



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESCRIPCIÓN  
GENERAL**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA: DR. JOSÉ DE JESÚS ROMÁN SANDOVAL**

**TUTOR DE TESIS: DRA. DIANA CARINA BRIZUELA ALCÁNTARA**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. ANÁLISIS Y MARCO TEÓRICO
3. DESCRIPCIÓN DEL PADECIMIENTO
4. ANÁLISIS DE LAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS
5. CONCLUSIONES
6. BIBLIOGRAFÍA
7. ANEXOS

## **1. INTRODUCCIÓN**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente y la quinta a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública. Tiene una incidencia anual que iguala a su mortalidad. En la actualidad se reconoce como una de las principales causas de muerte en los pacientes con cirrosis. Su incidencia se ha duplicado en los últimos 20 años en Europa y los Estados Unidos, siendo la causa de mortalidad relacionada a cáncer con mayor incremento en los últimos años.<sup>1,2</sup> Este aumento se ha atribuido a la epidemia de cirrosis secundaria a virus de hepatitis C (VHC).<sup>3</sup> Se han desarrollado estrategias de escrutinio, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de disminuir su mortalidad; sin embargo, su aplicabilidad exige recursos e infraestructura, lo que limita su utilidad en países en vías de desarrollo.

## **2. ANÁLISIS Y MARCO TEÓRICO**

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular tiene una incidencia anual de 500 000 a 1 000 000 de casos, y un número prácticamente igual de muertes, teniendo como peculiaridad su amplia variabilidad geográfica.<sup>4</sup> Más del 80% de los casos se presenta en las regiones del sub-Sahara y el este de Asia, siendo el sitio con mayor incidencia China, la cual engloba el 50% del total de los casos reportados anualmente con 35.2 por 100 000 hombres y 13.3 100 000 mujeres.<sup>5</sup> Actualmente áreas como América Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100 000.<sup>5</sup>

En años recientes se ha notado un incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en áreas de riesgo intermedio y bajo; aunque la causa exacta, este fenómeno se atribuye a una mayor prevalencia de infección por VHC. Se espera que la incidencia aumente aún más en los Estados Unidos de América y México en las dos próximas décadas.<sup>6,7</sup> En relación a lo anterior, el CHC es la causa de muerte relacionada con cáncer que mayor incremento ha tenido en varones entre 1985 y

2002 en los Estados Unidos,<sup>8,9</sup> ocupando el tercer lugar como causa de muerte relacionada a cáncer a nivel global, precedido sólo por el cáncer de pulmón y el cáncer gástrico.<sup>10</sup> Más del 90% de los casos se presenta en pacientes con cirrosis, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2-3:1. La explicación es que el sexo masculino se encuentra expuesto a mayor número de factores de riesgo incluyendo infección por virus de hepatitis B (VHB) y VHC, consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, mayor índice de masa corporal (IMC) y niveles elevados de hormonas androgénicas. La incidencia del CHC aumenta con la edad y la prevalencia es máxima a los 65 años; sin embargo, en fechas recientes se ha advertido una tendencia a su presentación en pacientes más jóvenes.<sup>11</sup>

### **3. DESCRIPCIÓN DEL PADECIMIENTO**

Las muertes por cáncer hepatocelular entre 2000 y 2006 publicadas por el Ministerio de Salud en México fueron recientemente revisadas.<sup>12</sup> El análisis muestra una tendencia creciente de la mortalidad de 2004 a 2006 aumentando 14% como causa específica de muerte de 4.16 por 100 000 habitantes en el año 2000 a 4.74 por 100 000 habitantes en 2006. El cálculo estadístico de la tendencia analizado por el método de Pearson muestra una correlación con  $p > 0.01$ . La mortalidad más alta se observó en pacientes mayores de 60 años. Este aumento en la mortalidad coincide con el informado en Estados Unidos, del cual ha alcanzado 31% en el mismo periodo y con un aumento significativamente mayor y preocupante en la población hispana (60%).<sup>7</sup> Independientemente de su etiología, la cirrosis es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CHC, encontrándose en 60% a 90% de los casos secundaria a alcohol o infección por VHB y VHC dependiendo de la zona geográfica. En los pacientes con cirrosis la incidencia anual de CHC es de aproximadamente 4%.<sup>12</sup> Las medidas preventivas como la vacunación contra el VHB han tenido impacto favorable en la disminución de la incidencia de CHC;<sup>13</sup> sin embargo, el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VHC no ha sido posible, por lo que actualmente se emplean medidas sanitarias para evitar su transmisión. Los principales factores de riesgo varían de acuerdo a la región; en

áreas de alto riesgo corresponden a la infección crónica por VHB y el alto consumo de aflotoxinas. En Japón el principal factor de riesgo es la infección por VHC, el cual comenzó a circular poco después de la Segunda Guerra Mundial.<sup>14</sup> En países de bajo riesgo el incremento en la incidencia se debe al creciente número de personas con cirrosis, secundario a la combinación de factores como la alta prevalencia de infección por VHC y la mayor supervivencia de los pacientes con cirrosis. La obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis relacionada a EHNA, siendo también posibles factores asociados al incremento en la incidencia de CHC.<sup>15</sup> Debido al incremento continuo en la prevalencia de diabetes y obesidad, se espera un aumento en la incidencia de CHC relacionado a EHNA a nivel mundial en el futuro.<sup>16</sup> La ingesta de alcohol de 50 a 70 g/día durante periodos prolongados es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cirrosis y CHC; sin embargo, se dispone de poca evidencia sobre su efecto carcinogénico directo. Existe evidencia sobre su efecto sinérgico con la infección por VHB y VHC.<sup>17</sup> La aflotoxina B1 es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus*, la cual al ser ingerida se metaboliza a un intermediario activo AFB1 -exo-8,9-epóxido que se une al ADN generando daño que incluye mutaciones al gen supresor p53 (p53 249ser) <sup>18</sup> observadas en 30% a 60% de los CHC en áreas endémicas.<sup>19</sup> Otros factores de riesgo son: Tabaquismo, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina, hepatitis autoinmune y algunas porfirias. A diferencia de la mayoría de otros tumores, el CHC se desarrolla en un contexto de inflamación y daño orgánico; coexiste con cirrosis en más del 80% de los casos. Existen múltiples etiologías, entre las que destacan las causas infecciosas y tóxicas. Desafortunadamente menos de 40% de los pacientes son elegibles para tratamiento curativo al momento del diagnóstico, y las opciones sistémicas de manejo como la quimioterapia estándar no han demostrado eficacia.<sup>20</sup> Lo anterior resalta la importancia de clarificar la genómica y las vías de señalización implicadas en el desarrollo de esta neoplasia con el objetivo de crear nuevos blancos terapéuticos. La acumulación de alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de CHC en un hígado cirrótico parece ser un proceso que requiere múltiples pasos. La transformación incluye lesiones histológicas que van desde el hígado con cirrosis hasta nódulos displásicos (bajo y alto grado); sin embargo, las vías implicadas no se encuentran totalmente dilucidadas. Durante el periodo preneoplásico existe una regulación al alta de vías mitogénicas que

conduce a la selección de clonas celulares displásicas, las cuales adquieren un fenotipo maligno cuando se exponen a diferentes alteraciones genéticas incluyendo aberraciones cromosómicas estructurales, inestabilidad microsatelital, etc. El paso final para la transformación maligna en la hepatocarcinogénesis incluye vías relacionadas con angiogénesis y la capacidad de migración e invasión. Las alteraciones genéticas varían desde mutaciones puntuales, hasta pérdida o ganancia de brazos cromosómicos. Mediante estudios de hibridación genómica comparativa se ha observado que el cromosoma más frecuentemente afectado es el 1q, con rangos de amplificación entre 58% y 78% en CHC. Otros cromosomas con amplificación son 6p, 8q, 17q y 20q, y con delaciones 4q, 8p, 13q y 17p.<sup>21</sup> No obstante, el potencial predictivo de las alteraciones genéticas respecto a parámetros clínicos como pronóstico, recurrencia posterior a resección quirúrgica y estadio del tumor no se ha establecido aún. El gen supresor p53 involucrado en el control del ciclo celular, reparación de ADN, apoptosis y diferenciación, con un rol documentado en carcinogénesis ha sido analizado en más de 30 estudios encontrándose mutado en 0% a 67% de los pacientes con CHC, con una marcada variabilidad de acuerdo a la región geográfica, siendo mayor la frecuencia en África y Asia.<sup>22</sup> Otras alteraciones demostradas en CHC son la inestabilidad cromosómica dada por la alta actividad de telomerasas y la participación de múltiples vías de señalización intra e intercelular incluyendo vías como Wnt- $\beta$ -catenina y vías relacionadas a factores de crecimiento entre otras, las cuales son centro de atención en la actualidad como posible blanco terapéutico.<sup>23</sup> Las moléculas pequeñas de ARN como los microARN, consideradas una especie de material genómico superfluo, fueron identificadas en 1993 como nucleótidos de 22 elementos. Una porción de ARN de microARN puede reunirse y regular un ARN mensajero blanco y viceversa; asimismo se ha demostrado que los ARN juegan un papel regulatorio importante en funciones complejas como la apoptosis, la proliferación celular, la diferenciación celular los complejos de angiogénesis y, por lo tanto, en la carcinogénesis. El cáncer primario de hígado como el CHC, los carcinomas colangiocelulares y los mixtos han mostrado un aumento en su incidencia y alta mortalidad por falta de tratamientos con blancos terapéuticos específicos salvo con los últimos enfoques como por ejemplo, el sorafenif. Así, los microARN representan una clase abundante de genes regulatorios en mamíferos que pueden influenciar hasta un tercio de los genes del código y aunque no secuencian proteínas pueden afectar mensajeros específicos de ARN o inhibir la

función translacional y modificar el resultado de síntesis proteicas. Los microARN probablemente sólo constituyen entre el 1% y el 3% del genoma humano y ya es claro que conforme se descubran sus funciones inhibitorias y estimuladoras cobrarán mayor importancia en la patogenia del cáncer. Los pacientes con CHC presentan una o varias manifestaciones clínicas que incluyen dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pérdida de peso, y descompensación de la función hepática evidenciada por alteración en enzimas hepáticas con cirrosis. Son manifestaciones poco comunes el abdomen agudo secundario a ruptura del tumor con hemorragia intraabdominal y manifestaciones extrahepáticas (hipercalcemia, hipoglucemia y tirotoxicosis). Más de la mitad de los pacientes con CHC presenta anemia aunque en algunos casos se ha reportado eritrocitosis secundaria a producción extrarrenal de eritropoyetina. En 10% a 20% de los casos es posible auscultar un soplo hepático.<sup>24</sup>

#### **A) *Escrutinio y vigilancia:***

El CHC es una neoplasia que presenta características necesarias para realizar escrutinio, dado que existe una población en riesgo bien definida (Tabla 1). Existen métodos no invasivos con amplia disponibilidad y bajo costo como son el ultrasonido abdominal y la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) además de posibilidades de tratamiento curativo como trasplante hepático ortotópico (THO), resección quirúrgica y terapias ablativas. Con la identificación de la cirrosis como principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC y dada la agresividad de este tipo de neoplasia, se encuentra justificado realizar escrutinio periódico en pacientes con alto riesgo<sup>24</sup> (Tabla 2). En un estudio aleatorizado y controlado realizado en China con alrededor de 19 000 pacientes infectados con VHB, se demostró que la vigilancia mediante determinación de AFP y ultrasonido abdominal convencional cada 6 meses mejoró la sobrevida con disminución de 37% de la mortalidad asociada a CHC.<sup>25</sup> Se ha reportado en estudios previos que la AFP con un valor de corte de 20 ng/mL tiene una baja sensibilidad (< 50%) para el diagnóstico de CHC; la AFP es mayor a 200 ng/mL en 17.7% a 26.1% de los casos, lo que sugiere fuertemente el diagnóstico.<sup>26,27</sup> Es excepcional detectar esta neoplasia por la elevación significativa de AFP en ausencia de hallazgos por ultrasonido. Por lo anterior en la actualidad no se recomienda el empleo de AFP como único método de escrutinio.<sup>28</sup> Se encuentran disponibles otros marcadores serológicos evaluados como des- $\gamma$ -

carboxi protrombina y AFP-L3; sin embargo, aún no hay datos prospectivos confiables respecto a su efectividad como herramientas de escrutinio. El ultrasonido abdominal es operador dependiente, reportándose en estudios recientes una sensibilidad > 60% y una especificidad > 90%.<sup>29</sup> Su sensibilidad para la detección de nódulos en hígados cirróticos es particularmente baja. Se ha evaluado mediante análisis retrospectivos y modelos matemáticos la costo-efectividad de las estrategias de vigilancia y escrutinio usando ultrasonido abdominal y AFP, reportándose generalmente que la vigilancia para la detección de CHC en pacientes con cirrosis compensada se asocia con una ganancia modesta en calidad de años de vida a un costo aceptable.<sup>30</sup> En pacientes en lista de espera para THO el escrutinio para CHC mediante tomografía computarizada (TC) se asocia con una mayor ganancia en expectativa de vida siendo posiblemente costo-efectivo en este grupo de pacientes.<sup>31</sup> Las guías actuales recomiendan el uso de ultrasonido abdominal cada seis a 12 meses como método de escrutinio y vigilancia en pacientes con alto riesgo. El uso adicional de AFP es controversial.<sup>28</sup>

### ***B) Métodos diagnósticos:***

En presencia de una prueba de escrutinio anormal o sospecha clínica de CHC los estudios radiológicos son muy importantes. Actualmente los métodos de imagen más confiables para los propósitos de diagnóstico y estadiaje del tumor son la TC en tres fases y la resonancia magnética (RM) dinámica contrastada en tres fases.<sup>32</sup> El CHC debe su irrigación sanguínea predominantemente a la arteria hepática, mientras que el resto se encuentra irrigado por el sistema arterial y venoso portal. El hallazgo característico de esta neoplasia en TC o RM es la presencia de reforzamiento arterial seguido por hipointensidad de la lesión en las fases venosa portal y tardías, signo conocido como “lavado”, cuya sensibilidad y especificidad alcanzan 90% y 95% respectivamente; sin embargo, sólo se presenta en 71% de los pacientes, mientras que en el resto se requiere de biopsia para efectuar el diagnóstico.<sup>33</sup> En general, la RM ha demostrado mejor caracterización y diagnóstico de las lesiones neoplásicas con que la TC, siendo el tamaño un factor determinante que afecta la afinidad del estudio.<sup>34</sup> La biopsia hepática percutánea bajo guía radiológica tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 91% respectivamente para ultrasonido y de 92% y 98% para guía por tomografía

respectivamente. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico por completo, requiriéndose vigilancia estrecha de la lesión.<sup>35</sup>

### ***C) Abordaje diagnóstico:***

El diagnóstico de CHC se puede realizar de manera confiable si se presenta alguna de las siguientes características: (1) Tumoración hepática focal > 2 cm identificada mediante una imagen que muestre el realce característico con el contraste en la fase arterial y lavado rápido en la fase venosa mediante RM o TC; (2) tumoración hepática focal con comportamiento atípico por imagen o tumoración hepática documentada en un hígado no cirrótico con biopsia compatible. El empleo de métodos de diagnóstico no invasivos se prefiere en pacientes cirróticos y lesiones mayores a 2 cm, mientras que el abordaje diagnóstico en tumoraciones  $\leq 2$  cm o tumores que no cumplen los criterios previamente mencionados, como nódulos de 1 a 2 cm documentados mediante dos métodos de imagen con características de CHC, se deberán tratar como tal. Lesiones con comportamiento atípico en los estudios de imagen deberán ser biopsiadas, mientras que las lesiones menores a 1 cm deben someterse a seguimiento mediante ultrasonido a intervalos repetidos cada tres a seis meses, durante un periodo mínimo de dos años. Si no presentan crecimiento durante dicho periodo se puede continuar el seguimiento habitual.<sup>28</sup>

### ***D) Estadíaje:***

La importante y compleja asociación que existe entre cirrosis y CHC impacta tanto el pronóstico como las decisiones de tratamiento quirúrgico o médico en estos pacientes; sin embargo, para su aplicación se requiere una adecuada selección de pacientes, identificando a quienes se beneficiarán en su sobrevida mediante un adecuado método de estadíaje. A lo largo del tiempo se han propuesto distintos métodos de estadificación, con diferencias entre los mismos originadas por la complejidad de la enfermedad, sin existir a la fecha un consenso global acerca de cuál es el mejor método a emplear con el objetivo de crear estrategias de vigilancia o tratamiento y permitir comparaciones uniformes sobre la eficacia de las nuevas terapias. En la actualidad se debate mucho acerca de los distintos sistemas propuestos sobre cuál es el mejor método de estratificación pronóstica. Esta falta de consenso obedece en parte a la heterogeneidad en los criterios diagnósticos de CHC empleados en ausencia de

confirmación histológica. Aunque los criterios de diagnóstico no histológico fueron propuestos en el año 2000 por la conferencia de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, aún no han sido aceptados de forma universal.<sup>36</sup> También hay controversia acerca de la estandarización de los estudios necesarios para determinar la carga tumoral y su extensión, lo que impide un adecuado estadiaje. Se han identificado cuatro factores independientes que impactan el pronóstico de los pacientes con CHC: (1) Estadio del tumor al momento del diagnóstico, donde se toman en cuenta el tamaño y la invasión portal, factor éste que se asocia a recurrencia posterior a la resección o THO,<sup>37</sup> (2) estado de salud del paciente (ECOG),<sup>38</sup> (3) función sintética del hígado, siendo MELD un mejor predictor de supervivencia que Child-Pugh-Turcotte (CPT) y pruebas de laboratorio independientes,<sup>39,40</sup> y (4) efectividad del tratamiento.<sup>28</sup> Un adecuado método de estadificación deberá de tomar en cuenta los aspectos descritos. Actualmente existen múltiples métodos de estratificación pronóstica, siendo los más empleados y conocidos los siguientes: Okuda Staging System,<sup>41</sup> CLIP (Cancer of Liver Italian Program),<sup>42</sup> BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer),<sup>28</sup> GRETCH (Groupe d'Etude du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire).<sup>43</sup> CUPI (Chinese University Prognostic Index),<sup>44</sup> JIS (Japan Integrated Staging),<sup>45</sup> UNOS, TNM, y Tokyo score. En la Tabla 2 se engloban las principales características de cada sistema. A la fecha el sistema CLIP (Tabla 3) es el único que ha sido validado en otros países (Canadá y Japón en este caso), demostrando su utilidad en estudios comparativos al identificar mejor a pacientes con buen pronóstico respecto al sistema Okuda; su principal utilidad es la identificación de pacientes en estadios intermedios y pobre pronóstico.<sup>46</sup> En estudios donde se compararon siete de los sistemas de evaluación en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, CLIP demostró identificar con mayor exactitud a los pacientes con mejor pronóstico que se benefician con tratamiento médico como quimioembolización transarterial.<sup>47</sup> Estos hallazgos apoyan la conclusión de la Conferencia de consenso llevada a cabo en 2003 sobre la estadificación del CHC patrocinada por la Asociación Hepato-Pancreato-Biliar de Estados Unidos y el Comité Americano Conjunto de Cáncer, la cual recomienda el uso del sistema CLIP como sistema de estratificación pronóstica y guía de tratamiento para pacientes candidatos a tratamiento no quirúrgico.<sup>48</sup> El sistema de estadiaje de mayor aceptación en la actualidad es BCLC (Tabla 4), derivado de los resultados de tratamiento quirúrgico en pacientes con tumores en etapas tempranas y de la historia natural de pacientes con CHC sin

tratamiento.<sup>28</sup> Este método de estratificación toma en cuenta la presencia de síntomas asociados al cáncer o estado funcional, el cual es uno de los principales factores pronósticos independientes. Una de las características que hacen que este sistema tenga mejor validez predictiva es la inclusión de los cuatro factores pronósticos independientes. Su principal utilidad sigue siendo la identificación de pacientes en estadios tempranos candidatos a terapias curativas; su actuación es aceptable en la identificación de pacientes en estadios intermedios candidatos a quimioterapia transarterial, sin ser superior a CLIP.<sup>49</sup> Una ventaja del uso del sistema BCLC es que proporciona una guía de tratamiento, facilitando la labor del clínico.

#### **4. MODALIDADES TERAPÉUTICAS**

El tratamiento del CHC tradicionalmente se divide en curativo y paliativo (Figura 1). Los tratamientos curativos, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea conllevan a una respuesta completa en una gran proporción de pacientes y mejoran de manera significativa la supervivencia. Los tratamientos paliativos no tienen como objetivo la curación aunque en algunos casos pueden observarse buenas respuestas e incluso mejoría de la supervivencia.<sup>50</sup>

##### ***A) Modalidades curativas:***

A pesar de los avances en la detección temprana y el diagnóstico del CHC, sólo 30 a 40% de los pacientes pueden beneficiarse de algún tratamiento curativo; estas opciones son consideradas capaces de erradicar el tumor y mejorar la supervivencia en casos seleccionados. No existen estudios comparativos entre las modalidades mencionadas (resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea) y por lo tanto, no hay evidencia sólida que establezca la mejor opción de manejo para el paciente con CHC y cirrosis compensada. No obstante, en la enfermedad hepática descompensada, el trasplante hepático ofrece la mayor supervivencia (70% a cinco años), por lo que es la mejor opción

terapéutica para este tipo de pacientes.<sup>51</sup> Infortunadamente se trata de una opción poco disponible en México por las limitaciones socioeconómicas.

La resección quirúrgica puede realizarse de manera segura en los pacientes con CHC sin CH, lo que sólo aplica para 5% de los casos en los países de Occidente.<sup>52</sup> En sujetos con cirrosis debe realizarse una selección cuidadosa para evitar complicaciones, como la insuficiencia hepática.<sup>53</sup> Los pacientes con CHC sin cirrosis por lo general presentan tumores de comportamiento más agresivo que aquellos con CH; sin embargo, la resección quirúrgica en estos casos conlleva a mejor supervivencia libre de enfermedad y global.<sup>54</sup> Los mejores candidatos para resección quirúrgica del tumor son aquellos con una única lesión de CHC, asintomáticos y con función hepática preservada, en quienes se puede obtener 70% de supervivencia a cinco años.<sup>55</sup> La función hepática preservada se define por la ausencia de hipertensión portal clínicamente importante (gradiente de presión venosa hepática < 10 mmHg, ausencia de varices esofágicas o esplenomegalia y plaquetas > 100 000/mm<sup>3</sup>) y niveles normales de bilirrubina. Según estos criterios, sólo 5% a 10% de los casos de CHC pueden ser sometidos a resección tumoral. En los pacientes con hipertensión portal clínicamente importante, la supervivencia a cinco años es de 50%, y en quienes además tienen niveles de bilirrubina elevados ésta es de 25%. La supervivencia a largo plazo después de la resección hepática se ve afectada por la alta frecuencia de recurrencias (> 70% a cinco años), aún en los pacientes debidamente seleccionados. Los factores patológicos predictivos de recurrencia son la invasión microvascular, los nódulos satélites y la pobre diferenciación del tumor. La prevención de las recurrencias se ha intentado con radiación interna con yodo-131,<sup>56</sup> retinoides<sup>57</sup> e inmunoterapia<sup>58</sup> con resultados prometedores. Sin embargo, el impacto real de estos tratamientos sobre la supervivencia requiere mayor investigación. El trasplante hepático se considera la intervención más efectiva en los pacientes con CHC y CH, debido a que remueve el tumor y cura la enfermedad preneoplásica. Los candidatos ideales para trasplante son aquellos con una sola lesión < 5 cm o con 70% a cinco años y recurrencias < 15%.<sup>59</sup> La ablación percutánea es considerada la mejor opción para el CHC temprano no quirúrgico. Existen varios métodos como la inyección intratumoral de etano (IPA) o ácido acético, además de la ablación térmica con nitrógeno líquido (crioablación), microondas, láser o radiofrecuencia. La IPA es la modalidad más utilizada y se considera el estándar de oro para el tratamiento de los CHC pequeños. Esta técnica es fácil de realizar y su frecuencia

de complicaciones es baja. La IPA tiene respuestas completas en casi 70% de los tumores solitarios < 3 cm, y supervivencia a cinco años de 50% en pacientes con Child-Pugh A. La ablación con radiofrecuencia es la mejor opción terapéutica, sin embargo, depende del número de sesiones con la misma frecuencia de respuesta al tratamiento,<sup>60</sup> y al parecer es más efectiva para los tumores > 3 cm.

### ***B) Modalidades paliativas:***

La mayoría de los pacientes con CHC no son candidatos para tratamientos curativos y por lo tanto deben recibir algún tipo de manejo paliativo. Múltiples estudios clínicos no controlados han evaluado la eficacia de las diferentes terapias para el CHC intermedio y avanzado, como la embolización del tumor, quimioembolización, tamoxifeno y otros compuestos hormonales, quimioterapia arterial y sistémica, radiación interna con yodo-131, inmunoterapia, interferón y otros tratamientos.<sup>61-63</sup> La embolización arterial, con o sin quimioterapia intraarterial, es el tratamiento más aceptado para el CHC irresecable. Con este procedimiento se obtiene respuesta en 16% a 55% de los casos aunque su impacto en la supervivencia es discreto.<sup>64</sup> Esta estrategia terapéutica debe reservarse para los pacientes con CHC multinodular asintomático y función hepática conservada (ejemplo Child-Pugh A). El papel del tamoxifeno en el tratamiento del CHC parece estar bien definido; si bien los estudios iniciales obtuvieron resultados satisfactorios, un ensayo clínico controlado<sup>65</sup> y un meta-análisis no mostraron efectos antitumorales ni en términos de supervivencia con el uso de este fármaco. Otras opciones de tratamiento, como la radiación interna con yodo-131 o la quimioterapia arterial que conllevan a respuestas parciales en el 20% de los casos, deben ser evaluadas en ensayos clínicos aleatorios para conocer su eficacia en cuanto a supervivencia.

## **5. CONCLUSIONES**

El carcinoma hepatocelular representa una neoplasia maligna cuya incidencia va en aumento en los últimos años. La epidemia actual de síndrome metabólico tendrá un impacto elevado en el mayor número de casos que se avecinan. Se debe enfatizar en mejorar los programas de detección oportuna de la enfermedad en población de riesgo. Las políticas de salud nacional

deben dirigirse a la prevención de la enfermedad y sus factores de riesgo. Actualmente, la tendencia es a acrecentar los programas de trasplante hepático en nuestro país, sin embargo, debido al gran número de pacientes con la enfermedad, resulta insuficiente su implementación.

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring based population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427.
2. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period of 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-823.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterology* 2008;14:4300-4308.
6. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001;33:62-65.
7. Mendez-Sanchez M, Villa A, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med* 1999;340:745-750.
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127 (5 Suppl 1):S27-S34.
10. World Health Organization. Mortality database: <http://who.int/whosis/en>
11. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.

12. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
13. Chang MH. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997;336:1855-59.
14. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):S8-S17.
15. Amstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31:777-782.
16. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207.
17. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.
18. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B1 to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res* 1972;32:2058-2066.
19. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, et al. 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):S44-S48.
20. Fransvea E, Paradiso A, Antonaci S, Giannelli G. HCC heterogeneity: molecular pathogenesis and clinical implications. *Cell Oncol* 2009;31:227-233.
21. Moinzadeh P, Breuhahn K, Stutzer H, Shirmacher P. Chromosome alterations in human hepatocellular carcinomas correlates with aetiology and histological grade - results of an explorative CGH meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;14:92:935-941.
22. Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, et al. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointes Liver Dis* 2008;17:411-417.
23. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312-1327.
24. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Rajeinder-Reddy K. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763.

25. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
26. Trevisani F, De NS, Rapaccini G. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744.
27. Bolondi L, Benzi G, Santi V, et al. Links relationship between alpha-fetoprotein serum levels, tumour volume and growth rate of hepatocellular carcinoma in a western population. *Ital J Gastroenterol* 1990;22:190-194.
28. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
29. Bolondi L, Sofia S, Siringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
30. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99-104.
31. Saab S, Ly D, Nieto J. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: a decision analytic model. *Liver Transpl* 2003;9:672-681.
32. Choi D, Kim SH, Lim JH. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:777-785.
33. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially enhanced liver mass. *Liver Transpl* 2005;11:281-289.
34. Burrei M, Llovet JM, Ayusco C. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explants correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042.
35. Rode A, Bancel B, Douek P. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-336.
36. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona - 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.

37. Sherry K, Timmins K, Brensinger C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10:911-918.
38. Llovet JM, Bustamante J, Castells A. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
39. Wiesner T, Edwards E, Freeman R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocations of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
40. Huo TI, Hsia CY, Huang YH, et al. Selecting a short term prognostic model for hepatocellular carcinoma: comparison between the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-sodium and five cancer staging systems. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:773-81.
41. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928.
42. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
43. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:131-141.
44. Leung TWT, Tang AMY, Zee B. Construction of Chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program Staging System: A study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
45. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215.
46. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-885.
47. Cho JK, Chung JW, Kim JK. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008;112:352-361.
48. Henderson JM, Sherman M, Tavil A. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB* 2003;5:243-250.

49. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716.
50. Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Candelaria M. Treatment modalities in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective series in a single institution in Mexico. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:11-17.
51. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
52. Bismuth H, Majno P. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000;32:208-24.
53. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-9.
54. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and non-cirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumor recurrence in a single center. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:119-29.
55. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001;34:707-13.
56. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
57. Muto Y, Noriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996;334:1561-7.
58. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to low postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
59. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:639-9.
60. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996;167:759-768.
61. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 127:1579-83.

62. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
63. Llovet Jm, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:1-5.
64. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
65. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:66-8.

## 7. ANEXOS

■ **Tabla 1.** Población de alto riesgo de carcinoma hepatocelular.

Portadores de virus de hepatitis B (HBsAg +) Asiáticos ♂ > 40 y ♀ > 50 años Pacientes cirróticos portadores de virus de hepatitis B Historia familiar de carcinoma hepatocelular Africanos > 20 años
Pacientes cirróticos no por virus de hepatitis B Infección por virus de hepatitis Cirrosis por alcohol Hemocromatosis hereditaria Cirrosis biliar primaria Posible: Deficiencia de $\alpha$ 1-antitripsina, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune

■ **Tabla 2.** Variables incluidas en los sistemas de estadiaje de carcinoma hepatocelular.

Sistema	Función hepática	Alfa-fetoproteína	Estado funcional	Estadiaje tumoral
Okuda	Ascitis, albúmina y bilirrubina	No	No	Tumor mayor o menor del 50% de la sección de área hepática
TNM	No	No	No	Número de nódulos, tamaño, presencia de trombosis venosa portal, y presencia de metástasis
CLIP	CTP	< 400 or ≥ 400 ng/mL	No	Número de nódulos, tumor mayor o menor del 50% del área del hígado, y trombosis venosa portal
BCLC	CTP	No	Sí	Tamaño, número de nódulos, y trombosis venosa portal
CUPI	Bilirrubina, ascitis y fosfatasa alcalina	< 500 or ≥ 500 ng/mL	Síntomas asociados	TNM
JIS	CTP	No	No	TNM
GRETCH	Bilirrubina, fosfatasa alcalina	< 35 o ≥ 35 µg/L	Sí	Trombosis venosa portal

■ **Tabla 3.** Sistema CLIP.

	Puntos
Child-Pugh-Turcotte	
A	0
B	1
C	2
Morfología tumoral	
Uninodular o extensión ≤ 50 %	0
Multinodular o extensión ≥ 50 %	1
Masivo o extensión > 50 %	2
Alfa-fetoproteína	
< 400	0
≥ 400	1
Trombosis venosa portal	
No	0
Sí	1
<b>Puntos</b>	<b>Sobrevida (meses)</b>
0	36
1	22
2	9
3	7
4-6	3

■ **Tabla 4. Clasificación BCLC.**

Estadio	Características	Características asociadas
<b>Estadio A</b> A1 PST 0 A2 PST 0 A3 PST 0 A4 PST 0	Nódulo único Nódulo único Nódulo único Tres tumores, todos < 3 cm	No HP y bilirrubina normal HP y bilirrubina normal HP y bilirrubina anormal Child-Pugh A-B
<b>Estadio B</b> (intermedio) PST 0	Tumoración multinodular grande	Child-Pugh A-B
<b>Estadio C</b> (avanzado) PST 1-2	Invasión vascular o extensión extrahepática	Child-Pugh A-B
<b>Estadio D</b> (terminal) PST 3-4	Cualquiera	Child-Pugh C

