

ACERCA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

1 .Introducción: El sistema hepatobiliar

El hígado es el segundo órgano más grande en el cuerpo humano. La función primaria es filtrar y procesar la sangre, y metabolizar carbohidratos, grasas, proteínas, minerales y vitaminas. El hígado también tiene una función vital en el metabolismo y depuración de drogas, alcohol, y otras toxinas del cuerpo. Es una glándula con forma de cuña llena de sangre, ubicada en el lado derecho del abdomen, debajo del diafragma y cerca del colon, riñón derecho, duodeno, vesícula biliar y estómago. El hígado es el órgano mayor del sistema hepatobiliar, que también incluye la vesícula biliar y los conductos biliares.

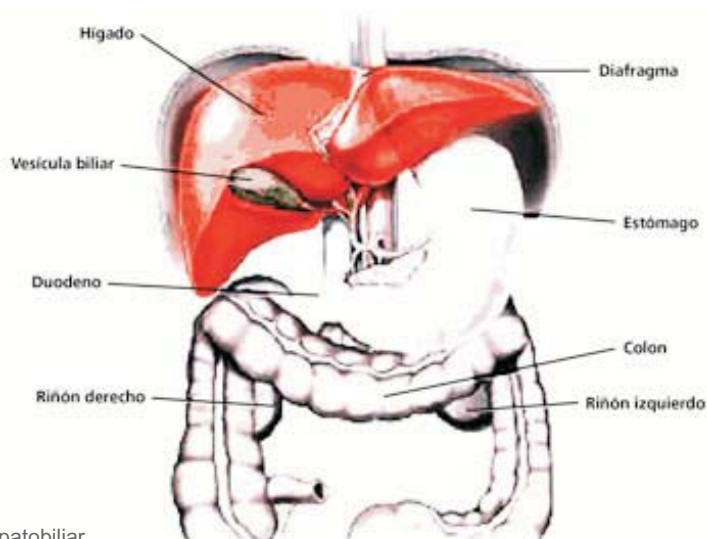
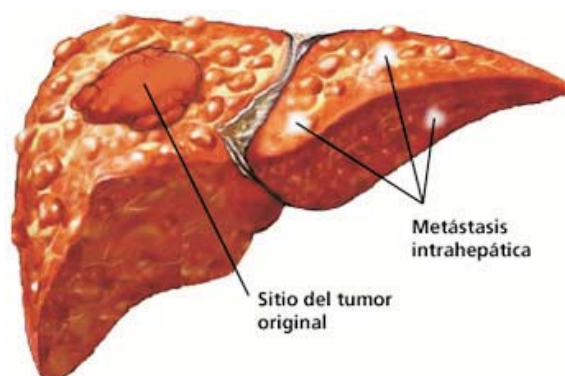


Figura: Sistema hepatobiliar

2. ¿Qué es el carcinoma hepatocelular?

El hígado está compuesto por células llamadas "hepatocitos". Cuando hay un crecimiento descontrolado de estas células, se denomina carcinoma hepatocelular (CHC), también conocido como cáncer hepatocelular o cáncer hepático.



3. ¿El carcinoma hepatocelular es un cáncer muy frecuente?

El CHC es el sexto en frecuencia en todo el mundo y es el cáncer primario más común de hígado, representando el 80-90% de los casos.

El CHC está considerado por muchos investigadores como uno de los tumores malignos más frecuentes, con una frecuencia de aparición muy variable dependiendo del género, grupo étnico y región geográfica.

Estos factores se consideran determinantes por condicionar una diferente exposición a los denominados factores de riesgo mayores para esta enfermedad. De este modo, según la incidencia (frecuencia de aparición) del CHC se habla de tres categorías que agrupan las diferentes áreas geográficas mundiales:

1. Áreas de alta incidencia: sudeste asiático y África subsahariana.
2. Áreas de mediana incidencia: países mediterráneos y norte de Brasil.
3. Áreas de baja incidencia: América, Australia y norte de Europa.

En el contexto de la Unión Europea, España presenta una incidencia de CHC de aproximadamente 12 casos por cada 100.000 hombres y 3.5 de cada 100.000 mujeres, similar a la de Francia, y sólo superado por Italia y Grecia.

La incidencia anual (número de casos nuevos por año) del CHC en España es de aproximadamente 3.000 hombres y 1.300 mujeres. Recientemente se ha observado un incremento en la frecuencia de aparición del CHC en España, fundamentalmente relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C.

4. ¿A quién afecta el carcinoma hepatocelular?

La edad de aparición habitual del CHC en las zonas de baja incidencia es la edad madura (60 años), y en las áreas de alto riesgo suele aparecer en el adulto joven. La incidencia es más alta en los varones: 3 varones por cada mujer en áreas de bajo riesgo y 7 varones por cada mujer en zona de alto riesgo.

DESARROLLO DEL CHC

1. ¿Por que se desarrolla el carcinoma hepatocelular?

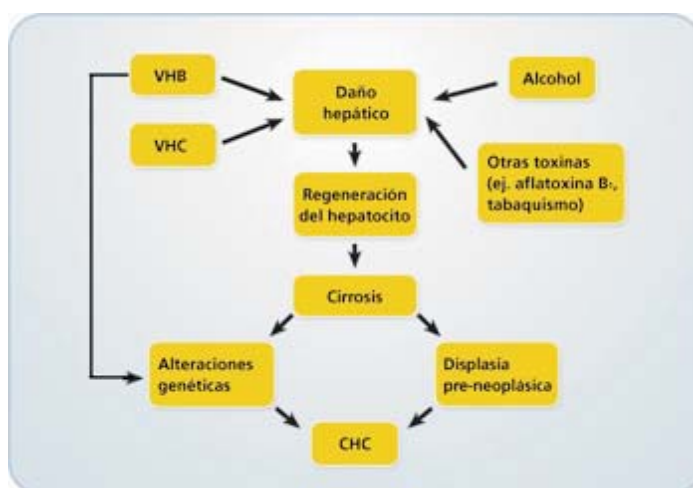
El CHC suele desarrollarse tras una lesión hepática, causada por otra enfermedad o alteración. Estas alteraciones pueden incluir la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC), el consumo de alcohol, la diabetes, los trastornos genéticos y la obesidad.

En el hígado sano, las señales químicas indican a las células hepáticas cuándo deben multiplicarse para formar nuevas células y cuándo deben tener la multiplicación. El CHC empieza a desarrollarse cuando una célula, o un grupo de células, se lesiona y empieza a crecer de forma anormal.

Las células hepáticas (o hepatocitos) lesionadas producen señales químicas que hacen que las células sigan multiplicándose. Las células lesionadas también emiten señales a los vasos sanguíneos vecinos, pidiéndoles el crecimiento de un mayor número de vasos sanguíneos, de forma que el tumor pueda recibir el oxígeno y los nutrientes que necesita para seguir creciendo.

2. ¿Cuál es la patogénesis del carcinoma hepatocelular?

La patogénesis del CHC es un proceso de múltiples pasos, como se ilustra en la gráfica. Comienza por daño hepático crónica causado por infección de VHB o VHC, consumo de alcohol, obesidad y exposición a toxinas y humo de tabaco.



Durante el proceso de daño hepático, la extensa muerte de hepatocitos estimula la regeneración celular crónica, que puede llevar a la cirrosis. La cirrosis puede definirse como una condición hepática crónica caracterizada por la fibrosis (desarrollo de tejido fibroso de cicatrización) progresiva que puede, eventualmente, dañar la función hepática.

A medida que la enfermedad progresa, el tejido saludable del hígado es reemplazado por el tejido fibroso de cicatrización (fibrosis), que puede

bloquear el flujo de sangre a través del hígado, y finalmente dañar la función hepática. El daño hepático por cirrosis no puede revertirse, aunque puede retrasarse tratando la causa subyacente (por ejemplo, hepatitis) o retirando las sustancias tóxicas (por ejemplo, el alcohol) del cuerpo. Más de 80% de los pacientes con CHC tienen cirrosis subyacente.

La hiperproliferación que ocurre con el tiempo durante la cirrosis y fibrosis aumenta la probabilidad de:

- Acumulación de mutaciones (alteraciones genéticas).
- Transformación de lesiones hepáticas pre-tumorales en CHC.

El CHC tiene la tendencia a diseminarse (formar metástasis) tanto dentro como fuera del hígado. Las metástasis intrahepáticas ocurren por la invasión de células cancerígenas de las ramas de la vena hepática y de la arteria hepática. Cuando las células del CHC entran a la circulación general, pueden formarse metástasis extrahepáticas en los pulmones, huesos, y nódulos linfáticos abdominales.

3. ¿Se puede prevenir la aparición del carcinoma hepatocelular?

Las estrategias dirigidas a prevenir el CHC se listan en la tabla. En general, lo más crítico para los pacientes con riesgo de desarrollar CHC es evitar factores de riesgo adicionales. Por ejemplo, es particularmente prudente para los pacientes que están afectados por VHB o VHC evitar mayor daño hepático inducido por el uso de alcohol o tabaco.

Etapa Patogénica del CHC objetivo	Estrategias de Prevención
Antes de la aparición del daño hepático	Evitar sustancias tóxicas para el hígado (por ejemplo, alcohol y otras toxinas en la dieta). Evitar la exposición a sangre, derivados de la sangre, o agujas que puedan estar contaminadas con VHB o VHC. Vacuna contra el VHB.
Progresión de enfermedad hepática aguda a enfermedad hepática crónica	Evitar sustancias tóxicas para el hígado. Tratamiento temprano de enfermedades hereditarias. Tratamiento temprano de infecciones agudas por VHC.
Progresión de enfermedad hepática crónica a cirrosis	Evitar sustancias tóxicas para el hígado Tratamiento de enfermedades heredadas y hepáticas Tratamiento de hepatitis con interferones y agentes antivirales
Progresión de cirrosis a CHC	Todas las estrategias anteriores. Transplante de hígado. Administración de retinoides e interferones.

4. ¿Qué tipos patológicos existen de carcinoma hepatocelular?

Patológicamente, se han descrito cuatro grandes patrones del CHC, como se resume en la siguiente tabla:

Tipo	Descripción
Tipo expansivo	Tumor encapsulado que crece expandiendo, comprimiendo y destruyendo el tejido que rodea al hígado.
Tipo dispersante	Tumor poco definido; el patrón de crecimiento del tumor puede ser nodular, pseudolobular, o invasivo.
Tipo multifocal	Varios tumores pequeños de tamaño similar que se encuentran en múltiples sitios del hígado.
Tipo indeterminado/ Combinación	No encajan en ninguna de otra categoría; representa ~25% de los CHCs

DIAGNÓSTICO DEL CHC

1. ¿Qué síntomas pueden alertar de la presencia de un carcinoma hepatocelular?

Los síntomas de cáncer hepático no son muy específicos, pudiendo estar presentes en otros procesos.

Algunos de los síntomas más frecuentes en el CHC son los siguientes:

- Coloración amarillento-verdosa de la piel y los ojos (ictericia)
- Pérdida de peso
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Fatiga o debilidad.

Durante las primeras etapas del cáncer hepático puede no haber síntoma alguno. Es por esta razón que los médicos recomiendan los estudios ecográficos y las pruebas sanguíneas de rutina a los pacientes con mayor riesgo de cáncer hepático.

2. ¿Qué procedimiento y pruebas utilizan los médicos para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular?

La mayoría de los pacientes con CHC se presentan con enfermedad en estado avanzado, muy tarde para cualquier tratamiento eficaz. La prevención y detección temprana son críticos para mejorar el resultado del CHC. En el momento del diagnóstico, aproximadamente 40% de los pacientes son asintomáticos, ya que la mayor parte de los síntomas asociados con el CHC no ocurren hasta que la enfermedad es avanzada.

Ya que la población de pacientes con riesgo de desarrollar CHC puede definirse en gran medida con base a los factores de riesgo, se han propuesto análisis de revisión como medida para identificar a los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad cuando pueden tener mejor respuesta al tratamiento. Los individuos que normalmente se someten a análisis de revisión del CHC incluyen aquellos con VHB crónico, VHC crónico, y cirrosis. Aunque los análisis de revisión aún no se han estandarizado, los pacientes normalmente son evaluados cada 3 o 12 meses.

El diagnóstico del CHC usualmente se hace usando una combinación de historia clínica (síntomas e historial previo), revisión física, pruebas de laboratorio y estudios de imagen.

• Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio incluyen análisis de sangre, pruebas de función renal y hepática. Además también se hacen determinaciones sanguíneas de marcadores tumorales, que son moléculas que producen los tumores de células hepáticas. El más asociado al CHC es la determinación de niveles de α -fetoproteína (AFP), aunque un valor elevado por encima de

límites normales no implica necesariamente la existencia de un cáncer de hígado, y los niveles pueden incrementarse con otros desórdenes hepáticos.

- **Pruebas de imagen**

Las pruebas de imagen que se usan más comúnmente son ultrasonido, tomografía computarizada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM). Comúnmente se usa el ultrasonido como prueba inicial para detectar lesiones sólidas en el hígado. Debido a su eficiencia en costos, el ultrasonido también se usa para la vigilancia y análisis de revisión de pacientes con alto riesgo. Sin embargo, el ultrasonido no puede distinguir con precisión el CHC de otras lesiones hepáticas sólidas, y es difícil de usar para el diagnóstico del CHC en presencia de cirrosis. La TC e IRM son más precisas que el ultrasonido para la detección del CHC, siendo la TC menos cara y por ello más frecuentemente usada. Tanto la TC como la IRM son útiles para definir la extensión y número de los tumores, presencia de hipervascularidad (aumento del número o concentración de vasos sanguíneos; facilita el rápido crecimiento tumoral), y enfermedad metastásica. Además, en algunos casos también se realiza la arteriografía hepática, que involucra la obtención de imágenes de rayos X en tiempo real de un medio de contraste inyectado al torrente sanguíneo, también puede usarse para evaluar la manera en que está fluyendo la sangre a través del hígado y para identificar cualquier bloqueo. Esta técnica es más eficaz para la detección de tumores más grandes (>2 cm de diámetro) con extensa vascularización.

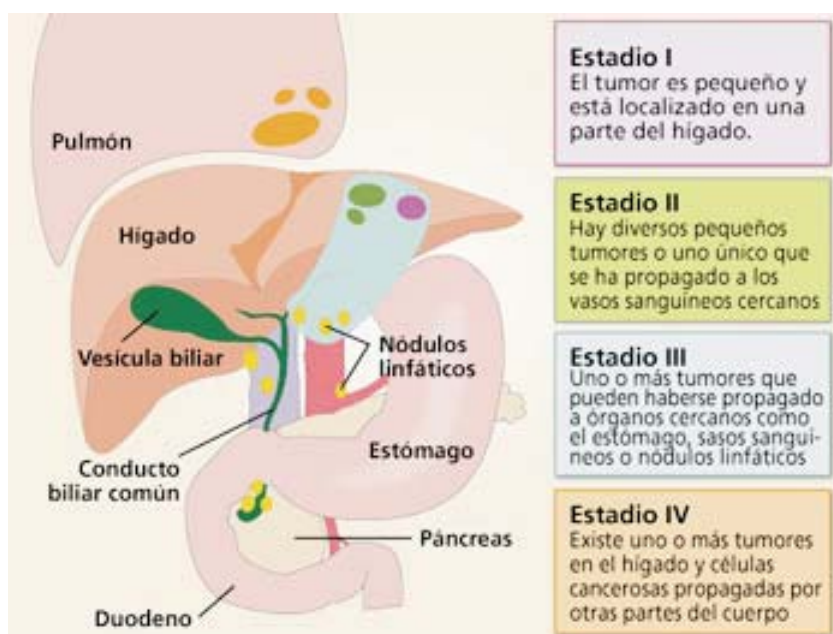
Para confirmar un diagnóstico de CHC puede realizarse una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Este procedimiento involucra la inserción de una aguja larga y delgada en la masa del tumor para extraer pequeños trozos de tejido para revisión microscópica. Sin embargo, entre las posibles complicaciones del BAAF está la ruptura del tumor, hemorragia, y derramamiento del tumor. Por lo tanto, este procedimiento solo se realiza cuando se tiene duda en un diagnóstico del CHC.

ESTADIOS DEL CHC

1. ¿Cuáles son los estadios clínicos del carcinoma hepatocelular?

La “determinación del estadio” es una expresión médica para describir hasta qué punto ha progresado el cáncer en un paciente en concreto. La determinación del estadio del cáncer es importante porque ayuda a los médicos a determinar el mejor curso de tratamiento.

Uno de los métodos utiliza los números romanos I a IV para designar el estadio de la enfermedad:



Las siguientes definiciones son algunas de las expresiones utilizadas para describir los estadios del cáncer hepático:

- Localizado resecable: significa que el tumor está localizado en una parte del hígado y puede ser eliminado quirúrgicamente (extirpado).
- Localizado no resecable: el cáncer sólo se encuentra en una parte del hígado pero no puede ser extirpado quirúrgicamente por su localización o porque la porción del hígado sin cáncer no tiene la salud suficiente.
- Avanzado: expresión general que significa que el cáncer se ha diseminado a más de una parte del hígado y puede haber diseminado a otras partes del organismo.
- Recurrente: la enfermedad recurrente es el cáncer que regresa, al hígado o a otra parte del organismo, tras el tratamiento o la intervención quirúrgica inicial.

El tratamiento más adecuado del cáncer de hígado vendrá determinado por el estadio concreto de cada caso.

2. ¿En qué estadio se diagnostica a la mayor parte de las personas con cáncer hepático?

No es insólito que el carcinoma hepatocelular se diagnostique en estadios más avanzados, porque muchos pacientes no presentan síntomas en las etapas tempranas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes (60% a 70%) se diagnostican en estadios más avanzados (III y IV).

3. ¿Cuáles son las expectativas para un paciente diagnosticado con carcinoma hepatocelular?

Evaluar la progresión del CHC es particularmente difícil porque la mayoría de los pacientes también tienen enfermedad hepática subyacente. Los principales factores que determinan el tratamiento y pronóstico (posibilidad de recuperación) de los pacientes con CHC son la extensión tumoral (determinada por el estadio), la situación funcional del hígado (marcada por la presencia de cirrosis hepática) y el estado general del paciente.

Por lo tanto, el pronóstico será más favorable en pacientes con CHC en estadios más iniciales, con buena función hepática, sin cirrosis, y con buen estado general.

TRATAMIENTO

1. ¿Cómo se trata el carcinoma hepático?

El tratamiento depende del tipo de cáncer hepático, el estadio del cáncer, el grado de funcionamiento hepático, el estado global de salud del paciente, sus preferencias personales y el diálogo entre el paciente y el médico.

Las principales estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento del CHC son:

- **Extirpación quirúrgica (cirugía)**

Su objetivo es eliminar (extirpar) el tumor y el tejido circundante (la denominada resección quirúrgica). Se considera indicada si el tumor es pequeño, la función hepática es buena y en ausencia de factores pronósticos de recaída. También suele ser posible considerarla si el CHC se ha diagnosticado en estadios tempranos de la enfermedad.

Si el tumor está localizado, pero no puede ser extirpado quirúrgicamente, porque el tumor está en una localización que hace demasiado peligrosa la cirugía o porque el resto del hígado no tiene la salud suficiente, existen otras opciones de tratamiento.

- **Transplante de hígado**

Un transplante de hígado se ha convertido en la mejor opción para algunas personas con cánceres pequeños de hígado. Actualmente, el transplante de hígado se reserva para los pacientes con tumores pequeños y confinados en el hígado, pero que no pueden ser extirpados quirúrgicamente debido a la localización de los tumores o porque el hígado está muy enfermo como para soportar la extirpación de una de sus partes.

Actualmente, la cirugía, ya sea por resección (extirpación del tumor) o el trasplante de hígado, ofrece la única posibilidad razonable de curar el CHC.

- **Ablación del tumor o embolización**

La ablación (destrucción) se refiere a los métodos locales que destruyen el tumor sin extirparlo. Estas técnicas son usualmente reservados para los pacientes con pocos tumores pequeños para quienes la resección quirúrgica no es posible. No se consideran curativas, pero pueden producir tasas de supervivencia igual a la cirugía en las personas con tumores pequeños. Estos procedimientos suelen ser realizados por un médico en el hospital.

Algunos métodos para realizar la ablación son:

- **Ablación con etanol (alcohol):** también conocida como inyección percutánea de etanol. Consiste en inyectar alcohol concentrado directamente en el tumor para matar las células cancerosas. Normalmente se hace a través de la piel usando una aguja que es guiada por ecografía o tomografía computarizada (TC):

- Ablación por radiofrecuencia (RFA): utiliza ondas radiales de alta energía como tratamiento. Se coloca temporalmente en el tumor una sonda parecida a una aguja que libera estas ondas radiales. Para guiar la colocación de la sonda se utiliza la tomografía computarizada (TC). La sonda libera corriente de alta frecuencia que calienta el tumor y destruye las células cancerosa.
- Criocirugía: destrucción del tumos mediante congelación con una sonda de metal muy fría. En comparación con otras técnicas de ablación, este método puede ser usado para tratar tumores más grandes. La sonda es guiada hacia el tumor usando un ecógrafo. la qumioembolización.
- Embolización de la arteria hepática: técnica que se usa para reducir el suministro de sangre en la arteria hepática (esta arteria alimenta la mayoría de las células cancerosas), mediante la inyección de materiales que tapan la arteria. La mayoría de las células del hígado sanas no serán afectadas debido a que ellas obtienen el suministro sanguíneo de la vena portal.

Para pacientes que tienen un tumor que afecta los nódulos linfáticos regionales o metástasis, están contraindicadas la cirugía y las terapias regionales siendo la quimioterapia un tratamiento alternativo.

- **Quimioterapia**

Consiste en el tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas. La quimioterapia sistémica (todo el cuerpo) usa medicamentos contra el cáncer que se inyectan en una vena o se administran por la boca. Estos medicamentos entran en el torrente sanguíneo y alcanzan todas las áreas del cuerpo, haciendo que este tratamiento sea potencialmente útil contra el cáncer que se ha propagado a órganos distantes.

Lamentablemente, debido a la falta de eficacia en la mayoría de los regímenes quimioterapéuticos, se están evaluando constantemente nuevas terapias para su uso en CHC avanzado. Muchos de estos nuevos enfoques actúan evitando la división de la célula.

- **Terapias dirigidas**

La terapia dirigida hace referencia a una nueva clase de fármacos anticáncer que pueden identificar y bloquear el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas, sin dañar las células normales, porque interfieren específicamente con las moléculas que participan en el desarrollo del cáncer y el crecimiento tumoral.

Recientemente se ha aprobado y autorizado para el tratamiento del CHC una terapia dirigida que bloquea el crecimiento del cáncer y la metástasis, actuando mediante dos mecanismos:

Bayer Schering Pharma

Area de oncología

- Impedir la formación de vasos sanguíneos nuevos que alimentan el tumor y le ayudan a crecer. Al bloquear el aporte de oxígeno y nutrientes fundamentales, el tumor no sigue creciendo y se impide que siga avanzando.
- Impedir la división de las células cancerosas mediante el bloqueo de la vía de señalización que permite su división.

ENSAYOS CLÍNICOS

1. Información de Ensayos Clínicos

- ¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico (EC) es un estudio de investigación en el que se evalúa un fármaco experimental en los seres humanos. En los EC existen varias fases:

- Fase I: los investigadores estudian por primera vez un fármaco o tratamiento experimental en un grupo de personas reducido (entre 20 y 80) para analizar su seguridad, determinar la dosis apropiada e identificar los efectos secundarios. Si se comprueba que el tratamiento es razonablemente seguro, el ensayo continúa con la fase II.
- Fase II: el fármaco o tratamiento experimental del estudio se administra a un grupo de personas más amplio (entre 100 y 300) para analizar su eficacia en un grupo de evaluación más numeroso y continuar analizando su seguridad. Si se comprueba que el fármaco sigue siendo seguro y se demuestra que presenta actividad frente a la enfermedad, el ensayo continúa con la fase III.
- Fase III: por regla general, aumenta el número de personas en el grupo de estudio para confirmar la eficacia del fármaco, valorar los efectos secundarios, compararlo con los tratamientos frecuentes y recopilar información adicional para garantizar la seguridad farmacológica. Después de concluida esta fase, el fabricante del fármaco solicitará autorización a la Agencia Estatal del Medicamento para que pueda comercializarse.
- Fase IV: los ensayos de fase IV se llevan a cabo una vez que el fármaco se ha autorizado y comercializado. En general, la empresa farmacéutica dirigirá los ensayos de fase IV para recopilar información actualizada acerca de los riesgos relacionados con la administración del fármaco, de los beneficios del tratamiento y de las condiciones óptimas de utilización.