

# HEPATOCARCINOMA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria más frecuente del hígado y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer, estando su incidencia aumentando en la mayoría de los países de nuestro entorno por la alta prevalencia de la hepatitis C. Aparece fundamentalmente sobre hígados cirróticos siendo en la actualidad la causa más frecuente de muerte en esta población. En los últimos años, ha ido adquiriendo una cada vez mayor relevancia clínica al tiempo que se han ido desarrollando nuevas y más eficaces técnicas para el diagnóstico precoz así como para su tratamiento en sus diferentes estadios. A pesar de ello hoy día, sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de terapias potencialmente curativas, como la resección, el trasplante o la ablación local.

El abordaje diagnóstico-terapéutico de este tumor requiere de la participación de equipos multidisciplinares en los que debe existir una relación estrecha entre las distintas especialidades involucradas: hepatología y gastroenterología, radiología (incluida radiología intervencionista), cirugía, anatomía patológica y oncología médica.

En cuanto a las perspectivas futuras, se están obteniendo resultados esperanzadores en relación al conocimiento de la patogénesis molecular de este tumor que abre la puerta al

desarrollo de futuras terapias moleculares orientadas hacia la individualización del tratamiento.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma, diagnóstico, tratamiento.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary neoplasm of the liver and the third leading cause of cancer-related mortality, its incidence increasing in most countries around Spain by the high prevalence of hepatitis C. It occurs mainly in patients with cirrhotic livers and it is currently the most common cause of death in this group of people. It has gained clinical relevance in the past years while new and more effective techniques for its early diagnosis and treatment at different stages were being developed. However, today, only one third of patients with HCC are diagnosed at early stages of the disease, when they are still susceptible to potentially curative therapies such as resection, transplantation or local ablation.

The diagnostic-therapeutic approach to this tumor requires the participation of multidisciplinary teams in which there must be a close relationship between the different specialties involved: hepatology and gastroenterology, radiology (including interventional radiology), surgery, anatomic pathology and medical oncology.

As for future prospects, encouraging results are being obtained in relation to the knowledge of the molecular pathogenesis of this tumor, opening the door to the future development of molecular therapies targeted towards the individualization of the treatment.

### CORRESPONDENCIA

Miguel Jiménez Pérez

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya.

Avda. Carlos Haya s/n. 29010 Málaga.

Teléfono: 951291177

mjimenezp@medynet.com

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, diagnosis, treatment.

## Epidemiología

El CHC es actualmente la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer, además de ser la principal causa de muerte entre los pacientes con cirrosis hepática<sup>1, 2</sup>. Su incidencia está en relación con la prevalencia de los factores de riesgo asociados a su desarrollo. La incidencia es máxima en el Sudeste asiático y en África subsahariana donde se asocian sobre todo al virus de la hepatitis B, presentándose en torno a 15 casos por cada 100.000 habitantes y año. En el sur de Europa (incluida España) su incidencia es intermedia y se sitúa entre 5 a 10 casos cada 100.000 habitantes y año, y en el norte de Europa y América es alrededor de 5 casos/100.000 habitantes/año, estando en estas áreas relacionado principalmente con la infección por el virus de C y el alcoholismo<sup>3</sup>. El control de la hepatitis B debido a la vacunación universal está haciendo que descienda su incidencia en aquellos países donde este es el principal factor de riesgo<sup>4</sup>. Por el contrario, en España al igual que en los países industrializados su incidencia parece haber aumentado debido a la expansión de la infección por el virus de la hepatitis C<sup>5</sup>.

Por otro lado el riesgo de desarrollo de CHC se relaciona directamente con el grado de afectación hepática, siendo el riesgo anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis menor al 1% mientras que en la cirrosis establecida se eleva del 3 al 7% anual<sup>6</sup>. En este sentido cualquier patología que pueda dar lugar a una cirrosis hepática debe considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de un CHC. En los últimos años se ha demostrado la relación con el incremento de muertes de CHC con entidades como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la obesidad o la dislipemia<sup>7, 9</sup>. No debemos olvidar que aunque desaparezca el factor de riesgo que determinó la aparición de la cirrosis, por ejemplo al obtener una respuesta viral sostenida tras el tratamiento, el riesgo de desarrollar CHC persiste aunque disminuya<sup>10</sup>.

La medida más eficaz para la prevenir el CHC es la prevención primaria evitando los factores de riesgo. La vacunación contra la hepatitis B ha demostrado claramente su eficacia<sup>4</sup>. Si los factores de riesgo ya están establecidos se debe intentar evitar la progresión hacia la cirrosis tratándolos.

## Diagnóstico

El 80% de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico lo que va a condicionar claramente el pronóstico vital de estos pacientes y la aplicabilidad de los diferentes tratamientos<sup>11</sup>. Sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostica en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de recibir terapias potencialmente curativas como la resección, el trasplante o la ablación local. Por esto, es fundamental la realización de programas de cribado en la población de riesgo.

## Cribado del CHC

Hay un único estudio prospectivo y aleatorizado que ha demostrado que los programas de cribado basados en la realización de ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses aumenta la supervivencia<sup>12</sup>. La eficacia del programa de cribado se ha relacionado con la capacidad de la ecografía mientras que la determinación de la AFP no se ha demostrado eficaz. Diversos estudios y análisis de coste-eficacia han demostrado el beneficio del seguimiento mediante ecografía abdominal cada 6 meses<sup>13, 14</sup>. Este intervalo es el que se ha utilizado en el único ensayo clínico que ha demostrado el beneficio del cribado del CHC en sujetos cirróticos<sup>12</sup>. Aunque algunos autores recomiendan acortar los intervalos en los pacientes de alto riesgo, no hay estudios que demuestren que un mayor riesgo se asocia a una mayor velocidad de crecimiento. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que el acortar el intervalo de cribado con ecografía a tres meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del CHC con respecto a hacerlo cada 6 meses<sup>15</sup>.

La ecografía abdominal realizada por personal experto, hoy día se considera la técnica de cribado más adecuada. Aporta una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para el diagnóstico precoz del CHC. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado no se aconseja por el riesgo asociado a la irradiación así como por motivos de coste-eficacia y disponibilidad, al igual que ocurre con la resonancia magnética (RM)<sup>16</sup>.

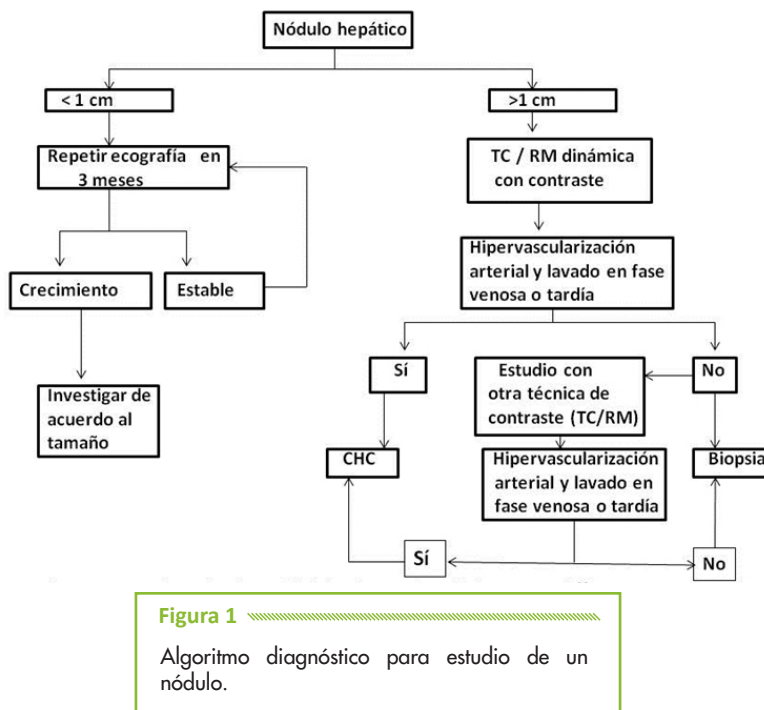
Por el contrario, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz ya que muestra una sensibilidad inferior al 25% para un punto de corte de 20 ng/ml<sup>17</sup>. Además puede ser normal en muchos casos de CHC y también pueden presentarse elevaciones transitorias en pacientes cirróticos sin CHC, como se ha demostrado en algunos estudios de explantes en que valores incluso por encima de 500 ng/ml no se asocian a CHC<sup>18</sup>. Por lo tanto, únicamente podemos considerar a la AFP como un marcador de enfermedad avanzada, donde sí que hay una correlación de sus valores con el estadio tumoral, pero se desaconseja su uso para el cribado.

Por último, los candidatos que debemos considerar para el cribado serían todos aquellos pacientes con cirrosis independientemente de su etiología, sin olvidar que en el caso de la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) en los que se haya conseguido una respuesta viral sostenida tras el tratamiento el riesgo de desarrollar CHC se mantiene por persistir la cirrosis<sup>10</sup>.

## Diagnóstico de CHC

En la actualidad el diagnóstico de CHC se realiza en base a hallazgos radiológicos o histológicos. Recientes estudios han demostrado que la AFP tiene una insuficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC<sup>19, 20</sup>, además que puede estar elevada en casos de colangiocarcinomas intrahepáticos o metástasis de origen gastrointestinal, por lo que ha dejado de recomendarse para el diagnóstico de CHC<sup>21</sup>.

El diagnóstico de CHC puede hacerse radiológicamente sin necesidad de biopsia si presenta un comportamiento típico en las técnicas de imagen dinámicas (TC o RM). La ecografía con



contraste ha dejado de recomendarse debido a la posibilidad de falsos positivos en pacientes con colangiocarcinoma<sup>21, 22</sup>. La vascularización predominantemente arterial que presenta el CHC a diferencia del parénquima hepático donde es mixta (arterial y venosa) hace que presente un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (washout) que se ha correlacionado con el diagnóstico anatomopatológico de explantes o piezas de resección quirúrgicas<sup>23</sup>.

El algoritmo actualmente recomendado para el diagnóstico de CHC se recoge en la **figura 1**. Para nódulos inferiores a un centímetro se recomienda seguimiento estrecho cada tres meses usando la técnica que primero documentó el nódulo. Para nódulos superiores a un centímetro se recomienda la realización de una TC o RM dinámica, si presenta un comportamiento vascular típico de CHC en cualquiera de esas técnicas, se confirmaría el diagnóstico y no se precisarían más pruebas. Si el comportamiento no es típico en alguna de esas pruebas sería necesario realizar una segunda prueba (TC o RM dinámica), y si presenta un comportamiento típico se confirmaría el diagnóstico, si por el contrario, persistiera un patrón atípico sería necesario la realización de una biopsia<sup>24</sup>.

Es importante tener presente que estos criterios diagnósticos de imagen son únicamente válidos para pacientes con cirrosis establecida o en aquellos con hepatitis B crónica sin cirrosis totalmente establecida en los que la probabilidad de CHC es alta. Para nódulos sobre hígados no cirróticos donde la probabilidad es baja no serían aplicables y sería necesario la realización de una biopsia para llegar a un diagnóstico concluyente<sup>24</sup>.

Sin embargo, debemos tener presente que una biopsia negativa no descarta necesariamente el diagnóstico de CHC, ya que su rendimiento diagnóstico especialmente en nódulos pequeños no es óptimo (sensibilidad aproximadamente del 70%),<sup>17</sup> debido en

muchas ocasiones a error de muestro y la dificultad de diferenciar entre nódulos displásicos y CHC incipientes con el escaso material histológico obtenido de la muestra. En estos casos se recomienda un seguimiento por técnicas de imagen cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente de tamaño o cambie su patrón radiológico. Si el nódulo aumenta de tamaño pero continua presentando un patrón atípico se recomienda una segunda biopsia<sup>24</sup>.

**Pronóstico**

Dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de función hepática va a determinar las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del propio CHC, es imprescindible para poder establecer una evaluación pronóstica, considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Actualmente el único sistema pronóstico que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado tanto en Europa como en EEUU y Asia, es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (**Figura 2**)<sup>25-29</sup>. Este sistema incluye las variables asociadas al estadio tumoral, función hepática, estatus físico y la presencia de síntomas relacionados con el cáncer y además establece el pronóstico de acuerdo con cuatro estadios que se vinculan a la posible indicación del tratamiento. El estadio inicial incluye pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A y B) con un único nódulo o hasta tres menores de tres centímetros. Estos pacientes pueden tratarse con intención curativa con resección, trasplante hepático o ablación percutánea consiguiendo supervivencias a los 5 años de entre 50-75%. Un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico serían aquellos con CHC muy incipientes, asintomáticos, con nódulos < 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación sobre cirrosis compensada (estadio 0), en estos la resección o la ablación percutánea permitiría alcanzar supervivencias a los cinco años próxima al 100%<sup>26, 30</sup>.

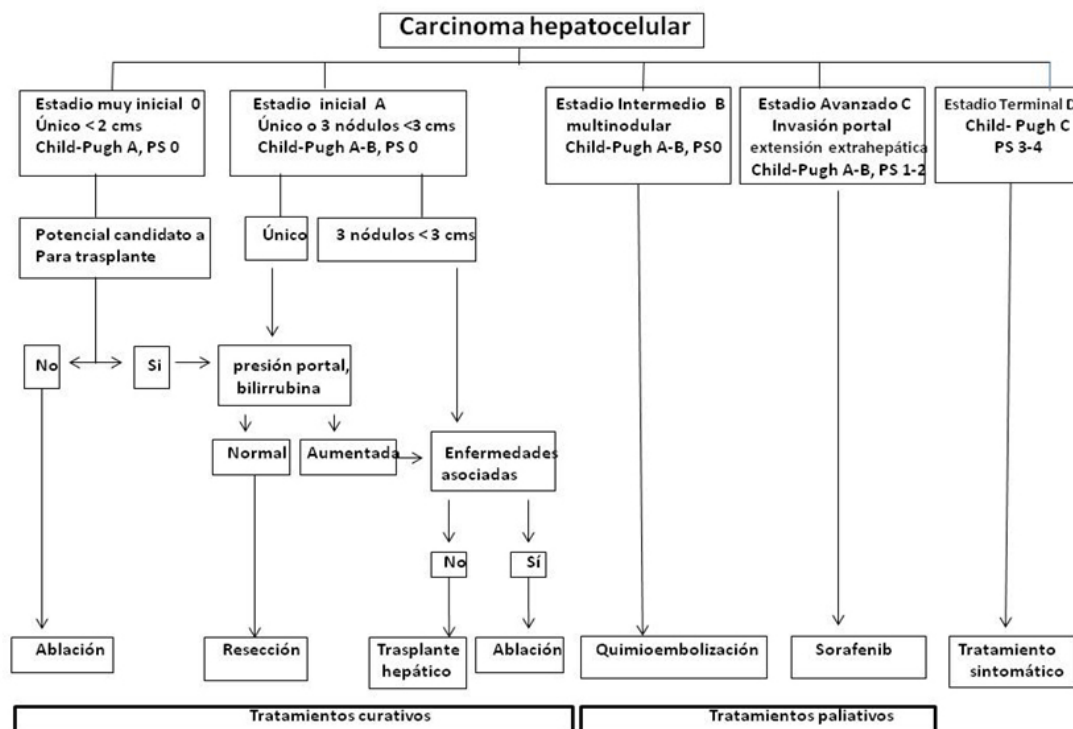


Figura 2 Sistema estadificación BCLC.

El estadio intermedio (estadio B) correspondería a pacientes con CHC multifocales o que exceden los criterios anteriores con una función hepática Child-Pugh A ó B y que no tienen síntomas ni invasión extrahepática, Estos pacientes son candidatos a quimioembolización y su supervivencia mediana esperada es de 20 meses. El estadio avanzado (estadio C) correspondería a pacientes con síntomas de cáncer, invasión extrahepática o invasión vascular pero que todavía conservan una buena función hepática (Child-Pugh A), en estos pacientes el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado beneficios en términos de supervivencia es el tratamiento con sorafenib, con una supervivencia mediana de unos 11 meses. Por último, los pacientes con afectación del estado general y función hepática muy alterada constituirían el estadio D o terminal y la supervivencia mediana es menor de 3 meses y únicamente serían candidatos a tratamiento sintomático.

## Tratamiento

Gracias a los programas de cribado, en la actualidad es más frecuente el diagnóstico precoz del CHC, cuando es posible aplicar tratamientos curativos.

### CHC EN ESTADIO INICIAL, BCLC 0 y A

#### Resección quirúrgica

Es el tratamiento de elección en los casos de lesiones tumorales únicas en hígados no cirróticos, ya que en estos casos es

posible la resección local preservando una buena función hepática. Sin embargo, esta situación sólo ocurre en el 5-10% de los casos<sup>31</sup>. La mayoría de los pacientes con CHC presenta una enfermedad hepática subyacente, generalmente en estadio cirrótico, lo que limita la opción de resecciones amplias, precisando una estricta valoración del riesgo de descompensación hepática postoperatoria. La clasificación de Child-Pugh puede ser insuficiente en la selección de candidatos a cirugía, siendo necesario descartar la presencia de hipertensión portal, con datos clínicos o con cateterismo de las venas suprahepáticas. Los pacientes cirróticos en estadio A de Child-Pugh, con tumores solitarios, bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal (recuento plaquetario > 100 x10<sup>9</sup>/L, gradiente de presiones inferior a 10 mmHg y ausencia de varices esofágicas o esplenomegalia) pueden ser candidatos a resección quirúrgica<sup>32</sup>, presentado bajo riesgo de fallo hepático postquirúrgico y una supervivencia de 70% a los cinco años<sup>33</sup>. Por el contrario, aquellos pacientes cirróticos con bilirrubina por encima de 1 mg/dl o con datos de hipertensión portal, presentan frecuentemente descompensación de la enfermedad tras la cirugía, con una supervivencia menor al 30% a los 5 años<sup>34</sup>. Desde el punto de vista oncológico, se recomienda realizar resecciones anatómicas con un margen de al menos un centímetro libre de enfermedad, ya que la diseminación vía venosa se inicia en la vecindad del tumor. Es importante disponer de ecografía intraoperatoria para detectar lesiones que hayan podido pasar desapercibidas. Aunque no existe un punto de corte del tamaño de la lesión que contraindique la resección, éste se relaciona con el riesgo de invasión microvascular y satelitosis, y por tanto, con el riesgo de recidiva<sup>35</sup>.

La recurrencia tras la resección es del 50% a los dos años y del 75 % a los cinco, en la mayoría de las series<sup>36</sup>. La recurrencia precoz constituye el 60-70% de las recidivas y se relaciona con diseminación intrahepática de la lesión primaria, debutando como una recidiva multifocal durante los dos primeros años y, generalmente, en relación a la existencia de invasión microvascular y satelitosis y tumores muy indiferenciados en el estudio anatomopatológico<sup>37</sup>. El 30 y 40% de recurrencia son tardías, a partir del 2º-3er año, y aparecen como lesiones de novo. Aunque se han estudiado diferentes líneas de tratamiento adyuvante como quimioembolización, lipiodolización, retinoides o interferón, ninguna ha demostrado eficacia en la prevención de la recurrencia. El tratamiento en caso de recidiva tumoral es el trasplante hepático, siempre que no exista multifocalidad y se cumplan los requisitos necesarios. Es el denominado "salvage transplantation" propuesto por Majno et al<sup>38</sup> y que obtiene resultados similares al trasplante realizado como primera opción. Sin embargo, implica el riesgo de recidiva que exceda criterios de trasplante. Por ello, los pacientes que tras la resección presenten factores de riesgo de recidiva deben incluirse en un programa de trasplante hepático<sup>39</sup>.

### Trasplante hepático

El trasplante hepático constituye la mejor opción terapéutica para los tumores hepáticos que cumplen los criterios de Milán, es decir, lesiones únicas  $\leq 5$ cm ó hasta tres lesiones  $\leq 3$ cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática<sup>40</sup>, ya que en estos casos la supervivencia es del 70% a los cuatro años con una tasa de recurrencia del 8-15%. Estos datos han sido validados por diferentes grupos, y son los criterios de selección de candidatos aceptados por la EASL, la AASLD, la UNOS/APTN y la SETH<sup>41</sup>. En los últimos años se ha planteado la posibilidad de expandir los criterios de inclusión en lista, ya que en algunas series, el estudio de los explantes demuestra que hasta el 20-30 % de los tumores que cumplen criterios radiológicos de Milán, están infraestadificados, sin que ello modifique significativamente el pronóstico. Al respecto se han publicado varios estudios con diferentes propuestas de criterios expandidos, tales como los criterios de San Francisco<sup>42</sup> o el "Up to seven"<sup>43</sup>. En la mayoría de ellos se concluye que la supervivencia se reduce a medida que el tamaño y número de las lesiones se alejan de los criterios de Milán, lo que unido a la escasez de donantes, desaconseja aplicar esta estrategia<sup>44</sup>. Sí se ha demostrado que los pacientes con tumores que exceden criterios de Milán, pero con respuesta a los tratamientos locales aplicados, y con enfermedad estable durante tres-seis meses, tienen una supervivencia similar tras el trasplante. Esta estrategia, denominada downstaging, asume que la infraestadificación y estabilización tumoral implica una menor agresividad, considerándose estos casos indicación de trasplante<sup>45</sup>.

El tiempo de espera entre la inclusión en lista y el trasplante, inevitable y variable entre los diferentes centros, implica riesgo de progresión de la enfermedad, incluso llegando a contraindicar la intervención en el 25% de los casos si el tiempo de espera supera los 12 meses<sup>32</sup>. Existen estrategias para intentar aumentar el número de donantes, como la aceptación de donantes subóptimos (edad avanzada, hígados esteatósicos), donantes dominó e incluso donantes vivos, opción válida pero de escasa aplicabilidad en la práctica clínica. A pesar de ello, el número de

pacientes en lista de espera excede ampliamente al de donantes. Por ello, es necesario aplicar adecuadas medidas de priorización en la lista de espera de trasplante. El sistema MELD predice la mortalidad a los 3 meses de pacientes con enfermedad hepática avanzada y es el sistema utilizado actualmente para la priorización de pacientes en lista activa de trasplante hepático. Sin embargo, no es útil para predecir el riesgo de progresión tumoral, por lo que a los pacientes con CHC se les asigna una puntuación MELD a su ingreso en lista según el tamaño y número de lesiones, con la finalidad de aportar la máxima equidad a las diferentes indicaciones de trasplante. De forma paralela a los sistemas de priorización en lista, se deben aplicar tratamientos durante el tiempo de espera para minimizar, en la medida de lo posible, el riesgo de progresión, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que esta medida aumente la supervivencia si la espera es menor de seis meses. Si el tiempo de espera es mayor, la radiofrecuencia y la quimioembolización transarterial disminuyen la tasa de exclusión de lista por progresión de enfermedad<sup>46</sup>.

Se ha propuesto utilizar inhibidores m-Tor como inmunosupresores de elección en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, sobre todo si se identifica invasión microvascular en el explante, por disminuir el riesgo de recidiva, pero son necesarios ensayos clínicos que confirmen esta hipótesis<sup>47</sup>.

### Técnicas de ablación

La ablación percutánea de la lesión tumoral es el tratamiento de elección en pacientes con hepatocarcinoma en estadio muy precoz, en pacientes con función hepática conservada. Además es una medida terapéutica útil en evitar la progresión tumoral durante la espera de trasplante hepático. La ablación puede realizarse mediante la inyección percutánea intratumoral de sustancias químicas (etanol, ácido acético), o mediante modificación de la temperatura (radiofrecuencia, microondas, crioterapia, laser). Las más evaluadas son la inyección percutánea de alcohol y la radiofrecuencia (RF) con similar eficacia en lesiones pequeñas, menores a 3 cm. La inyección percutánea de etanol consigue respuesta completa en el 80-100% de los casos de tumores menos a 3 cm<sup>48</sup>. Si el tumor es mayor, la difusión del etanol disminuye, perdiendo eficacia. En estos casos la radiofrecuencia constituye una técnica más eficaz, aunque presenta más efectos secundarios y es poco recomendable en lesiones subcapsulares, cercanas al hilio hepático, a vasos sanguíneos, a la vesícula o al corazón<sup>49</sup>. No está indicada en tumores mayores de 5 cm. La supervivencia tras ablación en pacientes con cirrosis en estadio A de Child-Pugh es del 50-75% a los cinco años, resultados comparables a los de la resección quirúrgica, con similares tasas de recurrencia<sup>30</sup>.

Por ello, en la actualidad, en paciente no candidatos a trasplante, con tumores menores o iguales a 2 cm, la ablación es el tratamiento de primera línea y la resección sólo se justifica si existe contraindicación para las técnicas ablativas. En pacientes candidatos potenciales a trasplante hepático, la resección quirúrgica continua siendo la primera opción, con la finalidad de analizar la pieza resecada identificando factores de riesgo de recidiva como son la invasión microvascular o de márgenes de resección. 19 estadios precoces en la pacientes no candidatos a trasplante. Ello supone una modificación del consenso previo<sup>24, 25</sup> respecto al tratamiento según el estadio BCLC, tal y como se recoge

en la **figura 2**, recomendándose la ablación en estadios precoces en los pacientes no candidatos potenciales a trasplante<sup>26</sup>.

## CHC EN ESTADIO INTERMEDIO, BCLC B

### Quimioembolización transarterial (TACE)

Técnica basada en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en inyección intraarterial de un agente quimioterápico, vehiculizado por un transportador y asociado a la oclusión del flujo arterial. Es la única técnica que ha demostrado en ensayos clínicos randomizados, aumentar la supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma en estadios intermedios<sup>50</sup>, aunque a diferencia de los tratamientos anteriores, su finalidad no es curativa. Los candidatos son pacientes con hepatocarcinoma BCLC B, que presentan una supervivencia media de 16 meses sin tratamiento y de 24 meses con TACE<sup>51</sup>.

La TACE presenta efectos secundarios, el más frecuente el síndrome postembolización, caracterizado por dolor abdominal, fiebre e íleo, que suele responder a tratamiento sintomático. Otros menos frecuentes son potencialmente más graves como el absceso hepático, la descompensación hepática, las complicaciones isquémicas locales e incluso la muerte, riesgo que aumenta en pacientes con mayor deterioro de la función hepática.

Está contraindicada en casos de trombosis portal o enfermedad hepática avanzada por riesgo de fallo hepático y en pacientes con coagulopatía severa o insuficiencia renal. No está establecida la superioridad de un agente quimioterápico sobre otro, aunque las esferas de alcohol polivinilo cargadas de adriamicina liberan lentamente la quimioterapia con menor paso a circulación sistémica y han demostrado una respuesta radiológica superior a la TACE convencional. Por ello, es la sustancia actualmente recomendada, aunque se necesiten ensayos clínicos aleatorizados que lo avalen. No existe una pauta predeterminada del número e intervalo de sesiones de quimioembolización necesarias, y, generalmente, están condicionadas a la persistencia tumoral demostrada con presencia de vascularización de la lesión en técnicas de imagen de control, en estos casos los criterios convencionales RECIST (Response Evaluation Criteria in solid Tumors)<sup>52</sup> no son útiles en la valoración de la necrosis tumoral.

Otros tratamientos locales: radioembolización con esferas de Yttrium-90, caracterizadas por mayor potencia y actividad antitumoral<sup>53</sup>, pero no hay estudios randomizados que la comparen con los tratamientos previos ya establecidos por lo que no está definido su papel en la práctica clínica actual.

## CHC EN ESTADIO AVANZADO, BCLC C

### Tratamiento sistémico: sorafenib.

La quimioterapia sistémica convencional tiene escasa actividad antitumoral en el CHC, probablemente relacionado con la alta expresión de proteínas asociadas a multiresistencia a drogas, y por las dosis limitadas por la enfermedad hepática de base. Sin embargo, en los últimos años se han investigado diferentes agentes que bloquean vías moleculares concretas, responsables de la progresión tumoral. De estos agentes, el único que ha

demostrado eficacia en términos de supervivencia en pacientes con CHC avanzado, ha sido el sorafenib. El sorafenib es un inhibidor multiquinasa de bajo peso molecular. Se administra vía oral, con alta biodisponibilidad y su principal acción es la reducción de la angiogénesis y el enlentecimiento de la proliferación celular. El estudio SHARP, estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, evaluó la eficacia de sorafenib respecto a placebo, en pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado y función hepática compensada (estadio A de Child-Pugh). La supervivencia mediana fue de 10,7 meses en el grupo de sorafenib y de 7,9 meses en el grupo placebo y la mediana de tiempo de progresión radiológica, evaluada mediante los criterios RECIST52, fue de 5,5 meses con sorafenib, frente a 2,8 meses con placebo<sup>54</sup>. Estos datos fueron reproducidos posteriormente en otro ensayo clínico de diseño similar realizado en Asia, en el que los pacientes presentaban un carcinoma hepatocelular más avanzado y la mayoría en relación al virus de la hepatitis B<sup>55</sup>. En base a estos resultados, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) aprobaron el sorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado, según BCLC, o bien en aquellos con CHC en estadio anterior que no puedan recibir el tratamiento recomendado, y con función hepática conservada, estadio A de Child-Pugh o B hasta 7 puntos<sup>41</sup>. Existen pocos datos del uso de sorafenib en situación B de Child-Pugh y debe ser evaluado de forma individual ya que el impacto en la disminución de la progresión tumoral probablemente no modifique la supervivencia por deterioro de la función hepática. En estadio C de Child-Pugh, su uso está desaconsejado. Los principales efectos secundarios durante los ensayos fueron diarrea, pérdida de peso y reacción mano-pie. En la mayoría de los casos fueron leves y el 90% de los pacientes no precisaron suspender el tratamiento. El beneficio del sorafenib en hepatocarcinoma avanzado es superponible al obtenido en otros cánceres con tratamiento moleculares<sup>56, 57</sup>.

## Perspectivas futuras

A pesar del importante avance en manejo del CHC en los últimos años, es necesario mejorar la estrategia de detección precoz y la terapéutica para conseguir mejores tasas de supervivencia. El perfeccionamiento de técnicas de imagen y la investigación de nuevos marcadores tumorales rentabilizará los programas de cribado en la población susceptible, y perfeccionará los sistemas de estadiaje. Además se debe intensificar la identificación precoz de factores de riesgo de recidiva tumoral. La recurrencia tras la resección o la ablación demanda estudios sobre terapias adyuvantes, al igual que la progresión tumoral durante la quimioembolización requiere la investigación de alternativas que ofrezcan mejores resultados. El conocimiento de la oncogénesis ayudará a identificar nuevas dianas de tratamiento y nuevos agentes terapéuticos que deben ser evaluadas en ensayos clínicos ya propuestos por la AASLD<sup>58</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: S27-34.

- 2.- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- 3.- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl1): S5-S6.
- 4.- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong Ms et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *NEngl JMed* 1997; 336 (26):1855-9.
- 5.- Ribes J, Cleries R, Borrás J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (9): 865-72.
- 6.- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
- 7.- Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekobom A et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (20): 1472-7.
- 8.- Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Duran F, Abdalla E, Degott C et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 suppl 1): S69-73.
- 9.- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2030; 348 (17):1625-38.
- 10.- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45 (3): 579-87.
- 11.- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romero R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6):1303-10.
- 12.- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-22.
- 13.- Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):679-90.
- 14.- Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (11): 1159-72.
- 15.- Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S56.
- 16.- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(6):1076-84.
- 17.- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97-104.
- 18.- Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transp* 2006;12: 1519-22.
- 19.- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 27-47.
- 20.- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM et al; HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
- 21.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- 22.- Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, Rodríguez de Lope C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029.
- 23.- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
- 24.- Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2010:1-35. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf>.
- 25.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
- 26.- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012, 379:1245-1255.
- 27.- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available?. *J Hepatol* 2004; 40(1):124-31.
- 28.- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54(3):411-8.
- 29.- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in a American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707-16.
- 30.- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.

- 31.-Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
- 32.-Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
- 33.-Huo TI, Lin HC, Hsia CY, Wu JC, Lee PC et al. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1920-1930.
- 34.-Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-1916.
- 35.-Poon RT, Fan ST, Hg IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A clinical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-551.
- 36.-Gluer AM, Cocco N, Laurence JM. Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 285-290.
- 37.-Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207.
- 38.-Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
- 39.-Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
- 40.-Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-999.
- 41.-Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 272-287.
- 42.-Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transpl* 2007; 7: 2587-2596.
- 43.-Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.
- 44.-Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Ruso M et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16: 262-278.
- 45.-Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Daver TJ, Bass NM, Feng S et al. Excellent outcome following downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention to treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-827.
- 46.-Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
- 47.-Scnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C et al. A prospective randomised, open-label, trial comparing sirolimus-containing versus m-Tor inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation. *BMC cancer* 2010; 10: 190.
- 48.-Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360.
- 49.-Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-109.
- 50.-Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- 51.-Reig M, Burrel M, Forner A, Barrufet M, Rodriguez de Lope C, Varela M et al. Resultados actuales de la quimioembolización en pacientes con carcinoma hepatocelular. Impacto en práctica clínica e investigación. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 139-209.
- 52.-Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1).
- 53.-Hilgard P, Hammami M, Fouly AE et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741-1749.
- 54.-Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Ganev E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- 55.-Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
- 56.-Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312-1327.

57.- Alsinet C y Villanueva A. Pronóstico genómico en el carcinoma hepatocelular. Gastroenterol Hepatol 2012; 35(2):94-101.

58.- Lovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 698-711.