

Revisión

Diagnóstico y tratamiento del Hepatocarcinoma: puesta a punto del tema y rol del internista

Diagnosis and therapy of Hepatocarcinoma: update of the topic and the internist's role

Dr. Josemaría Menéndez

Ex Residente de Medicina Interna -
Hepatología Clínica. UDA Centro Nacional
Hepato-Bilio-Pancreático - Servicio de
Enfermedades Hepáticas - HCFFAA.

Dr. Marcelo Valverde

Medicina Interna - Hepatología Clínica.
Prof. Adj. de Clínica Médica "A" - Hospital
de Clínicas (Facultad de Medicina
- UdelaR). UDA Centro Nacional
Hepato-Bilio-Pancreático - Servicio de
Enfermedades Hepáticas - HCFFAA.

Dra. Victoria Mainardi

Medicina Interna. Ex Residente de
Medicina Interna - Hospital de Clínicas
(Facultad de Medicina - UdelaR). UDA
Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático
- Servicio de Enfermedades Hepáticas -
HCFFAA.

Dra. Paola Scalone

Gastroenterología - Hepatología
Clínica. UDA Centro Nacional Hepato-
Bilio-Pancreático - Servicio de
Enfermedades Hepáticas - HCFFAA.

Dra. Andrea Rocca

Ex Asistente de Clínica Médica -
Hepatología Clínica. UDA Centro
Nacional Hepato-Bilio-Pancreático -
Servicio de Enfermedades Hepáticas
- HCFFAA.

Dra. Solange Gerona

Gastroenterología - Hepatología
Clínica. UDA Centro Nacional Hepato-
Bilio-Pancreático - Servicio de
Enfermedades Hepáticas - HCFFAA.
Jefa del Programa Nacional de
Trasplante Hepático - Unidad Bi-
Institucional Hospital de Clínicas -
HCFFAA.

RESUMEN: Arch Med Interna 2014 - 36(2):60-65

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático maligno más frecuente, el 5º más prevalente en el mundo y la tercera causa de mortalidad por cáncer. En más de un 90% de los casos está asociado a cirrosis, su incidencia en dicha población es del 3 al 5%, siendo la primera causa de muerte en este grupo de pacientes. Se espera un incremento de esta incidencia en las próximas 2 décadas. En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que han modificado radicalmente el pronóstico de esta enfermedad. Al asentar sobre una patología donde el manejo médico es primordial el internista cumple un rol fundamental en el adecuado abordaje de esta neoplasia. Tareas como la prevención, la vigilancia, el diagnóstico precoz y el enfoque multi e interdisciplinario, en los distintos estadios evolutivos de la enfermedad, son algunos de los aspectos más relevantes. El accionar con el médico hepatólogo es fundamental, definiendo en conjunto las distintas conductas a seguir en las instancias pre y postratamiento.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, Vigilancia, Cribado, Ablación por radiofrecuencia, Inyección percutánea con etanol, Quimioembolización transarterial, Trasplante hepático, Revisión.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2014 - 36(2):60-65

the most common malignant liver tumor, the 5th most prevalent worldwide and the 3rd leading cause of death from cancer. Over 90% of cases are associated with cirrhosis, the incidence in this population is 3 to 5%, been the leading cause of death in this population. It is expected that the incidence would increase in the next 2 decades. In recent years new diagnostic and therapeutic strategies have been developed, that have dramatically changed the treatment strategies in early stages of the disease. As this tumor develops primarily in cirrhotic patients, where the global management of the patient is crucial, the Internist plays a fundamental role in the proper approach. Tasks such as prevention, surveillance, early diagnosis and multi and interdisciplinary approach, in the different stages of the disease, are just some of the most relevant aspects. The interaction between physician and Hepatologist is essential, working together to define the different actions in pre-and post-treatment phases.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Surveillance, Screening, Radiofrequency ablation, Percutaneous ethanol injection, Transarterial chemoembolization, Liver transplantation, Review.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor hepático maligno más frecuente, el 5º más prevalente en el mundo y el 3º en mortalidad. En más de un 90% de los casos está asociado a cirrosis, su incidencia en esta población es del 3 al 5%, constituyendo la primera causa de muerte en este grupo de pacientes.^{1,2} Estudios de

Recibido: 05/09/13 - Aceptado: 04/06/14

Centro de trabajo: UDA Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático (CeNaHBP) - Servicio de Enfermedades Hepáticas - Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) - Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático (Hospital de Clínicas - HCFFAA)

Correspondencia o solicitud de separatas: Dr. Josemaría Menéndez. Dirección: 8 de octubre 3060 - HCFFAA - Servicio de Enfermedades Hepáticas. Teléfonos: 24876666 (interno 8180-8183) - 099163334. jmenendez79@gmail.com

tendencia proyectan un incremento de esta incidencia en las próximas 2 a 3 décadas.² En nuestro país se estima una incidencia de 100 casos al año³. Los factores de riesgo para su desarrollo son múltiples, destacando la presencia de cirrosis (independientemente de su etiología), así como la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), la obesidad y la diabetes.^{4,5,6} Desde el punto de vista clínico los pacientes se mantienen asintomáticos hasta que el tumor se encuentra en un estadio avanzado, lo que limita la implementación de estrategias terapéuticas pretendidamente curativas. A partir del desarrollo de síntomas vinculados al tumor, la progresión a la muerte suele ser rápida⁷. Esta característica de la historia natural de la enfermedad es la que durante décadas ha estado arraigada en el cuerpo médico, y de ahí la errónea asunción que frecuentemente se plantea considerando que un paciente con hepatocarcinoma es un paciente terminal. En las dos últimas décadas hemos asistido a una verdadera revolución a nivel mundial en lo que respecta al conocimiento y comprensión de esta enfermedad (desde la biología molecular y la genética hasta la epidemiología global). Este hecho ha derivado en el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, con posibilidad cierta de instituir tratamientos pretendidamente curativos con sobrevividas a 5 años que superan el 70% cuando la detección es precoz⁸. Inclusive en estadios más avanzados hay evidencia de peso a favor de la institución de tratamientos capaces de prolongar en forma significativa la sobrevida.⁹ El proceso de diagnóstico, estadificación y seguimiento obliga a una relación estrecha entre los diversos especialistas y a la aplicación de nuevas herramientas tecnológicas; por lo tanto un abordaje multi e interdisciplinario es esencial para optimizar el manejo del paciente.^{3,10} El objetivo de la siguiente revisión es analizar las recomendaciones sugeridas en cada instancia y estadio según el estado actual del conocimiento, destacando el rol del internista en cada una de ellas.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en: Pubmed, EMBASE, Web of Science, SciELO, LILACS, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Ministerio de Salud Pública del Uruguay. Los criterios de búsqueda fueron mediante el uso de las siguientes palabras clave: hepatocarcinoma, vigilancia, cribado, ablación por radiofrecuencia, inyección percutánea con etanol, quimioembolización transarterial, trasplante hepático y revisión, tanto en español como en inglés. Se seleccionaron metaanálisis, estudios randomizados controlados y revisiones sistemáticas. Fueron incluidas las guías diagnóstico-terapéuticas de las principales sociedades científicas que abordan el tema, publicaciones científicas nacionales, e informes de rigor científico con información local. Así mismo fueron incluidos artículos seleccionados que, si bien no cumplen con los criterios previamente citados, constituyen "pilares" en la generación del conocimiento de esta patología.

PROGRAMAS DE PREVENCIÓN, VIGILANCIA Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

Prevención

El 90% de los HCC se presentan sobre un hígado cirrótico. Por lo que toda medida que tienda a la prevención de la cirrosis también constituye un método de prevención de HCC. Esto se ha demostrado fuertemente mediante campañas de vacunación para VHB buscando disminuir las tasas de infección crónica por VHB, mediante las cuales se han logrado en forma secundaria, una disminución de la inciden-

cia de HCC.¹¹ En Uruguay las principales etiologías de la cirrosis en pacientes portadores de HCC son el alcoholismo, las infecciones crónicas por VHB/VHC y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH)¹². Teniendo en cuenta el elevado consumo de alcohol en el Uruguay¹³, el asumir esta realidad como una problemática de salud es fundamental. Este tóxico debe ser considerado no solo como un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis, sino como una sustancia con potente acción carcinogénica, actuando tanto en la iniciación, como en la promoción y la progresión del HCC¹⁴. La NAFLD/NASH constituye la expresión a nivel hepático del síndrome metabólico. Es la principal causa de hepatopatía crónica en poblaciones occidentales y hasta un 25% de los pacientes con NASH evolucionan a la cirrosis.¹⁵ Si bien su prevalencia es desconocida en el Uruguay, el estudio ENSO 2¹⁶ demostró que el 54% de la población adulta presenta sobrepeso y el 20% obesidad, como principales determinantes de esta patología. En este contexto es esperable un aumento de la incidencia en esta etiología como causa de cirrosis y de hepatocarcinoma en los próximos años. En lo que refiere a hepatitis crónicas virales, en zonas del planeta donde la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es endémica, como en el Sudeste Asiático o África constituye el principal factor de riesgo, al punto en que el HCC es el primar cáncer en frecuencia². Para la Organización Mundial de Salud (OMS) Uruguay se encuentra en una zona de baja sero-prevalencia (entre 1,5 y 2% de la población) tanto para VHB como para VHC^{17,18}. De todos modos constituye una problemática de gran relevancia, ya que un elevado porcentaje de pacientes portadores de HCC son seropositivos.

El internista, así como el médico de atención primaria tienen un rol fundamental mediante:

- la detección y tratamiento del consumo nocivo de alcohol y el alcoholismo.
- prevención, detección y derivación oportuna de los pacientes con infección por VHB y VHC. Estas medidas incluyen la vacunación universal contra la Hepatitis B (actualmente parte del esquema de vacunación), la educación sobre el adecuado manejo del material corto-punzante, uso del preservativo, uso de material descartable en caso de usuarios a drogas intravenosas, y el screening de grupos de riesgo no cubiertos por el esquema de vacunación (trabajadores de la salud, trabajadores sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, personas nacidas entre 1945 y 1965) o incluso universal. Así mismo es fundamental la interconsulta oportuna con el hepatólogo para el abordaje conjunto de este tipo de pacientes.
- prevención del NAFLD/NASH mediante la promoción de estilos de vida saludables, así como un enérgico abordaje de los demás determinantes del síndrome metabólico (obesidad, diabetes, dislipemia).

Vigilancia

Desde los emblemáticos trabajos de Ebara¹⁹ y Sheu²⁰ en la década de los 80 se ha demostrado que el diagnóstico precoz del HCC permite instituir tratamientos pretendidamente curativos y por lo tanto aumentar la sobrevida global. El HCC es una patología que cumple los requisitos necesarios para poder establecer un programa de cribado: es una neoplasia frecuente con una importante morbimortalidad, la población objetivo es de fácil identificación y la herramienta diagnóstica a utilizar (ecografía) es inocua, de bajo costo y disponible en todos los centros. La mayoría de las sociedades internacionales vinculadas al tema tales como la American Association

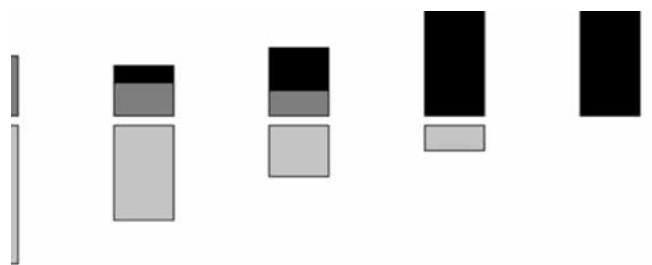
for de Study of Liver Disease (AASLD)²¹, la European Association for the Study of the Liver & European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL/EORTEC)²² y la Latin American Association for de Study of the Liver (LAASL)²³, recomiendan en sus pautas de manejo del HCC que aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar dicha neoplasia deben ser parte de un programa de vigilancia con realización de una ecografía a cargo de un técnico experimentado cada 6 meses. La determinación de Alfa feto proteína (AFP) ha caído en desuso dada su baja sensibilidad y especificidad, así como la falta de unanimidad en lo que respecta al punto de corte a utilizar. Debe tenerse en cuenta que solo un tercio de los HCC elevan este biomarcador. De todos modos y considerando la dificultad técnica que implica la búsqueda ecográfica de un nódulo predominante en el contexto de un hígado cirrótico, principalmente en manos de técnicos no expertos, es aceptable la solicitud de AFP en forma complementaria²⁴. Los pacientes candidatos a ingresar a programas de vigilancia con ecografía (y eventual determinación de AFP) cada 6 meses son:

- cirróticos de cualquier etiología (Child-Pugh A o B), y todo paciente en lista de espera para trasplante hepático. Ante hepatopatías en fase terminal no candidatos a trasplante no es necesario este seguimiento.
- portadores de hepatitis crónica por VHB independientemente de estar o no en fase cirrótica. (La integración del genoma viral al genoma del huésped y los procesos inflamatorios a nivel del hepatocito parecen ser las vías principales de la carcinogénesis en el VHB+ no cirrótico)²⁵.
- pacientes con antecedentes familiares de HCC independientemente de la presencia de infección viral o de otras patologías predisponentes.

Diagnóstico precoz

Ante un hallazgo ecográfico sospechoso de HCC es necesario llevar adelante estudios que confirmen o descarten el diagnóstico. Hoy en día el HCC puede ser diagnosticado mediante estudios de imagen dinámicos contrastados como tomografía multicorte de más de 8 hileras (TC) o resonancia magnética (RNM) siendo necesaria la biopsia para confirmación diagnóstica únicamente en casos seleccionados⁵. El principio de los estudios dinámicos se basa en características propias del tumor. El HCC es un tumor con marcada actividad pro-angiogénica. A medida que el tumor crece, la vascularización portal habitual va dejando lugar a una vascularización predominantemente arterial. Esto lleva a que el tumores de más de 2 cm se nutran fundamentalmente por vía arterial (neovascularización por ramas de la arteria hepática)²⁶. (Figura 1) El parénquima hepático es vascularizado en un 80% por la vena porta y en un 20% por la arteria hepática. En el estudio dinámico se toman imágenes en distintas fases (sin contraste, en fase arterial, fase portal y fase tardía) de este modo el comportamiento vascular del tumor permite hacer diagnóstico. El comportamiento típico de un HCC en el contexto de hígado cirrótico es la captación del contraste en fase arterial ("wash in") mientras el resto del parénquima está aún sin contraste, y el lavado en fase portal ("wash out" precoz), momento en el que el nódulo no presenta contraste y el resto del parénquima se encuentra más intensamente contrastado²⁷ (Figura 2). En la resonancia magnética, otros parámetros como la saturación grasa, y las técnicas de difusión pueden colaborar con la identificación de la naturaleza de los nódulos. Cuando se realiza un estudio y este no es concluyente (TC o RNM) debe realizarse el siguiente. La sensibilidad es de 70% vs 87% y la especificidad de 77% vs 84% para TC y RNM respectivamente²⁸. Con el objetivo de

consensuar la interpretación de imágenes hepáticas de pacientes en riesgo de desarrollar HCC, en 2011 se ha presentado una estrategia creada por las principales asociaciones científicas mundiales vinculadas al tema. El Li-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)²⁹ categoriza nódulos reconocidos en TC o RNM como definitivamente benignos, probablemente benignos, probabilidad intermedia de malignidad o benignidad, probablemente HCC y HCC definitivo (Categorías 1 a 5). La RNM permite adicionalmente diferenciar entre nódulos de regeneración, nódulos displásicos (pre-malignos) y HCC con mayor sensibilidad que la TC²⁷. Esta discriminación es mucho más dificultosa en tumores de menos de 2 cm. En la práctica clínica es fundamental aportar al médico imagenólogo la mayor cantidad de datos posible del paciente. Se debe aclarar que se solicita un estudio dinámico (o trifásico) pues los detalles de coordinación y técnicos difieren según la institución. Un estudio mal realizado no es de valor diagnóstico y expone al paciente a radiación y riesgo de nefrotoxicidad por contraste, con todo lo que ello implica considerando la patología de base (descompensación de la cirrosis, desarrollo de síndrome hepatorenal, etc.). La interpretación de las imágenes es un punto de crucial valor. En centros de referencia internacionales es frecuente que estas imágenes sean evaluadas por técnicos especializados, dedicados casi exclusivamente a esta patología. En Uruguay, dado el "n" de pacientes y las características del trabajo médico hacen que esa eventualidad sea poco probable. Por tal motivo cobra gran relevancia la evaluación de estos casos clínicos en el contexto de ámbitos multidisciplinarios, donde en una misma instancia el caso sea presentado y evaluado por médico radiólogo, hepatólogo, cirujano hepato-bilio-pancreático, radiólogo intervencionista y oncólogo. Está demostrado que la evaluación y el tratamiento del HCC en centros especializados determina una mayor sobrevida para los pacientes³⁰. Esto debe hacer cambiar la perspectiva del médico internista que asiste a un paciente con diagnóstico probable de HCC, ya que él, como médico tratante pasa a ser pieza activa, articulando e integrándose en la asistencia a este grupo interdisciplinario y no cumpliendo un simple rol de "derivador". En lo que respecta a la necesidad de realizar biopsia hepática de lesiones dudosas, referencias internacionales señalan la necesidad de su realización en un 30% de los casos²⁷. Si el resultado es positivo confirma el diagnóstico, pero si es negativo no lo descarta. Suelen ser procedimientos de cierta dificultad técnica por las características del hígado y la frecuente coagulopatía asociada. El riesgo de siembra peritoneal o del trayecto biopsico es de 2,5%³¹



DN → High grade DN → Well HCC → Moderately HCC

Fig. 1. Cambios en el flujo sanguíneo intranodular con la progresión de la hepatocarcinogénesis, desde el nódulo displásico hasta el hepatocarcinoma. NR: Nódulo regenerativo; ND: Nódulo displásico; HCC: Carcinoma Hepatoceleular. Modificado de Minami Y, Kudo M. Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features World J Radiol. 2010 July 28; 2(7): 249-9256.

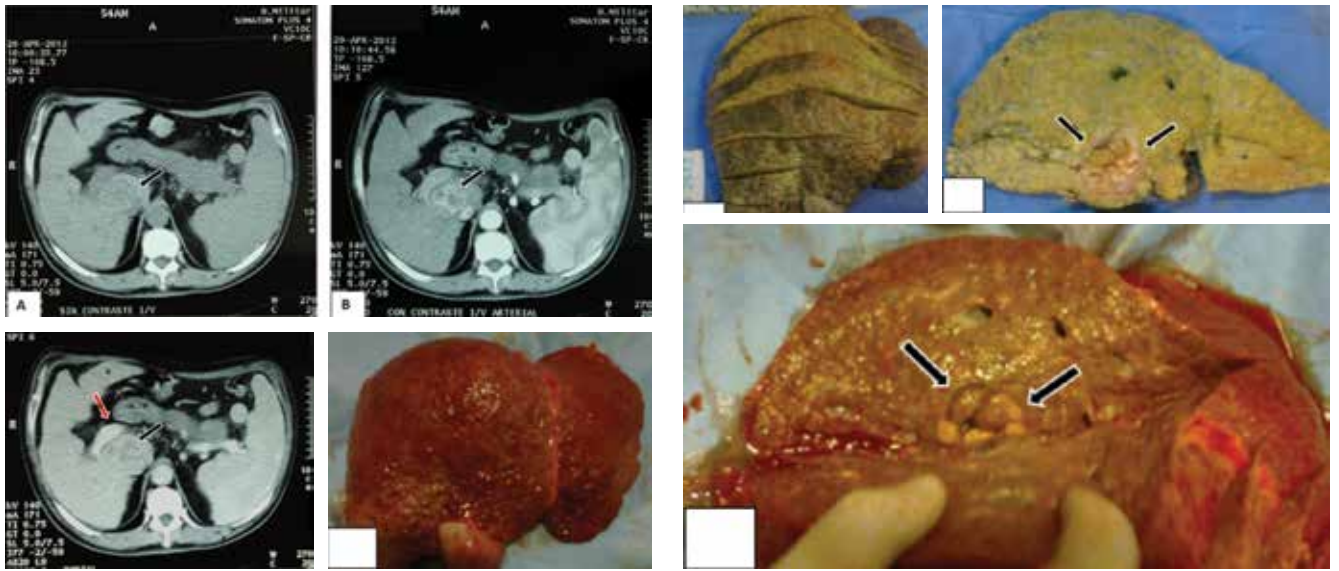


Fig. 2. Correlación imagenológica y anatómica

Imágenes de Tomografía computada dinámica de un paciente de 54 años portador de cirrosis de etiología alcohólica con 2 años de abstinencia. Estadío Child-Pugh B, hipertensión portal con vórices esofágicas, hipersplenismo y moderado deterioro de la función hepática. En seguimiento clínico y semestral con ecografía, en la última realizada destaca aumento del tamaño del segmento 1 donde se esboza una lesión isoecogénica de 3 cm de diámetro.

A. Tomografía computada sin contraste. Presenta evidentes elementos de hepatopatía crónica, hígado con bordes irregulares, con elementos de atrofia y aumento de espacios grasos en el hilio. Hipertrofia del segmento 1 en el que parece esbozarse una lesión espontáneamente hipodensa (flecha negra). Esplenomegalia.

B. Fase Arterial: Arteria aorta contrastada, estructuras vasculares arteriales hiliares contrastadas, bazo con patrón vascular de fase arterial. A nivel hepático de diferencia una lesión de 45 mm de diámetro mayor, hipercaptante, topografiada en segmento 1 que desplaza estructuras vasculares (flecha negra). No hay evidencia de otras lesiones hepáticas.

C. Fase portal: Parénquima hepático homogéneamente teñido, se aprecia en segmento 1 área previamente hiperdensa, actualmente es hipodensa con respecto al parénquima circundante ("wash out") (flecha negra). Se aprecia como desplaza sin invadir aún estructuras vasculares vecinas. Vena Porta (flecha roja). Vena Cava Inferior (flecha amarilla).

El paciente es evaluado para trasplante hepático, tomografía de tórax y centellograma óseo sin evidencia de lesiones, AFP: 54 ng/ml. Ingres a lista de espera y a los 2 meses es trasplantado sin incidentes. A la fecha de esta publicación en controles ambulatorios periódicos y sin elementos de recurrencia

D. y E. Macroscopía del hígado explantado, en post operatorio inmediato y post fijación en formol.

F. y G. Macroscopía, corte en post operatorio inmediato y post fijación. Se aprecia lesión heterogénea, groseramente ovoidea con áreas necróticas. No hay evidencia de invasión vascular macroscópica.

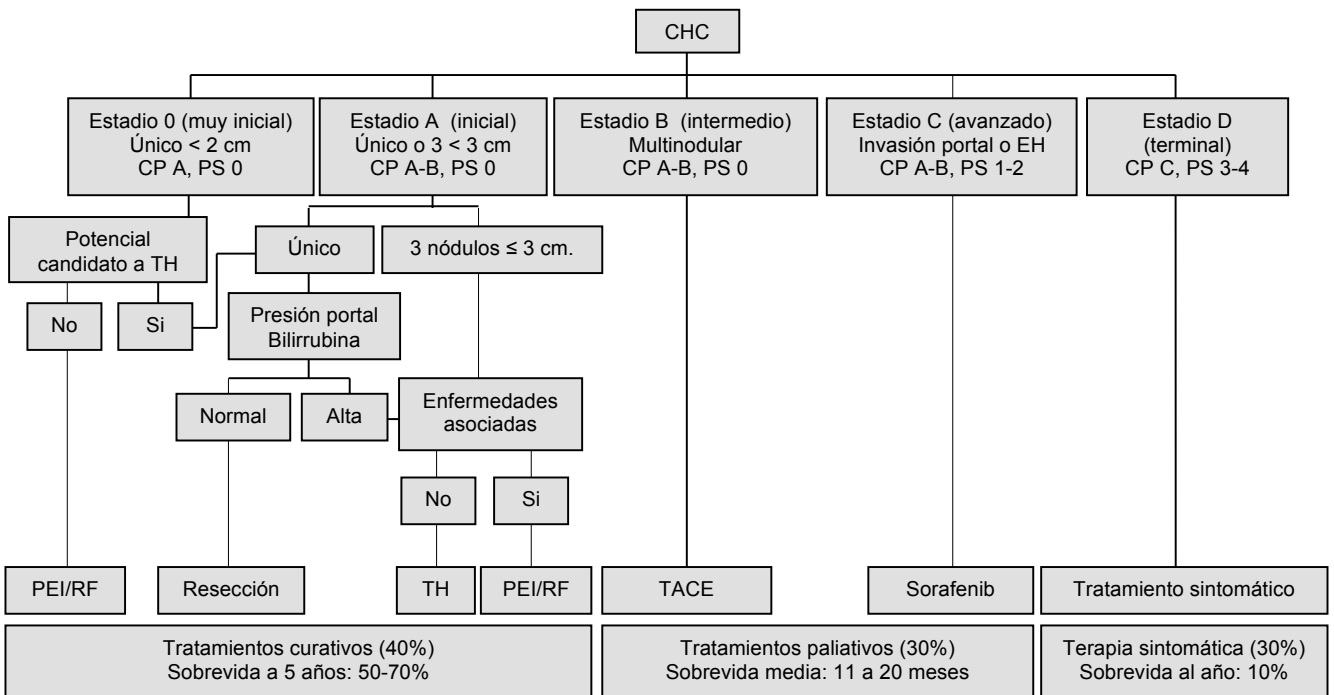


Fig. 3. Estadificación BCLC: CHC: carcinoma hepatocelular; PEI: inyección percutánea de etanol; CP: Child-Pugh; PS: performance status; EH: extrahepática; TH: trasplante hepático; RF: radiofrecuencia. Modificado de Forner A, Llovet JM, Bruix Hepatocellular Carcinoma Lancet 2012; 379: 1245-55.

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

En paralelo a los avances respecto al diagnóstico precoz se ha desarrollado una búsqueda dirigida a optimizar la sistematización diagnóstica, clasificación y estadificación pronóstica, que permitan guiar la toma de decisiones. Múltiples modelos han surgido en los que se combinan parámetros de función hepática con parámetros de extensión lesional tumoral³², de estos la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)³³, que fue diseñada a partir de resultados de estudios controlados randomizados y extensos estudios de cohorte, ha logrado amplia validación a nivel mundial. Según esta estadificación, a partir del performance status del sujeto, la estadificación de la cirrosis según Child-Pugh, y la extensión lesional según Okuda⁶, los pacientes se clasifican en estadios 0 (muy precoz), A (precoz), B (intermedio), C (avanzado) y D (terminal). A cada uno de estos se plantea una estrategia terapéutica y un pronóstico diferente (Figura 3).

Estadio 0 (muy precoz) y A (precoz)

Como muestra el esquema de la clasificación de BCLC estos estadios corresponden a lesiones que van desde el carcinoma "in situ" hasta la presencia de tres lesiones de hasta 3 cm de diámetro cada una, o una lesión única de 5 cm, sin evidencia de invasión vascular macroscópica o extensión extra hepática (criterios de Milán)³⁴. Lo que caracteriza a ambos grupos es que son candidatos a tratamientos pretendidamente curativos. El porcentaje de pacientes en este grupo va en paralelo a la eficacia y eficiencia de los programas de detección precoz, ya que se trata de lesiones subclínicas y asintomáticas. La supervivencia a 5 años en este estadio con tratamiento es próxima al 70%, superando ampliamente las tasas de sobrevida de otras neoplasias e inclusive de diversas enfermedades cardiovasculares más prevalentes³⁵. Las estrategias terapéuticas en estos estadios están pautadas por la presencia o no de comorbilidades, las características propias del tumor y de la enfermedad de base. Los tratamientos propuestos van desde terapias locorregionales ablativas hasta cirugía de resección o trasplante hepático.

Terapias ablativas guiadas por imagen

La ablación induce necrosis tumoral tanto por inyección de productos químicos (etanol, ácido acético), como por acción física por calor (radiofrecuencia, láser o microondas) o por frío (crioablación). Estas técnicas son habitualmente guiadas por ecografía y pueden ser realizadas por vía percutánea, laparoscópica o por cirugía convencional³⁶. En tumores con diámetro menor a 2 cm se logran tasas de necrosis tumoral próximas al 100% tanto con ablación radiofrecuencia (RFA) como con inyección percutánea con alcohol (PEI) o alcoholización. La PEI requiere mayor número de sesiones y presenta mayor tasa de fallo de tratamiento en lesiones que superan los 2 cm. La RFA requiere menor número de sesiones (generalmente única) y es planteable en tumores únicos de hasta un máximo de 5 cm, por lo que se considera la técnica de primera línea^{37,38}. Dados los excelentes resultados en pacientes en estadio 0 (Child A con lesión única menor a 2 cm), con sobrevidas que superan 70% a 5 años, la RFA es planteable incluso como una alternativa a la cirugía resectiva^{19,39}.

Resección quirúrgica

Constituye una indicación mayor en pacientes con lesión única, sobre hígado sano, o en pacientes cirróticos con enfermedad estable, con buena función y sin evidencia de hipertensión portal^{40,41}. Si bien este procedimiento no trata

la enfermedad hepática de base, en manos experimentadas ofrece una supervivencia posresección mayor a 50% a 5 años.

Trasplante Hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos sujetos con HCC que no son candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tienen ninguna enfermedad extra-hepática que contraindique el procedimiento y que se presenten dentro de los criterios de Milán^{4-6,11}. En estas condiciones se logran tasas de supervivencia del 75% a 5 años con una tasa de recurrencia anual del 8%¹². Este procedimiento tiene la ventaja de curar concomitantemente el HCC y la enfermedad hepática de base. Es de destacar que frecuentemente (principalmente cuando el tiempo estimado en lista de espera supera los 6 meses) debe recurrirse a "terapias puente" mediante las cuales se logra enlentecer o detener la progresión tumoral y con ello evitar la caída de lista. Estas terapias incluyen los tratamientos ablativos ya analizados (PEI o RFA) así como la quimioembolización trans-arterial (TACE) que se analizará posteriormente, dependiendo de las características de cada caso en particular. Esta decisión habitualmente se toma en el seno del programa de trasplante, y con el paciente ya ingresado en lista de espera⁴². Asimismo se pueden aplicar terapias de "down-staging" dirigidas a lograr disminuir el estadio de la enfermedad, fundamentalmente de estadios B de BCLC a estadio A, con el objetivo de incluir al paciente en criterios de trasplantabilidad. La técnica más utilizada es la TACE, siendo fundamental una adecuada selección de los pacientes y la correcta definición de lo que se considera una respuesta adecuada para minimizar el riesgo de recurrencia postrasplante⁴³.

Estadio B (intermedio)

Este estadio está definido por la presencia de lesiones intrahepáticas mayores a 5 cm, multinodularidad (excediendo criterios de Milán), pero sin evidencia de invasión vascular, en pacientes con adecuada función hepática y estado general conservado. El único recurso terapéutico que ha demostrado impacto en sobrevida en este estadio según estudios controlados randomizados⁴⁴ y metaanálisis⁴⁵ es la TACE. Mediante cateterización arterial de ramas nutricias del tumor se realiza en primera instancia la instilación de agentes quimioterápicos (doxorubicina emulsionada en lipiodol) con posterior embolización mecánica de estas ramas con microesferas plásticas o de gelfoam. Este doble mecanismo lesional lleva a la hipoxia y necrosis tumoral. En general es un procedimiento bien tolerado, y en manos experimentadas las complicaciones esperables son escasas y de bajo riesgo⁴⁶. Los efectos secundarios más frecuentes, que constituyen el síndrome posquimioembolización son dolor abdominal, vómitos y fiebre. Más raramente pueden presentar irritación peritoneal y colecistitis isquémica, y excepcionalmente embolias sistémicas⁴⁴. En los últimos años se ha introducido el uso de microesferas cargadas con doxorubicina (DC-beads) que permiten una liberación más prolongada del fármaco a nivel tumoral, minimizando la exposición sistémica y con ello logrando mejores resultados y menos efectos adversos, a expensas de un aumento en los costos del procedimiento⁴⁷. Ambas técnicas están disponibles en el Uruguay.

Estadio C (avanzado)

Este estadio corresponde al paciente con hepatocarcinoma avanzado, con extensión extrahepática y/o invasión vascular, pero con un aceptable estado general y función hepática relativamente preservada, autoválidos, con perfor-

mance status 1 y 2. Si bien estamos ante una enfermedad avanzada, se ha desarrollado un fármaco con blanco molecular (targeted therapy), inhibidor multiquinasa que actúa inhibiendo los factores proangiogénicos y estabilizando la progresión tumoral (Sorafenib). Éste ha demostrado resultados favorables según 2 estudios randomizados^{48,49} y un metaanálisis⁵⁰ respecto a la sobrevida global, lo que ha llevado a postularlo como el estándar de tratamiento a nivel mundial para este estadio. Si bien el incremento en la sobrevida global es en torno a los 3 a 4 meses promedialmente, dentro del grupo de pacientes respondedores existe una gran heterogeneidad logrando algunos sobrevidas próximas a los 2 años con enfermedad estable o con progresión radiológica pero no clínica. Los eventos adversos más frecuentes son, diarrea, alopecia y el síndrome mano-pie. Este último (eritrodistesia palmoplantar) se caracteriza como una dermatitis ulcerativa, frecuentemente dolorosa, que puede afectar la vida diaria dependiendo de su intensidad. Se previene con cuidados locales, y frecuentemente responde ante disminución transitoria de la dosis. Es infrecuente la suspensión del tratamiento por esta causa. La diarrea, se trata en forma sintomática con loperamida. Es de destacar que, como muchos de los fármacos con blanco molecular, es de costo elevado, y que actualmente no es financiado por instituciones públicas o privadas en Uruguay, debiendo acceder al fármaco mediante un recurso de amparo legal. En 2011 el Ministerio de Salud Pública realizó un Informe Público en el que plantea que el fármaco no es coste-efectivo en nuestro medio⁵¹. Recientemente se han publicado nuevas estrategias terapéuticas en las que la utilización de dosis escalonadas disminuye la incidencia de efectos secundarios, y mejora el balance coste-efectividad.⁵² El rol del internista en esta etapa del cuidado es evidente, previniendo y tratando los síntomas, tanto vinculados al tumor como a los efectos adversos, preparando al paciente y su entorno, y planificando el seguimiento con el equipo de cuidados paliativos.

Estadio D (terminal)

Corresponde a pacientes portadores de enfermedad avanzada, con severo deterioro de la función hepática e impacto significativo en la capacidad funcional. Estos pacientes son candidatos a tratamiento paliativos sintomáticos, donde el paliativista cobra un papel fundamental.

Tratamiento Multimodal

De acuerdo con lo anteriormente expuesto los tratamientos pretendidamente curativos incluyen trasplante hepático, resección y terapias ablativas (PEI/RFA). Los tratamientos paliativos como la TACE y el Sorafenib mejoran la sobrevida en estadios intermedios y avanzados respectivamente. Sin embargo debe tenerse en cuenta que los estadios y estrategias terapéuticas no constituyen "compartimientos estancos". La evidencia actual avala la combinación de estrategias terapéuticas permitiendo la aplicación de tratamientos pretendidamente curativos a un mayor número de pacientes⁵³. Detallamos algunas a continuación.

Combinación de terapias ablativas entre sí y con TACE

Consiste en combinar tratamientos de RF y/o PEI entre sí y con TACE. La base fisiopatológica es que la combinación de técnicas de agravio celular (isquemia, toxicidad química y térmica) posibilita que la necrosis celular obtenida sea más efectiva⁵⁴.

Trasplante de "salvataje"

en caso de haberse logrado la erradicación de la enfer-

medad post-resección quirúrgica, aquellos casos que presentan elementos de mal pronóstico en la pieza anatómica (bajo grado de diferenciación o invasión microvascular), así como los que presentan recaída intra-hepática podrían ser candidatos a la realización de trasplante hepático para evitar la progresión del HCC⁵⁵.

"Down-staging" y terapias puente

Constituyen terapias multimodales en el contexto del trasplante hepático, a las cuales ya se hizo referencia.

Otras combinaciones de estrategias ablativas, resectivas, locorreregionales y/o sistémicas

Múltiples son los protocolos de investigación que buscan resultados favorables, tanto en lo que refiere en tiempo de sobrevida global como en tiempo a progresión tumoral al combinar distintas estrategias⁵⁶. Este es un área del conocimiento médico en el enfoque terapéutico del HCC en constante desarrollo y crecimiento.

Consideración final

Como se ha analizado, los avances en el enfoque clínico de esta patología en los últimos años han sido sustanciales. Las claves actuales, como ocurre con otras enfermedades crónicas, van de la mano de la prevención, la identificación de las poblaciones de riesgo y el estricto seguimiento de las mismas para lograr su detección precoz, siendo este el principal determinante pronóstico. La evidencia actual apoya el abordaje multi e interdisciplinario con el objetivo de ofrecerle al paciente el mejor tratamiento para su estadio. Teniendo en cuenta que es una neoplasia de genio evolutivo poco predecible, frecuentemente muy agresiva, el adecuado uso del tiempo es crucial. Hoy en día el HCC diagnosticado precozmente es un cáncer curable y el Uruguay cuenta con los recursos necesarios para dar respuesta a pacientes portadores de esta patología. El médico internista debe cumplir un rol relevante en la captación y seguimiento del paciente en cada uno de sus estadios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Zapata E. Eficacia de los programas de cribado de hepatocarcinoma: ¿Mejoran las opciones terapéuticas de estos pacientes? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2010; 102(8):484-488.
- 2 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani J. Estimating the world cancer burden: *Globalcan* 2000. *Int. J Cancer* 2001; 94:153-156.
- 3 Barrios E, Vassallo JA, Alonso R, Garau M, Museti C. III Atlas de Incidencia de Cáncer en el Uruguay 2002-2006. http://www.urucan.org.uy/ui/layer/ve/Atlas_Inc_2002_2006.pdf
- 4 Caldwell SH, Crespo DM, Scot Kang H, Al-Osaimi AMS. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S97-S103.
- 5 El-Serag HB, Tran T, Ecerhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460-468.
- 6 Mohandas KM. Hepatitis B associated hepatocellular carcinoma: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Hep B Annual* 2004;1:140-52.
- 7 Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*, 56: 918-928. doi: 10.1002/1097-0142.
- 8 V. Mazzaferro, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-9.
- 9 Lencioni R, Chen X, Dagher L, Venook A. Treatment of Intermediate/Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Clinic: How Can Outcomes Be Improved?. *The Oncologist* 2010;15 (suppl

- 4):42-52.
- 10 Forner A, Ayuso C, Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*.2009;132(7):272–287.
 - 11 Lee CL, Ko YC. Hepatitis B Vaccination and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan *Pediatrics* Vol. 99 No. 3 March 1, 1997 pp. 351-353.
 - 12 Gerona. S, Valverde M, Menendez J, Scalone P, Rocca A, Leites A et al. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referente center of Uruguay (12 years experience). *Annals of Hepatology*, 2012; 11 (5):799.
 - 13 Quinta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas. Informe de investigación Mayo 2012.Junta Nacional de Drogas. Observatorio Nacional de Drogas. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. Disponible en Infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v_enc_hogares_2011.pdf
 - 14 Sticckel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz, HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis *Gut* 2002;51:132–139
 - 15 Schwenger KJ, Allard JP. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 21;20(7):1712-23. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease.
 - 16 Pisabarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A,Chaffare Y, Manfred A. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más) *Rev Med Urug* 2009; 25: 14-26
 - 17 Roman S, Jose-Abrego A, Fierro NA, Escobedo-Melendez G, Ojeda-Granados C, Martinez-Lopez E, Panduro A. Hepatitis B virus infection in Latin America: A genomic medicine approach. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7181-7196.
 - 18 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1333-42.
 - 19 Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugira N, Kimura K, Matsutani, S et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1990, 90 (2) 289-98.
 - 20 Sheu J, Sung J, Chen D, Lai M, Wang T, Yu J et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study *Cancer* 1985;56 (3) 660-666.
 - 21 Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update *Hepatology* 2010.
 - 22 Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie A, Galle P, Dufour JF et al. EASL AORTEC Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 j 908–943.
 - 23 Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R et al. , Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014 May;13 Suppl 1:4-40
 - 24 Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2013 Dec 2;14(12):23559-80.
 - 25 Pollicino T¹, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis*. 2011 Aug;32(8):1122-32.
 - 26 Minami Y¹, Kudo M. Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features. *World J Radiol*. 2010 Jul 28;2(7):249-56.
 - 27 Hayashi M¹, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Apr;172(4):969-76.
 - 28 El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1752-63.
 - 29 Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2014 Jul 12. doi: 10.1002/hep.27304.
 - 30 Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1287-95.
 - 31 Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis ofhepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592-6. doi: 10.1
 - 32 Choi SB, Lee JG, Kim KS. The prognosis and survival analysis according to seven staging systems of hepatocellular carcinoma following curative resection. *Hepatogastroenterology* 2008;55:2140-2145.
 - 33 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
 - 34 Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*, 17: S44-S57. doi: 10.1002/lt.22365.
 - 35 Mérida L, Poveda F, Camafort M, Rivas F, Martín M, Quirós R, et al Supervivencia a largo plazo del ictus isquémico *Rev Clin Esp*.2012;212:223-8 - Vol. 212 Num.5
 - 36 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma *Lancet* 2012; 379: 1245–55.
 - 37 Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762–73.
 - 38 Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–88
 - 39 Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514-24
 - 40 Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl): 208–24.
 - 41 Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018–22.
 - 42 Majno PE, Lencioni R, Mornex F, et al. Is treatment of HCC on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011; 17 (suppl 2): S98-108.
 - 43 Yao F, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent Outcome Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation: An Intention-to-Treat Analysis *Hepatology*;48(3): 819-27.
 - 44 Lo CM, Ngan H, Tso WK. Randomized controlled trial of lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1167-1171.
 - 45 Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-442
 - 46 Bruix J,Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5Suppl1):S179–88.
 - 47 Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and Doxorubicin pharmacokinetics. *J of Hepatology* 2007; 46: 474-481.
 - 48 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359(4):378-90. Estudio SHARP.
 - 49 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia–Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:25-34. Estudio SHARP Asia
 - 50 Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2010 Mar;21(3):326-32.
 - 51 <http://www2.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?5218,23587>
 - 52 Cammà C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A; WEF study group; SOFIA study group. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocel-

- lular carcinoma. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1046-54.
- 53 Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;6(3):159-69.
- 54 Azab M, Zaki S, El-Shetey AG, et al. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol*. 2011 Sep;12(3):113-8.
- 55 Hwang S, Lee SG, Moon DB, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver re-section for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 741-6.
- 56 Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198–1220.