso de pacientes sin cirrosis establecida, la aplicación de los criterios de imagen en hígado cirrótico no es válida y se requiere la realización de una punción para obtener el diagnóstico<sup>7</sup>.

En el CHC en HNC, el tratamiento de elección es la cirugía<sup>1,2,4,7</sup>. Las ventajas de un HNC es que permite realizar hepatectomías mayores y más extensas; por



lo tanto, la tasa de reseccabilidad es superior, además con bajos índices de insuficiencia hepática posoperatoria<sup>1,4,5</sup>, así como la repetición de la resección en caso de recidiva<sup>1,4,5</sup>, lo que supone un incremento de la supervivencia<sup>2</sup>. La mortalidad perioperatoria (0-6%) y la morbilidad (8-40%) son bajas<sup>1,5</sup>. La mayoría de los tumores están fuera de los criterios de Milan en el momento del diagnóstico, y aquellos que cumplan estos criterios son reseccables por lo que el trasplante no está aceptado<sup>1,7</sup>.

La necesidad de embolización venosa portal es infrecuente, pero puede realizarse para obtener hipertrofia hepática si el porcentaje de hígado remanente se estima en menos del 25%<sup>2</sup>. Cuando el tamaño del hígado residual es el factor limitante, es deseable tener evidencia de biopsia de parénquima hepático normal ya que, en caso de esteatosis, fibrosis temprana u otra anomalía del parénquima, es razonable requerir al menos un 30-35% de volumen del hígado residual y, por lo tanto, recurrir a la embolización preoperatoria de la vena porta<sup>2</sup>.

La supervivencia global a los cinco años varía entre 53 y 70%<sup>1,2,4</sup>. Los factores pronósticos en el CHC en HNC son el tamaño tumoral y la invasión vascular, la capacidad para lograr la resección R0, la transfusión intraoperatoria de sangre y el manejo en unidades de referencia<sup>2,4</sup>. Hasta un 50% de los pacientes tiene recidiva en el seguimiento; en el 80% durante los 3 primeros años, aunque las recidivas tardías pueden surgir incluso 10 años después de la cirugía<sup>1,8</sup>. Estos resultados indican

la necesidad de un protocolo de vigilancia a largo plazo con el tratamiento adecuado de las recurrencias<sup>1,2</sup>. No hay terapia adyuvante recomendada para después de la resección porque ninguna ha demostrado ser eficaz<sup>2</sup>.

## Conclusiones

EL CHC en HNC se presenta en edades más tempranas que sobre un hígado cirrótico. Predomina en varones mayores de 50 años; en pacientes menores de 50 años esto podría no cumplirse; en nuestra serie, aunque solo fueron tres los pacientes menores de 50 años, predominaron las mujeres. Suele diagnosticarse con mayor tamaño ya que los pacientes no forman parte del cribado ecográfico efectuado a enfermos con cirrosis hepática y hepatopatía crónica. Registramos un diámetro medio de 11 cm. El gran tamaño puede ser la causa de que todos los pacientes presenten dolor abdominal en el momento del diagnóstico. En el tratamiento, la cirugía desempeña un papel importante ya que es curativa, con morbimortalidad perioperatoria baja. Además, todos los pacientes presentaron una función hepática normal, lo que refleja un parénquima sano que ofrece la posibilidad plantear nuevamente la cirugía en caso de recidiva, así como tener un bajo índice de insuficiencia hepática posoperatoria. La mayoría de las veces las pruebas de imágenes son diagnósticas.

## ENGLISH VERSION

### Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer<sup>1</sup> and is the third cause of cancer related deaths<sup>1-3</sup>. Eighty-percent of the HCC are associated with cirrhotic livers<sup>4,5</sup>.

The main cause of HCC worldwide and in areas with the greatest incidence (Southeast Asia and sub-Saharan Africa) is chronic infection with hepatitis B virus (HBV). Chronic hepatitis C virus (HCV) infection and alcohol abuse are the leading causes of HCC in the western countries<sup>6,7</sup>.

Between 10 and 49% of HCC develop in healthy or non-cirrhotic livers (NCL)<sup>4</sup>; yet, the actual incidence of non-cirrhotic HCC is uncertain because this term is used for both NCL and those with liver disease<sup>4</sup>.

The normal quality of the non-tumoral liver parenchyma makes this type of HCC a very different entity in terms of epidemiology, clinical management and outcome<sup>2,8</sup>.

Hepatocellular carcinoma in the NCL is usually diagnosed at a more advanced stage and the diagnosis is generally made when symptoms develop due to tumor growth. Yet, curative treatment is feasible. Surgical

resection is the treatment of choice, as the absence of cirrhosis allows major resections with low morbidity and mortality<sup>6</sup>.

The aim of this study is to analyze the characteristics of a series of patients with HCC in NCL without chronic liver disease undergoing surgery in two centers, evaluating the diagnostic issues, surgical differences and oncologic results of this type of lesions.

### Material and methods

We conducted a retrospective review of the medical records of patients with diagnosis of HCC in NCL with absence of history of liver cirrhosis or chronic liver disease undergoing surgery in two hepato-pancreato-biliary (HPB) units with no liver transplantation facilities between January 2007 and January 2016.

Patients' characteristics, type of complementary tests, treatment, morbidity and follow-up were recorded in a specific database. The following variables were considered: age, sex, liver panel, alpha-fetoprotein (AFP) level, viral serology, imaging tests, type of

surgery, histological examination, morbidity, mortality, length of hospital stay, follow-up and recurrence.

The absence of chronic liver disease or liver cirrhosis was confirmed by the personal history, negative serology for viral hepatitis and subsequent histological examination of the healthy liver.

Blood tests with liver panel, AFP level and serology for hepatitis were performed in all the patients, who also underwent at least one imaging test as ultrasound, computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI). Preoperative core-needle biopsy (CNB) of the liver lesion was performed when imaging tests were inconclusive for HCC.

The definite diagnosis of HCC was confirmed by histological examination of the ultrasound-guided CNB during the diagnostic process or surgical specimen.

All the patients underwent intended curative surgery. The Brisbane classification<sup>9</sup> was used to define the type of liver resection. The complications occurring within the first 90 days after surgery were recorded and were categorized using the Clavien-Dindo classification. The Comprehensive Complication Index (CCI) was then calculated.

Follow-up was performed every three months for the first two years and then every six months with blood tests with AFP levels, and abdominal ultrasound or computed tomography scan. The follow-up period was until death or the last medical visit not later than March 31, 2017.

A descriptive analysis with construction of Kaplan-Meier survival curves was performed.

## Results

A total of 19 patients undergoing surgery in two HPB units between January 2007 and January 2016 were included. These patients had a definite diagnosis of HCC in NCL confirmed by histopathology examination and absence of history of liver cirrhosis or chronic liver disease. Over the same period, 82 patients with HCC were operated on. Thus, the subgroup of patients analyzed represents 23% of all the HCC patients undergoing surgery.

Patients' characteristics are displayed in Table 1. The population was made up of 13 men and 6 women. Mean age was  $65 \pm 14$  years (range 35-80). Only four patients were < 50 years (three women and one man). Five patients had a history of type 2 diabetes mellitus, one patient had glycogen storage disease type I, one presented hepatocellular adenoma, another patient had Alagille syndrome, two patients had a past history of alcohol abuse and nine patients had no relevant medical history.

All the patients presented abdominal pain in the epigastric region and right hypochondrium, which was the reason for ordering an abdominal imaging test. Liver panel was normal in 60% of the patients and AST

and ALT were elevated in 40%. High levels of AFP (> 20 ng/mL) were detected in only 16% of the patients.

In 11 patients (61%) the diagnosis of HCC was made by an imaging test (abdominal ultrasound, CT scan or MRI) (Fig. 1). The main characteristic of the lesion was a large hypervascular single nodule with a mean diameter of 110.6 mm (38-210). The diameter was > 5 cm in 17 cases (11 > 10 cm) and only two lesions were < 5 cm.

In the remaining eight patients in whom imaging tests were not conclusive, a second test and CNB were performed, confirming the diagnosis of HCC in six patients (Fig. 2), while one patient presented an epithelial-type tumor in and another had a well-differentiated hepatocellular neoplasm. All the patients underwent surgery.

The surgical procedures included eight segmentectomies, seven right liver resections, three left liver resections and one left liver resection + segment VIII liver resection. The pathological examination of the surgical specimen reported HCC in all the cases; all the procedures were R0 resections with negative surgical margins.

Seven complications of the Clavien-Dindo classification were recorded: two grade I, two grade II, two grade IVa and one cardiovascular death in the immediate postoperative period. Mean hospital length of stay was 9.7 days (range 6-19 days).

Median survival was 11.7 years in 50% of the patients. Survival rate was 73.7% at one year, 68% at three years and 62.3% at five years. Disease-free survival was 72% at one year and 66.2% at three and five years.

Six patients presented recurrences and were treated with transarterial chemoembolization (TACE) (n = 2), radiofrequency ablation (n = 1) and sorafenib (n = 2) due to multifocal recurrences. Mean follow-up was 5.10 years (range 4 months -14 years).

## Discussion

The incidence of HCC in NCL is about 15-20%<sup>4,2</sup>, although the actual incidence is uncertain, as this term is used in healthy livers and in those with chronic liver disease, and their inclusion in the same series hinders the interpretation of the data<sup>4</sup>. When only healthy livers are considered, the incidence decreases to 10-12%<sup>2</sup>. In the study by Varela et al. performed in 62 centers in Spain, the incidence of HCC in NCL was 11%<sup>10,6</sup>.

Compared to patients with cirrhosis, patients with HCC in NCL are 10 years younger<sup>4,2</sup>. In our series, mean age was 65 years (range 35-80). A bimodal distribution has been described, peaking at the 2nd and 7th decades. However, the first peak corresponds to fibrolamellar hepatocellular carcinomas<sup>1</sup>.

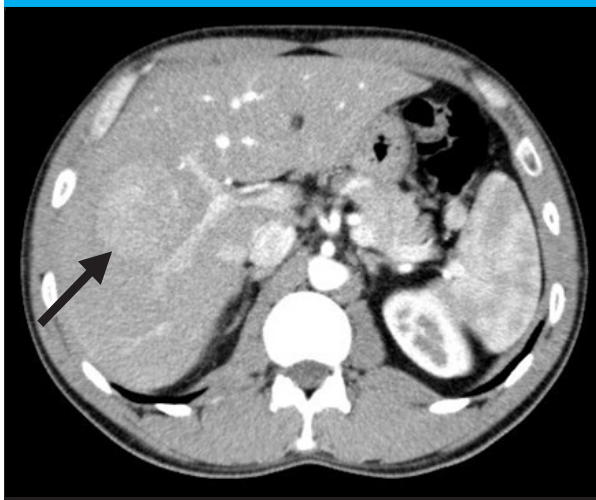
Hepatocellular carcinoma in NCL is more prevalent in men, but to a less extent than in cirrhotic liver

■ TABLE 1

Characteristics of our patients with hepatocellular carcinoma in a healthy liver

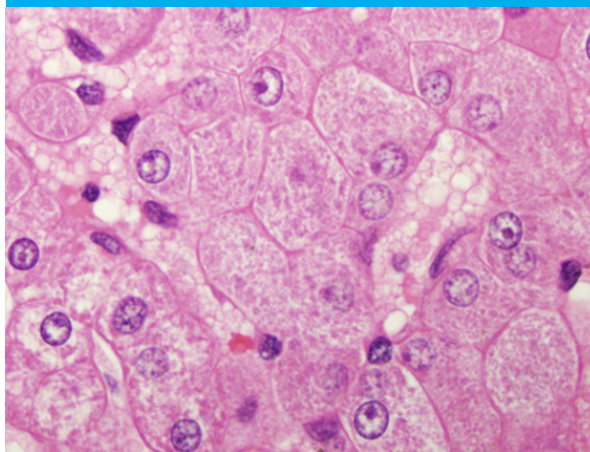
Age (years)/Sex	RF	Symptoms	Diagnostic imaging test	T	Surgery	Length of stay (days)	Recurrence	Survival (years)
60/M	NO	AP	NO	T2	Left lateral hepatic sectionectomy	5	NO	4.33
35/M	NO	AP	NO	T1	Right liver resection	6	NO	1.58
78/M	DM	AP	NO	T1	Left liver resection + segment VIII liver resection	12	NO	6.00
81/M	NO	AP	CT	T3a	Segment Ivb - V liver resection	8	NO	13.92
80/M	DM	AP	NO	T3a	Segment II - III liver resection	15	YES	0.75
71/M	NO	AP	RNM	T3a	Segment II - III - VI liver resection	8	YES	6.67
50/F	GSD I	AP	US-CT-MRI	T3a	Left liver resection	14	NO	12.67
79/M	DM	AP	NO	T3a	Segment V - VI liver resection	12	YES	0.25
74/M	NO	AP	US-MRI	T3a	Right liver resection	7	NO	11.08
66/M	PHAA	AP	CT	T3a	Left liver resection + diaphragm resection + pericardium	1	NO	0.08
55/F	NO	AP	US-CT-MRI	T3a	Right liver resection	12	YES	1.75
42/F	SD AG	AP	CT-MRI	T3a	Right liver resection	19	YES	0.33
76/M	DM	AP	CT	T3a	Segment V - VI liver resection	8	NO	11.75
60/F	DM	AP	CT	T3a	Segment II - III liver resection + subtotal gastrectomy	10	NO	6.67
45/F	AH	AP	NO	T3a	Right liver resection	8	NO	5.92
79/F	NO	AP	NO	T3a	Left liver resection	7	NO	4.33
68/M	PHAA	AP	CT-MRI	T3a	Segment VI - VII liver resection	9	YES	0.67
55/M	NO	AP	CT	T3a	Right liver resection	13	NO	4.92
74/M	NO	AP	NO	T1	Right liver resection	6	NO	3.17

■ FIGURE 1



Computed tomography scan. Space occupying lesion (EOL) in segment V (arrow)

■ FIGURE 2



Hematoxylin eosin (magnification 40x = high power magnification): trabecular pattern of hepatocytes with cytologic atypia &gt; 4 cells thick compared to normal reactive hepatocytes arranged in trabeculae 1 cell thick.

(75% versus 85%, respectively). The proportion of men and women is balanced in patients < 50 years<sup>4,1,2</sup>. In our series, 68.42% were men, but in < 50 years we found female preponderance (3:1).

Diabetes mellitus and obesity were common in our patients, two conditions that are common in non-alcoholic fatty liver disease associated to greater incidence of HCC<sup>2,8,11</sup>. Glycogen storage disease type I can also be associated to HCC<sup>2</sup>. Alcohol intake is considered a risk factor for cancer only in patients who develop cirrhosis<sup>2</sup>. Alagille syndrome, a rare inherited disease, can cause non-cirrhotic HCC<sup>2</sup>, while malignant transformation of hepatocellular adenoma is uncommon (<8%) and seems to be related to mutations of the  $\beta$ -catenin gene<sup>12</sup>. One patient had a history of hepatocellular adenoma; yet, the HCC was not due to malignant transformation and developed as a different lesion.

In the absence of cirrhosis, the diagnosis is delayed because these patients are not screened with ultrasound as those with cirrhosis. The diagnosis is made by the presence of symptoms, abnormal liver panel and imaging tests. For this reason, mean size of HCC in NCL is greater than the one occurring in a cirrhotic liver (> 10 cm in more than 40%<sup>4,1,5</sup>).

In 70-80% of the cases, patients present with abdominal pain associated with weight loss<sup>4,2</sup>. Hemoperitoneum due to spontaneous rupture of the tumor is rare, < 5%, and is more common in HCC in cirrhotic liver<sup>1,2</sup>. Asymptomatic HCC in NCL is diagnosed with increasing frequency as it is either discovered incidentally by imaging tests because of abnormal laboratory findings<sup>2</sup>.

The liver panel may be abnormal, but liver function is always better than that observed in cirrhotic patients<sup>4</sup>. We only found abnormalities in AST and ALT in 40% of our cases. Despite up to 60% of the patients present normal AFP levels<sup>4</sup>, we found lower values in our series (16%). This phenomenon probably reflects the role of cirrhosis in promoting a moderate elevation of AFP<sup>1</sup>.

In contrast-enhanced CT, HCC in NCL appears as a large heterogeneous tumor with foci of hemorrhage and necrotic areas and hypervascularization in the arterial phase<sup>2</sup>. Magnetic resonance imaging provides additional information after gadolinium injection: the lesion becomes hyperintense in the arterial phase, isointense to the adjacent liver parenchyma in the portal phase, and hypointense in the late phase<sup>2</sup>. A defined tumor capsule during the portal phase supports the diagnosis of HCC<sup>4,13</sup>.

However, not all HCC have these features, and the diagnosis may be more difficult. The differentiation between HCC and focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma and metastatic endocrine tumors often requires CNB which is often inconclusive<sup>2,14</sup>. Samples of

non-tumoral areas of the liver should be taken to rule out cirrhosis<sup>2</sup>. The 2016 Spanish consensus document recommends not to follow the diagnostic criteria used for cirrhotic patients in case of non-cirrhotic liver and to perform CNB (level of evidence 2D, recommendation 2A)<sup>7</sup>.

Surgery is the treatment of choice of HCC in NCL<sup>1,2,4,7</sup>. A NCL allows larger and more extensive liver resections with higher resectability, lower rates of postoperative liver failure<sup>1,4,5</sup>, possibility of repeat resection in case of recurrence<sup>1,4,5</sup>, and higher survival<sup>2</sup>. Perioperative mortality and morbidity are low (0-6% and 8-40%, respectively)<sup>1,5</sup>. Most tumors are outside the Milano criteria at the time of diagnosis, and those fulfilling these criteria are resectable; therefore, liver transplantation is not accepted<sup>1,7</sup>.

The need for portal vein embolization is uncommon but may be indicated to induce liver hypertrophy when the remnant liver accounts for less than 25%<sup>2</sup>. When the size of the remnant liver is the limiting factor, the presence of normal hepatic parenchyma documented by biopsy is necessary, since in case of fatty liver, early fibrosis or other parenchymal abnormality, it is reasonable to require a remnant liver volume of at least 30-35% to perform preoperative portal vein embolization<sup>2</sup>.

Overall survival at 5 years is between 53 and 70%<sup>1,2,4</sup>. The prognostic factors for HCC in NCL are tumor size and vascular invasion, the feasibility of R0 resection, intraoperative blood transfusion and management in reference units<sup>2,4</sup>. Recurrence occurs in 50% of the patients, 80% within the first three years. Late recurrence may occur even 10 years after surgery<sup>1,8</sup>. These results show the need for a surveillance protocol at the long-term with adequate treatment of recurrences<sup>1,2</sup>. Adjuvant therapy is not recommended due to lack of efficacy<sup>2</sup>.

## Conclusions

Hepatocellular carcinoma in NCL occurs in younger patients compared to those with cirrhosis and is more prevalent in men > 50 years, but in < 50 years (three patients in our series) we found female preponderance. At the moment of the diagnosis, tumors are large because these patients are not screened with ultrasound as those with cirrhosis or chronic liver disease. The mean diameter in our series was 11 cm. All the patients present with abdominal pain at the moment of the diagnosis, probably due to large tumor size. Surgery is curative with low morbidity and mortality. Liver function was normal in all the cases, reflecting healthy parenchyma with the possibility of surgery in case of recurrence and low rate of postoperative liver failure. The diagnosis is made by imaging tests in most cases.



## Referencias bibliográficas | References

1. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Dig Liv Dis.* 2010; 42:341-7.
2. Alkofer B, Lepenneb V, Chichea L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *J ViscSurg.* 2011; 148: 3-11.
3. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease patients without cirrosis. *Hepatol Int.* 2015. DOI 10.1007/s12072-015-9679-0.
4. Ramia JM, Villara J, Muffaka K y col. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Cir Esp.* 2006; 80(2):111-3.
5. Zhou Y, Lei X, Wu L, et al. **Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review.** *Surg Oncol.* 2014; 23(4):236-42.
6. Núñez O, Matilla A, Merino B y col. Estudio descriptivo de la experiencia sobre carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(5):322-8.
7. Fornera A, Reiga M, Varelac M y col. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2016; 146(11):511.
8. Ardiles V, Sánchez R, Mazza O y col. Factores pronósticos del hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico tras su resección: presentación de 51 casos. *Cir Esp.* 2010; 87(3):148-54.
9. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005; 12(5):351-5.
10. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A y col. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc).* 2010; 134:569-76.
11. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg.* 2013; 100(1):113-21.
12. Kim DH, Kim SU, Nam DH, et al. A case of hepatocellular carcinoma within hepatocellular adenoma in a non-cirrhotic male. *Korean J Intern Med.* 2009; 24(2):147-52.
13. Lafitte M, Laurent V, Soyer P, et al. MDCT features of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver. *Diagn Interv Imaging.* 2016; 97(3):355-60.
14. Fischer M, Raptis D, Donati O, et al. **MR imaging features for improved diagnosis of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Multi-center evaluation.** *Eur J Radiol.* 2015; 1879-87.