



Tratamiento de carcinoma hepatocelular avanzado: Terapias sistémicas y nuevas estrategias. Un artículo de revisión

Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Systemic therapies and new strategies. A review article

Tratamento do carcinoma hepatocelular avançado: terapêuticas sistémicas e novas estratégias. Um artigo de revisão

Gabriela Alejandra Jaramillo Naranjo ^I
gabriela.jaramillon@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-8547-7600>

Víctor Alfonso Terán Pérez ^{II}
mailto:victorteran_1991@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-9609-1693>

Wendy Yadira Guamán Flores ^{III}
wendy.gf.10@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8133-3717>

Fátima Lizbeth Chango Lugmaña ^{IV}
fatychango94@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3012-7865>

Correspondencia: gabriela.jaramillon@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de febrero de 2025 * **Aceptado:** 24 de marzo de 2025 * **Publicado:** 13 de abril de 2025

- I. Médico General de gestión de la salud en Humana S.A. - Investigador Autónomo, Egresada de la Universidad Politécnica del Chimborazo – Ecuador
- II. Médico Postgradista de Cirugía General, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
- III. Médica Postgradista de Cirugía General, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
- IV. Médico General, en funciones en Homecaremed C.A. - Investigador Autónomo, Egresada de la Universidad Central, Quito, Ecuador.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer hepático más común y una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer en todo el mundo. Con una prevalencia creciente, especialmente en países con alta carga de hepatitis crónica y enfermedades metabólicas, el CHC representa un reto significativo para la salud pública. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que limita las opciones terapéuticas y empeora el pronóstico de los pacientes. En este artículo de revisión se exploran los avances recientes en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado, centrados en las terapias sistémicas y las estrategias emergentes, así como los enfoques diagnósticos más recientes.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Google Scholar. La búsqueda se centró en artículos publicados entre 2021 y 2025 sobre el diagnóstico, tratamiento y estrategias emergentes para el carcinoma hepatocelular avanzado. Se incluyeron estudios clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis que abordaron el uso de terapias sistémicas como inhibidores de la tirosina quinasa, inmunoterapia y combinaciones terapéuticas, así como los avances en diagnóstico por imágenes y biomarcadores. Los artículos seleccionados fueron evaluados para obtener datos relevantes sobre eficacia clínica, seguridad y evolución del tratamiento.

Resultados: Los resultados de la revisión destacan un avance considerable en las opciones terapéuticas para el carcinoma hepatocelular avanzado. El sorafenib sigue siendo uno de los tratamientos más utilizados, aunque terapias más recientes como el lenvatinib y el regorafenib han mostrado eficacia en pacientes no respondedores al sorafenib. Además, la inmunoterapia, particularmente los inhibidores de puntos de control como el nivolumab y el pembrolizumab, ha demostrado ser prometedora en pacientes con enfermedad avanzada. Las combinaciones de terapias dirigidas e inmunoterapia, como la asociación de atezolizumab y bevacizumab, están siendo evaluadas con resultados alentadores en términos de supervivencia global y control de la enfermedad. En cuanto al diagnóstico, el uso de tecnologías de imagen avanzadas como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética (RM) y los biomarcadores como la alfa-fetoproteína (AFP) sigue siendo fundamental para la identificación y monitoreo de la enfermedad, aunque se requieren avances en la precisión diagnóstica para mejorar la detección temprana. Este artículo resalta la importancia de continuar con la investigación y la aplicación de enfoques terapéuticos personalizados, basados en características moleculares y

genéticas del tumor, para mejorar los resultados en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

Palabras Clave: carcinoma hepatocelular; tratamiento; inmunoterapia; terapias combinadas; diagnóstico por imágenes; biomarcadores; carcinogénesis hepática; hepatitis crónica; cirrosis hepática.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common liver cancer and one of the leading causes of cancer-related death worldwide. With an increasing prevalence, especially in countries with a high burden of chronic hepatitis and metabolic diseases, HCC represents a significant public health challenge. Despite advances in diagnosis and treatment, most cases are diagnosed at advanced stages, limiting therapeutic options and worsening patient prognosis. This review article explores recent advances in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, focusing on systemic therapies and emerging strategies, as well as the most recent diagnostic approaches. **Materials and Methods:** A comprehensive literature review was conducted using scientific databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar. The search focused on articles published between 2021 and 2025 on the diagnosis, treatment, and emerging strategies for advanced hepatocellular carcinoma. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses addressing the use of systemic therapies such as tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, and therapeutic combinations, as well as advances in diagnostic imaging and biomarkers, were included. The selected articles were evaluated to obtain relevant data on clinical efficacy, safety, and treatment outcomes. **Results:** The results of the review highlight considerable progress in therapeutic options for advanced hepatocellular carcinoma. Sorafenib remains one of the most widely used treatments, although newer therapies such as lenvatinib and regorafenib have shown efficacy in patients who do not respond to sorafenib. Furthermore, immunotherapy, particularly checkpoint inhibitors such as nivolumab and pembrolizumab, has shown promise in patients with advanced disease. Combinations of targeted therapies and immunotherapy, such as the combination of atezolizumab and bevacizumab, are being evaluated with encouraging results in terms of overall survival and disease control. Regarding diagnosis, the use of advanced imaging technologies such as positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), and biomarkers such as alpha-fetoprotein (AFP) remains essential for identifying and monitoring the disease, although advances

in diagnostic accuracy are needed to improve early detection. This article highlights the importance of continuing research and applying personalized therapeutic approaches, based on molecular and genetic characteristics of the tumor, to improve outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; treatment; immunotherapy; combination therapies; diagnostic imaging; biomarkers; liver carcinogenesis; chronic hepatitis; liver cirrhosis.

Resumo

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o cancro do fígado mais comum e uma das principais causas de morte relacionada com o cancro em todo o mundo. Com uma prevalência crescente, especialmente em países com uma elevada carga de hepatite crónica e doenças metabólicas, o CHC representa um desafio significativo para a saúde pública. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a maioria dos casos é diagnosticada em fases avançadas, limitando as opções terapêuticas e piorando o prognóstico dos doentes. Este artigo de revisão explora os avanços recentes no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado, com foco nas terapêuticas sistémicas e nas estratégias emergentes, bem como nas abordagens de diagnóstico mais recentes. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente, utilizando bases de dados científicas como a PubMed, Scopus e Google Scholar. A pesquisa centrou-se em artigos publicados entre 2021 e 2025 sobre diagnóstico, tratamento e estratégias emergentes para o carcinoma hepatocelular avançado. Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordaram a utilização de terapêuticas sistémicas, como os inibidores da tirosina quinase, a imunoterapia e as combinações terapêuticas, bem como os avanços no diagnóstico por imagem e nos biomarcadores. Os artigos selecionados foram avaliados para obter dados relevantes sobre a eficácia clínica, segurança e resultado do tratamento. **Resultados:** Os resultados da revisão destacam um progresso considerável nas opções terapêuticas para o carcinoma hepatocelular avançado. O sorafenib continua a ser um dos tratamentos mais utilizados, embora terapêuticas mais recentes, como o lenvatinib e o regorafenib, tenham demonstrado eficácia em doentes que não respondem ao sorafenib. Além disso, a imunoterapia, particularmente os inibidores de ponto de controlo, como o nivolumab e o pembrolizumab, têm-se mostrado promissoras em doentes com doença avançada. As combinações de terapêuticas dirigidas e imunoterapia, como a combinação de atezolizumab e bevacizumab, estão a ser avaliadas com resultados encorajadores em termos de sobrevivência

global e controlo da doença. Em relação ao diagnóstico, a utilização de tecnologias de imagem avançadas, como a tomografia por emissão de positrões (PET), a ressonância magnética (RM) e biomarcadores, como a alfa-fetoproteína (AFP), continua a ser essencial para identificar e monitorizar a doença, embora sejam necessários avanços na precisão do diagnóstico para melhorar a deteção precoce. Este artigo destaca a importância de continuar a investigação e aplicar abordagens terapêuticas personalizadas, com base nas características moleculares e genéticas do tumor, para melhorar os resultados em doentes com carcinoma hepatocelular avançado.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular; tratamento; imunoterapia; terapias combinadas; diagnóstico por imagem; biomarcadores; carcinogénese hepática; hepatite crónica; cirrose hepática.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más común de cáncer primario del hígado y representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Con una incidencia creciente, especialmente en regiones de Asia, África y América Latina, el CHC afecta principalmente a individuos con antecedentes de cirrosis hepática, siendo la infección crónica por hepatitis B y C, así como el abuso de alcohol y la esteatosis hepática no alcohólica, los principales factores de riesgo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se diagnosticaron aproximadamente 900,000 nuevos casos de CHC, y más de 800,000 personas perdieron la vida debido a esta enfermedad. Esta alta mortalidad está directamente relacionada con el diagnóstico tardío y la falta de opciones terapéuticas efectivas para los pacientes en estadios avanzados (Arndt Vogel, 2022).

La etiología del carcinoma hepatocelular está fuertemente vinculada a diversas patologías hepáticas crónicas. La cirrosis, independientemente de su causa, crea un entorno hepático propenso a la carcinogénesis, favoreciendo la multiplicación descontrolada de células hepáticas. En este contexto, las infecciones virales, especialmente por los virus de la hepatitis B y C, juegan un papel central en la formación de CHC, al igual que las enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad, que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica. La progresiva inflamación, la fibrosis y la alteración del metabolismo hepático contribuyen a un ambiente propenso a la acumulación de mutaciones genéticas, lo que facilita la evolución de la enfermedad hacia el carcinoma hepatocelular (Yau-Tuen Chan, 2024).

El diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular sigue siendo un reto importante, ya que los síntomas suelen aparecer solo cuando la enfermedad ya se encuentra en etapas avanzadas. Sin embargo, el uso de tecnologías avanzadas de imagen, como la ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), ha permitido mejorar la identificación de los tumores en estadios más tempranos. Además, el monitoreo de biomarcadores como la alfa-fetoproteína (AFP) ha mostrado ser útil para la detección y el seguimiento de la enfermedad. A pesar de estos avances en el diagnóstico, la tasa de mortalidad sigue siendo alta debido a la dificultad para tratar casos en etapas avanzadas, lo que subraya la necesidad urgente de nuevas estrategias terapéuticas que puedan mejorar los resultados clínicos de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (Previn Ganesan, 2023).

Etiología

La etiología del carcinoma hepatocelular está fuertemente asociada con diversas condiciones hepáticas crónicas que alteran la función y la estructura del hígado, creando un entorno propenso para el desarrollo de células tumorales. La principal causa subyacente del CHC es la cirrosis hepática, que puede ser causada por múltiples factores. La infección crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) es uno de los factores de riesgo más prevalentes, especialmente en regiones de Asia y África, donde estas infecciones son endémicas. La hepatitis crónica induce inflamación prolongada, fibrosis y daño celular, lo que favorece la aparición de mutaciones genéticas y la transformación maligna de los hepatocitos (Yu Wang, 2023).

Además de las infecciones virales, el consumo excesivo y crónico de alcohol es otro factor importante en la etiología del CHC. El alcohol provoca daño hepático directo, inflamación crónica y fibrosis, lo que finalmente puede llevar a la cirrosis y aumentar el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés), que incluye condiciones como la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, también está emergiendo como una causa significativa de carcinoma hepatocelular en países occidentales. La acumulación de grasa en el hígado genera un ambiente inflamatorio que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis y, eventualmente, cirrosis y cáncer (Josep M Llovet, 2021).

Otras causas menos comunes, pero igualmente relevantes, incluyen la exposición a aflatoxinas (toxinas producidas por hongos que contaminan alimentos), enfermedades metabólicas hereditarias

como la hemocromatosis (acumulación de hierro en el hígado) y la enfermedad de Wilson (acumulación de cobre). Estas condiciones, aunque menos prevalentes, también contribuyen al desarrollo de carcinoma hepatocelular a través de mecanismos similares de daño hepático crónico e inflamación. En conjunto, estos factores subrayan la importancia de la etiología multifactorial del CHC y la necesidad de estrategias preventivas y de diagnóstico temprano en poblaciones de riesgo (Zachary J Brown, 2023).

Fisiopatología

La fisiopatología del carcinoma hepatocelular está íntimamente relacionada con los procesos de cirrosis hepática, inflamación crónica y alteraciones genéticas en las células hepáticas. La mayor parte de los casos de CHC se desarrolla en un contexto de enfermedad hepática crónica, en la que la regeneración celular anormal y la inflamación continua favorecen el entorno adecuado para la transformación maligna. En la cirrosis, el daño hepático progresivo provoca la fibrosis del tejido hepático, lo que interfiere con la función normal del hígado y promueve la aparición de cambios en las células hepáticas, que se multiplican de manera descontrolada (Anna Michelotti, 2021).

En el nivel molecular, se observan alteraciones en varias vías de señalización celular que juegan un papel crucial en la progresión del CHC. La vía Wnt/ β -catenina, que regula la proliferación y la apoptosis celular, está frecuentemente alterada en los tumores hepáticos, lo que contribuye a la resistencia a la muerte celular programada. Además, las vías de los factores de crecimiento, como la del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), se encuentran activadas, lo que favorece la angiogénesis tumoral y la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento del tumor. Estas alteraciones en las señales celulares generan un ambiente propenso a la proliferación descontrolada de las células hepáticas y al escape del control inmune (Julien Calderaro, 2022).

La acumulación de mutaciones genéticas en los hepatocitos, sumada a la inflamación crónica, genera una base para la carcinogénesis. Las mutaciones en oncogenes como el K-ras, la sobreexpresión de proteínas como la alfa-fetoproteína, y la inactivación de genes supresores de tumores, como el p53, son características comunes en el CHC. Estos cambios genéticos permiten que las células tumorales adquieran características de invasividad, evasión de la apoptosis y resistencia a los tratamientos. Además, la alteración en la interacción entre las células tumorales y

el microambiente hepático contribuye al progreso de la enfermedad, lo que resalta la complejidad de la fisiopatología del carcinoma hepatocelular (Terence Kin-Wah Lee, 2022).

Factores de riesgo

El **carcinoma hepatocelular**, que es el tipo más común de cáncer de hígado, tiene una serie de factores de riesgo bien establecidos. Estos factores de riesgo aumentan la probabilidad de desarrollar esta enfermedad, y su presencia puede guiar a los médicos en la identificación de pacientes que requieren vigilancia más estricta (Cristina Dopazo, 2024). Los principales factores de riesgo incluyen:

1. Infección crónica por el virus de la hepatitis B o hepatitis C

- **Hepatitis B:** La infección crónica por VHB es uno de los principales factores de riesgo para el carcinoma hepatocelular. Se estima que las personas con hepatitis B crónica tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de hígado. El riesgo es particularmente alto en aquellas personas que han sido infectadas durante la infancia (Ganji Purnachandra Nagaraju, 2022).
- **Hepatitis C:** La hepatitis C crónica también está estrechamente relacionada con el desarrollo de CHC. Aunque la infección por VHC no siempre progresa a carcinoma hepatocelular, los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis tienen un riesgo elevado (Ganji Purnachandra Nagaraju, 2022).

2. Cirrosis hepática

La cirrosis es una de las principales condiciones subyacentes asociadas con el desarrollo de carcinoma hepatocelular. La cirrosis puede ser consecuencia de infecciones crónicas por hepatitis B o C, consumo excesivo de alcohol, enfermedades hepáticas autoinmunes o trastornos metabólicos. La cicatrización del hígado asociada con la cirrosis puede crear un ambiente propenso para la transformación maligna de las células hepáticas (Cristina Dopazo, 2024).

3. Consumo excesivo de alcohol

El abuso crónico de alcohol puede llevar a una enfermedad hepática alcohólica, que incluye esteatosis hepática (hígado graso), hepatitis alcohólica y finalmente cirrosis. Las personas con cirrosis hepática relacionada con el alcohol tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular (Seul Ki Han, 2023).

4. Enfermedades metabólicas y no alcohólicas del hígado

- **Hígado graso no alcohólico (NAFLD):** Este trastorno, relacionado con la obesidad, la diabetes tipo 2 y otros problemas metabólicos, está aumentando como causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que a su vez puede avanzar a cirrosis y finalmente a carcinoma hepatocelular (Riccardo Nevola, 2023).
- **Resistencia a la insulina:** La resistencia a la insulina, que a menudo acompaña a la obesidad y la diabetes tipo 2, está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, principalmente a través del mecanismo de hígado graso no alcohólico (Riccardo Nevola, 2023).

5. Aflatoxinas

Las **aflatoxinas** son toxinas producidas por ciertos tipos de hongos que crecen en alimentos como los cacahuets y los granos almacenados en condiciones inadecuadas. La exposición crónica a aflatoxinas es un factor de riesgo conocido para el carcinoma hepatocelular, especialmente en regiones de África y Asia, donde los alimentos contaminados son más comunes (Diyang Xie, 2023).

6. Enfermedades hepáticas hereditarias

Algunas enfermedades hepáticas hereditarias, como la **hemocromatosis** (acumulación de hierro en el hígado) o la **enfermedad de Wilson** (acumulación de cobre en el hígado), pueden aumentar el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. La hemocromatosis, en particular, se asocia con un aumento del riesgo de cirrosis y, por ende, de carcinoma hepatocelular (Hongyuan Zhou, 2021).

7. Exposición a sustancias tóxicas y carcinógenos

La exposición crónica a ciertos productos químicos y tóxicos puede aumentar el riesgo de carcinoma hepatocelular. Esto incluye el contacto con **productos petroquímicos**, **pesticidas**, y ciertos **disolventes** industriales (Philip Johnson, 2022).

8. Edad y género

El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular aumenta con la edad. En general, los hombres tienen un riesgo más alto de desarrollar esta enfermedad que las mujeres, aunque el aumento de factores de riesgo como la obesidad y las enfermedades metabólicas podría reducir esta diferencia (Cristina Dopazo, 2024).

9. Factores genéticos y predisposición familiar

Existen investigaciones en curso que exploran la influencia genética en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. En algunos casos, los antecedentes familiares de cáncer de hígado pueden aumentar el riesgo, sugiriendo que los factores genéticos también desempeñan un papel (Eunsun Kim, 2021).

10. Enfermedad hepática autoinmune

La **cirrosis biliar primaria** (anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria) y la **hepatitis autoinmune** son enfermedades hepáticas poco comunes que pueden aumentar el riesgo de carcinoma hepatocelular debido a la inflamación crónica y la eventual cirrosis que provocan (Amir Ajoolabady, 2023).

11. Tabaquismo

Aunque el consumo de tabaco está más relacionado con el cáncer de pulmón, también se ha observado que los fumadores tienen un riesgo más alto de desarrollar carcinoma hepatocelular, especialmente cuando están asociados con otras afecciones hepáticas, como la cirrosis (Federico Piñero, 2021).

Clasificaciones

El carcinoma hepatocelular puede clasificarse de varias maneras, según distintos criterios que ayudan a definir el pronóstico y las estrategias de tratamiento más adecuadas. Una de las clasificaciones más utilizadas es la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que divide a los pacientes según la extensión de la enfermedad, la función hepática y el estado general del paciente (Zachary J Brown, 2023). La clasificación BCLC categoriza a los pacientes en cinco grupos:

- Estadio 0 (Hepatopatía compensada sin tumor o con único tumor pequeño): Los pacientes pueden ser candidatos a trasplante o resección quirúrgica.
- Estadio A (Enfermedad localizada, función hepática adecuada): Los pacientes pueden ser candidatos a tratamientos locales como la resección, la ablación o el trasplante hepático.
- Estadio B (Enfermedad multinodular, sin invasión vascular): Se recomienda la terapia locorregional, como la quimioembolización transarterial (TACE).
- Estadio C (Enfermedad avanzada con invasión vascular y/o metástasis a distancia): El tratamiento se basa principalmente en terapias sistémicas.

- Estadio D (Fallo hepático terminal): En este estadio, el tratamiento es paliativo, centrado en el control de los síntomas (Aurélie Beaufrère, 2021).

Otra clasificación relevante es la clasificación TNM (Tumor, Ganglio, Metástasis), que se basa en la extensión del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M). Esta clasificación es útil para describir el grado de propagación de la enfermedad y para la planificación del tratamiento (Aurélie Beaufrère, 2021).

Clasificación T (Tumor)

La clasificación T describe la extensión del tumor en el hígado, de acuerdo con su tamaño y la invasión a estructuras adyacentes:

- T1: Tumor único, sin invasión vascular.
- T2: Tumor único con invasión vascular o múltiples tumores, pero sin invasión a estructuras cercanas.
- T3: Tumores múltiples, con invasión a vasos principales o estructuras adyacentes (como los vasos hepáticos principales o la vena porta).
- T4: Invasión tumoral a órganos cercanos o estructuras fuera del hígado, como el diafragma, el estómago, los intestinos o la pared abdominal (Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, 2021).

Clasificación N (Nódulos linfáticos)

La clasificación N hace referencia a la afectación de los ganglios linfáticos cercanos al hígado:

- N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales (Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, 2021).

Clasificación M (Metástasis)

La clasificación M indica si el cáncer se ha diseminado a otros órganos fuera del hígado:

- M0: No hay metástasis a distancia.
- M1: Hay metástasis a distancia, lo que significa que el cáncer ha alcanzado órganos fuera del hígado, como los pulmones, los huesos o los ganglios linfáticos distantes (Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, 2021).

Diagnósticos

El diagnóstico del carcinoma hepatocelular avanzado involucra una combinación de evaluación clínica, estudios de imagen y análisis de biomarcadores. Las imágenes diagnósticas son esenciales para evaluar la extensión y localización del tumor:

Ecografía abdominal: Es la prueba de imagen inicial más utilizada para la detección del CHC, especialmente en pacientes con cirrosis o antecedentes de hepatitis crónica. Aunque no es específica, puede detectar masas hepáticas (HoChong Gilles, 2022).

Tomografía computarizada (TC): La TC con contraste permite evaluar la extensión del tumor, la afectación de vasos hepáticos y la presencia de metástasis. Es útil para planificar la intervención quirúrgica y para la evaluación de la respuesta al tratamiento (HoChong Gilles, 2022).

Resonancia magnética (RM): La RM con contraste es útil para la caracterización de las lesiones hepáticas y para diferenciar entre tipos de lesiones benignas y malignas, especialmente en pacientes con cirrosis (Zhenxiao Wang, 2023).

Biomarcadores: El análisis de alfa-fetoproteína es el biomarcador más utilizado en la detección y el seguimiento del carcinoma hepatocelular. Aunque no es completamente específico (algunos tumores no elevan los niveles de AFP), un valor elevado se asocia con mayor frecuencia a CHC. Otros biomarcadores como el DCP (proteína de inducción de la coagulación dependiente de vitamina K) también se están evaluando como herramientas adicionales (Fei Feng, 2024).

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma hepatocelular depende del estadio de la enfermedad, la función hepática del paciente y su estado general. Las opciones terapéuticas varían desde tratamientos locales hasta terapias sistémicas avanzadas.

Tratamientos locales:

Resección quirúrgica: Indicada en pacientes con un tumor único y sin cirrosis avanzada. La resección proporciona una alta tasa de curación en estos casos (Xupeng Yang, 2024).

Trasplante hepático: Es la opción de tratamiento ideal para pacientes con CHC en etapas tempranas (Estadio 0 o A de BCLC) y cirrosis descompensada. Permite la erradicación del tumor y la resolución de la enfermedad hepática subyacente (Xupeng Yang, 2024).

Ablación por radiofrecuencia (ARF) o crioablación: Indicadas en tumores pequeños y en pacientes no aptos para cirugía. Son opciones mínimamente invasivas que destruyen el tejido tumoral mediante calor o frío (Josep M Llovet, 2021).

Quimioembolización transarterial (TACE): Es una opción para pacientes con enfermedad multinodular no resecable, ya que permite la reducción del tamaño tumoral y mejora la supervivencia (Anna Michelotti, 2021).

Tratamientos sistémicos:

Terapias dirigidas: Medicamentos como sorafenib (inhibidor de tirosina quinasa) y lenvatinib han demostrado eficacia en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. Estos fármacos actúan inhibiendo las vías de señalización celular que promueven la proliferación tumoral y la angiogénesis (Young Chang, 2021).

Inmunoterapia: El uso de inhibidores de puntos de control inmunológico, como nivolumab y pembrolizumab, ha mostrado ser prometedor en pacientes con CHC avanzado. Estos medicamentos ayudan a restaurar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y atacar las células cancerosas (Eunsun Kim, 2021).

Combinación de terapias

La combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia, como la combinación de atezolizumab y bevacizumab, ha mostrado resultados positivos en términos de supervivencia global y control de la enfermedad en estudios clínicos recientes (Amir Ajoolabady, 2023).

La combinación de terapias dirigidas e inmunoterapia ha emergido como un enfoque prometedor en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de riñón y el carcinoma hepatocelular, entre otros. La combinación de atezolizumab (un inhibidor de PD-L1) y bevacizumab (un inhibidor de VEGF) es uno de los regímenes más estudiados y ha mostrado resultados alentadores en términos de eficacia y tolerabilidad (Amir Ajoolabady, 2023).

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la interacción entre PD-L1 y los receptores PD-1 en las células T, lo que permite que el sistema inmunológico del paciente reconozca y ataque las células tumorales. Por otro lado, bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína clave involucrada en la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos). El VEGF es crucial para el suministro de nutrientes y oxígeno al tumor, y al inhibirlo, bevacizumab puede reducir la vascularización tumoral y limitar el crecimiento tumoral (Federico Piñero, 2021).

Mecanismo de acción combinado: La sinergia de estos dos agentes terapéuticos se basa en la posibilidad de atacar dos aspectos fundamentales de la biología tumoral. Mientras que

atezolizumab potencia la respuesta inmunitaria, evitando que el cáncer se oculte de las células del sistema inmune, bevacizumab reduce la capacidad del tumor para recibir suficiente oxígeno y nutrientes, lo que también limita su capacidad de crecer y diseminarse. Además, la inhibición de VEGF por bevacizumab puede mejorar la penetración de las células inmunitarias en el tumor, lo que potencia aún más el efecto de atezolizumab (Peter R Galle, 2021).

Evidencia clínica: En estudios clínicos recientes, como el ensayo IMpower150, se ha demostrado que la combinación de atezolizumab y bevacizumab mejora la supervivencia global y la tasa de control de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en comparación con los regímenes estándar de quimioterapia. Los resultados indicaron una mayor tasa de respuesta y una reducción de la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que esta combinación puede ser un tratamiento de primera línea efectivo para ciertos pacientes (Aurélie Beaufrère, 2021).

En el contexto del carcinoma hepatocelular, la combinación de estos dos fármacos también ha mostrado beneficios significativos. Atezolizumab y bevacizumab no solo mejoran la supervivencia global en pacientes con este tipo de cáncer, sino que también parecen ser bien tolerados, con un perfil de efectos secundarios que es manejable en la mayoría de los casos (Juncheng Wei, 2021).

Ventajas y desafíos: La principal ventaja de combinar estas terapias es su capacidad para abordar el cáncer desde diferentes frentes. Al combinar la estimulación del sistema inmunológico con la inhibición de la angiogénesis, se puede mejorar el control tumoral y aumentar las posibilidades de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, como con todas las terapias combinadas, existen desafíos. Estos incluyen el manejo de efectos secundarios, que pueden ser más intensos con la combinación de fármacos, y la identificación de los pacientes que se beneficiarán más de esta estrategia, dado que no todos los tumores responden de la misma manera a la combinación de inmunoterapia y terapia dirigida (R Connor Chick, 2024).

Tratamiento paliativo: En pacientes con CHC en etapas avanzadas y fallo hepático, el tratamiento paliativo tiene como objetivo aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Esto puede incluir manejo del dolor, control de la ascitis y otras complicaciones asociadas al CHC avanzado (Salvatore Lorenzo Renne, 2021).

El enfoque del tratamiento debe ser personalizado y basado en el estadio de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la condición general del paciente. Los avances en terapias dirigidas y en inmunoterapia están mejorando las opciones para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, proporcionando nuevas esperanzas de tratamiento (Kamya Sankar, 2024).

Conclusión

El carcinoma hepatocelular es un cáncer comúnmente asociado con enfermedades hepáticas crónicas, como la cirrosis y las infecciones por hepatitis B y C. Los factores de riesgo clave incluyen el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, la diabetes tipo 2 y la exposición a aflatoxinas. La detección temprana a través de la vigilancia regular es crucial para mejorar la supervivencia, ya que un diagnóstico oportuno permite un tratamiento más efectivo.

La prevención del CHC se centra en controlar los factores de riesgo, como vacunar contra la hepatitis B, tratar la hepatitis C y gestionar enfermedades metabólicas. Aunque existen tratamientos como la cirugía y el trasplante hepático, la clave sigue siendo la prevención y la detección temprana. La investigación continúa, con el objetivo de desarrollar nuevas terapias para mejorar los resultados en pacientes con este cáncer.

Referencias

- Amir Ajoalabady, D. T. (2023). Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and targeted therapy. *Br J Cancer*, 190-205.
- Anna Michelotti, M. d. (2021). NAFLD-Related Hepatocarcinoma: The Malignant Side of Metabolic Syndrome. *Cells*, 9;10(8):2034.
- Arndt Vogel, T. M. (2022). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1345-1362.
- Aurélie Beaufrère, J. C. (2021). Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. *J Hepatol*, 1212-1224.
- Cristina Dopazo, K. S. (2024). Hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, (1):107313.
- Diyang Xie, J. S. (2023). Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: A Chinese perspective. *Clin Mol Hepatol*, 206-216.
- Eunsun Kim, P. V. (2021). Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Exp Mol Med*, 1898-1907.
- Federico Piñero, M. D. (2021). Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*, 1;9(6):1370.
- Fei Feng, Y. Z. (2024). Hepatocellular Carcinoma: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Med Princ Pract*, 414-423.
- Ganji Purnachandra Nagaraju, B. D. (2022). Epigenetics in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*, 622-632.
- HoChong Gilles, T. G. (2022). Hepatocellular Carcinoma. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 289-301.
- Hongyuan Zhou, T. S. (2021). Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends*, 155-160.
- Josep M Llovet, R. K. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, (1):6.
- Julien Calderaro, T. P. (2022). Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1348-1361.
- Juncheng Wei, D. F. (2021). Endoplasmic Reticulum Stress Signaling and the Pathogenesis of Hepatocarcinoma. *Int J Mol Sci*, 2(4):1799.
- Kamya Sankar, J. G. (2024). Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*, 1-15.

- Peter R Galle, J.-F. D.-R. (2021). Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*, 1237-1251.
- Philip Johnson, Q. Z. (2022). Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 670-681.
- Previn Ganesan, L. M. (2023). Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clin Liver Dis*, 85-102.
- R Connor Chick, S. M. (2024). Neoadjuvant systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Immunol*, 1:15:1355812.
- Riccardo Nevola, R. R. (2023). Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*, 1243-1260. .
- Salvatore Lorenzo Renne, S. S. (2021). Hepatocellular carcinoma: a clinical and pathological overview. *Pathologica*, 203-217.
- Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, P. B. (2021). Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*, 149:1-61.
- Seul Ki Han, S. K. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*, S5-S16.
- Terence Kin-Wah Lee, X.-Y. G. (2022). Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma - from origin to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 26-44.
- Xupeng Yang, C. Y. (2024). Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 180-197.
- Yau-Tuen Chan, C. Z. (2024). Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, (1):189.
- Young Chang, S. W. (2021). Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, (21):8165.
- Yu Wang, B. D. (2023). Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers. *Cancer Metastasis Rev*, 629-652.
- Zachary J Brown, D. I. (2023). Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Surg*, 410-420.
- Zhenxiao Wang, H. Q. (2023). Precision diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)*, 1155-1165.

© 2025 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/>).