

Actualización del tratamiento del carcinoma hepatocelular en el paciente con cirrosis hepática

Trabajo Final de Grado

Grado en Medicina – Universidad Autónoma de Barcelona

Autora: Paula Talens Orts
Tutor: Lluís Castells Fuste
UD Vall d'Hebron
Promoción 2011-17

Quisiera agradecer la ayuda de mi tutor, el doctor Lluís Castells, en la realización de este trabajo. Gracias por el tiempo dedicado y las recomendaciones que me ha proporcionado a lo largo de estos meses.

También a mi familia, por su gran apoyo incondicional a lo largo de mi vida y, en especial, durante estos seis años de carrera. Con el presente trabajo se pone fin a esta etapa y os doy las gracias por haberme ayudado a conseguirlo. Gracias por vuestra confianza en mí, vuestros consejos y ánimos constantes y la ilusión con la que habéis vivido todo este camino.

Y a mis amigos, por los ánimos y los momentos de desahogo y risas que nunca fallan para liberar el estrés y cargar las pilas.

Índice

Resumen	3
1. Introducción	5
1.1. Población de riesgo y prevención	6
1.2. Cribado de carcinoma hepatocelular	7
1.3. Diagnóstico	8
1.4. Estudio de extensión y pronóstico	9
2. Opciones de tratamiento	10
2.1. Tratamientos quirúrgicos	11
2.2. Tratamientos locorregionales	15
2.3. Tratamientos sistémicos	18
2.4. Tratamiento de soporte	20
3. Perspectivas de futuro	21
Abreviaturas	22
Bibliografía	23

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y aparece mayoritariamente en pacientes con cirrosis hepática, siendo su principal causa de muerte. Su incidencia varía entre áreas geográficas en función de los diferentes factores etiológicos, como la infección por el virus de la hepatitis B, la infección crónica por el virus de la hepatitis C, el hábito enólico y la esteatosis hepática no alcohólica. Se recomienda cribado a todos los cirróticos mediante ecografía abdominal bianual y, en aquellos donde se detecte un nódulo hepático >1cm se continuarán estudios complementarios para poder establecer el diagnóstico de certeza, ofreciéndose un tratamiento adecuado según el estadio tumoral y la función hepática. Los tratamientos pueden ser curativos —resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea—y paliativos —quimioembolización arterial, Sorafenib o tratamiento sintomático—. Actualmente, se trabaja para aumentar la supervivencia del CHC, aunque lo más importante es su prevención.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; Resección quirúrgica; Trasplante hepático; Quimioembolización; Sorafenib

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary neoplasm of liver and appears mainly in patients with cirrhosis, being its main cause of death. Its incidence varies between geographic areas depending on the different etiological factors, such as hepatitis B virus infection, chronic hepatitis C virus infection, enolic habit and non-alcoholic hepatic steatosis. It is recommended that all cirrhotics be screened by biannual abdominal ultrasonography and, in those where a hepatic nodule is detected >1cm, complementary studies will be continued in order to establish the diagnosis of certainty, offering appropriate treatment according to the stage of the tumor and liver function. Treatments may be curative - surgical resection, liver transplantation and percutaneous ablation - and palliative - arterial chemoembolization, Sorafenib or symptomatic treatment. Currently, we work to increase the survival of HCC, but the most important is prevention.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Surgery; Liver transplantation; Transarterial chemoembolization; Sorafenib

1. Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente, seguido, a gran distancia, por el colangiocarcinoma, angiosarcoma y hepatoblastoma. En nuestro medio, más del 80% de los casos se presentan sobre una cirrosis hepática y constituye una de las principales causas de muerte en esta población^{1,2}.

A nivel mundial, se corresponde con la sexta neoplasia más frecuente por detrás del cáncer de pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago, ordenados en frecuencia descendente, y ocupa la tercera posición en cuanto a muertes relacionadas con cáncer³. Son aproximadamente 700.000 las personas que mueren cada año a causa del CHC en todo el mundo⁴. En su incidencia se observan importantes diferencias geográficas, que se explican por la distinta prevalencia de sus factores de riesgo. Así pues, la mayor incidencia tiene lugar en el Sudeste asiático y África subsahariana, donde el virus de la hepatitis B (VHB) es el agente causal más frecuente, mientras que en los países occidentales predomina la relación con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), el consumo crónico de alcohol y la esteatosis hepática no alcohólica¹. Entre éstos últimos, los países del sur de Europa, incluyendo España, presentan una incidencia intermedia de CHC y son las zonas del norte de Europa, América y Oceanía las de menor incidencia. A pesar de ello, existen evidencias del aumento de la incidencia en los últimos años en España, Reino Unido, Estados Unidos y Canadá, probablemente relacionado por el aumento de la infección crónica por VHC^{1,5}. Por el contrario, en los países donde la infección crónica por VHB es la principal causa de CHC, la incidencia ha descendido debido a la vacunación universal contra este virus¹.

En cuanto al sexo y edad de aparición del CHC, la incidencia es mayor en los varones (3:1 en áreas de bajo riesgo y 7:1 en zonas de alto riesgo) y aparece alrededor de los 60 años en las zonas de baja incidencia y entre los 20-40 años en las de alto riesgo⁶.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el panorama actual en el tratamiento del CHC en todos sus estadios

1.1. Población de riesgo y prevención

Además de la cirrosis hepática, existen otros factores de riesgo tales como el sexo masculino, la obesidad, la esteatosis hepática, determinadas enfermedades autoinmunes (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune) y la diabetes mellitus tipo 2, así como el consumo de tabaco, la toma prolongada de esteroides anabolizantes y el uso de otras sustancias (cloruro de vinilo, arsénico, thorotrast)⁷. Por el contrario, recientemente se han descrito posibles factores protectores que disminuirían el riesgo de aparición de esta neoplasia (estatinas, betabloqueantes, café y dieta mediterránea)^{1,8}, pero son precisos estudios prospectivos que lo confirmen. Un aspecto relevante es la alta prevalencia de CHC descrita en individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), debido a la adquisición del VHB o VHC por la misma vía⁹. En este grupo de pacientes se ha visto que dicha coinfección condiciona una progresión más rápida de la enfermedad hepática y, con ello, un aumento de la incidencia del CHC^{1,10}.

La mejor prevención para el desarrollo del CHC es evitar los factores de riesgo mediante la mejora de las condiciones socio-sanitarias, promoción de hábitos de vida saludables y campañas de vacunación universales para el VHB^{1,8,11}. Por otro lado, en los individuos con hepatitis crónica por VHC, los nuevos tratamientos antivirales han demostrado una elevadísima eficacia en la erradicación de la infección, con lo que son capaces de prevenir la progresión de la lesión histológica evitando así el desarrollo de la cirrosis y, con ello, la aparición de CHC a largo plazo¹².

1.2. Cribado del carcinoma hepatocelular

La única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es detectando el CHC en fases precoces en las que presenta pequeño tamaño y los pacientes están asintomáticos¹. Dado que el principal factor de riesgo es la presencia de cirrosis hepática, debe realizarse cribado a todos los pacientes cirróticos independientemente de la etiología^{1,4}. De acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas^{13,14} deben incluirse aquellos pacientes con cirrosis hepática en clase funcional Child-Pugh A y B, mientras que en presencia de clase B avanzada y C o descompensaciones que condicionan mal pronóstico vital (encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición, etc), se incluirán sólo aquellos pacientes que puedan beneficiarse de un posible trasplante hepático. Estas guías también recomiendan el cribado en individuos con infección por VHC que presenten un grado de fibrosis avanzada (estadio F3 de la escala METAVIR)¹⁵, ya que es difícil definir correctamente su transición a cirrosis hepática.

El cribado se basa en la realización de ecografía abdominal, que ofrece resultados con un 60-80% de sensibilidad y >90% de especificidad^{1,16,17}, y debe realizarse de forma periódica cada 6 meses^{1,4,11,13,14,18}, ya que el tiempo de duplicación tumoral oscila entre 2-4 meses.

1.3. Diagnóstico

Con el programa de cribado más del 60% de los casos de CHC son diagnosticados en un estadio precoz encontrándose asintomáticos¹⁹. El desarrollo de síntomas no suele producirse hasta que el tumor alcanza tamaños entre 4,5 y 8 cm¹⁹, siendo los signos y síntomas más comunes la hepatomegalia, dolor abdominal o desarrollo de síndrome constitucional, todos ellos relacionados con la presencia de enfermedad avanzada, así como signos y síntomas derivados de descompensación de la cirrosis de base. Es importante tener en cuenta que la cirrosis se asocia habitualmente a la presencia de adenopatías perihepáticas inespecíficas, por lo que su presencia no nos debe hacer sospechar necesariamente la existencia de CHC¹⁹.

Cuando se detecta un nódulo hepático >10 mm en el programa de cribado es necesario realizar estudios complementarios basados en técnicas no invasivas (TC y RM dinámicas) y/o invasivas (biopsia) (**figura 1**), pues la probabilidad de que sea un CHC es muy elevada⁴, mientras que en nódulos de inferior tamaño se realizará seguimiento por ecografía cada 3-4 meses para controlar su posible crecimiento y, si tras 2 años no se produce, se volverá al cribado bianual¹. Para que un nódulo hepático pueda considerarse CHC en un paciente con cirrosis hepática, éste debe presentar el patrón radiológico característico de hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa portal y/o de equilibrio. Si se obtiene un patrón vascular distinto o no hay captación de contraste, deberá realizarse o bien una nueva prueba de imagen distinta o una punción citológica o biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico de CHC¹. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la biopsia en nódulos de pequeño tamaño no es óptimo, pues cuenta con unas tasas de falsos negativos cercanas al 30%, por lo que un resultado negativo no descarta la ausencia de CHC y puede plantarse la necesidad de una nueva biopsia^{1,11}.

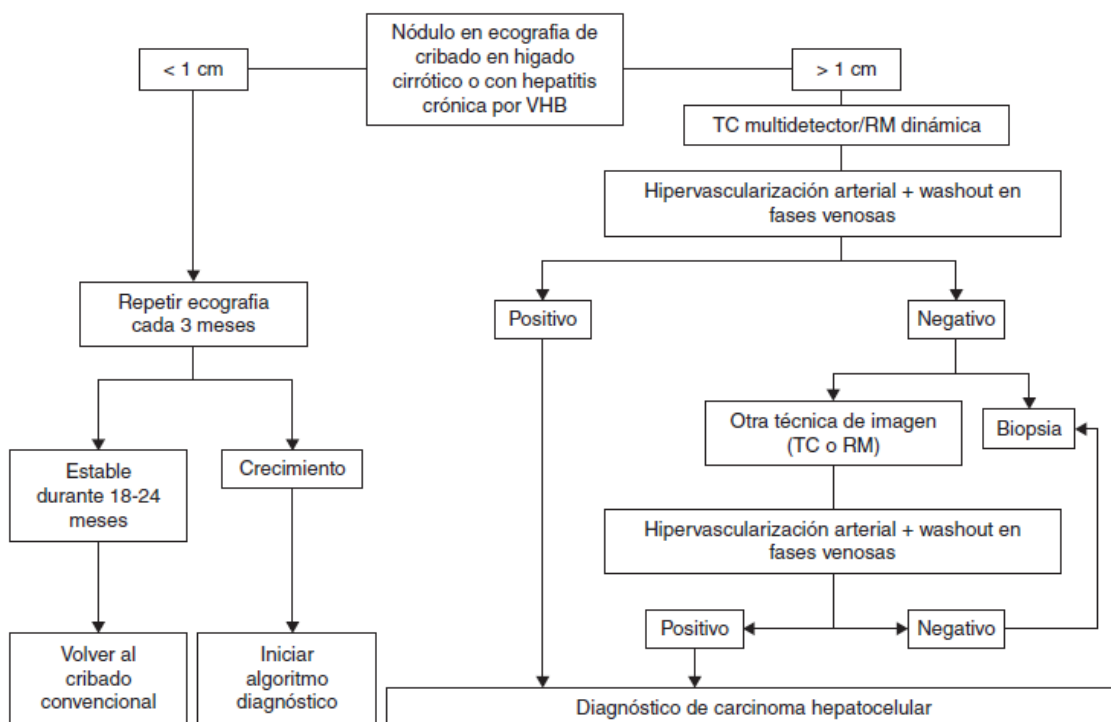


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para estudio de un nódulo hepático detectado en el cribado mediante ecografía abdominal.

1.4. Estudio de extensión y pronóstico

Dado que la mayoría de CHC ocurre sobre una cirrosis hepática, no sólo la extensión tumoral marcará el pronóstico de los pacientes, sino también la función hepática y la presencia o no de síntomas. De entre todos los sistemas que tienen en cuenta estos factores, la mayoría de las guías clínicas^{13,14,16,20} recomiendan el uso del sistema BCLC, pues es el único que relaciona la predicción pronóstica con la opción terapéutica.

El estadio BCLC 0 (muy temprano) corresponde al *carcinoma in situ* y se asocia con muy buen pronóstico, incluyéndose pacientes con función hepática compensada (Child-Pugh A), totalmente asintomáticos y con tumores únicos <2 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Le sigue el estadio BCLC A (estadio temprano) con pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) y un

único nódulo o un máximo de tres ≤ 3 cm. El estadio BCLC B (estadio intermedio) comprende pacientes asintomáticos con tumores multinodulares grandes, sin invasión vascular ni extra hepática. El estadio BCLC C (estadio avanzado) incluye a aquellos pacientes con función hepática conservada pero que presentan tumores con invasión vascular, afectación extra hepática o afectación leve del estado general. Por último, el estadio BCLC D (estadio terminal) incluye pacientes de muy mal pronóstico con afectación grave del estado general y/o función hepática muy afectada (Child-Pugh C y B descompensada).

Un estudio reciente²¹ propuso un nuevo modelo (MESH) para estimar la supervivencia de los pacientes con CHC y concluyó que proporciona una mejor precisión pronóstica, constituyendo un suplemento útil para el sistema BCLC en las estrategias de tratamiento.

2. Opciones de tratamiento

La elección de tratamiento en pacientes cirróticos con CHC dependerá de la extensión del tumor y de la función hepática que presenten (**figura 2**). Los tratamientos podemos clasificarlos según sean potencialmente curativos (resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea) o paliativos (quimioembolización arterial, especialmente en el estadio intermedio, o Sorafenib en el estadio avanzado). Con el fin de poder determinar la mejor opción para el paciente y obtener los mejores resultados, deberá valorarse de forma adecuada el riesgo-beneficio de cada estrategia terapéutica y realizar una correcta evaluación de la extensión tumoral y de la función hepática del afectado. Por todo ello, ante el diagnóstico de sospecha de CHC, se recomienda remitir al paciente a centros de referencia con equipos multidisciplinares de hepatólogos,

radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con una amplia experiencia en el manejo de esta enfermedad.

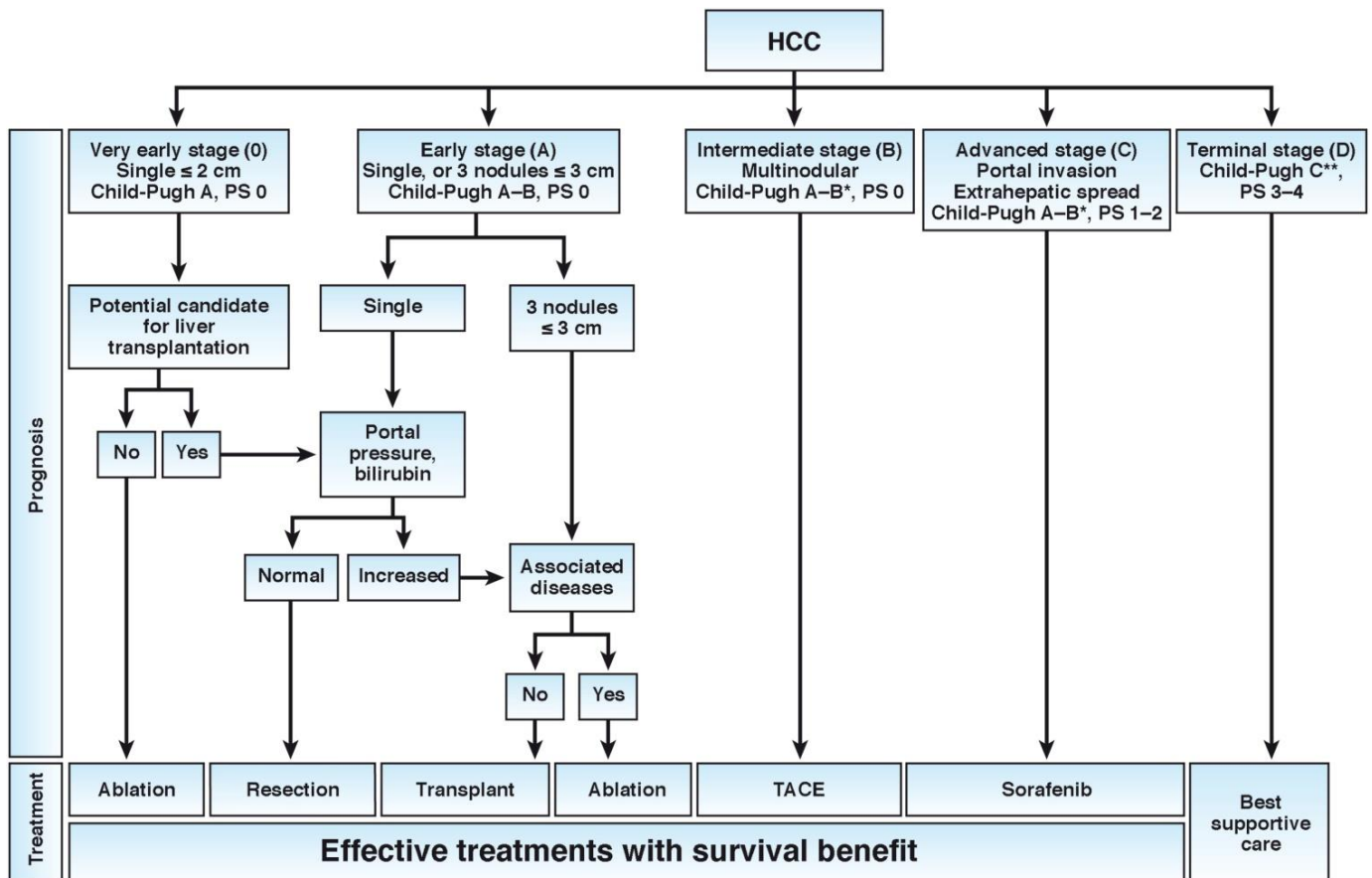


Figura 2. Sistema de estadificación BCLC y opciones de tratamiento en el CHC.

2.1. Tratamientos quirúrgicos

Resección quirúrgica (RQ)

La RQ es el tratamiento de elección en pacientes con CHC único sobre hígados no cirróticos, a quienes se puede realizar amplias resecciones con bajo riesgo de complicaciones. Así mismo, se indicará en aquellos pacientes con cirrosis en estadio muy inicial o inicial (BLCL 0–A) que conserven la función hepática (Child-Pugh A), con bilirrubina normal y sin hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS;

ausencia de varices esofágicas o gradiente de presión portal <10 mmHg)^{4,8}. Estas restricciones en la indicación de la cirugía vienen condicionadas por el elevado riesgo tanto de descompensación de la cirrosis como de insuficiencia hepática peri y postoperatoria en pacientes con hipertensión portal avanzada, lo que puede condicionar de forma significativa una mayor morbilidad y peor supervivencia a medio-largo plazo¹. En la actualidad, existe un amplio debate sobre la extensión de los criterios de RQ, principalmente en ámbitos quirúrgicos y muy especialmente en países asiáticos.

En general, se acepta como estándar de calidad que la RQ, en pacientes con cirrosis hepática y en centros altamente especializados, se asocie con una mortalidad perioperatoria $<10\%$, con una tasa de transfusión $<1\%$ y una tasa de supervivencia a los 5 años $>50\%$ ¹. En los últimos años, la introducción de la cirugía laparoscópica ha permitido reducir el riesgo quirúrgico, con menor pérdida sanguínea, menores complicaciones postoperatorias y con unos resultados a largo plazo similares a la laparotomía¹. Por otro lado, la aplicación de la ecografía *doppler* intraoperatoria resulta obligada para poder facilitar la delimitación de los márgenes de resección y proporcionar mayor seguridad en las resecciones anatómicas¹, intentando dejar un margen libre de enfermedad con el fin de eliminar posibles focos de diseminación en el tejido hepático peritumoral y reducir el riesgo de recidiva.

El gran inconveniente de esta técnica es la elevada tasa de recidiva tumoral, que llega hasta el 70% a los 5 años donde quedan incluidas las metástasis intrahepáticas (60-70%) y el CHC *de novo* (30-40%)^{1,11}. Esto se explica por la presencia de invasión microvascular y/o satelitosis que puede generar la aparición de metástasis pese a la resección tumoral completa y, por otro lado, por la permanencia de la cirrosis hepática de base al no ser eliminada con la cirugía, lo que posibilita la aparición de CHC *de novo*.

En los últimos años, se ha propuesto valorar la inclusión en lista para trasplante hepático a los pacientes que presenten factores de mal pronóstico tras la RQ (invasión microvascular y/o satelitosis) sin esperar a la aparición de recidiva tumoral, pues se asocia con buenos resultados con supervivencias a largo plazo similares a otras indicaciones y una baja tasa de recurrencias¹.

Trasplante Hepático (TH)

A priori, el TH se considera el tratamiento de elección dado que elimina tanto el tumor como la cirrosis de base que lo condiciona²². La falta de órganos provoca que su indicación se restrinja a aquellos pacientes en estadios iniciales (BCLC 0-A) en los que la resección quirúrgica está contraindicada, bien por el número de nódulos, por la función hepática o por la presencia de HPCS^{1,4}. En la actualidad, los criterios de inclusión en lista de TH más globalmente aceptados son los denominados criterios de Milán^{1,8,11}, que incluyen pacientes con tumores únicos de diámetro ≤ 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos de <3 cm, sin invasión vascular ni afectación extrahepática. La aplicación de estos criterios se asocia a unas tasas de supervivencia a los 5 años del 75% y unas tasas de recurrencia del 8-12%^{1,8} y han sido ampliamente validados en diferentes áreas geográficas^{1,4,13,14}.

En los últimos años, dado los buenos resultados del TH, varios grupos han propuesto la expansión de estos criterios (criterios de la UCSF, la CUN o el denominado “up to seven”)^{4,8,23}, basándose en el hecho de que algunos pacientes cuyo análisis anatomopatológico del explante mostraban un CHC que excedía los criterios de Milán, presentaban una supervivencia y una tasa de recidiva aceptables¹. El problema es que muchas de estas series incluyeron un bajo número de pacientes, se basaban en análisis

retrospectivos, la definición de estadio tumoral se fundamentó en hallazgos en explante o en técnicas de imagen sin un criterio homogéneo en el momento de la inclusión y, además, no consideraron ni registraron la tasa de caída en lista. Del mismo modo, existe un amplio debate en la literatura médica sobre la utilización y beneficio del denominado *downstaging*, entendido como la aplicación de tratamiento locorregional a pacientes que exceden los límites de Milán con el fin de disminuir su carga tumoral hasta alcanzar dichos límites^{1,4}. Sin embargo, a pesar de haberse descrito resultados positivos, no hay evidencia suficiente y es difícil alcanzar un consenso, por lo que no puede generalizarse una recomendación de expansión de criterios ni de trasplante tras *downstaging*.

El principal inconveniente de la expansión de los criterios de inclusión es el progresivo aumento del número de pacientes en lista para TH, con lo que, ante la escasez de donantes, se incrementará la caída en lista por progresión tumoral y, al mismo tiempo, provocará que se usen órganos en pacientes con una expectativa vital inferior, dejándose de trasplantar a pacientes con supervivencia postrasplante excelente. Con el fin de intentar reducir dicho riesgo de progresión durante la espera, se han propuesto diversas estrategias como el aumento del número de donantes, sistemas de priorización o la aplicación de tratamientos durante este periodo. Estos últimos se aplican si el tiempo de espera supera los 6 meses, soliendo utilizarse tratamientos locorregionales basados en radiofrecuencia o quimioembolización arterial¹. A pesar de ello, ningún estudio ha demostrado que la aplicación de dichos tratamientos en lista de espera se asocie ni con una mejora en la supervivencia a largo plazo ni con una menor tasa de recidiva postrasplante. En este sentido, la realización de TH de donante vivo puede reducir el tiempo en lista y, con ello, reducir el riesgo de progresión del CHC.

2.2. Tratamientos locorreregionales

Ablación percutánea

La ablación percutánea induce la necrosis del tumor mediante la instilación de sustancias químicas (etanol o ácido acético, principalmente) o la modificación de la temperatura intratumoral como la radiofrecuencia (RFA), el uso de microondas, de láser o mediante la crioblación, habitualmente guiadas por ecografía. Es el tratamiento de elección en el CHC en estadios iniciales (BCLC 0-A) donde no es posible la resección quirúrgica y el trasplante hepático está contraindicado, ya sea por la edad del paciente o por la existencia de comorbilidades, siendo también una opción terapéutica en el intento de evitar la progresión tumoral durante la espera del trasplante¹. Actualmente, la técnica más utilizada es la RFA, que ha demostrado una eficacia similar a la RQ y superior a la instilación de etanol en tumores >2 cm, ofreciendo también mayor supervivencia respecto a este último. Para tumores <2 cm se han descrito resultados similares en eficacia y supervivencia respecto a la RQ¹. Sin embargo, la ablación cuenta con algunos inconvenientes entre los que destaca una alta recurrencia (80% a los 5 años)¹, considerándose factores predictores de la misma el tamaño del tumor, la multifocalidad, la invasión macro y microvascular y la mala diferenciación⁴, y no se recomienda en tumores que superan los 5 cm¹¹. La ablación por microondas está emergiendo como una alternativa a la RFA, pues ofrece como ventajas la capacidad de inducir una mayor temperatura intratumoral y mayor área de ablación durante menos tiempo⁸. Además, su capacidad ablativa no se ve influenciada por la presencia de vasos sanguíneos adyacentes al tumor, reduciéndose el efecto disipador de calor que se produce con la técnica clásica¹. Sin embargo, no se ha demostrado su

superioridad frente a la RFA y, por ello, ésta sigue siendo el procedimiento de referencia.

Quimioembolización arterial (QEA)

La QEA es la técnica de elección en pacientes con CHC intermedio (BCLC B) con función hepática conservada (Pugh-Child A o B), pues es el único método que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia en esta población gracias a la capacidad de enlentecer la progresión tumoral¹. Consiste en la cateterización de las arterias nutricias del tumor con el fin de infundir un agente quimioterápico (habitualmente doxorrubicina o cisplatino) seguido de una sustancia embolizante (espongostán) que ocluya el flujo arterial, consiguiendo la citotoxicidad e isquemia tumoral. En los últimos años, con la intención de limitar los efectos tóxicos del agente quimioterápico, se ha diseñado la utilización de microesferas sintéticas cargadas con adriamicina, lo que recibe el nombre de DEB-TACE. Con ello se consigue la oclusión vascular y administración del fármaco de manera simultánea, de tal forma que aumenta la exposición del tumor a la quimioterapia (mejor eficacia antitumoral) y disminuyen los niveles plasmáticos de la misma, reduciéndose los efectos secundarios (mejor tolerancia)^{1,8}. A pesar de ello, su uso no se ha asociado con una mayor supervivencia de los pacientes al compararlo con la QEA tradicional.

Sin embargo, no todos los pacientes con CHC de etapa intermedia pueden ser considerados candidatos para la QEA, ya que existen contraindicaciones absolutas y relativas entre las que se incluye enfermedad hepática descompensada, afectación extensa bilobular, reducción del flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), gran diámetro tumoral (>10 cm) y/o comorbilidades graves^{1,4,24}. En estos casos, esta técnica comporta un elevado riesgo de empeoramiento de la función hepática y, aunque pueda

conseguirse una respuesta tumoral objetiva, el beneficio en supervivencia es marginal o incluso puede llegar a empeorarla. Como todo procedimiento invasivo, la QEA no está exenta de efectos secundarios y complicaciones; entre ellos, el más frecuente es el denominado síndrome postembolización (fiebre, íleo, dolor abdominal y elevación de las transaminasas) que suele autolimitarse en pocos días, pudiendo ocasionar también fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica o la muerte¹, por lo que resulta de vital importancia seleccionar correctamente al paciente candidato al tratamiento. En la actualidad, y en relación a la repetición de la QEA, todavía no está claramente establecido cuál es el mejor esquema terapéutico de esta técnica (pauta fija o re-tratar únicamente cuando se detecta revascularización de las lesiones o progresión), por lo que debe realizarse una buena evaluación de la respuesta radiológica (con TC o RM) para poder determinar cuándo ha fracasado la QEA y deben evaluarse otras opciones terapéuticas. Para ello, la evaluación radiológica se realiza bajo los criterios RECIST basados en los cambios de tamaño del tumor²⁵. En este sentido, se ha definido el concepto de progresión no tratable¹, situación en la que el re-tratamiento está contraindicado por falta de eficacia y/o toxicidad.

Con la intención de conseguir una mayor supervivencia en los pacientes BCLC B, actualmente estimada alrededor de los 20 meses con QEA convencional y unos 40 meses con DEB-TACE^{1,4}, se está evaluando la realización de tratamientos locorregionales combinados y se ha visto que la combinación de QEA y RFA podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes en que es poco probable que se produzca una respuesta completa a cualquiera de los dos tratamientos por separado^{4,8}, pero son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para poder confirmarlo y demostrar una mejora en la supervivencia. En los últimos años, ha aparecido una nueva modalidad de tratamiento locorregional basado en la radioembolización mediante

esferas de Yttrium-90^{1,11}. Múltiples estudios retrospectivos, que incluyen pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, han mostrado resultados positivos en términos de respuesta radiológica y efecto antitumoral, con una buena tolerancia clínica y una supervivencia aparentemente comparable a la que se obtiene en pacientes tratados con QEA o Sorafenib¹. A pesar de ello, todavía no disponemos de los resultados de los ensayos comparativos para poder incluir la radioembolización con Yttrium-90 como una técnica de tratamiento estándar.

Radioterapia (RT)

Clásicamente, la RT no ha tenido ningún papel en el arsenal terapéutico del CHC. A pesar de ello, estudios recientes parecen demostrar resultados esperanzadores con la aplicación de las nuevas técnicas como la RT tridimensional o la RT estereotáxica, que permiten administrar dosis elevadas de radiación a nivel de la lesión diana sin daño en el tejido circundante¹.

2.3. Tratamientos sistémicos

La quimioterapia convencional con finalidad citotóxica en el tratamiento del CHC (clásicamente con doxorubicina) nunca ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes, por lo que se ha desaconsejado por su falta de eficacia y potencial toxicidad. En los últimos años, el mejor conocimiento de las vías moleculares de la hepatocarcinogénesis ha permitido el desarrollo de múltiples fármacos que actúan de forma específica sobre las que están alteradas. De entre todos ellos, Sorafenib ha sido el único que ha demostrado eficacia en mejorar la supervivencia de los pacientes con CHC avanzado²⁶. En base a estos resultados, constituye el tratamiento de elección

para pacientes con CHC sobre cirrosis hepática en estadio avanzado (BCLC C) y función hepática conservada (Child-Pugh A y B hasta 7 puntos), con presencia de invasión vascular y/o extrahepática o con leve afectación del estado general^{1,4,8}. Se trata de un inhibidor multicinasa de bajo peso molecular y buena biodisponibilidad oral que bloquea diferentes vías de señalización relacionadas con la hepatocarcinogénesis, en especial la vía RAF/MEK/ERK mediante la inhibición de Raf-kinasa y otras tirosina-kinasas (VEGFR2, PADGFR, receptores c-Kit), reduciendo la progresión tumoral y la angiogénesis.

En relación a la seguridad del fármaco, los efectos secundarios suelen ser frecuentes pero de fácil control, como el dolor abdominal con diarreas, el síndrome mano-pie o la hipertensión⁴. Por ello, debe realizarse una intensa valoración del estado general del paciente antes de iniciar el tratamiento. Un dato relevante ha sido la observación de que el desarrollo de una mayor toxicidad (especialmente la cutánea) se asocia a una mayor respuesta y mejor supervivencia^{1,4}. Esta asociación entre efectos adversos y mayor eficacia condiciona la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes con objeto de ajustar la dosis si se detectan efectos secundarios y, así, evitar interrupciones innecesarias del tratamiento que podrían llevar a perder eficacia. Es importante tener en cuenta que los criterios RECIST clásicos no son útiles para valorar la eficacia del Sorafenib, pues la falta de respuesta radiológica no implica necesariamente la ausencia de beneficio clínico, y serán los criterios m-RCIST los que se utilicen para evaluar la respuesta de estas terapias moleculares, que solo tienen en cuenta la parte viable del tumor^{25,27}.

En la actualidad, varios fármacos (Regorafenib, Lenvatinib, Carbozatinib, Tivatinib...) están siendo estudiados en primera o segunda línea o en adición a Sorafenib con la intención de mejorar la supervivencia. A día de hoy, Regorafenib ha sido el único que

ha demostrado incrementar la supervivencia de los pacientes que presentan progresión tumoral bajo tratamiento con Sorafenib²⁸. Por último, al igual que ha sucedido en el caso del melanoma y de la neoplasia de pulmón, se están desarrollando ensayos clínicos sobre el posible papel de la inmunoterapia en el manejo de los pacientes con CHC avanzado.

2.4. Tratamiento de soporte

En aquellos pacientes en los que existe un grave deterioro de la función hepática o en los que exista un importante deterioro del estado general (BCLC D) se desaconseja el tratamiento específico de la enfermedad y sólo se recomienda el tratamiento paliativo^{4,13,16}. El objetivo que se busca es el apoyo psicológico y control sintomático del paciente además de un soporte nutricional, con el fin de proporcionarle la mayor calidad de vida posible.

3. Perspectivas de Futuro

Para conseguir una reducción significativa de la incidencia del CHC es esencial la reducción de los factores de riesgo, especialmente del VHB en las áreas endémicas y del VHC, el abuso excesivo de alcohol y la esteatosis hepática no alcohólica en los países occidentales. En relación al VHB, la promoción de la vacunación universal y las pautas de prevención en la transmisión vertical ya han dado resultados positivos. Por lo que se refiere al VHC, es de esperar que la introducción del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa permita evitar la progresión histológica a cirrosis hepática y, con ello, que la incidencia de CHC se reduzca en los próximos años. Otro punto importante donde incidir sería la potenciación de los programas de cribado en población de riesgo para detectar una mayor proporción de pacientes en fases más iniciales del CHC donde es más factible la aplicación de tratamientos curativos.

Por otro lado, es de gran importancia seguir avanzando en el conocimiento de las vías moleculares de la hepatocarcinogénesis para poder determinar posible firmas genéticas en el paciente con cirrosis hepática que predigan el desarrollo del CHC, así como poder desarrollar nuevos fármacos o tratamientos que mejoren la supervivencia de los pacientes afectados de CHC. Así mismo, la realización de estudios clínicos que evalúen la eficacia de tratamientos combinados permitirá evaluar nuevas vías de tratamiento.

Abreviaturas

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: carcinoma hepatocelular

HPCR: hipertensión portal clínicamente relevante

QEA: quimioembolización arterial

RFA: radiofrecuencia

RT: radioterapia

RQ: resección quirúrgica

TH: trasplante hepático

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Bibliografía

1. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin*. 2016;146(11):1-22.
2. Vilana R, Forner A, García Á, Ayuso C, Bru C. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico, estadificación y estrategia terapéutica. *Radiología*. 2010;52(5):385-98.
3. 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(5):359-86.
4. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):836-53.
5. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de hígado [Internet]. Madrid: SEOM; 2017 [consulta el 13 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/higado?showall=1>.
7. American Cancer Society. Hepatocellular carcinoma [Internet]. Atlanta: ACS; 2017 [consulta el 13 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado.html>.
8. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(9): 421-38.
9. Varela M, Reig M, De la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin*. 2010;134(13):569-76.
10. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010;42(Suppl. 3):206-14.
11. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55.
12. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2017;37(Suppl. 1):136-39.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guideline*. *Hepatology*. 2011; 53(3):1020-22.
14. European Association for Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol*. 2012;56:908-43.

15. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(6):415-23.
16. World Gastroenterology Organisation. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *WGO Global Guideline.* 2009;1-15.
17. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MAM et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37-47.
18. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:303-12.
19. Vieito N, Guerrero A, Delgado M. Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clin.* 2014;75(4):171-81.
20. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl. 7):41-8.
21. Liu P, Hsu C, Hsia C, Lee Y, Huang Y, Su C et al. Proposal and validation of a new model to estimate survival for hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol.* 2016;64:183-212.
22. Chako S, Samanta S. Hepatocellular carcinoma: a life-threatening disease. *Biopha.* 2016;4474:1-10.
23. García-Hidalgo A, Lanciego C, De la Cruz G, Velasco J, Pinto JM, García L. Quimioembolización de hepatocarcinoma mediante TACE-precisión: resultados al segundo año en un hospital general. *Radiología.* 2010;52(5):425-31.
24. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol.* 2015;62:1187-95.
25. Cervera J. RECIST y el radiólogo. *Radiología.* 2014;56(3):193-205.
26. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
27. Reig M, Mantilla A, Bustamante J, Castells L, de la Mata M, Delgado M, et al. Recomendaciones de manejo de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(10):741-52.
28. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on Sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.