



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ONCOLOGÍA

Tumores hepáticos: carcinoma hepatocelular

M. S. González-Huezo

Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMYM

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

A continuación se discutirán dos temas relevantes presentados en los congresos internacionales durante el año previo y relacionados con el carcinoma hepatocelular (CHC): la importancia creciente del hígado graso no alcohólico (HGNA) como causa de carcinoma hepatocelular aún en ausencia de cirrosis y la heterogeneidad de los estadios no curativos (BCLC B y C de acuerdo con la clasificación de la Clínica de Barcelona) que sugiere la necesidad de individualizar y/o subclasificar a este grupo de pacientes para identificar el mejor abordaje terapéutico que permita la mayor supervivencia manteniendo la mejor calidad de vida.

Hígado graso no alcohólico y carcinoma hepatocelular

Cuatro estudios se comentarán. En el primero, el grupo multicéntrico del norte de Italia,¹ denominado HCC-NAFLD Italian Study, analizó las características clínicas del CHC asociado con HGNA (n = 145) y las comparó con el CHC asociado con el virus de la hepatitis C (n = 611) en un estudio de casos y controles. El primer dato relevante fue que sólo 50% de CHC-HGNA estuvo asociado a cirrosis. Además este grupo presentó menor frecuencia de sexo masculino (61 vs. 79%), mayor índice de masa corporal (29.1 vs. 27.6), mayor tamaño del tumor al diagnóstico (4.1 vs. 3.3 cm), mayor frecuencia de patrón infiltrativo del tumor (15.4 vs. 4%) y mayor frecuencia de diagnóstico fuera de un programa de vigilancia (52.4 vs. 36.7%). La supervivencia fue

significativamente menor: 25.5 vs. 33.7 (p = 0.017), lo cual ha sido descrito con anterioridad. Younossi y cols.² analizaron la incidencia y causas de CHC en la base de datos norteamericana de oncología SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) en el lapso 2004-2009. De un total de 7,255 casos, la principal causa de CHC fue la relacionada con el virus de hepatitis C (VHC) con 43% y en segundo lugar la asociada con HGNA con 16%, seguida de alcohol (13%) y, finalmente, infección crónica por el VHB (7%). Hubo un incremento anual global de CHC en este lapso de tiempo de 4%, siendo el incremento de 5% para HGNA. Este trabajo también documenta mayor mortalidad a 1 año en los casos asociados con HGNA comparada con la etiología viral B/C (70 vs. 50%). Un tercer trabajo epidemiológico presentado por Johnathan Ha del grupo de Stanford en California³ documenta en la misma base SEER cambios en la incidencia del CHC de acuerdo con etnicidad de 2003 a 2011 en: a) blancos no hispanos, b) hispanos, c) afroamericanos y d) asiáticos. Documentan que los asiáticos presentan la mayor incidencia (18.6/100,000 hab.), pero con decremento de 5% en este lapso, mientras que los hispanos presentan un incremento de 36% en el mismo lapso (de 12.3 a 16.7/100 000 hab.); las cifras correspondientes para afroamericanos incluyen incremento de 32% y de 29% en los blancos no hispanos. En el cuarto estudio, Dhanasekaran y cols., de la Clínica Mayo, analizaron las características demográficas, clínicas y de los diferentes componentes del síndrome metabólico en los CHC catalogados como criptogénicos (no viral, no alcohol, no HGNA) y compararon sus características con los CHC

Autor de correspondencia: Av. Baja Velocidad 284, Col. San Jerónimo Chicahualco. C.P. 52140. Metepec, Edo. de México. Teléfono: 01 722 2756300 ext. 2160.

Correo electrónico: saraigh69@yahoo.com (M. S. González-Huezo)

asociados con VHC y HGNA en pacientes a quienes se realizó diagnóstico de CHC en el lapso comprendido entre 2000 y 2010 en ese centro. Incluyeron 244 CHC-C, 107 CHC-HGNA y 175 CHC-VHC, y encontraron que los CHC-C y CHC-HGNA eran similares en características epidemiológicas y clínicas (edad al diagnóstico y etnicidad) así como en algunos componentes del síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, HDL baja e hipertensión arterial); adicionalmente, la obesidad y el síndrome metabólico fueron más frecuentes en los CHC-C cuando se compararon con los CHC-VHC (41.7 vs. 17.1%). Los autores concluyen que una proporción significativa de carcinoma hepatocelular catalogado como de origen criptogénico puede ser de hecho secundario a HGNA.⁴

Tratamiento en estadios no curativos

Si bien en el estadio temprano las opciones de tratamiento con abordaje curativo, que incluye resección, trasplante y ablación local, se encuentran claramente definidas, existe evidencia que sugiere que tanto el estadio intermedio de la BCLC (BCLC B) como el avanzado (BCLC C) son grupos heterogéneos que deben ser subclasificados para individualizar el tratamiento.⁵

Estadio intermedio (BCLC B). De acuerdo con las guías internacionales,^{6,7} el tratamiento recomendado es la quimioembolización transarterial (QETA), con una supervivencia estimada de 11 a 20 meses. Desgraciadamente, la técnica del procedimiento no ha sido estandarizada: el citotóxico utilizado incluye doxorubicina o cisplatino y es administrado a dosis diversas; de acuerdo con las capacidades de los centros o con la dificultad técnica puede ser selectiva o supraselectiva, con la frecuencia óptima de realización del procedimiento aún no definida, como tampoco la definición de respuesta.⁸ Aunado a esto, una adecuada selección del paciente puede lograr resultados excelentes o, por el contrario, culminar en una descompensación hepática que afecte la supervivencia del individuo. Es por esto que se han desarrollado diversas escalas para determinar el mejor candidato para este procedimiento, la factibilidad de repetirlo sin detrimento en la supervivencia y definir la respuesta o ausencia de la misma al procedimiento.⁹⁻¹¹ Los trabajos presentados el último año han buscado validar la utilidad de estas escalas, con resultados diversos,¹²⁻¹⁵ por lo que explorar otras opciones de tratamiento en este grupo de pacientes podría ser válido y de hecho existen reportes de otros manejos y combinaciones que deberán analizarse con mayor atención, como crioablación,^{16,17} ablación más sorafenib,^{18,19} QETA más sorafenib²⁰ o QETA más ablación.^{21,22}

Estadio avanzado (BCLC C). El tratamiento recomendado por las guías internacionales^{6,7} es el tratamiento sistémico con sorafenib. Similar a lo que ocurre en el estadio intermedio, este subgrupo parece ser muy heterogéneo, hecho demostrado en una cohorte multirregional longitudinal que refleja la práctica clínica diaria. La cohorte denominada BRIDGE incluyó a pacientes de 19 países y cuenta en su base con 6,108 individuos con CHC estadio avanzado documentados desde 2005 hasta 2011; de estos, 5,183 fueron diagnosticados después de la aprobación de sorafenib e incluidos. Se demostró que menos de 1% de este grupo recibió el tratamiento recomendado por las guías (sorafenib), mientras que una gran proporción de pacientes recibió otros tratamientos

(resección, trasplante, ablación por radiofrecuencia, embolización transarterial u otros) con diversas supervivencias; la supervivencia combinada para el grupo fue de 21 meses.²³ Considerando que la expectativa de vida de estos pacientes con el tratamiento de elección se aproxima a 11 meses, éstos son excelentes resultados. Un grupo francés se dio a la tarea de proponer una escala para subclasificar este estadio, con implicaciones de tratamiento y pronósticas, denominado NIACE,²⁴ que deberá validarse de manera externa. En ausencia de nuevos tratamientos sistémicos prometedoros, también se está buscando ampliar la aplicación de QETA en estos pacientes mediante una escala (*STATE score: Selection for TrArterial chemoembolisation for trEatment*) que analiza los que se podrían beneficiar del procedimiento.²⁵ Adicionalmente, otro estudio analizará la utilidad de sorafenib con/sin QETA.²⁶

Por último, es posible que en un futuro cercano se defina si tendremos que vigilar a los pacientes con HGNA para CHC; los estadios no curativos (intermedio y avanzado) del CHC son grupos heterogéneos que ameritarán individualización de abordajes terapéuticos. Indudablemente, no está dicha la última palabra en estos grupos.

Financiamiento

El presente trabajo no recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in no-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A multicenter case-control study [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62(suppl 1):P0340.
2. Younossi Z, Otgonsuren M, Henry L, et al. Increasing association of no-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma in the United States: Data from Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare Registries (2004-2009) [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62(suppl 1):O041.
3. Ha J, Yan M, Aguilar M, et al. Race/ethnicity-specific disparities in cancer incidence, burden of disease and overall survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States: An updated analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registry [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 suppl1):S-185.
4. Dhanasekaran R, Rizvi ZH, Giama NH, et al. Undiagnosed non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is responsible for a significant proportion of cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 suppl 1):S-1026.
5. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32:348-359.
6. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908-943.

7. Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline: Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53:1020-1035.
8. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol* 2015; 62:1187-1195.
9. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular Cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2565-2570.
10. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57:2261-2273.
11. Hucke F, Pinter M, Graziadei I, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61:1287-1296.
12. Raoul JL. How to define TACE refractoriness: EASL Definition [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):SS08-1
13. Peck-Radosavljevic M. Art-Score to select patients for retreatment of TACE [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):SS08-3.
14. Pinato DJ, Arizumi T, Jang JW, et al. Combined secuencial use of HAP and ART scores to predict transarterial chemoembolization failure in hepatocellular carcinoma: a multi-center comparative study [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62:P0383.
15. Yoo YJ, Kim JH, Je JH, et al. Validation for retreatment strategy and survival analysis after second session of transarterial chemoembolization in patient with hepatocellular carcinoma [abstract]. *Hepatology* 2014; 60(4 suppl):837A.
16. Wang C, Wuwei-Yang HW, et al. A multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma [abstract]. *Hepatology* 2014; 60(4 suppl):282A.
17. Rong G, Bai W, Dong Z, et al. Ten year outcomes of cryoablation therapy for small hepatocellular carcinoma and Child Pugh Class A o B cirrhosis: Single center large cohort experience [abstract]. *Hepatology* 2014; 60(4 suppl):854A.
18. Stefano G, Iodice V, Signoriello G, et al. Efficacy and safety of combined sequential treatment with RFA and sorafenib in patients with HCC in intermediate stage ineligible for TACE: a prospective randomized open study [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62:P1325.
19. Bruix J, Llovet JM, Takayama T, et al. A phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):LS02-1.
20. Sacco R, Romano A, Bertini M, et al. Concomitant versus sequential treatment with TACE and sorafenib [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):P-178.
21. Jung YK, Park JH, Suh SJ, et al. Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):P-134.
22. Goda Y, Morimoto M, Irie K, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in high-risk location [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):P-150.
23. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. How is BCLC stage C HCC treated in the real-world practice and what outcomes are obtained? Answers from the BRIDGE database [abstract]. *Liver Cancer* 2014; 3(2):0-014.
24. Adhoute X, Penaranda G, Blanc JF, et al. NIACE score: a new tool to better distribute advanced hepatocellular carcinoma (BCLC C). Results from four french cohorts comprising 703 patients [abstract]. *Hepatology* 2014; 60(4 suppl):838A.
25. Wanek F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, et al. Pushing the limits for TACE: selection for transarterial chemoembolization treatment (STATE) score identifies HCC patient at BCLC stage C suitable for TACE [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62:O055.
26. Park JW, Kim YJ, Kim DY, et al. A randomized, controlled phase III trial of sorafenib with or without conventional transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma (STAH) [abstract]. *J Hepatol* 2015; 62:P1335.