

Hepatocarcinoma y VHC

A. Forner, M. Varela y J. Bruix

Unidad de Oncología Hepática. Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El carcinoma hepatocelular (CHC) ha presentado en las últimas dos décadas un aumento progresivo de su incidencia en el mundo occidental, siendo actualmente la quinta causa de cáncer a nivel mundial y la principal causa de muerte en los pacientes afectados de cirrosis hepática. Este hecho, junto a la instauración de programas de diagnóstico precoz que ha permitido su diagnóstico en fases iniciales, cuando se pueden aplicar tratamientos con intención curativa, justifica el aumento de interés que esta neoplasia ha suscitado en la comunidad científica.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una gran heterogeneidad geográfica en la tasa de incidencia de CHC, variando desde más de 15 casos/100.000 habitantes/año en Asia y África Subsahariana, 5-10 casos/100.000 habitantes/año en países de la cuenca mediterránea y 5 casos/100.000 habitantes/año en EE.UU. y países del norte de Europa¹. Esta marcada variabilidad es consecuencia de la desigual distribución de los factores de riesgo asociados a la aparición del CHC. En este sentido, la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), asociada o no a la exposición a aflatoxina, es la principal responsable de la alta tasa de incidencia de CHC en Asia y África Subsahariana. En cambio, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la responsable de la mayoría de los casos de CHC en el mundo occidental. La clara relación que existe entre la infección crónica por el VHC y el desarrollo de CHC queda reflejada en que la diferente evolución de la tasa de incidencia de la infección por el VHC entre distintas regiones, determina una diferente distribución temporal de la tasa de aparición de CHC. Es bien conocido que el pico de incidencia de infección por VHC fue previo en Japón comparado con EE.UU., lo que justifica que al igual que

en Japón ya se ha alcanzado un pico máximo de aparición de CHC, se prevé que en EE.UU. existirá un progresivo aumento de incidencia en las próximas dos décadas².

En nuestro medio la mayoría de los casos de CHC aparecen en el seno de una cirrosis hepática, por lo que cualquier situación que conduzca a una hepatopatía crónica debe ser considerada como un potencial factor de riesgo. La infección crónica por el VHC constituye actualmente la principal causa de cirrosis hepática, y por tanto de CHC, en nuestro medio. La incidencia de CHC en pacientes afectados de infección crónica por VHC varía según el grado de daño hepático, siendo de menos del 1% en pacientes afectados de hepatitis crónica por VHC y de 3,7-7,1% en los casos de cirrosis establecida³ (grado II, A). Se han descrito múltiples factores que incrementan el riesgo de CHC en pacientes afectados de hepatopatía crónica por VHC. El sexo masculino y la edad avanzada al diagnóstico de la infección por el VHC, probablemente relacionada con una mayor severidad de la hepatopatía, son factores dependientes del huésped que aumentan la probabilidad de desarrollo de CHC (grado II, B). El enoismo crónico, las enfermedades hepáticas de origen metabólico y la coinfección con el VHB o el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) son factores que se han asociado en diferentes estudios de cohortes y casos y controles con un aumento del riesgo de aparición de CHC (grado II, B). Por último, existe cada vez más evidencia científica que la obesidad y/o diabetes mellitus determinan un incremento de riesgo de CHC, pero se necesitan más estudios, especialmente en nuestro medio, para evaluar el papel exacto que juegan estos dos factores tan prevalentes en el mundo occidental (grado II, B).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

Debido a que la presencia de síntomas habitualmente se asocia a una enfermedad avanzada, fuera de opciones terapéuticas, es fundamental el diagnóstico del CHC en una fase inicial asintomática, cuando las opciones terapéuticas potencialmente curativas son aplicables. Dado que la aparición de CHC en nuestro medio está íntimamente relacionada con la aparición de una cirrosis hepática, son

Correspondencia: Dr. J. Bruix.
Unidad de Oncología Hepática. Servicio de Hepatología.
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruix@ub.edu

estos pacientes los que se beneficiarán de la implementación de un programa de diagnóstico precoz. La recomendación actual, basada en un único estudio randomizado realizado sobre una muestra de pacientes con cirrosis hepática mayoritariamente por VHB y el análisis de múltiples cohortes de pacientes cirróticos, es la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses (grado II, B). Algunos autores han descrito que la presencia de edad mayor de 55 años, la presencia de cirrosis hepática por VHC, la tasa de protrombina inferior a 75% y un recuento plaquetario inferior a 75.000/mm³ definiría una población con mayor riesgo de desarrollo de CHC, y por tanto, es en estos pacientes donde se debería insistir en los programas de diagnóstico precoz⁴ (grado II, B).

La detección de un nódulo sobre un hígado cirrótico durante una ecografía de *screening* obliga a la realización de una serie de pruebas complementarias con el fin de llegar a un diagnóstico definitivo. El CHC presenta una irrigación vascular predominantemente arterial, que determina la aparición de un patrón vascular característico en las técnicas de imagen con contraste, consistente en intensa captación de contraste en la fase arterial acompañado de lavado precoz en fase venosa. Este patrón vascular característico permite el diagnóstico definitivo de CHC sin necesidad de confirmación histológica. De este modo, las guías de práctica clínica recientemente publicadas por la American Association for the Study of the Liver Diseases⁵ (AASLD) determinan que la presencia de este patrón vascular característico en un nódulo de más de 2 cm en el seno de un hígado cirrótico es diagnóstico de CHC. Cuando el nódulo es de 1-2 cm, se recomienda la constatación de este patrón vascular de forma coincidente en dos técnicas de imagen con el fin de evitar falsos diag-

nósticos por lecturas erróneas. Si no se objetiva este patrón vascular, se recomienda la realización de una punción aspirado con aguja fina (PAAF). Por último, en nódulos menores de 1 cm se recomienda realizar controles cada 3 meses para detectar precozmente cambios en su tamaño que pudieran sugerir naturaleza maligna, ya que un porcentaje importante desaparecen con el tiempo y su pequeño tamaño dificulta su correcto diagnóstico, tanto anatómico como por técnicas de imagen.

Una vez realizado el diagnóstico y el estudio de extensión, es necesaria la realización de una predicción pronóstica que ayude a la planificación terapéutica. Dado que en la mayoría de los casos aparece sobre una cirrosis hepática, y que la mayoría de los tratamientos eficaces en el CHC pueden potencialmente empeorar la función hepática, el pronóstico del paciente dependerá no sólo del estadio tumoral, sino también de la función hepática y del estado general. A pesar de que en los últimos años han aparecido múltiples sistemas de clasificación pronóstica, el más usado en nuestro medio es el BCLC⁶ (Barcelona Clinic Liver Cancer), que tiene en cuenta el estadio tumoral, función hepática y el estado general, y relaciona el estadio con las diversas opciones terapéuticas. Además de su fácil aplicación, ha sido validado externamente y ha demostrado tener la mayor capacidad de estratificar los pacientes en diferentes grupos pronósticos (grado II, A). Divide a los pacientes en cuatro grupos pronósticos diferentes (fig. 1):

– *Estadio A (estadio inicial)*: tumor único de hasta 5 cm o un máximo de tres nódulos menores de 3 cm, en pacientes con buena función hepática y ausencia de síntomas. Son candidatos a tratamientos con intención curativa: re-

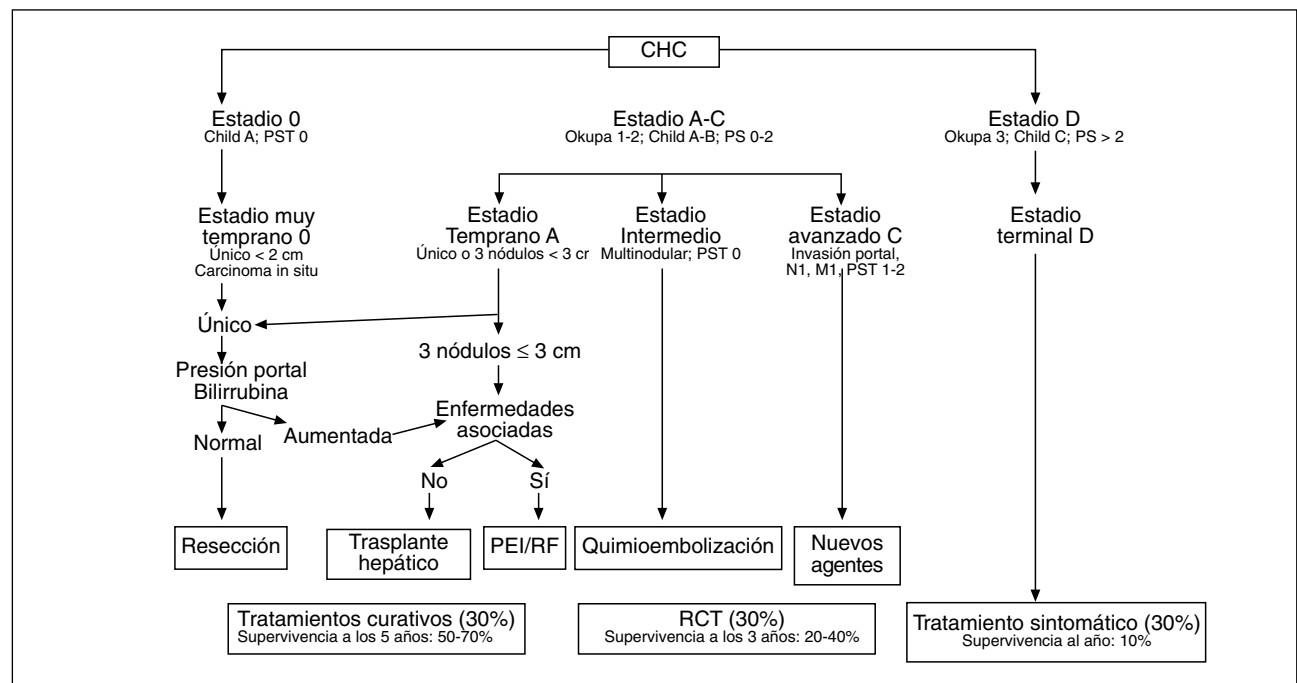


Fig. 1. Sistema de estadiación propuesto por BCLC. Adaptado de Llovet et al. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.

sección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea, pudiendo presentar una supervivencia a los 5 años del 50-70%.

– *Estadio B (estadio intermedio)*: tumores que exceden los límites del estadio A, sin afectación vascular ni invasión extrahepática, con función hepática y estado general conservado. El único tratamiento que ha mostrado aumento de la supervivencia es la quimioembolización transarterial, obteniendo una supervivencia aproximada del 50% a los 3 años.

– *Estadio C (estadio avanzado)*: tumores con invasión vascular y/o extrahepática o en pacientes con afectación leve del estado general. No existe un tratamiento que haya demostrado eficacia y se recomienda su inclusión en ensayos clínicos controlados y randomizados (RCT) para evaluar nuevos tratamientos. La supervivencia es de 10% a los 3 años.

– *Estadio D (estadio terminal)*: son aquellos pacientes con tumor de gran tamaño, con disfunción hepática severa o síntomas invalidantes. La supervivencia suele ser menor de 6 meses.

TRATAMIENTO

Existen sólo tres modalidades terapéuticas potencialmente curativas: resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea. A pesar de la aplicación universal de técnicas de diagnóstico precoz, sólo un 30-40% de los pacientes se diagnostican en una fase inicial, cuando se pueden aplicar estos tratamientos. En el resto de los casos, el único tratamiento paliativo que ha demostrado aumento de la supervivencia es la quimioembolización transarterial (TACE), pero únicamente se puede aplicar a aproximadamente un 15% de los pacientes no candidatos a tratamientos curativos.

Resección quirúrgica

Es el tratamiento de elección en pacientes no afectados de cirrosis hepática o en aquellos casos con tumor único menor de 5 cm, con una cirrosis hepática compensada y sin signos de hipertensión portal. Su aplicación en candidatos bien seleccionados puede alcanzar supervivencias a los 5 años de hasta el 70%. Su principal inconveniente es su alta tasa de recidiva, que puede alcanzar el 70% a los 5 años, apareciendo habitualmente en forma de enfermedad multinodular. Por este motivo, se recomienda incluir en un programa de trasplante hepático antes de la aparición de la recidiva a aquellos pacientes en los que el análisis de la pieza resecada muestra invasión microvascular y/o satélites.

Trasplante hepático (TOH)

Con este tratamiento se consigue una eliminación radical del tumor hepático y de la cirrosis hepática subyacente

que ha favorecido su aparición. Para evitar los pésimos resultados obtenidos inicialmente, únicamente se beneficiarán del TOH aquellos pacientes que presenten un tumor único menor de 5 cm o un máximo de tres nódulos menores de 3 cm (criterios de Milán)⁷. Actualmente, el aumento significativo del tiempo en lista de espera ha condicionado una caída de la lista por progresión tumoral cercana al 20% y una disminución de la supervivencia cuando se realiza un análisis por intención de tratamiento. Se han sugerido diversas estrategias para mejorar la supervivencia obtenida con el trasplante hepático. La primera sería aumentar el número de donantes, mediante la aceptación de donantes de alto riesgo (p. ej., donante de edad avanzada o a corazón parado), uso de trasplante dominó o *split*, o por último, el trasplante hepático de donante vivo (LDLT). Esta última alternativa ha demostrado ser coste-eficaz cuando la lista de espera supera los 7 meses y permitiría expandir los criterios de Milán. Como contrapartida, se debe tener en cuenta la morbimortalidad del donante y la mayor tasa de complicaciones postoperatorias en el receptor, principalmente de origen biliar. Asimismo, estudios iniciales demuestran que la reinfección del injerto por el VHC, universal en el trasplante hepático, es más severa en estos pacientes⁸ (grado II, C). Otra estrategia sería utilizar un sistema de priorización, que permitiera trasplantar antes a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión durante el tiempo en lista, aunque aún no existe un sistema validado para su uso en el CHC. La última alternativa sería la realización de tratamiento adyuvante durante el tiempo de espera en lista.

Ablación percutánea

Es el tratamiento de elección de aquellos pacientes en los que la cirugía no es factible y el trasplante hepático está contraindicado por patología asociada y como tratamiento durante el tiempo de espera en lista del trasplante hepático. Existen básicamente dos opciones; alcoholización percutánea (PEI; *percutaneous ethanol injection*) y la termocoagulación mediante radiofrecuencia (RF). La PEI es capaz de obtener necrosis tumoral en un 80% de tumores menores de 3 cm y una supervivencia comparable a la obtenida con cirugía. Sin embargo, su eficacia disminuye significativamente en tumores mayores de 3 cm. La radiofrecuencia tiene más capacidad ablativa, obteniendo mayor tasa de respuestas que la PEI en tumores mayores de 3 cm y mejor tasa de supervivencia que la PEI⁹ (grado I, A). Los principales inconvenientes de la RF son una mayor tasa y severidad de efectos adversos y menor aplicabilidad por motivos técnicos. Además, al igual que en la resección quirúrgica, las técnicas ablativas presentan una alta tasa de recurrencias.

Quimioembolización intraarterial (TACE)

Basada en la irrigación predominantemente arterial del CHC, la TACE consiste en la cateterización selectiva de

la arteria hepática que irriga el tumor e inyección de un agente quimioterápico vehiculizado en una sustancia transportadora, habitualmente lipiodol, que es retenido selectivamente en el tumor. Posteriormente, se procede a la oclusión del flujo arterial con alguna sustancia embolizante, principalmente mediante cubos de gelfoam. La TACE no está exenta de efectos secundarios, siendo el más frecuente el síndrome postembolización, que consiste en fiebre, íleo y dolor abdominal transitorio. Las contraindicaciones de este procedimiento son la presencia de alteración de la función hepática, extensión vascular y/o extrahepática de la enfermedad y todas aquellas situaciones que comprometan el flujo venoso portal. El beneficio de la TACE en términos de supervivencia ha sido demostrado a través de varios RCT bien diseñados y de un metaanálisis que demostró que el único tratamiento que ofrecía un aumento significativo de la supervivencia en pacientes no candidatos a tratamientos curativos era la TACE¹⁰ (grado I, A).

PREVENCIÓN

Dado que es bien conocido que cualquier situación que condicione daño hepático crónico puede dar lugar al desarrollo de CHC, su prevención debería inducir una disminución de la incidencia de CHC. El ejemplo más ilustrativo lo tenemos en la aplicación universal de la vacuna contra el VHB en Taiwán, que se acompañó de un drástico descenso de la tasa de incidencia de CHC¹¹. Por desgracia, no existe una vacuna eficaz para el VHC. Sin embargo, su transmisión se puede evitar eficazmente con medidas higiénicas generales. Dado que la transmisión del VHC es predominantemente por vía parenteral, el estricto control de los derivados hematológicos, el uso de instrumentos médicos desechables y el evitar el contacto con cualquier objeto potencialmente contaminado con sangre, como por ejemplo agujas, cuchillas de afeitar o tatuajes y *piercing*, se acompañaría de una drástica caída de la infección por el VHC, y por tanto, del desarrollo de CHC (grado III, A).

Una vez que la hepatopatía crónica se ha establecido, las medidas preventivas son menos efectivas. En los pacientes afectados de hepatopatía crónica por VHC, la adminis-

tración de interferón-alfa se asocia a una disminución y enlentecimiento de la progresión hacia cirrosis, y aunque algunos estudios y un metaanálisis sugieren que, una vez que se ha desarrollado la cirrosis, el tratamiento con interferón puede condicionar una discreta disminución del riesgo de CHC, la evidencia científica es escasa, y se debe esperar los resultados de los estudios que evalúan el tratamiento con interferón-pegilado de mantenimiento antes de recomendar su uso con el fin de prevenir el desarrollo de CHC¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745-50.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
4. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascues CA, Linares A, Pérez R, Sotorrios NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(3):520-7.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
7. Mazzaferro V, 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(11):693-9.
8. García-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A, Massaguer A, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology*. 2004;40(3):699-707.
9. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(1):122-30.
10. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-9.
12. Heathcote EJ. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S294-302.