

CARCINOMA HEPATOCELULAR

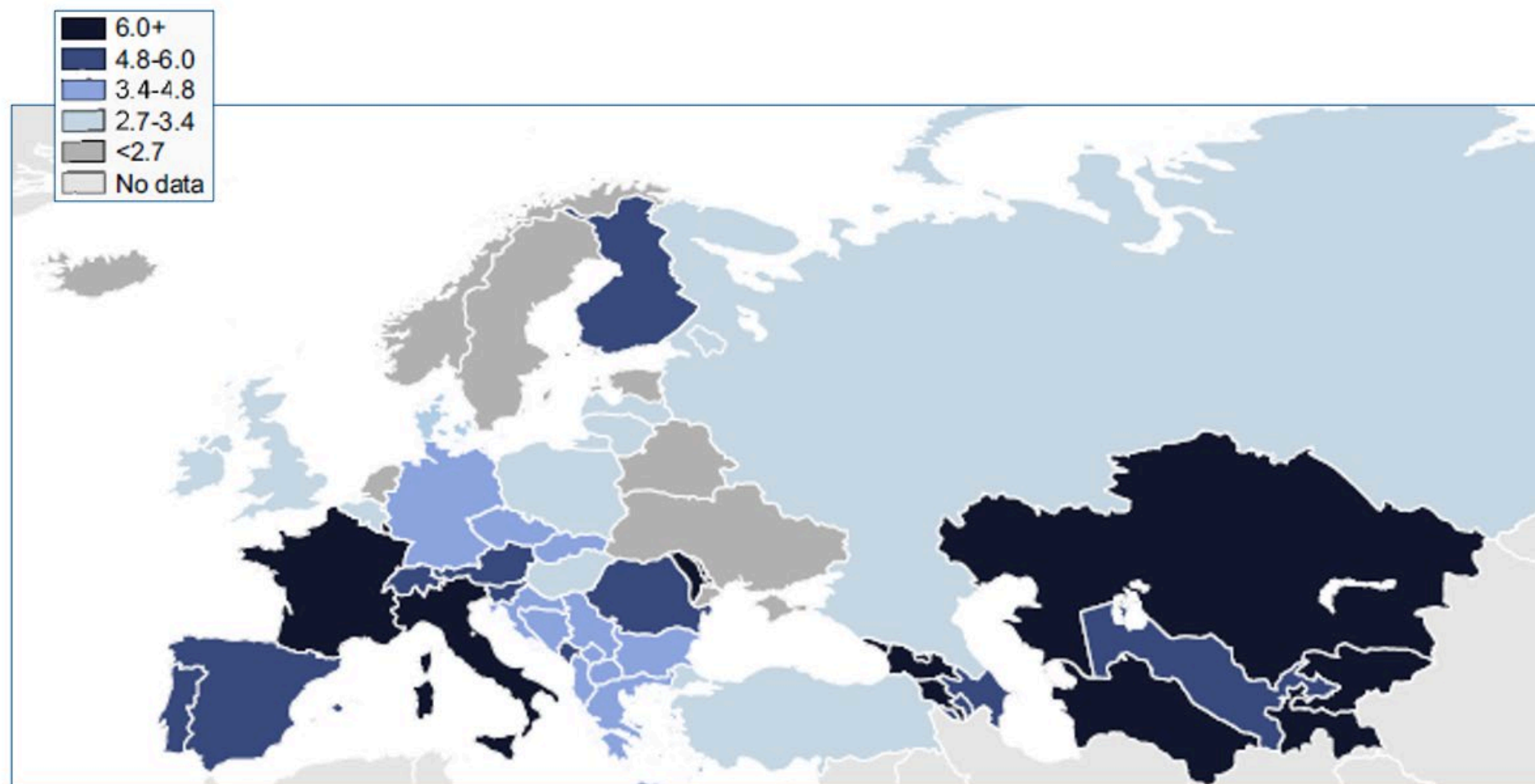
María Delgado Galán

Hospital Universitario Severo Ochoa



EPIDEMIOLOGÍA

- Es la sexta neoplasia mas frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer. (7% de todos los cánceres)
- 90% de los tumores primarios hepáticos.
- Distribucion mundial heterogénea → prevalencia variable de factores de riesgo.
- Mas frecuente en hombres (2-2,5:1)
- Incidencia creciente (España casos nuevos 2019: 6499)



Total number per country	
Italy 10,733	The Netherlands 475
Germany 9,202	Croatia 466
France (metropolitan) 8,332	Republic of Moldova 448
Russian Federation 6,812	Slovakia 398
Spain 5,522	Belarus 327
United Kingdom 4,186	Bosnia Herzegovina 314
Romania 2,214	Denmark 311
Poland 1,998	Ireland 239
Ukraine 1,567	Slovenia 216
Greece 1,054	Norway 190
Portugal 1,004	Lithuania 175
Austria 955	Albania 171
Czech Republic, 919	Latvia 154
Switzerland 811	FYR Macedonia 135
Serbia 799	Luxembourg 68
Belgium 645	Estonia 64
Bulgaria 640	Cyprus 56
Hungary 630	Montenegro 51
Finland 620	Malta 19
Sweden 490	Iceland 10

Incidenia por 100.000 hab



FACTORES DE RIESGO

- Riesgo depende del grado de FIBROSIS (F0 1% anual; F4 3-7% anual)
- ~ 90 % se conoce la causa subyacente:
 - Más frecuente VHC, VHB, alcohol.

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15



PREVENCIÓN

- Reducción de la progresión a cirrhosis.
 - vacunación VHB, tratamiento VHB Y VHC.
- Reducción del riesgo de CHC en cirróticos con tratamientos y cambios en el estilo de vida.
 - Café, pérdida de peso...
- Incluir a los pacientes de riesgo en programas de cribado.

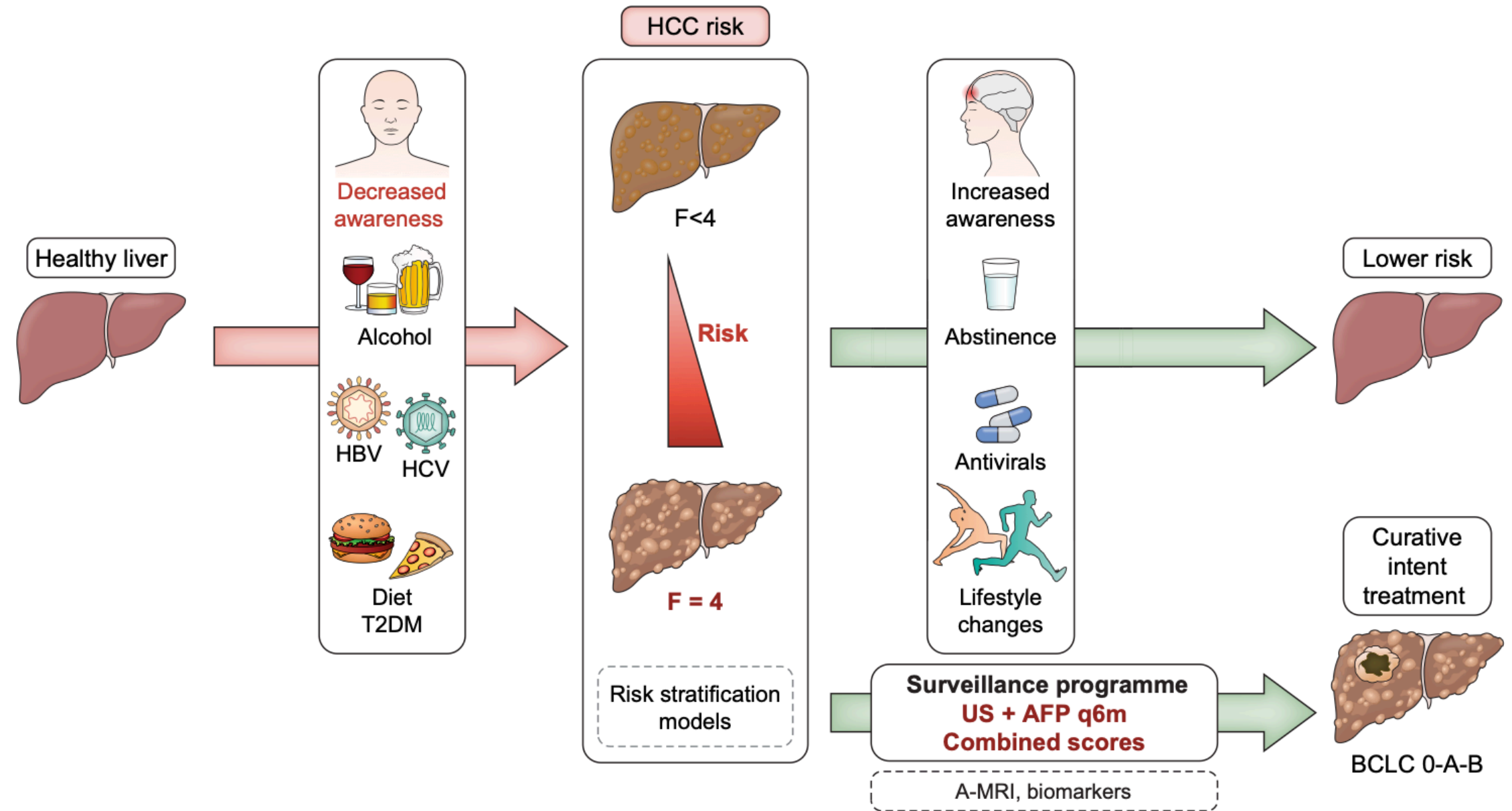


Fig. 1. Opportunities for the prevention of premature death related to HCC. AFP, alpha-fetoprotein; A-MRI, abbreviated magnetic resonance imaging; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; F, fibrosis; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; q6m, every six months; T2DM, type 2 diabetes mellitus; US, ultrasound. Dotted line boxes represent areas of ongoing research.



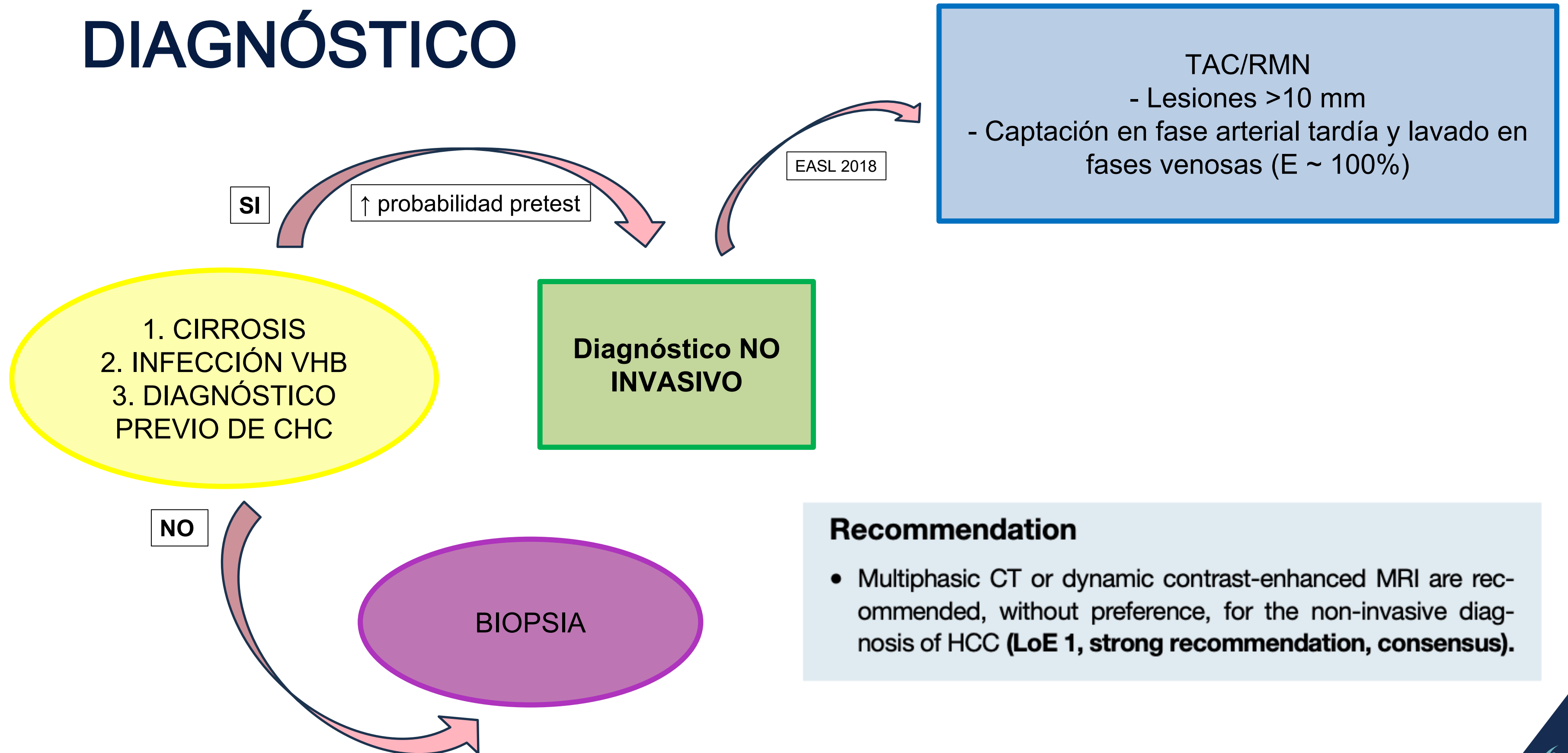
CRIBADO

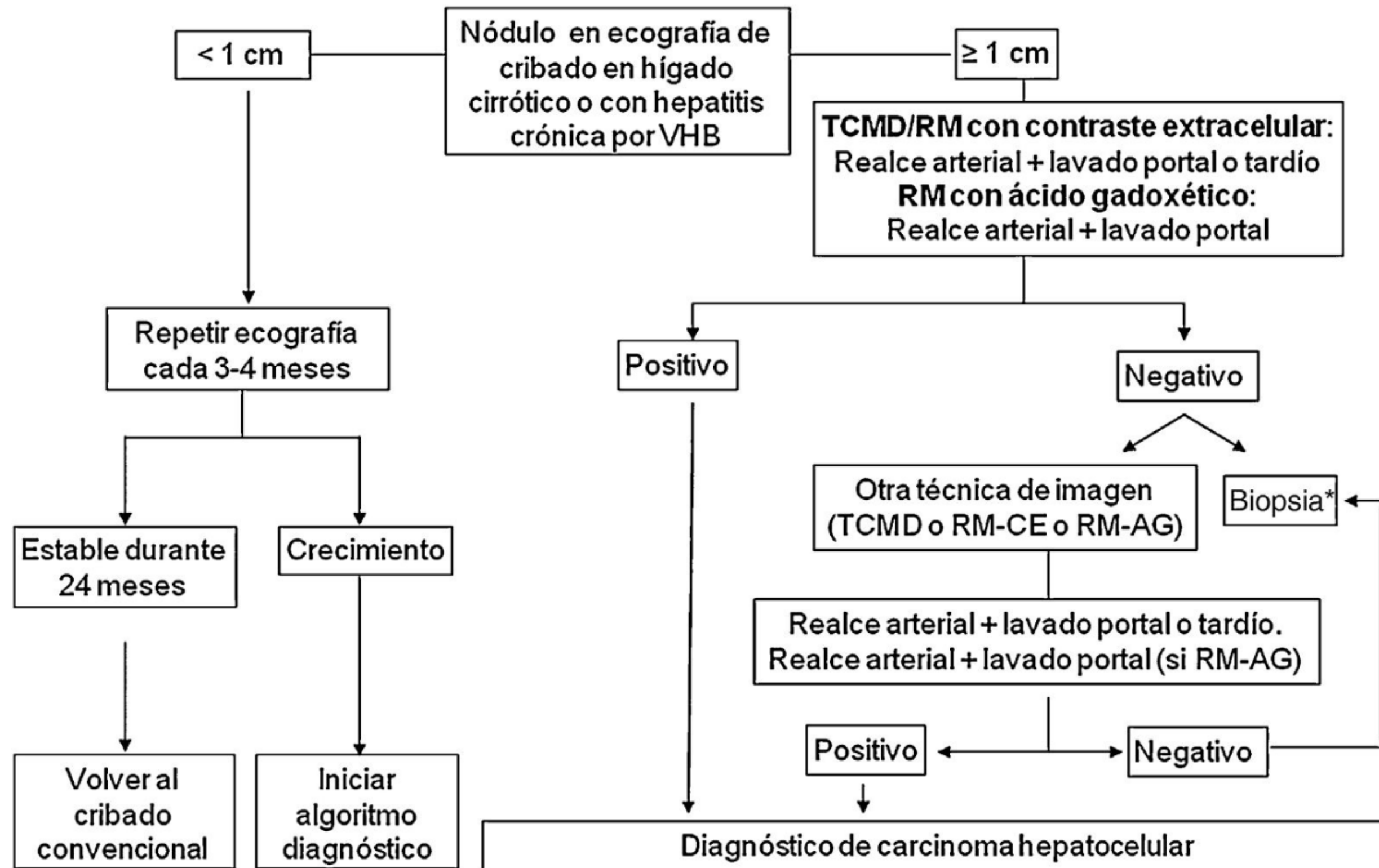
Realización de un test de forma repetida para disminuir la mortalidad asociada a una neoplasia

- ¿A quién?
 - Pacientes que puedan ser **tratados** del CHC.
 - Pacientes con **cirrosis** de cualquier etiología
 - **NO** hay evidencia para recomendarlo a pacientes con hepatopatía crónica con **fibrosis avanzada**
- ¿Con qué?
 - ECOGRAFÍA (personal experto)
 - Cada 6 meses
 - Alfafetoproteína + Ecografía (aumenta la S y disminuye E). Podría ser una opción.



DIAGNÓSTICO





* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

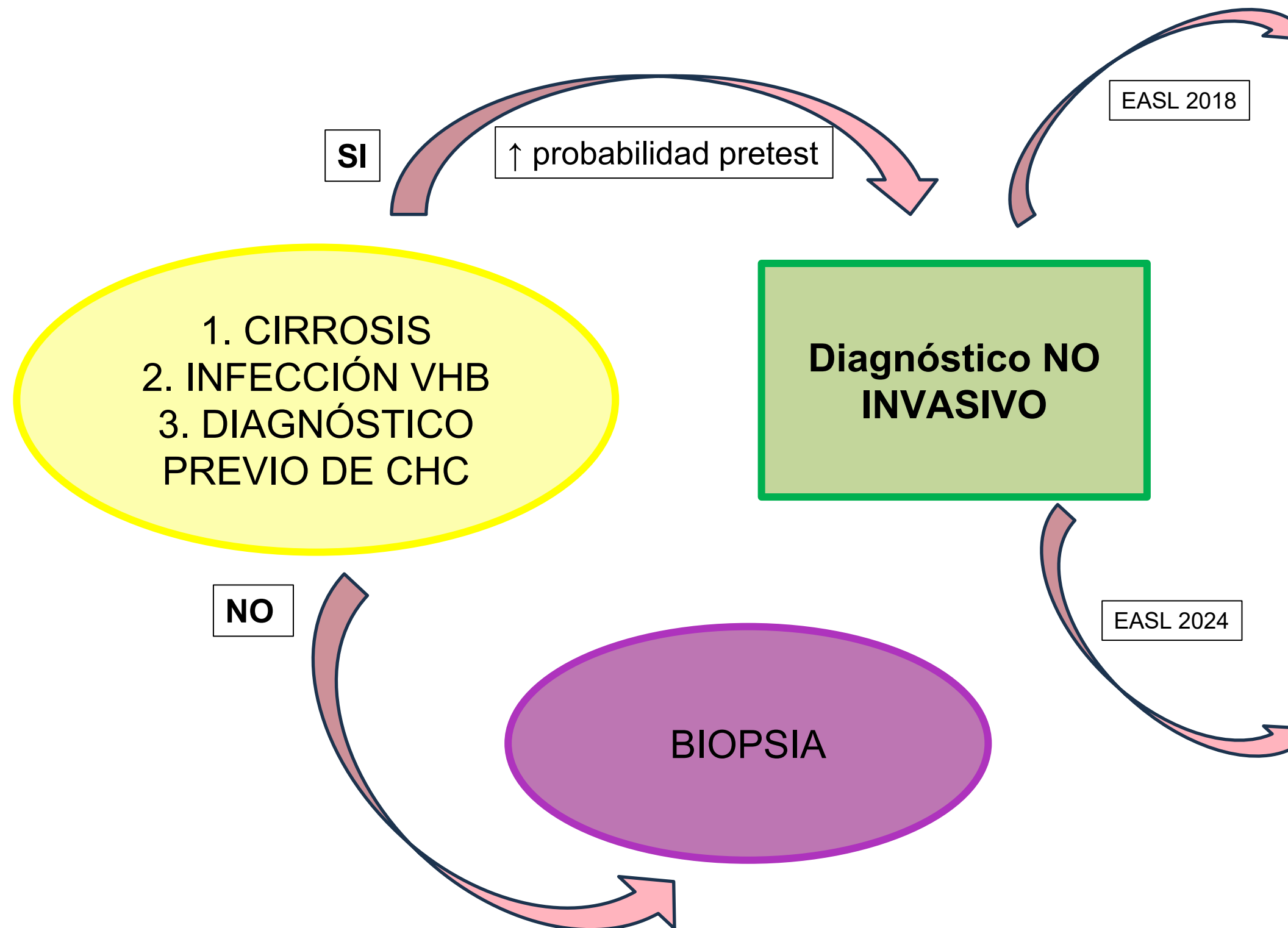
Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

TCMD: TC multidetector, RM-CE: Resonancia magnética con contraste extracelular, RM-AG: Resonancia magnética con ácido gadoxético.

* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.



DIAGNÓSTICO



TAC/RMN

- Lesiones >10 mm
- Captación en fase arterial tardía y lavado en fases venosas (E ~ 100%)

CT/RMN/CEUS

Criterios LIRADS CT/MR v2018 o CEUS v2017

CRITERIOS MAYORES CHC:

- Tamaño del tumor (> 20mm o < 20 mm)
- Hiperrealce en fase arterial
- Lavado en fase portal
- Presencia de cápsula realzada
- Crecimiento tumoral (>50% en 6m)
- CESUS: hiper-realce arterial, lavado portal tardío (>60 s) y leve.

CLASIFICACIÓN LIRADS:

- LI-RADS 1: Definitivamente benigno
- LI-RADS 2: Probablemente benigno
- LI-RADS 3: Probabilidad intermedia para CHC.
- LI-RADS 4: Probablemente CHC
- LI-RADS 5: Definitivamente CHC
- LR-M: lesiones malignas distintas al CHC

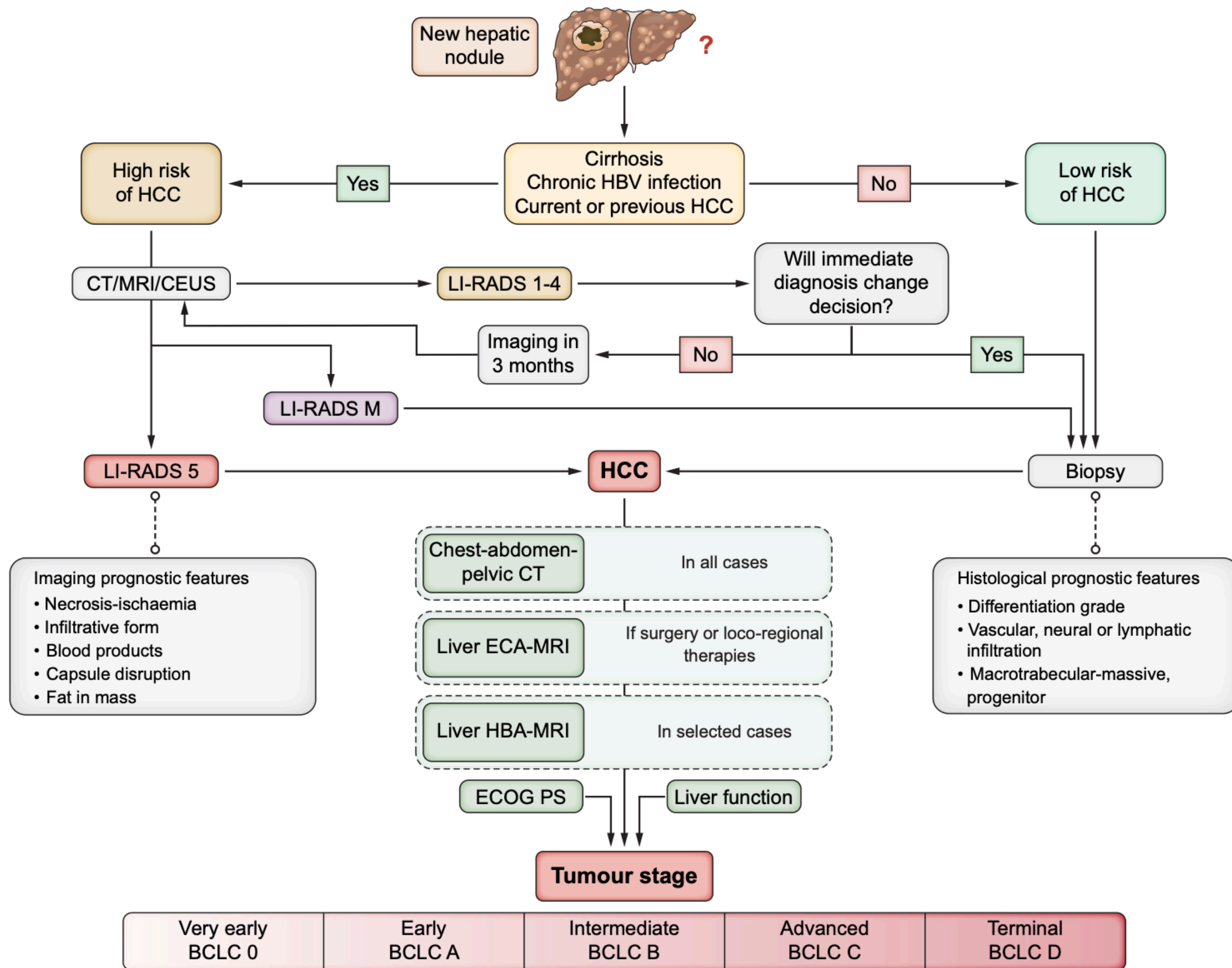


Fig. 2. A framework for the diagnosis and staging of patients with HCC. BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CEUS, contrast-enhanced ultrasound; CT, computed tomography; ECA, extracellular contrast agent; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HBA, hepatobiliary agent; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; LI-RADS, liver reporting and data system; MRI, magnetic resonance imaging.



DIAGNÓSTICO

Is the LI-RADS more accurate than the 2018 EASL algorithm for the non-invasive diagnosis of HCC?

Recommendation

- The LR-5 category and the 2018 EASL algorithm have similar performance for the non-invasive diagnosis of HCC. However, LI-RADS should be preferred because it introduces valuable refinements (e.g., LR-M and LR-TIV categories) and allows for an estimation of the probability of HCC in nodules that do not meet the LR-5 category (**LoE 3, strong recommendation, strong consensus**).

Recommendations

- CT or MRI should be preferred over CEUS as a first-line examination for the non-invasive diagnosis of HCC because of their higher sensitivity and their utility for analysis of the whole liver (**LoE 3, strong recommendation, consensus**).
- When used for the non-invasive diagnosis of HCC, CEUS should be performed according to the LI-RADS technical recommendations (**LoE 4, strong recommendation, strong consensus**).



DIAGNÓSTICO

Recommendation

- The non-invasive criteria should only be applied to patients with cirrhosis, chronic HBV infection or a history of HCC. In other patients, the diagnosis of HCC should be confirmed by biopsy (**LoE 1, strong recommendation, consensus**).

**NO criterios
diagnóstico no
invasivo**

**BIOPSIA DEL
TUMOR**

Biopsia percutánea
guiada por TC o
ECO.

Muestra del tumor y
de tejido hepático
circundante.

E y VPP 100% en
nódulos menores
de 2cm S 66-93%



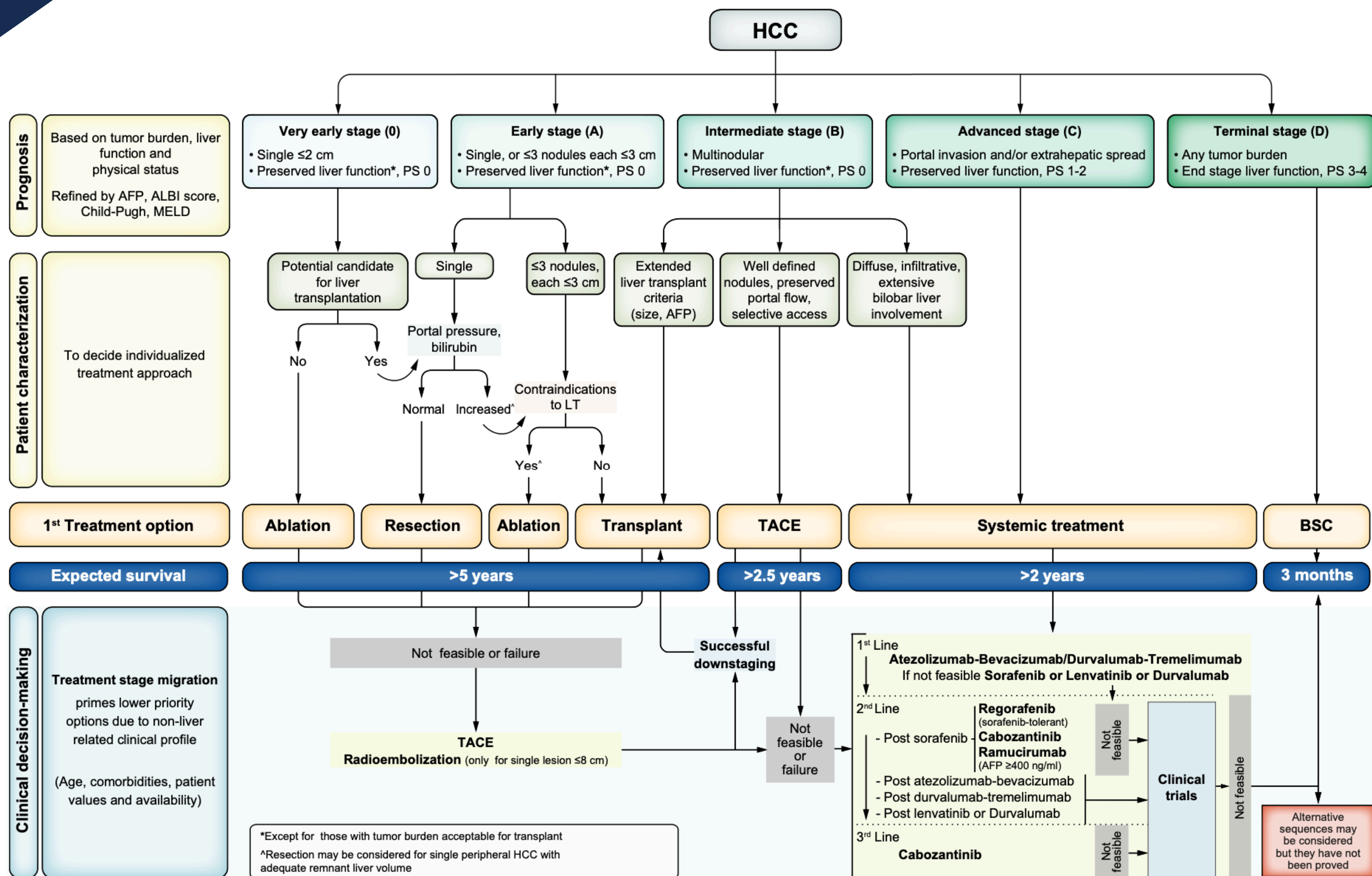
ESTADIAJE

- Si diagnóstico CHC realizar TAC toraco-abdomino-pelvico con contraste → ESTADIAJE:
 - Establecer pronóstico
 - Realizar la mejor recomendación terapéutica.

- Determinar los **niveles de AFP** puede ser recomendable porque puede tener **valor pronóstico**
 - niveles elevados → Peor pronóstico
 - Mayor recurrencia tras resección o transplante
 - Menor supervivencia tras tratamiento locorregional o sistémico

- Se recomienda la **CLASIFICACION BCLC** para el estadiaje tumoral y ofrece importante información pronóstica:
 - Estadio tumoral.
 - Función hepática
 - Síntomas relacionados con el tumor





TRATAMIENTO

- **COMPLEJO.** Limitado y determinado por 2 enfermedades:
 - El tumor
 - La enfermedad hepática
- Manejo adecuado de estos pacientes requiere un **EQUIPO MULTIDISCIPLINAR:**
 - Cirujano hepatobiliar y/o especialista en transplante
 - Hepatólogo especializado en CHC (u oncólogo)
 - Oncólogo radioterápico
 - Radiólogo intervencionista
 - Radiólogo
 - Patólogo
 - Enfermera



RESECCIÓN HEPÁTICA

- De elección para tumores sobre hígados no cirróticos.
- En cirróticos:
 - Ojo función hepática.
 - Volumen hepático remanente.

La CIRROSIS DESCOMPENSADA es una CONTRAINDICACIÓN formal

Tumores únicos (NO LÍMITE de TAMAÑO).
SIN invasión vascular ni diseminación extrahepática
CON bilirrubina normal y SIN HTP.

- Recurrencia 70% a los 5 años:

- Grado de diferenciación.
- presencia de satelitosis
- multifocalidad
- Invasión vascular microscópica

THO *ab initio*

Tratamiento ADYUVANTE ???



TRANSPLANTE HEPÁTICO

- **Criterios de Milán**
 - Nódulo único ≤ 5 cm o 3 nódulos ≤ 3 cm
 - Criterios **RESTRICTIVOS** → considera **SÓLO** factores morfológicos
- **Criterios expandidos**
 - Excluyen tumores con invasión macrovascular o diseminación extrahepática.
 - Amplian límites morfológicos.
 - Niveles de AFP (400-500 ng/ml; si > 1000 altísimo riesgo de recurrencia)
 - Respuesta a tratamiento neoadyuvante (regression estable a criterios de Milán)
- Criterios expandidos *up to seven*:
número de nódulos + tamaño del nódulo mayor en cm ≤ 7
 - Biología tumoral favorable
 - IMPRESCINDIBLE monitorizar impacto en listas de espera.

Invasión vascular macroscópica o metastasis extrahepatica → CONTRAINDICACION
Absoluta



ABLACIÓN

- Pacientes en **estadio muy inicial o inicial** (0 o A de BCLC) no candidatos a resección quirúrgica o lista THO
- TIPOS DE TRATAMIENTO ABLATIVO:
 - **Radiofrecuencia (RFA)**: —————> Técnica de referencia —————> Tumores < 2 cm eficacia ~ a la resección
 - * > supervivencia y > capacidad ablativa que la PEI.
 - * > frecuencia y gravedad de efectos adversos
 - * > coste y menor aplicabilidad (tumores subcapsulados, hilio hepático o cerca del corazón)
 - * LIMITACIÓN: disipación de energía térmica si contacto con vasos sanguíneos.
 - **Etanolización (PEI)**:
 - * localizaciones especiales o completar ablación por RFA
 - * ~ eficacia que RFA en tumores < 2 cm
 - **Microondas (MW)**:
 - * Gran capacidad ablativa
 - * NO afectada por vasos sanguíneos adyacentes al tumor.
 - * NO demostrada superioridad a RFA.



QUIMIOEMBOLIZACIÓN (TACE)

- Tratamiento **de elección** en pacientes con CHC en **estadio intermedio** (B de la BCLC)
- Microesferas biocompatibles, no reabsorbibles e impregnadas con un agente quimioterápico (adriamicina)

INDICADA

Hepatopatía compensada

Tumores multifocales

Sin invasión vascular ni diseminación extrahepática

CONTRAINDICADA

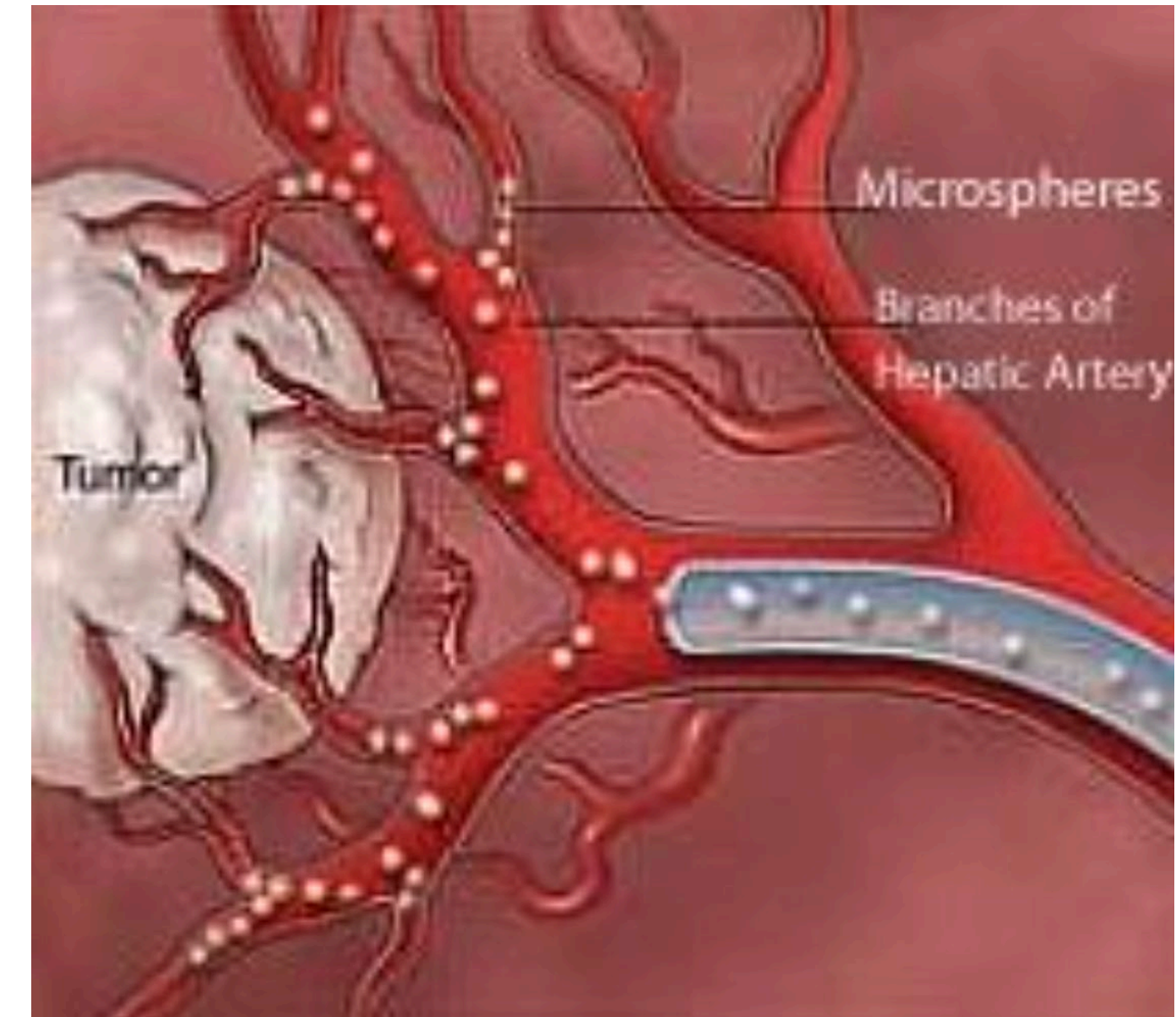
Cirrosis descompensada

Afectación multicéntrica de ambos lóbulos

Ausencia de flujo portal

Fístula arteriovenosa no tratable

Aclaramiento de Cr<30



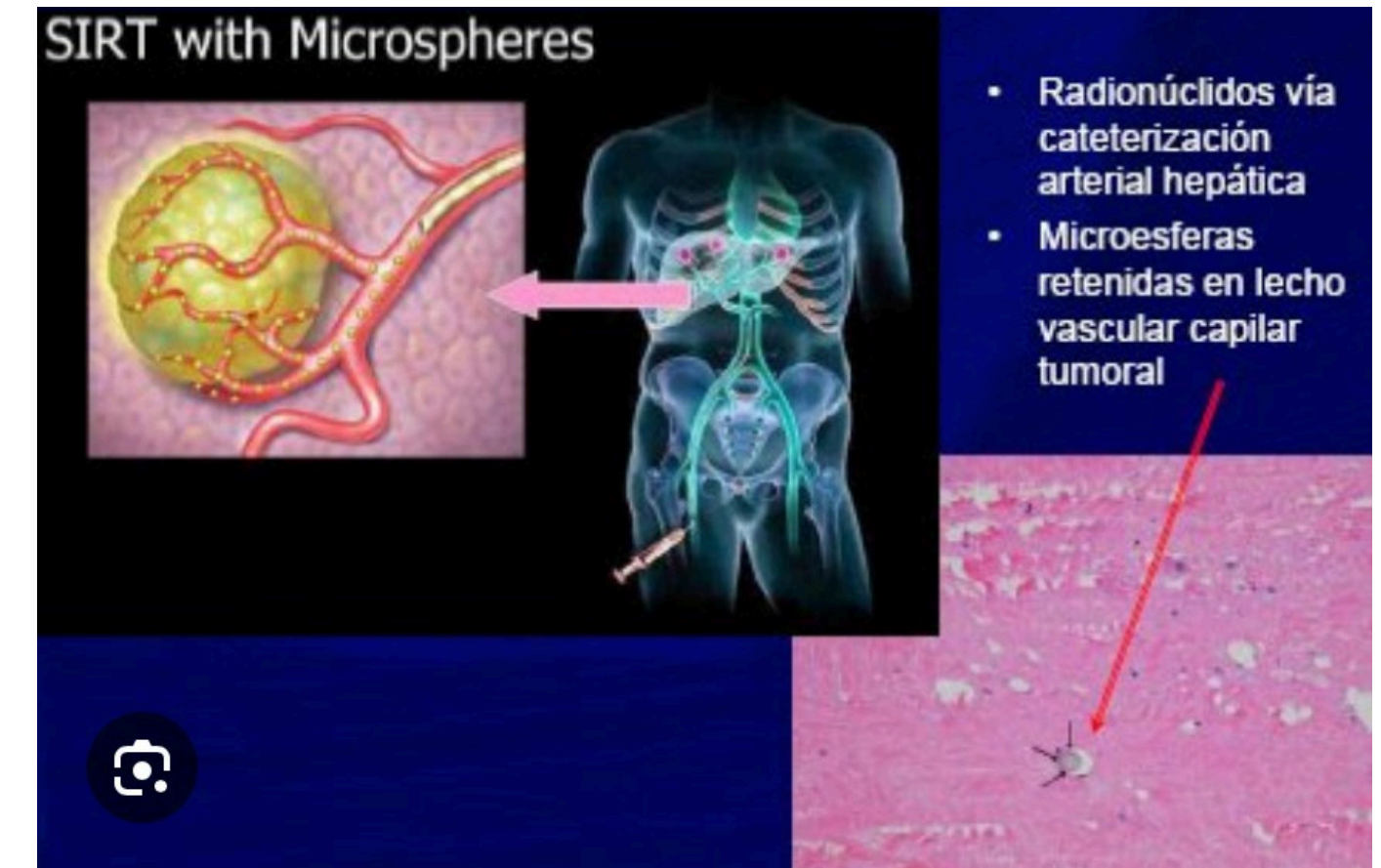
- No respuesta tras 1 o 2 TACE → cambio de estrategia terapéutica



OTROS TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES

- **RADIOEMBOLIZACIÓN (TARE):**

- Alternativa de tratamiento en pacientes en **estadio intermedio** (B de BCLC).
- MICROESFERAS que contienen isótopos radiactivos, YTRIO 90, actúan como fuentes internas de radiación.
- Simulación previa al tratamiento.



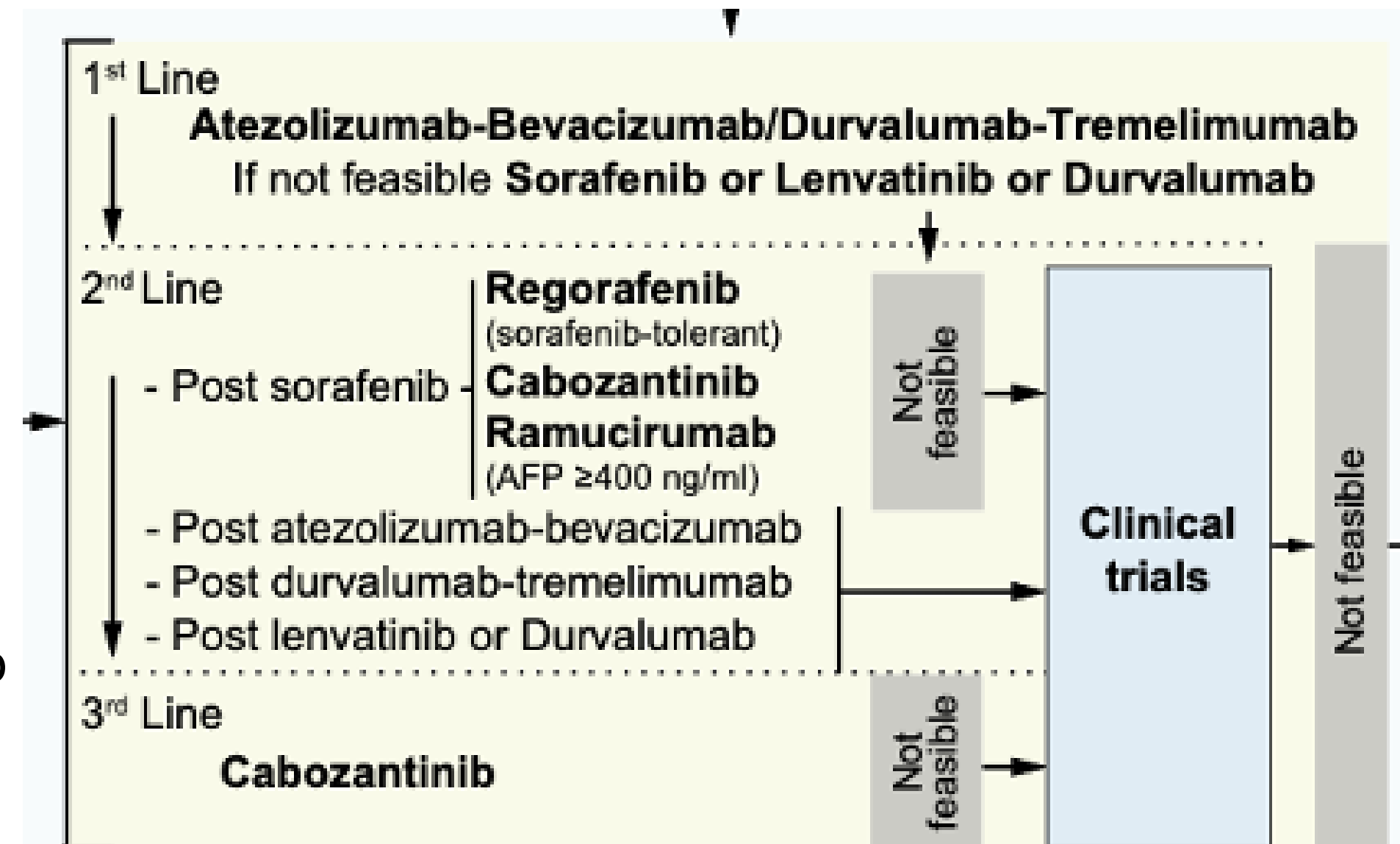
- MULTIPLES ESCENARIOS Y PACIENTES:

- *Disminuir la carga tumoral → retrasa progresión → aumenta supervivencia.
- * Alternativa a ablación si alto riesgo de recurrencia tras ésta por tamaño (> 3 cm) o localización (proxima a vasos).
- * Tratamiento puente a trasplante o resección quirúrgica.



TRATAMIENTO SISTÉMICO

- Pacientes en estadio Avanzado (C de BCLC):
 - con enfermedad extrahepática, invasión vascular macroscópica, alta carga tumoral.
- Pacientes que fracasan a tratamiento locorregional.
- Fármacos:
 - **Inmunoterapia.**
 - * Atezolizumab/ Bevacizumab, Durvalumab/Tremelimumab y Ramucirumab
 - **Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)**
 - * Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib y Cabozantinib



TRATAMIENTO SISTÉMICO

Should patients in the advanced stage be offered combination systemic therapy including at least one PD1 or PD-L1 inhibitor?

Recommendation

- In patients with advanced HCC, preserved liver function (Child-Pugh A) and ECOG performance status 0-1, combinations including at least one PD-1 or PD-L1 inhibitor should be offered, provided there are no contraindications (**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).

Should aetiology influence the choice of systemic immunotherapy?

Recommendation

- The choice of systemic therapy should not be influenced by aetiology (**LoE 1, strong recommendation, strong consensus**).

Should patients with mildly decompensated cirrhosis be offered systemic therapy?

Recommendation

- Patients with decompensated cirrhosis should not be routinely treated with systemic therapy outside a prospective clinical trial. However, systemic therapy may be considered in carefully selected patients with mild liver impairment (Child-Pugh 7-8) (**LoE 3, weak recommendation, strong consensus**).



TRATAMIENTO SISTÉMICO

RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA

Should patients with sustained response to ICIs be discontinued from treatment after 2 years

Recommendation

- The consequences of discontinuing ICIs in those patients with a sustained response are currently unknown. The decision to discontinue can be made in discussion with the patient based on available knowledge of risks and benefits **(LoE 4, weak recommendation, strong consensus)**.

PROGRESIÓN

Should patients continue systemic therapy beyond progression

Recommendation

- In the absence of an evidence-based subsequent therapy, a patient may continue systemic therapy beyond progression if the patient is perceived to be deriving ongoing clinical benefit **(LoE 3, weak recommendation, consensus)**.



CONCLUSIONES

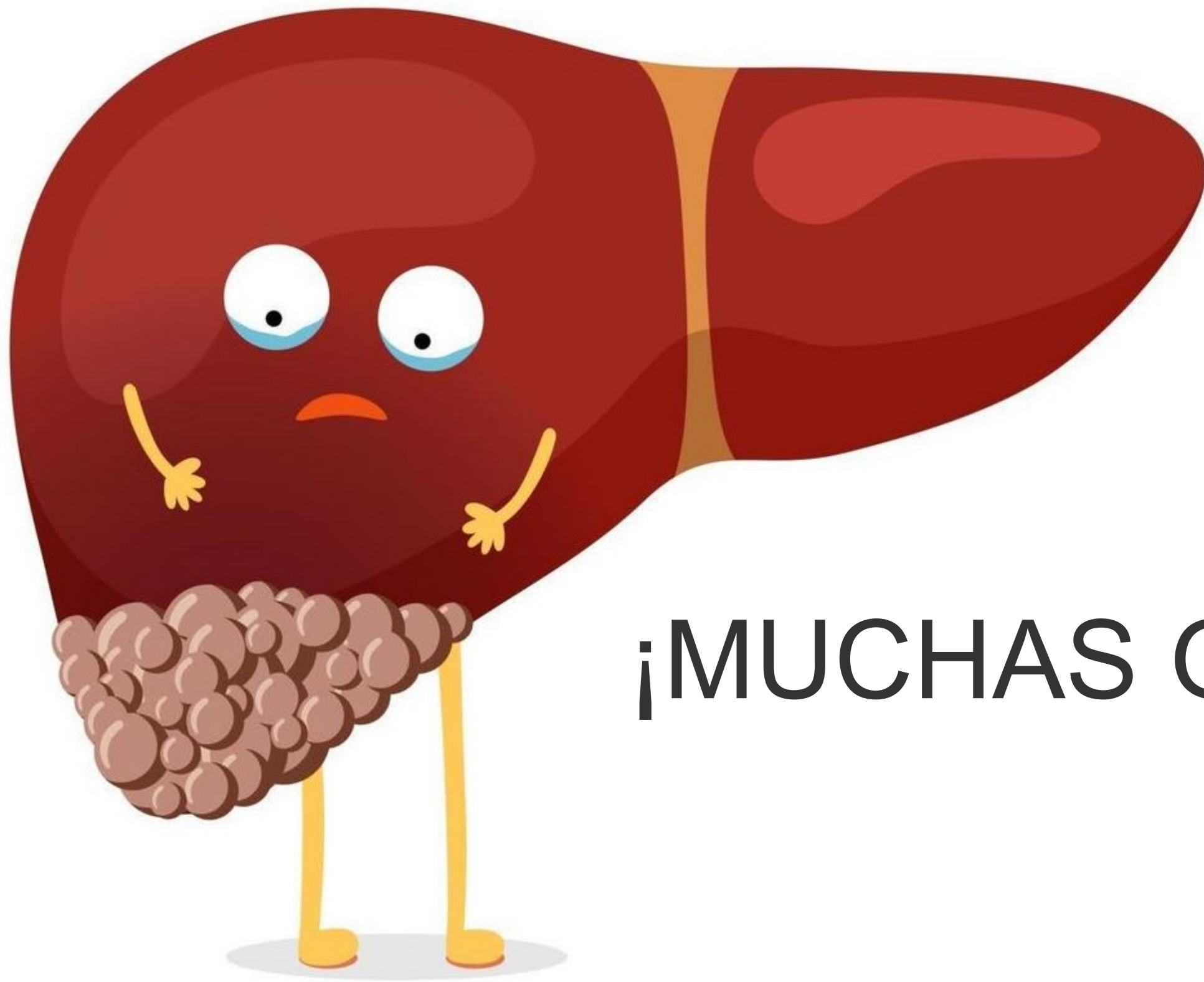
- El CHC constituye la 6ª neoplasia mas frecuente y la 3ª causa de muerte por cáncer.
- La mayoría de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico.
- Medidas destinadas a disminuir el desarrollo de cirrosis y a prevenir el desarrollo de CHC en cirróticos ayudarán a disminuir la incidencia de CHC.
- Es necesario incluir a los pacientes de alto riesgo en programas de cribado que disminuya la mortalidad por este cáncer.
- El cribado se debe hacer con ecografía cada 6 meses.
- En pacientes cirróticos es posible el diagnóstico no invasivo de CHC si una lesión > 1 cm tiene un comportamiento típico en pruebas de imagen dinámicas (hiperrealce en fase arterial y lavado en fase venosa tardía)
- Para el estadiaje debemos utilizar el Sistema BCLC que vincula el estadio con las opciones terapéuticas.
- Para el manejo adecuado de estos pacientes se requiere un equipo multidisciplinar que evalúe de forma integral al paciente y permita establecer el tratamiento más adecuado en cada caso.



BIBLIOGRAFÍA

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. Sangro, Bruno et al. Journal of Hepatology 2025, Volume 82, Issue 2, 315 – 374
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236
3. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. M. Reig et al. / Med Clin (Barc). 2021;156(9):463.e1–463.e30
4. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Reig, Maria et al. Journal of Hepatology, Volume 76, Issue 3, 681 - 693





¡MUCHAS GRACIAS!

