

Pautas en el manejo del hepatocarcinoma

Autor Robert León¹, Moises Roizental^{2,3}, Carolina Manzo², Pedro Rivas⁴

Afiliación 1 Unidad de Hepatología, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela. Correo: robertoleon_218@hotmail.com
 2 Unidad de Radiología Intervencionista. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.
 3 Unique Interventional Radiology. Miami-Florida, Estados Unidos.
 4 Programa Metropolitano de Trasplante Hepático. Fundahígado. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(4): 144-151.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 15/06/2019

Fecha de revisión: 07/08/2019

Fecha de Aprobación: 15/08/2019

Resumen

El hepatocarcinoma (HCC) constituye aproximadamente el 90 % de los tumores primarios del hígado, cursando en la amplia mayoría de los casos con enfermedad hepática crónica – usualmente en fase de cirrosis-, la cual a su vez puede encontrarse en diferentes estadios de severidad acorde a las diferentes clasificaciones diseñadas a tal fin. En este trabajo se establecen las pautas en el manejo del hepatocarcinoma.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, Child-pugh, MELD, clinical management.

GUIDELINES IN THE MANAGEMENT OF HEPATOCARCINOMA

Summary

Hepatocarcinoma (HCC) constitutes approximately 90% of primary liver tumors, occurring in the vast majority of cases with chronic liver disease - usually in the cirrhosis phase - which in turn can be found in different stages of severity according to the different classifications designed for this purpose. This work establishes the guidelines for the management of hepatocarcinoma.

Key words: Hepatocarcinoma, Child-pugh, MELD,

Aspectos epidemiológicos. Magnitud del problema

El hepatocarcinoma (HCC) constituye aproximadamente el 90 % de los tumores primarios del hígado, cursando en la amplia mayoría de los casos con enfermedad hepática crónica –usualmente en fase de cirrosis-, la cual a su vez puede encontrarse en diferentes estadios de severidad acorde a las diferentes clasificaciones diseñadas a tal fin (Child-Pugh, MELD, etc.).

A nivel mundial, el HCC constituye la quinta a sexta causa de cáncer, con un estimado de 854.000 nuevos casos cada año.¹ De la misma manera, este tumor corresponde al 6% a 7% de todos los nuevos cánceres y es responsable de ser la segunda causa de muerte por neoplasias malignas.¹

El impacto del HCC sobre la salud y bienestar de los afectados, medida en términos de “DALY” (“Disability-Adjusted Life Year”), es el segundo después de los tumores del tracto respiratorio y superior al de otras neoplasias como estómago, colon-recto y mama (ver figura 1).² La sobrevivida a 5 años del HCC ha mejorado desde la década de los 70s a la actualidad (3,4 % a 17,5 %), pero se mantiene en rangos muy inferiores al de otras neoplasias en las cuales se han producido avances significativos en su tratamiento (ver figura 2).²

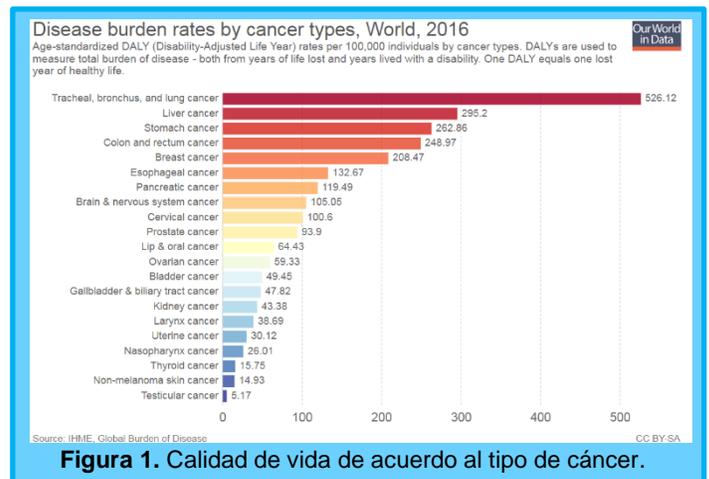


Figura 1. Calidad de vida de acuerdo al tipo de cáncer.

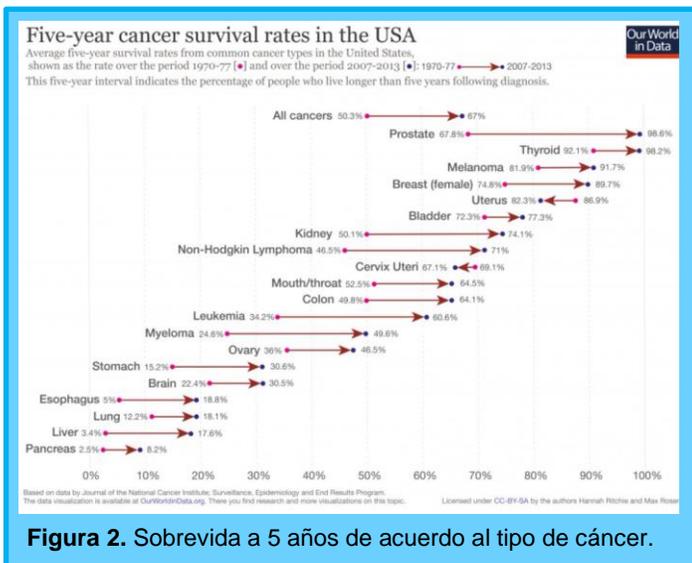


Figura 2. Sobrevida a 5 años de acuerdo al tipo de cáncer.

(NAFLD). Revisiones sobre estos últimos y los demás factores de riesgo están disponibles en la literatura

La presencia de cirrosis es prácticamente universal en los pacientes afectados con HCC, aunque no es infrecuente el hallazgo de HCC en pacientes no-cirróticos, principalmente en casos de infección por HBV y portadores de enfermedad hepática grasa no-alcohólica (NAFLD)

Actualmente la etiología de la enfermedad hepática crónica está ampliamente caracterizada y con disponibilidad de modalidades de tratamiento altamente efectivas para la mayoría de ellas, lo cual ciertamente puede prevenir la progresión a cirrosis y por ende prevenir en un número importante de pacientes la aparición de HCC.

De la misma manera, las complicaciones propias de la cirrosis (fundamentalmente aquellas relacionadas a insuficiencia hepática e hipertensión portal) influyen la mortalidad por HCC y son decisivas en la selección de la modalidad de tratamiento.

En nuestro medio (Venezuela), el 20% de los pacientes que acuden a dos consultas de referencia de Hepatología⁷ presentan cirrosis hepática, en la figura 3 se especifica su relación con la etiología de base.

La incidencia del HCC aumenta con la edad en todas las poblaciones, alcanzando su valor máximo alrededor de los 70 años³. En la población negra-africana y China aparece a menor edad, en marcado contraste con Japón, país en el cual la mayor parte de los casos aparecen entre los 70 a 79 años. El sexo masculino presenta importante preponderancia en relación 2-2.5: 1 con respecto al femenino.⁴

El HCC tiene un patrón de distribución geográfica bien definido, correspondiendo cerca del 85% de los casos a las regiones de Asia Oriental y África Subsahariana, lo cual es un reflejo de la alta prevalencia de infecciones por virus de la hepatitis B y C (HBV y HCV respectivamente) en las mismas. En otras zonas del mundo como USA, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y la mayor parte de Europa, la incidencia de HCC se ha incrementado significativamente en los últimos años.

En una serie de 216 pacientes portadores de HCC valorados en dos consultas de referencia de Hepatología en Caracas (Venezuela) entre los años 1998 a 2018, se encontró que el mismo se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino (75%), con edad promedio de 61 años.⁵

Factores de riesgo. Etiología

Se han descrito múltiples situaciones las cuales predisponen a la aparición de HCC⁶, entre ellas destacan:

- Relacionadas al paciente: presencia de cirrosis, diabetes mellitus, obesidad y predisposición genética
- Relacionadas al medio ambiente: infecciones por HBV y HCV, exposición a aflatoxina y consumo excesivo de alcohol.

De todos estos, el más importante es la presencia de cirrosis, por lo cual a fines de esta revisión enfocada en el manejo del HCC, solo se tratará este factor de riesgo, aunque de particular relevancia son las etiologías de tipo viral (HBV y HCV), consumo de alcohol (ETOH) y más recientemente, el rol emergente de la enfermedad hepática grasa no-alcohólica

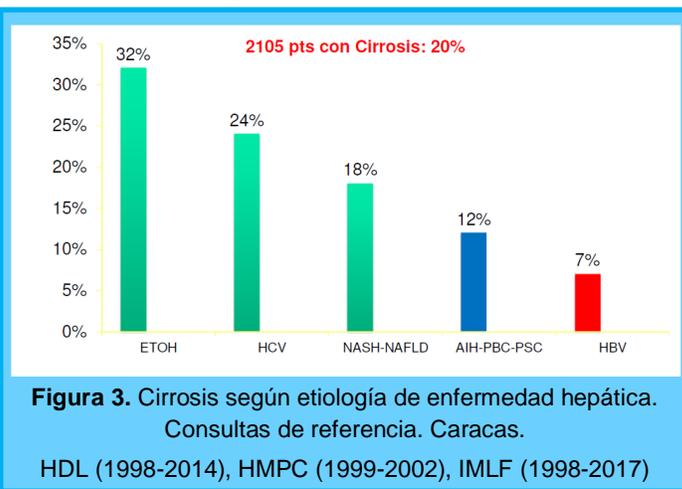


Figura 3. Cirrosis según etiología de enfermedad hepática. Consultas de referencia. Caracas. HDL (1998-2014), HMPC (1999-2002), IMLF (1998-2017)

Despistaje

El despistaje o pesquisa de cualquier enfermedad se puede definir como el uso regular de una prueba(s) en el tiempo, con la finalidad de reducir la mortalidad asociada a la misma.

El HCC es una entidad susceptible de ser despistada en forma sistemática dado que cumple los siguientes criterios:

- Enfermedad frecuente asociada a morbilidad y mortalidad importante
- Población susceptible identificable (cirrosis fundamentalmente)
- La prueba utilizada para despistaje sea aceptable (imagenología y marcadores tumorales)
- Existencia de una estrategia definida para el seguimiento del paciente a riesgo

• Tratamiento efectivo al momento del diagnóstico (algoritmo del Barcelona Clinic Liver Cancer o BCLC)

En la última conferencia de consenso del European Association for the Study of the Liver (EASL)⁸ se establecieron las poblaciones de pacientes que deben ser incluidos en protocolos de despistaje para HCC, a saber:

• **Cirróticos de cualquier etiología**

Child's A y Child's B compensado

En pacientes en lista de espera para Trasplante hepático

• **No cirróticos**

HBV: en aquellos con riesgo intermedio para HCC

HCV: solo en aquellos con fibrosis avanzada (F3 y F4)

NAFLD-NASH:

Hasta 50% de HCC en no-cirróticos

No hay pautas claras acerca de cómo efectuar despistaje

Solo en aquello con evidencias claras de fibrosis avanzada

• **Hepatitis viral tratada** con evidencias de fibrosis avanzada o cirrosis a pesar de que tengan respuesta adecuada

La *Ecografía abdominal convencional*, idealmente practicada por un médico adecuadamente entrenado y familiarizado con el tema y realizada con frecuencia semestral, es el método de elección para el despistaje del HCC. Adicionalmente suministra información relacionada a presencia de hipertensión portal, ascitis y eventual trombosis de venas porta y/o suprahepáticas. Su principal inconveniente radica en la calidad del equipo disponible y del carácter "operador-dependiente" del estudio.

La *Tomografía (TAC)* y la *Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*, ambas con contraste endovenoso no deben ser considerados como métodos de despistaje de primera línea, debido a sus elevados costos y la necesidad del uso de contraste por vía endovenosa⁸, más en casos seleccionados debe ser indicada, como por ejemplo en obesidad importante, mala ventana acústica para la ecografía, chilaiditi (interposición de colon o intestino delgado entre el hígado y la pared costal) o cuando los niveles séricos de α -fetoproteína sérica se encuentran muy elevados en ausencia de lesión identificable por ecografía.

Los *marcadores tumorales* se han utilizado desde hace muchos años en un intento de identificar precozmente el HCC en poblaciones de riesgo. Desafortunadamente su desempeño es sub-óptimo y su determinación no es ya parte esencial de las estrategias de despistaje según revisiones y consensos recientes⁸.

La determinación de α -fetoproteína sérica sigue siendo útil con la finalidad de establecer severidad y pronóstico, valorar recurrencia posterior a cirugía de resección, modalidades loco-regionales de tratamiento y trasplante hepático y finalmente en evitar la biopsia de lesiones en casos atípicos desde el punto de vista imagenológico.

En nuestra experiencia local⁵, el 56% de los pacientes diagnosticados con HCC tenían niveles de α -fetoproteína sérica mayor de 300 ng/mL

Por lo antes mencionado, en opinión de los autores, la determinación de α -fetoproteína sérica (AFP) no debe ser descartada de los protocolos de despistaje de HCC.

Diagnóstico

El diagnóstico del HCC se fundamenta en los métodos de imagen y la biopsia de la lesión sospechosa. El objetivo de esta revisión escapa a tratar en detalle este punto, por lo cual se tratarán aspectos básicos del mismo.

Imagenología: aplicable solo a pacientes cirróticos con lesiones sospechosas > 1 cms. Se emplea el TAC multifásico con contraste endovenoso, la RMN con contraste endovenoso y el Ultrasonido con contraste endovenoso, siendo los dos primeros los que tienen mayor nivel de precisión y recomendación.⁸

El valor diagnóstico de estos estudios radica en la presencia de APHE ("Arterial-Phase Hyper Enhancement" o hipercaptación en fase arterial) en la lesión sospechosa seguido de "wash-out" (lavado) rápido en fase portal o tardía.⁸

Biopsia: aunque los algoritmos de diagnóstico actualmente empleados se fundamentan en los métodos de imagen excluyendo la necesidad de confirmación histológica en una amplia mayoría de los casos, la realización de biopsia continúa siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico de esta entidad. En el consenso de HCC del EASL⁸, se sugiere la realización de biopsia hepática en las siguientes situaciones:

- Diferenciar nódulos displásicos de HCC altamente diferenciado
- Diferenciar adenomas con mutación B-catenina de HCC
- Diagnóstico diferencial con tumores primarios mixtos (HCC/Colangiocarcinoma)
- Variantes de HCC: fibrolamelar (no-cirrosis, jóvenes), Escirroso (mucho fibrosis)

En la figura 4 se ilustra el algoritmo empleado en el diagnóstico del HCC.

Estadía. Asignación a modalidad de tratamiento

El HCC a diferencia de otros tipos de neoplasia maligna, ocurre en la amplia mayoría de los casos en el contexto de un órgano enfermo (cirrosis) con grados diferentes de severidad, lo cual además de variables como la carga tumoral, diseminación a distancia y estatus de desempeño ("performance status") influye decisivamente en la elección de la modalidad de terapia más apropiada.

A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes sistemas de estadiaje, más el algoritmo del BCLC (Barcelona Liver Cancer Clinic)⁹ es el que goza de mayor aceptación a nivel mundial.

Las guías más recientes del EASL avalan el uso de esta clasificación, ya que incluye variables pronósticas relacionadas al status tumoral, función hepática y situación general de salud, así como variables “tratamiento-dependientes” obtenidas de diferentes estudios randomizados y controlados.⁸

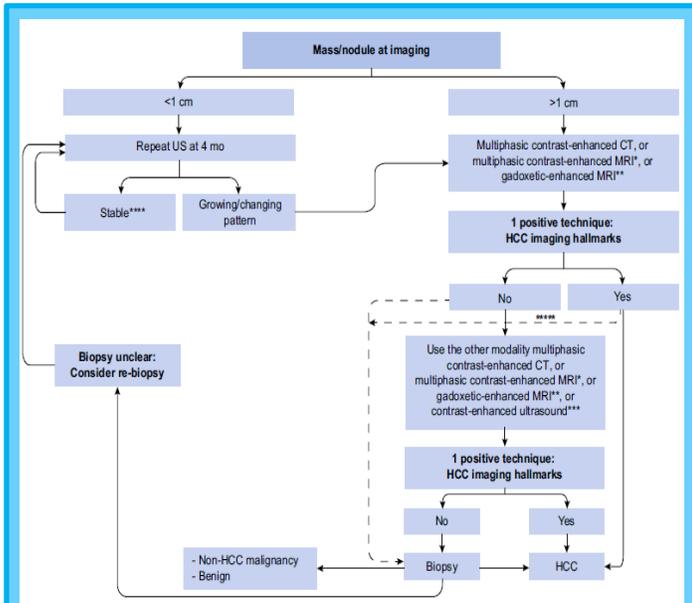


Figura 4. Algoritmo Diagnóstico Hepatocarcinoma. EASL.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018.

En la figura 5 se detallan los diferentes estadios de la clasificación BCLC, así como su asignación a diferentes modalidades de tratamiento y los resultados obtenidos expresados en términos de sobrevida.

En nuestro medio, al momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes se encuentran en estadios B (intermedio 24%) y C (avanzado 38%).^{5,7}

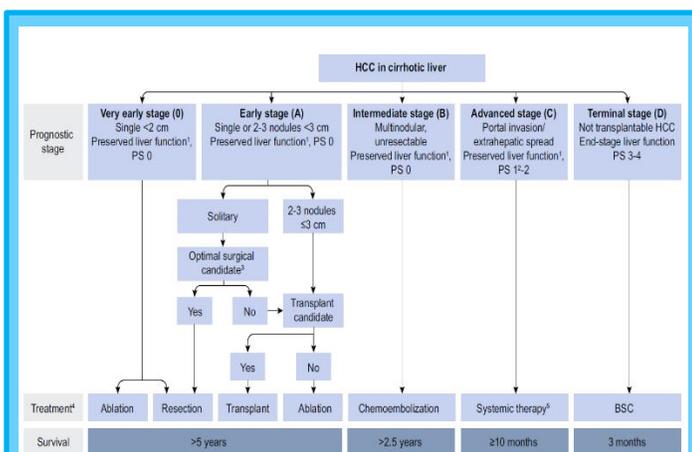


Figura 5. Manejo del Hepatocarcinoma. Algoritmo BCLC.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Los resultados obtenidos con las diferentes modalidades de terapia para HCC se valoran en términos de sobrevida y por supuesto sobre la base de la respuesta local de la lesión hepática.

Los parámetros de sobrevida utilizados en los diferentes estudios que valoran la efectividad de las diferentes modalidades de terapia son los siguientes:

- *Sobrevida global* (“Overall survival” OS): tiempo entre asignación a una modalidad específica de tratamiento y la muerte
- *Tiempo para progresión* (“Time to progression” TTP): tiempo entre asignación a una modalidad específica de tratamiento y la progresión establecida por métodos de imagen (radiología)
- *Sobrevida libre de progresión* (“Progression-free survival” PFS): toma en cuenta la progresión radiológica y la muerte del paciente

Desde el punto de vista imagenológico, el establecimiento de la respuesta a la terapia se establece en base a la clasificación m-RECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)¹⁰ y LI-RADS (Liver Imaging Reporting And Data System)¹¹. En la tabla 1 se describen los criterios empleados.

Tabla 1. Valoración de Respuesta Terapéutica en Hepatocarcinoma.

Gen	WHO	EASL-WHO	mRECIST	AASLD-JNCI
Respuesta completa (CR)	Desaparición de la lesión(s)	Desaparición de reforzamiento arterial intratumoral	Desaparición de cualquier APHE en todas las lesiones blanco	Desaparición de reforzamiento arterial intratumoral
Respuesta parcial (PR)	Reducción > 50% de productos cruzados	Reducción > 50% de productos cruzados de reforzamiento arterial	Reducción > 30% en la suma del diámetro de las lesiones blanco viables (con APHE)	Reducción > 30% en la suma del diámetro del reforzamiento arterial
Enfermedad estable (SD)	Ni PR o PD	Ni PR o PD	Ni PR > PD	Ni PR o PD
Enfermedad progresiva (PD)	Aumento > 25% en productos cruzados	Aumento > 25% en productos cruzados del reforzamiento arterial	Aumento > 20% en la suma del diámetro de las lesiones blanco viables (con APHE)	Aumento > 20% en la suma del diámetro del reforzamiento arterial

Modalidades de tratamiento

Las modalidades de tratamiento aceptadas en el manejo del HCC son las siguientes:

• Cirugía

Resección
Trasplante hepático

• Ablación local

Percutánea
Radiación externa

• Terapias intra-arteriales

Quimio-embolización transarterial (TACE) y sus variantes
Radio-embolización transarterial (TARE / SIRT)

• Terapia sistémica (drogas)

Como norma general en el HCC, se aplica el concepto de terapia secuencial⁹ en el cual los tratamientos quirúrgicos y loco-regionales se reservan para pacientes con enfermedad confinada al hígado y sin invasión vascular, reservándose la terapia sistémica para pacientes con enfermedad avanzada, independientemente de que tengan o no invasión vascular, diseminación a distancia o gran masa tumoral

La cirugía de resección es la terapia de elección en pacientes no cirróticos, más desafortunadamente este no es el escenario más frecuente, por lo que se revisara esta modalidad de tratamiento solo en pacientes portadores de cirrosis.

Los criterios de selección para cirugía de resección se han venido ampliando progresivamente debido a diferentes factores tales como la mejoría en la técnica quirúrgica empleada, la cada vez mejor planificación imagenológica previa y los avances en el cuidado peri y post operatorio de los pacientes.

El éxito de la cirugía de resección depende igualmente de la cuidadosa selección de los pacientes sobre la base de variables como presencia de adecuada función hepática, ausencia de hipertensión portal significativa y extensión de la hepatectomía, los cuales pueden predecir el riesgo de descompensación hepática siguiendo a la cirugía⁸ (ver figura 6)

De manera esquemática, la cirugía de resección hepática se pudiese utilizar en pacientes cirróticos de la siguiente manera siempre y cuando no exista evidencia de invasión macrovascular:

- *Lesiones únicas:* de cualquier tamaño siempre y cuando la función hepática se encuentre completamente preservada y se garantice el mantenimiento de un volumen hepático adecuado
- *Lesiones múltiples:* en aquellas que cumplan con los criterios de Milan¹² siempre y cuando la función hepática se encuentre completamente preservada y se garantice el mantenimiento de un volumen hepático adecuado, aunque sigue estando sin definir claramente este escenario.

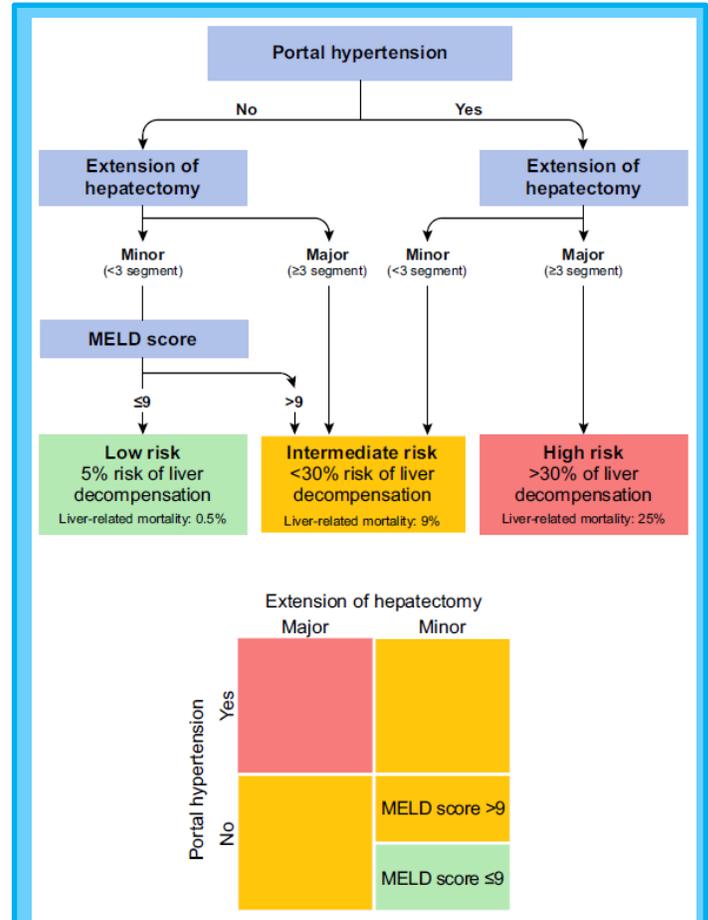


Figura 6. Riesgo de Descompensación hepática siguiendo a resección de HCC.

El trasplante hepático ortotópico (THO) constituye la única indicación para trasplante de órgano sólido en cáncer. Varios son los puntos a considerar en la selección del THO como modalidad de tratamiento en pacientes cirróticos con HCC, a saber:

- Selección del paciente
- Asignación del órgano y prioridad del paciente con HCC
- Impacto del tratamiento neo-adyuvante en THO
“Bridging”
“Downstaging”
- Uso de donantes vivos y donantes marginales

Debido al enfoque de esta revisión, se desarrollará solamente lo relacionado a selección del paciente e impacto del tratamiento neo-adyuvante

En cuanto a la selección de los pacientes, el THO se considera terapia de primera línea en cirróticos que cumplan los Criterios de Milán (tumor único ≤ 5 cms, tumores múltiples (2 a 3) ≤ 3 cms y sin evidencia de invasión vascular ni a distancia)¹².

Más recientemente, el uso de los llamados “Criterios Expandidos” (USCF / Up-to-7 / TTV + AFP / AFP-French Model),

han permitido ampliar la candidatura para THO en pacientes afectados por HCC que exceden los criterios de Milán, aunque hasta la fecha no se ha alcanzado un consenso en este tema en particular.

El tratamiento neo-adyuvante en pacientes candidatos a THO, consiste en la utilización de terapias loco-regionales (TACE, ablación local) con dos objetivos:

- “Bridging”: detener o retardar la progresión tumoral en pacientes en lista de espera para THO.
- “Downstaging”: llevar pacientes con carga tumoral inaceptablemente alta para THO a un nivel que haga factible el THO.

Los pacientes candidatos para esta estrategia se pueden clasificar en dos grupos de acuerdo al nivel de α -fetoproteína sérica (AFP).^{13,14}

• **AFP < 400 ng/mL**

Lesión única >5 cm y \leq 6 cm

Dos lesiones \leq 5 cm con diámetro tumoral total (DTT) \leq 8 cm,

4–5 lesiones \leq 4 cm con DTT \leq 12 cm

• **AFP < 1.000 ng/mL**

Lesión única \leq 8 cm

2–3 lesiones \leq 5 cm con DTT \leq 8

4–5 lesiones todas \leq 3 cm con DTT \leq 8 cms.

La ablación local (AL) se practica en la gran mayoría de los casos por vía percutánea bajo la guía de un método de imagen, el cual varía de acuerdo a la preferencia y experiencia del operador. En algunas situaciones seleccionadas, la AL se puede realizar a través de abordaje laparoscópico o incluso abierto.

Existen diferentes modalidades de AL, como Inyección percutánea de alcohol (PEI), Ablación por Radiofrecuencia (RFA), Ablación por Micro-ondas (MWA), Crioblación y Ablación por Láser, siendo las más ampliamente utilizadas en nuestro medio la RFA y PEI.

La AL se reserva para pacientes con HCC en estadios precoces, específicamente en estadios BCLC 0 y A ya sea porque no sean candidatos a resección quirúrgica o incluso como opción de primera línea 8. Igualmente, la AL se ha utilizado como modalidad de “Bridging” en pacientes en lista de espera para THO.⁸

La PEI es muy efectiva en tumores < 2 cms, presentando alta recurrencia cuando se emplea en lesiones >3 cms.

La RFA posee mayor capacidad ablativa que la PEI y es efectiva en lesiones mayores de 3 cms, siendo su efectividad comparable a la resección quirúrgica cuando se utiliza en lesiones menores de 2 cms. El uso de RFA está limitado o contraindicado en casos de localización subcapsular de la lesión y adyacencia de la misma a estructuras vecinas como vesícula biliar, hilio hepático o vasos sanguíneos

La MWA muestra resultados similares a RFA, con la ventaja adicional que se puede emplear en aquellos casos donde RFA

no se puede practicar por proximidad de la lesión a vasos sanguíneos.

Ablación local a través de radioterapia externa (RTE): un meta-análisis de 25 estudios en el cual se comparan resultados de TACE sola vs TACE + RtE, demostró que la terapia combinada resultó superior al TACE solo en términos de mejor respuesta y supervivencia¹⁵, más desafortunadamente se describió alta incidencia de úlceras gastro-duodenales y toxicidad hepática.

La RtE ha sido utilizada también como “bridging” en pacientes en lista de espera para THO.

El Consenso EASL 2018 no recomienda el uso de RtE por falta de evidencias robustas, aunque hay resultados alentadores en estudios en curso con “radioterapia estereotóxica adaptativa individualizada” en pacientes con alto riesgo de daño hepático.⁸

Terapias intra-arteriales: en la amplia mayoría de los casos de HCC, la lesión es alimentada por vasos arteriales -a diferencia del parénquima hepático circundante que es irrigado principalmente por sangre portal-, constituyendo esta la base racional para la infusión de agentes de quimioterapia por vía arterial, seguida de la embolización selectiva de los vasos arteriales que nutren la lesión, lo cual lleva a un intenso efecto citotóxico e isquémico local.

Existen diferentes tipos de terapia intra-arteriales utilizables en el manejo del HCC (ver tabla 2) siendo las más difundidas y recomendables la quimiembolización trans-arterial convencional (cTACE) y el TACE que utiliza los llamados “drug-eluding beads” (TACE-DEB), ameritando consideración aparte la Radio-embolización trans-arterial (TARE).

Tabla 2. Modalidades de Terapia Intra-Arterial.

Método	Droga Qt	Isótopo RA	Embolización	Lipiodol
cTACE	SI*	NO	SI (Gelfoam, PVA)	SI
TACE-DEB	SI	NO	SI (“drug-eluding beads”)	NO
Quimio-lipiodización	SI	NO	NO	SI
TAE (“bland-embolization”)	NO	NO	SI	NO
Quimioterapia a intra-arterial	SI	NO	NO	NO
TARE (SIRT)	NO	SI (yttrium 90)	SI **	NO

* doxorubicina / epirubicina / cisplatin / miriplatino / idarubicina

**TheraSphere®: vidrio insoluble // SIR-Sphere®: resina

El cTACE y TACE-DEB se encuentran indicados en el manejo de pacientes con HCC en las siguientes situaciones⁸:

- Tratamiento de elección en pacientes en estadio BCLC-B
- Tumores mayores de >5cm, o multinodular, que no sea candidato a cirugía o RFA

• Con la finalidad de hacer “bridging” o “downstaging” en pacientes en lista de espera para THO

Existen claras contraindicaciones para estos procedimientos endovasculares, a saber: enfermedad hepática avanzada, metástasis a distancia, invasión portal, shunt a nivel de la circulación portal, flujo sanguíneo hepatofugal, ascitis refractaria e insuficiencia renal.

En la Radio-embolización trans-arterial (TARE), la infusión de microesferas recubiertas de Yttrium-90 de pequeño tamaño, permite su atrapamiento en lechos capilares distales pequeños (20 a 60 micrones), lo cual ha permitido su uso en casos de trombosis de vena porta, en los cuales el cTACE y TACE-DEB están contraindicados

Se ha valorado su utilidad en diferentes situaciones⁸:

- Estadio BCLC-A para “bridging” en pacientes en lista de espera para THO
- Estadio BCLC-B en comparación con TACE
- Estadio BCLC-C en comparación con Sorafenib

Entre los efectos adversos del TARE se describe fatiga por 10 a 14 días, embolización inadvertida a vesícula, estómago, páncreas o pulmón y toxicidad hepática inducida por radiación (síndrome de obstrucción sinusoidal).

Terapia sistémica (drogas): las terapias moleculares dirigidas a blancos o vías de señalización específicas involucradas en la patogénesis del HCC han ofrecido un nuevo horizonte en el manejo de esta neoplasia, en la cual las modalidades convencionales de quimioterapia sistémica habían probado no ser eficaces.

En la patogénesis del HCC se han descrito varias vías de señalización genética, sobre las cuales se han diseñado drogas que son capaces de inhibirlas en uno o más puntos. La figura 7 ilustra esto.

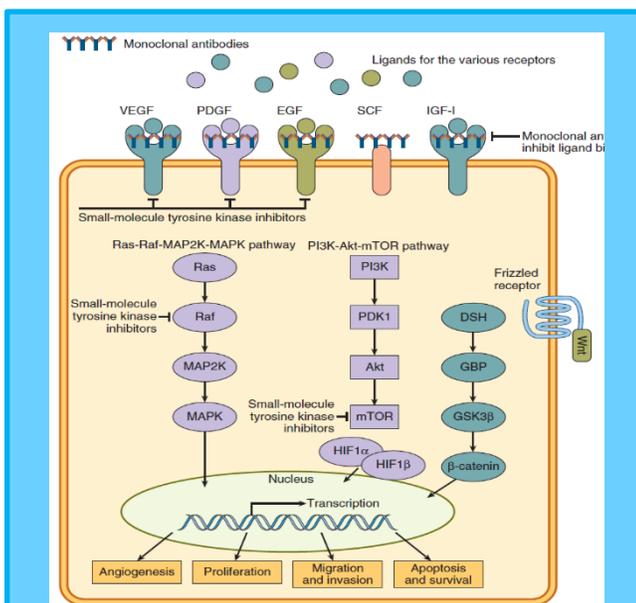


Figura 7. Vías de señalización y blancos moleculares de drogas en HCC.

World J Gastroenterol. 2012 November 14; 18 (2): 6005-6017.

El Sorafenib (inhibidor de multi-quinasas) es la primera droga que ha probado ser efectiva en pacientes con HCC y continua siendo utilizada como primera línea en esta neoplasia.

Posteriormente han emergido nuevos fármacos que pueden ser utilizados ya sea como terapia de primera línea (Lenvatinib) o en casos de recurrencia o ausencia de respuesta (Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab, Nivolumab). La descripción detallada de dichos fármacos escapa del objetivo de esta revisión, en la tabla 3 se esboza información relevante en relación a las mismas.

Tabla 3. Drogas aprobadas en HCC avanzado.

Drogas de 1era línea
Sorafenib*: sigue siendo el “standard-of-care” en HCC avanzado
Levatinib*: no inferior a Sorafenib (probablemente mejor)
Drogas de 2da línea:
Regorafenib* (tolerantes a sorafenib)
Cabozantinib* (intolerantes a sorafenib)
Ramucirumab** (solo en pacientes con AFP > 400)
Nivolumab ***

* Inhibidor de quinasas múltiples
 ** Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra VEGFR2
 *** Anticuerpo monoclonal inhibidor PD-1/PD-L1 (inmunoterapia)

Abordaje terapéutico acorde al algoritmo BCLC⁸

Estadio 0 (HCC muy temprano): se caracteriza por la presencia de una lesión única menor de 2 cms en presencia de función hepática preservada.

El uso de RFA o de cirugía de resección tiene resultados similares (sobrevida mayor a 5 años) aunque la segunda modalidad ofrece la ventaja de establecer con mayor certeza el riesgo de recurrencia y eventual necesidad de THO.

Estadio A (HCC muy temprano): se define por la presencia de una única lesión menor de 3 cms o máximo tres lesiones menores o iguales a 3 cms, en presencia de función hepática preservada.

Además de la RFA y la cirugía de resección, en este estadio se contempla la utilización del THO

Estadio B (HCC intermedio): corresponde a pacientes con lesiones múltiples, no reseccables y que cursan con función hepática preservada. Es definitivamente el de más difícil abordaje por la multiplicidad de variables que están en juego.

El TACE en sus diferentes modalidades es la terapia de elección en este estadio.

El concepto de “migración de estadio” se ha empezado a aplicar, según el cual un paciente pudiera migrar a la siguiente modalidad de terapia en el mismo estadio o pasar al siguiente.

En el estadio intermedio en ocasiones hay pacientes en los cuales su estadio se encuentra sobrevalorado, por ejemplo aquellos con gran carga tumoral con síntomas de cáncer se beneficiarían más con terapia sistémica y/o cuidados paliativos (migrarían de estadio B al C o D). De la misma manera, nos encontramos en ocasiones con pacientes Child's B o C complicados con ascitis y/o encefalopatía hepática, que se beneficiarían más del THO siempre y cuando cumplan con los criterios para el mismo.

También en este estadio se puede dar la subvaloración de los pacientes, por ejemplo, en casos de lesión única mayor de 5 cms con función hepática preservada y sin hipertensión portal significativo, la cirugía de resección pudiera ser considerada como opción de tratamiento

Estadio C (HCC avanzado): corresponde a pacientes con evidencia de invasión a vena porta, diseminación a distancia, cursando con función hepática preservada.

La terapia de elección en este estadio son las drogas previamente descritas.

Estadio D (HCC terminal): comprende aquellos pacientes no candidatos a THO, con disfunción hepática severa. Se aplican únicamente cuidados paliativos

Experiencia venezolana en el manejo del hepatocarcinoma

En una serie de 116 pacientes portadores de HCC de las consultas de Hepatología de dos centros de referencia de Caracas¹⁷, 54 de ellos (46%) recibieron alguna modalidad de tratamiento para HCC, incluyendo cirugía de resección, trasplante hepático, TACE, Ablación con radiofrecuencia (RFA) y Sorafenib.

En dicho estudio, los pacientes que recibieron tratamiento se distribuyeron de acuerdo a la clasificación BCLC de la siguiente manera: estadio C (41%), estadio B (33%), estadio A (15%), estadio D (6%) y estadio 0 (4%).

Como primera modalidad de terapia la mayor parte de los pacientes recibieron Sorafenib (35%), seguida de TACE (30%), cirugía (17%), sorafenib (9%), RFA (6%) y radioterapia externa (2%), concluyéndose que solo un pequeño porcentaje de pacientes califica para terapia debido a diagnóstico tardío del HCC o disfunción hepática importante.¹⁷

En otro estudio se reportaron los resultados de 104 pacientes tratados con TACE solo o en combinación con sorafenib¹⁸. La supervivencia a 2 y 5 años fue de 56% y 30,8% respectivamente, siendo la categoría Child-Pugh A y el uso de sorafenib factores predictivos independientes de respuesta, no teniendo otros factores como tamaño y número de lesiones efectos en la supervivencia.

Referencias

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. JAMA Oncol 2017;3:1683–1691.
2. Roser Max, Ritchie Hannah. Our World in Data. Cancer. www.OurWorldinData.org/cancer (on line publication)
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012; 142:1264–1273, e1.
4. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC n.d. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. Domínguez M., León R. et al. Revista GEN 2013;67(2):66-70. (actualizado Septiembre 2018)
6. Sangiovanni A, Colombo M. EASL PostGraduate Course 2016
7. Base de datos de Consultas de Hepatología, Instituto Médico La Floresta (1998-2019) y Hospital Dr. Domingo Luciani (1998-2014)
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol 2018;69(1):182-236
9. Forner A., Reig M., Bruix J. Lancet 2018. 31;391(10127):1301-1314
10. Lencioni R. Llovet JM. Semin Liver Dis 2010; 30:52–60
11. Chernyak V, Fowler V, Kamaya A, et al. Radiology 2018; 289(3):816-830
12. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Liver Transplant 2011;17: S44–S57.
13. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Am J Transpl 2008;8:2547–2557.
14. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Hepatology 2015;61:1968–1977
15. Huo Y, Eslick G. JAMA Oncol 2015;1:756–765.
16. Kudo M. World J Gastroenterol 2012;18(42):6005-17
17. León R., Domínguez M, Guzmán A, Roizental M, et al. Abordaje Terapéutico del Carcinoma hepatocelular en Venezuela. Presentación oral Congreso Sociedad Venezolana de Gastroenterología 2001
18. Roizental M, Dagher L, Garcia G, Castro J. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Venezuela: analysis of 104 cases in a national referral center. Abstract presentado en el "Congress of Interventional Radiology 2014".