



OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

ÍNDICE:

1. Introducción.....	3
2. Diagnóstico del hepatocarcinoma.....	4
3. Estadificación del hepatocarcinoma: BCLC.....	4
4. Tratamiento quirúrgico: resección hepática parcial:.....	5
4.1. Introducción	
4.2. Objetivos de la resección	
4.3. Evaluación preoperatoria	
4.4. Resección	
4.5. Complicaciones de la resección	
4.6. Resultados a largo plazo	
5. Trasplante hepático:.....	11
5.1. Introducción	
5.2. Criterios de selección	
5.3. El rol de la infraestadificación en el hepatocarcinoma	
5.4. Manejo de los pacientes en lista de espera: terapia puente	
5.5. Factores pronóstico	
5.6. El papel del donante vivo en el trasplante hepático	
5.7. El manejo postrasplante	
5.8. Resultados del trasplante hepático. Supervivencia y recidiva	
6. Modalidades de tratamiento medico sistémico:.....	14
6.1. Quimioterapia sistémica	
6.2. Quimioterapia transarterial	
6.3. Radioterapia	
7. Tratamiento locorregional:.....	18
7.1. Introducción	
7.2. Ablación por radiofrecuencia	
7.3. Ablación con láser	
7.4. Ablación química (TACE)	
7.5. Crioablación	
7.6. Ultrasonidos concentrados de alta intensidad	

ABSTRACT:

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the most frequent primary liver tumor and is frequently associated with cirrhosis. It represents the fifth cause of tumors in males, and the seventh in females. Hepatocarcinoma represents a unique challenge for physicians and patients. There are multiple treatments, each with advantages and disadvantages. The Barcelona clinic liver cancer (BCLC) is the system approved by European and American societies for the treatment of Hepatocarcinoma. In addition, for the proper management of Hepatocarcinoma it is essential to individualize the treatment to the characteristics of each patient.

In this review, we discuss the current modalities of treatment based on the characteristics of the tumor, detailing relevant clinical data, risks, as well as results. Among therapeutic options we can find surgical treatment (resection and transplantation), systemic medical treatment (radiotherapy, chemotherapy) and various locoregional therapies.

1. INTRODUCCIÓN:

El hepatocarcinoma es el principal tumor primario del hígado, representando aproximadamente el 85-90% de las neoplasias primarias hepáticas. Es considerado el 5º cáncer más frecuente en varones, y el 7º en mujeres, apareciendo en torno a las 50-60 años. Es considerado la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo.

El hepatocarcinoma normalmente se asocia a cirrosis, cuyas principales causas son el alcohol y la hepatitis vírica. En recientes estudios epidemiológicos, se ha observado también un importante papel de la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico en el desarrollo del hepatocarcinoma (1)

El hepatocarcinoma es un tumor sólido muy vascularizado que se caracteriza molecularmente por una alteración en la regulación del ciclo celular, angiogénesis aberrante y evasión de la apoptosis. La patogenia del hepatocarcinoma es muy compleja, e incluye múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas.

2. DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA:

Los procedimientos no invasivos solo pueden usarse en pacientes cirróticos, y se basan en técnicas de imagen: TC multidetector de 4 fases y RM con contraste. El diagnóstico se fundamenta en la detección de la característica distintiva del hepatocarcinoma: hipervascularidad en fase arterial (hiperdenso) con lavado en la fase venosa/tardía (hipodenso). En los nódulos mayores de 2cm es suficiente con 1 técnica, pero en los nódulos de 1-2 cm son necesarias las dos técnicas de imagen positivas.

El diagnóstico anatomopatológico se recomienda en los nódulos aparecidos en hígados no cirróticos, así como en los casos no concluyentes en hígados cirróticos. Se utiliza inmunotinción para GPC3, HSP70, glutamina sintetasa, y/o perfiles de expresión génica (GPC-, LYVE1 y survivina) para diferenciar nódulos displásicos de alto grado del hepatocarcinoma inicial (2)

3. ESTADIFICACION DEL HCC: BARCELONA CLINIC LIVER CÁNCER

El BCLC (Barcelona clinic liver cáncer) es el sistema utilizado a nivel mundial para la elección de la mejor opción terapéutica (2)

Este sistema evalúa los siguientes parámetros:

- Estado general del paciente, según la escala performance status (PS)
- Extensión tumoral (tumor único o múltiple, invasión vascular, metástasis ganglionar y a distancia)
- Función hepática, estimada mediante el gradiente de presión portal hepática (normal <10 mmHg), la bilirrubina sérica y la clasificación de Child Pugh
- Comorbilidades.

En función de estas variables se cataloga el hepatocarcinoma en varios estadios: estadio 0, estadio A (precoz), estadio B (intermedio), estadio C (avanzado) y estadio D (terminal) (fig. 1, anexo)

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. RESECCIÓN HEPÁTICA PARCIAL:

4.1 Introducción:

El manejo quirúrgico del hepatocarcinoma (HCC) incluye el trasplante y la resección. Teóricamente, el trasplante posee múltiples ventajas respecto a la resección, incluyendo la capacidad de eliminar completamente el tumor primario, y resolver la enfermedad hepática subyacente, así como la hipertensión portal. Sin embargo, la escasez de donantes y el riesgo de una vida entera de inmunosupresión plantean limitaciones al uso del trasplante como terapia de primera línea (3) Además, avances en las técnicas quirúrgicas, en el tratamiento adyuvante, en el diagnóstico por imagen, etc han aumentado la probabilidad de conseguir una función hepática postquirúrgica adecuada.

También hay que tener en cuenta que el trasplante no es una opción apropiada en enfermedad metastásica, sin embargo, en pacientes cuidadosamente seleccionados, la resección puede ser muy efectiva, siempre y cuando se combine con una adecuada quimioterapia sistémica (4)

4.2 Objetivos de la resección:

Para pacientes con HCC, la cirugía persigue dos objetivos contradictorios (5):

1. Ser curativo, mediante la resección de los territorios vasculares a los que drena el tumor
2. Preservar la mayor cantidad posible de parénquima hepático, para prevenir el fallo hepático postoperatorio.

4.3 Evaluación preoperatoria:

Introducción:

La evaluación preoperatoria de la enfermedad hepática, junto con un preciso estudio de la función hepática y de la hipertensión portal es crucial para plantear la técnica quirúrgica mas adecuada, así como para descartar pacientes no aptos para la intervención.

Evaluación de la función hepática:

La clasificación de Child-Pugh es una de las mejores herramientas para evaluar la función hepática basal. (6) Esta se basa en dos parámetros clínicos (grado de ascitis

y de encefalopatía) y en tres parámetros de laboratorio (bilirrubina, albumina y tiempo de protrombina). (fig. 2, anexo)

En la actualidad se acepta que la resección esta contraindicada en pacientes con grado C y muy restringida en pacientes con grado B. Dentro del grado A, pacientes con una función hepática aparentemente normal pueden tener un riesgo quirúrgico elevado, de ahí la necesidad de una evaluación mas exhaustiva. Para ello existen diferentes herramientas, pero la mas extendida es el aclaramiento de verde de indocianina (ICG), en la cual se inyecta el verde de indocianina (colorante) en vena, y se mide su aclaramiento por parte del hígado a los 15 minutos. En sujetos sanos es de aproximadamente un 10%. Cuanto mas alto sea el porcentaje de colorante que queda en la sangre, mas deteriorada está la función hepática. Se considera que se puede hacer una resección mayor con valores entre 14-17%, una resección menor hasta 22% y una resección muy limitada con valores hasta 40% (6)

Existe otra herramienta, que también se usa habitualmente para evaluar la función hepática, basada en la bilirrubina, el INR y la creatinina (MELD) (7)

Evaluación de la hipertensión portal:

En pacientes que van a ser sometidos a resección hepática, la hipertensión portal (HP) se asocia a una mayor fibrosis hepática, peor curso postoperatorio, incluyendo mayores tasas de disfunción hepática postoperatoria, ascitis y una mayor mortalidad, así como una mayor estancia hospitalaria (8).

Aunque cierto grado de HP podría ser tolerado por pacientes con buena función hepática que van a ser sometidos a una resección menor, normalmente su presencia indica una fibrosis avanzada, la cual esta claramente asociada con un gran deterioro de la función hepática y perdida de la capacidad de regeneración, por lo que se debería evaluar exhaustivamente cada caso.

Las varices esofágicas ocurren en un 30-50% de los pacientes cirróticos con hipertensión portal, y reflejan un estadio avanzado de la HP, por lo que clásicamente han sido una contraindicación para la resección hepática. Además, las varices esofágicas tienen gran riesgo de ruptura postoperatoria, llevando a la muerte en un 30% de los casos. A pesar de que varios autores consideran que la ruptura postoperatoria puede ser evitada con un tratamiento profiláctico endoscópico

preoperatorio de las varices, la resección hepática mayor debería ser evitada en pacientes con varices esofágicas, independientemente de su grado. (8)

Además de la presencia o no de varices, muchos grupos emplean la medición directa del gradiente de presión portal por radiología vascular y con un gradiente de presión portal > 10mmHg se contraindica la resección hepática.

Evaluación del tamaño:

Hay que evaluar que cantidad de parénquima debe ser extirpada. Esta evaluación incluye estudios de imagen para averiguar la extensión local de la enfermedad (número, tamaño y localización de tumores en relación al pedículo hepático principal) y una biopsia hepática para ver la severidad de la cirrosis subyacente. Un sistema muy útil para ver el grado de fibrosis es el desarrollado por Ishak et al (9), donde 0-2 indican mínima fibrosis, 3-4 indican fibrosis moderada y 5-6 indican fibrosis completa con nódulos. Múltiples estudios han demostrado que los grados 5 y 6 tienen un gran riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el fallo hepático tras la resección.

A pesar de que la biopsia es método de referencia para diagnosticar y graduar la fibrosis, esta es invasiva y cara. Por ello se han desarrollado otros métodos, como el FibroScan, que aplica ondas a la pared abdominal y mide su propagación a través del parénquima hepático. Una fibrosis mas severa da como resultado un aumento de la rigidez de los tejidos y, por lo tanto, incrementa la velocidad de conducción así como la longitud de onda (9)

Evaluación del hígado remanente

En una resección hepática parcial, es fundamental dejar suficiente parénquima para asegurar una función hepática postoperatoria adecuada (la principal causa de mortalidad perioperatoria es el fallo hepático). La capacidad funcional del futuro hígado es directamente proporcional a su volumen. Un parámetro muy útil para predecir la función hepática postoperatoria es el porcentaje de hígado remanente (tamaño remanente hepático/ (tamaño total hígado- tamaño tumor). En condiciones normales el porcentaje debe ser mayor del 20-25% para evitar el fallo hepático. Sin embargo, si padece una enfermedad hepática (ej. cirrosis) el porcentaje de hígado remanente deber ser al menos del 40%.

4.4 Resección

Resección anatómica:

La resección anatómica hace referencia a la extirpación quirúrgica de segmentos hepáticos mediante la ligadura selectiva de la triada portal aferente y las venas hepáticas eferentes. Este método extirpa áreas distales al tumor que tienen riesgo de tener micrometástasis, y así hay mayor probabilidad de lograr márgenes libres de enfermedad. Varios estudios hablan de que la resección anatómica logra márgenes negativos en un 98% de las ocasiones frente al 84% de la resección en cuña. Además, la pérdida de sangre intraoperatoria es menor en comparación con la resección en cuña, pues se están respetando los territorios vasculares. (10)

La resección hepática mayor consiste en la extirpación de 3 o más segmentos contiguos. Este método es tenido en cuenta cuando el tumor se localiza en el límite entre múltiples segmentos vecinos, siempre y cuando la resección de estos segmentos permita dejar un hígado remanente suficiente para una adecuada función.

La resección hepática vía laparoscópica es un reto todavía, debido a la dificultad de controlar un gran sangrado, la posibilidad de un embolismo de CO₂ en casos de daño venoso y la falta de tacto para distinguir el parénquima afecto. Sin embargo, recientes avances entre los que se incluye la asistencia robótica, la vía laparoscópica es cada vez más utilizada. Hepatectomias parciales de dos segmentos del margen inferior son aptas de ser realizadas por vía laparoscópica. (10). Además, en el paciente cirrótico con hepatocarcinoma que en el futuro pudiera precisar un trasplante hepático, el abordaje laparoscópico es una buena opción, con buenos resultados a corto y largo plazo.

A y B son apropiadas para una resección mayor (se reseca lo verde, y deja suficiente parénquima sano: marrón) C es una contraindicación para resección mayor pues al asentar sobre hígado cirrótico, la resección de tantos segmentos no asegura una adecuada función hepática postresección. (fig. 3, anexo)

Resección en cuña:

La resección en cuña, también conocida como resección no anatómica o resección atípica, tiene como objetivo extirpar tumores macroscópicos independientemente de la división hepática en segmentos. Este método es llevado a cabo cuando el tumor

está en el límite de varios segmentos, y al quitar esos segmentos completos no quedaría suficiente hígado para desarrollar una adecuada función.

Maximizar el hígado remanente es especialmente importante en hepatocarcinomas que asientan sobre hígados cirróticos, pues la resección de más de dos segmentos habitualmente no se tolera. (10)

La imagen muestra pequeños tumores en el límite de 3 o más segmentos. Reseccionar los segmentos involucrados, supondría extirpar demasiado parénquima hepático (es necesario reseccionar el tumor con un margen de seguridad suficiente, generalmente > 1cm) (fig. 4, anexo)

4.5 Complicaciones de la resección:

Introducción:

La resección hepática se ha convertido en una operación muy segura, y su mortalidad actualmente es casi cero, mucho menor que hace una década (11)

Fallo hepático posthepatectomía:

El fallo hepático es la complicación más seria que se puede presentar tras la resección hepática, pudiendo llegar a amenazar la vida del paciente. (11). Entre las causas, destacan poco hígado remanente (causa fundamental) alteraciones vasculares, obstrucción de la vía biliar, daño farmacológico, reactivación viral... (11). El tratamiento debe ser elegido cuidadosamente en función de la etiología, seleccionando muy bien el tipo de resección que puede tolerar un paciente en función del hígado remanente (vital para prevenir el fallo hepático posthepatectomía)

Fuga biliar:

La fuga biliar es una complicación grave de la resección hepática. La incidencia de esta complicación va del 4 al 17%. Un metaanálisis no encuentra diferencias en la incidencia de la fuga biliar entre la resección abierta y vía laparoscópica. La fuga hepática normalmente es tratada con radiología intervencionista, y no suelen ser necesarias las reintervenciones. Incluso muchas veces cierra sola sin necesidad de ningún procedimiento invasivo.(12)

Fallo renal agudo:

El fallo renal agudo se asocia con varias complicaciones postquirúrgicas. Suele acompañar al fallo hepático, pudiendo dar un síndrome hepatorenal.

Ascitis:

La ascitis es una complicación común en los pacientes que presentan disfunción hepática o cirrosis tras la resección. Uno de los posibles mecanismos patogénicos de esta ascitis es la resistencia al flujo portal a nivel sinusoidal debido a la reducción en el volumen del lecho portal. En la fase aguda tras la resección se suele acumular líquido en el espacio intersticial, el cual tiende a incrementar la resistencia del flujo portal. El manejo de la ascitis se centra en reducir la presión portal (12). El uso de diuréticos o la restricción sódica pueden disminuir el volumen sistémico. Suele ser una complicación temporal, autolimitada. El manejo invasivo persigue reducir la presión portal mediante intervenciones mecánicas.

Otras complicaciones:

Tras la resección hepática pueden ocurrir otras complicaciones, entre las que se encuentran: infecciones, dehiscencia de las suturas, alteraciones de la coagulación, etc (11)

4.6 Resultados a largo plazo:

En un estudio multicéntrico reciente que incluía más de 2000 pacientes con hepatocarcinoma sometidos a resección hepática en diferentes centros de referencia de todo el mundo, se informa de tasas de supervivencia global del 90% al año, 72% a los tres años, y 56% a los 5 años, así como tasas de supervivencia libre de enfermedad del 67% al año, 38% a los tres años y 23% a los 5 años (13). Obviamente estos resultados varían extensamente de acuerdo al estadio de la enfermedad

El principal problema es la recidiva tumoral o la aparición de tumores de novo, al asentar sobre un hígado patológico (cirrosis hepática). Existe una recurrencia del 80-100% en los 5 años siguientes a la resección (la recurrencia se limita al hígado en el 80-95% de los casos, siendo multifocal en el 50% de las ocasiones)

5. TRASPLANTE HEPÁTICO:

5.1 Introducción:

Es una técnica quirúrgica que consiste en sustituir un hígado enfermo por otro sano. En general se utiliza un hígado procedente de donante cadáver, pero en determinadas situaciones (trasplante de donante cadáver limitado, no disponible...) puede usarse hígado de donante vivo.

La escasez de órganos obliga a valorar tanto los beneficios como los riesgos para los posibles receptores. El trasplante hepático debe reservarse para los pacientes que tienen un pronóstico de supervivencia a los 5 años similar a los pacientes sin hepatocarcinoma.

Burroughs “y otros” llegaron a la conclusión de que el diámetro del nódulo de mayor tamaño o el diámetro total de los nódulos, era el mejor predictor pronóstico, y que un valor >10cm o más, estaba asociado con una mayor tasa mortalidad o recurrencia. (14)

5.2 Criterios de selección:

Actualmente, el sistema de referencia para la selección de candidatos a trasplante son los criterios de Milán o Mazzaferro:

- Tumor único < 5cm
- 2-3 nódulos, ninguno superior a 3cm
- Sin invasión vascular, ni diseminación extrahepática.

La aplicación de los criterios de Milán se asocia a un bajo riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante, pero permite el acceso al trasplante a un bajo número de pacientes con hepatocarcinoma, por ello en la última década han surgido otros criterios de selección de pacientes. En 2007, Yao propone los criterios de California: un nódulo tumoral de hasta 6,5 cm o 2-3 nódulos menores de 4,5 cm si la suma de sus diámetros era menor de 8cm. En 2008, Herrero expone los criterios de Navarra: un nódulo único menor de 6cm o 2-3 nódulos de hasta 5 cm. En 2009, Mazzaferro propone los criterios *up-to-seven* la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral mayor debe ser menor o igual a 7 (14)

5.3 El rol de la infraestadificación en el hepatocarcinoma

Su objetivo es disminuir el tamaño y el nº de tumores, mediante la terapia locorregional en aquellos pacientes que presentan tumores que no se ajustan a los criterios de selección del trasplante hepático. La concentración de alfa-fetoproteína antes y después de la reducción podría ser también información útil. Es un tema ampliamente debatido y sobre el que no se llega a un consenso. (14)

5.4 Manejo de los pacientes en lista de espera. Terapia puente

Es necesario monitorizar a los pacientes para asegurarse de que permanecen dentro de los criterios necesarios para el trasplante. Esta monitorización consistirá en la realización periódica de pruebas de imagen y determinación de la alfa-fetoproteína.

También se han desarrollado estrategias para tratar a aquellos pacientes con hepatocarcinoma, que están en riesgo o muestran signos de progresión mientras esperan por el injerto. La terapia locorregional (ver mas adelante) se usa como estrategia de puente en pacientes en lista de espera, para reducir las tasas de abandono relacionadas con el tumor, y la incidencia de recurrencias tras el trasplante.

Los pacientes con progresión de la enfermedad que no son candidatos a las técnicas de reducción o cuando estas son inefectivas, deben ser retirados de las listas de espera. (14)

5.5 Factores pronóstico:

El buen funcionamiento de un hígado trasplantado va a depender de diversos factores, siendo muy importante el estado previo del órgano del donante (edad, infección, HTA, hipernatremia, etc).

Existen una serie de factores preoperatorios, como son el tamaño y número de nódulos (factor fundamental, y en el que se basan los criterios de selección de candidatos a trasplante), niveles de alfafetoproteina, respuesta a la terapia puente, existencia de determinados microRNAs, etc.

Otros factores que influyen en el pronóstico son: tiempo de isquemia (diversos estudios demuestran el daño producido por la isquemia favorece la recurrencia), transfusiones intraoperatorias, etc.

5.6 El papel del donante vivo en el trasplante hepático

Es la única opción en algunos países donde el trasplante procedente de donante cadáver, está limitado o no está disponible. También ha sido utilizado en otros países con unos programas de donación de órganos bien establecidos; debido a la escasez de órganos, las largas listas de espera, el abandono de las listas por razones médicas o progresión de los tumores... (15)

La trasplante de hígado de donante vivo es una opción en pacientes con una supervivencia a los 5 años similar a pacientes con un estadio tumoral comparable que reciban un hígado procedente de un donante fallecido. Será necesario prestar una especial atención al componente psicosocial, tanto del donante como del receptor. Sólo se podrá llevar a cabo en centros con unos niveles de excelencia muy altos, para minimizar los riesgos. (15)

Aquí surge una cuestión, ¿debería ser ofrecido a pacientes que no cumplen los criterios necesarios para estar dentro de las listas de espera? Existe una disparidad de opinión entre los expertos. Aquellos que priorizan la seguridad del donante no estarían a favor, mientras que otros creen que es una elección de las partes implicadas.

5.7 El manejo post-trasplante

Estudios experimentales han demostrado que los inmunosupresores tienen propiedades oncogénicas (se ha visto que el uso de esteroides, inhibidores de la calcineurina, y ciertos anticuerpos monoclonales favorecen la recurrencia del HCC) lo que obliga a buscar un equilibrio entre el riesgo de rechazo y el riesgo de desarrollo tumoral. Sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados que hayan demostrado que una menor dosis inmunosupresora reduzca el riesgo de recurrencia tumoral. Los inhibidores de mTOR tienen potentes efectos inmunosupresores junto con propiedades antineoplásicas. Los ensayos no

controlados y los estudios retrospectivos sugieren que el empleo de Sirolimus, un inhibidor mTOR, se asocia con una menor tasa de recurrencias y una mejora de la supervivencia tras el trasplante. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados mediante ensayos clínicos aleatorizados. Podemos concluir, que las evidencias actuales no justifican el empleo de terapias adyuvantes antitumorales. (16)

5.8 Resultados del trasplante hepático. Supervivencia y recidiva:

El trasplante hepático puede ser curativo en determinados pacientes con hepatocarcinoma. Sin embargo la recurrencia, ocurre en un 8-20% de los pacientes trasplantados. Generalmente, aparece en los 2 primeros años tras el trasplante y se asocia a un pronóstico de supervivencia inferior a 1 año.

El seguimiento mediante técnicas de imagen y la monitorización de la alfa-fetoproteína, ha permitido una detección precoz de las recurrencias.

Las recurrencias del hepatocarcinoma pueden ser tratadas con cirugía (en lesiones resecables) o terapia locorregional/sistémica (en lesiones no resecables); el trasplante hepático no es apropiado en recurrencias (16)

En cuanto a la supervivencia a largo plazo, en la figura observamos las diferencias en función de los criterios de selección, alcanzándose supervivencias a 5 años superiores al 70% aplicando los criterios de Milán. (fig. 5, anexo)

6. MODALIDADES DE TRATAMIENTO MÉDICO SISTÉMICO

6.1 Quimioterapia sistémica

El Sorafenib, un inhibidor oral de la kinasa, es la única terapia sistémica que ha demostrado tener un efecto positivo sobre la supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma celular avanzado.

Recientemente, se han desarrollado más de 50 fármacos que están actualmente bajo investigación, pero ninguno ha demostrado tener mejores resultados que el Sorafenib. Sin embargo, hay varios fármacos que podrían tener eficacia tras el fallo del Sorafenib, y están siendo estudiados.

Actúa suprimiendo la angiogénesis y proliferación tumoral, mediante la inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGF), del factor de crecimiento de células madre (c-KIT), la tirosina kinasa 3 y el proto-oncogen c-RAF. Además, ha demostrado inducir la apoptosis de las células tumorales (17).

El Sorafenib está indicado como tratamiento en pacientes con: lesiones extrahepáticas, invasión vascular o aquellos que no responden a TACE/quimioterapia transarterial (32). Estas recomendaciones están basadas en los resultados obtenidos en los ensayos SHARP y AP (tabla 1, anexo).

La búsqueda de biomarcadores que determinen la eficacia del Sorafenib es un campo que está en auge. Han sido descritos algunos marcadores candidatos presentes en el plasma, en el suero y en los tejidos (tabla 2, anexo) (18)

Durante el tratamiento con Sorafenib, con el objetivo de controlar la respuesta al tratamiento, se utilizan algunos marcadores tumorales. Uno de ellos, es la alfa-fetoproteína (AFP), cuyo descenso se relaciona con una respuesta adecuada al tratamiento. Curiosamente, algunos estudios han demostrado que una elevación de la des-gamma carboxiprotrombina (DCP) y NX-DCP, está asociado con elevado efecto terapéutico del Sorafenib (18).

El desarrollo de efectos adversos (tabla 3, anexo) con el tratamiento, a veces se relaciona con un buen pronóstico terapéutico. Con respecto a la terapia con Sorafenib, el desarrollo de toxicidad cutánea y la hipertensión arterial se relaciona en algunos ensayos con un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad o una supervivencia más larga (18).

El estadio intermedio del hepatocarcinoma es comúnmente tratado mediante TACE (quimioembolización). El daño isquémico ocasionado tras la TACE, induce un aumento de expresión de VEGF, lo cual está asociado con un peor pronóstico. Sin embargo, la combinación con Sorafenib, que actúa como inhibidor de la angiogénesis, incluyendo el receptor de VEGF, podría reforzar teóricamente la eficacia de la TACE. Un estudio randomizado controlado que comparaba por un lado el Sorafenib + TACE, y por otro placebo + TACE en el hepatocarcinoma en estadio

intermedio, demostró de forma satisfactoria un mayor tiempo de progresión (TTP) desde que se instaura el tratamiento hasta el desarrollo de la enfermedad, aunque no se observó un mayor tiempo de supervivencia global (OS).

Además, el Sorafenib está siendo investigado como terapia adyuvante para la prevención de la recurrencia tras la cirugía o resección local (19).

Recientemente, han sido desarrollados varios estudios en fase III con el objetivo de determinar el beneficio en términos de supervivencia de otras alternativas al Sorafenib como son: Sunitinib, Brivanib, Linifanib, y la combinación de Sorafenib plus con Erlotinib; sin embargo, no han demostrado una mejora en la supervivencia o disminución de efectos adversos (18).

6.2 Quimioterapia transarterial

Algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento mediante quimioterapia transarterial son: IA-call (mediante una única inyección intraarterial), 5-fluorouracilo y cisplatino (LFP), y la perfusión continua de 5-fluorouracilo en combinación con la administración subcutánea de interferón (5FU/IFN). Los resultados de ensayos en fase II con IA-call muestran un porcentaje de respuesta del 33.8 %.

Se observó una ligera variabilidad entre LFP y 5FU/IFN, pero ambos resultaron tener un efecto mayor sobre el tumor que el Sorafenib. Estos tratamientos son usados a menudo como una opción terapéutica para el hepatocarcinoma avanzado (20).

6.3 Radioterapia

La radioterapia, es otra opción terapéutica para pacientes con hepatocarcinoma no candidatos a la cirugía. A día de hoy, la radioterapia está ganando terreno en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado, independientemente de la localización, con prometedores resultados. (21)

La dosis de radiación recibida por el hígado no debe exceder los 30Gy, ya que a partir de esta cifra aparece toxicidad hepática inducida por la radiación.

Existen diversos tipos de radioterapia, entre las que se encuentran radioterapia interna, conformada 3D, estereotóxica y paliativa:

- Radioterapia Interna: consiste en la liberación de radioisótopos, ya sea por vía percutánea o transarterial. El Itrio-90 (un isótopo que emite rayos beta), ha sido utilizado en los hepatocarcinomas irresecables mediante la inyección intratumoral de microesferas de vidrio a través de la arteria hepática. De esta forma, la radiación se deposita selectivamente sobre el tumor, limitando la radiotoxicidad del hígado sano. Esta técnica puede ser utilizada en la reducción de tumores grandes para poder incluirlos dentro de los criterios del trasplante hepático, en pacientes con trombosis de la vena porta y como tratamiento paliativo. Permite conseguir una toxicidad aceptable y una media de supervivencia favorable. Si bien es cierto, puede inducir en <10% de pacientes cirróticos daño hepático. Pueden utilizarse otros radioisótopos como el Holmio-199 o Yodo-131. (21)
- Radioterapia Conformada 3D: utiliza imágenes tridimensionales para la delimitación precisa del tumor y proteger los tejidos circundantes. Ha sido probado como una opción alternativa de tratamiento de hepatocarcinoma en cirróticos no candidatos a tratamiento curativo. El estudio llevado a cabo por Ben-Josef “y otros”, confirmó que la 3DCRT combinada con fluorodesoxiuridina a través de la arteria hepática, podría mejorar la supervivencia de los pacientes no candidatos a la resección o ablación. Posteriormente 3 estudios (dos de fase II y uno retrospectivo) confirmaron la eficacia de la 3DCRT. (21)
- Radioterapia estereotóxica (SBRT): se caracteriza porque los haces de irradiación son altamente conformados, precisos y convergentes sobre la lesión; haciendo posible la administración de dosis muy altas de radioterapia, sin incrementar la irradiación de los órganos o estructuras sanas adyacentes. Los pacientes con lesiones cerca del intestino, no son candidatos a esta técnica por el elevado riesgo de perforación intestinal y de sangrado. O’Conor “y otros”, estudiaron a 10 pacientes con 11 hepatocarcinoma y un tamaño medio del tumor de 3.4cm, que recibieron SBRT como puente al trasplante. La tasa de respuesta completa fue del 27%. El resto de tumores disminuyeron de tamaño o permanecieron estables, y ningún paciente se cayó de la lista de

espera por progresión del tumor. Después de una mediana de 5 años de seguimiento, la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad fue en ambos casos del 100%. Aunque el 40% experimentaron toxicidad aguda en forma de náuseas, vómitos, fatiga y dolor abdominal. Puede ser utilizada en combinación con TACE. (21)

- Radioterapia paliativa: el pulmón, los ganglios linfáticos abdominales y los huesos son los sitios más comunes de metástasis extrahepática en el hepatocarcinoma. Las metástasis linfáticas son sensible a radiación con haz externo (EBRT) con un rango de dosis entre 8-60Gy. Se han reportado altas tasas (73% y 84%) de alivio del dolor por metástasis óseas en dos series procedentes de Corea del Sur y Japón, respectivamente. Las metástasis cerebrales se relacionan con un pronóstico muy pobre. Se ha reportado un incremento de la supervivencia en pacientes que recibieron tratamiento combinando cirugía y radioterapia.(21)

7. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL:

7.1 Introducción:

La ablación locorregional es cada vez más utilizada en el tratamiento del hepatocarcinoma. Existen múltiples opciones, entre las que se encuentran el uso de agentes químicos, ablación por radiofrecuencia, ablación con microondas, ablación con láser, crioablación...

Este tratamiento locorregional es un procedimiento relativamente sencillo, mínimamente invasivo, que carece de la mortalidad y morbilidad asociada a otros procedimientos mayores.

7.2 Ablación por radiofrecuencia:

Fue usado por primera vez en 1990, y aprobado por la FDA en 2001. Desde entonces este método ha sido mejorado obteniéndose cada vez mejores resultados. A día de hoy es la técnica locorregional mas usada del mundo.

La ablación por radiofrecuencia induce daño térmico mediante el uso de energía electromagnética. El daño térmico depende tanto de la temperatura alcanzada como de la duración. El daño celular irreversible ocurre a una temperatura de 50-55°C durante 4-6 min (22)

7.3 Ablación con microondas:

Se basa en el uso de un electrodo que emite energía de microondas que causa vibración molecular, especialmente de las moléculas de agua en el tejido. Esto produce coagulación térmica en la zona del electrodo. (23)

7.4 Ablación con láser:

Esta técnica produce coagulación térmica mediante el calor producido por un láser. La extensión de la necrosis depende de la potencia (en vatios), del tiempo de exposición, de la longitud de onda de la luz, y de las características de absorción del tejido, incluida la proximidad de los vasos sanguíneos (24)

7.5 Ablación química: (TACE)

- Inyección percutánea de alcohol: es el método más común dentro de la ablación química. Esta técnica se caracteriza por ser barata, simple y puede ser llevada a cabo sin equipamiento especial. El alcohol es citotóxico, penetra en las células tumorales y causa necrosis mediante la deshidratación de proteínas plasmáticas. (25)
- Inyección percutánea de ácido acético: el ácido acético tiene una gran capacidad de difusión, es barato y muy accesible. Un volumen pequeño en unas pocas sesiones logra el mismo grado de ablación tumoral que el etanol. El procedimiento es similar a la inyección percutánea de etanol, pero debe ser inyectado en múltiples sesiones (26)

7.6 Crioablación:

La crioablación es la técnica de ablación local más antigua que existe para el tratamiento de tumores hepáticos malignos. El procedimiento requiere anestesia general y laparotomía. La congelación del tejido produce la ablación. Daño irreversible ocurre con temperaturas de -20°C (27)

7.7 Ultrasonidos concentrados de alta intensidad:

Es un método reciente en el que ondas de ultrasonido de alta energía se concentran en un área objetivo dentro del hígado. Esto lleva a un aumento de la presión local, lo que produce calor y la destrucción de los tejidos. (28)

ANEXO:

Figura 1:

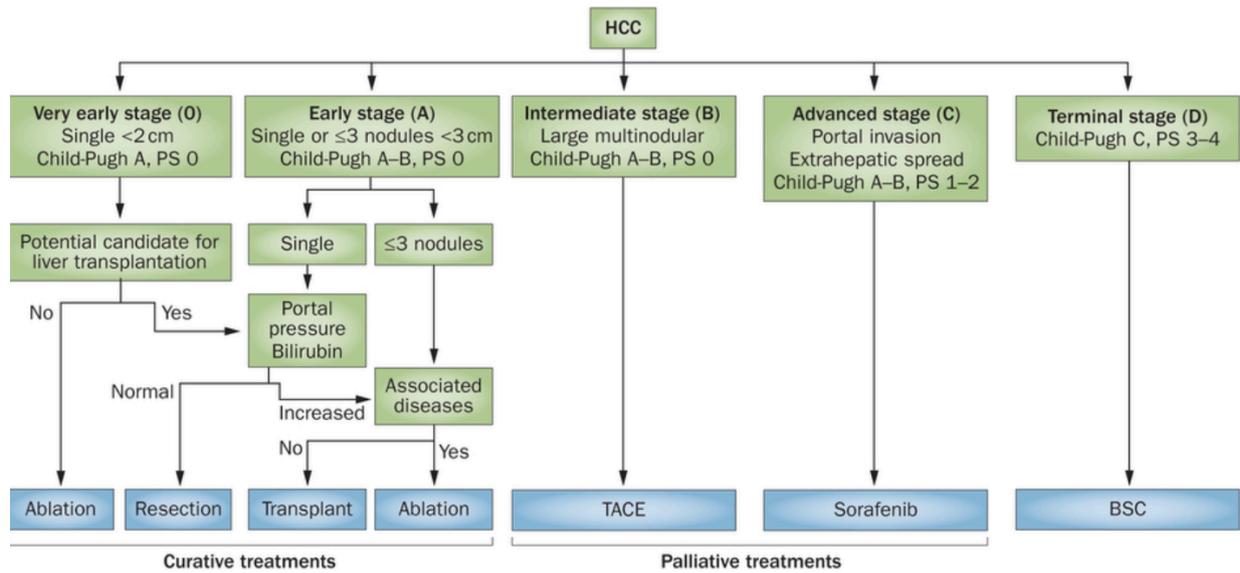


Figura 2

CLASIFICACIÓN DE CHILD PUGH

	1	2	3
Ascitis	NO	LEVE	SEVERA
Encefalopatía	0	II	III-IV
TP	< 4	4-9	10 y mas
Albúmina Serica (g%)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirrubina Total (mg%)	1-2	2-3	> 3

5-6 puntos Child-Pugh A
 7-9 puntos Child-Pugh B
 10 o más puntos Child-Pugh C⁽¹⁶⁾

Figura 3:

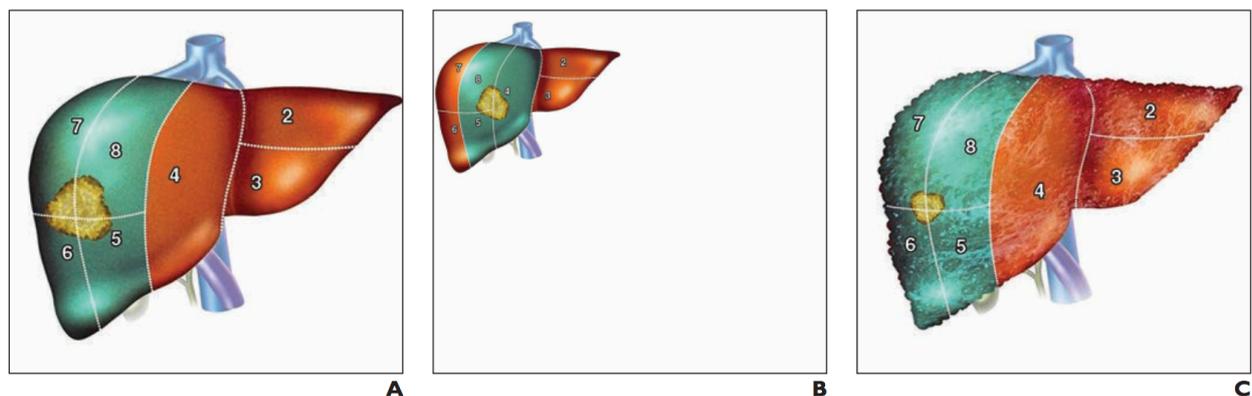


Figura 4:

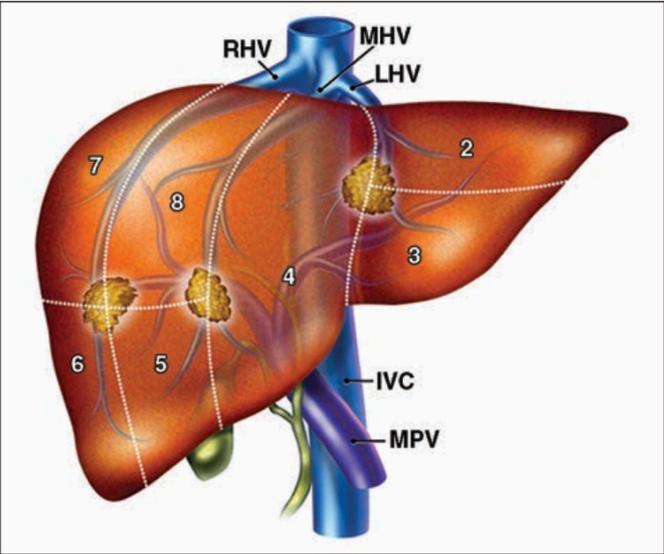


figura 5:

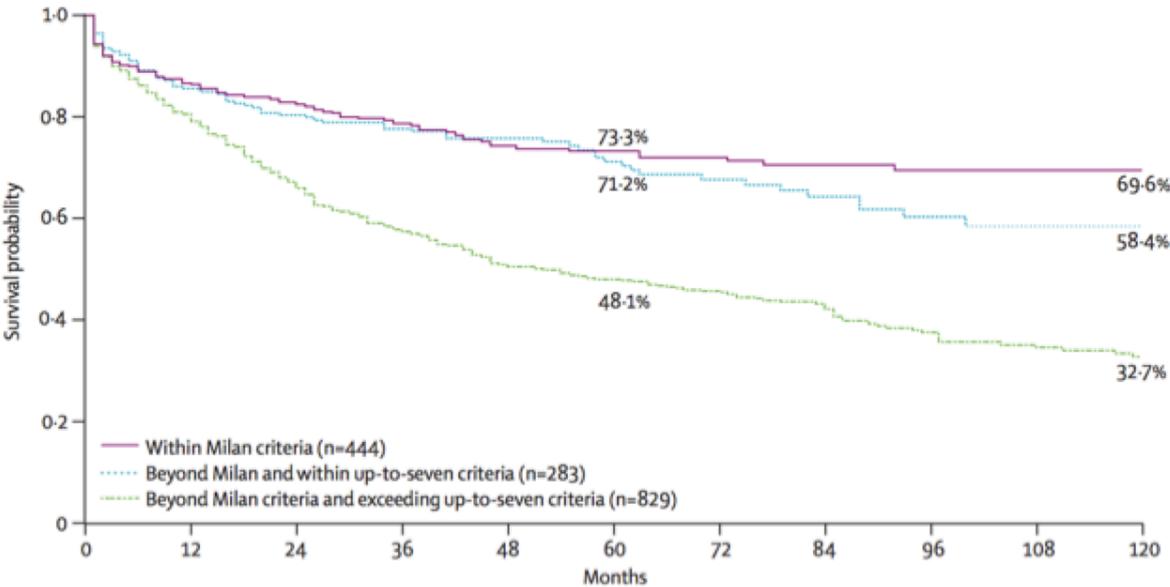


Tabla 1:

Table 1 Overall survivals in sorafenib treatment							
Clinical trial	Sorafenib			Placebo			P value
	n	Median OS (mo)	95%CI	n	Median OS (mo)	95%CI	
SHARP ^[5]	299	10.7	9.4-13.3	303	7.9	6.8-9.1	< 0.001
AP ^[6]	150	6.5	5.56-7.56	76	4.2	3.75-5.46	0.014

OS: Overall survival; AP: Asia-Pacific.

Tabla 2:

Table 2 Biomarkers for predicting outcomes with sorafenib			
Ref.	Year	Obtained from	Biomarker
Llovet <i>et al</i> ^[16]	2012	Plasma	HGF, c-KIT
Miyahara <i>et al</i> ^[17]	2011	Serum	Angiogenesis-related cytokines ¹
Arao <i>et al</i> ^[18]	2013	Tissue	FGF3/FGF4
Huang <i>et al</i> ^[19]	2013	Tissue	αB-Crystallin
Hagiwara <i>et al</i> ^[20]	2012	Tissue	JNK
Abou-Alfa <i>et al</i> ^[21]	2006	Tissue	pERK
Shan <i>et al</i> ^[22]	2012	Cell line	Nanog
Blivet-Van Eggelpoel <i>et al</i> ^[23]	2012	Cell line	EGFR, HER-3
Chen <i>et al</i> ^[27]	2012	Cell line	SIRT1
Tai <i>et al</i> ^[24]	2011	Cell line	STAT3
Lin <i>et al</i> ^[4]	2006	Cell line	Mcl-1, eIF4E

Tabla 3

Table 3 Incidence of drug-related adverse events of sorafenib treatment			
Adverse event, %	SHARP ^[5]	AP ^[6]	GIDEON (second interim analysis) ^[89]
	(n = 297)	(n = 149)	(n = 1571)
Any adverse event	80	82	64
Diarrhea	39	26	25
Hand-foot skin reaction	21	45	24
Fatigue	22	20	14
Rash/desquamation	16	20	12
Anorexia	14	13	9
Hypertension	5	19	7
Alopecia	14	25	7
Nausea	11	11	6
Weight loss	9	NA ²	5

Bibliografía:

1. **Lafaro KJ**, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; **24**: 1-17 [PMID: 25444466 DOI: 10.1016/j.soc.2014.09.001]
2. **Bruix J**, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK; Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; **35**: 421-430 [PMID: 11592607 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00130-1]
3. **Taefi A**, Abrishami A, Nasseri-Moghaddam S, Eghtesad B, Sherman M. Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD006935
4. **Kouri BE**, Funaki BS, Ray CE Jr, et al. ACR Appropriateness Criteria: radiologic management of hepatic malignancy. *J Am Coll Radiol* 2012; 9:919-925
5. **Makuuchi M**, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46e52.
6. **Schneider PD**. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84:355-373
7. **Malinchoc M**, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-871
8. **Boleslawski E**, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012;99:855e63.
9. **Ishak K**, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699
10. **Cho CS**, Park J, Fong Y. Hepatic resection. In: Ashley SW, ed. *ACS surgery: principles and practice*. Hamilton, ON: Decker, 2007:1-21
11. **Bernal W**, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2525-2534 [PMID: 24369077 DOI: 10.1056/NEJM-ra1208937]
12. **Jin S**, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 7983-7991 [PMID: 24307791 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7983]
13. **Starley BQ**, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820e32.
14. **Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report** Pierre-Alain Clavien, MD, Department of Surgery, Swiss HPB and Transplant Centers, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland Mickael Lesurtel, MD, Department of Surgery, Swiss HPB and Transplant Centers, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland Patrick M M Bossuyt, PhD, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands Gregory J Gores, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA Bernard Langer, MD, and Department of Surgery, University of Toronto, Toronto, ON, Canada Arnaud Perrier, MD on behalf of the OLT for HCC Consensus Group Department of Internal Medicine, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland
15. **Cronin DC**, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology*. 2008; 47:11-13. [PubMed: 18161704]
16. Soll C, Clavien PA. Inhibition of mammalian target of rapamycin: two goals with one shot? *J Hepatol*. 2011; 54:182-183. [PubMed: 20952085]
17. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-7109 [PMID: 15466206]
18. **Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the sorafenib age**. Koji Miyahara, Kazuhiro Nouse, Kazuhide Yamamoto
19. **Li X**, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2878-2882 [PMID:

15334691]

20. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma
21. **Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review.**
Maria-Aggeliki Kalogeridi, Anna Zygogianni, George Kyrgias, John Kouvaris, Sofia Chatziioannou, Nikolaos Kelekis, Vassilis Kouloulis
22. **Verslype C**, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii41–vii48
23. **Tabuse K**, Katsumi M, Kobayashi Y, et al. Microwave surgery: hep- atectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg.* 1985;9:136–143.
24. **Pacella CM**, Bizzarri G, Francica G, et al. Percutaneous laser abla- tion in the treatment of hepatocellular carcinoma with small tu- mors: analysis of factors affecting the achievement of tumor necrosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1447–1457.
25. **Vilana R**, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rode s J. Tumor size de- termines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1992;16:353–357.
26. **Huo TI**, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol in- jection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospec- tive study. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:770–778.
27. **McPhee MD**, Kane RA. Cryosurgery for hepatic tumor ablation. *Semin Interv Radiol.* 1997;14:285–293.
28. **Haar GT**, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperth.* 2007;23:89–10