

Artículo de Revisión

Hepatocarcinoma: Tratamiento actualizado.

Treatment of Hepatocarcinoma: updated.

Dr. Iván Nieto, Dr. Freddy Alcarraz, Dr. Gregorio Santana.

Departamento de Gastroenterología

Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA Guayaquil.

RESUMEN

El hepatocarcinoma es un tumor con una incidencia creciente y representa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Presenta variaciones geográficas importantes y está relacionado con múltiples factores ambientales. La intervención sobre estos factores puede modificar su incidencia y su evolución. La cirugía y el trasplante hepático son los únicos tratamientos curativos para este problema, ya que se trata de un tumor resistente a la quimioterapia y radioterapia. El ensayo con nuevas drogas, como inhibidores de las tirosina quinasas, podrían ofrecer alternativas para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, inhibidores de las tirosina quinasas.

ABSTRACT

Hepatocarcinoma is a tumor with growing incidence, being the third worldwide cancer death cause. It shows geographical variations and it is related to multiple environmental factors. Attempts to modify these factors could change the incidence and evolution of the tumor. Liver transplantation and surgical resection are the only curative options to the patients, because the tumor is resistant to chemo and radiotherapy. New target drugs, such as tyrosin kinase inhibitors, could offer alternative ways to improve the overall survival of the hepatocarcinoma patients.

Keywords: hepatocarcinoma, tyrosin kinase inhibitors.

Introducción.

El Hepatocarcinoma (HCC) hoy en día es uno de los tumores más importantes del mundo, con casi 500.000 nuevos casos reportados anualmente. Es el quinto más común a nivel mundial dentro de los cánceres y la tercera causa más común de muerte por cáncer ^(1,2). El HCC representa el 85-90% de los cánceres primarios de hígado. Su epidemiología incluye variaciones importantes, con respecto a regiones geográficas, raciales y grupos étnicos; también entre sexos y la presencia de varios factores ambientales potencialmente prevenibles, como Hepatitis B y C ^(3,4,5).

Incidencia Global.

La mayor incidencia del HCC se presenta en China, que equivale al 50% de los casos reportados a nivel mundial mientras que en Norte y Sur América, norte de Europa y

Oceanía presentan las tasas más bajas, menos de 5 por cada 100.000 habitantes ⁽³⁾.

Con la finalidad de reducir la incidencia de HCC, muchos países asiáticos tienden a vacunar contra la hepatitis B a sus recién nacidos, como en Taiwan que, al iniciar la campaña en 1984, la tasa de niños entre 6 y 14 años (en los años 81 al 86) era de 0.70 por cada 100.000, disminuyó significativamente a 0.36 por cada 100.000 habitantes en el período del '90 a '94 ⁽⁶⁾.

La mayor parte de casos de enfermedad hepática se ve en hombres, con una diferencia que va de 2 a 1 y 4 a 1. La edad media de presentación es de 40-60 años. En cirróticos, sin embargo, aparece con una frecuencia del 90%, observándose inclusive que un 5% de los casos compensados son portadores de un HCC, alcanzando un 15-20% en aquellos con hemorragia variceal esofágica, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía hepática. Dependiendo de la población, por ejemplo Suiza y Génova reportan 4 varones y 1 mujer, mientras países como Italia y Francia reportan 5 varones por cada mujer ^(3,7). Aunque parezca contradictorio, en países como China, Japón, Gambia y Zimbabwe varía de 3-2 a 1, los registros de centro y sur América son los más bajos llegando a ser una proporción de 1-1 ⁽³⁾.

Correspondencia:

Dr. Iván Nieto
Departamento de Gastroenterología
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA
Guayaquil.
e-mail: ivanno30@hotmail.com
Teléfono: (593-4) 2288 088

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.



Factores de Riesgo.

El HCC tiene una característica única que ocurre mayormente en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica y/o cirrosis.

Dentro de la mayor causa de cirrosis de pacientes con HCC se incluyen Hepatitis B y C, enfermedad hepática por alcohol, posiblemente la esteatosis hepática no alcohólica, menos común es la hemocromatosis hereditaria, deficiencia de alfa1 antitripsina, las hepatitis autoinmunes y las porfirias.

Hepatitis B

Es la causa más frecuente de HCC con un estimado de 300 millones de personas con infección crónica a nivel mundial. Estudios han demostrado que los portadores crónicos de VHB tienen un riesgo de 5 a 15 veces más a desarrollar HCC que la población general.

La real importancia de la relación de la VHB (hepatitis por virus B) y el HCC (hepatocarcinoma) se formuló casi inmediatamente luego del descubrimiento del HbsAg. La aparición de severas epidemias demostraron la coincidencia geográfica entre la presencia endémica de la infección y el HCC ⁽⁸⁾ en el suroeste de Asia, la prevalencia de VHB es de entre el 10-15% y las de HCC de entre el 10 y 25% por 100.000 habitantes ^(9,10,11). En las áreas de alta prevalencia de HCC, existe una elevada tasa de positividad de los marcadores virales serológicos de VHB presente o pasada en relación a aquellas en que la lesión oncológica no es frecuente. Estudios transversales y de cohorte han establecido que la infección crónica por virus B condiciona un incremento del riesgo de HCC y por tanto de muerte debida a él. En hombres Taiwaneses, portadores crónicos de VHB, el riesgo es 100 veces mayor que en los no infectados. Este riesgo también ha sido visto en estudios japoneses, en Alaska, en Europa y en Canadá ⁽¹²⁾.

El riesgo para el desarrollo de HCC también está altamente incrementado en aquellos pacientes con títulos elevados para replicación del virus VHB, tal como es indicado por la presencia del antígeno de superficie y el DNA viral. La vacuna contra el VHB es la medida más efectiva para prevenir la infección por VHB. Lo realizado en Taiwán es la primera evidencia que el HCC es prevenible vía vacunación efectiva ^(13,14).

El mecanismo oncogénico del virus B aún no está del todo claro, el DNA del virus se integra con el genoma del hepatocito, lo que le provoca una severa transformación. La integración sin embargo es un hecho fortuito, siempre involucra diferentes partes del genoma viral. El llamado Gen Viral X, puede tener un rol muy importante en dicho fenómeno, y es además un poderoso transactivador para la transcripción de oncogenes como C-myc y C-jun. Otros

eventos adicionales pueden actuar como disparadores de dicha integración virus B – hepatocito y expresión del gen X, como son: daño o deterioro en la reparación del DNA, incremento en la producción de citoquinas y agentes angiogénicos, entre los que se menciona el factor de crecimiento endotelial y óxido nítrico, los que elevan el potencial mutagénico ⁽¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁾ e inducen el proceso de inflamación asociados a la hepatitis crónica. Recientes investigaciones en humanos, sugieren que la relación HCC – VHB positivo, se caracteriza por una alta inestabilidad cromosomal, con daño o pérdida heterocigótica, en comparación con tumores asociados a VHC.

Hepatitis C

La infección crónica con VHC es uno de los mayores factores de riesgo para HCC. Los marcadores del VHC son encontrados en una proporción variable en pacientes con HCC, por ejemplo Italia 44-66%, Francia 27-58%, Japon 80-90% ⁽¹⁸⁾.

Es difícil determinar en qué momento los pacientes con VHC terminen con HCC pero se ha estimado que se presente después de 30 años aproximadamente, los VHC incrementan el riesgo de HCC al promover el desarrollo de la fibrosis y eventualmente la cirrosis. En pacientes con infección de VHC se han identificado varios factores ambientales y del huésped que aparentemente aceleran la progresión de cirrosis y HCC. Estos factores incluyen: mayor edad al momento de adquirir la infección, sexo masculino, ingesta de alcohol mayor de 50g/día, diabetes mellitus, obesidad, coinfección con HIV o el virus de la hepatitis B ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Ciertas evidencias sugieren que factores propiamente del VHC tales como el genotipo, la carga viral y especie son importantes en la determinación del riesgo de progresión de la cirrosis o HCC. La terapia antiviral en pacientes con VHC relacionada a cirrosis puede estar asociada a una reducción significativa en el riesgo futuro a desarrollar HCC, pero la evidencia aún es débil, ya que esta evidencia es sólo de tipo observacional ^(21,22).

Alcohol

La ingesta de alcohol mayor de 50-70g/día por periodos prolongados es un factor de riesgo bien establecido, aún no está claro si el riesgo a desarrollar HCC es significativo en aquellos pacientes con un consumo bajo o moderado, el mayor riesgo parece estar relacionado con el desarrollo de cirrosis y de HCC en pacientes con cirrosis. Aunque el consumo elevado de alcohol está relacionado con el desarrollo de la cirrosis, hay una pequeña evidencia de que el alcohol por sí solo tiene un efecto directamente carcinogénico.

Existe evidencia del efecto sinérgico entre el consumo de alcohol y presencia del VHC y VHB y se presume que estos factores al operar juntos incrementan el riesgo de HCC por lo que promueve de forma mucho más activa la cirrosis ⁽²⁰⁾.

Exposición tóxica a Alfa-toxina

La alfa-toxina es una micotoxina producida por el *aspergillus* (hongo que crece en determinado grupo de alimentos). Se ha demostrado en experimentos con animales que es un hepatocarcinógeno potente que encabeza la lista de agentes carcinogénicos; una vez ingerido se metaboliza y se combina con el DNA pudiendo causar daño, incluyendo una mutación característica en el gen supresor p53; esta mutación ha sido observada en el 30 y 60% de los pacientes con HCC en áreas endémicas para el alfa-toxina ^(23,24).

Esteatosis hepática no alcohólica

En el 30 y 40% de los pacientes que presentaron cirrosis criptogénica y HCC, la causa fue la esteatosis hepática no alcohólica, ya que en este grupo no se identificó otros factores de riesgo como VHB y VHC, e ingesta de alcohol. Incluso varios estudios clínicos basados en caso - control han indicado que pacientes con HCC y cirrosis criptogénica tienen evidencias clínicas y demográficas que sugirieron esteatosis hepática no alcohólica (predomino sexo femenino diabéticos y obesos) más que el factor de edad y la etiología alcohólica. Todos estos pacientes estuvieron en seguimiento manteniendo la esteatosis varios años después de haber desarrollado HCC ⁽²⁵⁾.

Obesidad

La resistencia a la insulina la cual se sabe está asociada a la esteatosis hepática y está fuertemente ligada a la obesidad (especialmente la obesidad abdominal), la actividad necroinflamatoria y la fibrosis. Sin embargo, la asociación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad hepática no está establecida ⁽²⁶⁾.

Diabetes Mellitus

Se ha propuesto la diabetes como factor de riesgo, tanto para la enfermedad hepática crónica y el HCC a través de la esteatosis hepática no alcohólica. Varios estudios han encontrado significancia positiva en la relación de ambos (diabéticos y HCC), pero existe dificultad en discernir la relación entre el tiempo de la reexposición de la diabetes y el desarrollo de HCC, esto se vuelve un problema relevante ya que el 10 y 20% de pacientes con cirrosis tienen diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, y esta diabetes a la vez puede ser resultado de la cirrosis ^(27,28).

Dieta

La dieta rica en antioxidantes (selenio, ácido retinoico) ha demostrado inhibición celular tumoral hepática en animales. En estudios realizados en pacientes positivos para VHB, los cuales ingerían una dieta baja en antioxidantes, niveles bajos de selenio y ácido retinoico, tenían una mayor predisposición a la hora de desarrollar HCC; mientras que por el contrario se encontró una menor predisposición en aquellos pacientes que tenía una alta ingesta de yogurt, huevos, leche, carnes

blancas y frutas ⁽²⁹⁾.

Screening y Diagnóstico temprano del HCC.

El screening indica un proceso donde se realizan pruebas diagnósticas y procedimientos ya estandarizados. La definición de cáncer temprano incluye la probabilidad de que el tratamiento pueda ser potencialmente curativo.

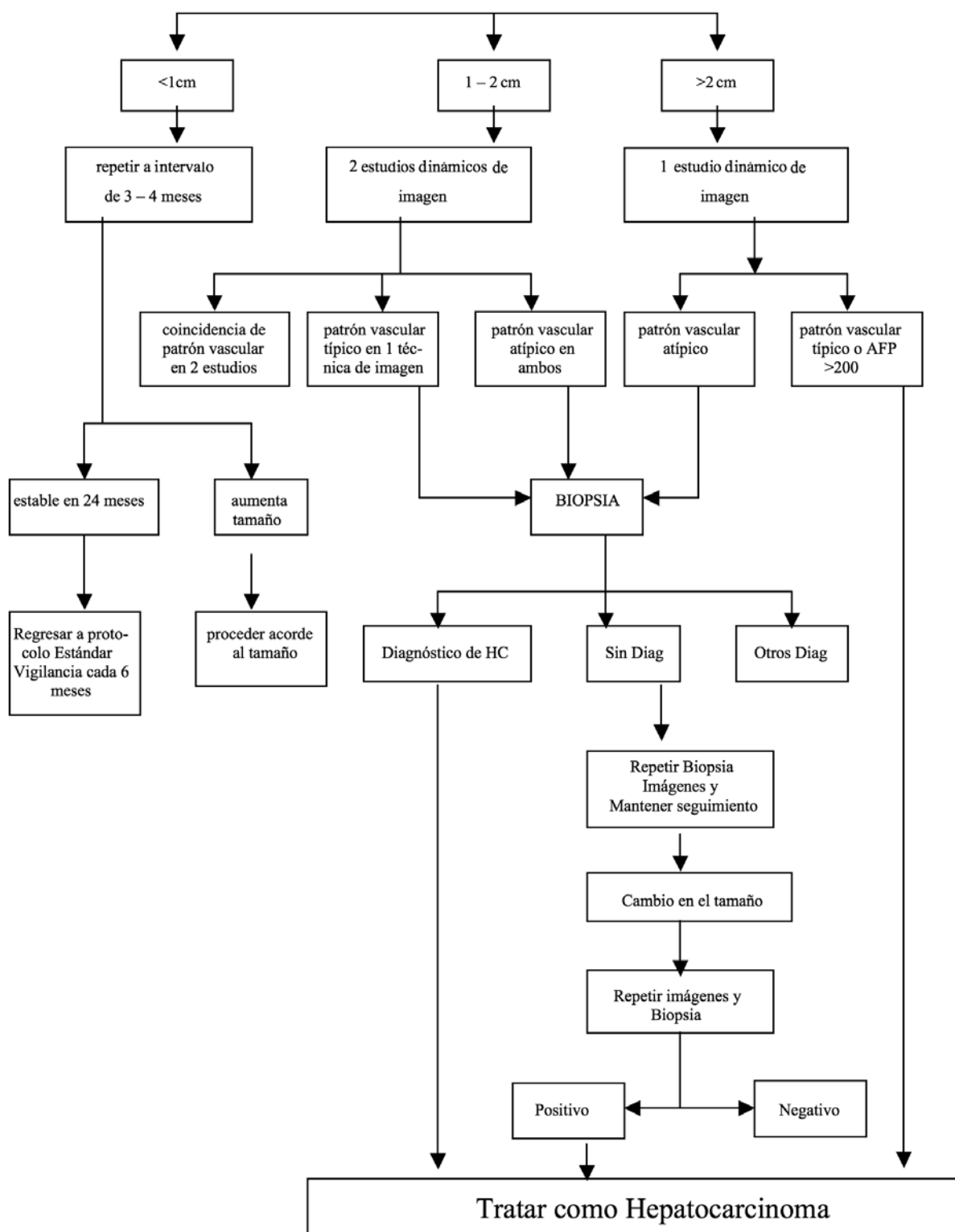
Inicialmente se define como tumor temprano a aquellos nódulos de 2-5cm en pacientes cirróticos bien compensados. Esta definición de tumor temprano también fue adoptada en aquellos estudios de transplante hepático, sin embargo en otros estudios se expandió la definición y queda incorporado como la presencia de 3 lesiones nodulares, cada una con diámetro menor de 3cm (criterios de Milán). Estudios posteriores en Japón llevaron al reconocimiento de lesiones tumorales muy tempranas que medían de 1-2cm máximo en pacientes cirróticos que presentaron un patrón nodular indistinto y un patrón vascular hipoatenuado en estudios contrastados de tomografía; la estrategia de vigilancia es básica para una detección oportuna. El esquema planteado en el cuadro No 1 nos brinda orientación para el mismo ^(30,31).

La prudente selección de pacientes para implementar las estrategias de vigilancia es mandatoria en relación a factores costo-beneficio, así como el consenso a los métodos de screening. El objetivo ideal son los pacientes cirróticos con función hepática normal o Child Pugh A; el propósito ideal es el reconocimiento de HCV temprano. La identificación de pequeños tumores de menos de 2cm es ideal no sólo por ser susceptibles de tratamiento curativo, sino porque es poco probable que haya invadido la vecindad del parénquima hepático.

Existe evidencia creciente de respuesta inmune en el cáncer, demostrado por la presencia de auto-anticuerpos circulantes contra antígenos tumorales. Puede que la detección de dichos autoanticuerpos puedan ayudar para el diagnóstico y pronóstico. Para este propósito se hizo un screening sérico con 142 pacientes con HCC utilizando marcadores preseleccionados: p62, Koc, p53, c-myc, Cyclin B1, y p16. siendo ninguno de éstos específico para tumor hepático. La mayor dificultad para la identificación de estos marcadores no-invasivos en el HCC es la relación con la patogénesis. El HCC se desarrolla en base a la enfermedad hepática crónica. Se conoce que la carcinogénesis de la HCC se basa en un proceso de varios pasos, donde la cirrosis hepática representa una condición preneoplásica, con cambios fenotípicos y genéticos. Se identificaron auto-anticuerpos en el 31% de los pacientes con HCC, comparado con un 13% y 14% de pacientes con hepatitis crónica y cirrosis respectivamente ⁽³²⁾.



Vigilancia de la Masa por Ultrasonido en Hígado Cirrótico



Tratamiento del Hepatocarcinoma.

Con cirugía apropiada, es posible eliminar en la mayoría de ocasiones la totalidad del tumor, y con técnicas percutáneas se logra suprimir volúmenes tumorales significativos especialmente en lesiones de menos de 3cm, lo que brinda a los pacientes seleccionados para estas terapias una mejoría en su expectativa de vida. No se ha llegado a establecer un acuerdo total respecto a la opción de primera línea y en general la conducta terapéutica está normada en virtud a los recursos médicos disponibles, experiencia técnica y factores económicos del paciente, entre otros. Los diversos tratamientos pueden incluir: Resección, terapia percutánea, trasplante o quimioterapia sistémica, según el estadio evolutivo en el que se hallen⁽³³⁾.

Tabla 1: Opciones terapéuticas en Hepatocarcinoma.

Tratamiento	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Resección	Localización técnicamente resecable Child A-B	HCC bulobular Mets extrahepáticas Enfermedad extrahepática severa
Terapia percutánea	No posible de resección Tumor <5cm Número de nódulos <3	Ascitis Localización crítica
Trasplante	Exclusión de terapias radicales Child A-B	Trombosis portal Anormalidades vasculares
Quimioterapia sistémica	Exclusión: terapias radicales, Child A-B	Contraindicaciones generales

Los factores pronósticos están en relación con el status del tumor (definido por número y tamaño de los nódulos, presencia de invasión vascular y diseminación extrahepática) por la función hepática definida en la escala de Child-Pugh (bilirrubina, albúmina e hipertensión portal) y el status de salud en general se define por la clasificación ECOG (la presencia de síntomas)⁽³⁴⁾. La etiología no se ha definido y es independiente del factor pronóstico.

Las terapias existentes para hepatocarcinoma han sido clasificadas en:

- 1.- Curativas: resección quirúrgica, trasplante hepático, alcoholización, radiofrecuencias.
- 2.- Paliativas: quimioembolización, alcoholización, radiofrecuencia, quimioterapia

En el grupo 1, es decir con intención curativa, las tasas de sobrevida a 5 años varían entre 25 y 93%, en cambio en el grupo paliativo están entre 24 y 63% a 2 años. La sobrevida de los HCC sin tratamiento (historia natural) es menor de 20% a 5 años.

Resección quirúrgica.

Es el tratamiento de elección en pacientes sin cirrosis hepática, éstos constituyen el 5% de los casos en países occidentales y cerca del 45% en Asia. Después de la hepatectomía, hay una

mortalidad cercana a 0. Recientes experiencias, reclutando pacientes con estadio tumoral más avanzado que el estándar aceptado, inicialmente han obtenido una sobrevida a 5 años aproximada del 65%, de tal modo que la cirugía puede ser ofrecida o propuesta a pacientes que exceden el límite convencional (un tumor único en pacientes con Child A con bilirrubina y tiempos normales sin hipertensión portal).

Un estadio Child Pugh mayor al A y una prueba de la retención de la ICG mayor del 20% (prueba de la indocianina verde) son consideradas limitaciones severas.

ICG es un pigmento que se elimina a nivel hepático sin metabolizarse en el hígado, es un determinante importante para la resección en pacientes sin ascitis y con bilirrubina normal⁽³⁵⁾.

La resección y trasplante logran los mejores desenlaces en pacientes correctamente seleccionados (sobrevida a 5 años de 60-70%) y compite como la primera opción en pacientes con tumores de estadio tempranos con perspectiva de intención de tratamiento^(36,37,34). Se puede hacer resecciones mayores con bajas tasas de complicaciones que peligran para la vida. Es más, todo tipo de tumores confinados al hígado puede ser removido siempre y cuando quede suficiente reserva funcional remanente para asegurar un buen post operatorio. Algunas series de estudios han reportado una sobrevida del 30-50%⁽³⁸⁾. La resección del HCC en pacientes cirróticos requiere una selección experta de los candidatos, significando esto un adecuado conocimiento del estadio de la enfermedad, los factores de riesgo para la morbi mortalidad post operatoria, recurrencia y sobrevida, además de la habilidad adecuada para conducir el procedimiento quirúrgico.

Se conoce como predictor de recurrencia y sobrevida a la invasión vascular directamente asociada a la diferenciación histológica, grado y tamaño del nódulo predominante. La invasión vascular microscópica envuelve el 20% de los tumores de 2cm de diámetro, 30-60% de los casos con nódulos de 3-5cm y hasta un 60-90% en nódulos por encima de 5cm. Es importante anotar que la invasión ocurre antes de los 2 cm. Kojiro analizó 106 casos de resección en HCC de menos de 2cm de diámetro y distinguió el llamado tipo indistinto (con un tamaño de 12mm) sin invasión local, de otro tipo nodular distinto (tamaño de 16mm) que mostraba invasión local. En el 10% de los casos se encontraron lesiones vasculares satélites y hasta en un 25% invasión portal microscópica.

La ultrasonografía detectó ambos tipos de lesiones pero sólo las lesiones hipervasculares aparecen en TAC, confirmando el hallazgo de tumores tempranos; tienen aporte sanguíneo



portal sin necesidad de que se tiñan en angiografía.

Se ha propuesto que el estadio clínico muy temprano incluye el Child Pug A (pacientes con cáncer insitu). Estos pacientes logran una sobrevida a 5 años del 90% después de una resección con una tasa de recurrencia extremadamente baja de 8% a 3 años ⁽³⁵⁾.

Se necesitan urgentemente estudios con respecto a la terapia adyuvante posterior a la resección, debido a que hay una falta de estudios randomizados que prueben la efectividad de estos tratamientos (Quimioembolización, quimioterapia, radiación interna, inmunoterapia).

Transplante hepático.

Con el transplante hepático es posible curar el HCC, además de la cirrosis que juega un rol carcinogénico. El HCC es hasta hoy la única neoplasia sólida en la que el transplante ha logrado cambiar el pronóstico. Al final de los 80 era aplicado a pacientes sólo con tumores avanzados en un intento de terapia paliativa, en ese entonces los resultados fueron desalentadores con una alta tasa de recurrencia temprana y una sobrevida a 5 años del 1 al 40%; lo que llevó a la comunidad del transplante a establecer nuevos criterios de selección para poder prolongar la sobrevida post transplante.

En la medida que los criterios se fueron ajustando hasta llegar a los de Milán, los resultados y la sobrevida han alcanzado cifras promedio de 70% a 5 años con recurrencias menores de 5%.

Debido a que los programas para transplante tienen un tiempo de espera mayor a un año y asociados a tasas de deserción del 20 y 30%, nuevos sistemas para selección de pacientes tales como el sistema MELD (modelo para enfermedad hepático de estadio final) han sido adoptados para el HCC, dando prioridad a aquellos pacientes que reúnen los criterios de Milan, HCC de 2cm o más o progresión con respecto al tamaño, AFP >200 ng/ml ⁽³⁹⁻³⁷⁾.

El transplante hepático es la primera opción de tratamiento para pacientes con pequeñas lesiones tumorales multinodulares (3 nódulos < de 3cm) o aquellos con disfunción hepática avanzada. El transplante debería curar simultáneamente el tumor y la cirrosis; los criterios de selección aplicados llevaban a resultados pobres en cuanto a recurrencia (32-54%) y a la sobrevida (40% a 5 años), pero permitía buena identificación de los candidatos para transplante. Estos pacientes tenían HCC < de 5cm, una lesión única < 5cm o hasta 3 nódulos de < de 3cm, los cuales lograron una sobrevida de 70% a 5 años con una tasa baja de recurrencia

del 15%; el problema aquí es la escasez de donantes ^(36,37).

Tratamiento en Neoadyuvancia durante la espera para transplante.

Se conoce que la tasa de recurrencia es baja cuando se aplican los criterios de Milán. El análisis sugiere una expansión de los criterios para obtener mejores datos para el segmento específico incluido en la expansión.

Los criterios de Novel podrían tener un mayor impacto en los programas de transplante, pero los datos que apoyen este cambio deberían de ser impecables. Hasta nuestro conocimiento, la expansión hacia los criterios de San Francisco, en el cual envuelven al 5% de los estudios enlistados, todavía están basados en pequeños grupos de pacientes (n=24) y ya ha sido desafiado desde el punto de vista patológico y radiológico ^(42,43).

Ablación percutánea por Radiofrecuencia de lesiones tumorales.

La ablación por radiofrecuencia es un método relativamente nuevo de lesiones primarias y metastásicas. Estudios recientes sugieren que es una técnica efectiva y segura en el tratamiento de algunos tumores.

El objetivo de la radiofrecuencia es inducir una lesión térmica hacia los tejidos por disposición de energía electromagnética. El paciente es parte de un circuito cerrado, que incluye un generador de radiofrecuencia, una aguja electrodo y un electrodo dispersador. Un campo de energía eléctrica alterna es creado dentro del tejido del paciente.

El uso de radiofrecuencia consigue la necrosis celular, gracias a un aumento de temperatura generado al paso de corriente, el circuito de radiofrecuencia se establece al colocar la aguja en la zona a tratar y una toma de contacto en la pierna del paciente. Al iniciar la generación de RF, se cierra el circuito a través del paciente y la zona cercana a la aguja sufre cambios moleculares que generan calor y por tanto destruyen las células ⁽⁴⁴⁾.

Logra una respuesta completa en más del 80% de tumores pequeños (< de 3cm de diámetro), pero sólo un 50% en tumores de 3-5cm. Los mejores resultados obtenidos en esta serie de estudios en pacientes con HCC son los tratados por inyección percutánea de alcohol (IPA) o ablación por radiofrecuencia ^(45,44).

Inyección percutánea de alcohol.

La ablación percutánea se considera una de las opciones terapéuticas para el HCC en estadio precoz (T1 y T2) no



Cambios perspectivas del Manejo Quirúrgico del HCC (40)

Resección hepática

Indicaciones convencionales

Nódulo único ≤ 5 cm

1.- Bajo riesgo

hipertensión portal no relevante

HVPG < 10 mmHg

Bilirrubina < 1 mg/dl

2.- Riesgo intermedio

hipertensión portal relevante

HVPG > 10 mmHg

Bilirrubina > 1 mg/dl

Sin invasión vascular

Mantener volumen hepático remanente

Extensión de indicaciones

nódulo único de cualquier tamaño. Resección radical con márgenes libres.

Múltiples nódulos ≤ 3 cm cada uno.

Ocasionalmente resección en Child Pugh B

Si hay invasión portal de los segmentos y/o lóbulo der e izq se hace resección portal.

posibilidad de aumentar el remanente de volumen hepático por embolización portal

Transplante hepático

Criterios de Milan:

Nódulo solitario ≤ 5 cm

Múltiples nódulos: 3 nódulos $\leq$ y cada uno de diámetro ≤ 3 cm

Sin limitación con la escala Child Pugh

Criterios de UCSF:

-Nódulo único: ≤ 6.5 cm

-Múltiples nódulos: 3 nódulos $\leq$, cada uno menor a 4,5cm en diámetro

Criterios de Barcelona

-Nódulo solitario ≤ 7 cm sin lesiones satélites

-Múltiples nódulos: < 3 nódulos ≤ 5 cm o 5 nódulos ≤ 3 cm

Criterios de "hasta 7"

-Nódulo solitario ≤ 7 cm

-Múltiples nódulos: 2 nódulos de 5cm, o 3 nódulos 4cm, o 4 nódulos de 3cm, o 5 nódulos de 2cm. -Sin invasión vascular.

candidatos a transplante y cirugías.

La difusión intratumoral del etanol ahorra parénquima (sano) con excelentes resultados, asociados a baja morbi-mortalidad, incluso similares a cirugía, siendo una técnica fácil de hacer, económica y con pocos efectos adversos^(46,47).

Provee una tasa de sobrevida a 5 años del 40-70%. Los mejores resultados han sido reportados en pacientes Child A con pequeños tumores únicos, comúnmente menores de 2cm de diámetro. Predictores de sobrevida independiente con respuesta inicial completa, escala de Child Pugh, número y tamaño de los nódulos y valores basales de alfa feto proteína (AFP). De acuerdo a esto el paciente en Child A, con pequeños tumores no quirúrgicos (de los cuales se esperaría lograr respuesta completa), son los candidatos ideales para inyección percutánea de alcohol y ablación por radiofrecuencia.

El tratamiento en pacientes con tumores $< 3 - 5$ cm, tumores múltiples (3 nódulos < 3 cm) y falla hepática avanzada Child Pugh B, es razonable de acuerdo a una base individual, aunque este tratamiento provee un buen

resultado, no es posible lograr el estándar de respuesta comparable al tratamiento quirúrgico, ni siquiera cuando es aplicado como la primera opción⁽⁴⁸⁾. Se ha especulado que la difusión de etanol es bloqueada ya sea por un septum fibrótico, intratumoral y/o la cápsula del tumor, esto subestima la capacidad curativa de la técnica, particularmente en aquellos tumores > 2 cm. La energía generada por ablación o por radiofrecuencia en "contraste" induce a la necrosis coagulativa del tumor produciendo un anillo de seguridad de tejido no tumoral. La radiofrecuencia requiere menos sesiones de tratamiento para lograr un efecto antitumoral, comparando los datos a las tasas de respuesta completas que fueron de 96-100% para radiofrecuencia vs. 86-99% para inyección percutánea de alcohol.

El punto en contra para la radiofrecuencia es los altos niveles de eventos adversos comparados con la inyección percutánea de alcohol. Una comparación directa entre resección y ablación local está siendo llevada en diferentes partes del mundo; hasta nuestro conocimiento sólo existe un estudio que incluye 76 pacientes con 1 a 2 tumores de < 3 cm de diámetro⁽⁴⁹⁾.



Embolización Arterial.

Este es el tratamiento indicado para pacientes no aptos para terapias radicales. Agente embolizantes (inicialmente gelatina), pueden ser aplicados en asociación a quimioterapia intraarterial selectiva mixta con lipiodol (quimioembolización). Sustancias como Doxorubicina, Mitomicina, Cisplatino, son las más frecuentemente usadas. Las respuestas obtenidas en estudios de fase II fluctúan entre el 20 y 70%, con ellos solos o asociados a quimioterapia. Esto ha estimulado a ahondar investigaciones al respecto, con el empleo especialmente de doxorubicina o cisplatino, lográndose respuestas parciales de entre 15 a 55% de pacientes, postergando además la progresión tumoral y la invasión vascular ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾.

La embolización arterial es el método más ampliamente usado como tratamiento primario en casos de HCC no reseables en estadios tempranos ^(38,53,57). No se lo recomienda como opción de primera línea ya que estudios realizados en Japón reportaron peores resultados que aquellos obtenidos con la ablación percutánea o la cirugía. La obstrucción de la arteria hepática induce a una necrosis extensa en aquellos HCC ampliamente vascularizados. Agentes embolizantes "gelatina o microesferas" pueden ser administrados junto con quimioterapia intraarterial selectiva mezclada con lipiodol (quimioembolización). La Doxorubicina, mitomicina y cisplatino son comúnmente drogas antitumorales. La quimioembolización arterial logra una respuesta parcial en 15-55% de los pacientes ^(52,53,34,38) y retrasa significativamente la progresión tumoral e invasión vascular.

Los mejores candidatos son pacientes con función hepática conservada, enfermedad tumoral multinodular que sean asintomáticos y sin invasión vascular o diseminación hepática; mientras que aquellos pacientes con descompensación o falla hepática (Child B o C) debieron ser excluidos ya que el daño isquémico puede llevar a eventos adversos severos ⁽⁵³⁾.

Tratamiento sistémico.

Compuestos hormonales y radiación extrema convencional no han mostrado beneficio en sobrevida en HCC. Un metanálisis, comprendido por 7 estudios randomizados comparando el tamoxifeno con el manejo conservador (898 pacientes), no demostró ni un mejor efecto antitumoral ni beneficio con respecto a la sobrevida por parte del tamoxifeno ⁽⁵⁴⁾.

La quimioterapia sistémica ha sido probada en 9 estudios. Los agentes más activos in vitro y en vivo son la doxorubicina y el cisplatino. La doxorubicina sistémica ha sido evaluada en más de 1000 pacientes por medio de estudios clínicos y provee una respuesta parcial en alrededor del 10% de los casos, sin evidencia de ventajas para la sobrevida ⁽⁵⁴⁾. Los resultados alentadores iniciales con interferón y

octreotide no han sido reproducidos por otros autores, 3 estudios relevantes en fase III han sido terminados, con resultados negativos en el tratamiento del HCC avanzado. El mayor estudio hecho en HCC comparaba el seocalcitol-vitamina D vs. placebo en 746 pacientes, que no presentaron diferencia en la sobrevida global (9.6 meses para el seocalcitol vs. 9.2 meses para el placebo) ⁽⁵⁵⁾.

Nolotrexed, un inhibidor de la síntesis de thymidylate, fue comparada con la doxorubicina sistémica en 446 pacientes con resultados negativos (una media de sobrevida de 5 meses vs. 7.5 respectivamente) ⁽⁵⁶⁾ y finalmente resultados negativos también fueron reportados con un inhibidor tubular (T-67, from tularik) en un gran estudio multicéntrico ⁽⁵⁷⁾.

Sorafenib (Nexavar).

Es un inhibidor de multikinasa oral con gran actividad contra algunas kinasas como la tirosin kinasa y serina / treonin kinasa ⁽⁵⁸⁾. Esta droga está dirigida hacia 2 de las vías involucradas en la hepatocarcinogénesis por bloqueo de la angiogénesis proliferación celular por la activación del Ras / MAPKK. Recientemente ha sido aprobado para el uso en HCC; estudios preclínicos demostraron actividad antitumoral en modelos de laboratorio de HCC.

Se hizo un estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo en pacientes con HCC avanzado y tratado con Sorafenib. Hubo incremento en el tiempo de sobrevida a 3 meses, que no era estadísticamente significativo, aunque clínicamente sí ⁽⁵⁹⁾. Este estudio multicéntrico evaluó la dosis diaria de sorafenib 400 mg BID en 299 pacientes vs. placebo en 303 en pacientes con HCC avanzado que no habían recibido tratamiento sistémico, el punto primario era evaluar la sobrevida. La media de sobrevida fue 10.7 meses para el grupo de sorafenib y 7.9 para el grupo placebo; el tiempo medio de la progresión de la enfermedad era 5.5 meses para sorafenib vs. 2.8 para el grupo placebo.

Los efectos secundarios del sorafenib fueron diarrea, pérdida de peso, reacciones de piel, hipofosfatemia; el descubrimiento del sorafenib representa un gran hallazgo en el manejo de esta enfermedad compleja ⁽⁶⁰⁾, ya que es la primera droga de terapia sistémica en prolongar la sobrevida en pacientes con HCC avanzado.

En conclusión, podemos manifestar que hay nuevos avances en el campo del Carcinoma Hepatocelular y esto depende del diagnóstico temprano del mismo. Técnicas radiológicas no invasivas han desarrollado y validado el diagnóstico de pequeños tumores. La ablación con radio frecuencia provee un mejor control local de la enfermedad tumoral, comparada con la inyección intramural de Etanol.

El ensayo clínico con nuevas drogas, como inhibidores de las quinasas, podrían ser una alternativa para mejorar la sobrevida en casos avanzados.



Bibliografía:

- 1.- Bosch Fx Rives J, Borras J. Epidemiology of Primary Liver Cancer. *Semin Liver dis* 1999, 19:271-285.
- 2.- Ferlay J GLOBOCAN 2000 Incendency Cancer, Mortality and Prevalence world wide version 1.0 limited version available from URL: <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm> 2001
- 3.- Parkin DM. Cancer Incidence in 5 continents, Vol 8. VIII IARC Scientific publications, No, 155, IARC Press, Lyon 2002
- 4.- Okuda K, Nakanuma Y, Miyasaki M, Cholangiocarcinoma: Recent progress part I: Epidemiology and Etiology, *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(10): 1049-55
- 5.- McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jf, JR International Trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94(2):290-6
- 6.- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal Hepatitis vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma study group. *New Engl J Med* 1997;336(26):1855-9
- 7.- Yu S, Primary prevention of hepatocellular carcinoma, *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 674-82
- 8.- Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol* 2000;32:225-37
- 9.- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugran M, Leoncioni R, Burrough AK, et al. Clinical Management of hepatocellular carcinoma: Conclusions of the Barcelona 2000 EASL. Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30
- 10.- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33
- 11.- Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, Jitsukawa H, Yoshino I, Yamaguchi M, et al. Relative risk of death due to liver disease among Japanese male adults having various status for hepatitis Bs and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:1642-6
- 12.- McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Ianier AP. Hepatitis B-related sequelae, Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1051-4
- 13.- Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiology agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982;2:21-26s.
- 14.- Chang MH, Chen DS. Prospect for Hepatitis B virus eradication and control of hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:511-7
- 15.- Brechot C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Brechot P. Molecular bases for development of Hepatitis B virus (HBV)-related Hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer BIOL* 2000;10:211-31
- 16.- Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus infection and Hepatocellular carcinoma: Molecular genetics and clinical perspectives. *Semin Liver dis* 1999;19:253-62
- 17.- Halliwell B, Oxygen and Nitrogen are pro-carcinogens, Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species measurement mechanism and effects of nutrition. *Mutat Res* 1999;443:37-52
- 18.- Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, et al, High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors, *hepatology* 1999;29(6):1704-7.
- 19.- Stroppolini T, Anfrone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al, Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy, *oncology* 1999;56(3):18992.
- 20.- Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffeta P, Albertini A, et al, Alcohol and Hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (4) :323-31.
- 21.- Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29 (4) : 1124-30
- 22.- Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnard AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus – related cirrhosis. *Hepatology* 1998 ; 27 (5) : 1435 -40.



- 23.- IARC Monographs, Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1-42. suppl.7. IARC press, Lyon, 1987, 83-7.
- 24.- Turner PC, Sylla A, Diallo Ms, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP, The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma; a basis for primary prevention in guinea-conakry, West Africa, *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (suppl):S441-8.
- 25.- Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaran HS, Emick DM, Lok AS, NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36(6):1349-54
- 26.- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38
- 27.- Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al, Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl cancer inst* 1996; 88 (20):1472-7.
- 28.- Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ, Plasma selenium levels and Risk of hepatocellular carcinoma among men with Chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999;150(4):367-74.
- 29.- Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J cancer* 2006;119 (12): 367-74.
- 30.- Iisuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishid M, Maeda Y, Mori N, Takao T, Tamesa T, Tangoku A, Tabuchi H, Hamada K, Nakayama H, Ishitsuka H, Miyamoto T. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003;362:923-9
- 31.- Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R, et al. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8
- 32.- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1207-9.
- 33.- Selección de pacientes para tratamiento. revista oncológica SOLCA Vol 14 N.2 – 2 Nuevos conceptos sobre Hepatocarcinoma.
- 34.- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362: 1907-1917.
- 35.- Takayama T, Makucuchi S, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early Hepatocellular Carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241-1246
- 36.- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200
- 37.- Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early Hepatocellular Carcinoma. Resection vs Transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
- 38.- Llovet JM, Bruix J, Systematic review of randomised trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival, *Hepatology* 2003;37: 429-442
- 39.- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200
- 40.- Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, Capussotti L, Calise F, Pellici R, Belli G, Tagger A, Colombo M, Bonino F, Majno PE, Llovet JM, on behalf of the HCC Italian Task force, prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44(6):1543-54.
- 41.- Mazzaferro V, Schiavo M, outcome of liver transplantation for HCC beyond conventional criteria: preliminary report of the "metroticket" survey. *Liver transplant* 2007;13(6):Abst 195.
- 42.- Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, Bas NM, Rowen Jr R, Kerlan R, et al. The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for Hepatocellular carcinoma. *AM J Transplant* 2005;5:795-804

- 43.- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967
- 44.- Livraghi T, Goldberg S, Lazzaroni S, et al. Small Hepatocellular carcinoma: Treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *radiology* 1999; 210: 655-61.
- 45.- Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159-S166
- 46.- Castells Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology*. 1993; 18: 1121-6.
- 47.- Lencioni R, Pinto F, Armillota N, Bassi AM, Moretti M, Di Giulio M, et al. Long-Term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997; 7:514-9.
- 48.- Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802
- 49.- Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection vs surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma; a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42
- 50.- Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453-456
- 51.- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolization or chemoembolization vs symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739
- 52.- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and non-surgical treatment for small sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229
- 53.- Group d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-1261
- 54.- Mazzaferro V, Regalia E, Docci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996;334:693-699
- 55.- Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol (a vitamin D analogue): an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003; 42:17 A.
- 56.- Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotrex or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25: 3069- 3075.
- 57.- Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T1 38067 versus doxorubicin in chemotherapy-naïve, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23: 16S
- 58.- Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 835-844.
- 59.- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: LBA1.

