



CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO MUY PRECOZ. ¿CÓMO DEBEMOS TRATARLO?

Very early stage hepatocellular carcinoma. How should it be treated?

Ana Matilla Peña

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

EDITORIAL

El cáncer hepático primario, fundamentalmente el carcinoma hepatocelular (CHC), es la quinta neoplasia en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial ¹. Además, tanto su incidencia como su mortalidad han experimentado un continuo aumento en las últimas dos décadas, y esta tendencia persiste en la actualidad ².

Hasta la fecha las hepatitis virales eran la causa más frecuente de cirrosis asociada al CHC, el virus de la hepatitis B (VHB) en países no desarrollados y el virus de la hepatitis C (VHC) en los países occidentales. Sin embargo, en los últimos años la enfermedad hepática por depósito de grasa asociada al síndrome metabólico (obesidad, dislipemia y diabetes), está siendo un factor de riesgo emergente ³. En nuestro país, en cambio, el consumo de alcohol sigue siendo la causa más frecuente, seguida del VHC, aunque ha aumentado significativamente la frecuencia de diabetes y obesidad entre los pacientes diagnosticados de CHC ⁴.

Conocer los factores que favorecen su desarrollo, fundamentalmente la presencia de cirrosis hepática, ha facilitado la implementación de programas de vigilancia que permiten un diagnóstico precoz y con ello una expectativa de supervivencia mayor ⁵. Sorprendentemente, en nuestro país todavía casi la mitad de los pacientes con CHC se diagnostican fuera de ellos, y como consecuencia mayoritariamente en estadios no precoces ⁶.

El estadio muy precoz o estadio 0 de la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), constituye un grupo con especial buen pronóstico que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), totalmente asintomáticos, que presentan tumores únicos menores o iguales a 2 cm, sin invasión vascular ni enfermedad a distancia, lo que correspondería al concepto de carcinoma "in situ". En estos casos, de una forma global, la ablación percutánea ofrece una alta probabilidad de curación, considerándose

la primera opción terapéutica en el algoritmo de la BCLC, particularmente en aquellos pacientes sin opciones futuras para un trasplante hepático TH⁵. Pero en la práctica clínica, la decisión sobre cómo tratar a estos pacientes puede variar de un centro a otro, y va a depender de una valoración individualizada de cada caso en el seno de grupos multidisciplinares, en base a las características del paciente, edad y comorbilidades; localización del tumor y de la presencia o no de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS). Y lógicamente tendrá en cuenta también la experiencia del centro y sus recursos, así como la opinión del paciente, que cada vez tiene un papel más protagonista.

En los últimos años hemos aprendido la importancia del concepto de “comportamiento biológico” del tumor, de extraordinario valor de cara al riesgo de recidiva y que puede ayudar a orientar la decisión terapéutica. Estadios tumorales tan precoces, rara vez presentan elevación significativa de las cifras de AFP, aspecto radiológico infiltrativo, satelitosis, invasión microvascular o pobre grado de diferenciación, factores todos ellos que apoyan un comportamiento biológico agresivo del tumor. Sin embargo, en aquellos pacientes que aun estando en estadio 0 presenten alguno de estos factores, o no tengan respuesta al tratamiento de ablación, o presenten progresión precoz tras el mismo, sospechando un comportamiento biológico más agresivo, podremos evaluar opciones terapéuticas más radicales que la ablación percutánea, como es el TH.

Las técnicas de ablación percutánea han mejorado desde sus inicios, con la introducción de distintos tipos de agujas para la radiofrecuencia (RFA), la introducción de la ablación por microondas en aquellas lesiones adyacentes a vasos sanguíneos, para evitar la pérdida de eficacia por disipación de la energía térmica de la RFA, o la introducción de los sistemas de navegación guiados por tomografía computarizada con fusión de imágenes, que consiguen punciones más precisas y seguras, en localizaciones de difícil acceso, sean o no visibles ecográficamente.

Actualmente la RFA se ha demostrado superior a la inyección percutánea de etanol (IPE), con una mayor tasa de control local del tumor y mejor supervivencia⁸, aunque tiene una mayor frecuencia y gravedad de efectos adversos y una aplicabilidad menor⁹. Así, en determinadas localizaciones en las que la RFA está contraindicada, o para completar la ablación cuando existe mínima actividad tumoral residual, la IPE es todavía una alternativa de tratamiento muy segura y eficaz¹⁰.

Hasta la fecha ningún trabajo ha conseguido demostrar de forma robusta que la eficacia y seguridad de la RFA sea mayor que la de la RQ en el estadio 0. La cirugía es a priori un tratamiento más invasivo, no exento de complicaciones y de mortalidad¹¹. Pero estudios de coste-eficacia han demostrado que la RFA puede ofrecer una supervivencia similar a la RQ con menor coste¹². Por ello, la ablación percutánea térmica constituye el tratamiento de elección en pacientes con CHC en estadio 0.

Sin embargo, en los últimos años los avances en cirugía laparoscópica y robótica permiten tratamientos quirúrgicos menos invasivos, con resultados comparables en términos de recidiva y supervivencia, reduciendo la morbilidad peri-operatoria y acortando las estancias hospitalarias¹³. Esto ha facilitado la expansión de los potenciales candidatos a cirugía. Además, la RQ cuenta con la ventaja adicional de disponer de información pronóstica derivada del estudio anatomopatológico del explante, especialmente útil en pacientes potenciales candidatos a TH, ya que puede permitir el rescate con TH en pacientes con criterios anatomopatológicos sugestivos de un riesgo mayor de recidiva¹⁴.

Debido a la escasez de órganos, la mayoría de los grupos trasplantadores en nuestro país “evitan” el TH como tratamiento del CHC en estadio 0, tanto en pacientes sin HTPCS con adecuada función hepática y que son potenciales candidatos a RQ, como en pacientes con respuesta completa tras RFA. Todo ello en un intento de optimizar los injertos para aquellos pacientes que no disponen de otras alternativas terapéuticas.

Más allá de lo establecido es posible que este panorama pueda cambiar en los próximos años. Las mejoras introducidas en las terapias intraarteriales, quimioembolización o radioembolización, con aproximaciones más supraselectivas que minimizan la toxicidad y aumentan la eficacia del procedimiento y la introducción del “Cone Beam CT” para una mejor identificación de todas las aferencias arteriales del tumor, permitan que estas técnicas compitan con la RFA o la RQ en determinados subgrupos de pacientes. Y en esta misma línea, veremos el papel que en el futuro pueda tener la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), procedimiento indoloro, que no precisa corrección de las alteraciones de la coagulación tan frecuentes en estos pacientes, pudiendo disminuir el riesgo de sangrado o de siembra y con la ventaja de realizarse en régimen ambulatorio.

A pesar de todos los avances en las técnicas de ablación percutánea, la recidiva es muy frecuente, 80% a los 5 años, aun cuando se obtiene respuesta completa inicial¹⁵, de forma similar a lo que ocurre tras la RQ, incluso en las series más recientes, 70% de recidiva a los 5 años¹⁶. Hasta la fecha ninguna estrategia terapéutica ha demostrado eficacia en reducir este riesgo, y solo la vigilancia estrecha de los pacientes permitirá su diagnóstico temprano. Es posible que los resultados tan prometedores de la inmunoterapia o de la combinación de inmunoterapia y terapias diana en estadios tumorales más avanzados, puedan reproducirse en el escenario de la adyuvancia, y demuestren un beneficio significativo en la prevención de la recidiva tras RQ o ablación percutánea, evitando con ello muchos trasplantes.

El estudio publicado por Abanades y col. en este número de la revista, nos muestra la experiencia de manejo de pacientes con CHC estadio 0 en un centro terciario, tan solo un 10,4% del global de pacientes con CHC y casi en su totalidad diagnosticados dentro de un programa de vigilancia. Ello pone de manifiesto la importancia de la implementación de los cribados en nuestro país, en un intento de incrementar este porcentaje de pacientes con diagnóstico muy precoz. De acuerdo a lo establecido en las guías, en este estudio los pacientes fueron tratados mayoritariamente mediante ablación percutánea, con un llamativo alto porcentaje de pacientes tratados con IPE, dada la amplia experiencia del centro en esta técnica, mostrando una muy baja tasa de complicaciones y sin diferencias significativas en supervivencia con respecto a la RFA, al tratarse de tumores de muy pequeño tamaño.

El CHC es por tanto una enfermedad compleja en la que el cáncer y la cirrosis hepática están íntimamente imbricados, haciendo necesaria la valoración multidisciplinar de estos pacientes para permitir individualizar la decisión de tratamiento en cada caso, buscando siempre la alternativa eficaz con mayor evidencia en la literatura, de acuerdo al deseo del paciente y adaptada a la experiencia y recursos del centro.

-
1. World Health Organization, Cancer Today 2020. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>.
 2. National Cancer Institute, SEER Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>.
 3. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1767-75.

4. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Duenas E, Minguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(2):61-71.
5. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*. 2018;31:1301-14.
6. Varela M, Reig M, De la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc)* 2010;134(13):569-576.
7. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
8. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122-30.
9. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226:441-51
10. Soule E, Lamsal S, Lall C, Matteo J. Eye Opener to EtOH Ablation for Juxta-Cardiac Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest tumors*. 2019;5:109-16.
11. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
12. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Costeffectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:300-7.
13. Han H-S, Shehta A, Ahn S, Yoon Y-S, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol*. 2015;63:643-50.
14. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63:839-49.
15. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:569-77.
16. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariano L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers *Hepatol* 2012;57:1426-35.