

Guía Mundial de la Organización Global de la Gastroenterología



Carcinoma hepatocelular (CHC): una perspectiva mundial

Noviembre de 2009

Equipo de revisión:

Peter Ferenci (Presidente) (Austria)

Michael Fried (Suiza)

Douglas Labrecque (EEUU)

J. Bruix (España)

M. Sherman (Canadá)

M. Omata (Japón)

J. Heathcote (Canadá)

T. Piratsivuth (Tailandia)

Mike Kew (Sudáfrica)

Jesse A. Otegbayo (Nigeria)

S.S. Zheng (China)

S. Sarin (India)

S. Hamid (Paquistán)

Salma Barakat Modawi (Sudán)

Wolfgang Fleig (Alemania)

Suliman Fedail (Sudán)

Alan Thomson (Canadá)

Aamir Khan (Paquistán)

Peter Malfertheiner (Alemania)

George Lau (Hong Kong)

F.J. Carillo (Brasil)

Justus Krabshuis (Francia)

Anton Le Mair (Países Bajos)

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Recursos mínimos
- 3 Recursos medios
- 4 Recursos altos

1 Introducción

Cada año fallecen más de 600.000 personas a causa del carcinoma hepatocelular (CHC). Es preciso intensificar la investigación sobre la enfermedad a nivel mundial, tanto en el terreno médico como farmacéutico, concentrándose especialmente en brindar ayuda a las áreas donde los recursos son limitados.

Los enfoques de tratamiento dependen del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y en el acceso a regímenes de tratamiento complejos. Sin embargo, la enfermedad avanzada no es curable, y su manejo no solo es caro, sino que además su eficacia para aumentar los años de vida ajustados para calidad es meramente marginal.

La prestación de servicios de atención del CHC puede mejorar si se desarrollan centros de excelencia. La concentración de la atención médica en esos centros permite capacitar mejor a profesionales especializados en el tema, para que las resecciones sean realizadas por cirujanos familiarizados con la patología hepática y las limitaciones de la resección, así como con otros procedimientos pertinentes.

Los agentes recientes más promisorios están fuera del alcance de quienes más se beneficiarían: en los países de bajos recursos, el sorafenib está fuera de toda consideración para el uso general. Así lo ilustran algunos ejemplos puntuales de los costos mensuales de un tratamiento con sorafenib, a precio de farmacia: U\$S 7.300 en China, U\$S 5.400 en EEUU, U\$S 5.000 en Brasil, €3.562 en Francia, y U\$S 1.400 en Corea (fuente: N Engl J Med 2008; 359: 378–90; PMID 18650519).

Por lo tanto, desde una perspectiva general, la tarea más urgente es evitar que aparezca el CHC. La única estrategia eficaz es la prevención primaria de la hepatitis viral, y en la mayoría de los países esto ya está siendo atendido mediante la vacunación de los recién nacidos contra hepatitis B. Otras estrategias importantes son la prevención del abuso de alcohol, de la diseminación del virus de hepatitis C (VHC) y del síndrome metabólico. Otra tarea importante es evitar la formación de aflatoxinas, aplicando un correcto manejo de las cosechas y del almacenamiento y acopio de los alimentos. El segundo abordaje es aumentar la conciencia entre la comunidad médica para que promueva la vigilancia de los pacientes en riesgo, lo que permitiría diagnósticos más tempranos, con la consiguiente posibilidad de hacer resecciones o ablaciones de lesiones pequeñas.

Prevalencia e incidencia mundial

El CHC es la sexta neoplasia en frecuencia a nivel mundial. Se trata de la quinta enfermedad maligna en frecuencia en hombres y la octava en mujeres. Es la tercera causa de muerte por cáncer, siguiendo al cáncer de pulmón y estómago.

El CHC es la enfermedad maligna más común en varias regiones de África y Asia. Por lo menos 300.000 de las 600.000 muertes que ocurren a nivel mundial suceden en China, y la mayoría de las 300.000 muertes restantes tienen lugar en países con grandes carencias de recursos en el África subsahariana. Lo más probable es que estas cifras devastadoras sean debidas a:

- Que no se reconoce a los sujetos en riesgo (con hepatitis B y/o C)
- La alta prevalencia de factores de riesgo en la población

- La falta de buena formación de los profesionales de la salud y de instalaciones que permitan un diagnóstico temprano
- Falta de tratamiento eficaz una vez hecho el diagnóstico

Entre otros factores de importancia se debe considerar la mala adherencia al tratamiento, la no concurrencia (o concurrencia inadecuada) a programas de vigilancia, lo que lleva a la consulta tardía de pacientes que ya vienen con tumores de gran tamaño; la falta de conocimiento sobre los beneficios del tratamiento de CHC y de las maneras de evitar la enfermedad hepática subyacente, además de que algunos médicos son contrarios a la conveniencia del tamizaje. En Japón, Estados Unidos, América Latina, y Europa, la hepatitis C es la principal causa de CHC. La incidencia de CHC es 2–8% por año en pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis establecida. En Japón, la mortalidad debida a CHC se ha más que triplicado desde mediados de la década del 70. La infección por el VHC explica 75–80% de los casos y el virus de hepatitis B (VHB) es responsable de 10–15% de los casos. En la década del 50 y 60, el CHC asociado a VHC se vinculaba a transfusiones sanguíneas, uso de drogas intravenosas y reutilización de jeringas y agujas. En muchos países (aunque no todos), la difusión del VHC esta disminuyendo, pero la migración ha hecho que la carga de la enfermedad no haya variado.

En Asia, África, y en algunos países del este de Europa la hepatitis B crónica es la principal causa de CHC, superando ampliamente el impacto de la hepatitis C crónica (Fig. 1). De las 300 millones de personas infectadas con VHB en el mundo, 120 millones son chinos. En China y África la hepatitis B es la principal causa de CHC; aproximadamente 75% de los pacientes con CHC tienen hepatitis B.

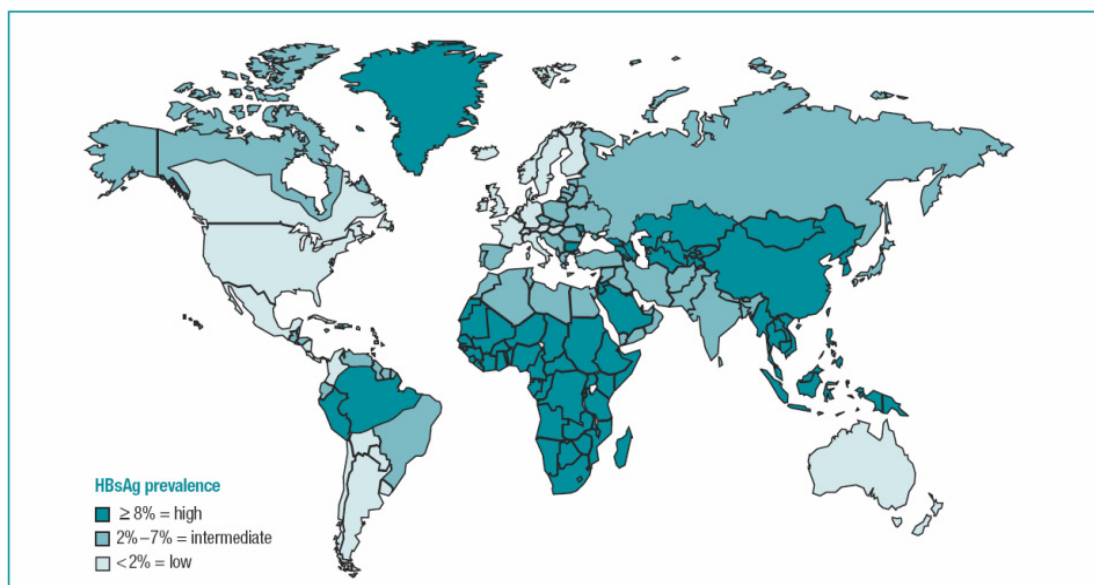


Fig. 1 Distribución geográfica de la infección crónica del virus de hepatitis B a nivel mundial (Fuente: Centros para el Control de Enfermedades, 2006).

Factores de riesgo de CHC

El CHC se asocia a enfermedad hepática, independientemente de la causa específica de la enfermedad, pudiendo intervenir factores:

- Infecciosos: hepatitis B o C crónicas.
- Nutricionales y tóxicos: alcohol, obesidad (hígado graso no alcohólico), aflatoxina (co factor con VHB), tabaco.

- Genéticos: tirosinosis, hemocromatosis (sobrecarga de hierro). Sin embargo, la sobrecarga de hierro como causa en sí y como resultado de una ingesta dietética (debido a cocción en cacerolas de hierro) es un tema discutido.
- Deficiencia de α_1 -antitripsina.
- Inmunológicos: hepatitis crónica autoinmune activa, cirrosis biliar primaria.

Los principales factores de riesgo para CHC son:

- Infección crónica con los virus de hepatitis B o C.
- Cirrosis alcohólica.
- Esteatohepatitis no alcohólica.
- Diabetes (el síndrome metabólico es el proceso de riesgo más probable).
- La cirrosis de por sí, de cualquier causa.
- En Europa, Norte América y Japón, el CHC aparece fundamentalmente en pacientes con cirrosis ya establecida.

El riesgo de presentar CHC en pacientes afectados con VHB aumenta con:

- Carga viral
- Sexo masculino
- Mayor edad
- Presencia de cirrosis
- Exposición a aflatoxinas
- Ubicación en el África subsahariana, donde los pacientes presentan CHC a una edad más joven

El riesgo de presentar CHC en pacientes infectados con VHB y cirrosis aumenta cuando se combina con:

- Abuso concomitante de alcohol
- Obesidad/Resistencia a la insulina
- Infección previa o concomitante con VHB

Atención primaria

Hallazgos físicos:

- Si el tumor es pequeño a menudo no hay síntomas
 - Tal vez no se encuentre ningún signo físico en absoluto
 - Signos vinculados a la enfermedad hepática crónica y/o cirrosis subyacente
- En casos más avanzados:
 - Masa palpable en el abdomen superior o superficie hepática dura, irregular
 - Dolor exquisito en el cuadrante superior derecho del abdomen
 - Esplenomegalia, ascitis, ictericia (también síntomas de cirrosis)
 - Soplo arterial hepático (audible sobre el tumor)

Signos que también deberían sugerir la sospecha de CHC en pacientes con cirrosis previamente compensada que presenten:

- Deterioro rápido de la funcionalidad hepática
- Ascitis de reciente instalación (o refractaria)
- Sangrado intra abdominal agudo
- Aumento de la ictericia
- Pérdida de peso y fiebre
- Encefalopatía de reciente instalación
- Sangrado varicoso

Los pacientes con CHC terminal pueden consultar por:

- Dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen
- Síntomas y signos de cirrosis subyacente
- Debilidad
- Distensión abdominal
- Síntomas gastrointestinales inespecíficos
- Ictericia
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Anorexia

Hallazgos de laboratorio:

- Habitualmente inespecíficos
- Signos de cirrosis:
 - Trombocitopenia
 - Hipoalbuminemia
 - Hiperbilirrubinemia
 - Coagulopatía
- Trastornos electrolíticos
- Alteraciones de las enzimas hepáticas, pero inespecíficas
- Alfa fetoproteína elevada (AFP; requiere definiciones de niveles e instalaciones adecuadas)
- Fosfatasa alcalina (FA) elevada

Seguimiento a realizarse cada 3–6 meses para evaluar al paciente después del tratamiento:

- Examen físico
- Exámenes de sangre de laboratorio
- Tomografía computada (TC), resonancia magnética (RM) y ecografía

Puede ser útil derivar un paciente a un especialista que lo evalúe para:

- Confirmar el diagnóstico (y descartar otras alternativas posibles, por ejemplo, otras enfermedades hepáticas).
- Determinar el grado de compromiso del hígado y de su función (remanente).
- Descartar enfermedades extrahepáticas.
- Elegir la mejor opción terapéutica, incluyendo los cuidados paliativos. Si hay centros especializados al alcance, generalmente se recomienda derivar a los pacientes con CHC a dichos centros, para recibir una óptima atención y las mejores opciones de cuidado de las diferentes áreas de conocimiento con la idoneidad requerida.

Diagnóstico

Evaluación inicial del paciente:

- Historia completa
- Examen físico completo
- Exámenes de laboratorio iniciales:
 - Hemograma completo
 - Glicemia
 - Función renal y electrolitos séricos
 - Alfa fetoproteína

- Albúmina
- Tiempo de protrombina
- Alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina
- Antígenos de superficie de hepatitis B (HB_sAg) y anti-HVC (si no se conoce su estado todavía)
- Radiografía de tórax y/o TC

También se puede considerar citología del líquido de ascitis a pesar de su baja sensibilidad; en África es simple y practicable.

Pruebas diagnósticas (Tabla 1). Para establecer el diagnóstico de CHC, alcanza con el hallazgo de los siguientes elementos combinados: aspecto clásico en una de las modalidades imagenológicas – a saber, una masa hepática de gran tamaño y/o masas hepáticas multifocales con hipervascularidad arterial, y aumento de los niveles séricos de AFP, en un paciente portador de una enfermedad hepática crónica (generalmente asintomática), y generalmente en un estadio cirrótico.

Tabla 1 Exámenes utilizados para diagnosticar carcinoma hepatocelular

Para establecer el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografía • Serología de AFP (negativa en un tercio de los casos)
Para confirmar el diagnóstico y valorar el estadio de la enfermedad	<p>Donde esté disponible la técnica y haya personal idóneo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia guiada por ultrasonido y/o • TC /RMN

AFP, alfa fetoproteína; TC, tomografía computada; RMN, resonancia magnética nuclear.

Imagenología de ultrasonido, TC, o RMN. La radiología y/o la biopsia son herramientas diagnosticas definitivas. La ecografía (ultrasonido) con contraste puede dar falsos positivos, informando como CHC a pacientes portadores de un colangiocarcinoma intrahepático. La AFP es una herramienta diagnóstica auxiliar. Los niveles persistentes de AFP superiores a 400 ng/mL o un aumento rápido del nivel sérico de AFP pueden ser útiles como criterios diagnósticos. En pacientes con niveles de AFP más bajos, y donde no se dispone de radiología, el diagnóstico de CHC solo se puede hacer en base a un criterio clínico. Aunque no se disponga de opciones de tratamiento de CHC, o aunque sea muy poco lo que se puede hacer, es posible que sí se disponga de la infraestructura necesaria para hacer determinaciones de AFP y ultrasonido.

Notas de cautela

- Es importante distinguir el uso de la prueba de AFP como herramienta de tamizaje, de su uso como herramienta diagnóstica. Si bien en China se la considera una herramienta de tamizaje útil y factible, hay quienes no están de acuerdo. Funciona mejor como herramienta diagnóstica. Una prueba de AFP positiva (superior a 400 ng/mL, por ejemplo), puede considerarse diagnóstica, pero una AFP negativa o por debajo del punto de corte predeterminado no descarta CHC, dado que hasta 40% de los sujetos con CHC nunca producen AFP.

Sin embargo, 90% de los pacientes de raza negra en África tienen niveles elevados de AFP superiores al valor considerado diagnóstico de 500 ng/mL, observable en 70% de los pacientes. Empero, esto a su vez puede reflejar la consulta tardía de estos pacientes. En occidente las pruebas de AFP son de menor utilidad.

- El hallazgo de niveles aumentados de AFP junto con una tumoración equivale a diagnóstico de malignidad, pero no es posible distinguir entre CHC y colangiocarcinoma. La incidencia de colangiocarcinoma está aumentando, siendo la cirrosis un factor de riesgo. Por consiguiente, si los hallazgos radiográficos son concluyentes, el diagnóstico es seguro, pero si no lo son, se recomienda hacer una biopsia para confirmar el diagnóstico.

Cascadas— enfoque según los recursos disponibles

Una “cascada” es un conjunto jerárquico de opciones diagnósticas, terapéuticas y de tratamiento, para manejar el riesgo y la enfermedad, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos a nivel local.

En regiones y países donde se dispone de trasplante hepático para el tratamiento del CHC, resulta factible aplicar el patrón oro terapéutico. En el resto se puede hacer resección y/o ablación local, pero no trasplante hepático. ¿Qué se puede hacer además en las diferentes situaciones en las que no se dispone de trasplante o resección y/o ablación local?

La presente guía pretende responder esa pregunta aplicando cascadas que varían según los recursos disponibles: para áreas con recursos mínimos y medios, la guía plantea la prevención primaria y secundaria, la evaluación de los pacientes y las opciones de tratamiento. Para las regiones y los países de altos recursos, debe consultarse la guía publicada por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases).

2 Recursos mínimos

- Las regiones de recursos mínimos se definen como aquellas en las que prácticamente no se dispone de ninguna opción de tratamiento. Ahí se prioriza la prevención y el tratamiento sintomático. En el mejor de los casos, en algunas áreas se podrán realizar resecciones o ablaciones locales.
- La definición de los criterios de derivación a especialista es un tema complejo. Dado que los pacientes con casos avanzados (que en los países con escasez de recursos constituyen la mayoría) no tienen otras opciones de tratamiento aparte de los cuidados de apoyo, la derivación tiende a ser una medida fútil. Solo se pueden beneficiar aquellos pacientes identificados tempranamente (para lo cual se requiere tecnología imagenológica), los que sí se deberían derivar a especialistas.
- Todas las recomendaciones deberían priorizar la prevención primaria y el tratamiento de la hepatitis viral y la cirrosis.

Prevención primaria del CHC

Particularmente cuando no se dispone de tratamientos potencialmente curativos, la prevención primaria es muy importante para reducir el riesgo de CHC (Tabla 2).

- La estrategia de prevención mediante la vacunación contra la hepatitis viral (HVB) ya es aplicada en 152 países, pero debería extenderse a todo el mundo. Es apoyada por organizaciones no gubernamentales (ONGs) como la Fundación Gates y la Alianza Global por la Vacunación y la Inmunización (GAVI, por las siglas en inglés de Global Alliance for Vaccines and Immunization).
 - La vacunación cuesta menos de un dólar en Nigeria, y la vacuna se administra de forma gratuita a los bebés en los hospitales públicos y centros de vacunación a través del Programa Nacional de Inmunización (NPI, por sus siglas en inglés).
 - Paquistán tiene en funcionamiento el “Programa Ampliado de Inmunizaciones” (EPI, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud, por el que se brinda vacunación gratuita a todos los recién nacidos.
- De ser necesario, debe recomendarse terapia antiviral:
 - En muchos países, los problemas de la terapia antiviral son su manejo (resistencia a la medicación), la adherencia de los pacientes y la educación.
 - Los costos pueden también ser un problema, aunque en algunos lugares ciertos medicamentos son relativamente baratos. Un año de terapia con lamivudina cuesta U\$S165 en Sudán; adefovir es barato en India y China; y entecavir en China cuesta U\$S5/día comparado con U\$S22/día en los países desarrollados.
- El trabajo de educación sobre la salud en hepatitis viral debería hacer hincapié en los posibles modos de difusión de la enfermedad vinculados a prácticas locales que impliquen contacto sangre-sangre, tales como circuncisión, escarificación, marcas tribales y tatuajes; cuidado de las llagas o heridas abiertas y las marcas, desinfección de equipos de extracción de piezas dentarias de uso múltiple, y reutilización de agujas (o viales de dosis múltiples).

Tabla 2 Opciones para prevención primaria de carcinoma hepatocelular

Recomendaciones generales	<ul style="list-style-type: none"> • Educación sanitaria sobre hepatitis viral • Educación y prevención del uso de alcohol • Almacenamiento de alimentos para evitar la exposición a aflatoxinas y la contaminación de las cosechas • Cuando correspondiere, considerar educación sobre el síndrome metabólico
Prevención de infecciones virales futuras	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar las instalaciones de atención médica para evitar las infecciones- promover el uso de jeringas y agujas descartables y evitar los viales de dosis múltiples • Practicar medidas universales de precaución: evitar infecciones nosocomiales (lesiones por pinchazo de aguja y objetos punzantes)

Infección de hepatitis viral ya existente	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación neonatal contra hepatitis B. Además de la vacunación, tratamiento con IGHB para los niños que nazcan de madres positivas para HB_eAg • Vacunación contra hepatitis B de personas en riesgo de presentar esa infección • Si hay disponible, profilaxis post exposición contra hepatitis B • Tratamiento de los pacientes con hepatitis C* • Tratamiento de los pacientes con hepatitis B*
---	---

HB_eAg, antígeno e de hepatitis B ; IGHB, inmunoglobulina para hepatitis B.

* La decisión sobre cuáles individuos con hepatitis B o C requieren tratamiento es un tema complejo que va más allá del alcance de este documento.

Prevención secundaria del CHC —vigilancia

En las regiones en las que es posible ofrecer tratamiento curativo para CHC se debería promover la estrategia de tamizaje. No tiene mucho sentido realizar tamizaje en masa de una población si luego no se dispone de recursos para su investigación y tratamiento ulterior. El tamizaje solo debería emprenderse si se cuenta con por lo menos una de las siguientes opciones de manejo: trasplante hepático, resección hepática, quimioembolización transarterial (TACE) o técnicas de ablación. En algunos lugares se utiliza tratamiento con ácido acético (vinagre).

Uno de los puntos de partida del tamizaje es identificar pacientes asintomáticos con CHC. Si los pacientes tienen síntomas de cáncer en el momento del diagnóstico, el resultado no es bueno y es improbable que el tratamiento tenga buena relación costo-eficacia.

Opciones de tratamiento

Entre las opciones de tratamiento apropiadas que pueden estar o no más allá del alcance de las dependencias médicas locales se incluyen:

- Resección hepática parcial
- Inyección percutánea de etanol (PEI, por sus siglas en inglés) o ablación por radiofrecuencia (RFA, por sus siglas en inglés)
- Quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés)

Page:

10

La quimioterapia tradicional no tiene cabida en el manejo del CHC. Siempre que sea necesario y posible se debe ofrecer a los pacientes un tratamiento sintomático.

3 Recursos medios

- Se define a las regiones de recursos medios como aquellas en las que se dispone tanto de resección como de ablación para el tratamiento de HCC, no siendo el trasplante una opción.
- Además de la prevención primaria de HCC (como se analiza arriba en “Recursos mínimos”), es posible dar recomendaciones detalladas sobre la vigilancia, diagnóstico y tratamiento.
- La prestación de servicios médicos y sanitarios para CHC puede mejorar desarrollando centros de excelencia- al concentrar la atención médica se puede aumentar el nivel de competencia profesional, permitiendo que las resecciones sean realizadas por cirujanos familiarizados con la enfermedad hepática y conscientes de las limitaciones de cada modalidad de tratamiento.

Prevención secundaria de HCC—vigilancia

Cuando se dispone de resección y/o ablación local para el tratamiento de CHC, se debería enfatizar la vigilancia.

La prevención primaria - a saber – la vacunación de los menores contra hepatitis B, es óptima para reducir el riesgo de CHC. El diagnóstico temprano y el tratamiento son esenciales para mejorar la sobrevida, pero la prevención del CHC recurrente sigue constituyendo un importante desafío.

La vigilancia de CHC puede mejorar la detección temprana de la enfermedad. En términos generales, las opciones de tratamiento son más amplias cuando se detecta el CHC a una edad más temprana.

- Es indispensable detectar la enfermedad precozmente si se quiere mejorar el pronóstico.
- En las regiones en las que es posible ofrecer un tratamiento curativo para el CHC debe alentarse el tamizaje.
- Los factores de riesgo para el CHC son bien conocidos, por lo que la vigilancia tiene una buena relación costo/eficacia.

El tamizaje para detección temprana del CHC está recomendado para los grupos de pacientes de alto riesgo enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3 Criterios para tamizaje del carcinoma hepatocelular

Portadores de hepatitis B	Hombres africanos de 20 años de edad
	Hombres asiáticos de 40 años o más
	Mujeres asiáticas/africanas de 50 años o más
	Todos los que tienen cirrosis (por ejemplo, con un bajo recuento plaquetario)
	Antecedentes familiares de CHC
Cirrosis no debida a hepatitis B	Hepatitis C
	Cirrosis alcohólica
	Hemocromatosis genética
	Esteatosis hepática no alcohólica

	Deficiencia de α_1 -antitripsina (AAT) Tirosinemia
Generales	La vigilancia del CHC debe ser continua en los pacientes que previamente calificaron para tamizaje de CHC —aún después de un tratamiento exitoso de una hepatitis viral crónica en pacientes cirróticos

La vigilancia incluye fijar pruebas de tamizaje, intervalos de tamizaje, criterios diagnósticos y procedimientos para citar a los pacientes para que acudan (Tabla 4).

- Dependiendo de la condición clínica y de los recursos disponibles, se recomienda un intervalo de tamizaje ecográfico de 6–12 meses.
- En casos avanzados y en pacientes con cirrosis, el tamizaje ecográfico debe realizarse cada 4–6 meses.
- La educación de los pacientes es un prerrequisito esencial.

Tabla 4 Técnicas de vigilancia

Ultrasonografía (ecografía)	Los resultados son superiores a las pruebas serológicas, pero dependen del operador
Alfa fetoproteína (AFP)	Es sabido que la prueba de AFP adolece de un desequilibrio entre la sensibilidad y la especificidad Una elevación de AFP > 200 ng/mL es un predictor positivo de CHC en pacientes con cirrosis y una masa hepática
Ultrasonografía + AFP	Si bien la combinación mejora la sensibilidad, no se la recomienda debido al aumento de costos y al número de falsos positivos

Ver “Notas de cautela” en “Diagnóstico”.

Prevención terciaria de CHC —recurrencia

La recurrencia de CHC puede resultar de una carcinogénesis multicéntrica o de un tratamiento inicial inadecuado. La prevención de la recurrencia de CHC exige un diagnóstico temprano y la completa exéresis de las lesiones primarias de CHC.

Actualmente no hay prueba de la eficacia de la prevención terciaria de CHC con ningún agente, incluyendo quimioterapia, terapia del VHB y del VHC, o interferón (IFN).

- No se dispone todavía de ningún agente de quimioterapia que sea inocuo y eficaz para evitar la recurrencia de CHC.
- Aparentemente, los agentes dirigidos selectivamente a moléculas específicas muestran una actividad clínica promisoriosa, pero la mediana de supervivencia que proporcionan no es satisfactoria y son muy costosos.
- Los pacientes que cursan una hepatitis B activa complicada con un CHC y que se presentan con una clase Child–Pugh A o B requieren análogos de nucleótidos/nucleósidos anti-VHB por vía oral.

Evaluación

El manejo del CHC está cambiando. Cada vez más, en los países desarrollados los pacientes con CHC están siendo evaluados y manejados en centros especializados, a

cargo de equipos multidisciplinarios formados por hepatólogos, oncólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos.

El sistema de estadificación de la Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC) tiene en cuenta variables vinculadas al estadio del tumor, la función hepática, el estado físico y los síntomas vinculados al cáncer, y relaciona estas variables con las opciones de tratamiento y las expectativas de vida. De acuerdo a ese sistema de estadificación, los pacientes se pueden clasificar como:

- CHC temprano: un único nódulo o tres nódulos ≤ 3 cm. Estos pacientes se pueden beneficiar de las terapias curativas.
- CHC intermedio: multinodular. Estos pacientes se pueden beneficiar de la quimioembolización.
- CHC avanzado: multinodular con invasión portal. Estos pacientes se pueden beneficiar de tratamientos paliativos; se pueden considerar nuevos agentes.
- CHC terminal: muy mala expectativa de vida; tratamiento sintomático.

Después de confirmar un diagnóstico de CHC, la función hepática constituye uno de los principales factores en el proceso de selección de tratamiento; debe establecerse el estado de funcionalidad y la presencia de otras patologías concomitantes.

Aspectos importantes para evaluar la funcionalidad hepática:

- Clasificación de Child–Pugh:
 - Bilirrubina (total)
 - Albuminemia
 - Razón normalizada internacional de protrombina (INR)
 - Ascitis
 - Encefalopatía hepática
- *Opcional*: gradiente de la presión venosa hepática. Un resultado > 10 mmHg confirmaría una hipertensión portal clínicamente relevante, un dato importante cuando se planifica una resección quirúrgica.

Opciones de tratamiento

Las opciones de tratamiento dependen en gran medida de la función hepática, del tamaño del tumor y de la presencia o ausencia de lesiones metastásicas o de invasión vascular. En la mayoría de los casos no son factibles los tratamientos curativos como la resección, la ablación por radiofrecuencia o el trasplante hepático, con lo que la intervención se limita al manejo paliativo. Por lo tanto el tamizaje de las poblaciones en riesgo es la única manera de detectar los tumores en una etapa todavía tratable con fines curativos. La mayoría de las opciones de tratamiento son caras y/o requieren centros especializados. En los países en desarrollo, la resección y la ablación local son las opciones terapéuticas más probables en pacientes en los que se identifica un CHC en la vigilancia.

Tanto la resección como la ablación pueden aspirar a ser curativos cuando los tumores son pequeños.

- Resección hepática parcial:
 - Puede ser un abordaje curativo para CHC.
 - Solo unos pocos pacientes califican para esta opción, por lo avanzado de su enfermedad y/o por presentar una funcionalidad hepatocítica reducida.
 - La recaída puede ser en realidad un tumor residual tratado de manera

incompleta inicialmente, o ser una verdadera recurrencia, es decir, que surja un segundo tumor independiente en un hígado que es propenso a las neoplasias.

- Inyección percutánea de etanol (PEI) o ablación por radiofrecuencia (RFA):
 - Son seguros y eficaces cuando la resección no es una opción o cuando el paciente está a la espera del trasplante.
 - Si bien se puede practicar la PEI en cualquier región, para hacerla se requiere disponer por lo menos de ultrasonografía.
 - PEI y RFA son igualmente eficaces para tumores < 2 cm.
 - La RFA es más eficaz que la inyección de alcohol en tumores mayores de 3 cm.
 - El efecto necrotizante de RFA es más predecible, cualquiera sea el tamaño del tumor.
- Quimioembolización transarterial (TACE). Este es el estándar de tratamiento para los pacientes con buena funcionalidad hepática y una enfermedad no pasible de cirugía o ablación, pero sin diseminación extrahepática, invasión vascular, ni síntomas de cáncer.

La Tabla 5 presenta una descripción reciente de los tratamientos, sus beneficios en el CHC, y el esquema de niveles de evidencia desarrollado por un panel de expertos de AASLD.

Tabla 5 Descripción del panel de expertos de (AASLD) American Association for the Study of Liver Diseases de los tratamientos, beneficios, y niveles de evidencia en el carcinoma hepatocelular

Tratamientos evaluados	Beneficios	Evidencia*
<i>Tratamientos quirúrgicos</i>		
Resección quirúrgica	Aumenta la supervivencia	3iiA
Terapias adyuvantes	Incierto	1iiA
Trasplante hepático	Aumenta la supervivencia	3iiA
Terapias neoadyuvantes	Respuesta al tratamiento	2iiDiii
<i>Tratamientos locoregionales</i>		
Tratamientos percutáneos		
Inyección percutánea de etanol	Aumenta la supervivencia	3iiA
Ablación por radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD
Quimioembolización	Aumenta la supervivencia	1iiA
Quimioterapia arterial	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
Radiación interna (I^{131} , Y^{90})	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
<i>Tratamientos sistémicos</i> †		
Sorafenib	Aumenta la supervivencia	1iA
Tamoxifeno	Sin beneficios	1iA
Quimioterapia sistémica	Sin beneficios	1iiA

Tratamientos evaluados	Beneficios	Evidencia*
Interferón	Sin beneficios	1iiA

Fuente: Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.

* Clasificación de la evidencia adaptada al Instituto Nacional de Cáncer: www.cancer.gov. Diseño del estudio: ensayo controlado aleatorizado, meta análisis = 1 (doble ciego 1i; no ciego 1ii). Ensayos controlados no aleatorizados = 2. Series de casos = 3 (basado en poblaciones 3i; no poblacionales, consecutivo 3ii; no poblacionales, no consecutivos 3iii). Variables evaluables: supervivencia (A), mortalidad específica para causa (B), calidad de vida (C). Sustitutos indirectos de (D): supervivencia libre de enfermedad (Di), supervivencia libre de progresión (Dii), respuesta del tumor (Diii).

† Si bien tal vez no se disponga de sorafenib para uso terapéutico en las regiones y países de bajos recursos, o inclusive en los de recursos medios, su impacto ha demostrado ser tan bueno o mejor que muchas opciones oncológicas sistémicas usadas para el tratamiento de otros cánceres.

Cuidados paliativos

- A los pacientes con cirrosis clase C de Child–Pugh se les debe ofrecer solo tratamiento sintomático.
- En centros especializados se dispone de métodos experimentales más recientes tales como la braquiterapia y la terapia de radiación interna selectiva (SIRT).

4 Altos recursos

- Las regiones de altos recursos se definen como aquellas en las cuales se dispone de trasplante hepático para el tratamiento de CHC.
- Para una discusión detallada de las opciones diagnósticas y terapéuticas y la interpretación de los resultados de la quimioterapia, debe consultarse la Guía Práctica de AASLD (AASLD Practice Guideline) (Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36).

Para un acceso directo a la versión en línea de la Guía Global de AASLD, pulse aquí .
