

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”**

**TERAPIAS INTRA-ARTERIALES EN EL TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA HEPATOCELULAR. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A
PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

D. SERGIO BARBERÁ ROMERO

Tutor/a:

Dr. MAXIMILIANO LLORET LARREA

Valencia, a 7 de mayo de 2021



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Maxi Lloret, por su ayuda, por el tiempo dedicado a la revisión del trabajo en un año tan complicado como especial, y por haber hecho posible la realización del mismo.

A Euge, por todo el apoyo que me has dado, por tu incalculable paciencia, tus consejos, y porque siempre has creído en mí, año tras año.

A mi hermana, Laura, por todas las risas y momentos de desconexión juntos.

A mi abuelo, porque aunque ya no estés, sé que me has acompañado durante todo el camino y lo que queda de él, lo hemos conseguido.

En especial, estaré eternamente agradecido a mis padres por la oportunidad brindada, porque sin ellos no podría haber conseguido mi sueño. Gracias por todo el esfuerzo que habéis realizado, por confiar en mí, y por los valores que me habéis inculcado.

Y por último, pero no menos importante, a “mis chavales”, compañeros de tantas experiencias, de momentos buenos y no tan buenos. Porque después de 6 años juntos, me llevo verdaderos amigos para el resto de mi vida. “Esto es para vosotros, jugadores”.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	14
2. INTRODUCCIÓN.....	16
2.1. EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	16
2.1.1. DISTRIBUCIÓN.....	16
2.1.2. SEXO.....	18
2.1.3. EDAD.....	18
2.2. FACTORES DE RIESGO.....	19
2.2.1. VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	19
2.2.2. VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	21
2.2.3. ABUSO DE ALCOHOL.....	22
2.2.4. EXPOSICIÓN A AFLATOXINA.....	23
2.2.5. ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.....	25
2.2.6. OBESIDAD.....	26
2.2.7. DIABETES MELLITUS.....	26
2.2.8. TABACO.....	27
2.2.9. HEMOCROMATOSIS.....	27
2.3. PATOGENIA.....	28
2.4. DIAGNÓSTICO.....	30
2.4.1. DETECCIÓN PRECOZ.....	30
2.4.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.....	32
2.4.3. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.....	39
2.4.4. DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	40
2.4.5. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO.....	41
2.5. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA.....	42
2.6. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	47
2.6.1. RESECCIÓN HEPÁTICA.....	47
2.6.2. TRASPLANTE HEPÁTICO.....	48
2.6.3. TRATAMIENTOS ABLATIVOS.....	50
2.6.4. TRATAMIENTOS INTRA-ARTERIALES.....	52
2.6.5. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS.....	56
3. HIPÓTESIS.....	58
4. OBJETIVOS.....	59
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
5.1. CASO CLÍNICO.....	60
5.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	60
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	62
5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	62
5.5. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	62
5.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS ESTUDIOS.....	64

6. RESULTADOS.....	67
6.1. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	67
6.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	75
6.2.1. EMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL.....	75
6.2.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL.....	77
6.2.3. RADIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL.....	82
7. DISCUSIÓN.....	87
8. CONCLUSIONES.....	91
9. BIBLIOGRAFÍA.....	92
10. ANEXOS.....	99
10.1. ANEXO I.....	99
10.2. ANEXO II.....	101
10.3. ANEXO III.....	102

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

99mTC-MAA	Macroagregado de Albúmina marcada con ^{99m} Tc
AASLD	Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adicción a Drogas por Vía Parenteral
AF B1	Aflatoxina B1
AF B2	Aflatoxina B2
AF G1	Aflatoxina G1
AF G2	Aflatoxina G2
AFP	Alfafetoproteína
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANGPT2	Angiopoyetina-2
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la curva
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BSC	Tratamiento sintomático
CCI	Colangiocarcinoma Intrahepático
CEBM	<i>Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford</i>
CEUS	Ecografía con contraste
CHC	Carcinoma hepatocelular
CK19	Citoqueratina 19
DEB-TACE	Quimioembolización transarterial con partículas cargadas
DGCP	Des-gamma-carboxiprotrombina
DKK1	Dickkopf-1
DMTII	Diabetes Mellitus Tipo II
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epitelial
EHNA	Esteatohepatitis No Alcohólica
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
GP73	Golgi protein-73
GPC3	Glypican 3
GS	Glutamina sintetasa
H-MRS	Espectroscopia de resonancia magnética protónica
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos
HGNA	Hígado Graso No Alcohólico
HIFU	<i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>

HPCS	Hipertensión Portal Clínicamente Significativa
HSP70	Proteína de <i>shock</i> térmico 70
IGF1R	Receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1
JIS	<i>Japan Integrated Staging</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MWA	Ablación por microondas
NDAG	Nódulo Displásico de Alto Grado
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD-L1	Receptor de muerte programada 1
PEI	<i>Percutaneous etanol injection</i>
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
PS	Estado funcional
RFA	Ablación por radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
RM-AG	Resonancia Magnética con Ácido Gadoxético
RM-CE	Resonancia Magnética con Contraste Extracelular
SIRT	<i>Selective Internal Radiation Therapy</i>
SUV	Valor de captación estandarizado
TACE	Quimioembolización transarterial
TACEc	Quimioembolización transarterial convencional
TAE	Embolización transarterial
TARE	Radioembolización transarterial
TC	Tomografía Computarizada
TCMD	Tomografía Computarizada Multidetector
TFG	Trabajo de Fin de Grado
TKI	Inhibidor de Tirosina Quinasa
TNM	Tumor-Nódulo-Metástasis
TVP	Trombosis de la Vena Porta
UICC	<i>The Union International Cancer Control</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
Y90	Itrio-90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia global del CHC por cada 100.000 habitantes, en ambos sexos y todas las edades, en 2020.....	17
Figura 2. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo de cáncer primario de hígado en el mundo.....	19
Figura 3. Odds ratios de CHC, según la ingesta de alcohol y la presencia de infección por VHB o VHC.....	23
Figura 4. Principales alteraciones genéticas y clasificación molecular en el CHC.....	29
Figura 5. Resonancia magnética en secuencia T1 de un CHC de 1,2 cm localizado en el segmento 8 hepático visto precontraste en (A), en fase opuesta (B), fase arterial (C) y fase venosa portal (D).....	33
Figura 6. Resonancia magnética hepática con ácido gadoxético en un hombre cirrótico de 67 años con infección crónica por el VHC.....	35
Figura 7. Algoritmo diagnóstico de carcinoma hepatocelular.....	37
Figura 8. Sistema de estadiaje BCLC (<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>).....	45
Figura 9. Imágenes de ablación percutánea (microondas) guiada por TC empleando sistema de navegación electromagnético (IMACTIS CT-Navigation™ System).....	51
Figura 10. Imágenes de ablación percutánea (microondas) de CHC guiada por ecografía empleando sistema de fusión con TC para localizar el nódulo.....	51
Figura 11. Mujer de 74 años con cirrosis hepática por VHC y CHC binodular. Tratamiento mediante quimioembolización con doxorubicina-lipiodol y espongotan.....	54
Figura 12. Diagrama de flujo para la selección de artículos.....	64
Figura 13. Ecografía hepática.....	68
Figura 14. TC dinámico hepático.....	68
Figura 15. Área tumoral TC, volumen tumoral.....	69
Figura 16. Radioembolización hepática, junio 2018.....	69
Figura 17. Arteriografía, pre-radioembolización, mayo 2018.....	70
Figura 18. Gammagrafía Xpect, pre-radioembolización, mayo 2018.....	70
Figura 19. PET-TC realizado tras la administración de Itrio-90 intra-arterial.....	71
Figura 20. RM control tras primera TARE.....	71
Figura 21. Arteriografía pre-radioembolización, febrero 2019.....	72
Figura 22. Quimioembolización hepática, noviembre 2019.....	73
Figura 23. Quimioembolización hepática, febrero 2020.....	73
Figura 24. <i>Cone-Beam CT</i> durante quimioembolización hepática.....	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación Child-Pugh.....	43
Tabla 2. Sistema de estadiaje TNM del CHC de la 8ª edición del AJCC.....	44
Tabla 3. Niveles de evidencia (CEBM).....	65
Tabla 4. Grados de recomendación según el nivel de evidencia.....	66
Tabla 5. Significación de los grados de recomendación.....	66



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

1. RESUMEN

Fundamento y objetivos. Se realiza una revisión bibliográfica de las terapias intra-arteriales del carcinoma hepatocelular a propósito de un caso clínico, en el que un paciente es tratado mediante tratamientos transarteriales en varias ocasiones llegando a cumplir criterios de inclusión para trasplante hepático.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión bibliográfica siguiendo unas estrategias de búsqueda bibliográfica en Pubmed y Google Académico. Se han incluido revisiones bibliográficas, revisiones de la literatura a partir de casos clínicos, estudios de casos y controles, ensayos clínicos, guías clínicas y estudios retrospectivos acerca de las distintas terapias intra-arteriales. Para valorar el nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios analizados se ha utilizado la escala del *Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford*.

Resultados. A través de la búsqueda bibliográfica se han seleccionado 14 artículos que se ajustan a los criterios de inclusión y exclusión. Estos artículos analizan y comparan entre sí las diferentes terapias intra-arteriales.

Conclusiones. El carcinoma hepatocelular es la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. El diagnóstico del carcinoma hepatocelular en fases iniciales mediante TC y RM permite aplicar tratamientos con intención curativa, siendo de gran utilidad los programas de cribado con ecografía en pacientes cirróticos. Las terapias intra-arteriales que han demostrado mayores tasas de respuesta tumoral, mayor supervivencia y efectos secundarios más leves son la DEB-TACE y la TARE.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; Procedimientos endovasculares; Embolización terapéutica; Quimioembolización terapéutica.

ABSTRACT

Background and objectives. A literature review of intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma is carried out in relation to a clinical case in which a patient was treated with transarterial therapies on several occasions and met the inclusion criteria for liver transplantation.

Material and methods. A literature review was conducted following literature search strategies in Pubmed and Google Scholar. Bibliographic reviews, literature reviews based on clinical cases, case-control studies, clinical trials, clinical guidelines and retrospective studies on the different intra-arterial therapies were included. *The Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford* scale was used to assess the level of evidence and degree of recommendation of the studies analysed.

Results. Through the literature search, 14 articles have been selected that meet the inclusion and exclusion criteria. These articles analyse and compare different intra-arterial therapies with each other.

Conclusions. Hepatocellular carcinoma is the leading cause of death in cirrhotic patients. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in early stages by CT and MRI allows to treat with curative intent, and ultrasound screening programmes in cirrhotic patients are very useful. The intra-arterial therapies that have demonstrated higher tumour response rates, longer survival and milder side effects are DEB-TACE and TARE.

Keywords. Carcinoma, Hepatocellular; Endovascular procedures; Embolization, Therapeutic; Chemoembolization, Therapeutic.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa alrededor del 80% al 90% de los tumores hepáticos primarios⁽¹⁾. Actualmente, en el mundo, es la quinta neoplasia maligna más frecuente en hombres (632.320 casos/año), y la novena en mujeres (273.357 casos/año). Constituye la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en el mundo (830.180 muertes/año)⁽²⁾.

El CHC, normalmente se desarrolla en pacientes con una hepatopatía crónica de base, concretamente sobre un hígado cirrótico. Existen diversos factores etiológicos que tienen importancia en el desarrollo del hepatocarcinoma, la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) el principal factor de riesgo, ya que es la causa de más del 50% de los casos de CHC, en segundo lugar se encuentra la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), como causa de aproximadamente un 25% de los casos. Otros factores de riesgo son el consumo excesivo de alcohol y, con una notable tendencia ascendente en el número de casos, el hígado graso no alcohólico (HGNA) o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)^(3,4).

El diagnóstico precoz de la enfermedad, en la fase asintomática, permite aplicar tratamientos con fines curativos⁽⁵⁾. Para diagnosticar el CHC en una fase inicial, es necesario establecer un programa de cribado de la población de riesgo. Por esta razón, de forma periódica, se recomienda realizar una ecografía abdominal cada 6 meses a los pacientes con cirrosis⁽⁶⁾, ya que el 80% de los pacientes diagnosticados de CHC presentaban una cirrosis hepática de base. Además, el CHC es una de las principales causas de mortalidad en pacientes cirróticos⁽⁷⁾.

2.1. Epidemiología global del carcinoma hepatocelular

2.1.1. Distribución

El CHC es considerado un importante problema médico a nivel mundial, con una tasa de mortalidad elevada que coincide geográficamente con las zonas de mayor incidencia. Aproximadamente el 85% de los casos de CHC se localizan en países en vías de desarrollo⁽⁸⁾.

Su distribución a nivel mundial se da de forma muy heterogénea, íntimamente relacionada con la distribución de los diferentes factores de riesgo asociados a esta enfermedad. La mayor parte de los casos de CHC (más del 80%) se localizan en el sudeste de Asia y en África Subsahariana (Figura 1), donde la infección por VHB es endémica con una incidencia mayor a 20 casos/100.000 hab/año^(8,9).

En cuanto a los países del sur de Europa, estos tienden a una incidencia de nivel medio (10-20 casos/100.000 hab/año)⁽²⁾. Por ejemplo, en España se produce una incidencia de 10,4 casos/100.000 hab/año en hombres, y en mujeres una incidencia de 2,5 casos/100.000 hab/año⁽⁸⁾.

Por otro lado, en América del Norte, América del Sur, el norte de Europa y Oceanía, se da una baja incidencia de CHC (<5 casos/100.000 hab/año)⁽⁸⁾.

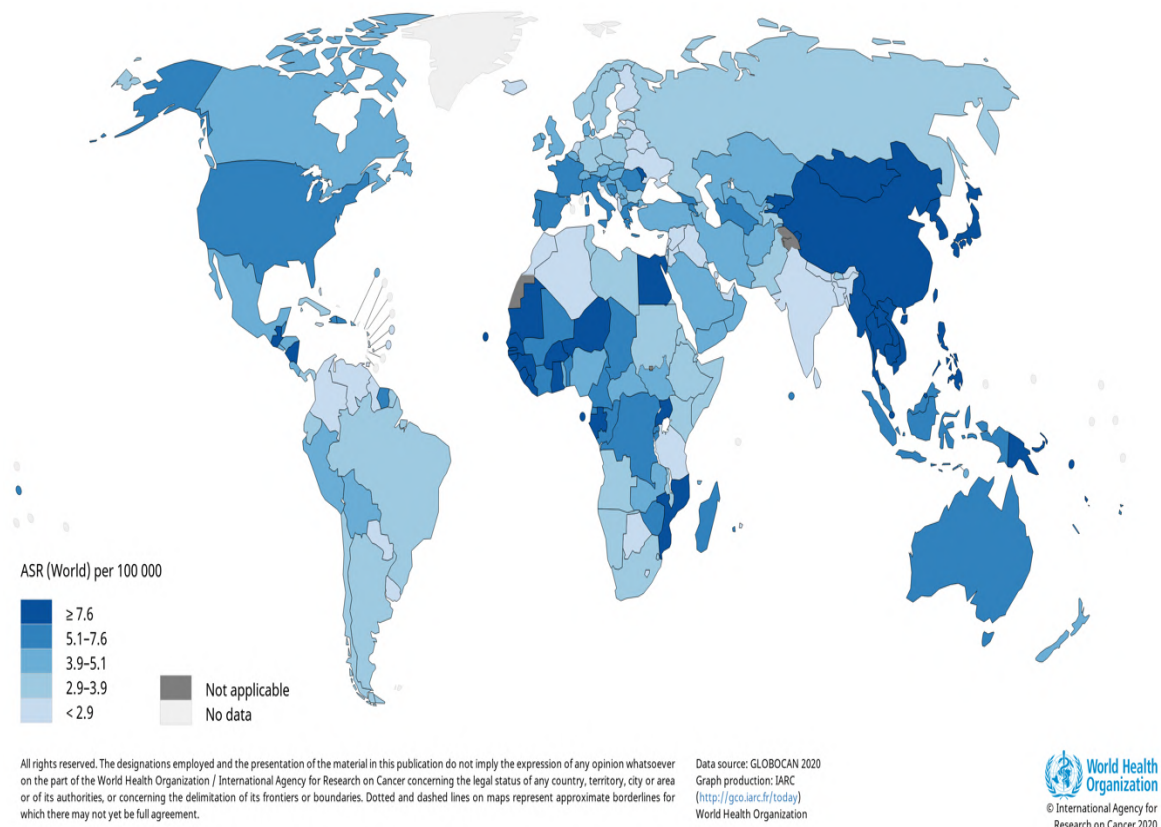


Figura 1. Incidencia global del CHC por cada 100.000 habitantes, en ambos sexos y todas las edades, en 2020⁽²⁾.

2.1.2. Sexo

En la mayor parte de regiones existe una clara dualidad en la incidencia de CHC, observándose que en los varones aparece una incidencia de dos a cuatro veces mayor que en las mujeres⁽²⁾.

Una justificación es la mayor prevalencia en hombres, de factores de riesgo como las hepatitis virales, el consumo de alcohol, el tabaco y una mayor cantidad de reservas de hierro⁽⁸⁾. Sin embargo, aunque se controlen estos factores de riesgo, siguen apareciendo diferencias significativas en ambos sexos, ya que las hepatitis virales siguen un curso diferente según el sexo; los hombres portadores inactivos del VHB o con un HBeAg negativo tienen mayor riesgo de reactivación del virus⁽¹⁰⁾; por otro lado, en la infección crónica por VHC, los hombres responden peor a la terapia con interferón, además de desarrollar una progresión más rápida a fibrosis avanzada⁽¹¹⁾.

Además, estos datos apoyan la propuesta de que los niveles de andrógenos favorecen el desarrollo de CHC en hombres⁽¹²⁾.

2.1.3. Edad

La edad avanzada es un factor de riesgo bien conocido que influye en el desarrollo del CHC. Normalmente, en los países con una alta tasa de incidencia, los pacientes suelen ser más jóvenes en el momento del diagnóstico de CHC. Por el contrario, en los países con una incidencia menor, al momento del diagnóstico los pacientes presentan una edad más avanzada. Así pues, tanto la población como los distintos factores de riesgo que prevalecen en cada zona, se encuentran estrechamente relacionados con la edad del paciente en el momento del diagnóstico de CHC^(2,13).

2.2. Factores de riesgo

Aproximadamente, el 90% de los casos de CHC están asociados a un factor de riesgo conocido (Figura 2)⁽¹⁴⁾. En los países en vías de desarrollo, donde la incidencia de CHC es máxima, los principales factores de riesgo son la infección crónica por VHB junto a la exposición dietética a la aflatoxina B1; estos factores suelen presentarse conjuntamente, potenciando sus efectos hepatocarcinógenos simultáneamente. Mientras que, en los países desarrollados con una menor incidencia de CHC, la infección por VHC es el factor más importante. También en los países desarrollados, el síndrome metabólico está adquiriendo cada vez mayor importancia en el desarrollo de CHC. El consumo abusivo de alcohol sigue desempeñando un papel importante como causa de CHC. La hemocromatosis, tanto hereditaria como adquirida, es una causa menos frecuente pero importante de CHC⁽¹⁵⁾.

Así pues, la principal causa involucrada en el desarrollo del CHC es la cirrosis hepática. En pacientes diagnosticados de CHC la prevalencia de cirrosis es del 85%-90%⁽¹⁶⁾, siendo las causas más frecuentes de cirrosis la infección por VHB y VHC⁽³⁾. Por tanto, cualquier patología o factor que pueda generar cirrosis hepática debe ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de CHC.

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

Figura 2. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo de cáncer primario de hígado en el mundo⁽¹⁶⁾.

2.2.1. Virus de la hepatitis B

El VHB es la principal causa de CHC en todo el mundo, se estima que 240 millones de personas padecen esta infección de forma crónica⁽¹⁷⁾. Entre los pacientes con hepatitis B crónica existe un aumento de 5 a 100 veces del riesgo de CHC⁽⁸⁾, pudiéndose desarrollar incluso en ausencia de cirrosis. Sin embargo, del 70% al 90% de los pacientes con VHB que desarrollan CHC tendrán una cirrosis de base⁽¹⁸⁾. En la infección crónica por VHB, la

evolución de la enfermedad y el riesgo de CHC se ve influenciado por diversos factores relacionados con el huésped, el entorno y factores propios del virus. La edad avanzada, sexo masculino, etnia, antecedentes personales y familiares, y presencia o no de cirrosis son algunos de los factores relacionados con el huésped, mientras que los asociados al medio externo o al estilo de vida son el consumo de alcohol, tabaquismo, alta exposición a aflatoxinas en la dieta y trastornos metabólicos. Por otro lado, los factores virales como el estado serológico, la carga viral, el genotipo, las distintas variantes del VHB, el tiempo de infección, y la coinfección con otros virus pueden aumentar el riesgo de desarrollo de CHC en la infección crónica por VHB⁽⁴⁾.

La distribución geográfica del CHC y el VHB es paralela, en las zonas de mayor prevalencia de VHB es donde se produce la mayor incidencia y mortalidad por CHC. Hasta en el 85% de casos de CHC que se producen en zonas de Asia y África Subsahariana, se encuentra implicada la infección crónica por VHB⁽¹⁵⁾, con la excepción de Japón, donde el principal factor de riesgo es la infección crónica por VHC⁽⁸⁾.

En zonas de alta incidencia de VHB como Asia, lo más frecuente es que la infección ocurra durante el parto (transmisión vertical). Por otro lado, en África es más común la transmisión en la infancia. Todo esto, explica la temprana edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de CHC, en estas zonas donde la infección por VHB es endémica^(4,8). Los niños infectados tienen una probabilidad del 80%-90% de desarrollar una hepatitis crónica y convertirse en portadores crónicos, existiendo en estos casos un mayor riesgo de desarrollar CHC⁽¹⁵⁾.

En zonas de baja prevalencia de VHB, la forma más frecuente de infección es por vía sexual o parenteral (transmisión horizontal) en la edad adulta, y más del 90% de las infecciones agudas se resuelven espontáneamente⁽¹⁹⁾.

También las variaciones en el genotipo del VHB podrían influir en la heterogeneidad de la distribución del CHC. El genotipo C del VHB se encuentra de forma más común en los países asiáticos, y se asocia con la presencia persistente del HBeAg en el suero, una disminución de la tasa de eliminación del HBeAg, aumento de las tasas de la reversión de

seropositividad del HBeAg y un mayor riesgo de CHC, independientemente del nivel de carga de ADN (ácido desoxirribonucleico) viral⁽²⁰⁾.

Se ha demostrado que pacientes con altos niveles de replicación viral, determinados por pruebas séricas de HBeAg y niveles de ADN del VHB, tienen un riesgo aumentado de CHC⁽⁸⁾. Pero los niveles de replicación viral pueden verse afectados por los tratamientos antivirales, los pacientes tratados con lamivudina tienen menores tasas de progresión de cirrosis, menores puntuaciones de Child-Pugh y menor riesgo de desarrollo de CHC^(8,21).

Una de las medidas más eficaces para evitar el CHC es la prevención de la infección por el VHB. La introducción gradual de la vacunación contra el VHB comenzó en 1984, y en 2006 la vacunación universal contra el VHB se había implementado en 164 de los 190 estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos programas de vacunación han provocado una importante disminución de la incidencia de infección por VHB y por tanto, una disminución trascendente de la incidencia global del CHC⁽²⁰⁾.

2.2.2. Virus de la hepatitis C

Aproximadamente entre 130 y 170 millones de personas en el mundo padecen una infección crónica por VHC⁽¹⁸⁾. La infección crónica de VHC es causa de hasta un 25% de los casos de CHC, y es el principal factor etiológico en los países occidentales y Japón⁽⁴⁾. El riesgo de CHC es entre 15 a 20 veces mayor en pacientes con infección crónica de VHC que en pacientes no infectados⁽⁸⁾. Asimismo, el VHC aumenta el riesgo de CHC al producir una importante inflamación hepática, con la consecuente fibrosis, además de promover la transformación maligna de los hepatocitos afectados. Los pacientes con cirrosis establecida presentan una tasa de desarrollo de CHC del 1% al 4%, llegando incluso al 8% en Japón⁽¹⁹⁾.

Otros factores que aumentan el riesgo de CHC en pacientes infectados son el sexo masculino, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VHB, el genotipo 1b del VHC, edad avanzada, síndrome metabólico, y el consumo abusivo de alcohol⁽¹⁹⁾.

A diferencia del VHB, la transmisión vertical del VHC es infrecuente. El VHC se suele propagar a través del contacto directo con la sangre de alguna persona infectada, como con el uso de drogas por vía parenteral o mantener relaciones sexuales de riesgo⁽²²⁾.

El VHC presenta tres diferencias relevantes en la hepatocarcinogénesis con respecto al VHB. En primer lugar el VHC tiene una mayor propensión a producir infección crónica, 60%-80% de los casos frente al 10% de casos en el VHB. Otra diferencia clave es la mayor tasa de desarrollo de cirrosis que presenta el VHC en comparación con el VHB: el 5%-10% de los pacientes infectados por VHC desarrollan cirrosis hepática a los 10 años de infección, una tasa aproximadamente de 10 a 20 veces mayor que la del VHB. En tercer lugar, como el VHC es un virus ARN (ácido ribonucleico), sin una forma intermedia de ADN, no puede integrarse en el genoma del huésped⁽²³⁾.

Por desgracia, todavía no se dispone de ninguna vacuna contra el VHC, debido a las dificultades relacionadas con la alta tasa de mutación del ARN durante su replicación. Por ello, es fundamental para la prevención de la transmisión del VHC mantener adecuadas medidas de protección, tanto en el entorno sanitario como en otras prácticas de alto riesgo. En el ámbito sanitario, deben realizarse medidas de control de la infección, como la detección de hepatitis en posibles donantes y receptores de sangre antes de llevar a cabo cualquier transfusión; la instauración del uso de agujas desechables y la esterilización exhaustiva del instrumental quirúrgico. En los países en vías de desarrollo, donde las actuaciones médicas inseguras son más frecuentes y los recursos para el manejo de las hepatitis víricas y el CHC son escasos, estas prácticas deben ser el principal objetivo en la prevención del CHC. También es de gran importancia evitar los factores de riesgo modificables, como el consumo excesivo de alcohol, la diabetes mellitus, la obesidad y el tabaquismo⁽²⁰⁾.

2.2.3. Abuso de alcohol

El consumo crónico de alcohol puede provocar lesiones hepáticas, cirrosis y por consiguiente CHC. Un consumo de más de 80g/día de alcohol durante 10 años, quintuplica el riesgo de desarrollar CHC. La incidencia anual de CHC en la cirrosis hepática alcohólica compensada es del 2%-2,5% aproximadamente⁽⁴⁾.

Sin embargo, aunque el consumo excesivo de alcohol aumente el riesgo de CHC a través del desarrollo de cirrosis hepática, no existen pruebas definitivas que demuestren el potencial hepatocarcinógeno del alcohol⁽¹⁹⁾. Pero existe evidencia de un efecto sinérgico en el desarrollo de cirrosis entre la ingesta excesiva de alcohol y la infección por VHC, y en menor medida con la infección por VHB⁽⁸⁾.

Un meta-análisis de 20 estudios publicados entre 1995 y 2004 con más de 15.000 pacientes con infección crónica por VHC, demostró que el riesgo relativo de desarrollo de cirrosis hepática relacionado con el consumo excesivo de alcohol era 2,33 veces mayor que el relacionado con la ausencia de consumo de alcohol o un consumo de baja cantidad⁽⁸⁾. *Donato et al.*⁽²⁴⁾ informaron que entre las personas bebedoras de alcohol, el riesgo de CHC

aumentaba de forma lineal al consumir una cantidad diaria superior a 60g. Además, la coexistencia de una infección por VHC aumentaba este riesgo de CHC 2 veces más que en las personas que tan solo consumían alcohol (Figura 3). Un estudio realizado sobre pacientes con cirrosis por VHB demostró que el riesgo de CHC

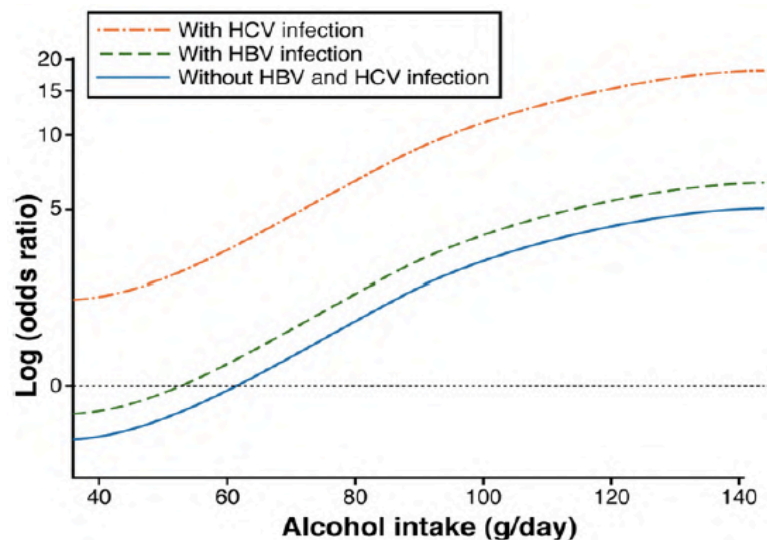


Figura 3. Odds ratios de CHC, según la ingesta de alcohol y la presencia de infección por VHB o VHC⁽⁸⁾.

aumentó 3 veces más en pacientes con un consumo abusivo de alcohol⁽⁸⁾.

2.2.4. Exposición a aflatoxina

Las aflatoxinas son metabolitos naturales derivados de la difuranocumarina, producidos por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*⁽¹⁵⁾. Estas micotoxinas tienen fuertes efectos hepatocarcinógenos y se encuentran en muchos cultivos, incluidos los principales cereales como el maíz, los frutos secos y las legumbres. Estas micotoxinas se encuentran en cuatro formas principales: aflatoxina B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) y G2 (AFG2). La AFB1 es la toxina más frecuente y también la más tóxica. Las cuatro formas

de aflatoxinas son producidas por el *Aspergillus parasiticus*, mientras que el *Aspergillus favus*, tan solo produce la AFB1 y la AFB2. La contaminación de los productos puede producirse tanto antes como después de la cosecha⁽²⁵⁾.

Las aflatoxinas son los factores de riesgo no infecciosos más comunes para el desarrollo de CHC. Se estima que entre 4.500 y 5.500 millones de personas en todo el mundo corren el riesgo de exposición a estas toxinas. Las regiones geográficas con mayor contaminación de estas micotoxinas son el África subsahariana, Asia oriental y algunas zonas de Sudamérica⁽¹⁵⁾.

En las zonas geográficas expuestas, la exposición a las toxinas se desarrolla de forma continua; comienza en el útero como consecuencia de la transmisión transplacentaria de las mismas, continúa en el periodo postnatal mediante la lactancia materna y se perpetúa a través de los alimentos contaminados que se consumen a lo largo de la vida⁽¹⁵⁾.

La exposición crónica a las aflatoxinas es un factor de riesgo independiente para el CHC, que junto a la infección crónica por el VHB producen un efecto sinérgico, aumentando drásticamente el riesgo de CHC, hasta 60 veces más. Un análisis de los datos mundiales estimó que la exposición a las aflatoxinas puede estar asociada entre el 4,6% y el 28,2% de todos los casos de CHC⁽⁴⁾.

Aunque la molécula principal de la aflatoxina es inocua, los miembros del citocromo p450 la convierten en intermediarios electrófilos, los cuales son mutagénicos y cancerígenos⁽¹⁵⁾. AFB1 es la toxina más hepatocarcinógena. Es metabolizada en el hígado por las enzimas p450, dando lugar a AFB1-8,9-exo-epóxido, que es potencialmente reactivo y forma derivados del ADN, ARN y proteínas, pudiendo ocasionar mutaciones en el codón 249 del gen supresor de tumores TP53. La mutación R249S aparece en el 50%-90% de las mutaciones del gen TP53 encontradas en las regiones con alta exposición a aflatoxinas^(15,26).

La infección crónica por VHB aumenta la probabilidad de que se produzcan estas mutaciones en el gen TP53⁽²⁶⁾.

2.2.5. Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Actualmente, la enfermedad del HGNA se ha convertido en un importante factor de riesgo en los países industrializados, convirtiéndose en la enfermedad hepática más común⁽²⁶⁾. El HGNA es una afección del hígado caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos, definida por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos según criterios histológicos o por una fracción grasa de densidad protónica de más del 5,6%, según lo indicado por la espectroscopia de resonancia magnética protónica (H-MRS) o la resonancia magnética (RM) selectiva de grasa/agua cuantitativa. En el 40% de los individuos con HGNA, aparecen hallazgos sugestivos de esteatohepatitis no alcohólica, con inflamación portal y lobular; esta inflamación abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, pudiendo desarrollarse diferentes grados de fibrosis, cirrosis y en consecuencia CHC^(27,28).

El HGNA es la principal causa de enfermedad hepática, con una prevalencia mayor del 25% a nivel mundial. La mayor prevalencia se registra en Oriente Medio (32%), seguida de Sudamérica (31%), Asia (27%), Estados Unidos (24%), Europa (23%) y África (14%). Entre 2005 y 2010 la prevalencia aumentó de un 15% a un 25%, y la incidencia del 33% al 59% en el mismo periodo. Dado que para el diagnóstico de EHNA se necesita la realización de una biopsia hepática, no se dispone de datos suficientes de población más amplia, aun así, se estima que la prevalencia de EHNA oscila entre 1,5% y el 6,5% en la población general. La verdadera prevalencia de la fibrosis avanzada y la cirrosis relacionadas con el HGNA en la población general sigue siendo difícil de determinar⁽²⁹⁾.

Varios factores que componen el síndrome metabólico, como la obesidad abdominal o la resistencia a la insulina están presentes en la mayoría de casos con HGNA⁽¹⁹⁾. El tratamiento del HGNA se basa en la modificación del estilo de vida y en la promoción de hábitos de vida saludable. El tratamiento médico de la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y la obesidad también contribuye a una mejora del pronóstico de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

En los países occidentales, aproximadamente el 20% de los casos de CHC se diagnostican en pacientes con EHNA; aumentando más si se incluyen los CHC que se producen en el entorno de la cirrosis criptogénica, afección ligada a EHNA “quemada”

(*burned-out*). Se conoce como EHNA “quemada”, aquella que presenta una regresión de la enfermedad avanzada en pacientes expuestos a factores de riesgo metabólicos^(27,28).

Las recomendaciones actuales de cribado y seguimiento se centran principalmente en los pacientes cirróticos. Sin embargo, cada vez es más frecuente la aparición de CHC en ausencia de cirrosis y algunos casos incluso en ausencia de fibrosis profunda. Según algunas estimaciones entre el 10 y el 75% de los casos de CHC pueden producirse en pacientes no cirróticos con HGNA⁽³⁰⁾.

2.2.6. Obesidad

En 2016 la OMS estimó que cerca de 2.000 millones de adultos en todo el mundo eran obesos o tenían sobrepeso, esta cifra sigue aumentando ya que hasta 38 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. Con el aumento del sedentarismo y en muchos casos una nutrición hipercalórica, la obesidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo y es un factor de riesgo que antecede a la enfermedad del HGNA, la enfermedad hepática crónica más común en los países occidentales. El HGNA puede evolucionar hasta la EHNA, que puede conducir a fibrosis y finalmente a la cirrosis y CHC⁽³¹⁾.

En la gran mayoría de individuos obesos, esta afección se atribuye al síndrome metabólico. Junto a la extensión de la obesidad, la incidencia de CHC ha aumentado de forma paralela. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de CHC se ha triplicado durante las dos últimas décadas, coincidiendo en un momento en el que se estima que el 25% de la población americana cumple criterios diagnósticos de síndrome metabólico⁽¹⁵⁾.

2.2.7. Diabetes Mellitus

La diabetes es un importante componente del síndrome metabólico. Como se ha mencionado, tanto la resistencia a la insulina como la obesidad se diagnostican en la mayoría de pacientes que presentan un HGNA⁽³²⁾. Existe cierta incertidumbre al interpretar el efecto de la diabetes mellitus tipo II (DMTII) sobre el riesgo de CHC, puesto que la resistencia a la insulina puede ser una consecuencia de la enfermedad hepática crónica. Sin embargo,

diversas líneas de evidencia sugieren que la DMTII está asociada a un mayor riesgo de CHC^(4,32).

Existen varios estudios, tanto experimentales como epidemiológicos que sugieren que el uso de metformina disminuye el riesgo de CHC. Un meta-análisis de estudios observacionales afirma que el tipo de medicación también puede modificar el riesgo de CHC. Mientras que el uso de metformina se asocia con un menor riesgo, el uso de tiazolidinedionas no influye en el riesgo de CHC, por el contrario el uso de insulina y de sulfonilureas puede estar relacionado con un mayor riesgo. Estos datos también apoyan la teoría de que una mayor severidad y mayor duración de la diabetes puede relacionarse con un aumento del riesgo de CHC, ya que en estas situaciones se usan fármacos antidiabéticos de mayor potencia⁽³²⁾.

2.2.8. Tabaco

El consumo de tabaco se ha asociado sistemáticamente a un mayor riesgo de desarrollar CHC, al igual que en el caso de otros tipos de cáncer. Ha sido calificado como factor de riesgo de cáncer de hígado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud⁽³²⁾. Sin embargo, es difícil separar el efecto del tabaquismo de otros factores de riesgo de CHC, como las hepatitis virales y el consumo excesivo de alcohol, debido a su estrecha asociación en muchas poblaciones, favoreciendo así un efecto de confusión⁽⁴⁾.

2.2.9. Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva en la que se produce una acumulación progresiva de hierro en los órganos y sistemas del organismo, particularmente en el hígado, pudiendo llegar a causar insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes y cirrosis. El trastorno es consecuencia de mutaciones en varios genes relacionados con la absorción de hierro, siendo la más frecuente la mutación C282Y homocigótica del gen HFE, la cual se encuentra en el 70%-95% de los pacientes. Una secreción inadecuadamente baja de hepcidina es el mecanismo por el cual se produce una sobrecarga de hierro. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria, con una cirrosis ya conocida, tienen un riesgo casi 20 veces mayor de desarrollar CHC. Se estima que la incidencia anual

de CHC en la hemocromatosis hereditaria alcanza del 8% al 10% y se produce casi exclusivamente en personas con cirrosis. La detección y el tratamiento precoces de la hemocromatosis reducirán significativamente la morbilidad y la mortalidad^(15,18).

El potencial hepatotóxico y hepatocarcinogénico del exceso de hierro, se basa en su capacidad para generar intermediarios reactivos del oxígeno y estrés oxidativo que provocan necrosis y apoptosis de los hepatocitos. También, el exceso de hierro actúa indirectamente a través de la inducción de la inflamación crónica del hígado, provocando así cirrosis y por tanto aumentando el riesgo de CHC. Sin embargo, se han documentado casos de CHC en ausencia de cirrosis en pacientes con sobrecarga de niveles de hierro, lo que favorece la teoría de que el exceso de hierro hepático puede provocar la degeneración maligna de los hepatocitos. Además, existe una estrecha relación entre el aumento de las reservas de hierro y el síndrome metabólico, el HGNA y EHNA, y la infección crónica por VHC, lo que favorece los procesos de hepatocarcinogénesis^(4,15).

2.3. Patogenia

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan una inflamación hepática sostenida, dando lugar a fibrosis y una regeneración aberrante de los hepatocitos. Estas alteraciones pueden causar una cirrosis, favoreciendo así una serie de acontecimientos genéticos y epigenéticos que culminan en la formación de nódulos displásicos, considerados como lesiones preneoplásicas. El CHC también puede desarrollarse en pacientes que padecen una enfermedad hepática crónica pero que no tienen una cirrosis establecida o una inflamación marcada, por ejemplo en pacientes con infección crónica por el VHB⁽³³⁾.

La hepatocarcinogénesis es un complejo proceso de varios pasos en el que se alteran muchas cascadas de señalización, dando lugar a un perfil molecular heterogéneo. Las células del CHC acumulan alteraciones en el ADN incluyendo mutaciones y aberraciones cromosómicas. Las mutaciones en el promotor TERT son las alteraciones genéticas más frecuentes, representando aproximadamente el 60% de los casos; pueden detectarse en nódulos displásicos. El promotor TERT es un sitio de inserción frecuente para el genoma del VHB. Otros genes mutados afectan al ciclo celular (el gen supresor de tumores TP53, que representa aproximadamente el 30% de los casos), a la señalización WNT (CTNNB1 y

AXIN1, que representan aproximadamente el 30% y el 10% de los casos respectivamente), o a la remodelación de la cromatina (ARID1A y ARID2, que representan aproximadamente el 10% y el 5% de los casos respectivamente). Se han descrito amplificaciones de alto nivel en los cromosomas 6p21 (VEGFA) y 11q13 (ciclina D1, CCND1) en el 5-10% de los pacientes, las cuales podrían ser objeto de terapias moleculares, pero su prevalencia es muy baja (Figura 4)^(7,33).

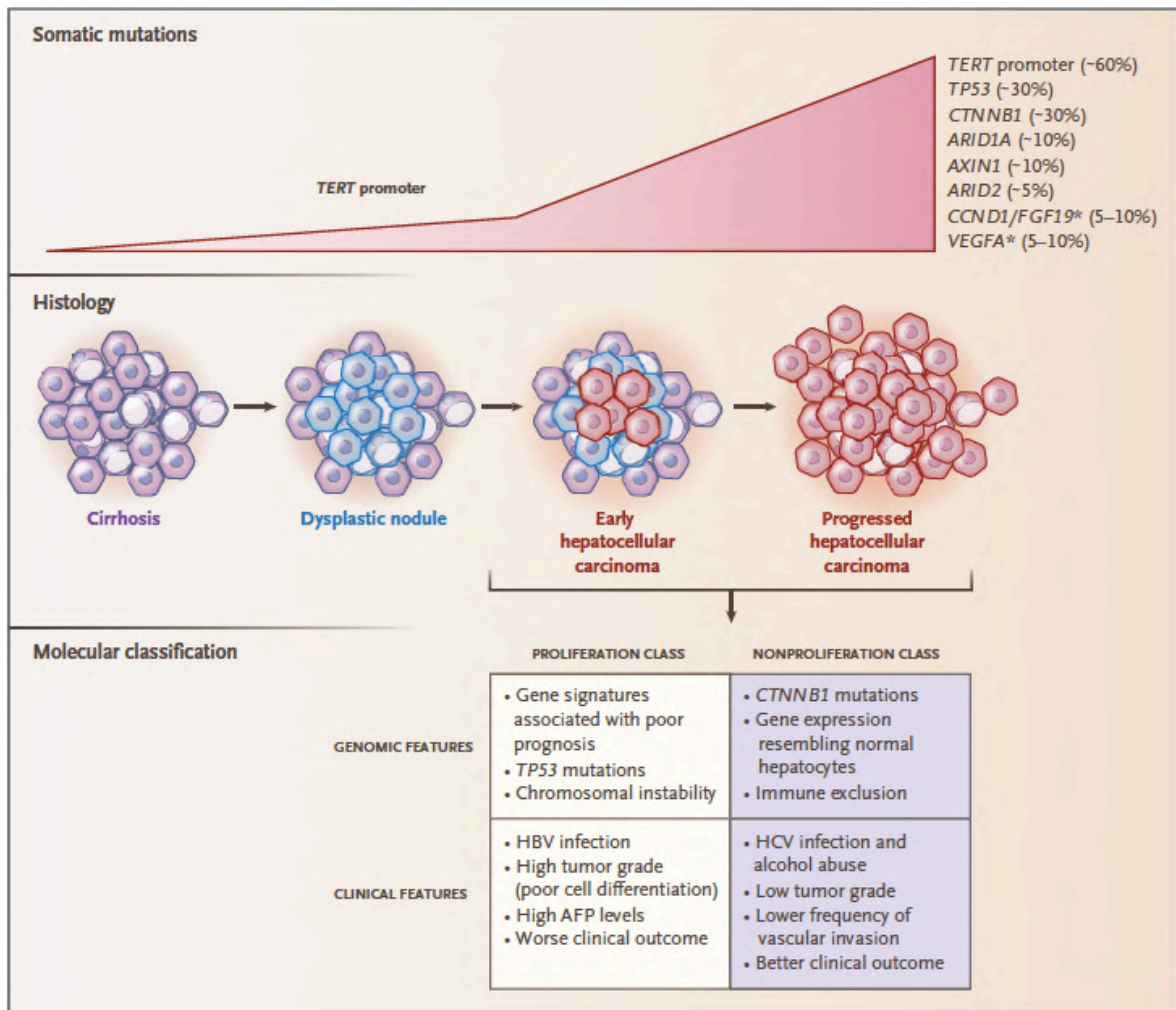


Figura 4. Principales alteraciones genéticas y clasificación molecular en el CHC⁽³³⁾.

Con respecto a las cascadas de proliferación celular, el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) y la señalización de Ras se activan en más del 50% de los CHC, mientras que la vía mTOR está alterada en el 40%-50% de los casos. Del mismo modo, la señalización del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1R) se encuentra activa en el 20% de los CHC tempranos, a la vez que la desregulación de la vía del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y de la c-MET. La vía de señalización WNT se activa

en un tercio de los CHC como resultado de mutaciones activadoras del factor de transcripción β catenina, de la sobreexpresión de los receptores WNT o de la inactivación de la E-cadherina. Además, el CHC es un cáncer altamente vascularizado, y la actividad angiogénica a través de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina-2 (ANGPT2) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) toman una gran importancia⁽⁷⁾.

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Detección precoz

El cribado en oncología se caracteriza por la realización de test diagnósticos de forma periódica, en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar una neoplasia. Con un diagnóstico temprano se consigue el objetivo de reducción de la morbimortalidad asociada y la posible aplicación de tratamientos curativos. Más del 80% de individuos que padecen CHC presentan una cirrosis hepática precedente, además el CHC es la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. La cirrosis no solo conlleva problemas a la hora de aplicar terapias dirigidas contra el cáncer, sino que también afecta a la supervivencia de los pacientes en sí misma^(14,34).

La eficacia del seguimiento de estos pacientes radica en la incidencia de CHC en la población objetivo, la disponibilidad y aceptación de pruebas diagnósticas eficaces, y la existencia de un tratamiento efectivo. Estudios de costo-efectividad, exponen que la vigilancia del CHC en todos los pacientes cirróticos está justificada, independientemente de su etiología, siempre que la función hepática y las comorbilidades presentes permitan la aplicación de tratamientos curativos o paliativos⁽³⁵⁾.

A partir de la evidencia disponible se ha instaurado un consenso generalizado en la inclusión de pacientes con cirrosis establecida (candidatos a recibir tratamiento antitumoral en caso de ser diagnosticados) en programas de vigilancia. De forma general, deben incluirse en el cribado aquellos pacientes cirróticos con clase A y B de Child-Pugh. Los pacientes con presencia de cirrosis con insuficiencia hepática avanzada, clase C de Child-Pugh, o clase B de Child-Pugh descompensada (con elevada ascitis, síndrome hepato-renal o ictericia) deben evaluarse para trasplante hepático. En estos estadios funcionales con mal pronóstico a corto

plazo, no es efectivo el empleo de terapias curativas contra el CHC en caso de que el trasplante no sea una opción. En el caso de pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante se debe mantener el seguimiento, ya que el diagnóstico de CHC puede modificar la prioridad en la lista, a menos que se sobrepasen los criterios de inclusión en lista y el CHC se considere una contraindicación para el trasplante^(14,34).

Los pacientes con infección crónica por el VHB deben permanecer en el programa de vigilancia, ya que corren el riesgo de desarrollar CHC incluso en ausencia de cirrosis. En pacientes infectados por VHC de forma crónica con puentes de fibrosis (Estadio F3 Escala Metavir), a pesar de alcanzar una respuesta virológica sostenida con el tratamiento antiviral también deben formar parte de un programa de vigilancia, pues presentan un mayor riesgo que la población general^(3,35).

Dado que diagnosticar la enfermedad en una fase temprana y asintomática constituye la única posibilidad de emplear tratamientos potencialmente curativos, se recomienda realizar una exploración de forma periódica a todos aquellos pacientes cirróticos o con riesgo elevado de CHC. Este cribado se lleva a cabo con una ecografía abdominal cada 6 meses, además también permite controlar otras afecciones como el desarrollo de hipertensión portal, incluyendo la ascitis o trombosis de la vena porta (TVP). La ecografía es una técnica no invasiva, bien aceptada por los pacientes ya que no supone ningún riesgo, con una sensibilidad entre el 60% y el 80%, y una especificidad superior al 90% para la detección precoz del CHC. Se debe tener en cuenta que la ecografía es una técnica que se ve muy influenciada por la experiencia del operador, y que en pacientes obesos o con fibrosis avanzada pierde sensibilidad. La tomografía computarizada (TC) no se aconseja como herramienta de cribado por la alta irradiación que produce y por motivos de coste-eficacia y menor disponibilidad; motivos que también afectan al uso de la resonancia magnética. Diferentes estudios de cohortes y estudios de costo-efectividad defienden que el control ecográfico de estos pacientes debe ser cada 6 meses. Resultados en series antiguas forman la base racional para implantar el periodo de 6 meses, ya que demuestran que el tiempo necesario para doblar el volumen tumoral varía entre dos y cuatro meses. Asimismo, el intervalo de 6 meses ha sido el aplicado por el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado los beneficios del cribado de CHC en pacientes con hepatopatía crónica. No

obstante, el intervalo de vigilancia ecográfica está condicionado a la tasa de crecimiento tumoral y no tanto por el grado de riesgo de desarrollo de CHC^(3,14,34,36).

Por otro lado, no se recomienda la determinación de marcadores tumorales como la alfafetoproteína (AFP), ya que se ha demostrado su baja utilidad para el diagnóstico precoz y por la falta de estudios prospectivos a gran escala⁽³⁾. Además, en muchos casos de CHC de reciente inicio las determinaciones de AFP son normales, y también los pacientes cirróticos pueden presentar elevaciones transitorias de los niveles de AFP en ausencia de CHC. Tampoco se dispone de ningún estudio que exponga que la elevación de AFP debe provocar sospecha de CHC mientras que la ecografía sea negativa. Sí que existe una relación entre los niveles de AFP y el estadio tumoral, siendo la AFP tan solo un marcador de enfermedad avanzada. Por lo tanto, se desaconseja el uso de la AFP como herramienta de cribado⁽³⁴⁾.

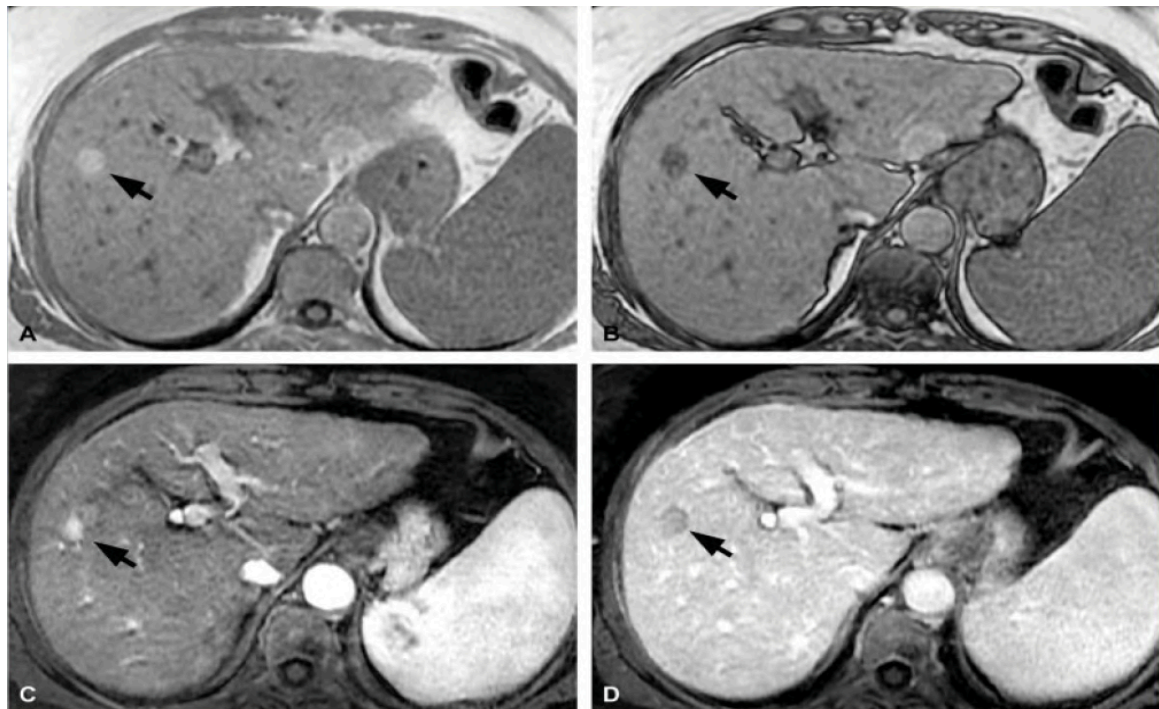
A pesar del correcto establecimiento del cribado, más de la mitad de pacientes con CHC se diagnostican fuera del programa de cribado ya que en estos casos se desconoce la hepatopatía crónica que sufre el paciente. En nuestro país, la etiología alcohólica es uno de los principales factores relacionados con este desconocimiento, sobre todo en varones. La detección de una hepatopatía en población asintomática y una mejora de la adherencia al cribado, son los pilares más importantes para mejorar la detección precoz del CHC^(3,36).

2.4.2. Diagnóstico por imagen

Las pruebas de imagen constituyen una parte fundamental del diagnóstico del CHC, contribuyendo a la tipificación del tumor hepático primario y a la estadificación. En un paciente afecto de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada, sobre todo si su diámetro excede 1 cm. Así pues, si el nódulo detectado en la ecografía supera este límite, se recomienda la realización de estudios complementarios para obtener un diagnóstico concluyente⁽³⁴⁾.

Para el diagnóstico no invasivo se utiliza la TC o la RM siguiendo los protocolos establecidos. El CHC presenta una vascularización preponderadamente arterial, así como una reducción progresiva de radicales portales a medida que avanza el proceso de hepatocarcinogénesis, a diferencia del parénquima hepático donde la vascularización es

mixta, de procedencia arterial y portal. Debido al desplazamiento vascular que se desarrolla durante la degeneración maligna de los hepatocitos, se produce el patrón vascular específico del CHC, distinguido por una elevada captación de contraste en fase arterial (*washin*), seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (*washout*) (Figura 5)^(3,33,34).



*Figura 5. Resonancia magnética en secuencia T1 de un CHC de 1,2 cm localizado en el segmento 8 hepático visto precontraste en (A), en fase opuesta (B), fase arterial (C) y fase venosa portal (D). En la imagen en secuencia T1 anterior a la administración de contraste, el nódulo presentaba hipointensidad en la fase opuesta en relación con el parénquima hepático (flecha en A y B), lo que indica la presencia de tejido graso. En la imagen en fase arterial, se observa una elevada captación de contraste dentro del nódulo (*washin*) (flecha en C). En la imagen en fase portal-venosa, el nódulo es hipointenso (*washout*) (flecha en D). Este patrón vascular es específico del carcinoma hepatocelular⁽³⁷⁾.*

Este patrón ha demostrado ser específico para el diagnóstico de CHC cuando se ha relacionado con el estudio anatomopatológico de explantes, piezas de resección quirúrgica o biopsias percutáneas⁽³⁴⁾. Dicho patrón radiológico se ha validado en nódulos mayores de 1 cm con una especificidad y un valor predictivo positivo de casi el 100%⁽³⁾. Sin embargo, en nódulos de pequeño tamaño este patrón vascular se ve afectado por una sensibilidad del 60%-70% y se ha descrito que cerca del 15% de estas lesiones de pequeño tamaño, al no haber desarrollado todavía neovascularización son hipovasculares⁽³⁴⁾.

En los últimos años, diferentes estudios y varios meta-análisis han evaluado el rendimiento diagnóstico de la TC y la RM. En la mayoría de estudios hubo una tendencia hacia una mayor sensibilidad de la RM sobre la TC, sobre todo en las lesiones de pequeño tamaño, con una sensibilidad del 48% y el 62% para la TC y la RM respectivamente, en nódulos menores de 2 cm. En nódulos mayores de 2 cm la sensibilidad aumenta hasta un 92% y un 95% para la TC y la RM respectivamente⁽¹⁴⁾.

También en la última década, los agentes de contraste específicos para hepatocitos en la RM, han ganado importancia como herramientas para la detección de CHC de pequeño tamaño y la caracterización de lesiones hepáticas focales. El ácido gadoxético (ácido gadolinio-etoxibencil-dietilentriamina-pentaacético) es un contraste combinado de RM, con un componente extracelular que permite la realización de estudios en fases dinámicas y un componente hepatobiliar que hace que los hepatocitos normofuncionantes capten el contraste en fase retardada. Este agente de contraste específico se excreta en la bilis y la orina en una razón aproximada de 1:1. La característica excreción hepatobiliar permite la obtención de imágenes en fase hepatobiliar, que son adquiridas 20 minutos después de la inyección de contraste y presenta una excelente diferenciación lesión-hígado; por lo que las imágenes obtenidas más allá de la fase dinámica portal no deben ser interpretadas como fases venosas tardías, ya que son en realidad fases transicionales con un componente mixto extracelular y hepatobiliar. La principal ventaja del uso de RM potenciada con ácido gadoxético es la mejor detección de CHC menores de 2 cm en comparación con la RM potenciada con contraste extracelular o la TC. Otra ventaja de la RM potenciada con ácido gadoxético es que facilita la detección de nódulos hepáticos limítrofes, es decir, el CHC en estadios iniciales y nódulos displásicos de alto grado, considerados precursores de CHC progresivo y nodular. Existe amplia información disponible que indica una mayor sensibilidad de la RM con ácido gadoxético, a diferencia de la TC y la RM con contraste extracelular, sin datos concluyentes sobre su especificidad. Aunque el diseño retrospectivo de estos estudios, con sus sesgos de selección correspondientes y el uso de criterios de imagen no validados para la confirmación diagnóstica del CHC, constituyen grandes limitaciones de estos estudios. Asimismo, gran parte de estos estudios se han realizado en Asia, donde el CHC se suele desarrollar en pacientes que padecen infección crónica por VHB sin una cirrosis hepática establecida, esta situación puede marcar diferencias con

respecto al rendimiento del uso del ácido gadoxético en el caso de una población formada por pacientes con una cirrosis hepática instaurada. Por el contrario, estudios prospectivos publicados hasta la actualidad muestran que la RM potenciada con ácido gadoxético no ofreció mayor sensibilidad ni mayor precisión diagnóstica que la RM con contraste extracelular. El uso de ácido gadoxético en los estudios de RM es aceptado en la reciente actualización de las guías para el manejo del CHC de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado) y de la AASLD (Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas). En ambas sociedades científicas es considerado como criterio diagnóstico por imagen de CHC un patrón vascular (Figura 6) caracterizado por una captación arterial intensa de contraste y lavado en fase portal, mientras que durante las fases transicional y hepatobiliar no se tienen en cuenta las características de la lesión, ya que son fases mixtas o exclusivamente hepatobiliares en las que la hiposeñal de la lesión es causa de la disminución o ausencia de OATP8, un transportador encargado de la captación celular de contraste, y que en la mayoría de casos se encuentra ausente en el CHC^(34,38).

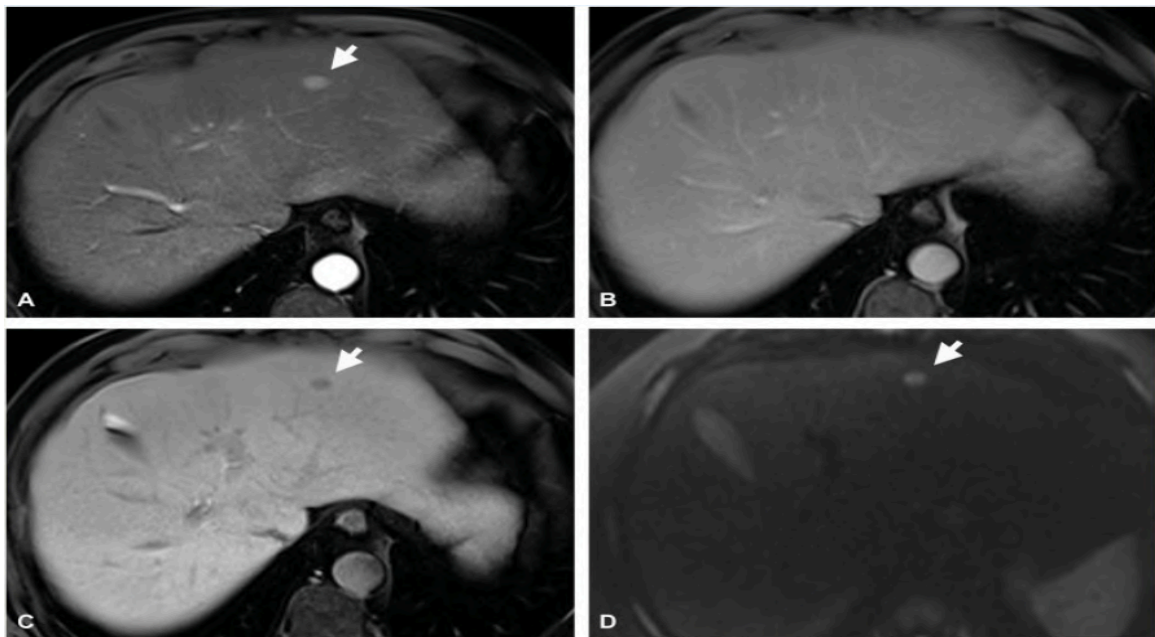


Figura 6. Resonancia magnética hepática con ácido gadoxético en un hombre cirrótico de 67 años con infección crónica por el VHC. La RM hepática en fase arterial muestra un nódulo hipervascular de 11 mm en el segmento 2 del hígado (flecha en A); no hay lavado en la fase venosa portal (B), y la lesión es hipointensa en la fase hepatobiliar (flecha en C). La imagen ponderada por difusión (flecha en D) muestra restricción de señal. La histopatología tras la biopsia ecoguiada diagnosticó un carcinoma hepatocelular bien diferenciado⁽³⁷⁾.

En base a los criterios no invasivos descritos (los cuales son solo aplicables en pacientes con cirrosis hepática establecida o bien en pacientes con infección por VHB de larga evolución) existe la posibilidad de establecer un diagnóstico concluyente de CHC de forma no invasiva, si un nódulo mayor de 1 cm desarrollado en un hígado con afectación crónica presenta el patrón radiológico característico, es decir, intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (TC o RM con contraste). En caso de un patrón vascular distinto o de que el nódulo no muestre captación de contraste, el diagnóstico definitivo de CHC debe basarse en la anatomía patológica. No obstante, si el resultado del estudio es negativo, dado que la probabilidad de obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta un 30% en nódulos menores de 2cm, no se debería descartar completamente el diagnóstico de CHC, sino que se debería valorar la repetición de otro estudio histológico o realizar seguimiento ecográfico con períodos más cortos de tiempo. Por otro lado, en el caso de nódulos menores de 1 cm en los que la probabilidad de naturaleza maligna es muy baja y presentan gran dificultad para su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho con control ecográfico cada 3-4 meses para el estudio de un posible crecimiento; si permanece estable durante 18-24 meses se aconseja continuar con el cribado habitual cada 6 meses (Figura 7). Finalmente cuando no se cumplen las características anteriores, en el caso de pacientes sin una cirrosis establecida o ausencia de hepatopatía crónica por infección del VHB, la aplicación de los criterios de imagen descritos no es válida y se necesita un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente de la lesión. La detección de otras características radiológicas como la presencia de grasa intralesional, hipodensidad/hipointensidad de señal de la lesión en fases venosas de forma aislada, o la presencia de pseudocápsula, no aumentan significativamente el rendimiento diagnóstico^(3,34).

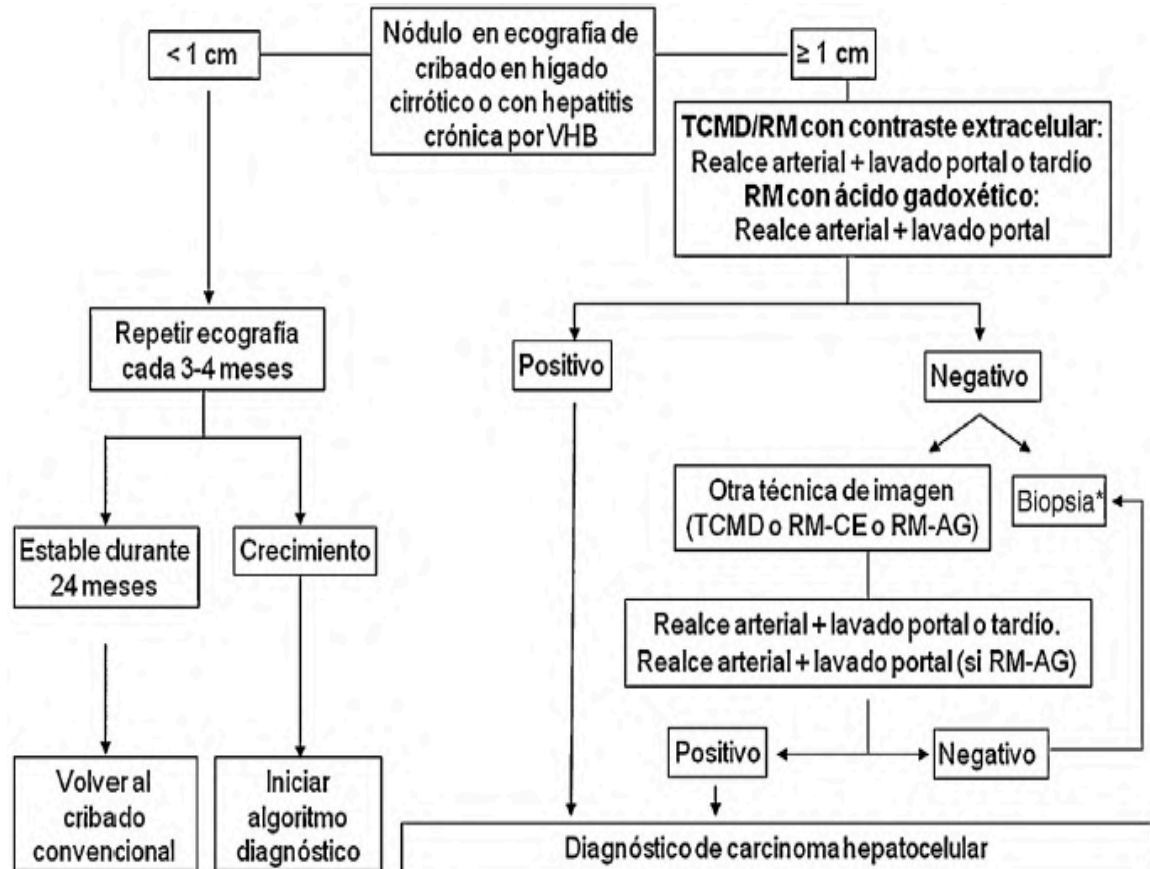


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de carcinoma hepatocelular⁽³⁵⁾.

TCMD: TC multidetector, RM-CE: RM con contraste extracelular, RM-AG: RM con ácido gadoxético.

* Considerar repetirla o seguimiento estrecho mediante pruebas de imagen.

En los casos donde se presenta un patrón vascular atípico de un nódulo en la TC o la RM, y no se encuentran hallazgos radiológicos que sugieran un proceso maligno, en la última actualización de las guías de la EASL se ha propuesto el uso de la ecografía con contraste (CEUS) como test de segunda línea. El nivel de evidencia es moderado y el grado de recomendación débil. En las anteriores guías de la EASL, el uso de la CEUS fue cuestionado debido al riesgo de realizar un diagnóstico erróneo en el caso de colangiocarcinoma intrahepático (CCI), que ocurría con una tasa del 2%-5% de todos los nódulos desarrollados en el contexto de una cirrosis. Sin embargo, el reciente progreso en los criterios ecográficos que favorecen el diagnóstico diferencial entre CHC y CCI ha permitido la incorporación de esta técnica de imagen. En la CEUS, el lavado venoso se observa tanto en el CHC como en el CCI, por lo tanto la especificidad de la RM y la TC es mayor a la de la CEUS. No obstante, el CHC suele mostrar un lavado de inicio tardío, posterior a 60 segundos tras la inyección de contraste, mientras que la mayoría de lesiones no hepatocelulares, como en un 50%-88%

de los casos de CCI, presentan un lavado precoz que tiene lugar antes de 60 segundos tras la inyección del contraste; en el caso del CHC este tipo de lavado precoz aparece tan solo en el 16% de las lesiones. En conclusión, el patrón vascular que presenta el CHC en la CEUS sería la captación arterial homogénea de la lesión y un lavado lento y moderado, más allá de los 60 segundos después de la inyección del contraste, a diferencia del CCI que mostraría captación arterial predominantemente periférica y un lavado rápido e intenso. Esta definición mejora la capacidad de la CEUS para identificar lesiones malignas como el CCI, que a menudo no son identificadas como malignas de forma definitiva por la TC o la RM siguiendo los criterios vasculares habituales. Aunque la CEUS pueda ser una herramienta de ayuda en algunos casos, actualmente no hay evidencia científica suficiente que justifique su utilización rutinaria posterior a una TC o RM no diagnósticas. Por tanto, y con el objetivo de no demorar el diagnóstico en casos de lesiones sin un patrón vascular típico, el diagnóstico definitivo debe basarse en la biopsia como indican los criterios diagnósticos ya expuestos (Figura 7)^(14,34,39).

Existe un creciente interés por determinar la viabilidad y eficacia de la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) en la detección del CHC y también en establecer qué trazador metabólico ofrece los resultados más precisos. Debido a que este método se centra principalmente en la intensidad del metabolismo, cuantificado a través del valor de captación estandarizado (SUV) y en menor medida en la morfología anatómica, suele combinarse con la TCMD para identificar de forma óptima las áreas con tasas metabólicas atípicas. Estas anomalías suelen ser específicas del tejido tumoral. Sustancias como la 18F-Fluorodesoxiglucosa (FDG) presentan un mayor nivel de captación en las células malignas, pero debido al metabolismo de la glucosa normalmente aumentado de los hepatocitos, existen algunas dificultades para establecer la PET-TC como herramienta de diagnóstico de los carcinomas hepáticos⁽⁴⁰⁾. El CHC no es un tumor muy ávido para la FDG-PET, ya que la captación se observa en menos del 40% de los casos, y la mayoría de los CHC bien diferenciados son negativos para la PET con 18F-FDG. Sin embargo, la captación en la PET con 18F-FDG parece tener un potencial valor pronóstico. Se asocia a un mal pronóstico, como el aumento de la AFP sérica y la invasión vascular. Por lo tanto, puede facilitar la selección de pacientes para resección quirúrgica o trasplante de hígado⁽¹⁴⁾. Además, se ha demostrado que la PET-TC es esencial para establecer la extensión de las metástasis

(especialmente las pulmonares y óseas) en pacientes ya diagnosticados de CHC, ofreciendo así un pronóstico fiable a largo plazo⁽⁴⁰⁾.

2.4.3. Diagnóstico anatomopatológico

El diagnóstico histológico mediante biopsia hepática está indicado si el CHC se desarrolla en pacientes no cirróticos y si los estudios de imagen no son concluyentes de CHC. Los criterios diagnósticos no invasivos para el CHC, basados en las pruebas de imagen, solo se han validado en pacientes cirróticos o con infección crónica por VHB. Probablemente, en pacientes no cirróticos el tamaño tumoral será mucho mayor en el momento del diagnóstico al no pertenecer a programas de vigilancia⁽⁴¹⁾.

La biopsia hepática se realiza de forma guiada mediante TC o ecografía con grados variables de sensibilidad (66%-93% según el tamaño del tumor, la experiencia del operador y el tamaño de la aguja) y una especificidad y valor predictivo positivo del 100%. Además, la biopsia hepática puede ser necesaria en pacientes que no son candidatos a una resección curativa para establecer un diagnóstico, con el fin de realizar una terapia sistémica o un trasplante⁽⁴¹⁾. Sin embargo, existe una tasa de falsos negativos cercana al 30%, sobre todo en nódulos de pequeño tamaño, por lo que ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la repetición de una nueva biopsia hepática. Respecto a la técnica empleada para la obtención de material para el análisis histológico, no existe ningún estudio en el que se compare de forma óptima el rendimiento de la punción-aspiración con aguja fina con la punción mediante aguja de corte, por lo que no se puede realizar una recomendación generalizada. La citología posee un elevado rendimiento diagnóstico, pero si se pretende estudiar la disposición estructural, el examen de bloque celular o “mini-biopsia” puede aportar información de mayor interés⁽³⁴⁾.

Los principales riesgos potenciales de la biopsia hepática son el sangrado y el riesgo de diseminación local (*seeding*) tras la punción. En un meta-análisis, se informó que tras la biopsia hepática existe un riesgo de diseminación tumoral del 2,7%, con un intervalo medio de tiempo entre la biopsia y la diseminación de 17 meses; aunque posiblemente este estudio padece sesgos de publicación, por lo que se estiman tasas más bajas de diseminación tumoral en centros experimentados en esta técnica. En adición, se ha descrito que esta diseminación

puede ser tratada correctamente mediante excisión o radiación sin afectar al resultado del tratamiento oncológico ni a la supervivencia. Por otro lado, un meta-análisis sobre el riesgo de hemorragia de las biopsias tumorales hepáticas concluyó que las complicaciones hemorrágicas leves oscilan entre el 3%-4%, mientras que las complicaciones hemorrágicas graves que requieren transfusiones se han documentado en el 0,5% de los casos. En conclusión, los riesgos potenciales de la biopsia hepática son infrecuentes, manejables y no afectan al curso de la enfermedad ni a la supervivencia global, por lo que no deben considerarse como una razón de abstención a la realización de biopsia hepática⁽¹⁴⁾.

2.4.4. Diagnóstico molecular

El diagnóstico diferencial histopatológico tiene en cuenta dos lesiones que permanecen próximas a lo largo del proceso de hepatocarcinogénesis, el nódulo displásico de alto grado (NDAG) y el CHC temprano. En relación a las lesiones hepáticas focales en hígados cirróticos, la evaluación del diagnóstico diferencial histológico incluye la distinción del CHC de otros tumores primarios, como el CCI, y tumores secundarios, especialmente en el caso de tumores neuroendocrinos, metástasis de carcinomas de células escamosas y metástasis de cáncer de pulmón. Para evitar posibles confusiones diagnósticas, ya que los criterios histopatológicos de malignidad de los tumores hepatocelulares (atipia celular y la invasión intersticial y vascular) pueden pasarse por alto en las muestras tomadas mediante la biopsia, el diagnóstico del CHC temprano debe complementarse con paneles de marcadores asociados a la transformación maligna de los hepatocitos. Una combinación de tres inmunomarcadores diferentes, el glypican 3 (GPC3), la proteína de *shock* térmico 70 (HSP70), y la glutamina sintetasa (GS); utilizados de forma asociada se ha demostrado que apoyan aún más el diagnóstico de un CHC altamente diferenciado en muestras resecadas quirúrgicamente, con un 72% y un 100% de sensibilidad y especificidad respectivamente, mientras que el uso de marcadores individuales por sí solos, puede ser erróneo^(14,41). Cuando la tinción es positiva para dos de estas proteínas se puede confirmar el diagnóstico de CHC; pero el panel inmunohistoquímico debería reservarse para confirmar las sospechas diagnósticas de CHC, especialmente en aquellas muestras con un material escaso o para patólogos con una experiencia escasa en el estudio de tumores hepáticos⁽³⁴⁾. La inmunorreactividad de GPC3 puede observarse en un pequeño número de células cirróticas, y las lesiones que muestran hasta un 10% de células inmunorreactivas también pueden ser

NDAG. La HSP70 puede observarse en hepatocitos apoptóticos, hepatocitos periseptales aislados y células estrelladas. La inmunoreactividad de la GS merece una atención aún mayor, ya que se observa en una serie de lesiones diferentes, entre ellas: hepatocitos normales perivenulares y periseptales, en la hiperplasia nodular focal, adenoma hepatocelular y el CHC⁽⁴¹⁾.

Actualmente, sigue siendo necesario aumentar la sensibilidad de estos paneles de marcadores mediante la definición de nuevos marcadores que se correlacionen con la transformación maligna. La tinción de la neovascularización puede aportar una gran ayuda adicional. Además algunos marcadores fenotípicos, como la citoqueratina 19 (CK19), pueden aportar un impacto pronóstico importante⁽¹⁴⁾.

2.4.5. Diagnóstico serológico

Respecto a las pruebas serológicas, se dispone en la actualidad de una gran variabilidad de marcadores tumorales. La AFP es el principal marcador serológico utilizado en el estudio del CHC, ya que es secretada por la mitad de los CHC. Una concentración plasmática de 20 ng/ml se utiliza generalmente como umbral patológico, y una concentración superior a 400 ng/ml suele considerarse un elemento fiable para el diagnóstico del CHC⁽⁴²⁾. Sin embargo, la AFP posee un bajo rendimiento diagnóstico, pues en muchos tumores iniciales sus valores son normales, y pacientes cirróticos en ausencia de CHC, pueden presentar fluctuaciones en los niveles de AFP⁽³⁴⁾. Incluso se ha informado de un aumento de las concentraciones plasmáticas de AFP en el cáncer testicular no seminomatoso y algunas enfermedades neurodegenerativas⁽⁴²⁾.

Según diversos estudios retrospectivos en los que se evaluó el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC, se ha demostrado que usando distintos puntos de corte entre 10-20 ng/ml, considerados adecuados para la realización de cribado, la sensibilidad es de 60% y la especificidad de 80%. En el caso de estudios prospectivos donde se evalúa el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas de cribado de forma específica, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad de 79%. Además no existe evidencia por parte de ningún estudio que establezca que un incremento de los niveles de AFP debe llevar a sospechar un CHC en caso de que la ecografía sea negativa.

Estudios en explantes demuestran que puede no existir CHC incluso con niveles de AFP que superen 500 ng/ml. Sin embargo, sí que existe una relación entre los niveles de AFP y el estadio tumoral, siendo la AFP un marcador de enfermedad avanzada. Se han propuesto otros marcadores serológicos como la fracción de AFP ligada a lectina, des-gamma-carboxiprotrombina (DGCP), Golgi protein-73 (GP73), glypican-3 o Dickkopf-1 (DKK1), pero siguen presentando los mismos obstáculos que la AFP, no pudiendo competir con la gran fiabilidad que presenta la ecografía⁽³⁴⁾.

2.5. Estadificación de la enfermedad y evaluación pronóstica

Una vez establecido el diagnóstico, es necesario realizar una evaluación pronóstica y un estudio de extensión de la enfermedad. Mediante la clasificación del CHC es posible informar al paciente y a sus familiares sobre la expectativa de vida o pronóstico, seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente y evaluar su respuesta. Además, constituye una gran ayuda para los investigadores favoreciendo el intercambio de datos y el diseño de ensayos clínicos con criterios equiparables^(14,34).

El pronóstico de los tumores sólidos depende básicamente del estadio tumoral. Sin embargo, en el caso de pacientes con CHC, dado que este se desarrolla en la mayoría de casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia, independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral al realizar un estudio pronóstico⁽³⁴⁾.

Los principales factores pronósticos en pacientes con CHC basados en estudios que informan sobre la historia natural de la enfermedad, están relacionados con el estadio tumoral (definido por el número y tamaño nodular, presencia de invasión vascular, diseminación extrahepática), función hepática (definida por la clasificación de Child-Pugh, bilirrubina, albúmina, hipertensión portal, ascitis) y el estado general del paciente o la presencia de sintomatología en relación con el cáncer (definido por la clasificación ECOG *Performance Status* o el índice Karnofsky). Por otro lado, no se ha encontrado relación entre el pronóstico y la etiología del CHC⁽¹⁴⁾.

Así pues, aquellos sistemas pronósticos que tan solo tienen en cuenta una única dimensión de la enfermedad (extensión tumoral, función hepática o la presencia de síntomas asociados a cáncer) son inexactos y únicamente sirven para la detección de enfermedad terminal⁽³⁴⁾.

Existen diferentes puntuaciones/clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática, como la clasificación de Child-Pugh, el sistema MELD o la clasificación ALBI⁽³⁴⁾. La clasificación de Child-Pugh originalmente fue desarrollada para establecer la supervivencia en pacientes que requerían de una intervención quirúrgica por sangrado de varices esofágicas. Según esta clasificación los hallazgos de la exploración física, encefalopatía y ascitis, se combinan con un examen de laboratorio de niveles de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina para clasificar a los pacientes en uno de los tres grados distintos que presenta esta clasificación (Tabla 1)⁽⁴³⁾.

Tabla 1. Clasificación Child-Pugh⁽⁴⁴⁾.

Criteria	1 point	2 points	3 points
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Prothrombin time (s) / INR	1-3 / <1,7	4-6 / 1,7-2,3	>6 / >2,3
Ascites	None	Controlled	Refractory
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2) or suppressed with medication	Severe (grade 3 or 4) or refractory

Grado A: puntuación total entre 5-6.

Grado B: puntuación total entre 7-9.

Grado C: puntuación total ≥ 10 .

La extirpación quirúrgica o el trasplante hepático siguen siendo el *gold standard* de un modelo curativo para pacientes afectos de CHC. En pacientes quirúrgicos se recomienda usar un sistema de estadiaje basado en el estudio patológico de la pieza extraída. Existen dos principales sistemas de clasificación histopatológicos: el AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) /UICC (*The Union International Cancer Control*) y el JIS (*Japan Integrated Staging*) score. Generalmente, se recomienda el uso del sistema de estadificación AJCC/UICC para todos los pacientes sometidos a resección o trasplante hepáticos⁽⁴³⁾. El sistema de estadiaje AJCC/UICC usa la clasificación TNM (Tumor-Nódulo-Metástasis)

(Tabla 2) para predecir la supervivencia de los pacientes una vez realizado el procedimiento quirúrgico hepático. El apartado T de la clasificación hace referencia al número de nódulos tumorales, el tamaño del tumor de mayor tamaño y la presencia de invasión vascular o a órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar. Por lo que refiere a la N, se basa en la presencia de afectación de ganglios linfáticos regionales (ganglios linfáticos hepatoduodenales y los ganglios linfáticos diafragmáticos). La clasificación M se basa en la presencia de metástasis tumorales a distancia. El sistema de clasificación TNM solo tiene en consideración las características tumorales y la extensión de la invasión, no tiene en cuenta la función hepática subyacente⁽⁴⁵⁾.

Tabla 2. Sistema de estadiaje TNM del CHC de la 8ª edición del AJCC⁽⁴⁶⁾.

	Primary tumor (T)	Regional lymph nodes (N)		Distant metastases (M)	
T1a	Solitary tumor ≤ 2 cm with/without vascular invasion	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	M0	No distant metastasis
T1b	Solitary tumor > 2 cm without vascular invasion	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Distant metastasis
T2	Solitary tumor > 2 cm with vascular invasion or multifocal tumors, none > 5 cm	N1	Regional lymph node metastasis		
T3	Multifocal tumors at least one of which is > 5 cm				
T4	Single tumor or multifocal tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum				
Stage					
Stage IA	T1a	N0	M0		
Stage IB	T1b	N0	M0		
Stage II	T2	N0	M0		
Stage IIIA	T3	N0	M0		
Stage IIIB	T4	N0	M0		
Stage IVA	Any T	N1	M0		
Stage IVB	Any T	Any N	M1		

La clasificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (Figura 8) es el único sistema que correlaciona el estadio de la enfermedad con el tratamiento más adecuado, y además ha sido validado externamente por las guías europeas y americanas⁽⁴⁷⁾.

El sistema BCLC incluye variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y la presencia de síntomas⁽³⁴⁾. Se pueden distinguir cinco estadios (0, A, B, C y D) según las variables pronósticas preestablecidas, cada uno se encuentra asociado con un tratamiento de elección⁽⁴⁷⁾.

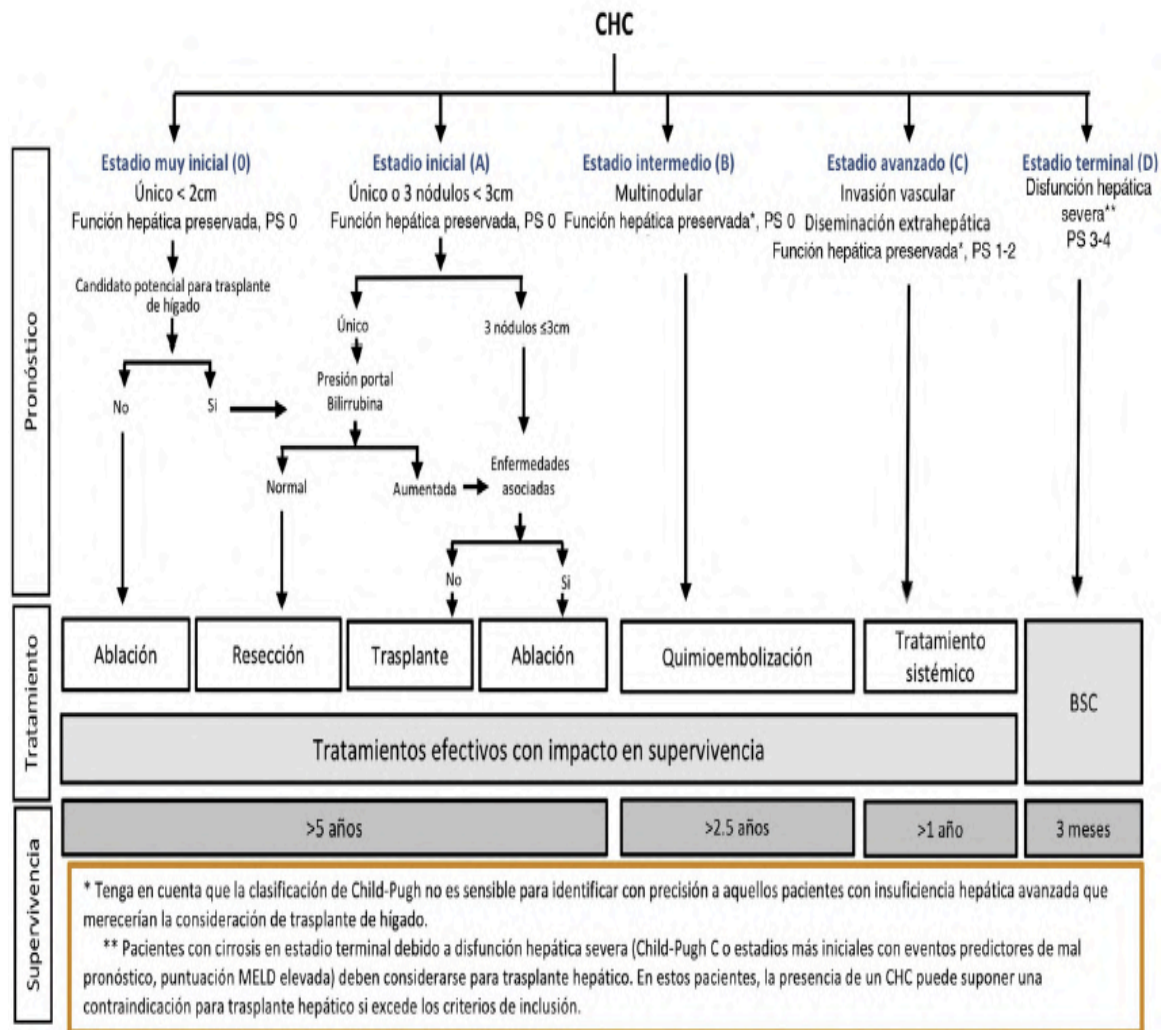


Figura 8. Sistema de estadiaje BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)⁽³⁴⁾.

PS (Performance Status): Estado funcional, BSC (Best Supportive Care): Tratamiento sintomático.

Los pacientes incluidos en el estadio muy inicial (BCLC-0) son aquellos que presentan cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), son completamente asintomáticos con un ECOG PS de 0, y presentan tumores únicos menores o iguales a 2 cm sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio muy inicial correspondería al concepto de carcinoma *in situ*, además de ser un grupo con especial buen pronóstico^(34,48). En la actualidad, cerca del 5%-10% de pacientes occidentales son diagnosticados en este estadio, mientras que en Japón esta cifra alcanza casi el 30% debido a la gran instauración de programas de vigilancia⁽¹⁴⁾. En estos casos, la ablación percutánea ofrece una alta probabilidad de curación, con supervivencias similares a las obtenidas con la resección quirúrgica, pero con menor coste y morbilidad, por ello se considera como la primera opción terapéutica, especialmente en pacientes que no tienen opciones para trasplante hepático en un futuro⁽³⁴⁾.

El estadio inicial (BCLC-A) incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un CHC solitario o un máximo de tres nódulos de hasta 3 cm de diámetro. Los pacientes de este grupo, de forma general, pueden ser tratados con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada entre el 50% y 75% a los cinco años⁽³⁴⁾.

El estadio intermedio (BCLC-B) agrupa a pacientes con tumores multinodulares sin diseminación extrahepática ni invasión portal, con función hepática preservada (Child-Pugh A y B) y sin síntomas relacionados con el cáncer. El único tratamiento que ha demostrado un beneficio en la supervivencia de estos pacientes es la quimioembolización hepática (*transarterial chemoembolization*, TACE) y por lo tanto es el tratamiento de elección para este grupo de pacientes⁽⁴⁸⁾. La supervivencia esperada en este grupo de pacientes sin tratamiento es del 49,6% (IC 95% 32%-75%) al año⁽³⁴⁾.

Los pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extra-hepática o sintomatología (ECOG *PS* de 1-2) se incluyen en el estadio avanzado (BCLC-C)⁽¹⁴⁾. Estos pacientes son candidatos a tratamiento sistémico, y sin tratamiento, la supervivencia mediana es de 4-8 meses⁽³⁴⁾. Actualmente el único tratamiento sistémico aprobado para el tratamiento del CHC avanzado es el sorafenib⁽⁴⁸⁾. En el contexto de estos pacientes con CHC avanzado en tratamiento con sorafenib se desarrolló una clasificación complementaria a la de BCLC, denominada BCLC al momento de la progresión. Esta clasificación se aplica a aquellos pacientes en tratamiento sistémico que desarrollan progresión radiológica, pero mantienen el estado general y la función hepática conservada⁽³⁴⁾.

Por último, los pacientes en estadio terminal (BCLC-D) se caracterizan por un ECOG *PS* 3-4, que refleja una gran discapacidad asociada al tumor, y/o función hepática comprometida (cirrosis Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a mal pronóstico, como ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea) y no son candidatos a trasplante hepático. En estos pacientes la mediana de supervivencia es menor de 3 meses y únicamente está indicado el tratamiento sintomático^(14,34).

2.6. Tratamiento del carcinoma hepatocelular

El tratamiento del CHC conlleva una elevada complejidad debido a que este cáncer se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica. Asimismo, la enfermedad hepática determina la necesidad de una valoración radiológica experta de los hallazgos de imagen, tanto para el diagnóstico no invasivo, como para la evaluación de la extensión o la aplicación y valoración del tratamiento loco-regional. Por un lado, el tratamiento quirúrgico debe contemplar la resección hepática (cirugía abierta o cirugía laparoscópica) y el trasplante hepático. Por lo que respecta al tratamiento sistémico, la detección y manejo de toxicidad, sobre todo la hepática, requiere un entorno sanitario que involucre los diversos especialistas que se precisan, especialmente cuando se aplican tratamientos combinados. Finalmente, cuando la hepatopatía de base se descompensa y no es posible un tratamiento específico debe existir un dispositivo asistencial para atender las necesidades de tratamiento sintomático de la descompensación hepática, con anticipación de los cuidados al final de la vida⁽³⁴⁾.

2.6.1. Resección hepática

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los CHC que se desarrollan en pacientes sin cirrosis, en los que resecciones mayores se pueden llevar a cabo sin complicaciones que puedan comprometer la vida del paciente⁽⁵⁾. En pacientes con HGNA o con VHB, el CHC puede emerger sin una cirrosis de base. Por lo que en estos pacientes la reserva funcional hepática puede ser adecuada; sin embargo, se debe tener en cuenta la existencia de comorbilidades asociadas a estas afecciones. De la misma manera ocurre con la edad avanzada, no es una contraindicación *per se*, pero debe valorarse prudentemente la presencia de comorbilidades⁽³⁴⁾.

En pacientes con cirrosis, solo en un 5%-10% de los casos se podrá llevar a cabo la resección, ya que debe excluirse la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) (gradiente de presión portal >10 mmHg) mediante la cateterización selectiva de las venas suprahepáticas o mediante elastografía y la presencia de varices gastroesofágicas⁽³⁾. La presencia de HPCS se asocia con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y un peor pronóstico a medio plazo⁽³⁴⁾.

La supervivencia a los 5 años con este tratamiento alcanza el 70%-75%, con una recidiva del 70% a los 5 años. Esta recidiva puede ser verdadera (60%-70%), debido a diseminación tumoral intrahepática que se relaciona con las características tumorales (invasión vascular microscópica, nódulos adicionales o tumores mal diferenciados), o por aparición de tumores *de novo* (30%-40%), proceso dependiente de la enfermedad hepática subyacente. Actualmente no hay ningún sistema que disminuya esta recidiva y algunos centros optan por la estrategia de incluir en la lista de trasplante a aquellos pacientes que en la pieza quirúrgica tienen factores de mal pronóstico (indicación de trasplante *ab initio*)⁽³⁾.

2.6.2. Trasplante hepático

Teóricamente, el trasplante hepático es la mejor opción de tratamiento, ya que permite tratar tanto el tumor como la cirrosis simultáneamente, pero su aplicabilidad está limitada por el riesgo de recidiva postrasplante (normalmente diseminada, con pocas alternativas terapéuticas y una elevada mortalidad) y por su potencial impacto en las listas de espera, donde un aumento excesivo de candidatos con CHC (habitualmente con función hepática preservada, y por tanto con otras opciones de tratamiento) podría limitar el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular o sin otra alternativa terapéutica^(5,34).

La selección de pacientes candidatos a recibir un trasplante hepático se basa en los criterios de Milán (un nódulo menor o igual a 5 cm de diámetro o hasta tres nódulos, ninguno mayor de 3 cm de diámetro). La presencia de invasión macrovascular o la diseminación extrahepática constituyen una contraindicación de trasplante debido al alto riesgo de recidiva tumoral. Los trasplantes hepáticos en pacientes que cumplen los criterios de Milán se asocian a una supervivencia del 60% al 80% a los 5 años y del 50% a los 10 años, con una recurrencia tumoral inferior al 15%⁽³³⁾.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que con el uso de “criterios expandidos”, algo menos restrictivos, se pueden obtener resultados similares a los obtenidos con los criterios de Milán en cuanto a supervivencia postrasplante, aunque con un incremento de la tasa de recurrencia asociado. Estos “criterios expandidos” excluyen los casos con invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática, y además de ampliar los

límites morfológicos (mayor tamaño y/o número de lesiones), muchos programas proponen el uso de los niveles de AFP y/o la respuesta a tratamiento neoadyuvante (*downstaging*) como marcadores de comportamiento biológico favorable a incluir en los criterios de selección⁽³⁴⁾.

Los marcadores serológicos como la AFP, han sido incluidos en muchos programas para determinar con mayor precisión el beneficio del receptor. La supervivencia postrasplante hepático empieza a disminuir a partir de una AFP aproximadamente de 20 ng/ml. Por lo tanto se han establecido diversos puntos de corte como criterios de exclusión de pacientes candidatos a trasplante, incluyendo niveles de 400 ng/ml hasta los 1000 ng/ml, demostrando un elevado riesgo de recurrencia que contraindica el trasplante⁽⁴⁹⁾.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante (*downstaging*) se considera otro marcador relacionado con un perfil biológico tumoral favorable⁽³⁴⁾. Dado que las terapias loco-regionales, como la quimioembolización transarterial (TACE) o la ablación por radiofrecuencia (*radiofrequency ablation*, RFA) se utilizan normalmente como complemento del trasplante hepático, los efectos de estas terapias también deben tenerse en cuenta al evaluar los resultados postrasplante, mediante los criterios ampliados⁽⁵⁰⁾.

Se define *downstaging* como la reducción del tamaño tumoral utilizando terapias loco-regionales, específicamente para cumplir los criterios de trasplante hepático. En principio, la reducción del estadio sirve como herramienta para poder seleccionar un subgrupo de pacientes con CHC que de forma inicial superan los criterios de selección, pero que probablemente evolucionarán bien tras el trasplante. Una reciente conferencia internacional de consenso apoya la reducción de estadio del CHC si con ella se consigue una supervivencia tras trasplante similar a la de los pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán desde un primer momento⁽⁵⁰⁾.

2.6.3. Tratamientos ablativos

La ablación percutánea se recomienda para CHC en estadio precoz en pacientes no candidatos a trasplante hepático o durante su espera en lista para trasplante⁽⁵¹⁾. La ablación percutánea podría ofrecer resultados similares en supervivencia a la resección quirúrgica. Estudios de coste-eficacia investigando cuál de estas dos opciones de tratamiento es más coste-eficaz concluyeron que la RFA puede ofrecer una supervivencia similar a la resección con un menor coste. En algunos casos seleccionados en los que no es factible la ablación percutánea, esta puede realizarse mediante laparoscopia guiada⁽³⁴⁾.

Actualmente, la RFA es la técnica más utilizada mientras que la inyección de alcohol (*percutaneous ethanol injection*, PEI) ha quedado reservada para indicaciones muy especiales según localización o para completar la ablación cuando existe mínima actividad residual⁽³⁴⁾. En el CHC la cápsula hace “efecto horno”, lo que consigue aumentar el calor mejorando así el efecto terapéutico. Por ello la RFA ha demostrado mayor capacidad ablativa y ventajas en supervivencia respecto a la PEI, sobre todo en tumores mayores de 2 cm. Pero algunas limitaciones de la radiofrecuencia son que la temperatura alcanzada en la lesión decrece a medida que aumenta la distancia desde el electrodo, además en lesiones próximas a estructuras vasculares el flujo sanguíneo intrahepático provoca un efecto disipador del calor que disminuye el efecto terapéutico y por lo tanto aumenta la probabilidad de tratamiento incompleto y recidivas locales. El efecto disipador de calor ocurre principalmente en vasos mayores de 3 mm, ya que los vasos de menos de 2 mm suelen trombosarse al aplicar el tratamiento y dejan de interferir en la transmisión del calor⁽⁵¹⁾. Asimismo, la RFA presenta mayor frecuencia y severidad de efectos adversos y una menor aplicabilidad, ya que en tumores subcapsulares adyacentes a la vesícula biliar, hilio hepático o corazón su uso está limitado por riesgo de complicaciones⁽³⁴⁾.

Por otro lado, la ablación por microondas (MWA) ha demostrado una gran capacidad ablativa consiguiendo una mayor temperatura en la lesión y un mayor volumen de ablación en menor tiempo. Además el calor terapéutico se ve menos afectado por el efecto disipador de los vasos intrahepáticos, por lo que puede ser más efectivo en lesiones cercanas a venas suprahepáticas y a la vena cava inferior. Recientemente se han publicado artículos que comparan la ablación mediante microondas con la radiofrecuencia, obteniendo resultados

similares en términos de supervivencia y complicaciones⁽⁵¹⁾. Otras técnicas de ablación como el láser, la crioblación, *HIFU* (*High-Intensity Focused Ultrasound*) o la electroporación irreversible no han demostrado mayor superioridad que la RFA y presentan un mayor coste y complejidad técnica⁽³⁴⁾.

Los sistemas de navegación electromagnéticos guiados por TC y la fusión de imágenes se encuentran disponibles actualmente mejorando la precisión de la ablación percutánea (Figuras 9 y 10). Estos sistemas facilitan la realización de punciones más precisas y seguras, reducen el factor operador dependiente y permiten alcanzar localizaciones de difícil acceso. Por otro lado, identifican el nódulo problema independientemente de que este sea o no visible en la ecografía⁽³⁴⁾.

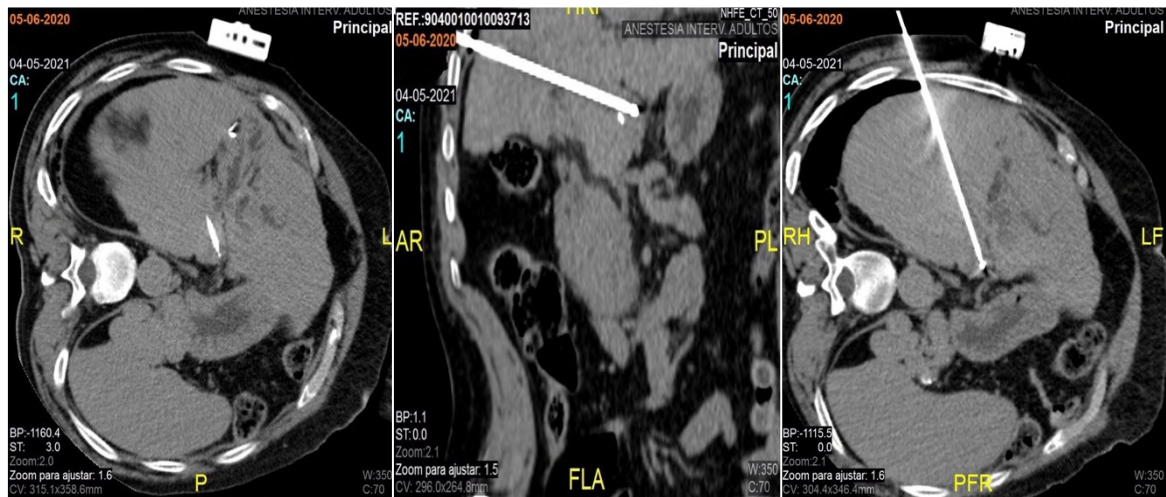


Figura 9. Imágenes de ablación percutánea (microondas) guiada por TC empleando sistema de navegación electromagnético (IMACTIS CT-NavigationTM System). Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

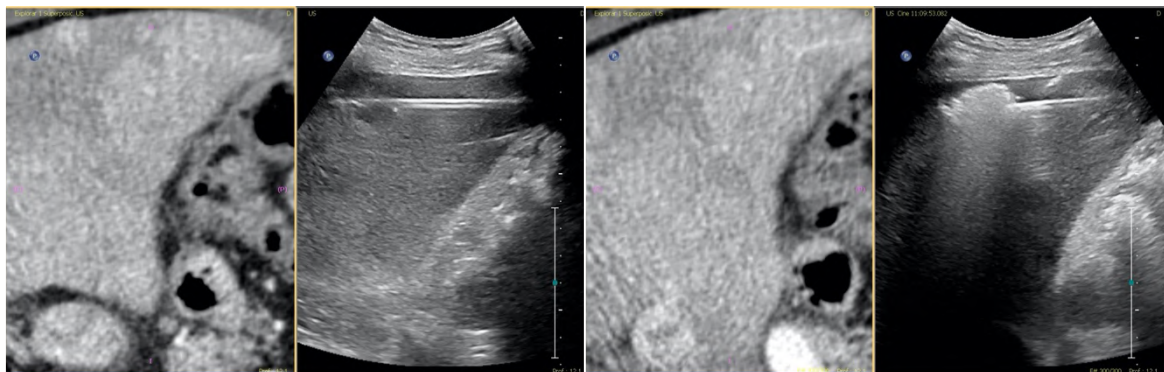


Figura 10. Imágenes de ablación percutánea (microondas) de CHC guiada por ecografía empleando sistema de fusión con TC para localizar el nódulo. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

2.6.4. Tratamientos intra-arteriales

El CHC es una neoplasia cuya progresión se encuentra íntimamente relacionada con su actividad neoangiogénica. En los estadios iniciales el tumor suele ser hipovascular y su flujo sanguíneo depende principalmente de la vena porta. Pero a medida que el tumor progresa a estadios más avanzados, su flujo sanguíneo pasa a depender de la arteria hepática. Este perfil vascular es la base racional para la aplicación de la obstrucción arterial y/o administración de fármacos intra-arteriales como terapia efectiva en CHC irresecables. Los tratamientos intra-arteriales son medidas indicadas en el CHC no tributario de terapias radicales. Entre los tratamientos intra-arteriales encontramos la embolización transarterial (TAE), la quimioembolización transarterial y la radioterapia intra-arterial⁽⁵²⁾.

Mediante la TAE, también conocida como “embolización blanda”, se intenta conseguir la isquemia del tumor usando distintos agentes embolizantes sin inyectar fármacos. Por su parte, la TACE combina el efecto isquémico con concentraciones de fármacos quimioterápicos elevadas prolongadamente en el tumor. Para ello es necesario un agente vehiculante del fármaco. Dentro del término TACE se incluyen dos técnicas: TACE convencional (TACEc) y TACE con partículas (DEB-TACE). Es importante cateterizar superselectivamente mediante microcatéter las arterias del tumor, y en la medida de lo posible, realizar una angiografía rotacional (*cone-beam CT*) para identificar con mayor precisión las arterias tumorales que lo irrigan⁽⁵¹⁾.

La TACE es el tratamiento de elección en pacientes con un CHC intermedio (estadio BCLC-B). La técnica consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática y supraselectiva de las arterias nutricias tumorales, y en la posterior inyección de un agente quimioterápico juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante sistemas embolizantes. La TACE se encuentra indicada en pacientes con una hepatopatía compensada con tumores multifocales sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Está contraindicada si existe una descompensación de la cirrosis y/o afectación multicéntrica que afecte a ambos lóbulos hepáticos impidiendo una intervención selectiva, ausencia de flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilio-entérica o *stent* biliar y un aclaramiento de creatinina <30 ml/min. En estos casos existe un riesgo elevado de descompensación de la hepatopatía, por lo que el beneficio en supervivencia se considera

marginal aunque pueda conseguirse una respuesta tumoral objetiva. El efecto adverso más frecuente causado por la TACE es el síndrome post-embolización, mientras que el fallo hepático, la formación de abscesos hepáticos, colecistitis isquémica o incluso la muerte afectan a menos del 1% de los pacientes tratados⁽³⁴⁾.

En la TACEc (Figura 11), habitualmente los agentes quimioterápicos se administran emulsionados en lipiodol, un contraste yodado liposoluble que queda retenido a nivel de las células tumorales. La emulsión del agente quimioterápico en lipiodol tiene como objetivo aumentar selectivamente la fijación del mismo en el tumor. Una vez administrado el quimioterápico se realizará la oclusión de la arteria tumoral aferente bajo control fluoroscópico, con partículas fabricadas con distintos materiales (alcohol polivinílico, poliacrilamida o esponja de gelatina). La embolización del vaso tumoral tras la infusión del fármaco consigue aumentar el tiempo de permanencia de los agentes citotóxicos al disminuir la velocidad de salida de la circulación hepática. Además, la isquemia provoca la muerte celular directa y potencia la captación del fármaco dentro de las células al impedir la función de las bombas de membrana celular metabólicamente activas, que actúan para eliminar las sustancias químicas citotóxicas del citoplasma^(51,52).

En los últimos años se ha evaluado la seguridad y eficacia del uso de microesferas sintéticas cargadas con adriamicina o doxorubicina, técnica conocida como DEB-TACE⁽³⁴⁾. La DEB-TACE se instauró con el objetivo de mejorar los resultados generales del TACEc y disminuir los efectos secundarios del procedimiento. Se basa en el uso de microesferas que son capaces de provocar una oclusión vascular y liberar lentamente el fármaco citotóxico dentro de la lesión. Esta farmacocinética predecible del agente anticanceroso permite un control estricto de la dosis administrada, aumentando la exposición del CHC al fármaco antineoplásico y disminuyendo la toxicidad asociada debido a la reducción del paso a la circulación sistémica del fármaco. Además, el uso de partículas permite una embolización distal más profunda de los vasos pequeños, asegurando una oclusión permanente altamente selectiva de las arterias que alimentan el tumor⁽⁵³⁾. También es posible elegir el calibre de las microesferas en función del vaso a embolizar. La respuesta al tratamiento evaluada mediante la magnitud de necrosis tumoral producida y la supervivencia de los pacientes

tratados no se incrementa con el uso de la DEB-TACE, pero se disminuye la toxicidad sistémica y se mejora la tolerancia al procedimiento⁽³⁴⁾.

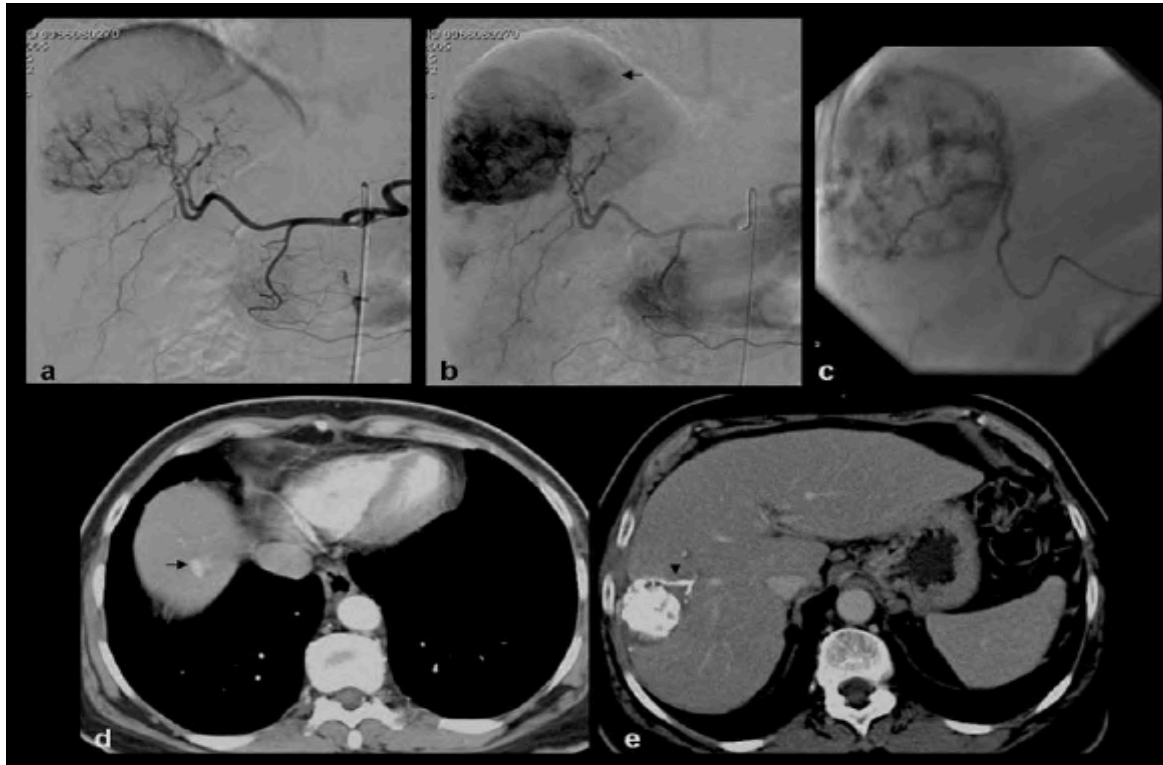


Figura 11. Mujer de 74 años con cirrosis hepática por VHC y CHC binodular. Tratamiento mediante quimioembolización con doxorrubicina-lipiodol y espongotan. a, b) Arteriografía de tronco celiaco muestra una gran lesión hipervascular correspondiente al CHC principal en el lóbulo hepático derecho. Existe un segundo nódulo hipervascular correspondiente a CHC adicional en la cúpula hepática (flecha). c) Angiografía superselectiva con microcatéter, previa a quimioembolización. d, e) La TC postratamiento muestra acúmulo de lipiodol en ambas lesiones tratadas con quimioembolización con opacificación de radicales porta adyacentes a la lesión (punta de flecha)⁽⁵²⁾.

La TACE se puede volver a aplicar en intervalos regulares o en función de la respuesta tumoral, pero se debe interrumpir en caso de progresión intratable. Esta situación se define como aquella progresión tumoral asociada a algún perfil que determine una contraindicación para la aplicación del tratamiento como pudiera ser una descompensación hepática, invasión vascular, o diseminación extrahepática. Por otro lado, aplicar sesiones repetidas de TACE puede impactar de forma significativa en la reserva funcional hepática, restando oportunidad a los pacientes a acceder a los diferentes escalones terapéuticos posibles dentro del tratamiento sistémico actual. Es por ello que la decisión de repetir la TACE se debería de realizar siguiendo el concepto de progresión intratable, evaluando la situación en comités multidisciplinares⁽³⁴⁾.

Una limitación importante de estas técnicas de embolización arterial es la alta tasa de recurrencia a la que se asocian, hasta un 65% a los 3 años, que se explica por el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular, el cual favorece la neoangiogénesis tras la TACE. Estos hechos han dado lugar a una nueva línea de investigación sobre el efecto que pueden ocasionar los fármacos antiangiogénicos sistémicos combinados con las terapias loco-regionales. Sin embargo, se ha publicado (SPACE trial⁽⁵⁴⁾) que la combinación de un fármaco antiangiogénico (sorafenib) con DEB-TACE no mejora el tiempo de progresión de la enfermedad ni la supervivencia con respecto a DEB-TACE en monoterapia⁽⁵¹⁾.

Como alternativa a la quimioembolización o al uso de agentes sistémicos antiangiogénicos como sorafenib o brivanib se ha planteado la embolización mediante microesferas de resina o de vidrio cargadas con isótopos radioactivos o radioembolización transarterial (*transarterial radioembolization*, TARE, también conocida como *Selective Internal Radiation Therapy*, SIRT) mediante esferas de Itrio-90 (Y90)⁽³⁾.

Esta técnica proporciona principalmente su efecto terapéutico a través de la radiación en lugar de la embolización. Las microesferas cargadas de Itrio-90 se inyectan en una rama de la arteria hepática que alimenta las células tumorales; el Y90 sufre una desintegración beta e irradia específicamente la zona tumoral desde las arteriolas intratumorales y peritumorales, dañando en última instancia los mecanismos de reparación y facilitando la muerte celular⁽⁵⁵⁾. La radiación beta tiene un radio de acción de 2,5 mm, con lo que se consigue la preservación del parénquima hepático no tumoral circundante y no obliga al aislamiento del paciente. La vida media del Y90 es de 62 horas y se transforma a un isótopo inactivo (Zirconio⁹⁰). La aplicación de la TARE evita los efectos adversos sistémicos de la radioterapia externa, que incluyen fundamentalmente, la hepatitis actínica⁽⁵²⁾.

A diferencia de la TACE, la TARE no produce isquemia, es por ello que está indicada particularmente en casos de invasión portal (BCLC-C), ya que el territorio al que debería llegar la sangre portal no se devasculariza, pues no se cierra su aporte arterial. Un efecto característico de la TARE consiste en la activación de mecanismos de hipertrofia/hiperplasia del lóbulo contralateral, lo que permite tratar el tumor a la vez que se “infraestadifica”, posibilitando así la inclusión del paciente como candidato a cirugía⁽⁵¹⁾.

La TARE ha sido evaluada en múltiples estudios en pacientes con BCLC-A para hacer un puente hacia el trasplante, en pacientes con BCLC-B para compararlo con TACE, y en pacientes con BCLC-C para compararlo con sorafenib. Los datos actuales muestran un buen perfil de seguridad y control local del tumor, pero no muestran un beneficio de supervivencia global en comparación con sorafenib en los pacientes con BCLC-B y BCLC-C. Es necesario definir el subgrupo de pacientes que se podrían beneficiar de la terapia con TARE⁽¹⁴⁾.

2.6.5. Tratamientos sistémicos

El CHC está reconocido como uno de los tumores más resistentes a la quimioterapia y hasta el año 2007 no se recomendaba ningún fármaco sistémico en pacientes con CHC avanzados, lo que supone una situación excepcional en oncología. Tras 30 años de investigación se desarrolló el sorafenib como tratamiento sistémico eficaz en el CHC, y en la actualidad es el tratamiento de referencia para los pacientes con tumores en estadios avanzados. Tras la aprobación del sorafenib se han probado distintos fármacos para comprobar su no inferioridad (brivanib, linifanib) o superioridad (sunitinib, erlotinib más sorafenib), pero la mayoría no alcanzaron el objetivo principal. Además, la quimioterapia sistémica con doxorrubicina o FOLFOX571 no demostró beneficios de supervivencia. Asimismo, dos ensayos recientes de fase III de superioridad que comparan TARE con microesferas de resina con Y90 frente a sorafenib no alcanzaron la meta principal. La toxicidad en el contexto de una función hepática alterada, la falta de eficacia de las sustancias en estudio y un desequilibrio de los factores pronósticos relevantes en los diferentes brazos de los estudios se consideraron las principales causas del gran número de ensayos que no tuvieron éxito⁽¹⁴⁾.

Tras 10 años desde la aprobación del sorafenib un segundo ensayo de fase III obtuvo resultados positivos, otro fármaco de la familia de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI), el regorafenib, para pacientes que progresan con sorafenib. Muy recientemente, lenvatinib un TKI antiangiogénico, resultó ser no inferior al sorafenib, ofreciendo otro tratamiento inicial para los pacientes con CHC. Además, los resultados positivos del cabozantinib frente a placebo como fármaco de segunda línea (ensayo CELESTIAL⁽⁵⁶⁾) se presentaron en enero de 2018⁽¹⁴⁾. Así pues desde el año 2016, tras la publicación de las guías de manejo del CHC, se ha demostrado el beneficio en términos de supervivencia de nuevos tratamientos

sistémicos, tanto en primera línea (lenvatinib y la combinación de atezolizumab y bevacizumab), como en segunda línea (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab), siendo aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA)⁽³⁴⁾.

Asimismo, la inmunoterapia fue evaluada tanto en primera línea (nivolumab y la combinación de atezolizumab y bevacizumab vs. sorafenib) como en segunda línea (nivolumab en fase II y pembrolizumab vs. placebo). El estudio CheckMate 459⁽⁵⁷⁾ que comparó nivolumab con sorafenib en primera línea fue negativo y el estudio que comparó pembrolizumab con placebo en segunda línea, tampoco demostró beneficios en términos de supervivencia de acuerdo con las premisas fijadas por los ensayos clínicos⁽³⁴⁾.

Cabe destacar el mecanismo de acción de los fármacos indicados para el tratamiento sistémico del CHC. El sorafenib, lenvatinib y regorafenib forman parte de la familia de inhibidores de tirosina quinasa, pero cada uno se dirige a dianas distintas, con un perfil de seguridad propio. Cabozantinib es un inhibidor tirosina quinasa que actúa sobre múltiples receptores como VEGF 1, 2 y 3, MET y AXL entre otros. El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente y con una alta afinidad al dominio extracelular de VEGFR-2, evitando así la unión de VEGF a su receptor. Atezolizumab es un inhibidor de PD-L1 (Receptor de muerte programada 1) y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF⁽³⁴⁾.

3. HIPÓTESIS

Gran parte de los pacientes afectados de CHC no son candidatos a tratamiento quirúrgico, debido al avanzado estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Existen diferentes opciones de tratamiento loco-regional mediante radiología intervencionista dirigidas a este grupo de pacientes.

Los tratamientos intra-arteriales constituyen una parte importante de la terapia loco-regional en pacientes en estadio intermedio o avanzado. Las terapias intra-arteriales principales son la embolización transarterial, la quimioembolización convencional en emulsión con lipiodol, la quimioembolización con microesferas cargadas con quimioterapia y la radioterapia intra-arterial con microesferas cargadas de Itrio-90. Las terapias intra-arteriales se basan en el perfil vascular característico del CHC e hígado, ya que el CHC se irriga mediante la arteria hepática, mientras que el aporte sanguíneo del hígado proviene tanto desde la arteria hepática como de la vena porta; por ello las terapias intra-arteriales consiguen efectos selectivos del área tumoral sin dañar el parénquima hepático.

Por ello, uno de los fines de esta revisión bibliográfica, se fundamentará en la búsqueda de respuestas a la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las indicaciones, características y eficacia de las diferentes terapias intra-arteriales en el tratamiento del CHC?

4. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Revisión bibliográfica de los tratamientos intra-arteriales del carcinoma hepatocelular, a propósito de la revisión de un caso de un paciente tratado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

- **Objetivos secundarios:**

- Describir, explicar y analizar un caso clínico de un paciente del Hospital Universitario y Politécnico La Fe con carcinoma hepatocelular tratado mediante terapias intra-arteriales.
- Analizar y sintetizar los conocimientos actuales acerca de la epidemiología, clínica y diagnóstico del carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatopatía crónica – cirrosis.
- Definir las diferentes terapias intervencionistas para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en función del paciente, la enfermedad hepática y el estadiaje tumoral.
- Definir, describir y comparar los diferentes tratamientos intra-arteriales, valorando sus indicaciones, la respuesta radiológica y su pronóstico.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Caso clínico

Para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado (TFG), y la realización de la revisión bibliográfica, se presenta un caso clínico de un paciente atendido y tratado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por un CHC en estadio BCLC-B. Toda la información utilizada en este TFG, como imágenes diagnósticas, se obtuvo de la historia clínica electrónica del paciente, disociando datos clínicos que permitan la identificación, preservando su intimidad y manteniéndose su anonimato en todo momento. Todo ello tras obtener el informe favorable para la utilización de dichos datos clínicos, por parte del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Anexos I, II y III).

5.2. Búsqueda bibliográfica

Para la confección de la búsqueda bibliográfica se han compilado numerosos artículos científicos que allegan la suficiente información actualizada como para poder exponer, de forma detallada, los conocimientos actuales acerca del CHC. Posteriormente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica más específica para obtener estudios que describan y comparen las diferentes terapias intra-arteriales del CHC, valorando así sus principales indicaciones y la efectividad de cada una de ellas.

Se han empleado diferentes bases de datos científicas informatizadas en dicha búsqueda de artículos realizada:

- PubMed (MEDLINE).
- Google Académico.

Para la obtención de los resultados se plantearon distintas estrategias de búsqueda. En primer lugar, se estableció una estrategia de búsqueda con el objetivo de conseguir información actualizada y características generales acerca del CHC (epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamientos, etc.). Las palabras clave utilizadas en esta búsqueda inicial han sido: “*Hepatocarcinoma*”, “*hepatocellular carcinoma*”, “*cirrhosis*”, “*epidemiology*”, “*diagnosis*”, “*classification*”, “*treatment*”, “*therapy*”, “*embolization*”, “*chemoembolization*”, “*radioembolization*”, “*transarterial*”.

En segundo lugar, se modificaron las bases establecidas en la primera estrategia para obtener resultados específicos sobre los tratamientos intra-arteriales del CHC. Para llevar a cabo dichas estrategias, se diseñó una ecuación de búsqueda utilizando distintos descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*), aumentando así la precisión de las búsquedas. Además se adicionaron a la ecuación términos no controlados, términos clave.

Para ambas búsquedas se emplearon los conectores booleanos “AND” y “OR” para aumentar la especificidad de estas.

Así pues, finalmente se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos de PubMed:

```

((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (((((((((((("carcinoma
hepatocellular"[Title/Abstract]) OR (carcinomas hepatocellular[Title/Abstract])) OR
("hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract])) OR (hepatocellular
carcinomas[Title/Abstract])) OR ("liver cell carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("liver cell
carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("liver cancer"[Title/Abstract])) OR ("liver
cancers"[Title/Abstract])) OR ("adult liver cancer"[Title/Abstract])) OR ("adult liver
cancers"[Title/Abstract])) OR ("carcinoma liver cell"[Title/Abstract])) OR ("cell carcinoma
liver"[Title/Abstract])) OR ("cell carcinomas liver"[Title/Abstract])) OR
("hepatoma"[Title/Abstract])) OR ("hepatomas"[Title/Abstract]))) AND (("Embolization,
Therapeutic"[Mesh]) OR (((((((("embolotherapy"[Title/Abstract]) OR
("embolotherapies"[Title/Abstract])) OR ("therapeutic embolization"[Title/Abstract])) OR
("therapeutic embolizations"[Title/Abstract])) OR ("embolization"[Title/Abstract])) OR
("embolizations"[Title/Abstract])))) OR (("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]) OR
((((("therapeutic chemoembolization"[Title/Abstract])) OR
("chemoembolization"[Title/Abstract])) OR ("chemoembolizations"[Title/Abstract])) OR
("chemoembolization transarterial"[Title/Abstract])) OR ("tace"[Title/Abstract])) OR ("deb
tace"[Title/Abstract]))) OR (((((((("radioembolization"[Title/Abstract]) OR
("radioembolizations"[Title/Abstract])) OR
("transarterial radioembolization"[Title/Abstract])) OR ("tare"[Title/Abstract])) OR ("selective internal
radiation"[Title/Abstract])) OR ("sirt"[Title/Abstract])).

```

Para la búsqueda realizada en Google Académico tan solo se usó el nombre de la patología, “*Carcinoma hepatocellular*”.

5.3. Criterios de inclusión

El propósito del presente trabajo es la realización de una revisión bibliográfica del CHC y las diferentes terapias intra-arteriales a partir de un caso clínico, en el que principalmente queremos revisar y comparar los diferentes tratamientos intra-arteriales. Partiendo de esta base, se seleccionaron distintas publicaciones que se ajustan a los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos científicos con diseño de revisiones bibliográficas, revisiones de la literatura a partir de casos clínicos, estudios de casos y controles, ensayos clínicos, guías clínicas y estudios retrospectivos.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos en cuyos resúmenes aparezca información sobre el CHC y la aplicación de tratamientos intra-arteriales.
- Artículos escritos o traducidos en inglés o castellano.

5.4. Criterios de exclusión

Se han excluido los artículos que cumplieren los siguientes criterios:

- Estudios que exceden el periodo establecido de los últimos 5 años, sin una importancia relevante en la actualidad.
- Artículos en los que no se versan las terapias intra-arteriales del CHC, aunque traten sobre el CHC.
- Estudios con errores metodológicos.
- Estudios no realizados en humanos.

5.5. Selección de artículos

Como se ha expuesto anteriormente, se procedió a realizar la búsqueda bibliográfica para la elaboración de la revisión acerca del CHC y características generales y, de forma más específica, de los tratamientos intra-arteriales del CHC.

Tras la introducción de las palabras clave y el uso de conectores booleanos, se obtuvo una amplia recopilación de información publicada acerca del CHC, seleccionando los artículos que resultaron de interés tras leer sus títulos y resúmenes en un primer momento. Además 6 artículos fueron contribuidos directamente por el tutor.

Después de esta primera búsqueda más amplia, se procedió a realizar una segunda búsqueda mucho más específica, en relación a las terapias intra-arteriales (Figura 12). Tras el desarrollo y la aplicación de la ecuación de búsqueda para la base de datos de Pubmed se obtuvieron en un primer momento un total de 16.419 artículos. Posteriormente, tras la aplicación del criterio de inclusión de artículos publicados en los últimos 5 años se redujo el número de artículos a 5.372. De estos artículos, tras aplicar el resto de criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron unos resultados de 637 artículos. Por último, para la selección concluyente de artículos, nos basamos en la lectura del título y resumen de los artículos obtenidos; así pues, de los 637 artículos se eliminaron 523 tras la lectura de los títulos, y posteriormente 101 tras la supervisión de los resúmenes, seleccionando finalmente 13 artículos; a este resultado cabe añadir 1 artículo aportado por el tutor.

Finalmente, tras las dos estrategias de búsqueda descritas y la evaluación de todos los artículos seleccionados, se hizo uso de 76 artículos para la elaboración de la presente revisión bibliográfica.

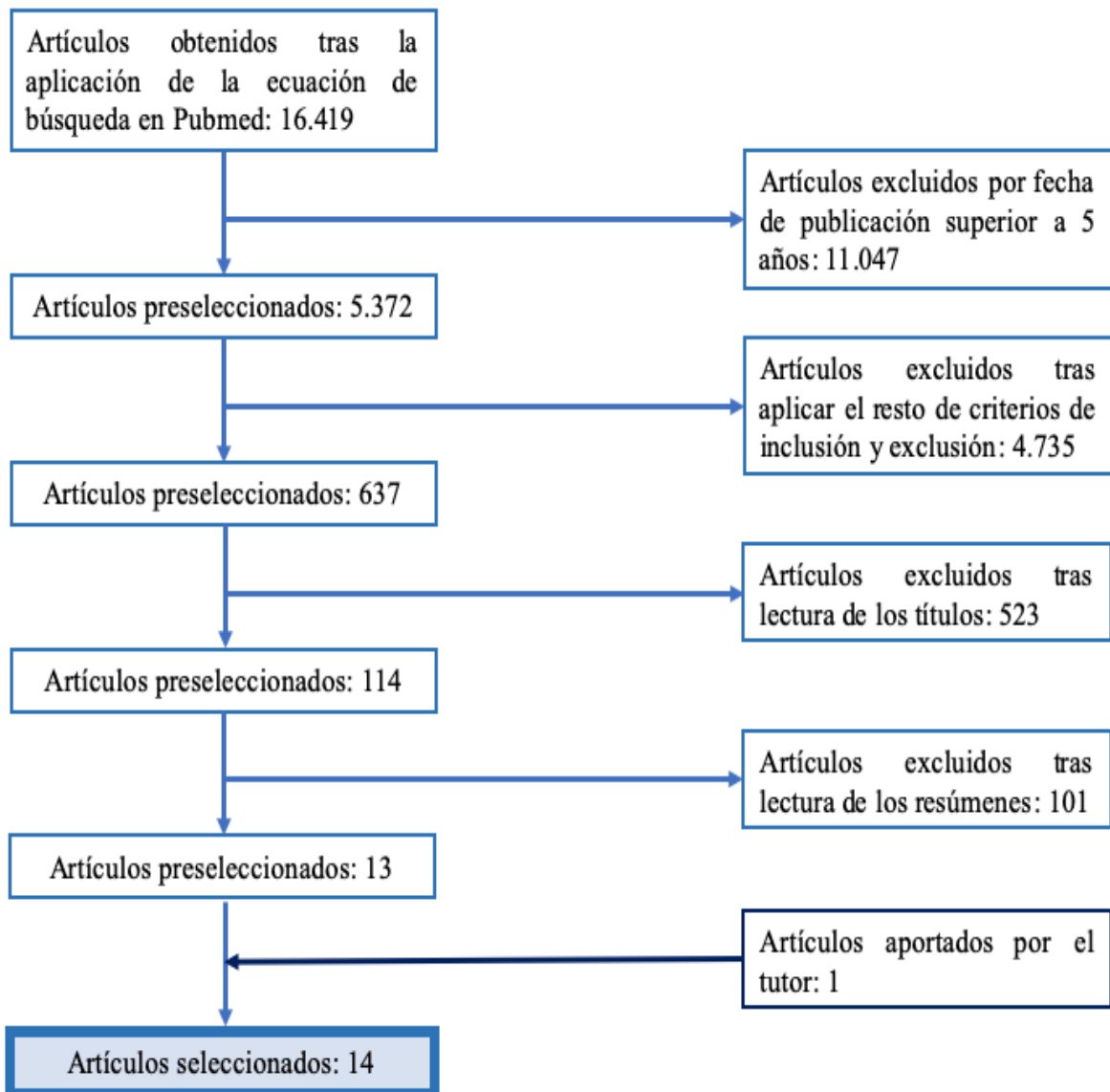


Figura 12. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

5.6. Evaluación de la calidad científica de los estudios

En referencia a la calidad científica de los estudios empleados para la realización de la revisión, se ha decidido usar la escala de evidencia del *Centre of Evidence-Based Medicine of Oxford* (CEBM), ya que es una de las escalas más completas y de fácil entendimiento (Tablas 3,4 y 5).

Tabla 3. Niveles de evidencia (CEBM)⁽⁵⁸⁾.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad*).
1b	Ensayos clínicos aleatorizados individuales (con intervalo de confianza estrecho).
1c	Práctica clínica: “todos o ninguno” [1].
2a	Revisión sistemática de estudio de cohortes (con homogeneidad*).
2b	Estudio de cohortes individuales o ensayos clínicos de baja calidad [2].
2c	“ <i>Outcomes Research</i> ” [3], estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad*).
3b	Estudios de casos y controles.
4	Series de casos y estudios de cohortes o de casos y controles de baja calidad [4].
5	Opinión de expertos sin valoración crítica específica, o basados en la fisiología “ <i>bench research of first principles</i> ” [5].

* “Con homogeneidad” hace referencia a una revisión sistemática que está libre de variaciones importantes (heterogeneidad) en las direcciones y resultados entre los estudios individuales.

[1] Cuando los pacientes mueren antes de que un tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

[2] Cuando el seguimiento es inferior al 80%, por ejemplo.

[3] *Outcomes Research* se refiere a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

[4] Estudio de cohortes sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles de baja calidad: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferiblemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

[5] “*First principles*” se refiere a la práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 4. Grados de recomendación según el nivel de evidencia⁽⁵⁸⁾.

Grados de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1 consistentes.
B	Estudios de nivel 2-3 consistentes, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel

Tabla 5. Significación de los grados de recomendación⁽⁵⁸⁾.

Grado de recomendación	
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.
D	No se recomienda, pero no se desaprueba.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción del caso clínico

A continuación, presentamos el caso de un paciente varón de 53 años de edad, diagnosticado de CHC, sobre cirrosis VHC (ARN negativo tras tratamiento). En un primer contacto, respecto a sus antecedentes personales, el paciente presentaba los siguientes hábitos tóxicos: fumador de 1 paquete/día tabaco, y ocasionalmente cannabis, bebedor de 1-2 litros de vino al día, algún “carajillo”, 2-3 cervezas, ex-consumidor de cocaína y niega adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). No refirió reacciones adversas a medicamentos ni otros antecedentes personales de interés.

Nuestro paciente es seguido por presentar una cirrosis VHC (+OH), con viremia negativa desde que se le empieza a tratar en otro centro. Al parecer recibió tratamiento antiviral en el pasado, sin embargo, el paciente no recuerda cual ni hay informes relacionados; probablemente fuese IFN-based. Nunca ha sufrido hemorragias digestivas altas ni encefalopatía hepática, sin embargo, presenta varices esofágicas de gran tamaño. Desde diciembre de 2019, sufre ascitis controlada con diuréticos y nunca ha precisado paracentesis evacuadoras. El tratamiento actual del paciente es Aldactone 100 mg al día. En analíticas realizadas en junio de 2018, se objetiva MELD 14, Child-Pugh A-6 (Creatinina 0,63; Bilirrubina 2,13; INR 1,53).

En marzo de 2018 mediante ecografía abdominal de screening, se identifica una lesión focal hepática, bien delimitada de 78 mm, sólida y localizada en segmentos superiores del lóbulo derecho, con presencia de flujo Doppler en su interior (Figura 13).

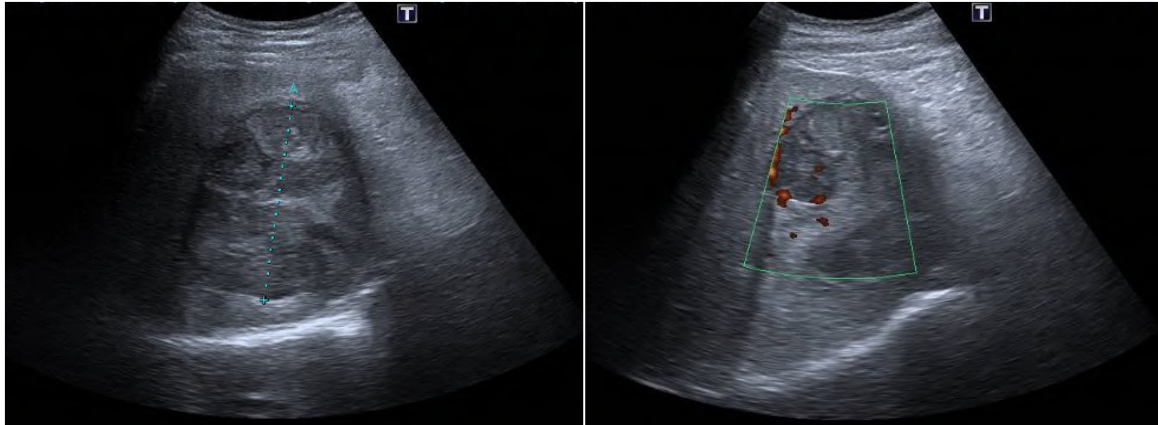


Figura 13. Ecografía hepática. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Tras la identificación de la lesión mediante ecografía, se decide realizar estudio de TC helicoidal tras administración de contraste intravenoso y contraste oral neutro (TC dinámico hepático (Figura 14) para estudio de lesiones hepáticas). En el estudio de imagen se objetiva masa hepática de 8 cm (Figura 15) en segmento anterosuperior del lóbulo derecho (segmento 8 hepático), hipervascularizada con importante desarrollo de vasos arteriales intralesionales, que tras el estudio dinámico muestra un lavado rápido del contraste, hallazgos característicos de carcinoma hepatocelular.

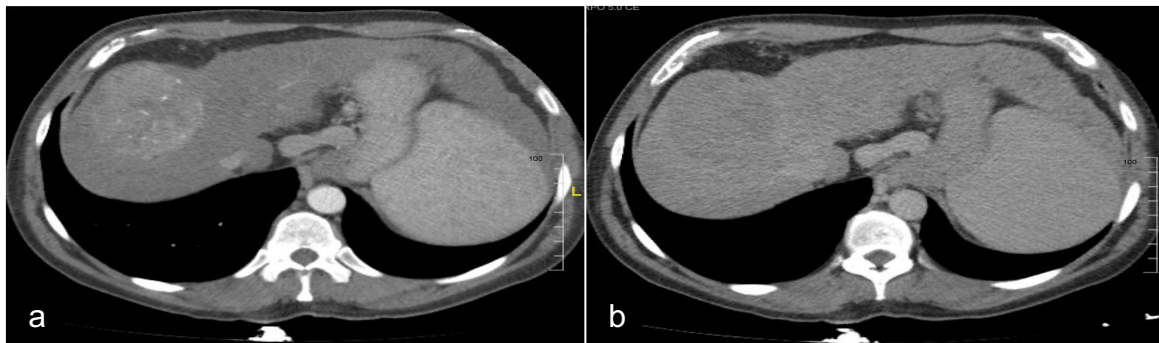


Figura 14. TC dinámico hepático. a) Corte axial, fase arterial: lesión hipervascular de gran tamaño con realce en segmento hepático 8 (washin). b) Corte axial, fase venosa: la lesión presenta lavado del realce en fase portal (washout). Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

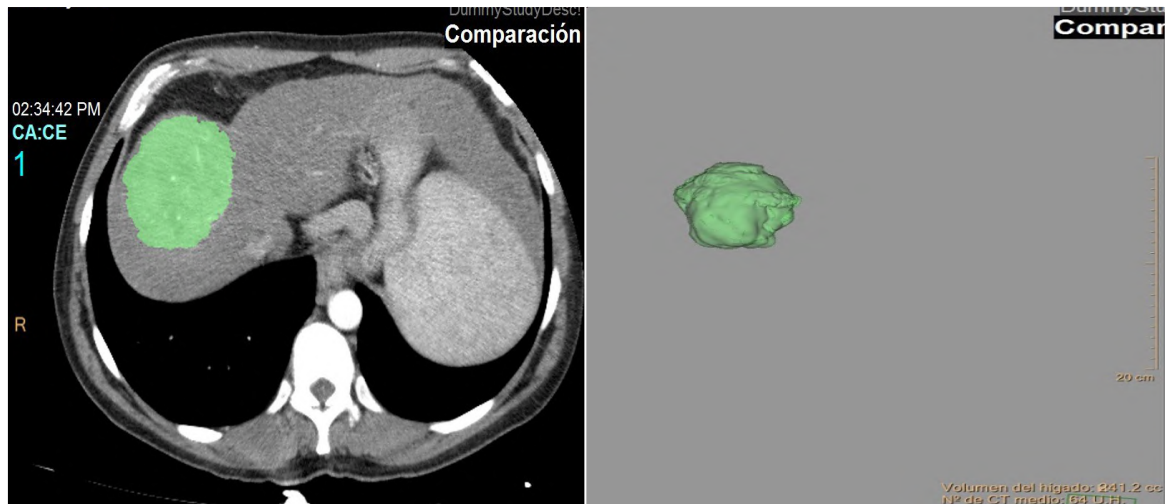


Figura 15. Área tumoral TC, volumen tumoral. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Tras el estudio diagnóstico de la lesión nodular de 8 cm, debido al gran tamaño de la misma, se decidió en Comité Multidisciplinar el tratamiento segmentario con Itrio-90. Así pues, la lesión es tratada mediante TARE en junio de 2018 (Figura 16). Antes de la radioembolización está indicada la realización de un estudio previo, mediante arteriografía de

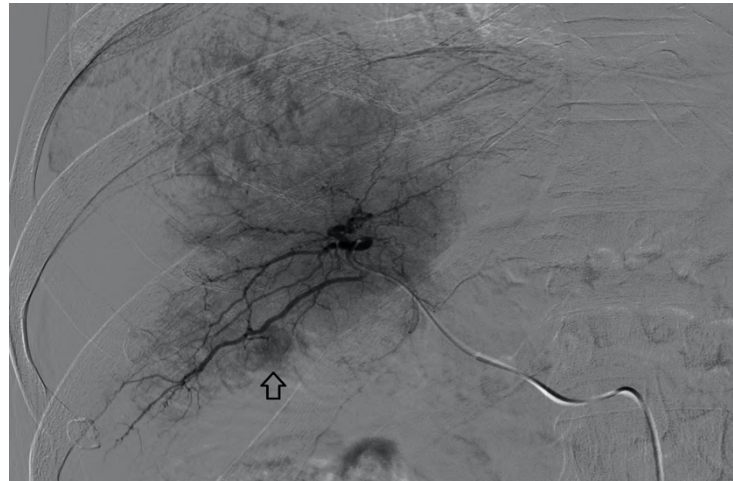


Figura 16. Radioembolización hepática, junio 2018. Se diagnostica nueva lesión en segmento 6 (flecha). Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

troncos viscerales digestivos e inyección intra-arterial de 5 mCi de ^{99m}Tc -MAA (Macroagregado de Albúmina marcada con ^{99m}Tc) en la arteria hepática segmentaria anterior derecha, con posterior gammagrafía planar de tórax y abdomen y estudio SPECT/TC de abdomen (Figuras 17 y 18). Dicho estudio previo permite cuantificar posibles *shunts* hepato-pulmonar o gastro-intestinales, así como la relación de la captación tumor/no tumor; en nuestro caso, con las imágenes obtenidas no se visualizaron fugas. Una vez desarrollados los estudios previos a la intervención se procede a la TARE. Durante la realización de la arteriografía se observa variante anatómica vascular, con reemplazo de la arteria hepática derecha, que proporciona vascularización patológica a la lesión nodular de la cúpula

hepática. Además, se revela la existencia de una segunda lesión hipervasascular de aproximadamente 15 mm de tamaño en segmento 6, la cual será tratada en un segundo tiempo tras su estudio. A continuación, a través del microcatéter se procede a la administración de las microesferas cargadas con Itrio-90 (Figura 19), tras la cuantificación y dosimetría realizada por el Servicio de Medicina Nuclear.

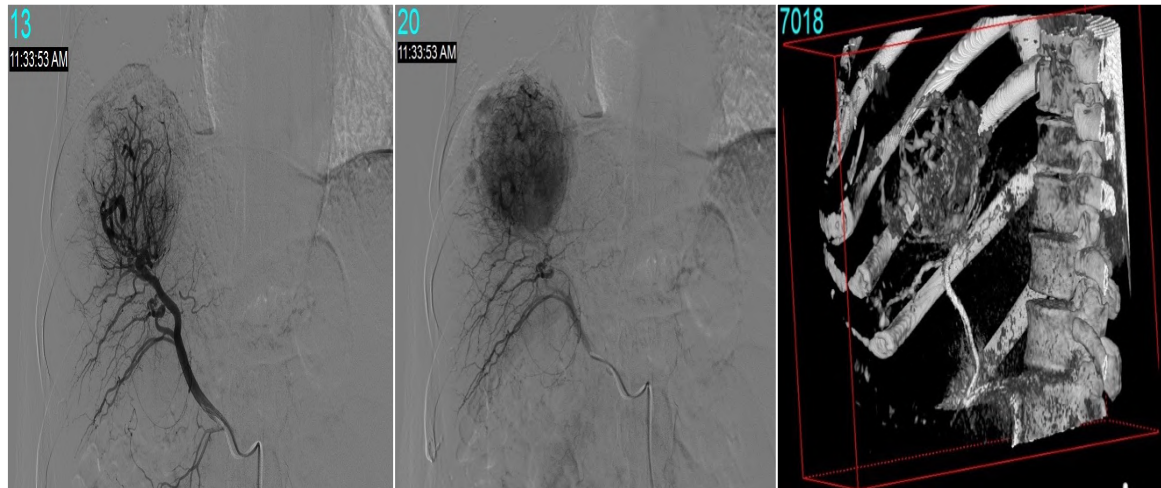


Figura 17. Arteriografía, pre-radioembolización, mayo 2018; muestra la tumoración hipervasascular. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

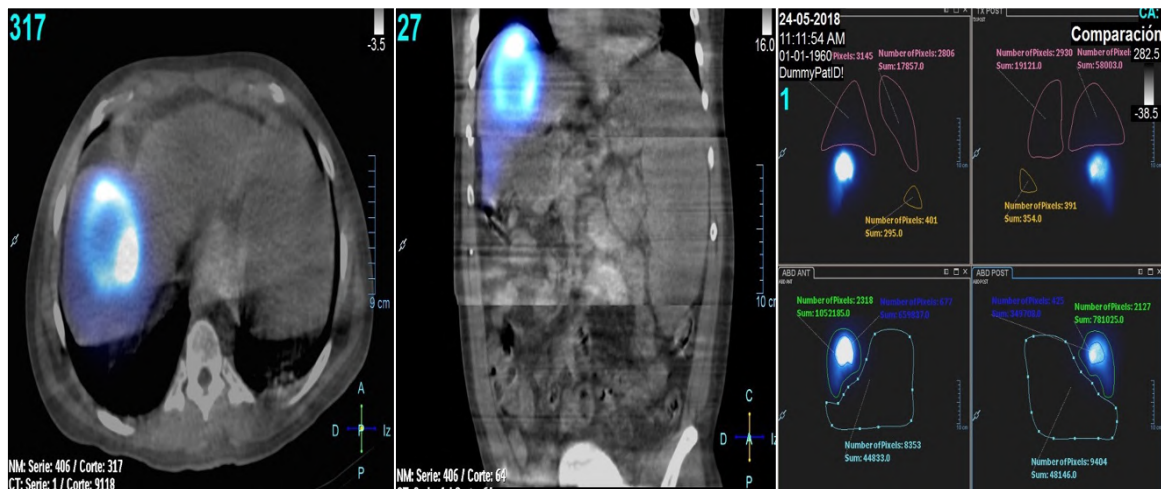


Figura 18. Gammagrafía Xpect, pre-radioembolización, mayo 2018; para descartar la presencia de shunt pulmonar, fugas y planificar la dosimetría. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

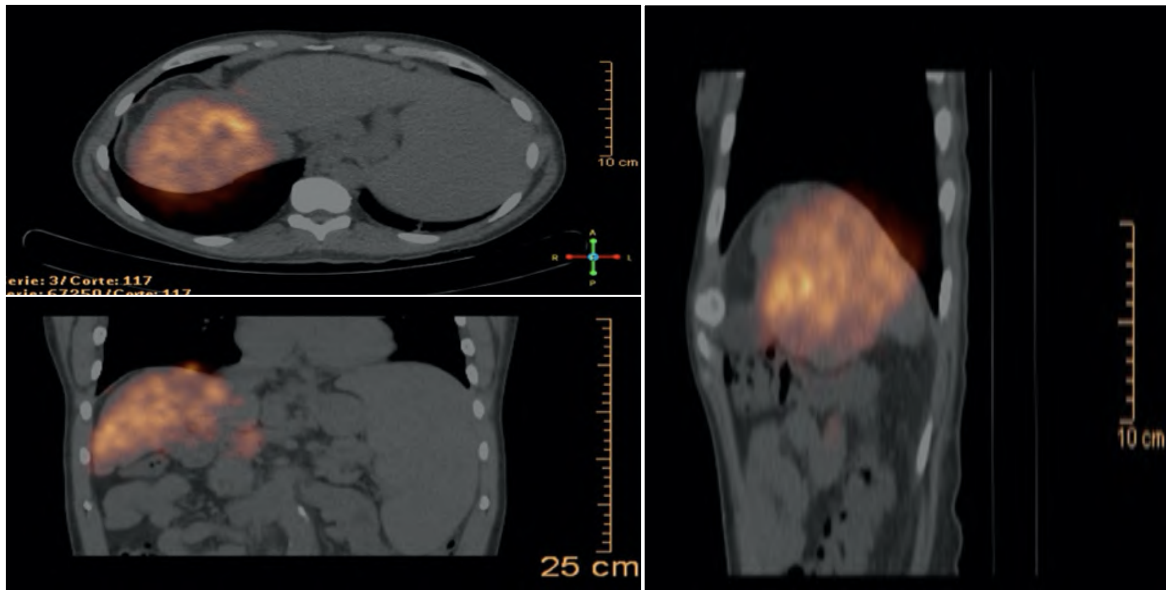


Figura 19. PET-TC realizado tras la administración de Itrio-90 intra-arterial, en la que se confirma el depósito del radiofármaco en el tumor. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

En las pruebas de imagen de seguimiento tras la intervención (TARE) realizadas en noviembre de 2018 (Figura 20), se demostró una disminución del tamaño del CHC, con mayor componente necrótico y disminución de la vascularización intratumoral. Sin embargo, se siguió considerando la enfermedad como viable y seguía sin cumplir criterios de Milán, por lo que se decidió efectuar una segunda TARE (marzo 2019) tras arteriografía previa (Figura 21).

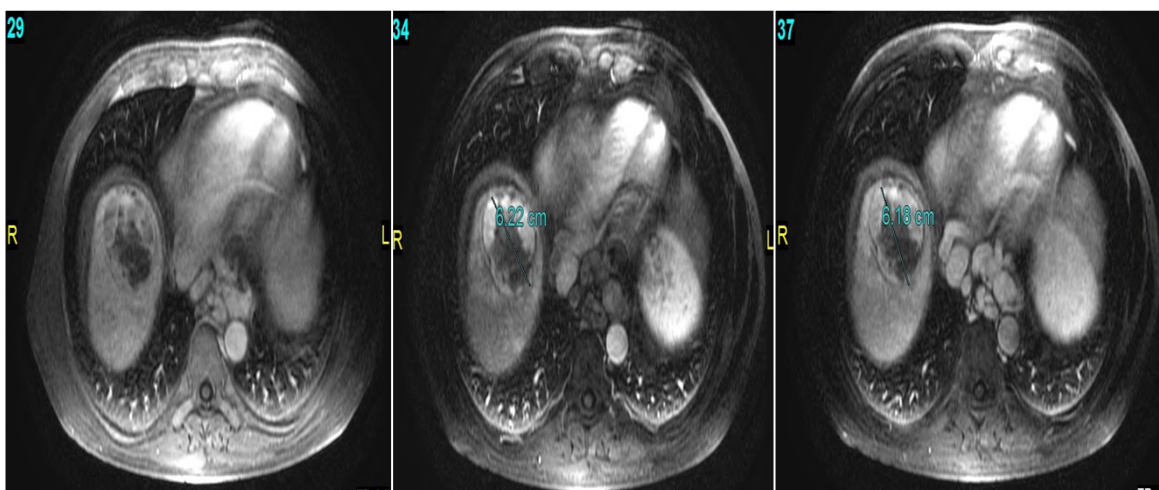
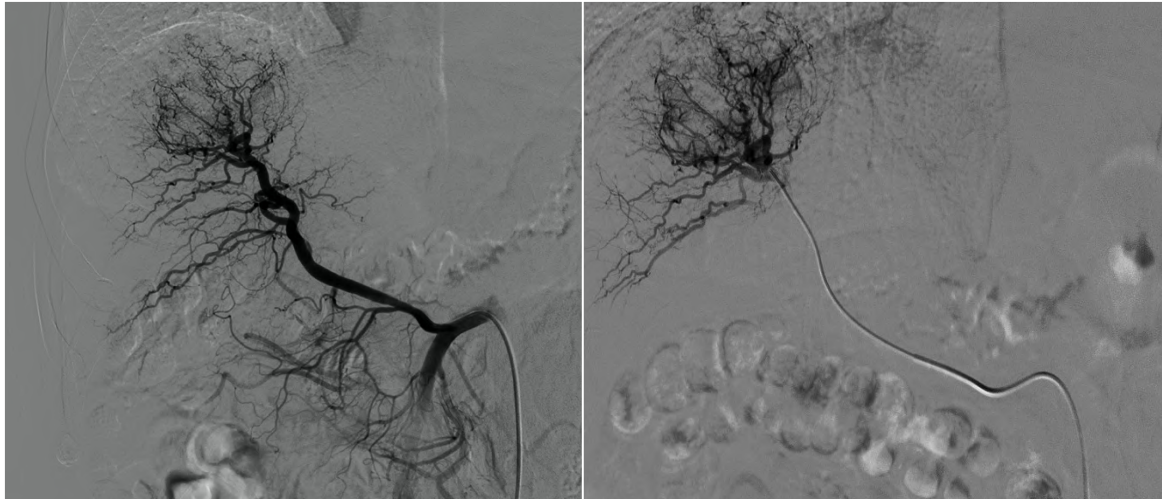


Figura 20. RM control tras primera TARE. Imágenes de secuencia T1 con gadolinio en las que se objetiva resto tumoral. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.



*Figura 21. Arteriografía pre-radioembolización, febrero 2019; se evidencia resto tumoral.
Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.*

A los 6 meses tras la realización de la TARE, en la RM hepática dinámica de control, la lesión del segmento 8 presenta un tamaño de 4,5 x 4,4 cm, persistiendo realce intralesional que sugiere viabilidad tumoral, aunque menos evidente que en el estudio previo, también asocia mayor realce del parénquima circundante que en el estudio previo por probable alteración de la perfusión debido a cambios post-tratamiento. Respecto a la lesión del segmento 6 se evidencia un ligero aumento de tamaño, con dimensiones aproximadas de 2,3 x 1,8 cm, presenta un lavado central más evidente en fase tardía, y la presencia de pseudocápsula.

Se valora la opción de tratamiento loco-regional sobre la lesión del segmento 6 mediante ablación y se inicia estudio previo a trasplante hepático ortotópico. Tras valoración ecográfica previa no se consigue una ventana adecuada para acceder a la lesión del segmento 6, por lo que se valora la opción de TACE en lugar de ablación. Por ello, en noviembre de 2019 se lleva a cabo la DEB-TACE (Figura 22) con partículas cargadas con doxorubicina de 100-300 μm .

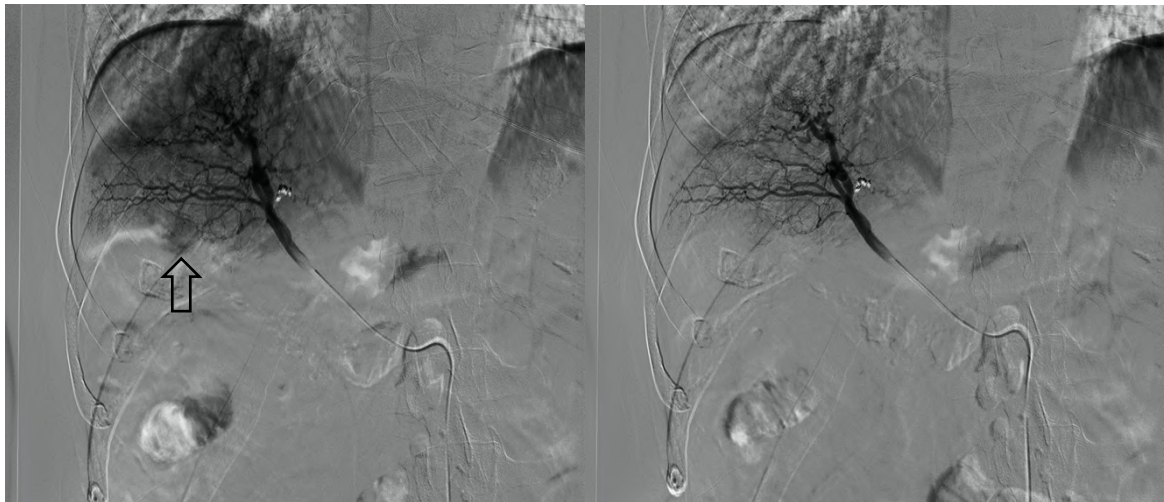


Figura 22. Quimioembolización hepática, noviembre 2019. Lesión a tratar en segmento 6 (flecha). Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

En estudios de seguimiento tras la TACE, se evidencia la persistencia de resto tumoral en el segmento 8 tras las intervenciones realizadas. Por lo que se programa la realización de una nueva TACE para control del resto tumoral. La segunda TACE se lleva a cabo en febrero de 2020 (Figura 23), en la que se decide embolizar de forma superselectiva la lesión ya conocida con partículas de 100-300 μm cargadas con doxorrubicina (DEB-TACE). En *cone-beam CT* durante el procedimiento (Figura 24) se comprobó el correcto llenado de la lesión con partículas embolizantes.

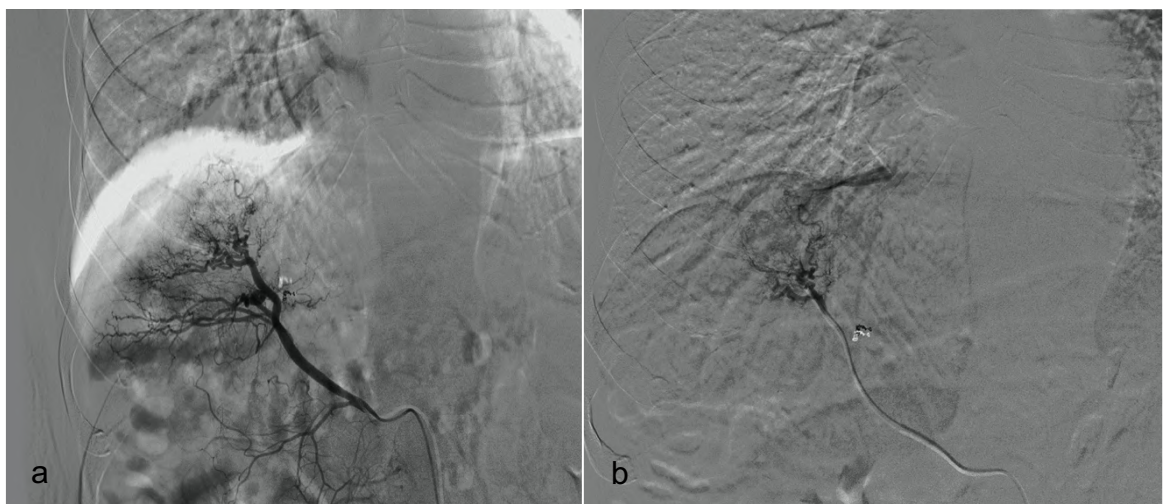


Figura 23. Quimioembolización hepática, febrero 2020. a) Catéter en arteria hepática derecha. b) Microcatéter en arteria nutricia tumoral previa a la inyección de partículas cargadas con doxorrubicina. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

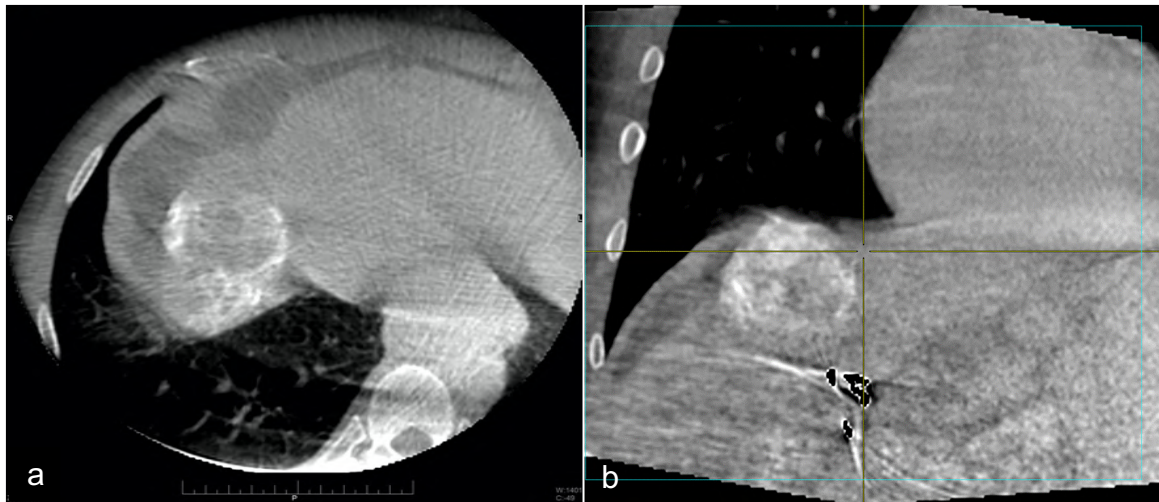


Figura 24. Cone-Beam CT durante quimioembolización hepática que muestra el resto tumoral, febrero 2020. a) Cone-Beam CT corte axial. b) Cone-Beam CT mediante reconstrucción coronal. Fuente: Aportada por Lloret M. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

En estudio de control de junio de 2020, se observa como tras las distintas intervenciones de la lesión del segmento 8 no aparece realce en fase arterial, hallazgo compatible con LR-TR no viable. Sigue persistiendo la alteración de la perfusión alrededor de la lesión en relación con el tratamiento. Por otro lado, la lesión tratada en el segmento 6 sí que presenta realce arterial nodular en el margen lateral y anterior de la lesión, con lavado en fase tardía, compatible con LR-TR viable. No se observan lesiones de nueva aparición sospechosas de CHC. Finalmente, tras conseguir el cumplimiento de los criterios de Milán se evalúa al paciente en sesión conjunta multidisciplinar y se planifica inclusión en lista de espera para trasplante.

En julio de 2020 se le practica un primer trasplante hepático al paciente. Dos meses más tarde, en TC abdominal de control se evidencia dilatación del conducto colédoco del donante de hasta 26,5 mm, asociando discreta dilatación de la vía intrahepática. Estos hallazgos sugieren patología isquémica de la vía biliar. Finalmente en febrero de 2021 el paciente es trasplantado por segunda vez por colangiopatía isquémica del primer trasplante. Posteriormente, 11 días tras el trasplante, el paciente inicia un cuadro de dolor brusco en flanco izquierdo seguido de cortejo vegetativo e hipotensión. Se produce inestabilización con parada cardiorrespiratoria con 20 minutos de reanimación e intubación. Se activa protocolo de transfusión masiva ante hemoglobina de 3,6 g/dl y se confirma hemoperitoneo

mediante *Ecofast*. Por todo ello, se decide intervención quirúrgica urgente. Después de la intervención quirúrgica el paciente reingresó a reanimación inestable hemodinámicamente, sin conseguir mejoría clínica ni analítica de la disfunción multiorgánica, a pesar de todas las medidas adoptadas. Finalmente el paciente abocó a *exitus* ese mismo día.

6.2. Resultados de la revisión bibliográfica

Tras la revisión realizada de la literatura, los estudios obtenidos tratan y comparan las diferentes técnicas intra-arteriales indicadas en el tratamiento del CHC. El objetivo del siguiente apartado se fundamenta en intentar sintetizar y plasmar esta información actualizada, permitiendo mostrar de forma clara las principales diferencias, indicaciones y ventajas de dichos tratamientos.

La exposición de las terapias intra-arteriales va a seguir la siguiente sistematización:

- Terapias intra-arteriales
 - Embolización transarterial (TAE).
 - Quimioembolización transarterial (TACE).
 - TACE convencional (TACEc).
 - TACE con partículas cargadas (DEB-TACE).
 - Radioembolización transarterial (TARE).

6.2.1. Embolización transarterial

La TAE tiene como objetivo la oclusión arterial total de los vasos nutricios tumorales en ausencia de agentes quimioterápicos. Esta oclusión arterial transcende en necrosis tumoral. Los principales agentes embólicos utilizados para la oclusión de los vasos tumorales son el lipiodol y partículas de alcohol polivinílico⁽⁵⁹⁾.

Las pruebas actuales del efecto antitumoral adicional de la quimioterapia y la embolización de forma conjunta frente a la TAE, no son sólidas. Sin embargo, *Malagari et al.* demostraron en un estudio prospectivo monocéntrico el efecto aditivo producido por un agente quimioterápico en pacientes con CHC avanzado. En el estudio se compararon pacientes tratados con DEB-TACE con esferas cargadas de doxorubicina y pacientes tratados con TAE, con esferas sin carga quimioterápica. Después de 6 meses, se observó una

respuesta completa en el 26,8% de los pacientes del grupo DEB-TACE frente al 14% en el grupo de la TAE. Además, el grupo tratado con DEB-TACE mostró una menor tasa de recidiva local después de 9 y 12 meses (45,7% frente al 78,3%) y un tiempo significativamente mayor hasta la progresión⁽⁶⁰⁾.

Por otro lado, en 2016, *Brown et al.* aportaron los resultados de un ensayo controlado aleatorio monocéntrico (nivel 1 de evidencia). En dicho ensayo se comparó el resultado de la embolización arterial con esferas vacías con la DEB-TACE con esferas cargadas de doxorrubicina. No se encontraron diferencias en la respuesta, la toxicidad, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. Cuando se analizaron por separado tampoco se distinguió ninguna diferencia entre los pacientes tratados⁽⁶¹⁾. Sin embargo, prácticamente la mitad de los pacientes reclutados se encontraban en un estadio avanzado, por lo que se limita la fiabilidad de los resultados. Estos resultados se encuentran en consonancia con una revisión Cochrane sobre la TACE, que respalda la necesidad de elaboración de más ensayos con potencia adecuada y protegidos contra sesgos⁽¹⁴⁾.

La investigación sobre la angiogénesis ha demostrado que la hipoxia es un factor muy importante para el desarrollo de este proceso, y por tanto para el crecimiento de los tumores. La TAE conduce a la hipoxia pero no a la necrosis tumoral de forma completa, por lo que podría inducir el crecimiento tumoral. *Kobayashi et al.* afirmaron, mediante mediciones del VEGF en suero, que existía una correlación directa entre el grado de embolización, la hipoxia tumoral y la estimulación en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos⁽⁶⁰⁾.

La justificación del uso de TACE, por parte de la guía EASL, como tratamiento de primera línea se basa principalmente en un meta-análisis en el que solo se incluyeron 3 estudios en el grupo de la TAE, y en todos ellos se utilizaba Gelfoam® como único o principal agente embólico. Actualmente, Gelfoam® es considerado como un agente embólico antitumoral subóptimo por su naturaleza reabsorbible y la calibración no controlada de las partículas. Los recientes desarrollos y técnicas en la TAE, apenas han sido comparados con la TACE⁽⁶²⁾.

6.2.2. Quimioembolización transarterial

Actualmente según la guía EASL, la TACE es el tratamiento de primera línea para pacientes en estadio intermedio (BCLC-B), lo que incluye aquellos pacientes con lesiones multinodulares limitadas no reseables, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática, y con una función hepática preservada⁽⁶³⁾. El sistema BCLC también incorpora el concepto de migración del tratamiento, haciendo referencia al uso de la TACE en pacientes con CHC en fase inicial en los que los tratamientos indicados no son viables o han fracasado⁽⁶⁴⁾.

La principal contraindicación para el tratamiento con TACE es la presencia de una mala irrigación venosa por parte de la vena porta (debido a una trombosis química o neoplásica de la vena porta principal o de sus ramas lobulares y segmentarias, así como de las anastomosis porto-sistémicas y flujo portal hepatofugal), debido al mayor riesgo de necrosis isquémica del hígado y, por tanto, de insuficiencia hepática. De forma similar, los pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh B y C) no deberían ser considerados candidatos a TACE debido a su mayor riesgo de insuficiencia hepática y muerte⁽⁶⁵⁾.

Existen dos técnicas de TACE, la TACEc que utiliza lipiodol, y la DEB-TACE que hace uso de esferas liberadoras de fármacos (*Drug-Eluting-Beads*, DEB)⁽⁶³⁾.

La TACEc consiste en la inyección intra-arterial de agentes citotóxicos como la doxorubicina o el cisplatino emulsionados en un agente radiopaco a base de aceite, el lipiodol. Consecutivamente, se inyecta por vía intra-arterial agentes embólicos, como una esponja de gelatina o partículas de alcohol polivinílico. En la TACEc, el lipiodol libera los agentes citotóxicos directamente al propio tumor y provoca la embolización de la microcirculación tumoral. Además, la retención intratumoral de lipiodol puede detectarse en las imágenes posteriores al procedimiento, lo que permite predecir la respuesta al tratamiento⁽⁶³⁾.

Ensayos controlados aleatorios y meta-análisis han demostrado la superioridad de la TACEc frente a *BSC* para el estadio intermedio del CHC. En 2002, *Llovet et al.* informaron de que la supervivencia media era significativamente mayor con la TACEc (28,6 meses) que con *BSC* (17,9 meses; $p=0,009$). Otro ensayo clínico confirmó el beneficio de la TACEc

sobre el *BSC* en términos de tasa de supervivencia (57% frente 32% al año; 31% frente a 11% a los 2 años; 26% frente a 3% a los 3 años, respectivamente, $p=0,002$). La superioridad de la TACEc sobre el *BSC* fue confirmada por un meta-análisis en el que se encontró una mayor supervivencia global a los 2 años con TACEc (OR 0,53; IC del 95%: 0,32-0,89; $p=0,017$); la mediana de supervivencia global fue de 20 meses para la TACEc frente a 16 meses para *BSC*. Basándose en estos datos, la TACEc fue reconocida en 2012 como el tratamiento de referencia para el CHC en estadio intermedio con el mayor grado de recomendación (A). Más recientemente, una revisión sistemática sobre la eficacia de la TACEc, que incluyó un total de 10.108 pacientes con CHC, determinó que la mediana de supervivencia global era de 19,4 meses y que la tasa de supervivencia a los 5 años era del 32,4%, lo que confirma los datos de los ensayos controlados aleatorios y los meta-análisis realizados con anterioridad⁽⁶⁴⁾.

Por otro lado, las DEB, microesferas embólicas no reabsorbibles capaces de liberar fármacos, se desarrollaron para lograr la liberación sostenida de agentes citotóxicos con efectos embólicos tumorales concomitantes. Se han desarrollado DEBs de diferentes tamaños y fabricantes, probando su eficacia en el uso de DEB-TACE; las esferas de tamaño 100-300 μm son las más utilizadas⁽⁶³⁾.

El primer ensayo en fase II acerca de DEB-TACE, en el que se evaluó DC Bead[®] (500-700 μm) (BTG), indicó que en los pacientes tratados con DEB-TACE, a pesar de una mayor dosis de fármaco administrada, se observó una C_{max} de doxorubicina en plasma y un área bajo la curva (AUC) significativamente menores en comparación con el grupo tratado con TACEc. Estos datos indican un menor paso de la quimioterapia a la circulación sistémica, por lo que sus efectos secundarios se ven reducidos⁽⁶⁴⁾.

Diversos estudios han evaluado y comparado la eficacia de la TACEc frente a la DEB-TACE, como el ensayo de fase II PRECISION V de 212 pacientes. En dicho estudio se informó de tasas de respuesta objetiva del 51,6% con DC Bead[®] y 43,5% con TACEc⁽⁶⁶⁾. No hubo una diferencia significativa en la respuesta tumoral en la RM 6 meses después del procedimiento ($p=0,11$)⁽⁶³⁾, ni en la tasa de control de la enfermedad (63,4% frente al 51,9%; $p=0,11$). A pesar de que se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el

tratamiento comparables (20,4% después de la DEB-TACE y 19,4% tras la TACEc), se observó una tasa aparentemente menor de toxicidad específica relacionada con la doxorubicina en el grupo tratado con DEB-TACE, como disfunción cardiovascular, hepatotoxicidad y alopecia (principalmente alopecia de grado 1 o 2; $p=0,0001$)^(61,62).

El ensayo de fase III PRECISION ITALIA STUDY GROUP tenía la intención de demostrar la superioridad de la DEB-TACE utilizando DC Bead[®] frente a la TACEc en la supervivencia de los pacientes⁽⁶⁴⁾. En este ensayo se inscribieron 177 pacientes, 88 en el grupo de TACEc y 89 en el grupo de DEB-TACE. La tasa de supervivencia al año fue del 86,2% en el grupo de DEB-TACE y del 83,5% en el grupo de TACEc, mientras que las tasas de supervivencia a los 2 años fueron del 56,8% y del 55,4%, respectivamente ($p=0,949$)⁽⁶³⁾.

En cuanto a la seguridad, el acontecimiento adverso más frecuente después de la TACE es el síndrome post-embolización, caracterizado por dolor abdominal, fiebre e íleo⁽⁶³⁾. Una revisión sistemática de 217 artículos publicados entre 1980 y 2013 informó de que el síndrome post-embolización y un aumento transitorio de las enzimas hepáticas se produjeron en el 47,7% y el 52% de los pacientes sometidos a TACEc, respectivamente, y la tasa de mortalidad global tras el procedimiento fue del 0,6%⁽⁶⁴⁾.

En el ensayo PRECISION V, la incidencia de acontecimientos adversos graves en los 30 días posteriores al procedimiento fue del 20,4% en el grupo de DEB-TACE y del 19,4% en el grupo TACEc ($p=0,86$)⁽⁶³⁾. Un meta-análisis reciente no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos (OR 0,85; IC del 95%: 0,60-1,20; $p=0,36$). En el ensayo PRECISION ITALIA STUDY GROUP se observó una diferencia en la tasa de dolor posterior al procedimiento, el cual fue menos frecuente en el grupo de DEB-TACE⁽⁶⁴⁾.

Otros estudios han proporcionado datos de seguridad tras períodos de seguimiento más largos, tras comparar la incidencia de lesiones hepáticas y biliares entre las técnicas TACE. En 2012, un amplio estudio retrospectivo asoció a la DEB-TACE el desarrollo de biloma e infarto parenquimatoso (OR 9,78; $p=0,002$). En el grupo de pacientes con CHC cirróticos, se observó al menos una lesión hepática o biliar después del 30,4% de las sesiones de DEB-

TACE frente al 4,2% de las sesiones de TACEc ($p=0,001$). Recientemente, otro estudio retrospectivo comparó las toxicidades hepáticas 3 meses después de TACEc y DEB-TACE en 151 pacientes con estadio intermedio de CHC. Las lesiones biliares y el biloma intrahepático en el seguimiento por imagen fue significativamente mayor después de la DEB-TACE ($p=0,001$). La DEB-TACE se asoció con un riesgo significativamente mayor de lesión hepática (OR 3,13; IC del 95%: 1,74-5,63; $p=0,001$) y lesiones biliares (OR 4,53; IC del 95%: 2,37-8,67; $p=0,001$). No obstante, se desconoce el impacto clínico de estas lesiones biliares que fueron identificadas mediante técnicas de imagen en el seguimiento⁽⁶⁴⁾.

Por último, un reciente meta-análisis que agrupó 9 estudios y que incluyó 1026 pacientes con CHC informó de una tasa de efectos adversos graves sin diferencias entre los grupos de TACEc y DEB-TACE (OR 0,85; IC del 95%: 0,60-1,20; $p=0,36$)⁽⁶⁴⁾.

En términos de costes y rentabilidad, no resulta sencillo realizar una comparación entre la DEB-TACE y la TACEc. Un reciente meta-análisis italiano ha sido realizado desde el punto de vista del proveedor de servicios sanitarios siguiendo un modelo de simulación de Markov desde el primer TACE hasta la muerte. Esta simulación se basó en un meta-análisis incluyendo a 1860 pacientes. A pesar de una estancia hospitalaria más larga ($p=0,001$) tras la TACEc, debido a síndromes post-embolización de manera más frecuente, los costes globales no fueron significativamente menores con la con la TACEc que con la DEB-TACE⁽⁶⁴⁾.

A pesar de que las guías actuales indiquen la TACE como tratamiento de elección en aquellos pacientes con estadio intermedio, existen otras indicaciones para este tipo de terapia. Hay casos en los que pacientes con estadio inicial (BCLC-A) no son candidatos para tratamientos quirúrgicos debido a varios factores clínicos como la edad avanzada, la disfunción hepática y graves comorbilidades, o pacientes en lista de espera para trasplante que necesitan de un tratamiento puente para mantener la opción a trasplante^(61,63). Diversos autores han informado de una elevada tasa de respuesta y de muy buenos resultados en pacientes con CHC en estadio inicial, no aptos para la cirugía o ablación percutánea, que fueron tratados con TACE. En algunas series, el número de pacientes tratados con TACE

incluía a más del 40% de los casos con nódulos solitarios, la gran mayoría en estadio inicial⁽⁶⁴⁾.

El trasplante de hígado se considera la única terapia curativa para los pacientes con CHC. La escasez de órganos disponibles ha llevado a prolongar los tiempos de las listas de espera para trasplante. Para mantener la opción a trasplante, la mayoría de los pacientes se someten a algún tipo de terapia loco-regional, como la TACE, para controlar localmente los tumores y evitar que superen los umbrales de los criterios de trasplante⁽⁶¹⁾. Además, se ha demostrado que la TACEc reduce la recurrencia del CHC y mejora la supervivencia global tras el trasplante, especialmente cuando el periodo en lista de espera supera los 6-12 meses⁽⁶⁴⁾. Asimismo, la respuesta tumoral al tratamiento se ha propuesto como un biomarcador biológico del tumor, los tumores que no demuestran una respuesta completa al procedimiento inicial pueden ser más agresivos biológicamente, una asociación que puede afectar al riesgo de recurrencia tras el trasplante⁽⁶¹⁾. Un análisis de la mayor serie disponible indica que la necrosis tumoral completa oscila entre el 27% y el 57% en pacientes que cumplen los criterios de Milán⁽⁶⁴⁾.

En el caso de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado (BCLC-C), representan una población heterogénea porque no se tiene en cuenta la extensión de la TVP ni la extensión extrahepática. Aproximadamente el 20%-30% de los pacientes con CHC de recién diagnóstico tiene TVP, esta proporción aumenta hasta el 42% de los casos en aquellos pacientes sin vigilancia del CHC, considerando todos estos casos como enfermedad en fase avanzada. La extensión de la TVP puede variar, desde la rama segmentaria hasta el tronco principal, además se ha informado en diversas ocasiones de que la extensión de la TVP, y no solo la presencia de esta, es un determinante importante de la supervivencia. De acuerdo a la mayoría de las directrices de tratamiento, la presencia de TVP restringe sustancialmente las opciones de tratamiento, independientemente de la extensión de la TVP. La quimioterapia sistémica con sorafenib o lenvatinib, además del tratamiento local, es el único tratamiento estándar probado en estos casos⁽⁶³⁾.

No obstante, algunos autores han propuesto ampliar el alcance de las indicaciones de la TACE más allá del estadio BCLC-B en algunos pacientes con CHC avanzado debido a la

TVP. La justificación es que la formación de vasos colaterales alrededor de la vena porta, junto con una buena función hepática puede favorecer la tolerancia a la TACE en casos seleccionados, denominándose este subgrupo como Quasi-C, definido por una TVP segmentaria o subsegmentaria. Sin embargo, un amplio estudio japonés (n=655) concluyó que incluso los pacientes con CHC que presentaban trombosis portal distal sin involucrar a la rama de segundo orden, la mediana de supervivencia global era menor (18,6 meses) que en los pacientes sin TVP (28,2 meses)⁽⁶⁴⁾.

6.2.3. Radioembolización transarterial

La TARE o también conocida como SIRT, es una modalidad de tratamiento loco-regional utilizada en pacientes con estadios intermedios o avanzados de CHC (BCLC-B/C) en los que no están indicados o no pueden tolerar la TACE o la terapia sistémica con sorafenib, respectivamente. Al igual que la TACE, la realización del procedimiento de la TARE se basa en el suministro de sangre arterial hepática predominante en los CHC, reduciendo así su efecto en el parénquima hepático sano. A diferencia de la TACE, que combina quimioterapia e isquemia, la SIRT tiene un efecto menor de microembolización y actúa principalmente mediante la irradiación de microesferas de Itrio-90⁽⁶⁵⁾.

Las contraindicaciones absolutas para la aplicación de SIRT incluyen el CHC metastásico, ECOG >2, cirrosis descompensada, incapacidad de evitar la fuga radiactiva hacia el tracto gastrointestinal, *shunt* pulmonar de las microesferas superior al 20% (medido por SPECT), y más de 50Gy de exposición a la radiación acumulada en los pulmones. A diferencia de la TACE, la TARE puede realizarse en pacientes con TVP debido a la ausencia de embolización vascular durante el tratamiento. Además los expertos han promovido la aplicación de TARE en lugar de TACE en pacientes en estadio intermedio con más de 5 tumores o aquellos con enfermedad bilobar debido a la mejora de la supervivencia. La mayoría de complicaciones de la TARE se derivan de la radiación, incluyendo la enfermedad hepática inducida por la radiación, insuficiencia hepática, neumonitis por radiación, síndrome post-radioembolización y complicaciones biliares⁽⁶⁷⁾.

La TARE en pacientes con disfunción hepática moderada se considera un procedimiento seguro con baja hepatotoxicidad. El efecto secundario más frecuente es el

síndrome post-radioembolización, que puede presentarse en el 10% al 70% de los pacientes y suele persistir durante 1 a 2 semanas. Consiste en fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal y caquexia; suele ser autolimitado y se trata de forma conservadora. La enfermedad hepática inducida por radioembolización es una complicación que fluctúa entre el 0% y el 4% de los casos. Esta afección cursa con hepatomegalia, ascitis, ictericia y pruebas de función hepática alteradas y puede desarrollarse incluso al mes o 2 meses después de la radioembolización. El tratamiento es conservador, principalmente dirigido a aliviar los síntomas derivados de la ascitis. La enfermedad hepática inducida por radioembolización puede ocurrir hasta en un 20% de los pacientes que han sido tratados con quimioterapia antes o después de la TARE. Por otro lado, el depósito extrahepático de microesferas puede dar lugar a neumonitis por radiación, úlcera gástrica o duodenal inducida por radiación (<5% de los casos), pancreatitis aguda o dermatitis por radiación (a través de la arteria falciforme), sin embargo estos procesos son infrecuentes. Las complicaciones biliares después de la TARE ocurren en menos del 10% de los pacientes, teniendo un mayor riesgo aquellos pacientes con intervenciones biliares entéricas previas con papila de Vater no funcional⁽⁶¹⁾.

Las evidencias actuales que apoyan el uso de la TARE como tratamiento del CHC se basan en series retrospectivas o estudios prospectivos no controlados. El estudio más completo, realizado por *Salem et al.*, informó de los resultados a largo plazo de 291 pacientes con CHC en estadio intermedio y avanzado sometidos a TARE. La mediana de supervivencia global fue de 17,2 meses para los pacientes Child-Pugh A y de 7,7 meses para los pacientes Child-Pugh B. Los pacientes Child-Pugh B con TVP tuvieron una mediana de supervivencia global de 5,6 meses. El tiempo hasta la progresión global fue de 7,9 meses. Por otro lado, un estudio prospectivo de fase II que incluía a 52 pacientes con CHC en estadio intermedio (17 pacientes) y avanzado (35 pacientes) que fueron tratados con TARE, comunicó una mediana de supervivencia global de 15 meses. *Sangro et al.* informaron de una supervivencia global de 12,8 meses en un estudio que incluía a 325 pacientes. La supervivencia global varió significativamente según el estadio de la enfermedad, ya que fue de 24,4 meses para pacientes BCLC-A, 16,9 meses para pacientes BCLC-B, y 10 meses para pacientes BCLC-C⁽⁶¹⁾.

Hasta hace poco no se habían publicado ensayos controlados aleatorizados en los que se comparase la TARE con otros tratamientos loco-regionales para confirmar la eficacia y los posibles beneficios de supervivencia. *Salem et al.* realizaron el primer ensayo controlado aleatorizado prospectivo que comparaba la TARE con la TACEc. Los pacientes del grupo de TARE tenían una mediana de tiempo de progresión tumoral significativamente mayor (>26 meses) que los pacientes del grupo de TACEc (6,8 meses). Sin embargo, la mediana de la supervivencia global no fue significativamente distinta; fue de 17,7 meses para el grupo de TACEc y de 18,6 meses para el grupo de la TARE⁽⁶¹⁾.

Un meta-análisis reciente de 8 estudios que incluían un total de 1499 pacientes demostró una mejora significativa en la supervivencia global, el tiempo de progresión tumoral y el tiempo de hospitalización de la TARE en comparación con la TACE. En 2013, un estudio de *Salem et al.* informó que la TARE superaba a la TACE en las medidas de calidad de vida. El estudio prospectivo de 56 pacientes con CHC que se sometieron a TARE (29 pacientes) frente a TACE (27 pacientes) mostró que, aunque los pacientes que recibieron TARE tenían una mayor carga tumoral, tenían puntuaciones de calidad de vida más altas en comparación con los pacientes que recibieron TACE. *Lance et al.* informaron de que el síndrome post-embolización fue significativamente más grave en los pacientes que se sometieron a TACE, lo que dio lugar a mayores tasas de hospitalización total. En otro estudio, los pacientes que recibieron TARE indicaron mayores niveles de fatiga, pero tuvieron menos fiebre y requirieron menos hospitalización que los pacientes tratados con TACE⁽⁶¹⁾.

El estudio de *Mazzaferro et al.* demostró la seguridad y la viabilidad de la TARE en pacientes con TVP. La mediana de supervivencia global fue de 9 meses en pacientes con TVP principal y de 17 meses en los pacientes con TVP en la vena porta izquierda, derecha o en la rama segmentaria⁽⁶¹⁾.

Otro uso potencial de la TARE es el *downstaging*, como puente a la resección hepática o al trasplante en candidatos seleccionados. *Kulik et al.* analizaron retrospectivamente a 150 pacientes con CHC irresecable que fueron tratados con microesferas de vidrio Y90. Un total de 19 de 34 pacientes (56%) pasaron con éxito del estadio T3 de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) al T2, y de estos pacientes, 8 (32%) se sometieron a trasplante de

hígado. 23 pacientes de los que se beneficiaron del *downstaging*, alcanzando un estadio T2 con lesiones de 3 cm o menores, fueron candidatos a ablación percutánea. *Lewandowski et al.* compararon el resultado de 86 pacientes tratados con TACE (43 pacientes) o TARE (43 pacientes) con una mediana similar de tamaño tumoral (TACE: 5,7 cm, TARE: 5,6 cm). En este estudio, la TARE superó a la TACE en la reducción del estadio del CHC de T3 a T2 (58% frente al 31%, respectivamente). *Ibrahim et al.* informaron de que en 4 de los 8 pacientes con CHC irresecable se produjo *downstaging* tras utilizar microesferas de vidrio Y90⁽⁶¹⁾.

La segmentectomía por radiación constituye una alternativa a la ablación y a la resección quirúrgica en pacientes que no son candidatos debido a la localización del tumor, a una reserva hepática insuficiente y a comorbilidades; fue descrita por primera vez por *Riaz et al.* Un total de 84 pacientes con CHC fueron tratados con altas dosis de Y90, administradas en una arteria segmentaria que abastecía al tumor. Se observó una respuesta mediante necrosis en el 81% de los pacientes, con una mediana de tiempo de progresión tumoral de 13,6 meses y una mediana de supervivencia global de 26,9 meses. El 9% de los pacientes presentaron toxicidades bioquímicas de grado 3 o 4. Un estudio retrospectivo realizado por *Padia et al.* incluyó a 20 pacientes con CHC irresecable que se sometieron a TARE segmentaria. No se produjo ninguna hepatotoxicidad de grado clínicamente significativo. Se observó necrosis completa en 19 de 20 pacientes (95%) y enfermedad estable en 1 de 20 pacientes (5%). *Vouche et al.*, en un estudio de 102 pacientes (que no habían recibido tratamiento previo, con CHC solitario ≤ 5 cm, no resecable, y no susceptible de ablación) sometidos a segmentectomía por radiación, informaron de unas tasas de respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable del 47%, el 39% y el 12%, respectivamente. En total se trasplantaron 33 pacientes, 17 pacientes (52%) presentaban una necrosis del 100% y en 16 pacientes (48%) una necrosis del 50% al 99%⁽⁶¹⁾.

En pacientes no candidatos a resección, por un futuro remanente hepático de poco volumen, la lobectomía con radiación es una alternativa a la embolización de la vena porta. La lobectomía por radiación consiste en la inyección lobar de Y90 en el lóbulo que contiene el tumor, lo que provoca su atrofia y la hipertrofia concomitante del lóbulo contralateral no tratado. Varios estudios informaron de una hipertrofia de aproximadamente el 30% del

futuro remanente hepático tras la TARE. En un análisis en el que se comparó la capacidad de inducción de hipertrofia de TARE utilizando microesferas de resina Y90 y la embolización de la vena porta, *Garlipp et al.* encontraron que el aumento del volumen del futuro remanente hepático, después de los procedimientos fue significativo en ambos grupos, pero la embolización de la vena porta produjo significativamente más hipertrofia del futuro remanente que la TARE (61,5% frente al 29%). En este estudio, se consideró apropiado un intervalo de 6 semanas entre la TARE y las imágenes de seguimiento⁽⁶¹⁾. Es posible que la comparación entre la TARE y la embolización de la vena porta hubiese sido más favorable si se hubiera establecido un mayor tiempo entre el tratamiento y el control.

7. DISCUSIÓN

El presente trabajo ha sido desarrollado a partir de la presentación de un caso clínico de un paciente afecto de CHC, estadio BCLC-B, que ha sido tratado con diferentes terapias intra-arteriales en varias ocasiones, provocando finalmente un proceso de *downstaging* como puente hacia el trasplante hepático. A partir de la exposición del caso clínico hemos realizado una revisión bibliográfica acerca de los tratamientos intra-arteriales, comparando sobre todo sus indicaciones y contraindicaciones, la respuesta tumoral producida, pronóstico y sus principales efectos adversos.

Tras profundizar en la literatura encontrada, hemos podido analizar cada una de las técnicas intra-arteriales. En primer lugar, en relación a la TAE, podemos decir que la principal diferencia entre la TAE y la TACE es la ausencia de liberación de agentes quimioterápicos. Sin embargo, aunque con la TAE el efecto antitumoral tan solo se consigue por medio de embolización arterial, no hay suficientes pruebas a día de hoy que demuestren una superioridad en la supervivencia al aplicar quimioterapia de forma conjunta a la embolización.

En el estudio de *Brown et al.*⁽⁶⁸⁾, que compararon la TAE con la DEB-TACE, no encontraron diferencias significativas en la respuesta tumoral, toxicidad, supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. Sin embargo, el hecho de que la mitad de los pacientes estuvieran en un estadio avanzado, limita la fiabilidad de los resultados⁽¹⁴⁾.

Además en el estudio de *Kobayashi et al.*⁽⁶⁹⁾ se demostró una correlación directa entre el grado de embolización, la hipoxia tumoral y la angiogénesis. Por ello la TAE podría favorecer el crecimiento tumoral, al inducir estados de hipoxia.

En contraposición a lo mencionado, *Malagari et al.*⁽⁷⁰⁾ sí que demostraron diferencias significativas en la respuesta tumoral, tasa de recidiva local y en el tiempo hasta la progresión tumoral, entre pacientes tratados con TAE y pacientes tratados con DEB-TACE, demostrando así una superioridad de la asociación de agentes quimioterápicos al efecto embólico.

Aunque la mayoría de estudios no han demostrado diferencias significativas respecto a la supervivencia entre la TACE y la TAE, la TAE se podría contemplar como una opción alternativa a la TACE. Muy pocas instituciones utilizan la TAE de forma preferente, siendo la TACE el tratamiento primario más utilizado en casos de CHC irresecable. En nuestro caso clínico no se plantea la TAE como opción de tratamiento. Cabría considerar la realización de estudios comparativos entre las nuevas técnicas TAE y la TACE.

El paciente de nuestro caso, presentaba inicialmente una lesión nodular de 8 cm en el segmento hepático 8, la cual fue tratada en dos ocasiones mediante TARE. Como se ha comentado en estudios previos, el CHC tiene una mayor respuesta a la TARE con mayor necrosis en comparación con la TACE, por eso se decidió esta terapia en nuestro caso, para conseguir el *downstaging*.

En relación a la TARE, *Salem et al.*⁽⁷¹⁾ llevaron a cabo el primer ensayo aleatorizado prospectivo en el que se comparaba la TARE con la TACEc. En este ensayo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global. Sin embargo, se informó de que los pacientes tratados mediante TARE tenían un tiempo de progresión tumoral significativamente mayor que los pacientes tratados con TACEc. Por ello concluyeron que la TARE con Y90 proporciona un mejor control tumoral, datos que refuerzan la decisión terapéutica de emplear la TARE en nuestro caso clínico.

Otras ventajas que presenta la realización de la TARE es que es mejor tolerada que la TACE, conlleva una menor duración de la estancia hospitalaria y unos síntomas post-embolización mejor sobrellevados por los pacientes. En el estudio de *Salem et al.*⁽⁷²⁾ a pesar de que los pacientes tratados con TARE tenían mayor carga tumoral, obtuvieron mayores puntuaciones de calidad de vida respecto a los pacientes tratados con TACE. Estudios como los de *Lance et al.*⁽⁷³⁾ y *Moreno-Luna et al.*⁽⁷⁴⁾ informaron que la TACE dio lugar a mayores tasas de hospitalización por producir síndromes post-embolización más graves y efectos adversos como la fiebre. El CHC del caso clínico descrito tenía un diámetro máximo de 8 cm y un volumen tumoral de 241 cc, lo que supone una importante carga tumoral. A pesar de esto, no desarrolló ninguna complicación tras las dos radioembolizaciones practicadas ni una estancia hospitalaria prolongada más allá de lo esperado.

Además, la TARE permite en algunos casos disminuir el estadio y rescatar pacientes para terapias quirúrgicas o trasplante hepático, siendo el trasplante el único tratamiento definitivamente curativo ya que permite tratar el tumor y la cirrosis de base. En un estudio llevado a cabo por *Lewandowski et al.*⁽⁷⁵⁾, la TARE fue superior a la TACE en la reducción del estadio tumoral. En el caso de nuestro paciente, tras dos intervenciones de TARE, se consiguió una disminución del tamaño tumoral, cumpliendo así los criterios de Milán, con la consiguiente inclusión en lista de espera para trasplante.

En nuestro caso clínico, tras realizarse las dos TARE, se completó con la TACE de un segundo nódulo de 2 cm en segmento 6 hepático. Se decidió tratar mediante DEB-TACE, porque no se consiguió una adecuada ventana para proceder a ablación. La TACE es la opción terapéutica de primera línea para el CHC en estadio intermedio, sin embargo en la práctica clínica diaria aproximadamente el 40% de TACE se realizan en estadios tempranos⁽¹⁴⁾. Por lo tanto se puede utilizar la TACE en estadios iniciales o nódulos únicos cuando no es posible la ablación percutánea o la cirugía, como sucedió en nuestro paciente.

Diferentes estudios han evaluado y comparado la eficacia de la TACEc frente a la DEB-TACE. Casi todos los estudios realizados concluyeron que no existen diferencias significativas en cuanto respuesta tumoral, tasa de control de la enfermedad y tasa de supervivencia, como se demostró en un reciente meta-análisis. Sin embargo, en el ensayo fase II PRECISION V⁽⁷⁶⁾, a pesar de observarse efectos adversos comparables en ambas terapias, se informó de una menor tasa de toxicidad en el grupo tratado con DEB-TACE. Estos resultados indican que aunque los dos métodos no difieren significativamente en cuanto a eficacia, la DEB-TACE fue mejor tolerada y permitió repetir el tratamiento en estos pacientes. Estos datos apoyan el empleo de la DEB-TACE con doxorubicina en nuestro paciente en lugar de la TACEc, sin que se produjeran complicaciones significativas.

En el ensayo PRECISION ITALIA STUDY GROUP⁽⁷⁷⁾ se observó una diferencia en la tasa de dolor posterior al procedimiento siendo en el grupo de DEB-TACE menos frecuente. Por lo tanto, a pesar de la atractiva premisa de la DEB-TACE y de varios estudios comparativos y meta-análisis, la superioridad de DEB-TACE sobre TACEc nunca se ha demostrado en términos de supervivencia, respuesta tumoral y seguridad. Todavía se

necesitan esfuerzos para estandarizar ambas técnicas, si bien los efectos secundarios como el síndrome post-embolización y la toxicidad parecen ser menores con la DEB-TACE.

En la actualidad no se puede recomendar ninguna indicación definitiva sobre que partículas debería utilizarse, parece ser que las esferas de menor tamaño son las más utilizadas actualmente⁽⁶³⁾ como en nuestro caso clínico, en el que se emplearon las Dc-Beads de 100-300 μm cargadas con doxorubicina.

Los tratamientos intra-arteriales se consideran un grupo terapéutico importante en pacientes con CHC, debido al perfil vascular que caracteriza este tipo de tumores. Estas terapias están indicadas en pacientes en estadio intermedio (BCLC-B), pero se pueden aplicar en estadios iniciales (BCLC-A) cuando no es posible el empleo de los tratamientos recomendados. La TARE permite tratar pacientes en estadios avanzados (BCLC-C) con TVP, empleándose cada vez más en estadios intermedios con el objetivo de rescatar pacientes para terapias quirúrgicas (resección o trasplante hepático). Mediante estas terapias se están consiguiendo respuestas completas y respuestas parciales tumorales sin efectos secundarios sobre el parénquima hepático. La utilidad de la TARE queda demostrada en nuestro caso clínico, al conseguirse el *downstaging* para el trasplante.

Creemos que es necesario la realización de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que comparen la DEB-TACE y la TARE, ya que son las dos terapias que han demostrado mayor respuesta tumoral, mayor supervivencia y son mejor toleradas por los pacientes.

8. CONCLUSIONES

1. El CHC es la principal causa de muerte en pacientes cirróticos, siendo los factores de riesgo más importantes el VHB, VHC y el alcoholismo.
2. El diagnóstico precoz del CHC con los programas de cribado y el diagnóstico específico con TC y RM permite el uso de terapias potencialmente curativas.
3. La TAE constituye una alternativa terapéutica poco usada, además parece inducir el crecimiento tumoral por angiogénesis debido a la hipoxia causada.
4. No parecen existir diferencias significativas en el control de la enfermedad ni en la supervivencia global de los pacientes tratados con TACEc y DEB-TACE.
5. La TACEc se asocia con más incidencia de síndrome post-embolización y mayor estancia hospitalaria.
6. La DEB-TACE se asocia a una menor toxicidad sistémica y a una menor tasa de dolor postratamiento en comparación con la TACEc.
7. La TARE parece presentar una mejoría en la supervivencia, el tiempo de progresión tumoral, la hospitalización y la calidad de vida en comparación con la TACE.
8. La TARE supera a la TACE en la reducción del estadio tumoral (*downstaging*) como puente a la resección o al trasplante hepático.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Raffetti E, Portolani N, Molfino S, Mentasti S, Baiocchi GL, Magoni M, et al. Is survival for hepatocellular carcinoma increasing? A population-based study on survival of hepatocellular carcinoma patients in the 1990s and 2000s. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2020 Dec 24]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Armengol C, Sarrias MR, Sala M. Hepatocellular carcinoma: Present and future. *Med Clin (Barc)*. 2017;150(10):390–7.
4. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(6):765–79.
5. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
6. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased Survival of Cirrhotic Patients with a Hepatocellular Carcinoma Detected during Surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005–14.
7. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245–55.
8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1.
9. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol*. 2016;25(2):74–85.
10. Yeh SH, Chen PJ. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: The roles of sex hormones. *Oncology*. 2010;78(SUPPL. 1):172–9.
11. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9055):825–32.
12. Yu MW. Elevated Serum Testosterone Levels and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res*. 1993;53(4):790–4.

13. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 SUPPL.):5–16.
14. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
15. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma*. 2014;(August):1:115–25.
16. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 SUPPL.):35–50.
17. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212–9.
18. Shiani A, Narayanan S, Pena L, Friedman M. The Role of Diagnosis and Treatment of Underlying Liver Disease for the Prognosis of Primary Liver Cancer. *Cancer Control*. 2017;24(3):1–5.
19. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(July):S2-6.
20. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448–58.
21. Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521–31.
22. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):215–29.
23. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):674–87.
24. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):323–31.
25. Wild CP, Miller JD, Groopman JD. Mycotoxin Control in Low- and Middle-Income Countries. Vol. 9. International Agency for Research on Cancer; 2015.

26. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589–604.
27. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(January).
28. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65–90.
29. Majumdar A, Tsochatzis EA. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;
30. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: Connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016;67(September 2015):103–17.
31. Kragh Petersen S, Bilkei-Gorzo O, Govaere O, Härtlova A. Macrophages and scavenger receptors in obesity-associated non-alcoholic liver fatty disease (NAFLD). *Scand J Immunol.* 2020;92(5):1–7.
32. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1–11.
33. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019 Apr 11;380(15):1450–62.
34. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc).* 2021;
35. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv238–55.
36. Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-Pérez Y, Toledo-Chávarri A, et al. Detección precoz de hepatocarcinoma en pacientes de riesgo. *Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad Serv Evaluación del Serv Canar la Salud.* 2017;Informes d.
37. Rimola J. Heterogeneity of Hepatocellular Carcinoma on Imaging. *Semin Liver Dis.* 2020;40:61–9.

38. Kim Y-Y, Park M-S, Aljoqiman KS, Choi J-Y, Kim M-J. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Sep 25;25(3):223–33.
39. Wilson SR, Lyshchik A, Piscaglia F, Cosgrove D, Jang HJ, Sirlin C, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. *Abdom Radiol*. 2018;43(1):127–42.
40. Cristea CG, Gheonea IA, Săndulescu LD, Gheonea DI, Ciurea T, Purcarea MR. Considerations regarding current diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Med Life*. 2015;8(2):120–8.
41. Tommaso L Di, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6041–52.
42. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A, et al. Alpha-fetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2016;463:39–44.
43. Burkhart RA, Pawlik TM. Staging and Prognostic Models for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1–11.
44. Chedid MF, Kruehl CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruehl CDP, et al. Review Article HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. *ABCD Arqu Brasi Cir Dig*. 2017;30(4):272–8.
45. Faria SC, Szklaruk J, Kaseb AO, Hassabo HM, Elsayes KM. TNM/Okuda/Barcelona/UNOS/CLIP International Multidisciplinary Classification of Hepatocellular Carcinoma: concepts, perspectives, and radiologic implications. *Abdom Imaging*. 2014;39(5):1070–87.
46. Kamarajah SK, Sci B, Nathan H, Sonnenday C, Cho MHSCS. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance , Epidemiology , End Results (SEER) analysis. 2017;(September):1–7.
47. Guarino M, Tortora R, de Stefano G, Coppola C, Morisco F, Salomone Megna A, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines in field practice: Results of Progetto Epatocarcinoma Campania. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1123–30.

48. Díaz-González Á, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(5):597–602.
49. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104(6):1136–42.
50. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015;61(6):1968–77.
51. Bilbao JJ, Páramo M, Madrid JM, Benito A. Tratamiento del hepatocarcinoma: ablación y embolización arterial. *Radiología*. 2018 Mar;60(2):156–66.
52. Real MI, Bianchi L, Vilana R, Burrel M, Rimola J. Percutaneous and intra-arterial treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiología*. 2010;52(5):399–413.
53. Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, Pesapane F, Fumarola E, Biondetti P, et al. DEB-TACE: A standard review. *Futur Oncol*. 2018;14(28):2969–84.
54. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. 2016;64(5):1090–8.
55. Makary MS, Khandpur U, Cloyd JM, Mumtaz K, Dowell JD. Locoregional therapy approaches for hepatocellular carcinoma: Recent advances and management strategies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1–18.
56. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
57. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(October):v874–5.
58. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm Inflamatoria Intest al día*. 2003;2.
59. Vogl TJ, Gruber-Rouh T. HCC: Transarterial Therapies—What the Interventional Radiologist Can Offer. *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):959–67.

60. Gnutzmann D, Kortés N, Sumkauskaitė M, Schmitz A, Weiss KH, Radeleff B. Transvascular therapy of Hepatocellular Carcinoma (HCC), status and developments. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2018;27(2):69–80.
61. Kis B, El-Haddad G, Sheth RA, Parikh NS, Ganguli S, Shyn PB, et al. Liver-Directed Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1–19.
62. Delhaye C, Hendlisz A, Vouche M. Update on transarterial approaches to locoregional treatment in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):339–45.
63. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1–20.
64. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2019;72(November 2018):28–36.
65. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 28;25(32):4614–28.
66. Nouri YM, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Shin JH, Gwon D Il. Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):34–49.
67. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int.* 2019;13(2):125–37.
68. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2046–53.
69. Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, Kisara N, Chida N, Iwasaki T, et al. Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver.* 1999;19(1):25–31.

70. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(3):541–51.
71. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-1163.e2.
72. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1358-1365.e1.
73. Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(12):1697–705.
74. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):714–23.
75. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1920–8.
76. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52.
77. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255–64.

10. ANEXOS

10.1. Anexo I



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 31/03/2021, el Trabajo Fin de Grado:

Título: "TERAPIAS INTRA-ARTERIALES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA."
Nº de registro: 2021-142-1

Documento	Versión - Fecha
Protocolo	TFG

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Trabajo Fin de Grado que será realizado en el HOSPITAL LA FE DE VALENCIA, siendo el Tutor del Hospital el **Dr. MAXIMILIANO LLORET LARREA** del servicio/unidad/grupo de investigación de **RADIODIAGNOSTICO ADULTOS**, el Director del Trabajo el Dr. PUERTAS CUESTA, FRANCISCO JAVIER, y el INVESTIGADOR D./ Dña. **BARBERA ROMERO, SERGIO**.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 31 de marzo de 2021

Firmat per Maria Tordera Baviera el
15/04/2021 13:23:17

Fdo.: MARÍA TORDERA BAVIERA
Secretario/a Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



CEIm-F-PE-01-11 v01

ANEXO I COMPOSICIÓN CEIm

Presidente:

ADELA CAÑETE NIETO - Facultativo Especialista en Pediatría. Jefe Sección de Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica

Vicepresidente:

SALVADOR F ALIÑO PELLICER - Catedrático de Farmacología. Facultativo Especialista en Farmacología Clínica

Secretario:

MARÍA TORDERA BAVIERA - Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta del Servicio de Farmacia

Vocales:

MARÍA VICTORIA PARICIO GÓMEZ - Diplomada Enfermería. Supervisora del Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hemáticos

JAVIER LLUNA GONZÁLEZ - Facultativo Especialista en Cirugía Pediátrica. Médico adjunto del Servicio de Cirugía Pediátrica

PAULA RAMÍREZ GALLEYMORE - Facultativo Especialista en Medicina Intensiva. Médico adjunto del Servicio de Medicina Intensiva

JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR - Farmacéutico de Atención Primaria del Departamento de Salud Valencia La Fe

SERAFÍN RODRÍGUEZ CAPELLÁN - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

VICENTE INGLADA ALCAIDE - Miembro Lego, representante de los intereses de los pacientes

MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

LUIS VICENTE MARTÍNEZ DOLZ - Facultativo Especialista en Cardiología. Jefe de Servicio de Cardiología

BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH - Facultativo Especialista en Neurología. Médico adjunto del Servicio de Neurología

SARA BRUGGER FRIGOLS - Facultativo Especialista en Radiodiagnóstico. Médico adjunto del Área de Imagen Médica

M^a ISABEL IZQUIERDO MACIÁN - Facultativo Especialista en Pediatría (Neonatología). Jefa de Servicio de Neonatología

MATTEO FRASSON - Facultativo Especialista en Cirugía. Médico adjunto del Servicio de Cirugía General y Digestiva

JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS - Facultativo Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Médico del Centro de Salud Trinitat

ANTONIO ORDUÑA GALÁN - Analista programador y de sistemas. Resp. Área de Seguridad y Calidad de los Sistemas de Información

OSCAR DÍAZ CAMBRONERO - Facultativo especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe Sección Anestesiología y Reanimación

10.2. Anexo II



LLORET LARREA, MAXIMILIANO
RADIODIAGNOSTICO ADULTOS

Valencia, 30 de abril de 2021.

Asunto: Autorización Inicio de estudio.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Fin de Grado titulado "TERAPIAS INTRA-ARTERIALES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,

Firmat per Màximo Vento Torres el
03/05/2021 08:47:53



Dr. Màximo Vento Torres
Director Científic

IIS La Fe | Avenida Fernando Abril Martorell, nº 106, Torre A, 7^a. 46026 Valencia
Tel.: (+34) 96 124 66 01 | Fax: (+34) 96 124 66 20 | info@iislafe.es | www.iislafe.es

10.3. Anexo III



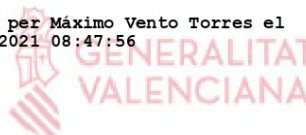
Valencia a 30 de abril de 2021

El **Dr. Máximo Vento Torres**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

INFORMA:

Que el Proyecto de Fin de Grado titulado: "*TERAPIAS INTRA-ARTERIALES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*" que será realizado en el HOSPITAL LA FE DE VALENCIA, siendo el Tutor del Hospital el **Dr. MAXIMILIANO LLORET LARREA** del servicio/unidad/grupo de investigación de **RADIODIAGNOSTICO ADULTOS**, el Director del Trabajo el **Dr. PUERTAS CUESTA, FRANCISCO JAVIER**, y el **INVESTIGADOR D./ Dña. BARBERA ROMERO, SERGIO**, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad y aceptación para su realización.

Firmat per Máximo Vento Torres el
03/05/2021 08:47:56



Máximo Vento Torres
Presidente de la Comisión de Investigación

II S La Fe | Avenida Fernando Abril Martorell, nº 106, Torre A, 7ª. 46026 Valencia
Tel.: (+34) 96 124 66 01 | Fax. (+34) 96 124 66 20 | fundacion_lafe@gva.es | www.islafe.es

TERAPIAS INTRA-ARTERIALES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO



INTRODUCCIÓN

El CHC es la sexta causa más frecuente de cáncer a nivel mundial y constituye la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en el mundo. Actualmente, en pacientes no candidatos a técnicas quirúrgicas, existen diferentes tratamientos loco-regionales intervencionistas; en algunos casos permiten disminuir el estadio y rescatar pacientes para terapias quirúrgicas (*downstaging*). Entre las diferentes opciones de tratamiento loco-regional intervencionista disponemos de tratamientos intra-arteriales como la TAE, la TACEc, la DEB-TACE y la TARE.

OBJETIVO PRINCIPAL

Revisión bibliográfica de los tratamientos intra-arteriales del carcinoma hepatocelular, a propósito de la revisión de un caso de un paciente tratado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Google Académico para obtener información general del CHC, y de forma más específica, acerca de las terapias intra-arteriales.

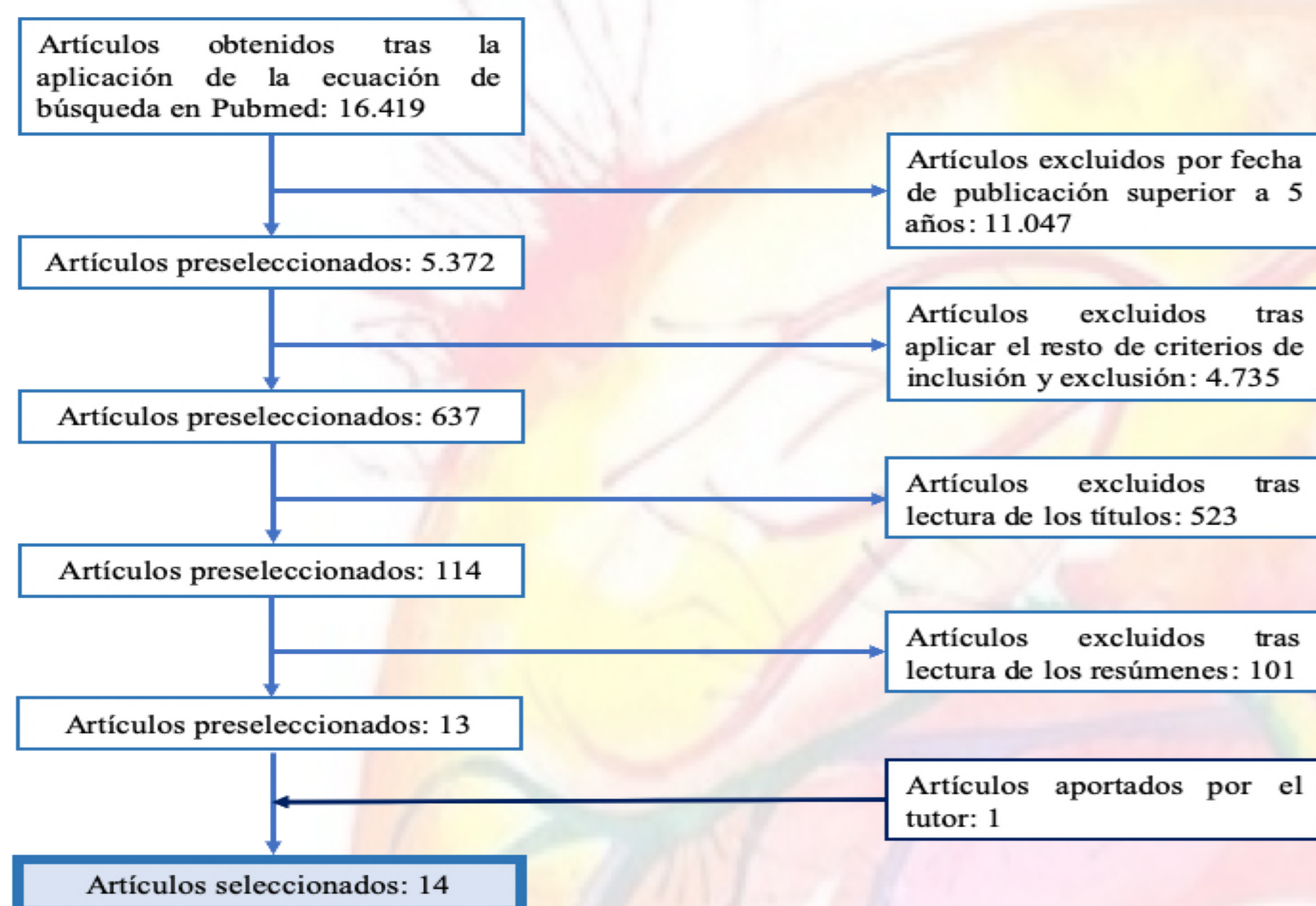


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

HIPÓTESIS

¿Cuáles son las indicaciones, características y eficacia de las diferentes terapias intra-arteriales en el tratamiento del CHC?

RESULTADOS

Se han analizado los resultados de 14 estudios seleccionados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, acerca de las diferentes terapias intra-arteriales. Para decidir el tratamiento del CHC según el estadio, hay que basarse en la clasificación BCLC.

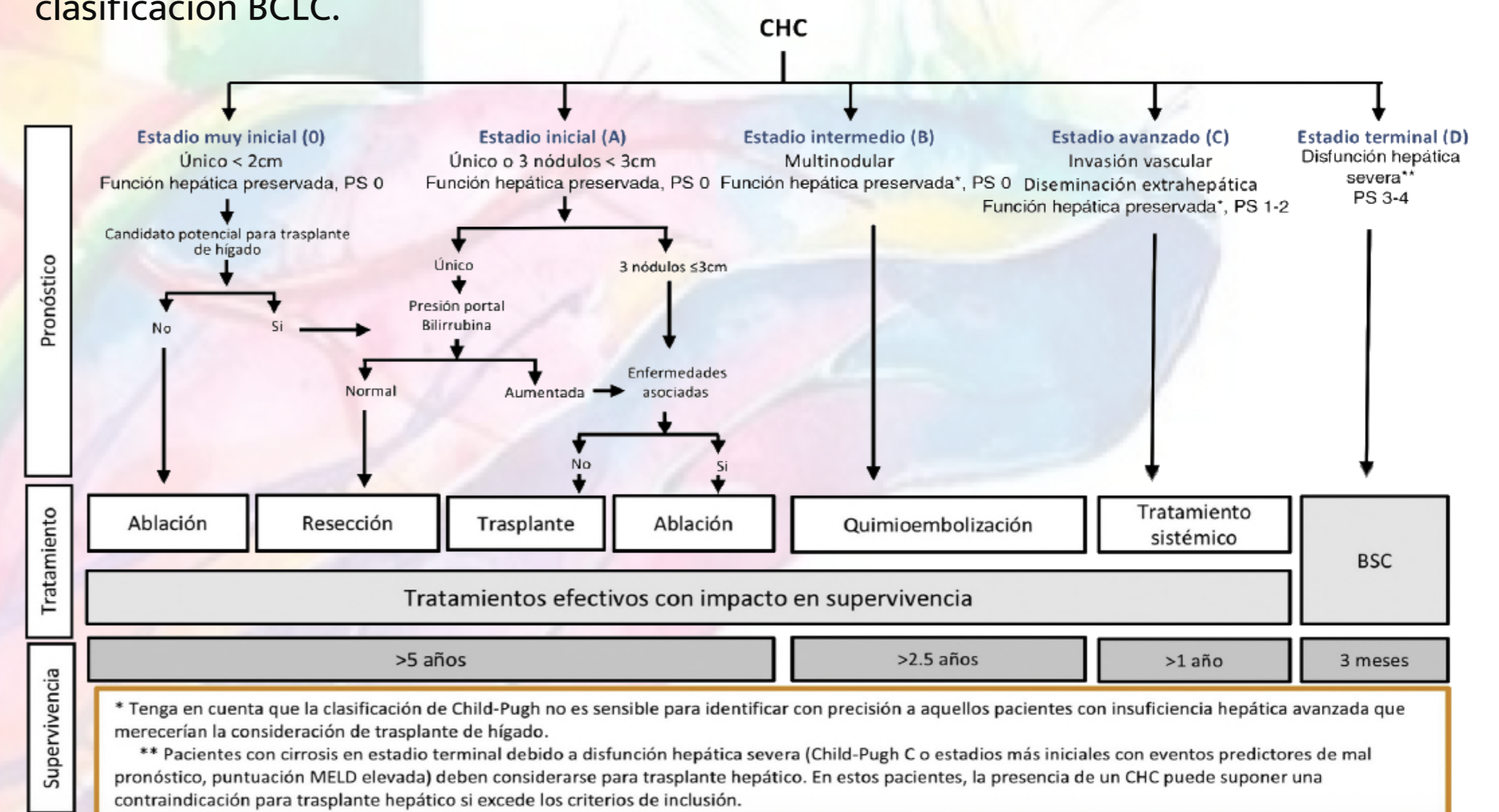


Figura 2. Sistema de estadije BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

PS (Performance Status): Estado funcional, BSC (Best Supportive Care): Tratamiento sintomático.

CASO CLÍNICO

Varón de 53 años con cirrosis hepática por VHC y alcoholismo. Se diagnostica con ecografía una lesión nodular inicial de 8 cm en segmento 8, que en TC es compatible con CHC. Esta lesión es tratada mediante TARE en dos ocasiones con el objetivo de reducir el tamaño tumoral. Una segunda lesión hipervasascular de 2 cm en segmento 6, es tratada por TACE ante la imposibilidad de llevar a cabo una ablación percutánea. Se lleva a cabo nueva TACE por resto tumoral en segmento 8. Finalmente la lesión índice alcanza un diámetro máximo de 5 cm y se considera LR-TR no viable, mientras que la lesión del segmento 6 se considera LR-TR viable. Tras las terapias, el paciente cumple los criterios de Milán y se planifica inclusión en lista de espera para trasplante.

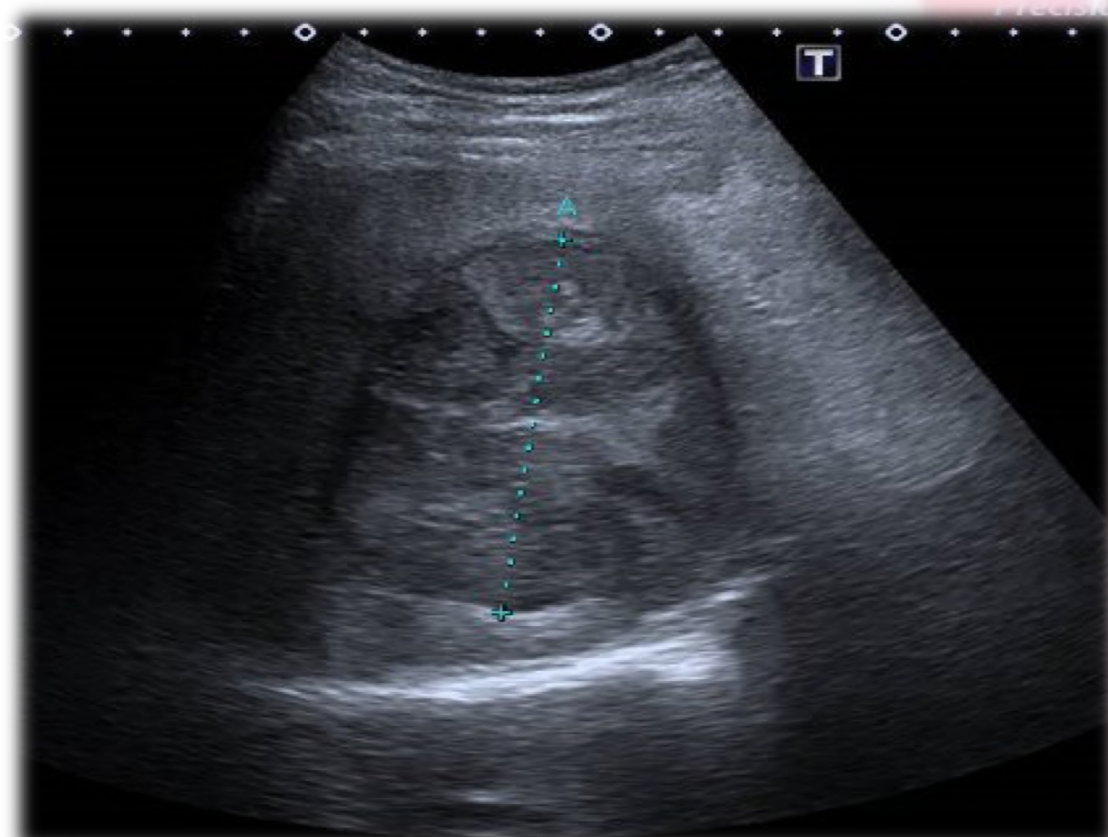


Figura 3. Diagnóstico de CHC en ecografía hepática.

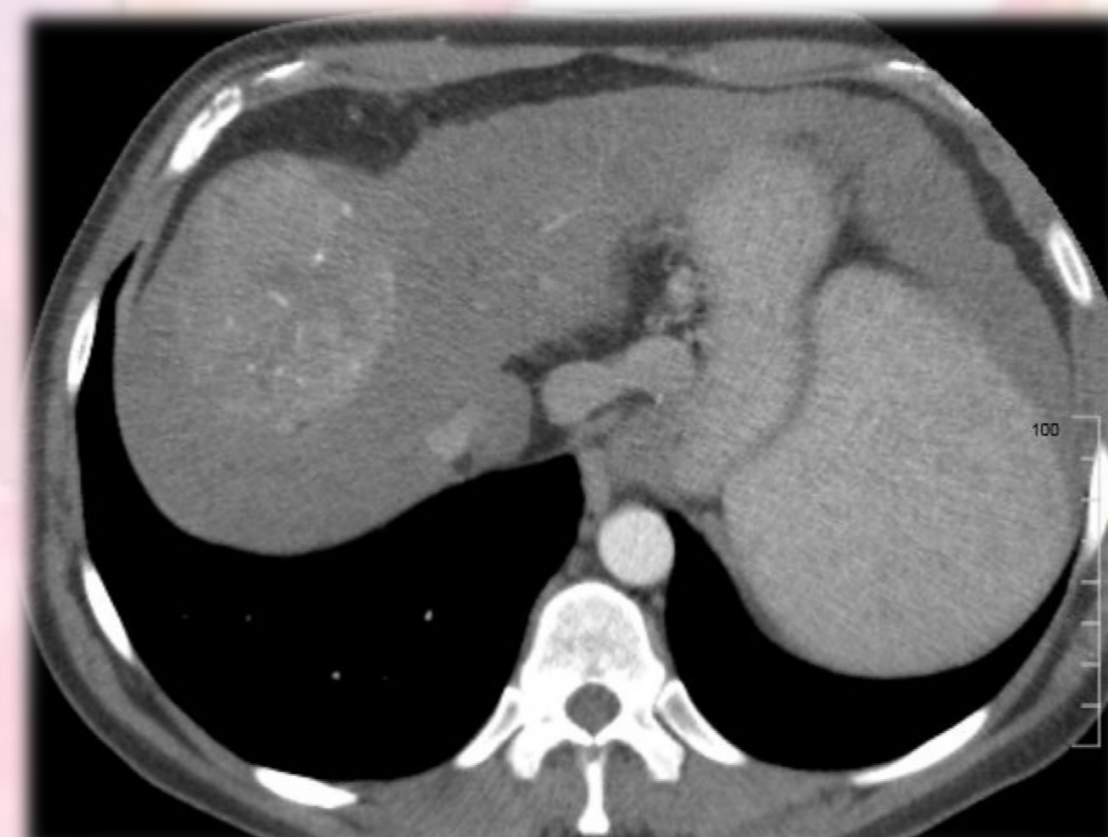


Figura 4. TC dinámico hepático en fase arterial, corte axial; se visualiza CHC con captación de contraste (washin).

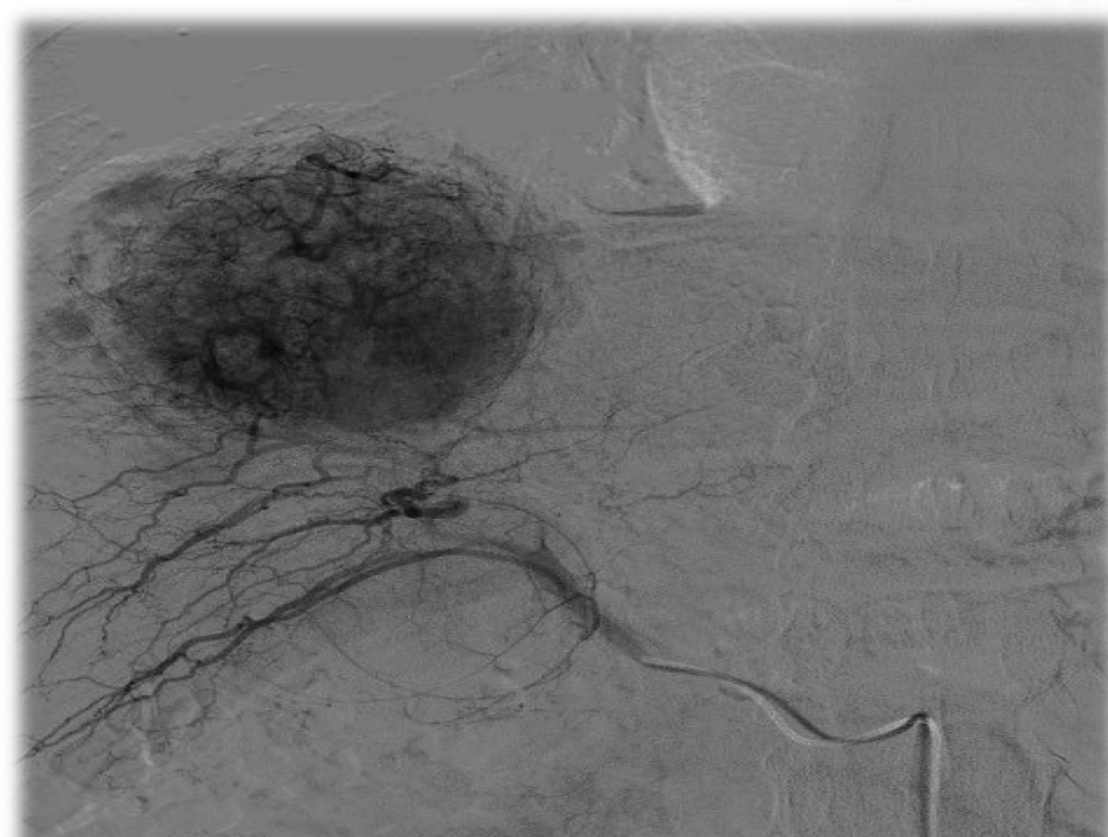


Figura 5. Arteriografía hepática previa a radioembolización.

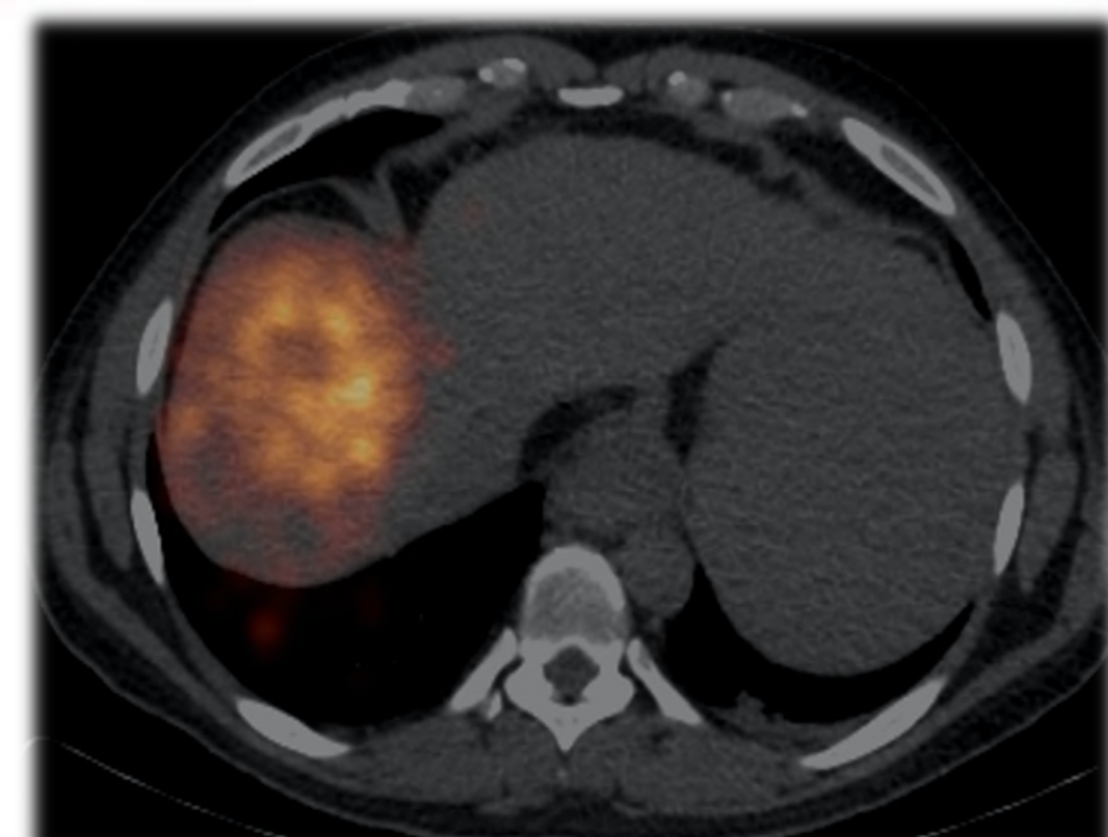


Figura 6. PET-TC con Itrio-90 tras radioembolización.

CONCLUSIONES

1. El CHC es la principal causa de muerte en pacientes cirróticos, siendo los factores de riesgo más importantes el VHB, VHC y el alcoholismo.
2. El diagnóstico precoz del CHC con los programas de cribado y el diagnóstico específico con TC y RM permite el uso de terapias potencialmente curativas.
3. La TAE constituye una alternativa terapéutica poco usada, además parece inducir el crecimiento tumoral por angiogénesis debido a la hipoxia causada.
4. No parecen existir diferencias significativas en el control de la enfermedad ni en la supervivencia global de los pacientes tratados con TACEc y DEB-TACE.
5. La TACEc se asocia con más incidencia de síndrome post-embolización y mayor estancia hospitalaria.
6. La DEB-TACE se asocia a una menor toxicidad sistémica y a una menor tasa de dolor postratamiento en comparación con la TACEc.
7. La TARE parece presentar una mejoría en la supervivencia, el tiempo de progresión tumoral, la hospitalización y la calidad de vida en comparación con la TACE.
8. La TARE supera a la TACE en la reducción del estadio tumoral (*downstaging*) como puente a la resección o al trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Minguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. Med Clin (Barc). 2021.
- Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
- Kis B, El-Haddad G, Sheth RA, Parikh NS, Ganguli S, Shyn PB, et al. Liver-Directed Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Control. 2017;24(3):1-19.