



**Clase Magistral: CHC. Tratamiento loco-regional**

**Autor: María Varela**

**Indicaciones:**

El tratamiento loco-regional se indica en

- + el carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio muy inicial (BCLC-0, esto es, tumores únicos menores de 2 cm de diámetro)
- + en tumores únicos  $\leq 5$  cm o hasta 3 tumores  $\leq 3$  cm, dentro del estadio BCLC-A
- + en pacientes con enfermedad multifocal con carga tumoral limitada y buena reserva hepática (estadio intermedio, BCLC-B)

**Objetivo:** conseguir necrosis tumoral completa e inicial.

En los estadios BCLC-0, A y B cuanto mayor necrosis se obtenga se produce mayor supervivencia. Para ello es necesario conocer el alcance del volumen de necrosis de una u otra técnica para abarcar dentro del volumen de ablación la corona de avance tumoral donde residen los satélites, que si no se necrosan pueden hacer fracasar el tratamiento con una recidiva precoz.

Asimismo, la necrosis parcial puede favorecer la liberación de VEGF por los hepatocitos hipóxicos, que favorece la neo-angiogénesis y un microambiente tumoral inmunotolerante, con linfocitos T exhaustos, células presentadoras de antígeno inmaduras, ..., así como el cambio de fenotipo en las células tumorales hacia la adquisición de un fenotipo mesenquimal (transición epitelio-mesénquima) con mayor facilidad para hacer metástasis.

Sin embargo, el tratamiento también puede tener complicaciones y limitar la reserva funcional hepática de cara a los tratamientos subsecuentes. Si logramos respuesta



completa tumoral pero el paciente se descompensa de la cirrosis y fallece no aumentamos la supervivencia, que es el objetivo final del tratamiento.

#### **Tipos de tratamiento loco-regional:**

- Terapia ablativa
  - Inyección percutánea de etanol
  - Termoablación
    - Radiofrecuencia
    - Microondas
- Tratamiento intra-arterial
  - Quimioembolización transarterial hepática (TACE)
  - Radioterapia intra-arterial selectiva (SIRT)
- Radioterapia externa

Pueden usarse como tratamiento único cuando los pacientes no son candidatos a resección quirúrgica o trasplante hepático. Asimismo, se usan como terapia puente a la resección (SIRT) o al trasplante (percutáneo, TACE, SIRT).

#### **Terapia ablativa**

**Inyección percutánea de alcohol:** Terapia dirigida a lesiones < 2 cm porque las lesiones de mayor tamaño presentan septos que impiden la difusión del alcohol. Se produce una necrosis coagulativa. Se utiliza desde los años 90 y últimamente está relegada a localizaciones próximas a vísceras huecas o a grandes vasos donde la termoablación está contraindicada. Se necesita muy poco aparataje: anestesia local y un ecógrafo. Es una técnica esencialmente ambulatoria.



**Termoablación:** consiste en quemar la lesión con calor. Tamaño ideal < 3 cm. Con ablaciones superpuestas, agujas multipolares, combinación con TACE... se consiguen volúmenes de necrosis mayores, con diámetros de hasta 5 cm. Se utilizan básicamente dos métodos:

Radiofrecuencia (RFA): se introduce una aguja en el seno de la lesión y se conecta a un generador que transforma la energía eléctrica en ondas de alta frecuencia que generan calor (60-100 °C durante 10-15 min). La lesión se calienta progresivamente y el tejido caliente va transmitiendo el calor por difusión al territorio vecino (viaja el calor). Si el tejido se carboniza la impedancia del mismo aumenta mucho y no transmite el calor. Los grandes vasos enfrían el tejido por lo que la RFA puede dejar restos tumorales en la vecindad. El calor puede dañar la cápsula hepática (hematoma, dolor) y afectar a vísceras huecas (perforación). Generalmente se realiza bajo sedoanalgesia y en régimen de hospitalización.

Microondas (MWA): se introduce una antena que emite ondas de alta frecuencia que viajan a través del tejido a una distancia determinada. El procedimiento dura mucho menos tiempo (se aplican unos 140 W durante 5 min) y el volumen de ablación es más predecible porque no depende de la impedancia del tejido. No hay limitación por la disipación del calor por grandes vasos. También se realiza bajo sedoanalgesia y en régimen de hospitalización. La antena de microondas es más cara que la aguja de radiofrecuencia.

Ambos procedimientos (RFA y MWA) pueden realizarse guiados por eco y guiados por TC. Los estudios que comparan RFA vs MWA favorecen MWA en mejor control local de la lesión focal, pero sin diferencias en supervivencia.

Existen otros procedimientos de ablación que se enumeran a continuación: ablación con ácido acético, crioablación, electroporesis irreversible, etc.



La ablación por laparoscopia se usa en contadas ocasiones cuando la lesión a tratar es muy superficial y está en localización yuxtavesicular y existe riesgo de colecistitis isquémica. En estos casos se realiza la termoablación además de la colecistectomía.

La tasa de respuesta completa inicial está en torno al 95% (con 1 o varias sesiones de ablación en la misma sesión) y la supervivencia ronda el 50% a 5 años (mayor en los BCLC-0).

El problema principal de los pacientes sometidos a ablación percutánea, una vez conseguida la respuesta completa radiológica de la lesión tratada es la recidiva, que ocurre en el 70% de los pacientes en los siguientes 5 años. No existe por el momento ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado disminuir esta cifra.

**Terapias intra-arteriales:** los tratamientos intra-arteriales aprovechan la vascularización arterial que nutre los tumores para alcanzarlos de manera selectiva desde una arteria periférica (femoral, generalmente) con microcatéteres, y hacer llegar distalmente 1) quimioterapia emulsionada en lipiodol seguida de un agente embolizante (quimioembolización transarterial hepática convencional, cTACE); 2) partículas de polivinilo de 100-300 micras cargadas con una dosis estándar de adriamicina en su interior (DEB-TACE) o 3) partículas de 10-25 micras de resina o de cristal que emiten radiación beta (holmio-166 o en nuestro medio más frecuentemente ytrio-90) (SIRT o TARE).

**cTACE y DEB-TACE:** los ensayos clínicos aleatorizados que comparan ambos tipos de tratamientos indican que tanto la respuesta al tratamiento como la supervivencia son similares. El lipiodol interfiere con la evaluación de la respuesta en la TC multifásica (ha de emplearse resonancia) y esta desventaja, junto con la peor tolerancia y el mayor paso de quimioterapia a sangre periférica hace que la DEB-TACE sea más utilizada en nuestro medio.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA**  
**Y HEPATOLOGÍA**

Existen múltiples índices para intentar mejorar la selección de los pacientes (Subclasificación de Bolondi, Subclasificación de Kinki, HAP-score, Six-to-twelve score...) y para indicar o no TACE sucesivas, pero ninguno ha sido validado de forma externa ni se ha impuesto al resto.

Lo importante es que el paciente presente una enfermedad hepática compensada sin ascitis ni episodios previos de encefalopatía, una carga tumoral limitada (up-to seven;  $\leq 5$  nódulos  $\leq 5$  cm) y que el flujo portal sea hepatopetal, porque vamos a embolizar las arterias. Hay centros donde se realiza con sedoanalgesia y hay otros centros donde solo se emplea anestesia local + analgesia.

Los pacientes suelen presentar un síndrome post-embolización (más común con cTACE que con DEB-TACE) que consiste en malestar, dolor abdominal y náuseas, algo de febrícula, durante los 3-5 días siguientes a la TACE. Solo requiere tratamiento sintomático.

El tratamiento complementario a la vez con termoablación en la misma lesión aumenta la respuesta tumoral objetiva, pero aumenta el dolor y no aumenta la supervivencia vs TACE solo, con los estudios que tenemos hasta el momento. La combinación con sorafenib, brivanib, talidomida, orantinib, etc, no ha mejorado la supervivencia respecto a TACE solo.

El tratamiento con TACE puede llevar al paciente a insuficiencia hepática, por tanto, ha de tenerse en cuenta la reserva funcional y la respuesta al tratamiento de la TACE/s previas antes de indicar TACE subsiguientes.

La mediana de supervivencia con TACE en el momento actual alcanza 30 meses.

**SIRT o TARE:** muy eficaz consiguiendo respuesta tumoral, en análisis de explantes (SIRT seguida de trasplante) se ha objetivado necrosis histológica  $> 90\%$ . Requiere gran coordinación con Medicina Nuclear y Radiología Intervencionista. La necrosis por radiación induce hipertrofia del tejido sano contralateral y aumenta el remanente hepático, por lo



que en casos seleccionados se puede hacer rescate quirúrgico. La dosimetría es esencial para obtener buenos resultados. Solo se realiza en centros seleccionados.

**Radioterapia externa:** La SBRT está empezando a utilizarse como tratamiento para lesiones hasta 3 cm en pacientes Child A. Hay trabajos preliminares. La evaluación de la respuesta al tratamiento no puede ser inmediata en 4-6 semanas como con la RFA o MWA por tanto ha de encontrar su lugar en el algoritmo terapéutico.

**Evaluación de la respuesta al tratamiento:** criterios mRECIST para percutáneo y TACE. La ausencia de realce en fase arterial indica necrosis en tumores previamente hipercaptantes. Necrosis radiológica no es sinónimo de necrosis histológica por lo que estos tratamientos no son sustitutos de la resección ni del trasplante en ningún caso. El control radiológico se realiza a las 4-6 semanas y después cada 3-4 meses.

En el CHC es clave la coordinación con otros profesionales en el comité multidisciplinar.



### **Referencias:**

Documento de consenso de la AEEH y otras sociedades científicas para el manejo del carcinoma hepatocelular. Guías clínicas actualizadas este año. Medicina Clinica (Barc) 2021. PMID: 33461840. DOI: [10.1016/j.medcli.2020.09.022](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022)

Revisión de tratamiento percutáneo muy completa. Nault JC et al. En J Hepatol 2018. PMID: 29031662 DOI: [10.1016/j.jhep.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.004)

Revisión de TACE. Raoul JL et al. Cancer Treat Rev 2019. PMID: 30447470. DOI: [10.1016/j.ctrv.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.11.002)

Revisión de SIRT en español. Documento que recoge las indicaciones / contraindicaciones y la secuencia de pasos con la arteriografía de planificación y el cálculo de dosis. Rev Esp Med Nuc Imagen Mol. 2015 por los Drs Rodríguez-Fraile e Iñarrairaegui. PMID: 25911062. DOI: [10.1016/j.remn.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.004)