

PUNTO DE VISTA

## Diagnóstico precoz del cáncer primario de hígado: imagen *versus* genética

A. Forner<sup>1</sup>, C. Rodríguez de Lope<sup>1</sup>, M. Reig<sup>1</sup>, J. Rimola<sup>2</sup> y M. Varela<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Hepatología y <sup>2</sup>Radiodiagnóstico. Unidad de Oncología Hepática (BCLC). Hospital Clínic. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd). IDIBAPS. Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias

### RESUMEN

El diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular (CHC) es fundamental, especialmente si se consigue cuando los nódulos son menores de 2 cm, dado que en esta fase la mayoría aún no han presentado invasión vascular y la aplicación de tratamientos radicales se acompaña de una alta tasa de supervivencia a largo plazo. Los avances en las técnicas de imagen en los últimos años han permitido llegar a un diagnóstico concluyente de CHC en algunos de estos nódulos de pequeño tamaño sin necesidad de realizar procedimientos invasivos. Sin embargo, el número de CHC que pueden ser diagnosticados mediante pruebas de imagen es bajo y en más de la mitad de los casos sigue siendo necesaria la realización de una biopsia. Por otro lado, la confirmación histológica de CHC en este tipo de nódulos es compleja y en muchas ocasiones imposible, dado el posible error de muestreo y la dificultad para diferenciar CHC bien diferenciado de nódulos displásicos en una muestra habitualmente con escaso material. Además, los marcadores tumorales séricos disponibles en la actualidad presentan un bajo rendimiento y carecen de utilidad en el diagnóstico precoz de CHC. Los progresos en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la transformación maligna permitirán aplicar una serie de técnicas de biología molecular para facilitar el diagnóstico de CHC de forma precoz, con resultados iniciales prometedores.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma. Diagnóstico precoz. Técnicas de imagen. Marcadores tumorales. Inmunohistoquímica. PCR.

### ABSTRACT

Early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in nodules smaller than 2 cm detected by screening ultrasounds becomes essential given that, at that stage, no vascular invasion is usually detected and treatment is associated with a high rate of long-term survival. Improvements in imaging techniques in the last few years have allowed a conclusive diagnosis of HCC in these small nodules without invasive procedures. However, a conclusive diagnosis of HCC by imaging is not always possible and, in more than half of cases, biopsy is needed. On the other hand, histological confirmation of HCC in such tiny nodules is very complex, and in most cases impossible because of the limited sample obtained. In addition, serum tumor markers currently available show low accuracy and are useless for early diagnosis. Progress in the knowledge of molecular mechanisms associated with malignant transformation will allow the use of new techniques that will facilitate diagnosis for HCC in very early stages.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma. Early diagnosis. Imaging techniques. Tumor markers. Immunohistochemistry. PCR.

Forner A, Rodríguez de Lope C, Reig M, Rimola J, Varela M. Diagnóstico del cáncer primario de hígado: imagen *versus* genética. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 423-429.

Alejandro Forner recibe una beca del Instituto de Salud Carlos III (FI 05/00645) y de la Fundación BBVA. Este trabajo está en parte financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FI 05/150 y FI 06/132). Ciberehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Recibido: 25-03-08.  
Aceptado: 31-03-08.

Correspondencia: Alejandro Forner González. Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. CIBERehd. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. C/ Villarroel, 170, escala 11, 4ª planta. 08036 Barcelona. e-mail: aforner@clinic.ub.es

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) ha experimentado un aumento significativo de su incidencia en las últimas décadas (1), siendo en la actualidad la tercera causa de muerte asociada a cáncer (2). Esta neoplasia aparece preferentemente en hígados cirróticos y constituye la principal causa de muerte en estos pacientes (3). Las terapias curativas actualmente disponibles (cirugía, trasplante hepático y ablación) sólo son aplicables cuando se diagnostica en fases iniciales en pacientes asintomáticos, lo que justificaría

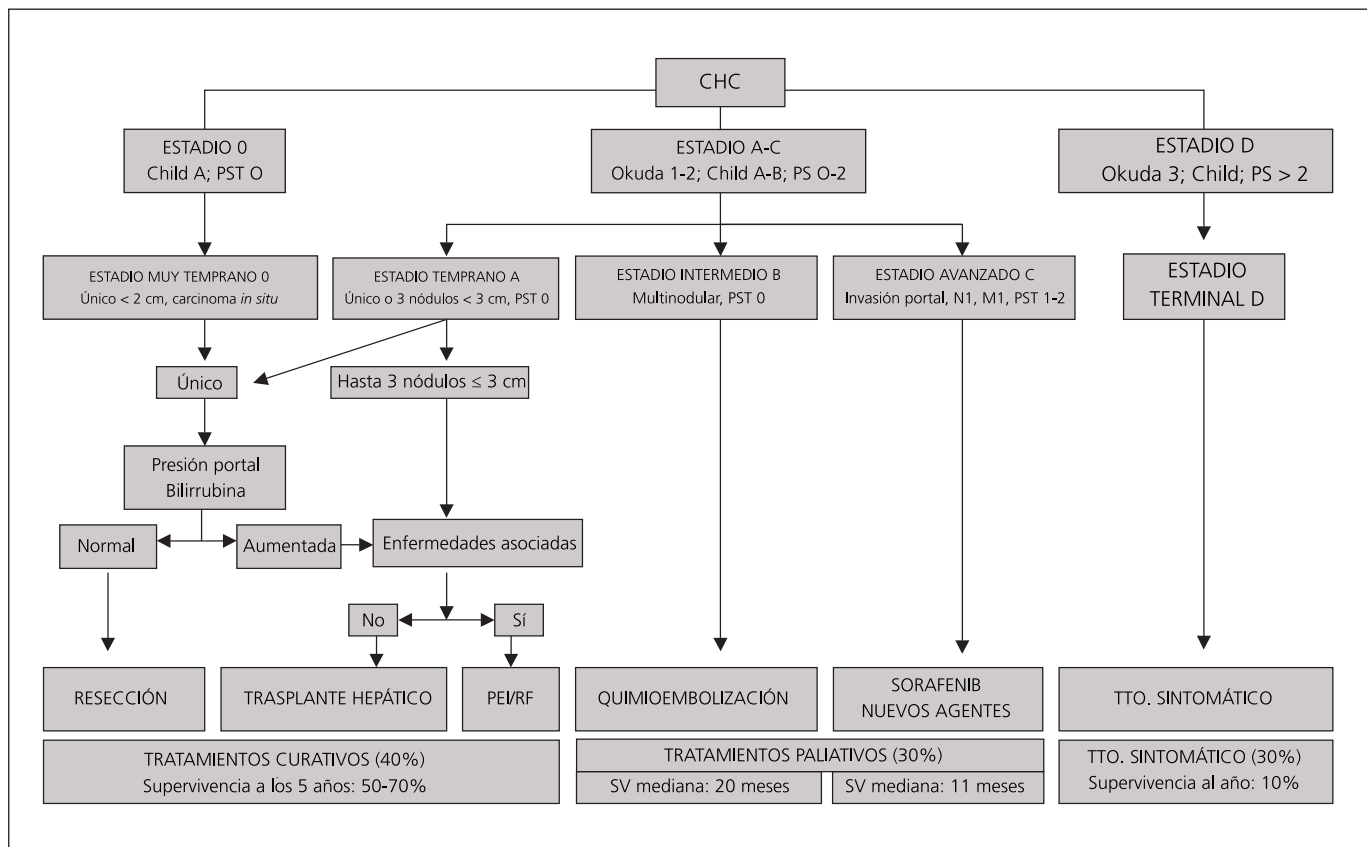


Fig. 1. Sistema de estadije propuesto por BCLC (adaptado de Bruix, et al.) (5).

la realización de *screening* de CHC mediante una ecografía abdominal semestral en aquellos pacientes cirróticos que se podrían beneficiar de un diagnóstico precoz (4,5). Diferentes estudios anatomopatológicos realizados en explantes obtenidos tras resección quirúrgica o trasplante hepático han descrito un estadio precoz, consistente en nódulos menores de 20 mm de diámetro, con una vascularización mixta portal y arterial, que en la mayoría de los casos no han presentado invasión vascular ni del parénquima hepático adyacente y correspondería a lo que en otros órganos se denomina carcinoma *in situ* (6). La aplicación de tratamientos radicales en estos tumores únicos menores de 20 mm se asocia a una alta tasa de respuesta y una supervivencia a los 5 años superior al 75% (7-9). Por ello, estos tumores son clasificados como un estadio pronóstico diferente, conocido como “precoz” o “muy temprano” (estadio 0 de la clasificación BCLC, Fig. 1) (10).

El excelente pronóstico que presenta el CHC en este estadio justifica el interés de diagnosticar el CHC en fases iniciales. Clásicamente, el diagnóstico de CHC en este estadio tan inicial sólo era posible mediante confirmación histológica. Sin embargo, el rendimiento de una punción-biopsia para la correcta caracterización de estos nódulos tan pequeños es bajo, no sólo por la posibilidad de un error de muestreo, sino también por la dificultad que supone realizar a partir de una muestra habitualmente

escasa el diagnóstico diferencial entre un nódulo displásico y un CHC inicial bien diferenciado (11). Por este motivo, asociado a los continuos avances tecnológicos que han experimentado las técnicas de imagen, se han intentado establecer unos criterios diagnósticos no invasivos basados en la identificación de un patrón vascular específico que permitan realizar un diagnóstico concluyente de CHC en fase precoz sin necesidad de precisar una confirmación histológica. Sin embargo, estos criterios son aplicables solamente en una pequeña proporción de pacientes, por lo que en muchos casos sigue siendo necesario realizar una biopsia. En los últimos años se ha avanzado significativamente en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la transformación maligna, lo que ha llevado a evaluar diferentes patrones de expresión genética que pudieran permitir el diagnóstico precoz de CHC en aquellos casos en los que el análisis anatomopatológico no es concluyente.

## DIAGNÓSTICO NO INVASIVO POR TÉCNICAS DE IMAGEN

El CHC presenta una vascularización característicamente predominantemente arterial, a diferencia del resto del parénquima hepático, en el que la vascularización es mixta, por-

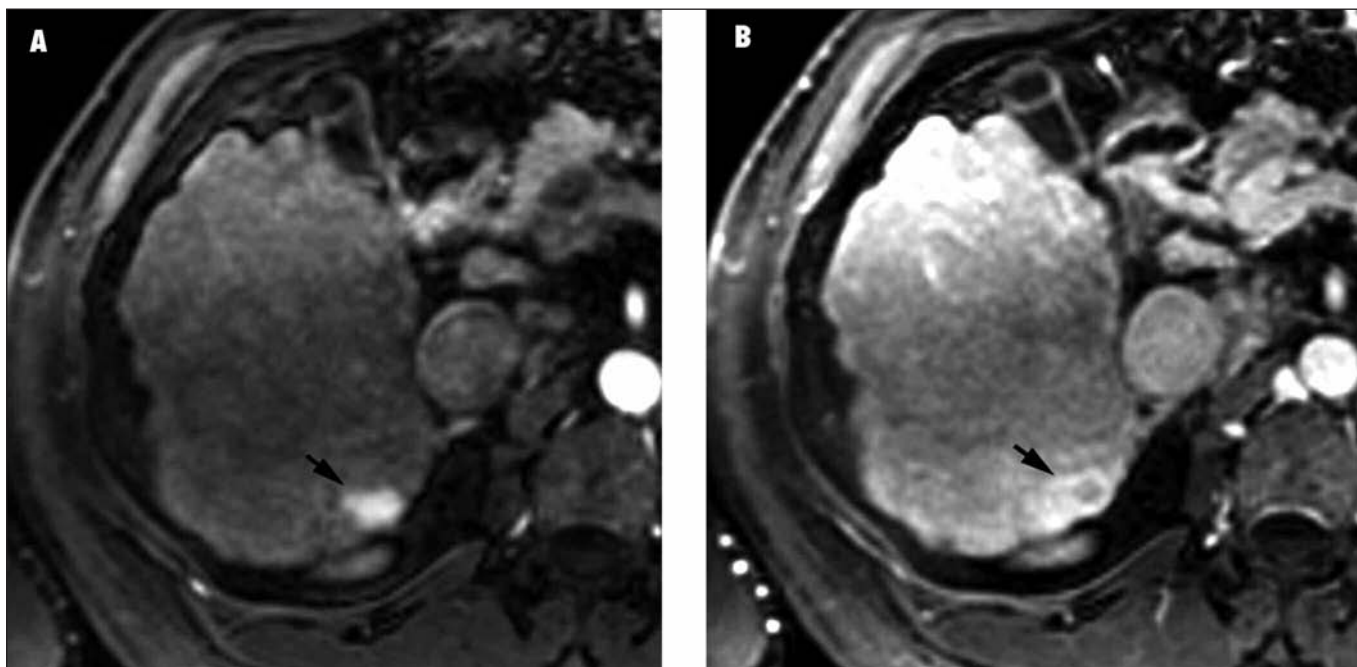


Fig. 2. RM dinámica que muestra el patrón vascular específico del CHC. En la figura A se objetiva un nódulo de 20 mm con intensa captación de contraste en fase arterial. En la figura B se demuestra el lavado precoz en fase venosa y la presencia de una pseudocápsula, específica de CHC.

tal y arterial. Este fenómeno determina un patrón vascular específico consistente en una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido (*wash out*) del contraste en fase venosa portal o tardía (Fig. 2). Diversos estudios que han comparado los resultados de diferentes técnicas de imagen dinámicas con el análisis anatomopatológico de explantes o de piezas de resección quirúrgica han mostrado la especificidad de este patrón vascular en pacientes afectados de cirrosis hepática (12,13).

En la conferencia de consenso de la EASL celebrada en el año 2000 en Barcelona se propusieron los criterios diagnósticos no invasivos que hacían referencia a la detección de un nódulo hipervascular sobre un hígado cirrótico de forma coincidente en 2 técnicas de imagen (4). Sin embargo, estos criterios sólo eran aplicables a nódulos mayores de 2 cm. Por tanto, la única posibilidad de realizar el diagnóstico de CHC en nódulos menores de 2 cm era mediante biopsia hepática. Aunque estos criterios de imagen no invasivos han sido aplicados clínicamente con éxito y han demostrado su utilidad, particularmente para el diagnóstico de tumores grandes, hasta recientemente no se han validado de forma prospectiva. Además, la descripción de casos anecdóticos de nódulos hipervasculares en hígados cirróticos que no son CHC (p. ej. hemangioma atípico, colangiocarcinoma), obligaba a una revisión de estos criterios no invasivos (14). Con estas premisas, en las recientes guías de práctica clínica publicadas por la AASLD en 2005 (5) y en las conclusiones de la conferencia de consenso de la EASL celebrada en Barcelona en 2005 (datos no publicados), se incorporó la necesidad de detectar, además de hipervascularización en fase arterial,

lavado precoz en la fase venosa, que, como se había comentado anteriormente, es un hallazgo altamente específico de CHC (15). De acuerdo con estos nuevos criterios, es posible establecer el diagnóstico de CHC si un nódulo en un hígado cirrótico muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (ecografía con contraste, RM o TC con contraste). En nódulos entre 1 y 2 cm, con el fin de evitar posibles falsos diagnósticos positivos basados en una lectura equivocada de una única prueba de imagen, se recomienda la demostración de este patrón vascular específico de forma coincidente en dos pruebas de imagen. Si estos criterios no se cumplen, el diagnóstico definitivo se basará en la realización de una biopsia. Por último, en los nódulos menores de 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante ecografía trimestral con la finalidad de detectar precozmente crecimiento (Fig. 3).

Aunque muchos autores han intentado validar estas guías de diagnóstico no invasivo, estos estudios se han basado en revisiones retrospectivas de informes radiológicos de aquellos pacientes con biopsia diagnóstica de CHC (16) o en la evaluación del rendimiento de la TC dinámica y de la ecografía con contraste, confirmando el diagnóstico de CHC mediante análisis anatomopatológico sólo de aquellos nódulos que no mostraban hipervascularización coincidente (17), lo que no ha permitido la correcta evaluación de la exactitud diagnóstica de los criterios no invasivos.

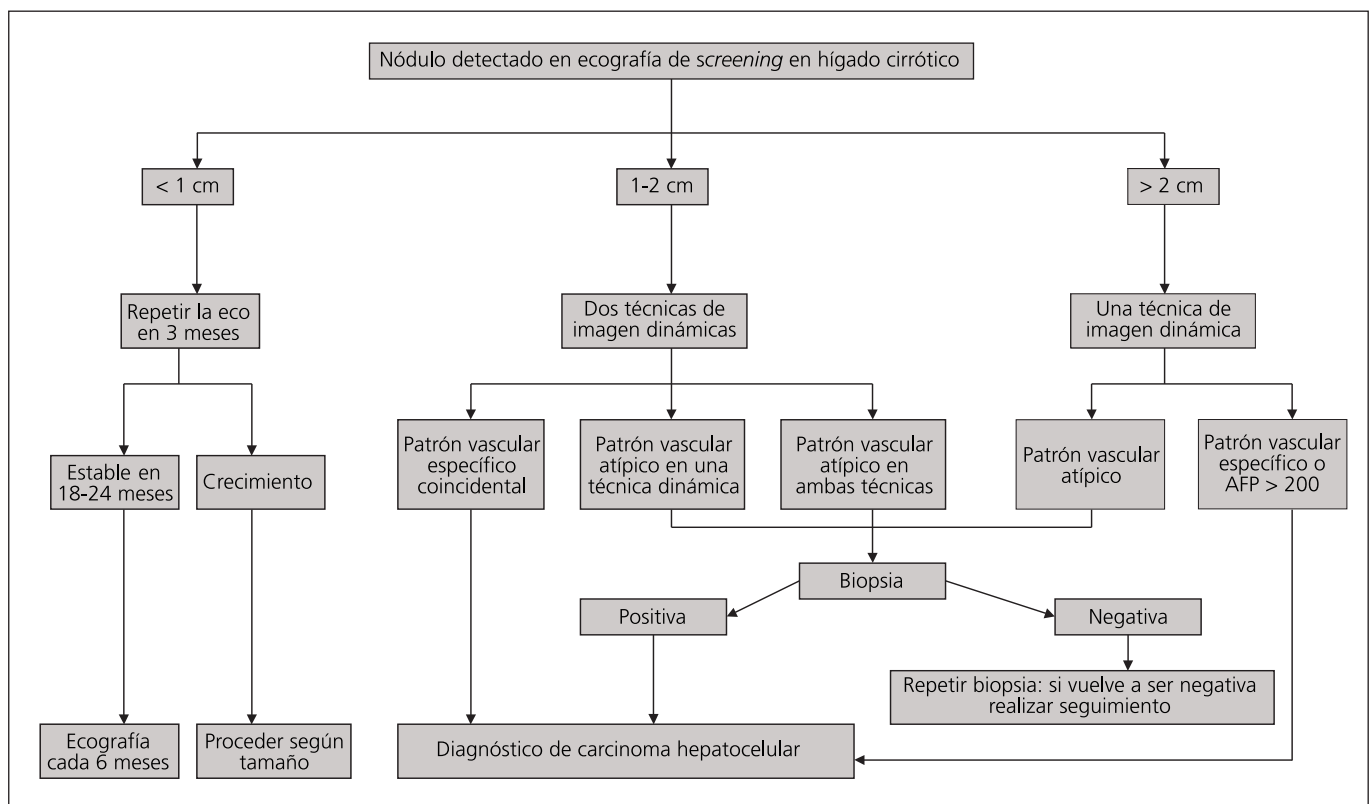


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico propuesto por la AASLD para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal (adaptado de Bruix, et al.) (5).

Con el propósito de valorar el rendimiento diagnóstico de la ecografía con contraste (eco-c) y de la RM dinámica con gadolinio y validar adecuadamente las recomendaciones diagnósticas propuestas por la AASLD, llevamos a cabo en nuestra unidad un estudio prospectivo en donde incluimos a pacientes cirróticos asintomáticos y con función hepática conservada en los que se detectaba un nódulo de nueva aparición entre 5-20 mm (18). En ellos se realizó una RM con gadolinio, una ecografía con contraste (SonoVue®) y una punción aspiración/biopsia; el resultado histológico se consideró el patrón de oro y la biopsia se repitió en caso de un resultado inicial negativo. Si tras dos biopsias no se obtenía el diagnóstico de CHC, se realizaba un seguimiento mediante ecografía con contraste trimestral y una RM semestral y se repetía la punción en todos aquellos casos en los que se detectaba crecimiento o aparición de hipervascularización. Se incluyeron 89 pacientes durante un periodo de tiempo de 3 años. Tras completar el estudio, un total de 60 nódulos fueron finalmente diagnosticados de CHC; en un caso el diagnóstico fue colangiocarcinoma y los 28 nódulos restantes entidades benignas, en los que con una mediana de seguimiento de 2 años se descartó un CHC no diagnosticado. Trece nódulos eran menores de 10 mm de diámetro (14,6%), 44 entre 11-15 mm (49,4%) y 32 entre 16-20 mm (36%). El primer resultado a destacar fue que el diagnóstico de

CHC se obtuvo sólo en 2 de los 13 nódulos menores de 10 mm (15,3%); sin embargo, 29 de los 32 nódulos (90,6%) de 16-20 mm fueron CHC. Por tanto, la baja prevalencia de CHC en nódulos menores de 10 mm justificaría la recomendación de no iniciar estudios y únicamente llevar a cabo un seguimiento más estrecho.

Finalmente, analizamos el rendimiento diagnóstico de la eco-c y de la RM considerando dos patrones vasculares; uno basado en las recomendaciones de la EASL, que consisten en la detección de hipercaptación arterial, independientemente de la presencia de lavado en fase venosa (sospechoso de CHC) y el otro, siguiendo las recomendaciones de la AASLD, en los que se precisa no sólo la detección de hipervascularización, sino también de lavado de contraste en fase venosa (concluyente de CHC). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla I. La sensibilidad de ambas pruebas considerando el diagnóstico de sospecha fue muy elevado (79 y 85% con eco-c y RM, respectivamente), aunque se asoció con un número no despreciable de falsos diagnósticos de CHC (4 en el caso de la eco-c y 3 en el caso de la RM). La aplicación de los criterios concluyentes se asoció con una caída de la sensibilidad (52 y 62% con eco-c y RM, respectivamente) pero con una mejoría de la especificidad (93,1 y 96,6% con eco-c y RM, respectivamente). Sin embargo, ambas técnicas presentaron falsos positivos (un colangiocarci-

**Tabla I. Rendimiento diagnóstico de la ecografía con contraste (eco-c) y de la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de CHC en nódulos menores de 20 mm**

	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Valor predictivo positivo</i>	<i>Valor predictivo negativo</i>
<i>Eco-c</i>				
Sospechoso	78,3%	86,2%	92,2%	71,4%
Concluyente	51,7%	93,1%	93,9%	50,9%
<i>RM</i>				
Sospechoso	85%	89,7%	94,4%	74,3%
Concluyente	61,7%	96,6%	97,4%	54,9%
<i>Ambas técnicas</i>				
Sospechoso	66,7%	100%	100%	59,2%
Concluyente	33,3%	100%	100%	42%

El diagnóstico por imagen se categorizó como sospechoso de CHC cuando el nódulo presentaba hipercaptación en fase arterial, independientemente de la presencia o ausencia de lavado en fase venosa (criterio propuesto por la EASL en 2000) o como concluyente, cuando el nódulo presentaba hipercaptación en fase arterial seguido de lavado en fase venosa (criterio propuesto por la AASLD y por la EASL en 2005).

noma y un angioma en el caso de la eco-c y un nódulo de regeneración en el caso de la RM), a pesar de la gran experiencia del equipo de radiólogos que participaron en el estudio y del uso de técnicas de imagen de última generación. Cuando se combinaron ambas pruebas de imagen, aunque la sensibilidad disminuyó significativamente (hasta un 33% si se exigía que ambas pruebas fueran concluyentes para CHC), la especificidad y el valor predictivo positivo fueron de 100%. Por tanto, con estos resultados obtenidos se validan prospectivamente los criterios no invasivos propuestos por la AASLD para el diagnóstico de CHC (18).

## MARCADORES TUMORALES

El marcador tumoral más utilizado como herramienta diagnóstica de CHC es la alfa-fetoproteína (AFP). Su utilidad con este fin se ha evaluado en múltiples estudios, pero la mayoría de ellos consistían en análisis retrospectivos de casos/controles, que incluían a pacientes con CHC avanzado, por lo que su aplicabilidad para el diagnóstico precoz de CHC no ha sido correctamente evaluada hasta la fecha (19). Además, el rendimiento diagnóstico obtenido en diferentes estudios ha sido muy bajo, presentando una sensibilidad y especificidad variable dependiendo del punto de corte. Sirva como ejemplo el estudio publicado por Trevisani en 2001, en el que el mejor punto de corte tras un análisis con una curva ROC fue 16 ng/ml, mostrando sólo una sensibilidad del 62,4% y una especificidad cercana al 90%, a pesar de que una proporción significativa de pacientes presentaba CHC avanzado (20). Cuando evaluamos prospectivamente en el estudio anteriormente mencionado el valor de la AFP en el diagnóstico de nódulos menores de 2 cm, constatamos su escasa utilidad; no existieron diferencias significativas en el nivel de AFP entre los pacientes que finalmente fueron diagnosticados de CHC comparado con los pacientes con nódulos benignos (8,5 vs. 5 ng/ml, respectivamente) y un punto de corte de 20 ng/ml sólo

mostró una sensibilidad del 24%, con una especificidad cercana al 80%, confirmando la escasa utilidad de la AFP para el diagnóstico precoz de CHC (18).

En los últimos años se han propuesto otros marcadores tumorales para el diagnóstico de CHC (21). Entre ellos destacan PIVKA (también conocido como des-gamma-carboxi-protrombina) (22), la fracción L<sub>3</sub>-AFP (23), HGF (*human hepatocyte growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) o glypican-3 (24). Aunque los resultados preliminares son alentadores, ninguno de estos marcadores ha sido correctamente validado para su uso en la práctica clínica y en la mayoría de los casos han sido evaluados en pacientes con CHC avanzado, por lo que su papel en el diagnóstico precoz de CHC es desconocido.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

En los últimos años hemos sido testigos de un espectacular avance en el conocimiento de las vías moleculares que determinan el inicio, la promoción y la progresión del CHC (25,26). Desde un punto de vista teórico, la detección mediante técnicas de laboratorio de diferentes genes asociados a la hepatocarcinogénesis permitiría un diagnóstico precoz de CHC, independientemente de que el nódulo muestre la vascularización característica que posibilitara el diagnóstico no invasivo o incluso antes de que presente un patrón histológico concluyente. Por este motivo, recientemente han sido publicados varios estudios que han explorado el papel de la determinación de diferentes patrones de expresión génica en el diagnóstico precoz de CHC (27). Paradis y colaboradores evaluaron la expresión génica de tejido hepático sano (n = 5), cirrótico (n = 12), nódulos de regeneración (n = 24), nódulos displásicos de bajo (n = 8) y alto grado (n = 3), CHC muy inicial (n = 10) y CHC avanzado (n = 16) mediante PCR a tiempo real. El principal resultado fue la definición de un índice molecular de CHC compuesto por 13 genes (TERT, IGF2, GJB2, TEF, TIAM1, CXCL12, TOP2A, A2M, PLG, ARF, PDGFRA,

MKI67 y THBS1) que permitía el diagnóstico de CHC con una alta sensibilidad y una especificidad del 100%. Por tanto, se demostró que el análisis molecular es una valiosa herramienta para el diagnóstico de CHC (28). Di Tommaso y colaboradores evaluaron la utilidad de la detección mediante inmunohistoquímica de HSP70, glypican-3 y glutamina sintetasa para el diagnóstico de CHC. Evaluaron un total de 105 nódulos obtenidos tras resección quirúrgica que abarcaban nódulos de regeneración ( $n = 15$ ), nódulos displásicos de bajo ( $n = 15$ ) y alto grado ( $n = 22$ ) y CHC ( $n = 53$ ), 43 de los cuales eran  $< 3$  cm. El resultado más interesante fue que la positividad de al menos dos marcadores mostró una especificidad y valor predictivo positivo del 100%, con una sensibilidad que podría llegar al 59% (29). El grupo del Mount Sinai evaluó la expresión de 55 genes descritos previamente como biomarcadores o involucrados en la hepatocarcinogénesis en una muestra de 17 nódulos displásicos y 20 CHC menores de 2 cm de pacientes afectados de cirrosis hepática por VHC mediante PCR cuantitativa a tiempo real; los genes candidatos fueron contrastados en 10 muestras de tejido hepático sano, 10 muestras de tejido cirrótico y 20 CHC avanzados. Doce genes fueron expresados de forma diferente en los CHC iniciales respecto a los nódulos displásicos: 5 de ellos estaban sobreexpresados (TERT, glypican-3, gankirina, survivina y TOP2A) y 7 infraexpresados (LYVE1, E-cadherina, IGFBP3, PDGFRA, TGFA, ciclina D1 y HGF). Posteriormente se realizó un análisis de regresión categorizando los genes de acuerdo con su mejor punto de corte determinado por curvas ROC, obteniendo diferentes modelos, siendo la combinación de LYVE1, glypican-3 y survivina la que mostró mayor rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad del 95%, especificidad del 94% y valor predictivo positivo del 95%. Otros modelos con gran rendimiento diagnóstico fueron la combinación de LYVE1, survivina y E-cadherina, glypican-3 y survivina o glypican-3 y TERT. La expresión de los cinco genes presentes en los diferentes modelos con mayor rendimiento diagnóstico fue evaluada en una muestra independiente de 10 nódulos displásicos y 19 CHC iniciales, validando los resultados anteriormente mencionados. Por último, se determinó mediante inmunohistoquímica la expresión de glypican 3 y survivina en 36 muestras pareadas de tejido cirrótico y 14 nódulos displásicos, 22 CHC (9 iniciales y 13 avanzados) y 3 controles sanos; glypican-3 fue positivo en todos los nódulos CHC y negativo en todos los nódulos displásicos y en el tejido cirrótico (30).

Aunque estos resultados son esperanzadores, su aplicabilidad en la práctica clínica habitual no ha sido aún validada. Un inconveniente de los estudios que evalúan marcadores moleculares y patrones de expresión génica con el objetivo de facilitar el diagnóstico precoz de CHC es la heterogeneidad de resultados entre los diferentes trabajos, justificado en parte por la diferente metodología, particularmente en el criterio de selección de los pacientes de acuerdo a la etiología de la hepatopatía subyacente y en la naturaleza de la lesión, lo que obliga a tomar estos resultados con cautela. Además, todos estos estudios han sido

realizados con material histológico obtenido mediante resección quirúrgica. Sin embargo, hasta la fecha no se ha evaluado el valor diagnóstico real de estos marcadores en muestras obtenidas de forma prospectiva a través de una punción-aspiración percutánea, en donde las muestras son pequeñas y podrían estar "contaminadas" con tejido subyacente. Por tanto, el valor real de estas técnicas en el diagnóstico precoz de CHC, cuando aún no han presentado el fenotipo característico que permita el diagnóstico no invasivo por imagen, se desconoce en el momento actual.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz de CHC es uno de los principales objetivos de los profesionales dedicados al seguimiento de pacientes afectados de cirrosis hepática. Por este motivo, el *screening* de CHC está justificado y debería realizarse mediante una ecografía abdominal semestral realizada por radiólogos expertos. Sin embargo, el correcto diagnóstico de los nódulos detectados durante una ecografía de *screening* es un reto médico, especialmente en el caso de nódulos menores de 2 cm. Antiguamente, el diagnóstico precoz de CHC en estos nódulos de pequeño tamaño sólo era posible mediante confirmación histológica. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de una PAAF en este contexto era muy bajo y no estaba exento de complicaciones. En los últimos años, los avances tecnológicos en el campo del diagnóstico por imagen, particularmente con la aparición de la ecografía con contraste, la mejoría de la técnica de RM y la aparición de TC multicorte, que es capaz de explorar todo el parénquima hepático en pocos segundos, han permitido realizar el diagnóstico precoz de CHC en nódulos menores de 2 cm. En este sentido, la AASLD y la EASL apuestan por realizar el diagnóstico de CHC mediante unos criterios de imagen, basándose especialmente en el hallazgo de un patrón vascular característico consistente en intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fase venosa. En el caso de nódulos menores de 2 cm, y con el fin de evitar falsos diagnósticos, se necesitan dos pruebas de imagen coincidentes. Estos criterios, basados en el análisis de diferentes estudios retrospectivos de casos y controles, han sido recientemente validados de forma prospectiva. Lamentablemente, el diagnóstico no invasivo sólo es posible en un tercio de los pacientes con nódulos menores de 2 cm, por lo que la biopsia tiene un papel primordial en el diagnóstico precoz de CHC. Sin embargo, hay que tener en cuenta la alta tasa de falsos negativos, que puede llegar a ser del 30%, por lo que una primera biopsia negativa no descarta el diagnóstico de CHC. Los marcadores tumorales disponibles en el momento actual no son útiles para el diagnóstico precoz de CHC dada su inaceptable baja sensibilidad.

En los últimos años hemos presenciado un creciente aumento del conocimiento de las vías moleculares asociadas a la hepatocarcinogénesis. Esto ha permitido, entre otras

cosas, evaluar diferentes patrones de expresión génica que permitan realizar un diagnóstico diferencial concluyente entre CHC y los diferentes estadios preneoplásicos. Diferentes genes han sido objeto de estudio, particularmente TERT, glypican-3, survivina, LYVE1, HSP70 y genes asociados a la vía de IGF, con resultados prometedores. Sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica no ha sido evaluada y son necesarios estudios prospectivos que confirmen la utilidad de estas técnicas de biología molecular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340 (10): 745-50.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74-108.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1303-10.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35 (3): 421-30.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1208-36.
6. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (2): 133-42.
7. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1352-60.
8. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28 (5): 1241-6.
9. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47 (1): 82-9.
10. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362 (9399): 1907-17.
11. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (3): 287-96.
12. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30 (4): 889-93.
13. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001; 234 (2): 206-9.
14. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005; 11 (3): 281-9.
15. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (2): 162-70.
16. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (3): 361-8.
17. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (1): 27-34.
18. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis. Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97-104.
19. Sherman M. Alpha-fetoprotein: An obituary. *J Hepatol* 2001; 34 (4): 603-5.
20. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34 (4): 570-5.
21. Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Supl. 1): S113-9.
22. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003; 37 (5): 1114-21.
23. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: Special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 1999; 30 (1): 125-30.
24. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125 (1): 89-97.
25. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31 (4): 339-46.
26. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (1): 55-76.
27. Lemmer ER, Friedman SL, Llovet JM. Molecular diagnosis of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: The potential of gene expression profiling. *Semin Liver Dis* 2006; 26 (4): 373-84.
28. Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large-scale real-time RT-PCR approach: Determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol* 2003; 163 (2): 733-41.
29. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (3): 725-34.
30. Llovet JM, Chen Y, Wurmback E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1758-67.