

## Tratamiento del carcinoma hepatocelular

A. DEL VAL ANTOÑANA, I. ORTIZ POLO, A. LÓPEZ SERRANO,  
E. MORENO-OSSET

*Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia*

### TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

#### RESUMEN

El carcinoma hepatocelular aparece en el 90% de los casos sobre una cirrosis hepática. Su alta prevalencia está relacionada con el ascenso de la infección por el virus de la hepatitis C a nivel mundial. De hecho, en el 80% de los casos el tumor se desarrolla en hepatopatías causadas por este virus. El tratamiento quirúrgico, resección o trasplante hepático, continúa siendo de elección pero son pocos los casos en los que está indicado. Las terapias ablativas percutáneas, como inyección de alcohol o radiofrecuencia, son la otras opciones terapéuticas con intención radical cuando el tumor no es tributario de resección o trasplante. Desafortunadamente, tan sólo un 15-20% pueden beneficiarse de estos tratamientos con intención curativa. La quimioembolización constituye una alternativa cuando las opciones previas están contraindicadas aunque sus beneficios sobre la supervivencia continúan siendo controvertidos. Los nuevos fármacos, como tamoxifeno, interferon y quimioterapia no han conseguido demostrar ningún efecto sobre la sintomatología o la supervivencia.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma hepatocelular. Cirrosis hepática. Tratamiento.

#### ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma develops in more of 90% of patients in the setting of cirrhosis. The increasing prevalence seems related with the wide-spread distribution of hepatitis C virus infection, as 80% of cases arise on chronic infection caused by this agent. Either conventional resection or orthotopic liver transplantation are often curative but suitable for few patients. If the surgical approach is not adequate, percutaneous ablation using ethanol injection or radiofrequency current may be considered. However, only 15-20% of patients can benefit from these therapies. Chemoembolization is considered when the previous options are contra-indicated but benefits on survival are still a matter of debate. The impact of new agents as tamoxifen, interferon or diverse chemotherapies on both survival and symptoms also remains to be established.*

**KEY WORDS:** Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Treatment.

*Del Val Antoñana A, Ortiz Polo I, López Serrano A, Moreno-Osset E. Tratamiento del carcinoma hepatocelular. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 533-538.*

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80-90% de las neoplasias primarias del hígado y cerca del 5% de todas las neoplasias malignas. El CHC aparece en más del 90% de los casos sobre una cirrosis hepática (1). Se estima que la prevalencia de CHC en pacientes con cirrosis hepática compensada es de un 5%, alcanza un 15% en los ingresados por hemorragia por varices esofágicas y hasta un 20% de los que presentan una peritonitis bacteriana espontánea. Su incidencia se está incrementando en todo el mundo y este incremento está íntimamente asociado con el de la infección por el virus de la hepatitis C. De hecho el 80% de los casos de CHC en nuestro medio están relacionados con el virus C y sólo un 9% con el virus de la hepatitis B. Esta alta incidencia ha justificado la búsqueda sistemática del CHC en los pacientes con

cirrosis hepática y también en todos los casos de hepatitis crónica viral. Este seguimiento o cribaje se realiza mediante ecografía semestral y determinación de la alfa-fetoproteína aunque este marcador tumoral ha mostrado una menor sensibilidad y especificidad (2).

#### ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La elección de la terapia debe estar siempre basada en el estadiaje tumoral en el momento del diagnóstico y en el grado de deterioro de la función hepática que habitualmente determinamos mediante la clasificación de Child. En torno a un 15-20% de los pacientes serán candidatos a opciones terapéuticas

*Trabajo aceptado:* 29 de noviembre de 2001

*Correspondencia:* Adolfo del Val Antoñana. Av. Alfahuir, 39, bloque 1, 2º. 46019 Valencia

radicales mientras que en el resto de los casos se valorará la indicación de terapéuticas paliativas o bien de terapia sintomática. En la tabla I se recogen las diferentes opciones terapéuticas.

TABLA I

## TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

*Opciones de tratamiento radical*

Resección quirúrgica  
Trasplante hepático  
Inyección percutánea de alcohol  
Radiofrecuencia

*Opciones de tratamiento paliativo*

Quimioembolización  
Nuevos fármacos

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica ha sido considerada el tratamiento más eficaz y el único que ofrecía posibilidades de curación por lo que ha sido la primera opción terapéutica a considerar en pacientes con cirrosis hepática compensada estadio A de Child-Pugh. Algunos cirujanos admiten a pacientes Child B bien seleccionados con CHC pequeños aunque los resultados, en cuanto a la supervivencia, son sensiblemente peores que en los Child A. Actualmente sabemos que es una terapia con una considerable morbilidad y mortalidad, un alto riesgo de recurrencia y de desarrollo de otros tumores en el hígado remanente. En pacientes cirróticos se deben realizar resecciones segmentarias o subsegmentarias porque las lobectomías extensas están contraindicadas. Está indicada en los tumores únicos menores de 5 cm sin evidencia de invasión vascular ni diseminación extrahepática y técnicamente resecables.

El candidato ideal sería un paciente menor de 70 años, bien nutrido con un tumor pequeño, periférico, bilirrubina sérica normal, sin evidencia de infiltración venosa portal y sin hipertensión portal. En efecto, un gradiente de presión portal (GPVP) superior a 10 mm Hg se ha relacionado con la aparición de descompensación (principalmente ascitis) en el postoperatorio y con una menor supervivencia (3). Por tanto, según este estudio, la resección quirúrgica se debería realizar exclusivamente en pacientes sin hipertensión portal. Si se respetan estos estrictos criterios de selección la supervivencia a los 5 años es superior al 50%. Los mejores resultados se obtienen en tumores de tamaño medio de unos 3 cm. La existencia de trombos tumorales en la vena porta debería contraindicar la cirugía.

Como ya se ha descrito la resección tiene un triple inconveniente:

—La mortalidad operatoria en pacientes con cirrosis hepática está en torno a un 10%.

—A pesar de seleccionar exclusivamente pacientes Child A para la cirugía, más de la mitad desarrollarán descompensación (principalmente ascitis) tras la resección (3).

—La elevada tasa de recurrencia que supera el 50% a los cinco años porque un CHC sobre hígado cirrótico es siempre el preludio de otras lesiones neoplásicas. El seguimiento tras

la resección se debe realizar cada tres meses durante los dos primeros años y cada seis meses en los tres años siguientes para continuar con un sólo control anual. La evaluación debe realizarse con ecografía hepática y determinación de la alfa-fetoproteína.

Las terapias adyuvantes como quimioterapia o quimioembolización preoperatoria no han demostrado beneficio alguno en la reducción de la recurrencia ni en la mejoría de la supervivencia (4,5).

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es la única terapia curativa tanto del CHC como de la cirrosis hepática subyacente evitando la aparición de nuevos nódulos de CHC. Está indicado en pacientes menores de 65 años con: tumores únicos inferiores a 5 cm de diámetro en estadio B o C de Child, en aquellos en estadio A con hipertensión portal o cuando se detectan hasta tres nódulos de un máximo de 3 cm cada uno en un mismo lóbulo sin evidencia de invasión vascular ni diseminación extrahepática en los que la resección este contraindicada por deterioro de la función hepática o imposibilidad técnica. También podrán ser aceptados determinados CHC de más de 5 cm pero bien encapsulados. Cuando se restringe el trasplante a estos pacientes la tasa de recurrencia es mínima y la supervivencia a los 5 años alcanza el 70%; es decir, es idéntica a la de los pacientes trasplantados por cirrosis hepática sin CHC asociado.

Si la indicación de trasplante es por la insuficiencia hepática no es necesaria la confirmación histológica. Por el contrario, si el trasplante se indica fundamentalmente por la presencia de CHC se precisa la confirmación citohistológica.

En todos los pacientes candidatos a resección quirúrgica o trasplante se debe realizar un estadiaje tumoral muy escrupuloso que incluirá: ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, arteriografía y estudio hemodinámico hepático para determinación de GPVP.

Las principales limitaciones son la escasez de órganos incluso en nuestro país que registra la tasa de donación más alta del mundo (20 donantes de hígado por mil habitantes) y el tiempo en lista de espera. El CHC tiene un riesgo elevado a un año de progresión tumoral (70%), de invasión vascular (21%) y de diseminación extrahepática (9%) por lo que muchos pacientes candidatos corren el riesgo de convertirse en no aptos para el trasplante si el tiempo de espera es demasiado prolongado. Por ello, en los centros con tiempo de espera superior a seis meses los CHC suelen ser tratados mediante resección quirúrgica (6), alcoholización (7) o quimioembolización (8) con el fin de necrosar el CHC y de esta manera reducir o retrasar el crecimiento tumoral y la diseminación durante este periodo. Sin embargo, no existen evidencias de que ninguna de estas estrategias sea mejor que la simple abstención terapéutica.

## INYECCIÓN PERCUTÁNEA DE ETANOL

La inyección percutánea de alcohol etílico (IPE) induce necrosis coagulativa y trombosis vascular transformando el nódulo tumoral en una área necrótica avascular. Esta terapia ha sido ampliamente aceptada por su buena tolerancia, su bajo coste y su disponibilidad en cualquier centro hospitalario. Los

efectos adversos más frecuentes son dolor durante la inyección del alcohol absoluto, fiebre ocasionada por la necrosis tumoral y, en menos de un 5% de pacientes, hemoperitoneo autolimitado. La mortalidad es prácticamente nula. La eficacia de esta técnica es alta aunque está directamente relacionada con el tamaño del CHC (9). En tumores de diámetro igual o inferior a 3 cm la respuesta completa se obtiene hasta en el 80%. En tumores entre 3 y 5 cm la respuesta disminuye al 50% y es todavía inferior en tumores mayores. En las series más importantes de pacientes con CHC < 5 cm y cirrosis hepática compensada las tasas de supervivencia han sido de 70-80% a los tres años y de 49-54% a los cinco años (10).

Los mejores candidatos son los CHC únicos de diámetro igual o inferior a 3 cm. Las contraindicaciones son: enfermedad extrahepática, trombosis de la vena porta, estadio C de Child, índice de Quick < 40% y recuento plaquetar < 40.000/mm<sup>3</sup>. La eficacia se puede controlar mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), que se deben realizar al mes del tratamiento y posteriormente cada cuatro a seis meses, considerando que existe necrosis completa si no se aprecia captación de contraste en la lesión tratada. Por el contrario, la captación intratumoral evidencia persistencia tumoral y fracaso terapéutico. En estos casos se puede valorar la realización de nuevas sesiones de IPE. El número de sesiones requeridas suele ser el doble que el diámetro de la lesión según Livraghi que fue uno de los pioneros de esta técnica (10).

La recurrencia tras la IPE es tan alta como tras la resección y se estima como superior al 50% a los 3 años. Esta recurrencia se suele producir habitualmente por la aparición de un nuevo tumor y, en pocas ocasiones, por la diseminación o la extensión local del tumor inicial. Las recurrencias pueden volver a ser tratadas con la misma terapia.

#### RADIOFRECUENCIA

De los diferentes métodos de hipertermia antitumoral como laserterapia, microondas y radiofrecuencia (RF) ha sido este último el preferido por su eficacia y seguridad. Además, su relativa simplicidad hace que, al igual que la IPE, pueda ser realizada en cualquier hospital. La técnica consiste en la aplicación de una aguja-electrodo, habitualmente bajo control ecográfico, en el tejido tumoral conectada a un generador de RF. La energía emitida intenta alcanzar su campo eléctrico (una almohadilla colocada en el muslo del paciente), se produce agitación iónica y la energía se convierte en calor. Cuando se alcanza una temperatura > 50° C se induce una necrosis coagulativa. Si se compara con la IPE, la necrosis es más homogénea dentro del tumor y la coagulación es menor en el tejido cirrótico circundante (11). Se suele realizar bajo anestesia local o general dependiendo de la localización (central o próximo a la cápsula), el número de nódulos y la modalidad de aplicación (percutánea o intraoperatoria). La aplicación puede ser realizada por vía percutánea bajo control ecográfico, por vía laparoscópica y también por vía laparotómica. Se pueden tratar hasta cuatro lesiones de diámetro máximo de 5 cm y se puede aplicar tanto a los CHC como a las metástasis. Los mejores candidatos son los pacientes con CHC menor de 3 cm, rodeados por parénquima hepático normal, situados a más de 1 cm de la cápsula de Glisson y a más de 2 cm de las venas hepáticas o portales. Los tumores subcapsulares pueden ser tratados pero se suele producir un dolor intenso durante y

después del procedimiento. Los CHC adyacentes a grandes vasos son más difíciles de tratar porque el flujo sanguíneo ocasiona un enfriamiento de la zona tratada dificultando la extensión de la ablación térmica. La extensión de la necrosis coagulativa puede ser comprobada de forma inmediata mediante TC o RM. Si no se ha conseguido la necrosis completa el tratamiento puede ser repetido en el mismo día o en las 24 horas siguientes. La eficacia de la RF parece muy prometedora, en tumores menores de 3 cm se ha comunicado una tasa de necrosis completa del 90% superior incluso a la de la IPE y además con un menor número de sesiones (12).

La tolerancia es buena y no se han descrito complicaciones graves, tan sólo alteraciones leves de la bioquímica hepática y dolor que puede prolongarse unos días.

Tanto la IPE como la RF tienen otras interesantes ventajas:

—No producen daño o pérdida de parénquima no neoplásico a diferencia de la cirugía o la quimioembolización.

—Ambos son técnicas muy seguras con una mortalidad prácticamente nula y este es un hecho trascendente teniendo en cuenta que van a ser realizadas a pacientes asintomáticos con una expectativa de vida larga incluso sin tratamiento.

—Ambas pueden ser repetidas cuando se detectan nuevas lesiones lo que es un fenómeno habitual en la historia natural del CHC. Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes para detectar estas nuevas lesiones cuando son pequeñas y fácilmente tratables.

La RF también parece tener una alta eficacia en tumores más grandes. En efecto, en un reciente estudio se consiguió una tasa de necrosis completa del 71% en tumores medianos, de 3,1 a 5 cm. En tumores grandes, de 5,1 a 9,5 cm, la tasa de necrosis completa descendió al 25% pero no la tasa de necrosis casi completa que alcanzó un 46%. Por tanto, la RF parece el tratamiento de elección en estos tumores medianos o grandes (13).

La radiofrecuencia podría convertirse en los próximos años en la terapia de elección reservándose la IPE para los CHC localizados en áreas donde es menos segura o de más difícil acceso. Además, la mejoría de la técnica incrementará su eficacia y descenderá sus complicaciones.

No obstante, la información disponible es todavía escasa y podría haber sido excesivamente entusiasta como ocurrió cuando se introdujo la IPE. Muy recientemente se ha comunicado la aparición de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja en 4 de 32 pacientes. Los factores de riesgo asociados con esta diseminación fueron la localización subcapsular de la lesión, el grado de diferenciación celular y los niveles altos de alfa fetoproteína (14).

#### QUIMIOEMBOLIZACIÓN

Es la primera opción terapéutica no radical a considerar cuando las cuatro descritas previamente están contraindicadas (15) o en tumores entre 3 y 7 cm no tributarios de ninguna opción terapéutica radical. Constituye un tratamiento paliativo ampliamente utilizado en el CHC basado en la vascularización absolutamente arterial de esta neoplasia. Por vía transarterial se cateteriza la rama derecha o izquierda de la arteria hepática, se administran quimioterápicos (habitualmente adriamicina) combinados con lipiodol. Este medio de contraste es captado selectivamente por el tejido tumoral pero no por el parénquima hepático sano. A continuación se practica la

oclusión segmentaria de la arteria que irriga el tumor. Para realizar esta embolización el medio más utilizado son las partículas de gelfoam.

La quimioembolización (QE) tiene una tolerancia relativamente buena. La mayoría de los pacientes presentan un síndrome postembolización caracterizado por fiebre, dolor abdominal y vómitos que remite en pocos días. La elevación de las transaminasas y de la bilirrubina son frecuentes pero transitorias. Se han descrito pocos casos de obstrucción de la arteria hepática que ocasionó una isquemia del hígado no tumoral, deterioro progresivo de la función hepática y aparición de complicaciones graves como ictericia, ascitis o encefalopatía que pueden llevar incluso a la muerte. Se ha comunicado una tasa de complicaciones graves, absceso o necrosis hepática, de un 5%. Mas de la mitad de los pacientes muestran una respuesta óptima con una reducción del 50% de la masa tumoral (16).

Las contraindicaciones de la QE son: invasión vascular, diseminación extrahepática, clase C de Child, hiperbilirrubinemia, trombosis portal o vena porta filiforme, cirugía derivativa portosistémica previa, insuficiencia renal, ateromatosis avanzada y afectación tumoral superior al 50% de la superficie hepática.

A pesar de haber sido muy utilizada en los últimos años no se dispone de evidencias que avalen su beneficio clínico, especialmente en cuanto a una mejoría de la supervivencia. Así en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados no existieron diferencias en la supervivencia entre el grupo tratado y el grupo control (17-19). Además, en uno de estos estudios la terapia no disminuyó la probabilidad de presentar dolor, ni retrasó el deterioro del *status performance* ni modificó la aparición y frecuencia de las complicaciones (19). Muy recientemente, se han comunicado los resultados de un nuevo estudio controlado en el que la QE se realizó de forma pautada a los 0, 2 y 6 meses. La inclusión de pacientes se interrumpió al detectarse diferencias significativas en la supervivencia favoreciendo la QE (20). En la tabla II se muestran los resultados de estos 4 estudios. Tras el análisis de los resultados de estos estudios es evidente que esta opción terapéutica consi-

gue una reducción de la masa tumoral pero se desconoce si esto se traduce en una mejoría de supervivencia y en un descenso o retraso en la aparición de complicaciones. Por todo ello, actualmente su indicación es muy controvertida al menos como terapia única.

Sin embargo, su indicación es incuestionable en el hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor en la superficie hepática ya que permite cohibir la hemorragia en la mayoría de los pacientes (21). Actualmente se utiliza en pacientes en lista de espera de trasplante hepático con el objetivo de evitar el crecimiento del CHC que podría impedir la realización del trasplante aunque también es controvertida la QE en esta indicación.

La recidiva tumoral es un hecho constante a pesar de una buena respuesta inicial. Cuando se objetiva esta recidiva por la persistencia de actividad tumoral en la TC o RM de control se podría repetir la QE. De no aparecer en el curso evolutivo complicaciones se podrían realizar hasta un máximo de cuatro QE anuales pero en la bibliografía existe una absoluta falta de acuerdo en cuanto a la necesidad y la periodicidad de tratamientos de repetición. Por otro lado, las sesiones repetidas de QE pueden causar una atrofia progresiva del resto del parénquima hepático lo que puede incrementar la morbilidad y la mortalidad de la cirrosis (22). No se deberían realizar nuevas sesiones cuando se evidencia progresión tumoral o empeoramiento del funcionalismo hepatocelular.

En un estudio publicado recientemente se informaba que la presencia de dos de estas tres variables: grado Child B-C, diámetro del CHC > 5 cm y la no realización de oclusión arterial, identificaba a un grupo de pacientes con un pésimo pronóstico y una supervivencia nula a los dos años. Por tanto, en estos la indicación de la QE es muy cuestionable (23).

También se pueden realizar tratamientos combinados. El más utilizado ha sido la embolización arterial seguida de la IPE (24) que estaría indicada en CHC únicos de 3 a 7 cm, sin nódulos satélites que no sean tributarios de resección o trasplante. Se realizará en primer lugar una arteriografía hepática con lipiodol, lo que puede permitir descartar la existencia de tumores satélites, a continuación la embolización arterial y,

TABLA II

SUPERVIVENCIA TRAS QUIMIOEMBOLIZACIÓN O TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CUATRO ESTUDIOS CONTROLADOS

Autor	Supervivencia %		
	1 año	2 años	3 años
<i>Pelletier et al (17)</i>			
Quimioembolización	24	-	-
T. Conservador	31	-	-
<i>Group d'Etude et de traitement du Carcinome Hepatocellulaire (18)</i>			
Quimioembolización	62	37	-
T. Conservador	43	26	-
<i>Bruix et al (19)</i>			
Quimioembolización	77	50	27
T. Conservador	70	49	31
<i>Llovet JM et al (20)</i>			
Quimioembolización	81	62	28
Grupo control	63	26	16

TABLA III  
RESUMEN DE OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
<i>Resección</i>	De elección en hígado no cirrótico y en tumor único y < 3 cm Alta supervivencia a 5 años	Mortalidad operatoria Descompensación en el postoperatorio Tasa de recurrencia elevada
<i>Trasplante hepático</i>	Terapia curativa tanto del CHC como de la cirrosis	Limitada disponibilidad de órganos Tiempo de espera prolongado Tratamiento inmunosupresor de por vida
<i>Inyección de alcohol</i>	Alta eficacia Morbilidad escasa y mortalidad casi nula Disponibilidad y bajo coste	Elevada tasa de recurrencia Eficacia menor en CHC > 3 cm
<i>Ablación por RF</i>	Menor número de sesiones que la IPE Disponibilidad Escasas complicaciones	Mayor coste que la IPE No aplicable en CHC subcapsulares o adyacentes a grandes vasos
<i>Quimioembolización</i>	Aplicable a tumores de mayor tamaño (> 3 cm) Permite descartar nódulos satélites De elección en el hemoperitoneo	Efecto sobre la supervivencia controvertido Síndrome postembolización Puede deteriorar la función hepática

entre los 15 y 30 días después, la IPE con un número de sesiones variables según respuesta y tamaño tumoral. La eficacia se controlará al mes de finalizado el tratamiento mediante ecografía, TAC o resonancia magnética.

Recientemente se ha descrito otra modalidad de tratamiento combinado consistente en la embolización arterial seguida de la ablación térmica mediante RF, en una o dos sesiones, en nódulos de 3,5-8,5 cm con resultados francamente óptimos obteniendo una respuesta completa en el 90% de los casos y una supervivencia del 87% al año (25). En la tabla III se exponen las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones terapéuticas.

#### NUEVOS FÁRMACOS

Desafortunadamente tan solo una cuarta parte de pacientes con CHC pueden beneficiarse de los tratamientos previamente expuestos por lo que se han investigado otras terapias para ser aplicadas en los tumores avanzados.

La presencia de receptores estrogénicos tanto en los hepatocitos normales como en los tumorales ha llevado a la utilización del *tamoxifeno*, fármaco antiestrogénico bien tolerado, en el tratamiento del CHC. Los estudios abiertos no consiguieron demostrar una reducción del tamaño tumoral si bien, en algunos casos, se observó una importante reducción de la alfa fetoproteína o estabilización del tamaño del CHC sugiriendo un probable efecto sobre el crecimiento tumoral (26). Sin embargo, la influencia sobre la supervivencia es controvertida en los diferentes estudios publicados. En el mayor de estos trabajos, realizado por el grupo de Barcelona en un elevado número de pacientes, el tamoxifeno fue totalmente ineficaz en el CHC avanzado al no

demostrar efecto alguno sobre la progresión tumoral, el mantenimiento del *status performance* y la supervivencia (27).

El *interferon* tiene una variedad de propiedades biológicas que incluyen inhibición de la angiogénesis y actividad inmunomoduladora y antiproliferativa. De hecho, esta actividad antitumoral ha sido aprovechada para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Existen diferentes estudios que han informado de una disminución de la incidencia de CHC en pacientes con hepatitis crónica por virus C tratados con interferon (28,29). Sin embargo, en un estudio aleatorizado utilizando interferon alfa-2b en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado, no se consiguió demostrar ningún beneficio sobre la supervivencia ni sobre la progresión tumoral. Además, el tratamiento causó efectos adversos en un número considerable de pacientes (23 de 30) obligando a la suspensión del fármaco en 13 de ellos (30).

La *quimioterapia*, administrada por vía sistémica o intraarterial, a pesar de conseguir en ocasiones respuestas parciales, con reducción de la masa tumoral, no ha demostrado una mejoría de la supervivencia y esta relacionada con una toxicidad significativa (31).

Por último, la terapia génica del CHC se encuentra todavía en fase experimental y se han logrado avances muy prometedores en el desarrollo preclínico con alguna de las estrategias terapéuticas (32).

Finalmente, los pacientes diagnosticados en fase muy avanzada no son candidatos a ninguna de las opciones previamente expuestas por su pobre pronóstico a corto plazo. Además, se corre el riesgo de empeorar la calidad de vida al aplicar terapias agresivas. Por tanto, deben recibir tratamiento exclusivamente sintomático (33).

## Bibliografía

- Castell L, Vargas V, Comas P, García Sureda D, Vidal X, Esteban R, et al. Hepatocellular carcinoma; clinical aspects, diagnosis and survival in 140 cases. *Med Clin* 1993; 100: 441-6.
- Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-9.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value and preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.
- Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 295-301.
- Yamamoto M, Arii S, Sugihara K, Tobe T. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 336-40.
- Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy [editorial]. *Hepatology* 2000; 31: 1019-20.
- Llovet JM, Mas X, Aponte J, Fuster J, Navasa M, Bruix J. BCLC Group. Radical treatment of hepatocellular carcinoma during the waiting list for orthotopic liver transplantation: a cost-effectiveness analysis on an intention-to-treat basis [Abstract]. *Hepatology* 1999; 30 (Suppl): 223A.
- Harnois DM, Steers J, Andrews JC, Rubin JC, Pitot HC, Burgart L et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 192-199.
- Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996; 77: 1792-6.
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
- Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33: 667-72.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-8.
- Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi LI, Salmeron JM, et al. Elevado riesgo de diseminación tumoral tras tratamiento con radiofrecuencia en el carcinoma hepatocelular único [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (supl 1): 91.
- Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 611-22.
- Dodd III GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20: 9-27.
- Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-4.
- Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1995; 332: 1256-61.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83.
- Llovet JM, Real MI, Sala M, Planas R, Coll S, Vilana R et al. Quimioembolización versus control en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Estudio multicentrico, prospectivo, controlado y aleatorizado [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (supl 1): 85.
- Sato Y, Fujiwara K, Furui S, Ogata I, Oka Y, Hayashi S, et al. Benefit of transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1985; 89: 157-9.
- Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, Yamamoto A, Harada M, Miyazaki T, et al. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma. CT evaluation. *Abdom Imaging* 1993; 18: 352-6.
- Alvarez R, Bañares R, Echenagusia A, Carneros JA, Santos L, Simó G, et al. Factores pronósticos de supervivencia del carcinoma hepatocelular avanzado tras quimioembolización transarterial. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 153-8.
- Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Okazaki H, Endo O, Inoue S, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1992; 185: 457-60.
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier H, Marchianò A, Fornari F, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-26.
- Farinati F, Demaria M, Fornasiero A, Salvagnini M, Fagioli S, Chiaramonte M, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 659-62.
- Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Rosa M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 917-22.
- International Interferon-Alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
- Llovet JM, Sala M, Castells LI, Suarez Y, Vilana R, Bianchi LI, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 54-8.
- Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF, et al. Overview of medical treatment in unresectable hepatocellular carcinoma, an impossible meta-analysis?. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 111-26.
- Sangro B, Ruiz J, Qian C, Prieto J. Terapia génica de las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 394-402.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.