

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana
Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”
“Centro de Investigaciones Médico–Quirúrgicas (CIMEQ)”
“Jornada Científica XL Aniversario del CIMEQ”

“Actualización de Hepatocarcinoma”



Autor: Anabel Alfonso Falcón.*

Tutor: Dr. C. Julio César Hernández Perera**

* Residente de primer año en la Especialidad de Nefrología

**Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de 2do grado en Medicina Interna. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Auxiliar.

Correspondencia: alfonsoanabel20@gmail.com

La Habana, 2022

“Año 64 de la Revolución “

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente. Constituye el sexto tumor más habitual en el mundo, con más de 500.000 casos diagnosticados cada año y es la tercera causa más común de muerte por cáncer. Esta enfermedad afecta de manera casi exclusiva a pacientes con hepatopatía crónica que han desarrollado cirrosis, especialmente la relacionada con los virus de la hepatitis B y C, siendo en este grupo de sujetos el hepatocarcinoma la causa más frecuente de muerte. ⁽¹²⁾ A pesar de la disponibilidad actual de múltiples tratamientos, la mediana de supervivencia de los pacientes con CHC suele ser de 6 a 20 meses. Se persiguió en este trabajo el objetivo de identificar los principales factores de riesgo, manifestaciones clínicas y tratamientos quirúrgicos, sistémicos y complementarios del carcinoma hepatocelular. Fueron referenciadas 20 publicaciones científicas.

Palabras clave: Hígado, carcinoma hepatocelular, hepatitis B Y C.

Índice

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Desarrollo.....	5
Factores de riesgo.	5
Manifestaciones clínicas.	7
Patogenia molecular.	8
Prevención y detección temprana.....	9
Vigilancia.	10
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	14
Pronóstico.....	23
Seguimiento tras el tratamiento.....	24
Conclusiones.....	25
Recomendaciones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Anexos.....	30

Introducción

El hígado es un órgano sólido del aparato digestivo, cuya masa (1.200-1.600 g) ocupa casi todo el hipocondrio derecho. El reborde costal coincide con el borde inferior, y la cara superior está cubierta por el diafragma. La inmensa mayoría del hígado derecho y casi todo el izquierdo están cubiertos por la caja torácica. El hígado se extiende por arriba hasta el plano de la quinta costilla, a la derecha, y el de la sexta, a la izquierda.

Dentro de sus múltiples funciones se encuentran ser el centro de la homeostasis metabólica, y actuar como eje regulador del metabolismo energético al coordinar la captación, el procesamiento y la distribución de los nutrientes y los productos energéticos subsiguientes. En el hígado se sintetizan además muchas proteínas, enzimas y vitaminas que participan en una enorme variedad de funciones corporales. También desintoxica y elimina muchas sustancias exógenas y endógenas, y representa el principal filtro del cuerpo humano. ⁽¹⁾

La morbilidad del cáncer está aumentando en todo el mundo. Los cánceres de pulmón, mama y colorrectales son los diagnosticados con más frecuencia, en tanto que los cánceres de pulmón e hígado son las causas más frecuentes de muerte por cáncer. El cáncer hepático es el sexto cáncer más común en todo el mundo, la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer y una de las pocas neoplasias malignas cuya incidencia y tasas de mortalidad han estado en aumento constante.

El cáncer de hígado comprende un grupo heterogéneo de tumores malignos con diferentes características histológicas y pronóstico desfavorable que van desde carcinoma hepatocelular (CHC, 85-90% de los casos) y colangiocarcinoma intrahepático (iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; 10%) hasta otros tumores malignos que representan <1 % de las neoplasias, como CHC fibrolaminar, CHC-iCCA mixto, hemangioepitelioma epitelioides y el cáncer pediátrico hepatoblastoma. La morbilidad del cáncer hepático está aumentando en general en casi todos los países, y se estima que para 2030 llegue a un millón de casos. ⁽²⁾

En general, el cáncer hepático compone 7% de todos los tipos de cáncer (aproximadamente 850 000 casos nuevos anuales) y el CHC constituye 90% de los cánceres hepáticos primarios. Las tasas de incidencia más altas de CHC ocurren en Asia y África Subsahariana por la alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (HBV), con 20-35 casos por 100 000 habitantes. Europa del Sur y ahora Norteamérica tienen tasas de incidencia intermedia (10 casos por 100 000), en tanto que Europa del Norte y Europa Occidental tienen tasas bajas de incidencia de menos de cinco casos por 100 000 habitantes.

En Estados Unidos, el cáncer hepático ocupó el número uno en cuanto al aumento de la mortalidad durante las últimas dos décadas con una incidencia de 35 000 casos por año. El CHC tiene una fuerte preponderancia en el hombre y se estima una proporción de hombres a mujeres de 2.5. La incidencia aumenta con la edad y alcanza su máximo a los 65-70 años. En chinos y en poblaciones africanas negras (donde ocurre la transmisión vertical de HBV), la mediana de edad es de 40-50 años. En cambio, en Japón la media de edad en los hombres en la actualidad es de alrededor de 75 años. ⁽²⁾

La incidencia de carcinoma hepatocelular está aumentando en todo el mundo. El aumento de la incidencia en Estados Unidos se debe al surgimiento de hepatopatía en etapa terminal por hepatitis C, el aumento del CHC relacionado con HBV en inmigrantes de países endémicos, así como el aumento acelerado de la prevalencia de obesidad y esteatosis hepática. En Europa y Asia, el incremento ha sido menos notable. En algunos países la incidencia está disminuyendo, como en Italia y Japón, un país en que el impacto del CHC relacionado con HCV se observó por primera vez después de la Segunda Guerra Mundial. Por último, la vacunación universal contra HBV en los lactantes ha logrado disminuir la tasa de carcinoma hepatocelular relacionado con HBV en países endémicos, como Taiwán. ⁽²⁾

Al cierre del año 2015, los tumores malignos representaron la segunda causa de muerte en Cuba, con 24 131 defunciones. En particular los tumores de hígado y vías biliares intrahepáticas causaron, ese mismo año, 403 defunciones del sexo masculino y 338 del sexo femenino, para una tasa de 7,2

6,0 por cada 100 000 habitantes respectivamente. En la provincia de La Habana ocurrieron 332 muertes a causa de cirrosis hepática y otras enfermedades del hígado en el año 2015. ⁽¹⁹⁾

Objetivo general:

- Identificar los principales factores de riesgo, manifestaciones clínicas y tratamientos quirúrgicos, sistémicos y complementarios del carcinoma hepatocelular

Desarrollo

El tejido hepático es un tejido estable, presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o procesos tumorales. Sin embargo son las lesiones crónicas que son producidas por factores como el alcoholismo y las infecciones hepáticas las cuales implican una pérdida constante y prolongada del parénquima, sin la proliferación compensatoria necesaria; en consecuencia, el parénquima hepático es reemplazado por tejido fibroso y acúmulos de grasa, produciendo así cáncer y cirrosis.

Dependiendo del origen de las células cancerígenas se diferencian dos grupos de cáncer de hígado: cáncer de hígado primario y cáncer de hígado secundario. El cáncer de hígado primario aparece cuando el tumor maligno se forma a partir de células propias del hígado. El cáncer secundario se forma, cuando las células degeneradas no proceden propiamente del hígado, si no que se dirigen a él por transporte (metástasis).⁽³⁾

Factores de riesgo:

Los factores de riesgo para están bien documentados. El principal factor de riesgo es la cirrosis (y el daño hepático crónico que conlleva la inflamación y fibrosis) por cualquier causa, la cual constituye la enfermedad de fondo en 80% de los casos de CHC en todo el mundo y se debe a infección crónica por HBV o infección por el virus de la hepatitis C (HCV), consumo excesivo de alcohol, síndrome metabólico y hemocromatosis (asociada a mutaciones en la línea germinal del gen HFE1). Los pacientes cirróticos representan 1 % de la población humana, y un tercio de ellos presentará CHC en el curso de su vida.⁽²⁾ Los estudios estiman un riesgo relativo de 5 a 100 para el desarrollo de CHC en individuos infectados de VHB en comparación con los no infectados.⁽³⁾

Ver Anexo 1: Hígado extraído de paciente con Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma durante trasplante hepático, donde se concluye que existe un tumor de 35 mm de diámetro mayor, con lesión encapsulada.⁽²⁰⁾

Los estudios de seguimiento a largo plazo han establecido un riesgo anual de CHC de 2% en cirróticos infectados por HBV, y de 3-7% en los infectados por HCV.⁽²⁾ Cuando la infección se contrae al nacer o en los primeros años de

vida, el riesgo de infección persistente (estado de portador) aumenta. ⁽³⁾ El carcinoma hepatocelular es menos frecuente en la cirrosis relacionada con deficiencia de α -1 antitripsina, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson y trastornos hepáticos colestásicos. Los factores que pronostican la aparición de cáncer hepático en pacientes cirróticos se han relacionado con la gravedad de la hepatopatía (recuento plaquetario de $<100\ 000\ \text{mm}^3$, hipertensión portal), el grado de rigidez del hígado según la medición con elastografía transitoria, así como firmas de genes hepáticos que capturan el efecto de campo del cáncer. ⁽²⁾

Por lo que respecta a factores de riesgo atribuibles, la infección por HBV (un virus de DNA que puede causar mutagénesis insercional y afecta a 400 millones de personas en todo el mundo) ocasiona 50% de los casos de CHC, y es la causa predominante en Asia y África. Entre las personas con infección por HBV, un antecedente familiar de CHC, seropositividad para HBeAg, alta densidad viral y genotipo C son factores predictivos independientes de la aparición de CHC. Los tratamientos crónicos con antivirales eficaces contra HBV pueden reducir de modo significativo el riesgo de cáncer. La infección por HCV (un virus de RNA que afecta a 170 millones de personas) ocasiona 30% de los casos, y es la causa principal de CHC en Europa y Norteamérica.

Entre los pacientes con infección por HCV, el carcinoma hepatocelular ocurre casi exclusivamente cuando hay daño hepático relevante (sea fibrosis avanzada -Metavir F3 [Metavir es un sistema de puntuación de la histología hepática que clasifica la fibrosis de 0 a 4, y las cifras más altas indican más fibrosis]- o cirrosis), sobre todo si se asocia al genotipo 1b de HCV. Además, en varios estudios se ha documentado que un polimorfismo que activa EGFR, el receptor de EGF, se relaciona con HCV CHC.

Los tratamientos antivirales con interferón pueden prevenir la aparición de cirrosis y de carcinoma hepatocelular. El consumo de alcohol y el síndrome metabólico debido a diabetes y obesidad interviene en cerca de 20% de los casos. La esteatohepatitis no alcohólica relacionada con el síndrome metabólico, es ahora una nueva causa de carcinoma hepatocelular en países desarrollados. Un polimorfismo de PNPLA3 está muy relacionado con las hepatopatías crónicas por hígado graso y alcoholismo y la presentación de CHC.

Otros factores concomitantes que contribuyen al CHC es el tabaco y la aflatoxina B₁, un carcinógeno micótico presente en los suministros de alimento que induce mutaciones de TP53. La aflatoxina, producida por las especies de *Aspergillus*, es una hepatotoxina potente. Tras la exposición crónica, la aflatoxina se comporta como carcinógeno y aumenta el riesgo de CHC. Los hongos causales crecen sobre los cereales, cacahuetes y productos alimentarios en las regiones tropicales y subtropicales.⁽³⁾ Por último, la infección por el virus adenoasociado 2 se relaciona con CHC en individuos no cirróticos. Además de las relaciones antes descritas, los estudios de asociación de todo el genoma todavía no han confirmado polimorfismos que predispongan a la aparición del carcinoma hepatocelular.⁽²⁾

Manifestaciones clínicas:

En general, los pacientes con un CHC son hombres de 50 a 60 años que refieren dolor en el hipocondrio derecho, adelgazamiento y muestran una masa palpable. En los países en los que el VHB es endémico, es frecuente que las manifestaciones clínicas comiencen a una edad temprana, debido probablemente a una infección durante la infancia. Por desgracia, el CHC de las poblaciones no cribadas suele manifestarse tardíamente, dada la ausencia de síntomas en los primeros estadios. A menudo, las manifestaciones en la fase avanzada se limitan a un dolor vago en el hipocondrio derecho que, a veces, se irradia al hombro ipsolateral. Son frecuentes los síntomas inespecíficos de toda neoplasia maligna avanzada, como anorexia, náuseas, letargo y adelgazamiento. Otra presentación frecuente del CHC es la descompensación hepática de un paciente con una cirrosis leve conocida o incluso de pacientes sin ningún tipo de cirrosis previa.

El CHC rara vez se manifiesta por una rotura con el inicio repentino de dolor abdominal, seguido de shock hipovolémico secundario a hemorragia intraperitoneal. Otras manifestaciones menos comunes son la obstrucción de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), la ictericia obstructiva, la hemobilia o la fiebre de origen desconocido. Menos del 1 % de los CHC se manifiesta como un síndrome paraneoplásico, generalmente con hipercalcemia, hipoglucemia y citrocitosis. Los pequeños tumores, descubiertos de manera casual, se ven cada vez más, debido al conocimiento

de los factores de riesgo específicos, los programas de cribado para el diagnóstico de infección por el VHB y el VHC y el uso cada vez mayor de técnicas de imagen abdominal de gran calidad. ⁽¹⁾

Patogenia molecular:

La aparición del CHC es un proceso complejo de múltiples pasos que comienza con nódulos cirróticos precancerosos, llamados nódulos displásicos de baja malignidad que evolucionan a nódulos displásicos de alta malignidad (HGDN, high-grade dysplastic nodules) que pueden transformarse en carcinoma hepatocelular en etapa inicial. Estudios moleculares respaldan la importancia de los hepatocitos adultos como la célula de origen, ya sea que se transforme de modo directo en CHC o se desdiferencie en células precursoras del hepatocito. Las células progenitoras también dan origen a CHC con marcadores de progenitor.

El análisis genómico ha ofrecido una imagen clara de los principales factores que impulsan el inicio y la progresión del carcinoma hepatocelular. Este tumor se debe a la acumulación de cerca de 35-40 alteraciones genómicas somáticas por tumor, entre las cuales cuatro a ocho se consideran genes oncógenos. El CHC es un cáncer prototípico asociado a inflamación, en el que el microambiente inmunitario y la lesión oxidativa presentes en hígados con daño crónico son fundamentales para inducir mutaciones. En los HGDN preneoplásicos se han descrito mutaciones en el gen de transcriptasa inversa de telómero (TER7) (20% de los casos) y ganancias en 8q. ^(2,9)

La transformación oncógena ocurre tras los impactos genómicos adicionales como la activación de la vía de señalización Wnt/B-catenina, la reexpresión de genes fetales, la desregulación del aparato de plegamiento de las proteínas y la respuesta a la lesión oxidativa. Los estudios genómicos y la secuenciación de nueva generación que se realizaron durante la última década permiten una descripción del panorama de mutaciones, vías de señalización y una clasificación molecular de la enfermedad. No obstante, ninguno de estos datos se ha traducido todavía en beneficios clínicos reales para subgrupos de tumor molecularmente definidos. ⁽⁹⁾

Prevención y detección temprana:

Prevención:

La prevención primaria del CHC se logra con inmunización contra HBV y el tratamiento eficaz de la infección por HBV y HCV. En la actualidad, se recomienda la vacunación contra HBV en todos los recién nacidos y grupos de alto riesgo, conforme a las guías de la OMS. También se recomienda la vacunación en personas con factores de riesgo de adquirir infección por HBV, como trabajadoras sociales, personas que viajan a zonas donde prevalece la infección por HBV, usuarios de drogas inyectables y personas con múltiples parejas sexuales.

Los tratamientos antivirales eficaces para pacientes con infección crónica por HBV (que logran títulos virales no detectables [DNA de HBV circulante]) reducen el riesgo de formación de CHC. La evidencia de este efecto está respaldada por un estudio con asignación al azar y varios estudios de cohortes. Respecto de la infección por HCV, la erradicación de hepatitis C da lugar a disminución de la incidencia de CHC. Los tratamientos antivirales que logran una respuesta virológica sostenida (SVR, sustained virological response) en personas con hepatitis crónica previenen la aparición de la enfermedad en etapa avanzada y la cirrosis y, por tanto, disminuyen el riesgo de CHC. Sin embargo, una vez que se establece la cirrosis, ninguna evidencia de alto nivel sugiere que la SVR conduzca a prevención del CHC. ^(6,8)

En un metaanálisis de estudios de observación se llegó a la conclusión de que los esquemas con interferón que logran SVR en cirróticos se asociaron a una reducción importante del riesgo de CHC. Los antivirales farmacológicos (DAA, drug antiviral agents) que generaron tasas de SVR de >90% después de 12 semanas de tratamiento. En algunos estudios de observación con seguimiento breve se informó una incidencia anual de carcinoma hepatocelular de 3-5% en cirróticos después del tratamiento satisfactorio con DAA, una frecuencia similar a la de los pacientes no tratados y más alta que la observada con los tratamientos a base de interferón.

Asimismo, hay controversia sobre el efecto de la SVR tras DAA sobre la recurrencia de CHC después de tratamientos curativos. Algunos estudios parecen indicar una tasa de recurrencia a seis meses más alta que en controles históricos, lo que resalta la necesidad de estudios prospectivos a gran

escala. Es prematuro estimar el efecto del tratamiento con DAA sobre la carga viral del CHC. Debido a todas estas circunstancias, se continúa recomendando vigilancia en cirróticos que logran una respuesta virológica sostenida.

Se han propuesto otros fármacos quimiopreventivos putativos para reducir la incidencia de CHC en poblaciones en riesgo, como estatinas y metformina. No obstante, la evidencia no es tan sólida como para recomendar estos tratamientos en pacientes con riesgo. Por último, el consumo de café se relaciona con una reducción del riesgo de CHC en estudios de población. ⁽²⁾

Vigilancia:

El objetivo de la vigilancia es obtener una reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad. Esto suele lograrse con la detección temprana que mejora la aplicabilidad y rentabilidad de tratamientos curativos. Las guías de Estados Unidos y europeas recomiendan vigilancia en personas con riesgo alto de CHC con base en los análisis de rentabilidad. Como regla general, se consideran poblaciones de alto riesgo a las que presentan un umbral de incidencia de > 1.5% para cirróticos y 0.2% para pacientes con hepatitis B crónica. Sin embargo, la solidez de las pruebas que respaldan la vigilancia es moderada y se basa en dos estudios con asignación al azar, realizados en China, y metaanálisis de estudios de observación.

En general, estos estudios concluyen que la vigilancia permite identificar a personas con tumores más pequeños que tienen más probabilidades de someterse a procedimientos curativos. Dado el sesgo de anticipación diagnóstica y el sesgo de duración de la enfermedad, no puede concluirse que la vigilancia en última instancia reduzca la mortalidad por CHC. ⁽²⁾

Se recomienda vigilancia para cirróticos por cualquier causa, los que tienen fibrosis avanzada relacionada con HCV (puntuación Metavir de F3) y para los individuos con infección crónica por HBV si se trata de un asiático de >40 años, un africano de >20 años o si hay un antecedente familiar de CHC. Respecto de la disfunción hepática, la cirrosis avanzada (clase C de Child-Pugh) impide utilizar tratamientos potencialmente curativos, por lo que no se recomienda la vigilancia. Una excepción son los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, sin importar el estado funcional hepático, quienes deben someterse a detección sistemática de CHC para detectar tumores que rebasan los criterios

habituales y definir normativas de prioridad para el trasplante. Las guías clínicas todavía no recomiendan los sistemas de puntuación complejos para identificar poblaciones en riesgo.^(2, 6,8)

La ecografía cada seis meses es el método de vigilancia recomendado. Tiene una sensibilidad de 65-80% y una especificidad de >90% para la detección temprana. Un intervalo de tres meses no mejora los resultados, y la supervivencia es menor con intervalos de 12 meses que con los de seis meses. Se recomienda un intervalo de seguimiento más breve (cada tres a cuatro meses) cuando se ha detectado un nódulo de <1 cm. No se recomienda la tomografía computarizada (CT, computed tomography) ni la resonancia magnética (MRI, magnetic resonance imaging) como estudios de detección, dada la falta de datos sobre la exactitud, alto costo y posible daño (es decir, radiación por la CT). En situaciones excepcionales, pueden tenerse en cuenta estas técnicas en personas con obesidad e hígado graso, en quienes es difícil la visualización con ecografía.

Es necesario desarrollar biomarcadores tumorales exactos para la detección temprana. Las concentraciones de α -fetoproteína (AFP) identifican a personas con carcinoma hepatocelular y tiene una sensibilidad de 60%, pero son altos los resultados positivos falsos. La desventaja principal de la AFP es que sólo pocos tumores en etapa temprana (cerca de 20%) presentan concentraciones séricas anormales de AFP. La combinación de AFP con ecografía realizada por personal experimentado sólo aumenta 6-8% la tasa de detección de CHC.⁽¹¹⁾

No obstante, todavía se utilizan mucho las pruebas de AFP, y esto sigue siendo motivo de debate. En particular, las pruebas de AFP podrían considerarse en poblaciones especiales o en entornos de atención médica en que no se cuenta con ecografía. Se desconoce la exactitud de otros biomarcadores séricos propuestos, como desy-carboxiprotrombina (DCP) y la fracción L3 de la AFP (AFP-L3), en la detección temprana.^(2,11)

Pese a que la vigilancia es rentable en el carcinoma hepatocelular, la aplicación global de tales programas abarca a cerca de 50% de la población objetivo en Europa, y a alrededor de 30% en Estados Unidos. Las políticas de salud pública que fomentan la aplicación de estos programas deben conducir a un aumento de la detección temprana del tumor.⁽¹¹⁾

Diagnóstico:

El CHC por lo general se diagnostica en etapas tempranas o intermedias en países occidentales, pero en etapas avanzadas en casi todos los países asiáticos (excepto Japón) y africanos. Un programa de vigilancia genera un diagnóstico temprano en 70-80% de los casos. En estas etapas, el tumor es asintomático y el diagnóstico puede establecerse con métodos no invasivos (radiológicos) o invasivos (biopsia). Sin vigilancia, se descubre el CHC como un hallazgo radiológico o por síntomas relacionados con cáncer. Si se han manifestado síntomas, la enfermedad ya se encuentra en una etapa avanzada y tiene una media de esperanza de vida de <1 año. Los síntomas consisten en malestar general, pérdida de peso, anorexia, molestia abdominal o signos relacionados con disfunción hepática avanzada. ⁽²⁾

Diagnóstico no invasivo (radiológico):

Los pacientes alistados en un programa de vigilancia se diagnostican por la identificación de un nuevo nódulo hepático en la ecografía abdominal. Los criterios para estudios no invasivos sólo pueden aplicarse a cirróticos, y se basan en técnicas de imágenes obtenidas mediante CT tetrafásica multidetector (las cuatro fases son no intensificada, arterial, venosa y tardía) o MRI dinámica intensificada con medio de contraste.

El diagnóstico radiológico se logra con un alto grado de confianza cuando la lesión es de > 2 cm de diámetro y muestra los datos radiológicos característicos de CHC mediante una técnica de imágenes. Con los estudios de imágenes intensificadas con medio de contraste, el dato distintivo del CHC consiste en la captación vascular del nódulo en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal y tardía. Este patrón radiológico captura la naturaleza hipervascular característica del carcinoma hepatocelular. En estas circunstancias, la especificidad diagnóstica es de cerca de 95-100%, y no se necesita una biopsia. Para las lesiones de 1-2 cm de diámetro, los datos radiológicos característicos del CHC definen el diagnóstico, pero necesita confirmarse con dos técnicas de imágenes en centros no especializados. ⁽²⁾

Es improbable que los nódulos de <1 cm sean CHC y serían muy difíciles de diagnosticar; por tanto, se recomienda el seguimiento ecográfico a los tres a cuatro meses. La resonancia magnética con medios de contraste específicos

del hígado podría ayudar al diagnóstico de CHC, pero su especificidad todavía no es óptima. La ecografía intensificada con contraste (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) y la angiografía son menos exactas para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. La tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) tiene un desempeño deficiente para el diagnóstico temprano. Las concentraciones de AFP de >400 ng/100 mL son muy sospechosas, pero no diagnósticas de CHC de acuerdo con las guías.⁽²⁾

Diagnóstico histopatológico:

Es necesario el diagnóstico histopatológico en dos circunstancias: a) en personas sin cirrosis y b) cuando el estudio radiológico no es característico en por lo menos una de dos técnicas de imágenes (CT y MRI). Esto ocurre sobre todo en las lesiones de CHC en etapa temprana. La biopsia no es una norma de referencia ideal, por la variación que introduce el muestreo y las complicaciones. La sensibilidad de las biopsias hepáticas va de 70-90% para todos los tamaños de tumores, pero disminuye a <50% en los tumores de 1 a 2 cm de tamaño. El riesgo de complicaciones como la siembra del tumor y la hemorragia después de una biopsia hepática es de alrededor de 3%.

Un histopatólogo experto debe evaluar las biopsias. Las tinciones especiales pueden ayudar a resolver las dudas diagnósticas. La tinción positiva en dos de cuatro marcadores [glipicano 3 (GPC3), glutamina sintetasa, proteína de choque térmico 70 (HSP70) y clatrina de cadena pesada] es muy específica para el CHC. Los ensayos de expresión de genes (glipican 3, LYVE1 y survivina) también pueden diferenciar los nódulos displásicos de alta malignidad del carcinoma hepatocelular en etapa temprana. Puede pensarse en más tinciones para detectar las características de células progenitoras (K19 y EpCAM) o valorar la neovascularización (CD34).⁽²⁾

Una biopsia negativa no elimina el diagnóstico de CHC. Se recomienda una segunda biopsia en casos de hallazgos no concluyentes, o crecimiento o cambio en el patrón de intensificación identificado durante el seguimiento. Las guías europeas recomiendan obtener muestras de tejido en todos los estudios de investigación del carcinoma hepatocelular, aún cuando se cumplan los criterios radiológicos.⁽²⁾

Tratamiento:

Sistemas de estadificación y asignación de tratamiento:

Dichos sistemas tienen como propósito clasificar a los pacientes de acuerdo al pronóstico y desenlace, y asignar los mejores tratamientos disponibles de acuerdo con la evidencia; el más aceptado es el de la clasificación Barcelona Clinic-Liver Cancer (BCLC) que está aprobada por las guías clínicas de Estados Unidos y europeas.

Este sistema de estadificación define cinco subclases de pronóstico y asigna tratamientos específicos para cada etapa. El sistema de estadificación de BCLC se ha validado externamente en múltiples estudios. Es un sistema dinámico que permite la incorporación de nuevos tratamientos y variables dependientes de tratamiento a medida que surge nueva evidencia.

Se ha demostrado que seis tratamientos mejoran la supervivencia en el CHC, cinco son adoptados por las guías clínicas y la clasificación BCLC: resección quirúrgica, trasplante hepático, ablación con radiofrecuencia (RF), quimioembolización y el inhibidor multikinasa sorafenib. El sistema BCLC también incorporará lenvatinib como primera opción y regorafenib como patrón de tratamiento en pacientes con CHC avanzado que experimentan progresión mientras reciben sorafenib, como consecuencia de un estudio clínico con asignación al azar (RCT, randomized controlled trial) positivo. ⁽²⁾

La clasificación BCLC asigna a cada paciente un determinado tratamiento. La migración de la etapa de tratamiento también se aplica según este esquema, lo que significa que si los pacientes no son elegibles para el tratamiento seleccionado, puede administrarse el siguiente tratamiento eficaz en etapas más avanzadas. ⁽²⁾

En el CHC I, tres parámetros son relevantes para definir la estrategia de tratamiento: estado tumoral, síntomas relacionados con cáncer y disfunción hepática. La estadificación del BCLC engloba las tres variables y asigna a los pacientes a tratamientos de acuerdo con la evidencia. Dado que >80% de los pacientes tiene dos enfermedades, CHC y cirrosis, debe efectuarse una medición clara de la disfunción hepática.

El pronóstico de la hepatopatía crónica suele evaluarse con la puntuación de Child-Pugh, que utiliza cinco medidas clínicas: bilirrubina total, albúmina sérica,

tiempo de protrombina, gravedad de la ascitis y grado de la encefalopatía hepática, para clasificar a los pacientes en uno de tres grupos (A-C) de tasas de supervivencia previstos. En resumen, la clase A de Child-Pugh refleja una función hepática bien conservada; la clase B de Child, disfunción hepática moderada con una mediana de esperanza de vida de unos tres años, y la clase C de Child, disfunción hepática grave con esperanza de vida de cerca de un año. ⁽²⁾

Tratamientos quirúrgicos:

Ablación

La ablación quirúrgica es la opción de primera línea para pacientes no cirróticos con CHC en etapa temprana (BCLC O o A) con tumores solitarios. En los cirróticos, la ablación compite con la resección para los tumores BCLC O (>2cm de diámetro). No se ha definido cuál es mejor. Los análisis de rentabilidad informan un beneficio para la ablación local con radiofrecuencia.

En tumores individuales de > 2 cm (BCLCA), la resección sigue siendo el elemento fundamental del tratamiento en personas con clase de Child-Pugh hiper-A, aquellos con bilirrubina normal y sin hipertensión portal (se define la hipertensión portal por un gradiente de presión venosa hepática de > 10 mm Hg). Los factores pronóstico de recurrencia son tamaño de tumor, número de tumores, presencia de microsatélites o invasión microvascular en el análisis de la muestra. La invasión macrovascular, la afectación extrahepática y la disfunción hepática (Child-Pugh B-C) son contraindicaciones importantes para la ablación. ⁽²⁾

Tratamientos complementarios:

La recidiva del tumor es la principal complicación de la resección (y la ablación local) y ocurre en 70% de los casos a cinco años. La mayor parte de las recidivas son metástasis intrahepáticas, pero por lo menos un tercio se considera tumor de novo, con formación de nuevas clonas en el campo carcinógeno cirrótico. El tipo de recidiva sólo puede definirse con estudios

moleculares. Hasta ahora, ningún tratamiento posquirúrgico ha demostrado mejorar el pronóstico o evitar la recidiva después de la resección/ablación.

Los estudios con asignación al azar que han evaluado como tratamiento complementario sorafenib, retinoides, quimioterapia o quimioembolización, han dado resultados negativos. Algunos estudios que han investigado la inmunoterapia adoptiva o interferón han mostrado resultados positivos, pero estos tratamientos no se han adoptado en las guías de tratamiento debido a la debilidad de la evidencia o el poco beneficio. Por consiguiente, en la actualidad se recomienda que en caso de recurrencia, se vuelva a valorar a los pacientes con la estadificación BCLC y se repita el tratamiento correspondiente. ^(4,7)

Trasplante hepático:

En la década de los 80, los resultados obtenidos tras el trasplante hepático, con tasas de recidiva del 50% y supervivencia a los 5 años inferior al 40%, cuestionaron la aceptación del trasplante hepático como opción terapéutica válida para el CHC. Estos datos fueron la consecuencia de la selección de candidatos con neoplasias de gran tamaño o incluso con presencia de invasión vascular o diseminación extrahepática. Sin embargo, aquellos pacientes en los que se hallaba un CHC de forma incidental en el explante presentaban una mínima probabilidad de recidiva y una supervivencia comparable a la de los pacientes trasplantados sin CHC. Esta fue la base racional para demostrar que cuando se limitaba el trasplante hepático a pacientes con tumores únicos < 5 cm o con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática (criterios de Milán), se obtenía una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recurrencia del 8%. ^(14, 15, 16, 17,18)

Esta es la primera opción de tratamiento para los cirróticos con tumores individuales de <5 cm de diámetro e hipertensión portal (lo que incluye clases B y C de Child-Pugh) o con tumores multinodulares pequeños (<3 nódulos, cada uno de <3 cm). Se han validado los criterios de Milán en el curso de los años, y en un metaanálisis se informaron tasas de supervivencia a cinco y 10 años de cerca de 70 y 50%, respectivamente, similares a los resultados logrados para las indicaciones de trasplante que no son CHC. Se han reducido las tasas de mortalidad perioperatoria a <3%. El trasplante cura al mismo tiempo el tumor y

la cirrosis subyacente, y conlleva un riesgo bajo de recurrencia de alrededor de 10-15% a cinco años. ^(2,5)

Ningún esquema de inmunodepresión o tratamiento antitumoral después del trasplante ha demostrado algún efecto preventivo sobre las recurrencias. Los criterios de Milán están incorporados en la estrategia de tratamiento de BCLC (BCLC O y A) y también fueron adoptados por la United Network for Organ Sharing (UNOS) en su estadificación previa al trasplante para la asignación de órganos en Estados Unidos (etapa T2). Además del tamaño y número de tumores, en este contexto se aplican contraindicaciones habituales para los procedimientos de trasplante de órgano (incompatibilidad ABO, comorbilidades, etcétera).

El trasplante hepático tiene un par de limitaciones importantes, como costo y disponibilidad de donadores, que limitan este procedimiento a <5% de los casos de CHC. La escasez de donadores constituye una desventaja importante del trasplante hepático. La escasez de donadores varía con la zona geográfica, y la donación de hígado cadavérico es casi de cero en algunos países asiáticos. Dada la escasez de donadores, la mediana de tiempo de espera en los programas de países occidentales es de cerca de seis a 12 meses, lo que conduce a que 20% de los pacientes elegibles se salga de la lista por la progresión del tumor antes de someterse al procedimiento. ^(2,5)

Los factores pronóstico de abandono son fracaso del tratamiento, AFP inicial de >400 ng/mL o un aumento constante de la concentración de AFP de > 15 ng/mL por mes. Se han propuesto varias estrategias para superar esta limitación. En primer lugar, se aplican tratamientos prequirúrgicos en personas que están en lista de espera. Se han evaluado tratamientos prequirúrgicos que prueban TACE (quimioembolización) o la ablación con radiofrecuencia en el contexto de estudios de cohorte y de rentabilidad. En principio, se recomiendan estos tratamientos cuando el tiempo de espera excede los seis meses, aun cuando sea dudoso el efecto sobre el pronóstico de largo plazo. ^(2,5)

Los criterios de Milán se utilizan de forma generalizada como la base para la elegibilidad para trasplante, y su cumplimiento genera una supervivencia postrasplante satisfactoria. La expansión moderada de los criterios de Milán que aplican los criterios "hasta siete" (es decir, los CHC que tienen el número siete como la suma del tamaño del tumor más grande y el número de tumores)

en pacientes sin invasión microvascular logra resultados competitivos. Estos criterios definidos mediante el estudio histopatológico se están utilizando en la práctica clínica para predecir el desenlace esperado después del trasplante.

Asimismo, algunos grupos en la actualidad están explorando la citorreducción prequirúrgica del tumor hasta cumplir los criterios de Milán. Dicha citorreducción se define como la reducción de la carga de CHC mediante tratamientos locorreregionales para lograr la estadificación de Milán antes del trasplante. Algunos estudios sostienen que la citorreducción prequirúrgica del tumor que dura >3 meses logra resultados competitivos, pero hay pocos datos sólidos de supervivencia a largo plazo y, por tanto, todavía no se recomienda.

La normativa de dicha citorreducción sólo está aprobada por las guías para pacientes que exceden los criterios de Milán mientras están en la lista de espera. Dado que las normativas para mejorar la donación de órganos han alcanzado un techo durante los últimos años, han surgido alternativas para la donación. En los riesgos y beneficios de este procedimiento debe tenerse en cuenta tanto al donador (la muerte se estima en 0.3%) como al receptor, un concepto conocido como equiparación doble. Dada la complejidad de este tratamiento, debe restringirse a centros de excelencia en cirugía hepatobiliar y trasplante. ^(2,5)

Tratamientos locorreregionales:

Ablación local:

Se recomienda la ablación con radiofrecuencia (RF) como la técnica de ablación primaria. La energía generada por la ablación de radiofrecuencia (calentamiento del tejido a 80-100 °C) induce necrosis coagulativa del tumor que produce un anillo de protección en el tejido peritumoral lo cual podría eliminar pequeños satélites no detectados. El tratamiento consiste en una o dos sesiones que se llevan a cabo por una vía de acceso percutánea, aunque hay algunos casos en que es necesaria la ablación con laparoscopia.

La ablación con RF es más eficaz en cuanto a tasa de respuesta y tiempo transcurrido hasta la recurrencia que la inyección percutánea de etanol de una vez. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados mediante ablación con RF tienen tasas de supervivencia a cinco años de cerca de 60%. En tumores de <2 cm, BCLC O, la ablación con RF logra

respuestas completas en > 90% de los casos, con un buen resultado a largo plazo y es competitiva con la resección por lo que respecta a rentabilidad. Para los casos de BCLC A, la ablación con RF es el tratamiento de primera opción para los tumores individuales de 2 a 5 cm o multinodulares de hasta tres nódulos, cada uno de <3 cm de diámetro, que no son adecuados para resección quirúrgica.

La principal limitación de la ablación con RF es que su tasa de fracaso aumenta en tumores de >3 cm por la pérdida de calor debida al enfriamiento de tejido mediado por el flujo sanguíneo dentro de la zona sujeta a ablación. En tumores de 3 a 5 cm de diámetro, se ha informado necrosis histopatológica completa del tumor en <50%. En concreto, cerca de 10 a 15% de los tumores con ubicaciones difíciles de tratar, como una ubicación subcapsular o adyacente a la vesícula biliar, tienen más riesgo de ablación incompleta o complicaciones importantes, y pueden abordarse mediante inyección de etanol. Se han propuesto varios métodos para mejorar la actividad antitumoral de la ablación con radiofrecuencia. La combinación de ablación con radiofrecuencia y quimioembolización, o con formulación de doxorubicina liposómica activada por calor, produjo resultados satisfactorios en estudios de cohorte.

Quimioembolización (TACE):

TACE es el tratamiento primario más utilizado para el CHC no resecable a nivel mundial y la indicación de primera opción para personas con etapa B intermedia de BLCL. La quimioembolización habitual (e-TACE, conventional chemoembolization) consiste en administración de quimioterapia en la arteria hepática local (sea doxorubicina 50 mg/m² o cisplatino) mezclada con una emulsión de lipiodol seguida de obstrucción de la arteria alimentaria con partículas de esponja. La e-TACE resulta útil principalmente para personas que tienen sólo enfermedad hepática, clase A o B de Child-Pugh, sin ascitis, buen estado funcional (ECOG 0) y sin invasión de una rama o tronco vascular. La mediana de supervivencia es de cerca de 20 meses (en comparación con 16 meses para los grupos de control combinados). ⁽¹⁰⁾

Ver Anexo 2: Escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ⁽¹⁰⁾

El mejor estudio con asignación al azar y los estudios fase 11 subsiguientes han proporcionado medianas de supervivencia para TACE de 25-30 meses de poblaciones seleccionadas en forma adecuada. La mediana de tasas de respuesta objetivas es de 50-70%. En estudios con asignación al azar, el tratamiento se lleva a cabo en 0, 2 y 6 meses (mediana de sesiones: 3t aunque no se ha establecido ningún consenso.) Los procedimientos de TACE deben interrumpirse cuando progresa el tumor o ante cualquier otra indicación. Excepcionalmente, puede considerarse para tratamiento la presencia de un nuevo nódulo pequeño no tratado como el único dato de progresión. ⁽²⁾

Alrededor de 50% de los pacientes presenta un síndrome posembolización limitado que se caracteriza por fiebre y dolor abdominal relacionados con la lesión isquémica y la liberación de citocinas. Menos de 5% de los pacientes sufre complicaciones importantes (absceso hepático, colecistitis isquémica o insuficiencia hepática) y en <2% de los casos ocurre muerte relacionada con el tratamiento. La aplicabilidad de e-TACE en personas con etapa B de BCLC se limita a la mitad de los casos, principalmente por insuficiencia hepática (Child B o ascitis o encefalopatía), contraindicaciones técnicas para el procedimiento (es decir, alteración del flujo sanguíneo de la vena porta) o densidad tumoral infiltrativa/masiva (es decir, en general tamaño del tumor principal de > 10 cm).

La TACE supraselectiva reduce al mínimo la lesión isquémica de tejido no tumoral. De acuerdo con las guías, la migración de la etapa de tratamiento permite realizar TACE en personas que en etapa temprana no elegibles para tratamientos quirúrgico o de ablación. En algunos estudios se han comunicado tasas de mediana de supervivencia de cinco años en pacientes con CHC solitario tratado mediante TACE supraselectiva. Por otra parte, la TACE realizada fuera de las recomendaciones como práctica habitual para personas con contraindicaciones formales (generalmente BCLC C) produce desenlaces desfavorables.

Radioembolización y otros tratamientos intraarteriales:

La radioembolización mediante el empleo de cuentas recubiertas de itrio-90 (Y-90) (un isótopo que emite radiación B de rango breve) es la alternativa más promisoria de TACE. En varios estudios fase II se han comunicado respuestas

objetivas y un buen resultado general. Dada la falta de estudios fase III, en la actualidad este tratamiento no se recomienda en las guías clínicas. ⁽²⁾

Tratamientos sistémicos:

La quimioterapia sistémica habitual y la radioterapia no han producido ventajas en la supervivencia. Los estudios con asignación al azar también fracasaron con tratamientos antiestrógenos y derivados de la vitamina D. Se está evaluando la radioterapia externa dirigida al hígado (radioterapia corporal estereotáctica) con y sin sorafenib en estudios fase III. En 2007, un estudio fase III demostró ventajas en la supervivencia en personas con enfermedad en etapa avanzada tratadas con sorafenib y en fecha más reciente lenvatinib demostró efectos similares a sorafenib en el tratamiento de primera línea. Un segundo inhibidor multikinasa, regorafenib, ha demostrado ventajas en pacientes cuya enfermedad avanza con sorafenib. ^(2,4)

Tratamientos moleculares dirigidos:

Sorafenib es el tratamiento sistémico estandarizado para el carcinoma hepatocelular. Está indicado para personas con función hepática bien conservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (es decir, BCLC C) o tumores en etapa intermedia (es decir, BCLC B) que progresan con tratamientos locorregionales. Un estudio fase III que comparó sorafenib con placebo mostró un aumento de la supervivencia de 7.9 a 10.7 meses (HR: 0.69; reducción del riesgo de muerte de 31 %). En este estudio, 80% de los pacientes era BCLC C y 20% BCLC B cuya enfermedad progresó con TACE. En general, 35% de los pacientes presentaba invasión macrovascular, y 50%, diseminación extrahepática. Se observó una magnitud similar del beneficio en otro estudio fase III con resultados positivos que se llevó a cabo en paralelo en pacientes asiáticos, principalmente con CHC relacionado con HBV. ^(2,4,7)

Personas con CHC relacionado con HCV lograron resultados mucho mejores con sorafenib, con una mediana de supervivencia de 14 meses. No se han identificado biomarcadores que pronostiquen la respuesta a sorafenib. La dosis diaria recomendada de sorafenib es 800 mg. La mediana de duración del

tratamiento es de casi seis meses. El tratamiento conlleva efectos adversos controlables, como diarrea, reacciones cutáneas de mano-pie, fatiga e hipertensión. La insuficiencia hepática relacionada con el tratamiento o las complicaciones potencialmente letales son inusuales. Estos efectos tóxicos resultaron en la interrupción del tratamiento en 20% de los pacientes y reducción de la dosis en hasta la mitad.

No todos los enfermos en etapas avanzadas pueden recibir sorafenib. Se ha estimado que este tratamiento no puede administrarse a cerca de un tercio de los pacientes elegidos como objetivo por intolerancia primaria, edad avanzada o insuficiencia hepática (ascitis o encefalopatía). La vasculopatía activa, sea coronaria o periférica, se considera una contraindicación formal. La mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad con sorafenib es de cuatro a cinco meses en los estudios fase III. ⁽⁷⁾

En fecha reciente, un estudio fase III que comparó lenvatinib (un inhibidor de VEGFR, receptor de factor de crecimiento del fibroblasto [FGFR, fibroblast growth factor receptor], PDGFR, RET y e-Kit) con sorafenib demostró resultados de no inferioridad en cuanto a supervivencia global (HR = 0.92). Se estima que la mitad de los pacientes cuya enfermedad progresa con sorafenib pueden considerarse para los tratamientos de segunda línea, y su mediana de supervivencia sin tratamiento es de siete a ocho meses (obtenida en pacientes asignados al grupo que recibió placebo). Lenvatinib demostró eficacia similar a la de sorafenib en un estudio fase III (mediana de supervivencia 13.6 meses frente a 12.3 meses, respectivamente).

En un estudio fase III que comparó regorafenib (un inhibidor multikinasa más potente que sorafenib, pero dirigido a cinasas similares) con placebo en personas cuya enfermedad había avanzado con sorafenib, se informó una ventaja en la supervivencia de 7.8 a 10.6 meses (HR: 0,62; reducción de 38% del riesgo de muerte). El tratamiento mejoró la supervivencia en todos los subgrupos de pacientes. En este estudio, 78% tenía BCLC C y 12%, BCLC B, y en todos, la enfermedad había progresado con sorafenib. Alrededor de 30% de los pacientes presentaban invasión macrovascular, 70% con diseminación extrahepática y 45% con AST de >400 ng/100 mL. ⁽⁴⁾

El tratamiento se inició con una dosis de 160 mg/ día (tres semanas con tratamiento/una semana sin tratamiento). La mediana de tiempo con

tratamiento fue 3.5 meses. La prevalencia de toxicidad (reacción de mano y pie, fatiga e hipertensión) fue más alta en relación con la toxicidad informada con sorafenib, pero los efectos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento sólo en 10% de los casos. Las personas con progresión de la enfermedad después del tratamiento de segunda línea, al igual que los que tienen una etapa BCLC D, deben recibir el mejor tratamiento paliativo de apoyo: control del dolor, nutrición y apoyo psicológico. ^(2,4)

Pronóstico

El hepatocarcinoma suele aparecer en el contexto de una enfermedad hepática evolucionada. Las opciones de tratamiento y por lo tanto su pronóstico, estarán condicionados no sólo por la extensión del tumor, sino también por la funcionalidad del hígado sobre el que se desarrolla, evaluada por la escala de Child Pugh entre otras. Se han desarrollado múltiples herramientas para establecer el pronóstico del hepatocarcinoma. Desde un punto de vista práctico, las dos más utilizadas son el TNM. (sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis) y el propuesto por el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). De forma global la mediana de supervivencia de los pacientes en el momento del diagnóstico suele ser de 6 a 20 meses. ⁽¹³⁾

Ver Anexo 3: Estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ⁽¹³⁾

Seguimiento tras el tratamiento

La realización de un correcto seguimiento tras llevar a cabo el tratamiento del CHC implica monitorizar al paciente a través de pruebas de imagen (TAC multifase o RM) y alfa-fetoproteína cada 6 a 12 meses. En aquellos pacientes que presentan elevación de la alfa-fetoproteína previa al tratamiento, se puede utilizar la misma como marcador de recidiva. Solo el 40% de las lesiones menores de 2 cm y el 30% de las que presentan un tamaño entre 2 y 5 cm se encuentran en esta situación. El pronóstico tras la realización de trasplante se determinará al examinar la pieza del explante en base a la clasificación TNM.

Un factor determinante es valorar la presencia de invasión microvascular. En el caso de haber realizado tratamientos locales (quimioembolización, radiofrecuencia) es preciso determinar las medidas de la lesión pre y postratamiento. En concreto, se efectuará una TAC dinámica o bien una RM un

mes después del tratamiento para evaluar la persistencia o desarrollo de un nuevo foco de captación de contraste que reflejaría la persistencia o recidiva de la enfermedad.

Para poder definir de forma objetiva la situación del paciente antes y después del tratamiento, se recomienda utilizar los criterios RECIST. Del mismo modo, deben tenerse en cuenta las indicaciones de tratamiento antiviral y la prevención y manejo de las complicaciones de la cirrosis en aquellos sujetos con disminución de la reserva funcional hepática, en especial la profilaxis de sangrado relacionado con la presencia de hipertensión portal. ⁽¹²⁾

Conclusiones

El hepatocarcinoma es la neoplasia maligna primaria más común del hígado y una de las más comunes en todo el mundo. Produce más de un millón de muertes al año. Por su complejidad es necesario un abordaje multidisciplinario para su manejo, implicando a múltiples especialidades tanto médicas como quirúrgicas. El hepatocarcinoma es un tumor de elevada incidencia en determinados grupos de riesgo, sobre todo en aquellos pacientes cirróticos y en los infectados por el Virus de la Hepatitis B. La inclusión de los pacientes de alto riesgo en programas de cribado, ha logrado facilitar el diagnóstico precoz de esta enfermedad haciendo posible una mejoría en el pronóstico de estos enfermos. Simultáneamente al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia, en los últimos años han aparecido novedades importantes en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Recomendaciones

- Continuar la investigación en base a ampliar los conocimientos científicos y lograr una acción terapéutica más eficaz en el manejo del paciente con hepatocarcinoma
- Extender el estudio a una mayor cantidad de pacientes que puedan beneficiarse de los tratamientos más novedosos y con mejores resultados.

Referencias bibliográficas:

1. Courtney M. Townsend, JR, MD; R. Daniel Beuchamp, MD; B. Mark Evers, MD; Kenneth L. Mattox, MD. Cap 54: Hígado. Epígrafe: Neoplasias malignas sólidas primarias. En: Tratado de Cirugía Sabiston 19^{na} edición, España, 2013. Pág. 1453.
2. J. Larry Jamerson, MD, PhD; Anthony S. Fauci, MD; Dennis L. Kasper, MD; Stephen L. Hauser, MD; Dan L. Longo, MD; Joseph Loscalzo, MD, PhD. et al. Parte 4. Cap. 78: Tumores de hígado y vías biliares. Principios de Medicina Interna Harrison 20^{ma} edición. Tomo I. Ciudad de México. 2019. Pág. 578.
3. Michael A. Morse, Weijing Sun, Richard Kim, Aiwu Ruth He, Paolo B. Abada, Michelle Mynderse. et al. Tratamiento de soporte y cuidados paliativos en el enfermo oncológico en el período Enero 2009 a Enero 2014. Publicado en Febrero 2019.
4. BRUIX J et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389:56, 2017.
5. CLAVIEN PA et al.: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 13: e11, 2012.
6. FORNER A et al.: Hepatocellular carcinoma. Lancet 379 : 1245, 2012.
7. LLOVERA JM et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378, 2008.
8. LLOVET JM et al.: Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Disease Primers 2: 16018, 2016.

9. SCHULZE K et al.: Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 47:505, 2015.
10. VALLE J et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362:1273, 2010.
11. ZucMAN-Rossr J et al.: The genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 149:1226, 2015.
12. *Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M Hepatocarcinoma: estado actual. Galicia Clin 2014; 75 (4): 171-181* Recibido: 20/07/2014; Aceptado: 20/08/2014 *Galicia Clin 2014; 75 (4): 171-181*
13. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014; 63: 844 -55.
14. Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>
15. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, Ross P, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2015; 33:559–66.
16. Heimbach JK, Hirose R, Stock PG, Schladt DP, Xiong H, Liu J, et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States. *Hepatology*. 2015; 61:1643–50.
17. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015; 62:440–51

18. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Reig M, García-Criado MÁ, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules < 2 cm. *J Hepatol.* 2015; 62:150–5.

19. Bess Constantén, Sonia, et. al. Anuario estadístico de salud de la República de Cuba, ISSN versión electrónica 1561– 4433, 2015.

20. Pieza anatómica y biopsia 1702840 del Departamento de Anatomía Patológica del “Centro de Investigaciones Médico–Quirúrgicas (CIMEQ)”

Anexos:

Anexo 1:



Anexo 2:

Estadio funcional (ECOG)
Definición
0 Sin restricciones
1 Limitación de actividad intensa; capaz de realizar trabajo ligero
2 Capaz del autocuidado pero incapaz de trabajar; se levanta > 50% del tiempo
3 Limitado para el autocuidado; Confinado a cama o sillón > 50% del tiempo
4 Completamente dependiente; Vida en cama o sillón todo el tiempo.

Anexo 3:

Tumor primario (T)	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No evidencia del tumor primario
T1	Tumor único sin invasión vascular
T2	Tumor único con invasión vascular o múltiples lesiones no mayores de 5 cm
T3a	Múltiples lesiones mayores de 5 cm
T3b	Cualquier lesión afectando una rama principal de la porta o la hepática
T4	Invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar o perforación del peritoneo visceral
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	No puede evaluarse la existencia de ganglios regionales.
N0	No metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Grupos pronósticos	
Estadio T N M	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T3b N0 M0
IIIC	T4 N0 M0
IVA	Cualquier T N1 M0
IVB	Cualquier T Cualquier N M1