



*Características sociodemográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en cirrosis hepática*

*Sociodemographic and clinical characteristics and therapeutic approach of patients with a diagnosis of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis*

*Características sociodemográficas, clínicas e abordagem terapêutica de pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular na cirrose hepática*

Xiomara Pamela Pincay-Maigua<sup>I</sup>  
[xiomi2427@hotmail.com](mailto:xiomi2427@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-4067-9842>

Carla Johanna Aguirre-Hernández<sup>II</sup>  
[pili\\_johan@hotmail.com](mailto:pili_johan@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-1741-8595>

Katherine Gisel Macías-Giler<sup>III</sup>  
[kathe\\_maciasg@hotmail.com](mailto:kathe_maciasg@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-8792-7447>

Vanessa Lizbeth Abad-Quirola<sup>IV</sup>  
[vlaq\\_36\\_@hotmail.com](mailto:vlaq_36_@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-4195-1745>

**Correspondencia:** [xiomi2427@hotmail.com](mailto:xiomi2427@hotmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\***Recibido:** 23 de noviembre de 2022 \***Aceptado:** 20 de diciembre de 2022 \* **Publicado:** 25 de enero de 2023

- I. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.

## Resumen

El carcinoma hepatocelular es el tipo más habitual de cáncer primario de hígado. Se desencadena más frecuentemente en personas que padecen cirrosis hepática. Suele presentar signos y síntomas inespecíficos como ascitis, dolor abdominal, pérdida de peso, hepatomegalia es decir aumento de tamaño del hígado y la aparición de una insuficiencia hepática. El carcinoma hepatocelular tiende a ser una complicación de la cirrosis hepática el tratamiento dependerá del avance de la enfermedad, del funcionamiento del hígado, siendo mayormente tratado con cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapias entre otros medicamentos específicos para esta afección. La finalidad del presente artículo es profundizar un poco más sobre las características sociodemográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en cirrosis hepática.

**Palabras Claves:** Carcinoma Hepatocelular; Hígado; Cirrosis Hepática; Ascitis; Hepatomegalia.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common type of primary liver cancer. It is triggered more frequently in people with cirrhosis of the liver. It usually presents non-specific signs and symptoms such as ascites, abdominal pain, weight loss, hepatomegaly, that is, an enlarged liver, and the appearance of liver failure. Hepatocellular carcinoma tends to be a complication of liver cirrhosis, the treatment will depend on the progression of the disease, the functioning of the liver, being mostly treated with surgery, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapies among other specific medications for this condition. The purpose of this article is to go a little deeper into the sociodemographic and clinical characteristics and therapeutic approach of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma; Liver; Hepatic Cirrhosis; Ascites; Hepatomegaly.

## Resumo

O carcinoma hepatocelular é o tipo mais comum de câncer hepático primário. É desencadeado com mais frequência em pessoas com cirrose hepática. Geralmente apresenta sinais e sintomas inespecíficos como ascite, dor abdominal, emagrecimento, hepatomegalia, ou seja, aumento do tamanho do fígado, e aparecimento de insuficiência hepática. O carcinoma hepatocelular tende a

ser una complicación da cirrose hepática, o tratamento vai depender da evolução da doença, do funcionamento do fígado, sendo tratado principalmente com cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapias entre outras medicações específicas para esta condição. O objetivo deste artigo é aprofundar um pouco as características sociodemográficas, clínicas e conduta terapêutica dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular na cirrose hepática.

**Palavras-chave:** Carcinoma Hepatocelular; Fígado; Cirrose Hepática; Ascite; Hepatomegalia.

## **Introducción**

El carcinoma hepatocelular es cáncer primario de hígado más frecuente y un problema de salud a nivel mundial, teniendo una alta incidencia de morbimortalidad por año. Actualmente se registra como una de las principales causas de muerte en los pacientes con cirrosis. Este aumento se ha atribuido a la prevalencia de cirrosis secundaria y hepatitis C. Los pacientes con carcinoma hepatocelular presentan manifestaciones clínicas entre tenemos dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pérdida de peso y cambios de la función hepática y como también extrahepáticas hipercalcemia, hipoglucemia y tirotoxicosis y anemia entre otros signos y síntomas por complicaciones que se vienen dando con esta patología.

El diagnóstico se fundamenta en la medición de la AFP y en un estudio por imágenes, además de la clínica diagnóstica. Los tratamientos vienen dados de acuerdo a la evolución de la enfermedad con quimioterapias radioterapias y hasta trasplante de hígado si esta dentro de los parámetros requeridos para el mismo, así como también la administración de medicamentos específicos. Se deben diseñar estrategias de investigación, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de disminuir el avance y mortalidad de esta enfermedad que afecta amuchas personas a nivel mundial y es de pronóstico desfavorable si no se trata a tiempo.

## **Desarrollo**

### **Carcinoma hepatocelular**

Es el tipo más frecuente de cáncer primario de hígado. Se desarrolla más comúnmente en personas que padecen enfermedades hepáticas crónicas, como cirrosis causada por hepatitis B o C. Los tumores hepáticos primarios pueden originarse de los hepatocitos, epitelio biliar ductular o tejido mesenquimático. La hepatocarcinoma (originado de los hepatocitos) constituye el tumor hepático primario más común.

## Patogénesis y angiogénesis en el carcinoma hepatocelular

La angiogénesis se conoce como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente y este proceso es un paso esencial durante la hepatocarcinogénesis y la progresión del HCC.

El HCC se caracteriza por vías angiogénicas activadas, proliferación de células endoteliales, aumento de la densidad de la microvasculatura y un aporte sanguíneo casi exclusivo por parte de ramas derivadas de la arteria hepática. Esta arterialización evoluciona gradualmente desde los nódulos displásicos hasta el HCC y produce el patrón hipervascularizado típico del HCC durante la fase arterial de los estudios imagenológicos (US con contraste, TC o RMN) y un lavado tardío en la fase venosa portal. Estos hallazgos imagenológicos vasculares se usan como criterios diagnósticos no invasivos del HCC de la EASL.

La angiogénesis tumoral es distinta de la angiogénesis fisiológica la cual ocurre por ejemplo durante la regeneración hepática. La angiogénesis tumoral en el HCC no es autolimitada en el tiempo y conlleva a formación de vasos anormales caracterizados por lumen amplio, dilataciones aneurismáticas, flujo sanguíneo irregular, regiones de estasis, alta permeabilidad, filtraciones o sangrados.

## Causas del cáncer de hígado

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo de cáncer de hígado más común en adultos. Suele producirse en las personas con enfermedad del hígado crónica (prolongada) que causó una infección por un virus de la hepatitis o cirrosis. Los hombres son más propensos al CHC que las mujeres. Las personas con varios factores de riesgo son aún más propensas.

## Signos y síntomas del cáncer de hígado

- Pérdida de peso (sin tratar de bajar de peso)
- Pérdida del apetito.
- Sensación de llenura tras comer poco.
- Náuseas o vómitos.
- Un agrandamiento del **hígado** (llenura debajo de las costillas del lado derecho)
- Un agrandamiento del bazo (llenura debajo de las costillas del lado izquierdo)

## **Presentación clínica**

Cuando está en fase avanzada se presenta con síntomas y signos físicos típicos y el diagnóstico es fácil. Antes de este estadio, el diagnóstico clínico suele ser difícil. La mayoría de las veces coexiste con cirrosis. El HCC comúnmente se desarrolla como complicación de cirrosis de larga data y puede que el paciente tenga pocos síntomas nuevos o diferentes a los de la cirrosis.

Se debe sospechar en un paciente cirrótico con cambios repentinos en su condición física. Puede haber dolor abdominal o pérdida de peso, ascitis teñida de sangre, el hígado puede aumentar rápidamente de tamaño o aparecer un soplo sobre el área hepática o aparición de insuficiencia hepática.

**Síntomas:** Dolor en hipocondrio derecho y/o en epigastrio. Debilidad y pérdida de peso. Hiporexia, saciedad temprana y llenura postprandial. Aumento de volumen abdominal y aparición de masa en hemiabdomen superior. Ictericia es infrecuente en estadios tempranos y suele ser obstructiva. Puede observarse abdomen agudo por ruptura del tumor que causa hemoperitoneo.

Dolores óseos por metástasis esqueléticas con paraplejas de aparición brusca secundaria a destrucción vertebral. Tos o disnea por metástasis pulmonares o por elevación marcada de la hemidiafragma derecha.

**Examen físico:** Tempranamente puede no haber anormalidades o sólo hallazgos sugestivos de cirrosis. Lo más usual es que el tumor esté en fase avanzada en la primera consulta, donde el hígado suele estar aumentado de tamaño, la superficie puede ser lisa, irregular o francamente nodular, la consistencia suele ser dura, pétreo. Un soplo arterial puede escucharse sobre el tumor. La mayoría de los pacientes tienen cirrosis de larga data y la ascitis se explica por la hipertensión portal, pero en algunos es producida por invasión vascular o compromiso del peritoneo por el tumor primario o por metástasis, en estos casos la ascitis suele presentarse teñida de sangre. Esplenomegalia. Fiebre intermitente de bajo a moderados grados.

**Manifestaciones paraneoplásicas:** Muchas de las manifestaciones sistémicas del HCC resultan de la síntesis y secreción de sustancias biológicamente activas por parte del tumor. Hipoglicemia e hipercalcemia. Policitemia (eritrocitosis). Ocurre en menos del 10% de los pacientes. Se cree que ocurre por síntesis de eritropoyetina por parte del tumor. Hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, se puede manifestar con mareos y letargia o estupor. Se atribuye a la secreción por el tumor de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

**Seguimiento y estadiaje:** Pacientes de alto riesgo para hepatocarcinoma deben entrar en programas de seguimiento basados en el examen por ultrasonido cada 6 meses. Si se encuentran nódulos en el seguimiento menores de 1 cm. deben ser seguidos con ultrasonido cada 3 meses. Si no se observa aumento de tamaño en un período de dos años, se puede volver a la rutina de cada 6 meses.

### **Factores de riesgo**

El riesgo de carcinoma hepatocelular, el tipo más común de cáncer de hígado, es mayor en personas con enfermedades hepáticas a largo plazo. También es mayor si el hígado está cicatrizado por una infección por hepatitis B o C. La hepatocarcinoma es más común en personas que beben grandes cantidades de alcohol y que tienen una acumulación de grasa en el hígado.

### **Detección temprana y tamizaje**

A fin de diagnosticar el tumor en estadios tempranos, la población en riesgo debe ser sometida a un programa de vigilancia, se ha aceptado que la vigilancia es costo-efectiva cuando el riesgo CHC es mayor al 1.5% al año.

La detección precoz del CHC busca reducir la mortalidad asociada a la enfermedad. Existe un estudio aleatorizado que comparó ultrasonido (US) y  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) cada 6 meses contra no tamizaje, a pesar de la pobre adherencia al programa de tamizaje (menor al 60%), se redujo la mortalidad en 37% en los pacientes que se sometieron al tamizaje.

El método preferido para tamizaje es el US ya que es un estudio no invasivo, bien tolerado, ampliamente disponible, y con un costo relativamente moderado, con una eficacia diagnóstica aceptable (sensibilidad de 58%-94% y especificidad mayor al 90%). La AFP muestra un menor rendimiento diagnóstico y muchas veces puede representar sólo una exacerbación de la enfermedad hepática. Cuando se combina el US y la AFP se detecta de forma adicional 6% a 8% casos no identificados previamente por US, sin embargo, incrementan los resultados falsos positivos aumentando el costo en 80% por cada CHC detectado.

En base al tiempo promedio de duplicación en el volumen del CHC y a que la sensibilidad es mejor en programa de vigilancia cada 6 meses comparado al de 12 meses, el intervalo de 6 meses representa una opción razonable.

Otros marcadores tumorales como la des- $\gamma$  carboxiprotrombina o fracciones de AFP no han mostrado un desempeño mejor.

Los nódulos encontrados por US de tamizaje menores a 1 cm deben ser seguidos por US cada 3 a 6 meses, si no hay crecimiento en 2 años se puede regresar a la vigilancia habitual, ya que la mayoría de ellos rara vez representa CHC y aquellos nódulos mayores a 1 cm deben de investigarse con tomografía multidetector cuatrifásica o RM dinámica contrastada

### **Diagnóstico**

Algunos de los exámenes y procedimientos usados para diagnosticar el carcinoma hepatocelular son los siguientes:

- Exámenes de sangre para medir la función hepática
- Pruebas de diagnóstico por imágenes, como TC o IRM.
- Biopsia hepática, en algunos casos, para extraer una muestra de tejido hepático para su análisis de laboratorio

### **Diagnóstico patológico**

El estudio histopatológico se recomienda para todos los nódulos que no muestren las características por imagen típicas o que se presenten en pacientes con hígado no cirrótico. Si el resultado de la biopsia es negativo la lesión debe ser seguida cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, crezca o muestre criterios diagnósticos para CHC. Si la lesión crece se debe repetir la biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico de CHC se recomienda realizar tomografía de tórax, a fin de descartar enfermedad extrahepática y gammagrafía ósea si clínicamente se sospecha de metástasis óseas. Diversos estudios han mostrado que el PET-CT con FDG muestra una mayor sensibilidad en la detección de metástasis que en detección de tumores primarios, sin embargo, su uso se encuentra limitado por la alta tasa de falsos positivos.

### **Tratamiento**

El mejor tratamiento para ti dependerá del tamaño y la ubicación de tu hepatocarcinoma, de lo bien que esté funcionando tu hígado y de tu salud en general.

## **Los tratamientos para la hepatocarcinoma incluyen los siguientes:**

**Cirugía.** La cirugía para extirpar el cáncer y un margen de tejido sano que lo rodea puede ser una opción para las personas con cáncer hepático en etapa temprana que tienen una función hepática normal.

**Cirugía de trasplante de hígado.** La cirugía para extirpar todo el hígado y reemplazarlo con un hígado de un donante puede ser una opción en personas por lo demás sanas cuyo cáncer de hígado no se haya diseminado más allá del hígado.

**Destruir las células cancerosas con calor o frío.** Los procedimientos de ablación para matar las células cancerosas en el hígado usando calor o frío extremos se pueden recomendar para las personas que no pueden someterse a una cirugía. Estos procedimientos incluyen ablación por radiofrecuencia, crioablación y ablación con alcohol o microondas.

**Administrar quimioterapia o radiación directamente a las células cancerosas.** Usando un catéter que pasa a través de los vasos sanguíneos hasta el hígado, los médicos pueden administrar medicamentos de quimioterapia (quimioembolización) o pequeñas esferas de vidrio que contienen radiación (radioembolización) directamente a las células cancerosas.

**Radioterapia.** Se puede recomendar la radioterapia con energía de rayos X o protones si la cirugía no es una opción. Un tipo especializado de radioterapia, llamada radioterapia corporal estereotáctica, consiste en enfocar muchos haces de radiación simultáneamente en un punto del cuerpo.

**Terapia con medicamentos con diana específica.** Los medicamentos con diana específica atacan debilidades específicas en las células cancerosas y pueden ayudar a retardar la progresión de la enfermedad en personas con cáncer hepático avanzado.

**Inmunoterapia.** Los medicamentos de inmunoterapia utilizan el sistema inmunitario del cuerpo que combate los gérmenes para atacar las células cancerosas. La inmunoterapia puede ser una opción para tratar el cáncer de hígado avanzado.

**Ensayos clínicos.** Los ensayos clínicos te dan la oportunidad de probar nuevos tratamientos para el cáncer de hígado.

## **Estrategia terapéutica**

La elección de la terapia debe estar siempre basada en el estadiaje tumoral en el momento del diagnóstico y en el grado de deterioro de la función hepática que habitualmente determinamos mediante la clasificación de Child. En torno a un 15-20% de los pacientes serán candidatos a opciones terapéuticas radicales mientras que en el resto de los casos se valorará la indicación de terapéuticas paliativas o bien de terapia sintomática.

## **Tratamiento quirúrgico**

La resección quirúrgica ha sido considerada el tratamiento más eficaz y el único que ofrecía posibilidades de curación por lo que ha sido la primera opción terapéutica a considerar en pacientes con cirrosis hepática compensada estadio A de Child-Pugh. Algunos cirujanos admiten a pacientes Child B bien seleccionados con CHC pequeños, aunque los resultados, en cuanto a la supervivencia, son sensiblemente peores que en los Child A. Actualmente sabemos que es una terapia con una considerable morbilidad y mortalidad, un alto riesgo de recurrencia y de desarrollo de otros tumores en el hígado remanente. En pacientes cirróticos se deben realizar resecciones segmentarias o subsegmentarias porque las lobectomías extensas están contraindicadas. Está indicada en los tumores únicos menores de 5 cm sin evidencia de invasión vascular ni diseminación extrahepática y técnicamente resecables.

El candidato ideal sería un paciente menor de 70 años, bien nutrido con un tumor pequeño, periférico, bilirrubina sérica normal, sin evidencia de infiltración venosa portal y sin hipertensión portal. En efecto, un gradiente de presión portal (GPVP) superior a 10 mm Hg se ha relacionado con la aparición de descompensación (principalmente ascitis) en el postoperatorio y con una menor supervivencia. Por tanto, según este estudio, la resección quirúrgica se debería realizar exclusivamente en pacientes sin hipertensión portal. Si se respetan estos estrictos criterios de selección la supervivencia a los 5 años es superior al 50%. Los mejores resultados se obtienen en tumores de tamaño medio de unos 3 cm, La existencia de trombosis tumoral en la vena porta debería contraindicar la cirugía.

Como ya se ha descrito la resección tiene un triple inconveniente:

- La mortalidad operatoria en pacientes con cirrosis hepática está en torno a un 10%.
- A pesar de seleccionar exclusivamente pacientes Child A para la cirugía, más de la mitad desarrollarán descompensación (principalmente ascitis) tras la resección.

- La elevada tasa de recurrencia que supera el 50% a los cinco años porque un CHC sobre hígado cirrótico es siempre el preludio de otras lesiones neoplásicas.

El seguimiento tras la resección se debe realizar cada tres meses durante los dos primeros años y cada seis meses en los tres años siguientes para continuar con un sólo control anual. La evaluación debe realizarse con ecografía hepática y determinación de la alfa-fetoproteína. Las terapias adyuvantes como quimioterapia o quimioembolización preoperatoria no han demostrado beneficio alguno en la reducción de la recurrencia ni en la mejoría de la supervivencia.

### **Trasplante hepático**

El trasplante hepático es la única terapia curativa tanto del CHC como de la cirrosis hepática subyacente evitando la aparición de nuevos nódulos de CHC. Está indicado en pacientes menores de 65 años con: tumores únicos inferiores a 5 cm de diámetro en estadio B o C de Child, en aquellos en estadio A con hipertensión portal o cuando se detectan hasta tres nódulos de un máximo de 3 cm cada uno en un mismo lóbulo sin evidencia de invasión vascular ni diseminación extrahepática en los que la resección este contraindicada por deterioro de la función hepática o imposibilidad técnica. También podrán ser aceptados determinados CHC de más de 5 cm, pero bien encapsulados. Cuando se restringe el trasplante a estos pacientes la tasa de recurrencia es mínima y la supervivencia a los 5 años alcanza el 70%; es decir, es idéntica a la de los pacientes trasplantados por cirrosis hepática sin CHC asociado.

Si la indicación de trasplante es por la insuficiencia hepática no es necesaria la confirmación histológica. Por el contrario, si el trasplante se indica fundamentalmente por la presencia de CHC se precisa la confirmación citohistológica.

En todos los pacientes candidatos a resección quirúrgica o trasplante se debe realizar un estadiaje tumoral muy escrupuloso que incluirá: ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, arteriografía y estudio hemodinámico hepático para determinación de GPVP.

Las principales limitaciones son la escasez de órganos incluso en nuestro país que registra la tasa de donación más alta del mundo (20 donantes de hígado por mil habitantes) y el tiempo en lista de espera. El CHC tiene un riesgo elevado a un año de progresión tumoral (70%), de invasión vascular (21%) y de diseminación extrahepática (9%) por lo que muchos pacientes candidatos corren el riesgo de convertirse en no aptos para el trasplante si el tiempo de espera es demasiado prolongado.

Por ello, en los centros con tiempo de espera superior a seis meses los CHC suelen ser tratados mediante resección quirúrgica, alcoholización o quimioembolización con el fin de necrosar el CHC y de esta manera reducir o retrasar el crecimiento tumoral y la diseminación durante este periodo. Sin embargo, no existen evidencias de que ninguna de estas estrategias sea mejor que la simple abstención terapéutica.

### **Inyección percutánea de etanol**

La inyección percutánea de alcohol etílico (IPE) induce necrosis coagulativa y trombosis vascular transformando el nódulo tumoral en un área necrótica avascular. Esta terapia ha sido ampliamente aceptada por su buena tolerancia, su bajo coste y su disponibilidad en cualquier centro hospitalario. Los efectos adversos más frecuentes son dolor durante la inyección del alcohol absoluto, fiebre ocasionada por la necrosis tumoral y, en menos de un 5% de pacientes, hemoperitoneo autolimitado. La mortalidad es prácticamente nula. La eficacia de esta técnica es alta, aunque está directamente relacionada con el tamaño del CHC. En tumores de diámetro igual o inferior a 3 cm la respuesta completa se obtiene hasta en el 80%. En tumores entre 3 y 5 cm la respuesta disminuye al 50% y es todavía inferior en tumores mayores. En las series más importantes de pacientes con CHC < 5 cm y cirrosis hepática compensada las tasas de supervivencia han sido de 70-80% a los tres años y de 49-54% a los cinco años.

Los mejores candidatos son los CHC únicos de diámetro igual o inferior a 3 cm. Las contraindicaciones son: enfermedad extrahepática, trombosis de la vena porta, estadio C de Child, índice de Quick < 40% y recuento plaquetar < 40.000/mm<sup>3</sup>. La eficacia se puede controlar mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), que se deben realizar al mes del tratamiento y posteriormente cada cuatro a seis meses, considerando que existe necrosis completa si no se aprecia captación de contraste en la lesión tratada. Por el contrario, la captación intratumoral evidencia persistencia tumoral y fracaso terapéutico. En estos casos se puede valorar la realización de nuevas sesiones de IPE. El número de sesiones requeridas suele ser el doble que el diámetro de la lesión.

La recurrencia tras la IPE es tan alta como tras la resección y se estima como superior al 50% a los 3 años. Esta recurrencia se suele producir habitualmente por la aparición de un nuevo tumor y, en pocas ocasiones, por la diseminación o la extensión local del tumor inicial. Las recurrencias pueden volver a ser tratadas con la misma terapia.

## Radiofrecuencia

De los diferentes métodos de hipertermia antitumoral como laserterapia, microondas y radiofrecuencia (RF) ha sido este último el preferido por su eficacia y seguridad. Además, su relativa simplicidad hace que, al igual que la IPE, pueda ser realizada en cualquier hospital. La técnica consiste en la aplicación de una aguja-electrodo, habitualmente bajo control ecográfico, en el tejido tumoral conectada a un generador de RF. La energía emitida intenta alcanzar su campo eléctrico (una almohadilla colocada en el muslo del paciente), se produce agitación iónica y la energía se convierte en calor. Cuando se alcanza una temperatura  $> 50^{\circ} \text{C}$  se induce una necrosis coagulativa. Si se compara con la IPE, la necrosis es más homogénea dentro del tumor y la coagulación es menor en el tejido cirrótico circundante. Se suele realizar bajo anestesia local o general dependiendo de la localización (central o próximo a la cápsula), el número de nódulos y la modalidad de aplicación (percutánea o intraoperatoria). La aplicación puede ser realizada por vía percutánea bajo control ecográfico, por vía laparoscópica y también por vía laparotómica. Se pueden tratar hasta cuatro lesiones de diámetro máximo de 5 cm y se puede aplicar tanto a los CHC como a las metástasis.

Los mejores candidatos son los pacientes con CHC menor de 3 cm, rodeados por parénquima hepático normal, situados a más de 1 cm de la cápsula de Glisson y a más de 2 cm de las venas hepáticas o portales. Los tumores subcapsulares pueden ser tratados, pero se suele producir un dolor intenso durante y después del procedimiento. Los CHC adyacentes a grandes vasos son más difíciles de tratar porque el flujo sanguíneo ocasiona un enfriamiento de la zona tratada dificultando la extensión de la ablación térmica. La extensión de la necrosis coagulativa puede ser comprobada de forma inmediata mediante TC o RM. Si no se ha conseguido la necrosis completa el tratamiento puede ser repetido en el mismo día o en las 24 horas siguientes. La eficacia de la RF parece muy prometedora, en tumores menores de 3 cm se ha comunicado una tasa de necrosis completa del 90% superior incluso a la de la IPE y además con un menor número de sesiones. La tolerancia es buena y no se han descrito complicaciones graves, tan sólo alteraciones leves de la bioquímica hepática y dolor que puede prolongarse unos días.

### **Tanto la IPE como la RF tienen otras interesantes ventajas:**

- No producen daño o pérdida de parénquima no neoplásico a diferencia de la cirugía o la quimioembolización.
- Ambos son técnicas muy seguras con una mortalidad prácticamente nula y este es un hecho trascendente teniendo en cuenta que van a ser realizadas a pacientes asintomáticos con una expectativa de vida larga incluso sin tratamiento.
- Ambas pueden ser repetidas cuando se detectan nuevas lesiones lo que es un fenómeno habitual en la historia natural del CHC. Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes para detectar estas nuevas lesiones cuando son pequeñas y fácilmente tratables.

La RF también parece tener una alta eficacia en tumores más grandes. Por tanto, la RF parece el tratamiento de elección en estos tumores medianos o grandes. La radiofrecuencia podría convertirse en los próximos años en la terapia de elección reservándose la IPE para los CHC localizados en áreas donde es menos segura o de más difícil acceso. Además, la mejoría de la técnica incrementará su eficacia y descenderá sus complicaciones.

No obstante, la información disponible es todavía escasa y podría haber sido excesivamente entusiasta como ocurrió cuando se introdujo la IPE. Muy recientemente se ha comunicado la aparición de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja en 4 de 32 pacientes. Los factores de riesgo asociados con esta diseminación fueron la localización subcapsular de la lesión, el grado de diferenciación celular y los niveles altos de alfa fetoproteína.

### **Quimioembolización**

Es la primera opción terapéutica no radical a considerar cuando las cuatro descritas previamente están contraindicadas o en tumores entre 3 y 7 cm no tributarios de ninguna opción terapéutica radical. Constituye un tratamiento paliativo ampliamente utilizado en el CHC basado en la vascularización absolutamente arterial de esta neoplasia. Por vía transarterial se cateteriza la rama derecha o izquierda de la arteria hepática, se administran quimioterápicos (habitualmente adriamicina) combinados con lipiodol. Este medio de contraste es captado selectivamente por el tejido tumoral pero no por el parénquima hepático sano. A continuación, se practica la oclusión segmentaria de la arteria que irriga el tumor. Para realizar esta embolización el medio más utilizado son las partículas de gelfoam.

La quimioembolización (QE) tiene una tolerancia relativamente buena. La mayoría de los pacientes presentan un síndrome postembolización caracterizado por fiebre, dolor abdominal y vómitos que remite en pocos días. La elevación de las transaminasas y de la bilirrubina son frecuentes pero transitorias. Se han descrito pocos casos de obstrucción de la arteria hepática que ocasionó una isquemia del hígado no tumoral, deterioro progresivo de la función hepática y aparición de complicaciones graves como ictericia, ascitis o encefalopatía que pueden llevar incluso a la muerte. Se ha comunicado una tasa de complicaciones graves, absceso o necrosis hepática, de un 5%. Mas de la mitad de los pacientes muestran una respuesta óptima con una reducción del 50% de la masa tumoral. Las contraindicaciones de la QE son: invasión vascular, diseminación extrahepática, clase C de Child, hiperbilirrubinemia, trombosis portal o vena porta filiforme, cirugía derivativa portosistémica previa, insuficiencia renal, ateromatosis avanzada y afectación tumoral superior al 50% de la superficie hepática.

A pesar de haber sido muy utilizada en los últimos años no se dispone de evidencias que avalen su beneficio clínico, especialmente en cuanto a una mejoría de la supervivencia. Así en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados no existieron diferencias en la supervivencia entre el grupo tratado y el grupo control. Además, en uno de estos estudios la terapia no disminuyó la probabilidad de presentar dolor, ni retrasó el deterioro del status performance ni modificó la aparición y frecuencia de las complicaciones.

Su indicación es incuestionable en el hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor en la superficie hepática ya que permite cohibir la hemorragia en la mayoría de los pacientes. Actualmente se utiliza en pacientes en lista de espera de trasplante hepático con el objetivo de evitar el crecimiento del CHC que podría impedir la realización del trasplante, aunque también es controvertida la QE en esta indicación.

La recidiva tumoral es un hecho constante a pesar de una buena respuesta inicial. Cuando se objetiva esta recidiva por la persistencia de actividad tumoral en la TC o RM de control se podría repetir la QE. De no aparecer en el curso evolutivo complicaciones se podrían realizar hasta un máximo de cuatro QE anuales, pero en la bibliografía existe una absoluta falta de acuerdo en cuanto a la necesidad y la periodicidad de tratamientos de repetición. Por otro lado, las sesiones repetidas de QE pueden causar una atrofia progresiva del resto del parénquima hepático lo que puede

incrementar la morbilidad y la mortalidad de la cirrosis. No se deberían realizar nuevas sesiones cuando se evidencia progresión tumoral o empeoramiento del funcionalismo hepatocelular.

En un estudio publicado recientemente se informaba que la presencia de dos de estas tres variables: grado Child B-C, diámetro del CHC > 5 cm y la no realización de oclusión arterial, identificaba a un grupo de pacientes con un pésimo pronóstico y una supervivencia nula a los dos años. Por tanto, en estos la indicación de la QE es muy cuestionable.

También se pueden realizar tratamientos combinados. El más utilizado ha sido la embolización arterial seguida de la IPE que estaría indicada en CHC únicos de 3 a 7 cm, sin nódulos satélites que no sean tributarios de resección o trasplante. Se realizará en primer lugar una arteriografía hepática con lipiodol, lo que puede permitir descartar la existencia de tumores satélites, a continuación, la embolización arterial y, entre los 15 y 30 días después, la IPE con un número de sesiones variables según respuesta y tamaño tumoral. La eficacia se controlará al mes de finalizado el tratamiento mediante ecografía, TAC o resonancia magnética.

Recientemente se ha descrito otra modalidad de tratamiento combinado consistente en la embolización arterial seguida de la ablación térmica mediante RF, en una o dos sesiones, en nódulos de 3,5-8,5 cm con resultados francamente óptimos obteniendo una respuesta completa en el 90% de los casos y una supervivencia del 87% al año.

### **Nuevos fármacos**

Desafortunadamente tan solo una cuarta parte de pacientes con CHC pueden beneficiarse de los tratamientos previamente expuestos por lo que se han investigado otras terapias para ser aplicadas en los tumores avanzados.

La presencia de receptores estrogénicos tanto en los hepatocitos normales como en los tumorales ha llevado a la utilización del tamoxifeno, fármaco antiestrogénico bien tolerado, en el tratamiento del CHC. Los estudios abiertos no consiguieron demostrar una reducción del tamaño tumoral si bien, en algunos casos, se observó una importante reducción de la alfa fetoproteína o estabilización del tamaño del CHC sugiriendo un probable efecto sobre el crecimiento tumoral. Sin embargo, la influencia sobre la supervivencia es controvertida en los diferentes estudios publicados. En el mayor de estos trabajos, realizado por el grupo de Barcelona en un elevado número de pacientes, el tamoxifeno fue totalmente ineficaz en el CHC avanzado al no demostrar efecto alguno sobre la progresión tumoral, el mantenimiento del status performance y la supervivencia.

El interferon tiene una variedad de propiedades biológicas que incluyen inhibición de la angiogénesis y actividad inmunomoduladora y antiproliferativa. De hecho, esta actividad antitumoral ha sido aprovechada para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Existen diferentes estudios que han informado de una disminución de la incidencia de CHC en pacientes con hepatitis crónica por virus C tratados con interferon. Sin embargo, en un estudio aleatorizado utilizando interferon alfa-2b en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado, no se consiguió demostrar ningún beneficio sobre la supervivencia ni sobre la progresión tumoral. Además, el tratamiento causó efectos adversos en un número considerable de pacientes (23 de 30) obligando a la suspensión del fármaco en 13 de ellos. La quimioterapia, administrada por vía sistémica o intraarterial, a pesar de conseguir en ocasiones respuestas parciales, con reducción de la masa tumoral, no ha demostrado una mejoría de la supervivencia y está relacionada con una toxicidad significativa. Por último, la terapia génica del CHC se encuentra todavía en fase experimental y se han logrado avances muy prometedores en el desarrollo preclínico con alguna de las estrategias terapéuticas. Finalmente, los pacientes diagnosticados en fase muy avanzada no son candidatos a ninguna de las opciones previamente expuestas por su pobre pronóstico a corto plazo. Además, se corre el riesgo de empeorar la calidad de vida al aplicar terapias agresivas. Por tanto, deben recibir tratamiento exclusivamente sintomático.

## Conclusión

El carcinoma hepatocelular tiende a surgir en pacientes con antecedentes de cirrosis hepática y como también por factores causales como son los genéticos, esteroides, aflatoxinas, nitrosaminas y carcinógenos químicos. Con una gran variabilidad geográfica se puede deducir que al lograr comparar los datos demográficos con estudios en todo el mundo sobre carcinoma hepatocelular, es evidente que el mayor porcentaje es de hombres sobre mujeres con este tipo de cáncer y en cuanto a la edad no existe diferencia que relacionara con mayor riesgo, sin embargo tienen mayor riesgo de padecer esta enfermedad la población adulta, ya que también viene dada por estilos de vida pocos saludables que repercuten en el sistema digestivo en este caso en el hígado que es el órgano directamente afectado. Asimismo, podemos decir que la reincidencia es la principal causa de muerte de estos pacientes.

El poseer el debido conocimiento de las opciones terapéuticas para cada grupo de pacientes y sus contraindicaciones son fundamentales, para asegurar mejores desenlaces para los pacientes con carcinoma hepatocelular. De aquí la importancia de tal estudio de investigación para proporcionar aportes significativos que contribuyan a una mejor calidad de atención de las personas que padecen esta enfermedad.

## Referencias

1. . Castell L, Vargas V, Comas P, García Sureda D, Vidal X, Esteban R, et al. Hepatocelullar carcinoma; clinical aspects, diagnosis and survival in 140 cases. *Med Clin* 1993; 100: 441-6.
2. 2. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-9.
3. 3. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value and preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.
4. 4. Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 295-301.
5. 5. Yamamoto M, Arii S, Sughara K, Tobe T. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 336-40.
6. 6. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy {editorial}. *Hepatology* 2000; 31: 1019-20.
7. 7. Llovet JM, Mas X, Aponte J, Fuster J, Navasa M, Bruix J. BCLC Group. Radical treatment of hepatocellular carcinoma during the waiting list for orthotopic liver transplantation: a cost-effectiveness analysis on an intention-to- treat basis (Abstract). *Hepatology* 1999; 30 (Suppl): 223A.
8. 8. Harnois DM, Steers J, Andrews JC, Rubin JC, Pitot HC, Burgart L et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 192-199.

9. 9. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996; 77: 1792-6.
10. 10. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
11. 11. Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33: 667-72.
12. 12. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.
13. 13. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-8.
14. 14. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi LI, Salmeron JM, et al. Elevado riesgo de diseminación tumoral tras tratamiento con radiofrecuencia en el carcinoma hepatocelular único (abstract). *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (supl 1): 91.
15. 15. Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 611-22.
16. 16. Dodd III GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radio graphics* 2000; 20: 9-27.
17. 17. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-4.
18. 18. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1995; 332: 1256-61.
19. 19. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83.

20. 20. Llovet JM, Real MI, Sala M, Planas R, Coll S, Vilana R et al. Quimioembolización versus control en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Estudio multicentrico, prospectivo, controlado y aleatorizado (abstract). *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (suppl 1): 85.
21. 21. Sato Y, Fujiwara K, Furui S, Ogata I, Oka Y, Hayashi S, et al. Benefit of transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1985; 89: 157-9.
22. 22. Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, Yamamoto A, Harada M, Miyazaki T, et al. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma. CT evaluation. *Abdom Imaging* 1993; 18: 352-6.
23. 23. Alvarez R, Bañares R, Echenagusia A, Carneros JA, Santos L, Simó G, et al. Factores pronósticos de supervivencia del carcinoma hepatocelular avanzado tras quimioembolización transarterial. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 153-8.
24. 24. Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Okazaki H, Endo O, Inoue S, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1992; 185: 457-60.
25. 25. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier H, Marchianò A, Fornari F, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-26.
26. 26. Farinati F, Demaria M, Fornasiero A, Salvagnini M, Faggioli S, Chiaramonte M, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 659-62.
27. 27. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Rosa M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 917-22.
28. 28. International Interferon-Alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
29. 29. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.

30. 30. Llovet JM, Sala M, Castells LI, Suarez Y, Vilana R, Bianchi LI, et al Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 54-8.
31. 31. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF, et al. Overview of medical treatment in unresectable hepatocellular carcinoma, an imposible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 111-26.
32. 32. Sangro B, Ruiz J, Qian C, Prieto J. Terapia génica de las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 394-402.
33. 33. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).