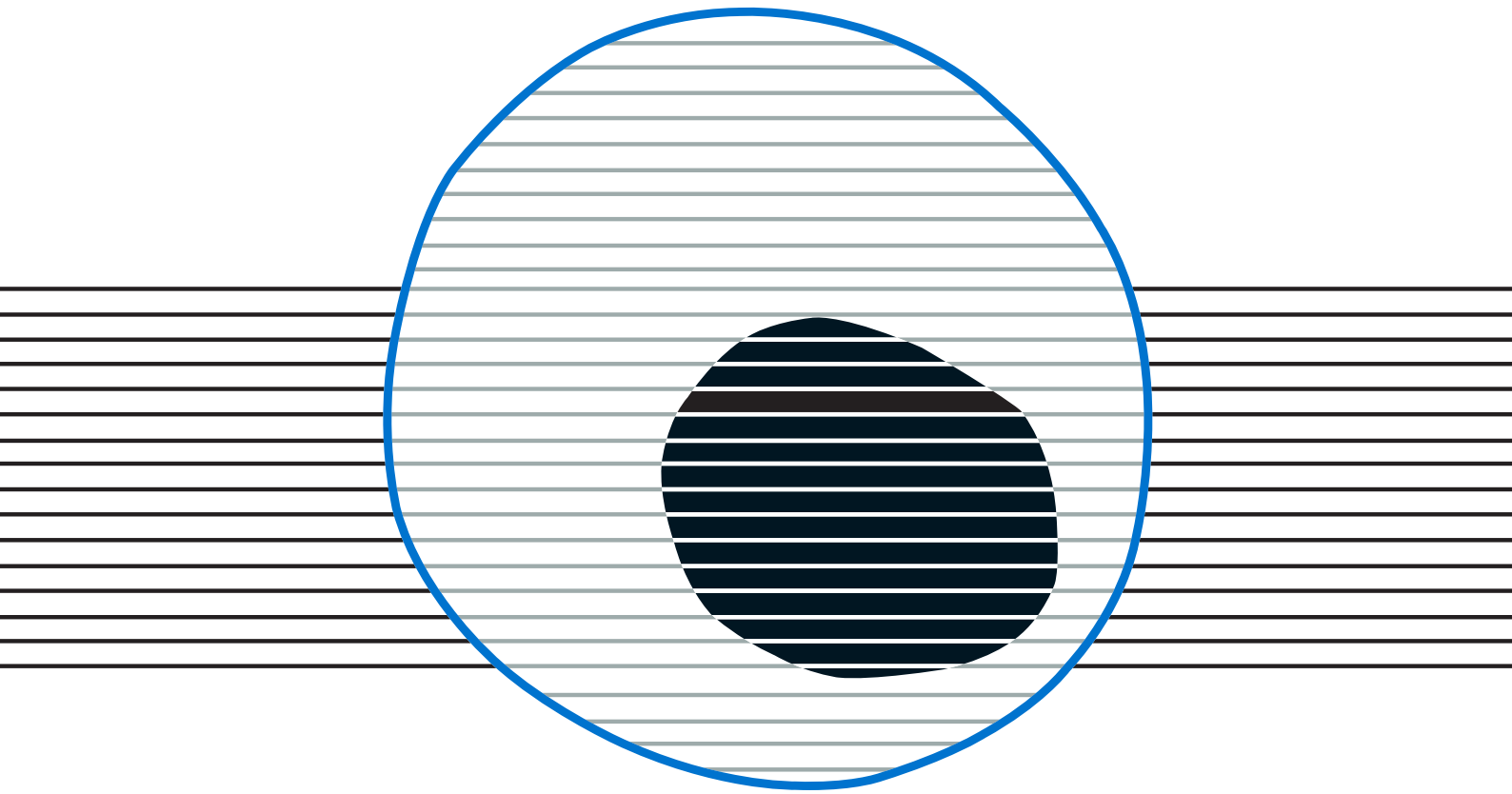
revisiones en
CÁNCER
MARZO • ABRIL 2025

CARCINOMA HEPATOCELULAR (I)

VOLUMEN 39. NÚMERO 2. PÁGS. 55-105



ARÁN

revisiones en

CÁNCER

Director:
Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:
Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)
Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2025. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)
MIR y Estudiantes 90 € - Médicos Especialistas 160 € - Organismos y Empresas 200 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.
C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35
https://www.revistarevisionesencancer.com

revisiones en
CÁNCER

Marzo • Abril 2025

Sumario

Vol. 39 N.º 2

Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular
E. Mauro, A. Forner 55

Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular
F. Martínez Sendín, M. Nieto Retamino, M. Romero Gómez 62

Aplicación de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma
M. Jiménez Pérez, R. González Grande 72

Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático
M. Berenguer 84

Inmunoterapia en carcinoma hepatocelular
A. J. Muñoz Martín, J. Soto Alsar, M. Ariant Cañete, C. Cobos Lama, L. Ortega Morán 94

revisiones en
CÁNCER

March • April 2025

Summary

Vol. 39 No. 2

Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma
E. Mauro, A. Forner 55

Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma
F. Martínez Sendín, M. Nieto Retamino, M. Romero Gómez 62

Application of artificial intelligence in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma
M. Jiménez Pérez, R. González Grande 72

Hepatocellular carcinoma and liver transplantation
M. Berenguer 84

Immunotherapy in hepatocellular carcinoma
A. J. Muñoz Martín, J. Soto Alsar, M. Ariant Cañete, C. Cobos Lama, L. Ortega Morán 94

ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular

Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma

Ezequiel Mauro[1], Alejandro Forner[2]

[1]Liver Cancer Translational Research Group. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Unidad de Oncología Hepática. Servicio de Hepatología. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM). Hospital Clínic. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Centro de Investigación en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias malignas más comunes a nivel mundial y representa una causa significativa de mortalidad relacionada con el cáncer. La incidencia de CHC varía geográficamente. Es más alta en regiones con prevalencia elevada de infecciones crónicas por virus de la hepatitis B (VHB), como el sudeste asiático y el África subsahariana. La presencia de hepatopatía crónica avanzada, independientemente de la etiología, constituye el factor predisponente más importante para el desarrollo del CHC. Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CHC se encuentran las infecciones crónicas por VHB y VHC, que son responsables de la mayoría de los casos a nivel mundial. Además, el consumo excesivo de alcohol y la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática se han identificado como factores de riesgo en aumento. En este capítulo revisaremos los aspectos más relevantes de la epidemiología del CHC.

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Epidemiología. Factores de riesgo. Prevención.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies worldwide and represents a significant cause of cancer-related mortality. The incidence of HCC varies geographically, being highest in regions with a high prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infections, such as Southeast Asia and sub-Saharan Africa. The presence of advanced chronic liver disease, regardless of etiology, constitutes the most important predisposing factor for the development of HCC. Among the most significant risk factors for the development of HCC are chronic infections with VHB and hepatitis C virus (HCV), which are responsible for the majority of cases worldwide. Additionally, excessive alcohol consumption and metabolic dysfunction associated with liver disease have been identified as increasing risk factors. In this chapter, we will review the most relevant aspects of the epidemiology of HCC.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Epidemiology. Risk factors. Prevention.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Mauro E, Forner A. Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(2):55-61

DOI: 10.20960/revcancer.00111

Correspondencia:
Alejandro Forner. Consultor 1 Hepatología. Hospital Clínic. C/ Villarroel, 170. Escala 9-11, 4.ª planta. 08036 Barcelona
e-mail: aforner@clinic.cat

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado y la tercera causa más frecuente de muertes relacionadas con el cáncer a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reportaron aproximadamente 905 677 nuevos casos de cáncer de hígado, con una mortalidad anual de 830 180 (1). La mayoría de los pacientes con CHC tienen cirrosis subyacente relacionada con factores de riesgo etiológicos establecidos, incluyendo la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB), la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD) o la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática (MASLD). Otros factores de riesgo menos comunes incluyen la hemocromatosis hereditaria, la colangitis esclerosante primaria, la colangitis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y otras hepatopatías crónicas (2). La evidencia epidemiológica también indica asociaciones entre exposiciones ambientales, como la aflatoxina, el tabaquismo y la contaminación del aire, y un mayor riesgo de CHC. En consecuencia, la epidemiología del CHC refleja la prevalencia de estos factores etiológicos de riesgo. En este sentido, los datos del estudio de la carga global de enfermedades sugieren que el 41,0 % de los casos de CHC diagnosticados en 2019 estaban relacionados con la infección por VHB, el 28,5 % con la infección por HCV, el 18,4 % con ALD, el 6,8 % con MASLD y el 5,3 % con otros factores de riesgo menos comunes (3). En los últimos años, hemos presenciado cambios epidemiológicos significativos en los factores de riesgo del CHC impulsados por el aumento de la obesidad, las modificaciones en los patrones de consumo de alcohol (que afectan a la prevalencia de la ALD y de la MASLD, respectivamente), la implementación de programas nacionales de vacunación contra el VHB y la introducción de agentes antivirales de acción directa (DAA), que logran tasas de curación superiores al 95 %, independientemente del estadio de la enfermedad. Se estima que en las próximas décadas habrá una progresiva disminución de los casos asociados a infecciones víricas y será la obesidad y el consumo de alcohol los principales factores de riesgo de CHC. En este capítulo discutiremos la epidemiología del CHC, incluyendo la evolución de los factores de riesgo y las estrategias de prevención del CHC (Tabla I).

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La incidencia y la prevalencia del VHB muestran una considerable variación geográfica. La estrategia global de hepatitis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un compromiso para disminuir la incidencia y la mortalidad de la hepatitis viral en un 90 % y 65 %, respectivamente. En un informe de la OMS de 2020, la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fue más alta en la región africana (cercana al 7,5 % de toda la población), seguida de la región del Pacífico Occidental (6 %), muy lejana de las prevalencias reportadas en nuestro país (0,1-0,4 %) (4). Como resultado, África y Asia tienen tasas más altas de CHC asociado al VHB en comparación con Europa y Norteamérica.

Los programas nacionales de inmunización universal son efectivos para reducir la incidencia de CHC debido al VHB y ejemplifican el éxito de la prevención primaria como estrategia más coste-eficaz para reducir la mortalidad del CHC (5,6). Las personas con infección crónica por VHB presentan un riesgo significativamente elevado de morbi-

Tabla I. Niveles de prevención del carcinoma hepatocelular (CHC) y estrategias principales

Nivel de prevención	Objetivo principal	Estrategias claves	Impacto comprobado
Primaria	Evitar la exposición a factores de riesgo	Vacunación universal contra VHB Cambios en el estilo de vida, abstinencia de alcohol y tabaco, control de factores de riesgo metabólicos Café	Impacto probado en la reducción de la incidencia en poblaciones vacunadas
Secundaria	Detectar precozmente lesiones o intervenir en estados de riesgo	Cribado semestral con ecografía/AFP Terapia antiviral para el VHB y/o el VHC Potencial uso de quimioprevención (aspirina, estatinas, metformina y agonistas GLP-1)	Impacto probado en la mejora de la mortalidad asociada a cáncer con cribado y con el tratamiento antiviral
Terciaria	Reducir recurrencia y mejorar la supervivencia postratamiento	Tratamiento antiviral tras la terapia curativa para el CHC	Impacto probado en la disminución de la mortalidad en pacientes con erradicación viral

lidad y mortalidad por enfermedades hepáticas, lo que incrementa su probabilidad de desarrollar CHC. El VHB es un virus oncogénico capaz de causar CHC en ausencia de cirrosis debido a su actividad mutagénica (7). Múltiples estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC (7). Asimismo, el tratamiento con análogos de nucleótidos (tenofovir y entecavir) se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar CHC (8,9). Sin embargo, el tratamiento con análogos no elimina de forma completa el riesgo de CHC, especialmente en pacientes con cirrosis, en los que incluso una muy baja carga viral (< 2000 UI/mL) supone un aumento de riesgo de CHC (HR: 2,20) comparado con pacientes con ADN del VHB indetectable (10). Existen múltiples marcadores que predicen el riesgo de desarrollo de CHC, entre los cuales destaca el PAGE-B, validado en población caucásica bajo tratamiento antiviral. Un valor de PAGE-B > 10 predice una incidencia acumulada de CHC a 5 años cercana al 4 %, mientras que un PAGE-B > 18 se asocia con una incidencia acumulada del 17 % a 5 años (11,12). El uso de marcadores como PAGE-B permiten personalizar las estrategias de vigilancia en pacientes con VHB bajo tratamiento antiviral, identificando a aquellos con muy bajo riesgo de desarrollar CHC, en quienes el cribado no sería necesario, y enfocando los esfuerzos en los pacientes de alto riesgo, en los que la vigilancia resulta coste-efectiva.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en la población general en España es del 0,85 % (IC 95 %, 0,64-1,08 %), mientras que la prevalencia de infección activa por VHC fue del 0,22 % (IC 95 %, 0,12-0,32 %) (13). Datos recientes sugieren que España es de los pocos países que están en camino de alcanzar el objetivo de la OMS de una reducción del 80 % para 2030. Se estima que el 20 % de los individuos con infección crónica por VHC desarrollan cirrosis hepática en 20-30 años, y según las estimaciones del GBD de 2019, la infección por el VHC es la responsable de aproximadamente el 28,5 % de los casos de CHC a nivel mundial (3).

La prevención se basa fundamentalmente en evitar la trasmisión, en particular por vía parenteral a través de transfusión de hemoderivados o agujas contaminadas. La introducción de los antivirales de acción directa (AAD) ha permitido alcanzar tasas de RVS superiores al 95 %, con mínimos efectos adversos, lo que ha reducido las hospitalizaciones, la mortalidad por enfermedad hepática y la incidencia de CHC por VHC. La RVS se asocia con una disminución significativa del riesgo de CHC, regresión de la cirrosis y mejora de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes (14,15). Además, en pacientes con CHC, la obtención de RVS tras el tratamiento con AAD ha demostrado una notable reducción de la mortalidad (16-19). La incidencia de CHC en pacientes con cirrosis por VHC se mantiene elevada incluso tras la erradicación viral (16), lo que justifica la continuidad de la vigilancia desde una perspectiva costo-efectiva. La presencia de enfermedad hepática concomitante, factores de estilo de vida, obesidad y diabetes *mellitus* son cofactores de riesgo relevantes para el desarrollo de CHC. Mejorar la predicción del CHC en esta creciente población sigue siendo una prioridad. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de CHC *de novo* tras la erradicación viral, como el fallo del tratamiento, el consumo de alcohol, la edad avanzada (> 65 años), el sexo masculino, la presencia de cirrosis, el genotipo 3, la diabetes, el síndrome metabólico, un índice MELD alto, niveles bajos de albúmina o plaquetas y niveles elevados de AFP (20-22). Por último, la presencia de nódulos no caracterizables tras la RVS es un factor asociado a mayor riesgo de desarrollo de CHC (23,24).

ABUSO DE ALCOHOL

El consumo crónico de alcohol y el consecuente desarrollo de esteatohepatitis alcohólica (ASH) favorecen la progresión a fibrosis, cirrosis y, en última instancia, incrementan el riesgo de aparición de CHC. La carcinogénesis hepática inducida por el alcohol se debe a varios mecanismos, incluyendo: aumento de acetaldehído, elevación de CYP2E1, aumento de especies reactivas de oxígeno, inflamación crónica y alteraciones epigenéticas (25). El alcohol es el factor de riesgo más frecuentemente asociado al CHC en España (26). Sin embargo, su impacto sobre el riesgo de desarrollo de CHC está mal definido, ya que los estudios disponibles se basan en datos de consumo autodeclarados y carecen de biomarcadores objetivos que permitan cuantificar con precisión las cantidades y los patrones de ingesta, lo que representa una limitación metodológica relevante. Un metaanálisis demostró que el riesgo de CHC asociado al consumo de alcohol es dosis-dependiente (HR: 1,16) (27), mientras que otro metaanálisis evidenció que la abstinencia reduce el riesgo de CHC en un 6-7 % anual, aunque serían necesarias más de dos décadas de abstinencia para equiparar el riesgo al de quienes nunca han consumido alcohol en presencia de cirrosis establecida (28). Aunque algunos estudios han sugerido que el consumo activo de alcohol se asocia a un menor riesgo de CHC, este hallazgo se explica por la mayor mortalidad general en estos pacientes. Los pacientes con CHC de etiología alcohólica suelen ser diagnosticados en fases más avanzadas, en el contexto de cirrosis descompensada, y con menor frecuencia

en el marco de programas de vigilancia en comparación con aquellos de etiología viral (25). En consecuencia, a pesar de las potenciales incertidumbres existentes, existen múltiples razones para recomendar la abstinencia de alcohol, en especial en escenarios en los que existe la presencia de otros cofactores de riesgo para el desarrollo de CHC.

DISFUNCIÓN METABÓLICA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD HEPÁTICA (MASLD)

La disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática (MASLD), anteriormente conocida como *enfermedad hepática grasa no alcohólica,* constituye la nueva clasificación etiológica, cuya historia natural se extiende desde la esteatosis simple hasta la enfermedad hepática descompensada. Los pacientes con esteatosis hepática más al menos un factor de riesgo cardiometabólico son diagnosticados con MASLD (29). La MASLD afecta a millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia global de aproximadamente el 32 % (IC 95 %, 29,9-34,9) (30), y se prevé que esta prevalencia vaya aumentando en los próximos años, impulsada principalmente por hábitos de vida poco saludables. Este aumento será mayor en países como Estados Unidos, donde se prevé que el incremento llegue a un 130 % (10 820 casos en 2016, que se incrementarán a 24 860 en 2030) (31).

La presencia de MASLD conlleva un riesgo significativo de progresión a cirrosis y CHC. La ingesta excesiva de calorías, carbohidratos y grasas promueve la lipogénesis hepática y favorece el desarrollo y la progresión de MASLD. La obesidad y la resistencia a la insulina inducen una alteración del metabolismo lipídico y una inflamación crónica de bajo grado, que crean un entorno propicio para la carcinogénesis (32). Se estima que hasta el 5 % de MASLD progresa a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) con fibrosis avanzada o cirrosis (31), con una tasa de CHC de 5,29 por cada 1000 personas-año (32). Aunque esta progresión es multifactorial, los principales contribuyentes parecen ser el entorno inmunológico, la presencia de mutaciones germinales de alto riesgo (como PNPLA3), el microbioma intestinal y los comportamientos de estilo de vida de riesgo (32). En este sentido, la presencia de diabetes de tipo 2 se identificó como el factor de riesgo independiente más relevante para el CHC en pacientes con MASLD (33). Aunque la cirrosis representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de CHC en el contexto de MASLD, se estima que hasta un 40 % de los casos de CHC-MASLD podrían surgir en ausencia de cirrosis, lo que resalta la complejidad de su historia natural y la necesidad de caracterizar el riesgo en esta subpoblación de pacientes (34). Lamentablemente, en la actualidad no existen datos fiables sobre cuál es la incidencia anual de CHC en pacientes con MASLD sin cirrosis, dado que toda la información disponible proviene de estudios retrospectivos, en los que el objetivo primario no era la detección de CHC (35). Con los datos actuales, la incidencia de CHC en pacientes sin cirrosis no justifica recomendar el cribado de CHC en esta población (36).

TÓXICOS AMBIENTALES

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus,* especialmente *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus.* Estas toxinas contaminan alimentos como el maíz, el arroz y los frutos secos, y su ingestión puede llevar a una enfermedad conocida como aflatoxicosis. La aflatoxina B1 (AFB1) es la más potente y está estrechamente relacionada con el desarrollo del CHC. La AFB1 puede inducir mutaciones en el gen supresor de tumores p53, específicamente en el codón 249, lo que contribuye a la génesis de tumores hepáticos (37). Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición a aflatoxinas incrementa el riesgo relativo de CHC en 3,3 veces en hígados sanos. No obstante, cuando esta exposición se combina con la infección por VHB, el riesgo relativo de desarrollar CHC se eleva hasta 59 veces, lo que evidencia un efecto sinérgico entre ambos factores (38). Las regiones con alta incidencia de CHC, como el sudeste asiático y algunas áreas de África, suelen tener una prevalencia elevada de aflatoxinas y VHB. La contaminación de alimentos por aflatoxinas es un problema significativo en estas regiones, exacerbado por prácticas agrícolas deficientes y condiciones de almacenamiento inadecuadas. La implementación de medidas de control y de regulación para reducir la exposición a aflatoxinas es crucial para disminuir la incidencia de CHC (39).

La asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de CHC se ha evidenciado en un metaanálisis que incluyó 38 estudios de cohortes y 58 estudios de casos y controles. Sin embargo, solo un número limitado de estos estudios se centró específicamente en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica (40). Un estudio más reciente reportó un HR ajustado de 1,63 (IC 95 %: 1,01-2,63) para el riesgo de CHC en fumadores actuales en comparación con personas que no habían fumado nunca (41). Por tanto, aunque el impacto del tabaquismo sobre el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis no está completamente definido, existen múltiples razones clínicas para recomendar la suspensión del tabaquismo en esta población.

La contaminación del aire es otro factor medioambiental significativo asociado al CHC. La exposición a contaminantes atmosféricos, como las partículas finas (PM2.5)

y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades hepáticas crónicas y CHC. Estos contaminantes pueden inducir estrés oxidativo y daño celular en el hígado, lo que favorece la carcinogénesis (42). Estudios recientes han encontrado una asociación entre la exposición prolongada a altos niveles de contaminación del aire y un aumento en la incidencia de CHC (43). Un estudio molecular reciente llevado a cabo en Mongolia, el país con la mayor incidencia de CHC a nivel mundial, identificó características genómicas y transcriptómicas distintivas en esta población. Se observó una elevada carga mutacional y una firma mutacional específica, asociada a la exposición ambiental a dimetilsulfato, un agente carcinógeno derivado de la combustión de carbón. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que, además de los factores tradicionales, como la infección viral, agentes ambientales locales pueden desempeñar un papel sustancial en el riesgo de CHC en regiones de alta incidencia (44). La relación entre el uso de sartenes antiadherentes y el carcinoma hepatocelular (CHC) ha sido objeto de debate. Las sartenes antiadherentes están recubiertas con politetrafluoroetileno (PTFE), conocido comúnmente como teflón. Aunque el teflón en sí no es reactivo ni dañino para el ADN, lo que es crucial para la formación de cáncer, la preocupación se centra en otros compuestos químicos utilizados en la fabricación de estos utensilios, como el ácido perfluorooctanoico (PFOA). El PFOA es un compuesto químico que se ha asociado con varios problemas de salud, incluyendo ciertos tipos de cáncer. Estudios han sugerido que la exposición a altos niveles de PFOA puede estar relacionada con un mayor riesgo de cáncer de riñón y de testículos (45). Sin embargo, la evidencia sobre la relación directa entre la exposición a contaminantes ambientales y el riesgo de CHC sigue siendo limitada. Un estudio caso-control anidado, que incluyó a 50 pacientes con CHC y 50 controles sanos, mostró que niveles elevados de ácido perfluorooctano sulfónico (PFOS) (> 55 µg/L) se asociaron con un aumento de 4,5 veces en el riesgo de CHC (OR 4,5; IC 95 %: 1,2-16,0) (46).

CAFÉ Y CARCINOMA HEPATOCELULAR

El efecto preventivo del café en el CHC se ha explorado en múltiples estudios observacionales. En 2013, Bravi y cols. publicaron un metaanálisis que incluía 16 estudios y 3153 casos de CHC que mostraron un efecto protector dosis dependiente (47). Estos hallazgos fueron validados en un nuevo metaanálisis que adicionalmente analizó el efecto del té verde. Se analizaron un total de 32 estudios, lo que mostró que un mayor consumo de café (RR = 0,53; IC 95 %, 0,47-0,59; I^2 = 0,0 %) o de té verde (RR = 0,80; IC 95 %, 0,67-0,95; I^2 = 72,30 %) puede estar asociado con un menor riesgo de CHC (48). Aunque la evidencia sugiere que el café reduce el riesgo de CHC, es importante remarcar que la evidencia proviene de estudios observacionales, que son difíciles de interpretar causalmente. No obstante, no existe evidencia de que el consumo de café sea perjudicial en pacientes con enfermedad hepática, e incluso podría recomendarse (36).

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Los beneficios del uso de intervenciones farmacológicas para reducir el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis siguen siendo inciertos. Aunque un metaanálisis reciente concluyó que el uso de estatinas previene el desarrollo de CHC, la alta heterogeneidad entre los estudios incluidos limita la solidez de esta conclusión (49). Un estudio observacional con diseño de ensayo emulado realizado en Dinamarca reportó que el uso continuo de estatinas durante cinco años se asoció a una reducción del 33 % en el riesgo de CHC; sin embargo, los propios autores señalaron que únicamente un ensayo clínico aleatorizado podría confirmar una relación causal. Más recientemente, un estudio observacional que incluyó a 16 501 pacientes con enfermedad hepática (3610 usuarios de estatinas y 12 891 no usuarios) evidenció que los usuarios de estatinas presentan una incidencia acumulada, significativamente menor de CHC a 10 años (3,8 % frente a 8,0 %) y descompensación hepática (10,6 % frente a 19,5 %) en comparación con los no usuarios (50). Por lo tanto, los datos actuales sobre el uso de estatinas no permiten hacer recomendaciones concluyentes.

Varios estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la aspirina tiene un efecto quimiopreventivo en diversos tipos de cáncer. El impacto en el CHC sigue siendo incierto. A pesar de la existencia de estudios positivos, la falta de información sobre el estado de VHB y VHC de los participantes y el hecho de que los hombres representaron la mayor proporción de usuarios de aspirina limita la interpretación de los resultados (51). Un estudio observacional restringido a pacientes con cirrosis relacionada con el alcohol utilizó un diseño de ensayo emulado y concluyó que la aspirina no afecta al riesgo de CHC (52).

En el contexto de la quimioprevención del CHC se ha evaluado el impacto del uso de metformina. Un metaanálisis que incluyó tres estudios con un total de 125 458 pacientes no encontró una asociación significativa entre el uso de metformina y la reducción del riesgo de CHC (HR 0,57; IC 95 %, 0,31-1,06) (53). Por otro lado, los agonistas del péptido-1 similar al glucagón (aGLP-1) han mostrado un papel prometedor en la reducción de la acumulación

de grasa, de la inflamación y de la fibrosis en el contexto de MASLD (54). Un estudio retrospectivo que analizó 1 890 020 pacientes diabéticos tratados con aGLP-1 u otros hipoglucemiantes observó que el uso de aGLP-1 se asoció a un menor riesgo de CHC, con *hazard ratios* de 0,20 (IC 95 %, 0,14-0,31), 0,39 (IC 95 %, 0,21-0,69) y 0,63 (IC 95 %, 0,26-1,50) en comparación con insulina, sulfonilureas y metformina, respectivamente (55). Estos resultados deberán confirmarse mediante estudios prospectivos antes de considerar a los aGLP-1 como estrategia preventiva frente al CHC (55).

CONCLUSIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los pocos tipos de cáncer cuya incidencia y mortalidad continúan en aumento a nivel mundial. Los cambios en los patrones epidemiológicos, con una proporción creciente de casos de CHC de etiología no viral tras la introducción de programas de vacunación universal contra el VHB y la disponibilidad de tratamientos eficaces para el VHC, tienen implicaciones relevantes en las estrategias de prevención y de vigilancia. La implementación de estrategias de vigilancia personalizadas, el manejo de comorbilidades como la diabetes y el consumo de alcohol, así como la evaluación de potenciales intervenciones de quimioprevención, son componentes fundamentales para mejorar los resultados a largo plazo en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact sheets population.aspx
2. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2023;20:864-84. DOI: 10.1038/s41571-023-00825-3
3. Liu Y, Zheng J, Hao J, et al. Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019. Cancer Med 2022;11:1310-23. DOI: 10.1002/cam4.4551
4. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:332-42. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7
5. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997;336:1855-9. DOI: 10.1056/NEJM199706263362602
6. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. Gastroenterology 2016;0:21-6.
7. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). Gastroenterol Hepatol 2020;43:559-87. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.03.011
8. Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of Long-term Treatment of Chronic VHB Infection with Entecavir or Other Agents from a Randomized Trial in 24 Countries. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:457-467.e21. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.010
9. Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. Liver International 2016;36:1755-64. DOI: 10.1111/liv.13253
10. Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. Hepatology 2017;66:335-43. DOI: 10.1002/hep.28916
11. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. J Hepatol 2016;64:800-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.035
12. Cheuk-Fung Yip T, Lai-Hung Wong G, Wai-Sun Wong V, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2020;72:847-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.005
13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2.o Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
14. Reiberger T, Lens S, Cabibbo G, et al. EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. J Hepatol 2024;81:326-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.007
15. Rodríguez-Tajes S, Pocurull A, Castillo J, et al. Hepatitis C-related cirrhosis will be a marginal cause of hospital admissions by 2025. J Hepatol 2020;73:1360-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.018
16. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. Ann Intern Med 2013;158:329-37. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005
17. Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, et al. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. Hepatology 2022;76:139-54. DOI: 10.1002/hep.32341
18. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. Liver International 2015;35:30-6. DOI: 10.1111/liv.12576
19. Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Survival in Patients with a History of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2019;157:1253-63. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.040
20. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:516-25. DOI: 10.1111/apt.14427
21. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology 2018;155:411-21.e4.
22. Alavi M, Janjua NZ, Chong M, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and survival among people with hepatitis C: An international study. J Viral Hepat 2018;25:473-81. DOI: 10.1111/jvh.12837
23. Sanduzzi Zamparelli M, Lens S, Sapena V, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after hepatitis C cure with DAA in a cohort of patients with advanced liver disease. Results from a prospective screening program. J Hepatol 2019;70:e845. DOI: 10.1016/S0618-8278(19)31689-5
24. Mariño Z, Darnell A, Lens S, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. J Hepatol 2019;70:874-84. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.005

25. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2019;70:284-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.008
26. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. Med Clin (Barc) 2017;149:61-71. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.048
27. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2014;25:1526-35. DOI: 10.1093/annonc/mdu020
28. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. BMC Cancer 2011;11:446. DOI: 10.1186/1471-2407-11-446
29. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023;79:1542-56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
30. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:851-61. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
31. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatol 2018;67:123-33. DOI: 10.1002/hep.29466
32. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:411-28. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
33. Alexander M, Loomis AK, Van Der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: Real-world study of 18 million patients in four European cohorts. BMC Med 2019;17:95. DOI: 10.1186/s12916-019-1321-x
34. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Hepatology 2016;63:827-38. DOI: 10.1002/hep.28368
35. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:283-92. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.002
36. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82:315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
37. Cao W, Yu P, Yang KP, et al. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. Toxicol Mech Methods 2022;32:395-419. DOI: 10.1080/15376516.2021.2021339
38. Jin J, Kouznetsova VL, Kesari S, et al. Synergism in actions of VHB with aflatoxin in cancer development. Toxicology 2023;499. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153652
39. Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. Gastroenterology 2004;127:S310-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.046
40. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. Int J Epidemiol 2009;38:1497-511. DOI: 10.1093/ije/dyp280
41. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. Hepatology 2023;77:997-1005. DOI: 10.1002/hep.32434
42. Wu X, Zhang X, Yu X, et al. Exploring the association between air pollution and the incidence of liver cancers. Ecotoxicol Environ Saf 2025;290. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.117437
43. Wu HC, Wang Q, Wang LW, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon- and aflatoxin-albumin adducts, hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Lett* 2007;252:104-14. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.010
44. Torrens L, Puigvehí M, Torres-Martín M, et al. Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delineates Unique Molecular Traits and a Mutational Signature Associated with Environmental Agents. Clinical Cancer Research 2022;28:4509-20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0632
45. Stevenson ED, Kleinman MT, Bai X, et al. Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. J Air Waste Manage Assoc 2021;71:1265-76. DOI: 10.1080/10962247.2021.1975995
46. Goodrich JA, Walker D, Lin X, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. JHEP Reports 2022;4. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100550
47. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1413-21.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.039
48. Yu J, Liang D, Li J, et al. Coffee, Green Tea Intake, and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutr Cancer 2023;75:1295-308. DOI: 10.1080/01635581.2023.2178949
49. Zhang J, Fu S, Liu D, et al. Statin can reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2023;35:353-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002517
50. Choi J, Nguyen VH, Przybyszewski E, et al. Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease. JAMA Intern Med 2025. DOI: 10.1001/JAMAINTERNMED.2025.0115
51. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. New Engl J Med 2020;382:1018-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1912035
52. Kraglund F, Christensen DH, Eiset AH, et al. Effects of statins and aspirin on HCC risk in alcohol-related cirrhosis: Nationwide emulated trials. Hepatol Commun 2023;7. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000013
53. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:600-9. DOI: 10.1111/apt.17371
54. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med 2025. DOI: 10.1056/NEJMOA2413258
55. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonists and Hepatocellular Carcinoma Incidence and Hepatic Decompensation in Patients with Type 2 Diabetes. Gastroenterology 2024;167:689-703. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.04.029

ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular

Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma

Filomeno Martínez Sendín, María Nieto Retamino, Manuel Romero Gómez

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US). Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla

Resumen

El carcinoma hepatocelular representa la neoplasia maligna primaria más frecuente del hígado en pacientes con cirrosis hepática, aunque también puede manifestarse en individuos sin esta condición. Su diagnóstico se fundamenta en la aplicación de pruebas no invasivas. Se consideran la probabilidad pretest y criterios radiológicos específicos. Por ello, resulta crucial establecer circuitos para mejorar el cribado, el diagnóstico y el seguimiento en las poblaciones de mayor riesgo para detectar precozmente las lesiones tumorales, mejorar su caracterización y planificar estrategias terapéuticas, entre las que se incluyen abordajes quirúrgicos, locorregionales, inmunoterapéuticos y quimioterapéuticos, además de mejorar la selección adecuada de candidatos al trasplante hepático, con lo que se optimiza el manejo clínico de la enfermedad.

Palabras clave:
Hepatocarcinoma. Cribado. Diagnóstico radiológico.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver malignancy affecting patients with liver cirrhosis, although it can also occur in individuals without this condition. Its diagnosis is based on the use of non-invasive tests, considering pretest probability and specific radiological criteria. Therefore, it is essential to establish optimized pathways for screening, diagnosis, and follow-up in high-risk populations to enable early tumor detection, improve lesion characterization, and plan therapeutic strategies, including surgical, locoregional, immunotherapeutic, and chemotherapeutic approaches. Furthermore, precise evaluation allows for the accurate selection of candidates for liver transplantation, optimizing the clinical management of the disease.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Screening. Imaging diagnosis.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martínez Sendín F, Nieto Retamino M, Romero Gómez M. Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(2):62-71

DOI: 10.20960/revcancer.00106

Correspondencia:
Manuel Romero Gómez. UGC de Aparato Digestivo. Planta baja. Hospital General. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avenida Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla
e-mail: mromerogomez@us.es

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) es el cáncer primario de hígado más común que surge en pacientes con cirrosis. El HCC es un tumor con una hipervascularización arterial y desarrollo de fístulas arteriovenosas, lo que permite su caracterización en las pruebas de imagen con contraste (1).

Las pruebas de imagen desempeñan un papel vital en la detección, la estadificación y el seguimiento en el tratamiento del HCC. Tradicionalmente la vigilancia en pacientes de riesgo se ha realizado con ecografía convencional seguida de tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) con contraste, que se han utilizado para el diagnóstico definitivo y la estadificación del HCC. Sin embargo, puede haber un papel emergente para la vigilancia basada en RM sin contraste en pacientes en los que la ecografía no es óptima. La ecografía por contraste (CEUS) está estableciéndose como una técnica precisa para la evaluación de lesiones focales hepáticas, entre las que se incluye el HCC1 (1,2).

EL PAPEL DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN EL HEPATOCARCINOMA

La ecografía abdominal continúa siendo la técnica de elección en el estudio de pacientes con sospecha de enfermedad hepática y de seguimiento en pacientes con riesgo de HCC. La inclusión de pacientes de riesgo en programas de cribado de HCC posibilita una detección en estadios precoces de la enfermedad y un mayor tratamiento curativo, lo que ha permitido el descenso de la morbimortalidad en comparación con aquellos pacientes que no se encuentran en programas de cribado (2-5).

Patrón ecográfico de la cirrosis hepática (6):

- Heterogeneidad del parénquima hepático.
- Atrofia del lóbulo hepático derecho y atrofia del segmento IV del lóbulo hepático izquierdo (diámetro < 3 cm, con una sensibilidad [S] del 74 % y una especificidad [E] del 100 %) (7).
- Hipertrofia del lóbulo caudado (cociente diámetro lóbulo caudado entre lóbulo hepático derecho > 0,65; S: 84 % y E: 100 % [8], o un diámetro > 35 mm, con una S del 49 % y una E del 93 % [9]).
- Predominio de ecos hiperecogénicos de grano grueso.
- Irregularidad de estructuras vasculares. Pobreza vascular.
- Nodularidad de los bordes. Borde romo del lóbulo hepático izquierdo.
- Hepatomegalia.
- Alteración de la morfología del flujo de las venas suprahepáticas (S: 44 %; E: 93 %) (10).

Por eso no solo hay que fijarse en la irregularidad de la superficie hepática, debido al amplio rango de enfermedades que pueden causar este hallazgo ecográfico (pseudocirrosis, sarcoidosis, pseudomixoma peritoneal, etc.) (11), sino hay que valorar el hígado en su generalidad y realizar un diagnóstico ecográfico según la combinación de estos hallazgos. En caso de dudas, se sugiere que la combinación de la ecografía abdominal junto con la elastografía de transición (ET) en los pacientes en los que se sospecha cirrosis hepática mejora el rendimiento diagnóstico respecto a hacerlas por separado (valor predictivo positivo de 9,15 y valor predictivo negativo de 0,06) (12). Además, a través de la ecografía abdominal podemos visualizar los patrones ecográficos típicos de la hipertensión portal (Tabla I).

Tabla I. Patrón ecográfico de la hipertensión portal (2,15)

Directos morfológicos	Indirectos morfológicos	Cambios hemodinámicos
Colaterales portosistémicas, S: 15-83 % (recanalización vena umbilical, dilatación vena gástrica izquierda, etc.) (12)	Esplenomegalia	Reducción de la velocidad del flujo portal en pacientes con hipertensión portal 8-13 cm/s, S: 83 % y E: 85 % Otro parámetro utilizado es el uso del índice de congestión de la porta, que mide el cociente entre el área y la velocidad de flujo, con valores normales, entre 0,05-0,07 cm × s, y valores en la hipertensión portal entre 0,12-0,17 cm × s, S: 91 % y E: 83 % (12)
Dilatación del sistema venoso esplenoportal	Ascitis	Flujo hepatófugo (12)
Vena porta o esplénica > 12 mm, S: 74 %, E: 93 % (10)	Engrosamiento de la pared vesicular	Índice de resistencia de la arteria renal > 0,65, S: 80 % y E: 59 % (12)
Vena mesentérica > 11 mm		Pérdida de modificación del calibre de la vena esplénica y vena mesentérica superior con la respiración (< 10 % en pacientes con hipertensión portal, S: 80 % y E: 100 %) (10)

Además, están desarrollándose nuevas técnicas para combinar la ecografía abdominal y la elastografía, como la técnica Supersonic Shear Imaging (SSI), que consiste en una técnica basada en ultrasonido para la visualización en tiempo real de las propiedades viscoelásticas de los tejidos blandos. Utilizando haces ultrasónicos focalizados, es posible generar de manera remota fuentes de vibración mecánica que irradian ondas de cizalladura de baja frecuencia dentro de los tejidos (13). Cassinotto y cols. han realizado un estudio comparativo entre la ET convencional y la SSI y han mostrado la validez del SSI para la detección de fibrosis, sugiriendo que podría ser más eficiente para los casos de fibrosis severa, aunque se precisan más estudios que validen estos resultados (14).

Caracterización ecográfica de las lesiones ocupantes de espacio (LOE) (2,6)

Según su caracterización, podemos clasificarlas como de aspecto benigno o sospechosas de malignidad, con una implicación en el posterior manejo diagnóstico y terapéutico:

- *Aspecto benigno*: ecogenicidad homogénea, generalmente subcentimétrica, bien delimitada, sobre hígado sano, en pacientes sin antecedentes recientes de neoplasia.
- *Sospechosa de malignidad:* ecogenicidad heterogénea, mal delimitada, mayor de 1 cm, múltiples, sobre hígado cirrótico, de reciente aparición y antecedentes de neoplasia reciente.

ESTUDIO CON CONTRASTES ECOGRÁFICOS

El contraste ecográfico es una sustancia que aumenta la señal ecográfica en la sangre y permite valorar el flujo sanguíneo (Fig. 1A). Inicialmente se empleaban microburbujas de aire estabilizadas de azúcares, como la galactosa. En la actualidad lo más común es la utilización de burbujas de hexafluorano de azufre (HFA), que no presenta eliminación renal ni hepática, sino que es exhalado por los pulmones. La European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) recoge en su guía las recomendaciones para una exploración adecuada (15). La dosis habitual es de 2,4 ml seguidos de 10 ml de suero salino. Debe instruirse al paciente para colaborar con la respiración, ajustar el equipo para cancelar la señal del parénquima hepático y grabar la exploración para su revisión, ya que las imágenes aparecen durante escasos segundos (15). Está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca de grado III-IV, arritmias severas, *shunt* derecha-izquierda, hipertensión pulmonar severa, hipertensión arterial mal controlada o síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Ante falta de experiencia se desaconseja su uso en el embarazo y en la lactancia. En general se trata de una prueba segura. Las complicaciones graves son excepcionales (2 en más de 23 000 exploraciones), la mayoría por reacciones de hipersensibilidad (16).

La ecografía con contraste puede ser útil para detectar lesiones focales hepáticas y para caracterizarlas. La fase tardía es clave para la distinción de lesiones benignas y malignas. En fase tardía, las lesiones angiomatosas (hemangioma capilar y cavernoso) y las lesiones *liver-like* (hiperplasia nodular focal y adenomas) aparecen iso- o hiperecoicas, mientras que las lesiones malignas aparecen como claros defectos hipoecoicos. Con base en estos criterios, la US con contraste permite la diferenciación entre lesión benigna y maligna con una sensibilidad del 78 al 98 % y una precisión diagnóstica del 80 al 95 % (17). Sería excepcional que una metástasis no sea hipoecoica en fase venosa (18). Las lesiones malignas mal clasificadas como benignas se muestran en esta fase tardía como isoecoicas y se corresponden principalmente con carcinomas hepatocelulares. La evaluación conjunta de la fase arterial mejora el rendimiento al clasificar correctamente los CHC isoecoicos en fase tardía por su comportamiento en fase arterial (17).

En cuanto al manejo del HCC también puede ser útil para valorar la permeabilidad de la porta y el grado de trombosis y para monitorizar el tratamiento y, en especial, en los tratamientos locorregionales ablativos, para facilitar la posición de la aguja en lesiones mal visualizadas y para la evaluación inmediata postratamiento y, en caso de necesidad, de retratamiento (19).

El hepatocarcinoma presenta un patrón vascular típico: en fase arterial, un intenso y rápido realce, y en fase portal, un relativo rápido fenómeno de lavado. Con frecuencia puede identificarse una pequeña arteria aferente antes de la captación del nódulo. Los nódulos de regeneración y los nódulos displásicos generalmente no muestran realce y son isoecogénicos al resto del parénquima hepático. Un 90-96 % de los HCC presentan realce en fase arterial, aunque en los tumores de menor tamaño el porcentaje disminuye. La ausencia de realce en la fase arterial en HCC se ha relacionado con una buena diferenciación en el estudio histológico o con tumores de carácter hipovascular. En fase tardía, es típica la hipogenicidad con respecto al parénquima hepático circundante. Un 30 % permanece isoecoico (en ningún caso hiperecoicos), generalmente los de menor tamaño o bien diferenciados. Una limitación es la distinción con el colangiocarcinoma intrahepático, que podría imitar al HCC con un realce homogéneo arterial y lavado posterior, aunque generalmente estos tumores muestran un realce periférico en anillo irregular o un hiporrealce heterogéneo en la fase arterial seguido de un lavado en la fase portal y en la tardía.

CEUS proporciona más información frente a la TC y la RM en cuento al hiperrealce en fase arterial y el lavado, lo que permite diferenciar al HCC de otras neoplasias malignas (lavado intenso y temprano). Sin embargo, CEUS no es adecuado para la estadificación tumoral y la TC y la RM son más precisos para la evaluación del aumento del tamaño tumoral (16-19).

La EASLD recomienda LI-RADS CEUS v2017 para el diagnóstico de HCC. El algoritmo diagnóstico de CEUS se utiliza en los mismos pacientes que para TC y MR, con la peculiaridad de que deben ser nódulos visibles en la ecografía precontraste. Se considera CHC definitivo (LR-5) si una lesión ≥ 10 mm presenta APHE globular discontinuo sin borde ni periférico, además de un lavado tardío (≥ 60 segundos) y leve. Debe preferirse la TC o la RMN a la CEUS como examen de primera línea para el diagnóstico no invasivo del CHC debido a su mayor sensibilidad y su utilidad para el análisis de todo el hígado (20).

USO DE LA ECOGRAFÍA EN EL CRIBADO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El cribado del HCC está orientado principalmente a aquellos grupos de pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, así como a la selección de los pacientes candidatos a recibir un tratamiento potencialmente curativo o que haya demostrado alargar la supervivencia. La identificación adecuada de estos pacientes es crucial para mejorar el pronóstico mediante la detección precoz, lo que permite intervenciones terapéuticas oportunas (21-23).

La ecografía abdominal sigue siendo la piedra angular de la vigilancia, a pesar de ser operador dependiente y de tener una menor utilidad en pacientes obesos. Puede plantearse la vigilancia con TC o RM en pacientes con vigilancia subóptima por ecografía. La sensibilidad y la especificidad de la ecografía para el HCC en estadios precoces solas, sin añadir marcadores séricos, es del 53 % y del 91 %, respectivamente, y cuando añadimos AFP sérica la sensibilidad alcanza el 63 %, con un pequeño descenso de la especificidad, pero con una *odds ratio* mayor. Las pruebas que han demostrado ser más coste-efectivas y, por tanto, las que recomiendan casi todas las directrices internacionales para elaborar los planes de cribado en esta población de pacientes son la ecografía abdominal Doppler (Fig. 1B) y la medición de niveles de alfafetoproteína (AFP) semestral (21-23).

A la hora de seleccionar a los pacientes hay que tener en cuenta otros factores además del riesgo de HCC, como la función hepática, las comorbilidades, la edad y las preferencias del paciente. Debemos de tener en cuenta que un aumento de la vigilancia no solo aporta beneficios, sino que puede causar perjuicios sobre el paciente, como estrés psicológico, además de la sobrecarga de los recursos económicos (10).

Según las recomendaciones de las guías EASLD (23), los pacientes de riesgo que se beneficiarían del programa de cribado de HCC son: los pacientes con hepatopatía crónica avanzada en fase de cirrosis hepática Child A y B, y los C candidatos a trasplante hepático, independientemente de su etiología; y los pacientes que a pesar de no encontrarse en fase de cirrosis presentan infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) con riesgo moderado alto según la escala PAGE B (escala que estratifica el riesgo de padecer HCC según la edad, el sexo y la cifra plaquetaria) (24).

No se ha demostrado beneficio en la vigilancia de los pacientes con índice Child C fuera de la lista de trasplante por su alta mortalidad. Sin embargo, los pacientes con Child C en lista de trasplante deberían vigilarse regularmente, dado que un diagnóstico en un estadio precoz puede darles prioridad en una lista de espera y en otros casos de diagnóstico de un HCC más avanzado puede limitar el tratamiento. Del mismo modo, no se recomienda la vigilancia en pacientes con una esperanza de vida limitada y otras comorbilidades que no se resuelvan mediante el trasplante o la cirugía (21).

La vigilancia no es coste-efectiva en pacientes no cirróticos con VHC con RVS y en aquellos no cirróticos con esteatosis hepática metabólica (EHmet) (incidencia de 0,008 por cada 100 personas/año). En pacientes no cirróticos con fibrosis avanzada, ya sea por VHC o EHmet, sí deberían estratificarse el riesgo, sobre todo en aquellos pacientes en los que pueda existir infraestadificación del grado de fibrosis (21).

Se estima que la mitad de casos de HCC en pacientes con EHmet aparece en pacientes no cirróticos, pero debido a la alta prevalencia de esta enfermedad las pruebas actuales de cribado no se han demostrado coste-efectivas, además de la dificultad técnica que supone realizar una ecografía abdominal en este subgrupo de pacientes (hígado heterogéneo, mayor prevalencia de obesidad troncular) (21).

LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DINÁMICA EN EL HEPATOCARCINOMA

La tomografía computarizada dinámica de abdomen (TC), es decir, con contraste yodado intravenoso y adquisición de las imágenes en fase basal, hepática arterial tar-

día, venosa portal y tardía (3-5 minutos) (Fig. 1 D-F), es, junto a la resonancia magnética, la prueba diagnóstica de elección para confirmar la presencia de hepatocarcinoma (HCC) (25).

El hecho de que se trate de una prueba dinámica con la obtención de múltiples fases otorga una gran sensibilidad y especificidad, aunque hay que tener en cuenta que aumenta la dosis de radiación ionizante, por lo que hay que valorarla con minuciosidad a la hora de solicitarla, especialmente durante el cribado del carcinoma hepatocelular en pacientes de riesgo, en el que la ecografía abdominal cobra vital importancia, reservando la TC para pacientes con dificultad para la realización de dicha prueba o en los que ya se ha apreciado una lesión superior a 1 cm o hay dudas diagnósticas (25).

Además, es la prueba diagnóstica que mejor discrimina la presencia de trombosis portal, distinguiendo entre trombo plaquetario e invasión portal tumoral (se distinguen por la presencia de realce del propio trombo tras la administración de contraste) (22).

RESONANCIA MAGNÉTICA DINÁMICA CON GADOLINIO EN EL HEPATOCARCINOMA

La resonancia magnética dinámica (RM) con gadolinio es, junto con la TC, la prueba de elección para el diagnóstico no invasivo del carcinoma hepatocelular. La ventaja principal sobre la TC es la ausencia de radiación, aunque como inconvenientes están el alto precio y el tiempo de realización de la prueba (lo que hace que la ecografía abdominal sea más rentable en el cribado del HCC) (22,26) (Tabla II).

Con tal de evaluar con más precisión el parénquima hepático, se utiliza como agente de contraste paramagnético el gadolinio que, al ser un metal pesado quelado, altera el campo magnético local y mejora la señal en las imágenes T1 ponderadas con supresión grasa, capturando diferentes fases del realce del contraste: fase arterial, fase portal, fase venosa tardía y fase de equilibrio (26) (Fig. 1 G-I).

Los contrastes de eliminación hepatobiliar, como el ácido gadoxético y el gadobenato de diemeglumina, son captados por los hepatocitos y excretados por la vía biliar. La resonancia magnética (RM) con ácido gadoxético ofrece mayor sensibilidad para detectar hepatocarcinomas pequeños, aunque se encuentra en discusión si disminuye la especificidad. Estos contrastes permiten extender la apariencia de lavado a la fase transicional o hepatobiliar (en lugar de restringirla a la fase venosa portal), lo que permite la detección de un mayor número de lesiones (27).

Dong Hwan y cols. (2019) realizaron un ensayo en el que compararon los diferentes contrastes derivados del gadolinio, ampliando las fases de detección de lavado hasta la fase hepatobiliar, que mostró una mayor S (95,2 %) en comparación con el lavado restringido a la fase venosa portal (S: 75,3 %) ($p < 0,01$) y con el lavado extendido a la fase transicional (S: 90,9 %) ($p = 0,01$). La especificidad del lavado extendido a las fases transicional y hepatobiliar (E: 82 % en ambas) fue menor que la del lavado restringido a la fase venosa portal (E: 94 %), pero las diferencias no fueron significativas ($p = 0,47$) (27).

En la fase hepatobiliar, la mayoría de los HCC aparecen hipointensos debido a la disminución de transportadores de membrana, lo que puede ayudar a diferenciar lesiones malignas de benignas. Sin embargo, un pequeño porcen-

Tabla II. Diferencias TC frente a RM en el diagnóstico del HCC (23)

A favor de la TC	A favor de la RM
Coste	No usa radiación
Define mejor el comportamiento vascular	Puede utilizarse en pacientes embarazadas
Más rápida	No nefrotóxico
Más accesible	Mejor visualización parenquimatosa
Mejor tolerada por el paciente	Uso de agentes hepatoespecíficos
Puede realizarse en pacientes con implantes metálicos	Diferencia con más exactitud quistes/hemangiomas de metástasis
Define mejor el parénquima en presencia de ascitis	Distingue con más precisión la presencia de hiperplasia nodular regenerativa
Define la presencia lesiones calcificadas	Mejor valoración de la esteatosis hepática
Detecta mejor el gas	Categoriza los diferentes subtipos de hepatocarcinoma, así como la presencia de cápsula

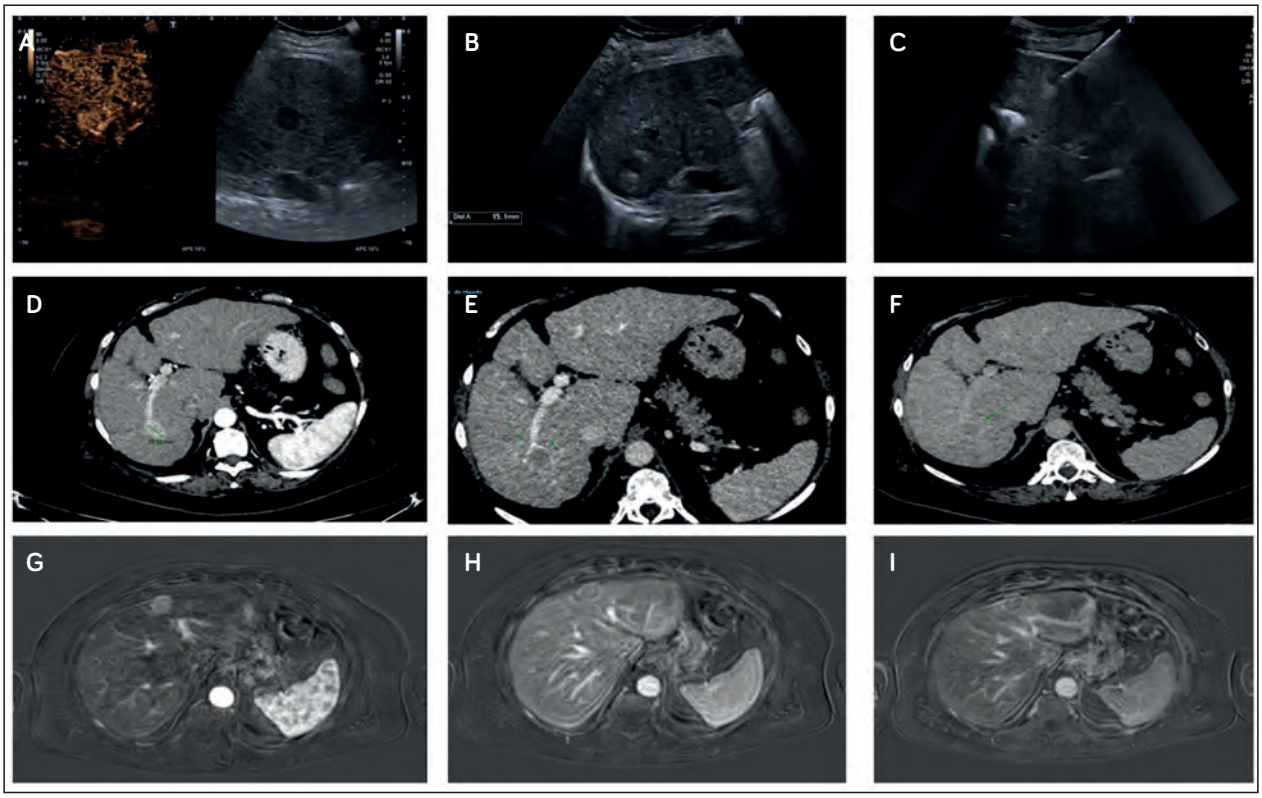


Fig. 1. Imágenes sugestivas de hepatocarcinoma en las diferentes técnicas de imagen. A. Lesión focal hipoecogénica de 20,1 mm en el segmento VIII tras la administración de contraste intravenoso hipercaptación en fase arterial. B. Lesión hipoecogénica de 15 mm en el lóbulo hepático derecho. C. Lesión hipoecogénica de 2 cm tratada mediante termoablación percutánea. D-F. TC dinámica (fase arterial, venosa, tardía) en la que se aprecia una lesión de 20,59 mm con hipercaptación en fase arterial con lavado en fase venosa y tardía. G-I. RM con contraste intravenoso (fase arterial, venosa y tardía) en la que se aprecia una lesión focal a nivel subcapsular con hiperrealce en fase arterial y lavado en fase de equilibrio de aproximadamente 32 mm en el longitudinal máximo. Agradecimiento a Francisco Javier Castell Monsalve, del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), por la cesión de las imágenes.

taje de HCC bien diferenciados pueden ser hiperintensos en esta fase. Además, los nódulos no hipervasculares hipointensos en la fase hepatobiliar tienen mayor riesgo de progresar a HCC. La mayoría de los estudios sobre este contraste provienen de países orientales, por lo que se requieren más investigaciones en poblaciones occidentales con enfermedades hepáticas avanzadas por otras causas (28).

Cabe destacar que ambas técnicas presentan gran dificultad para distinguir lesiones inferiores a 2 cm. La mejor técnica en este escenario es la RM, ya que presenta una sensibilidad superior a la TC (62 % y 48 %, respectivamente), aumentando considerablemente en lesiones mayores al 95 % y al 92 % (29).

PAPEL DE LA TC/RM EN EL CRIBADO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

En cuanto al papel de pruebas de imagen como la TC/RM en el cribado, la guía americana (AASLD) (21) no recomiendan su uso rutinario, reservándose para los casos en los que persistan dudas diagnósticas o no sea posible la realización técnica de la ecografía abdominal.

En estudios asiáticos se ha demostrado que ambas técnicas (TC o RM) como pruebas de cribado tienen más sensibilidad que la ecografía Doppler para la detección precoz de HCC. Esto no se ha validado en cohortes occidentales, lo que puede deberse a una menor incidencia de hepatitis B (VHB) (24). Otros casos en los que habría que individualizar si se beneficiarían de un cribado con estas técnicas (TC o RM) es en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (21).

Un estudio americano comparó la efectividad y el costo de la ecografía bianual frente a la tomografía computarizada (TC) anual en la detección del hepatocarcinoma (HCC) en pacientes con cirrosis compensada. Se encontró que la ecografía bianual tuvo una sensibilidad ligeramente mayor (71,4 % frente al 66,7 %) y un menor costo en comparación con la TC anual. Estos hallazgos respaldan la recomendación de la ecografía bianual como estrategia de cribado en esta población, dado su equilibrio entre eficacia y costos (30).

UTILIZACIÓN DE LA TC/RM EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El diagnóstico no invasivo del hepatocarcinoma se basa en la probabilidad pretest y, según criterios radiológicos (criterios LIRADS), en los pacientes con cirrosis hepática de origen no vascular, antecedente de HCC o infección VHB en hígado no cirrótico con riesgo moderado-alto (PAGE-B ≥ 10). Este diagnóstico debe realizarse con base en la utilización de TC/RM. EL diagnóstico utilizando tan solo ecografía abdominal no se recomienda porque no es útil para distinguir el HCC del colangiocarcinoma intrahepático (21-23,25).

¿Cuándo solicitar TC/RM/otros estudios durante el programa de cribado?

Según el programa de cribado con ecografía abdominal y AFP, los pacientes pueden estratificarse en diferentes situaciones. En el caso de una visualización óptima del parénquima hepático (vis *score* A) y de no haber encontrado ninguna lesión ocupante de espacio (LOE) y niveles AFP normales, se recomienda continuar con el cribado sin pruebas adicionales. Los pacientes que, a pesar de unos niveles normales de AFP presentan una LOE subcentimétrica, o en los que no se aprecian lesiones, pero una visualización limitada (vis *score* B), se recomienda repetir las pruebas en 3-6 meses y, en el caso de estabilidad o desaparición, volver al programa de cribado. En el caso de crecimiento sí estaría indicada una prueba de imagen avanzada. Cuando aparecen limitaciones severas (vis *score* C) en la visualización del parénquima hepático (sobre todo en pacientes obesos o de etiología no virales por su heterogeneidad), debe valorarse el *screening* con RM por aportar menor radiación (21).

Los pacientes con LOE mayor de 1 cm, con niveles elevados de AFP (≥ 20 ng/ml, que puede ser menor en pacientes con hepatopatía crónica avanzada de etiología no viral) o AFP en ascenso, debe realizarse TC/RM, y en el caso de que presente niveles elevados de AFP y no se observen lesiones en las pruebas de imágenes avanzadas, debe considerarse la ampliación del estudio a TC de tórax y pelvis (21).

Liver Reporting and Data System (LIRADS) en el diagnóstico de HCC

El sistema LIRADS debe utilizarse para realizar el diagnóstico de HCC de forma no invasiva en los pacientes con una probabilidad pretest elevada, es decir, en aquellas poblaciones con riesgo significativo de padecer la enfermedad. No puede utilizarse en poblaciones que no tienen un riesgo elevado. Es necesaria la realización de una biopsia de la lesión y un estudio histológico. Este sistema clasifica las LOE hepáticas según sus hallazgos en 5 categorías, de las que LIRADS 1 es benigna y LIRADS 5, diagnóstico de hepatocarcinoma. Los criterios utilizados se aplican según el tamaño del tumor, la presencia de comportamiento vascular típico (hiperrealce en fase arterial y lavado en fase venosa [APHE]) u otras características de la lesión (encapsulación hipercaptante, ausencia de lavado periférico en fase venosa o crecimiento respecto al umbral) (31).

Ni las guías americanas ni las europeas discriminan sobre qué técnica diagnóstica (TC/RM) debe utilizarse para el diagnóstico de HCC. Su recomendación es valorar de qué prueba se beneficiaría el paciente según su contexto (21,25).

En el caso que dentro del programa de cribado se haya realizado TC/RM por AFP elevada o lesión detectada en ecografía, pero en la prueba avanzada no se observe lesión (LIRADS NC), debe valorarse repetirla o realizar la alternativa en un periodo de 3 meses (31).

En el caso de visualizarse una lesión de aspecto benigno o probablemente benigno (LIRADS 1-2) debe volverse al programa de *screening* con ecografía semestral. El examen puede repetirse en los LIRADS 2 (31).

Los casos de probabilidad intermedia (LIRADS 3) deben valorarse con cautela, repitiendo la valoración con la misma prueba o la alternativa en 3-6 meses (31).

Las lesiones con probabilidad alta (60-70 %, LIRADS 4), al igual que las lesiones confirmadas (alrededor del 95 % de probabilidades LIRADS 5), deben discutirse en un comité multidisciplinar para valorar el manejo. Debe considerarse la obtención de muestras para su valoración histológica en los casos de no confirmación (LIRADS 4) (30).

LIRADS-TIV se reserva para las lesiones con comportamiento típico de hepatocarcinoma con invasión portal (31).

LIRADS-M. Diferencias radiológicas de diagnóstico con colangiocarcinoma

Las lesiones definidas como LIRADS-M son las LOE hepáticas con alta sospecha de malignidad (aproximadamente, 35 % HCC), pero presentan características que nos impiden realizar un diagnóstico definitivo no invasivo, con la necesidad de muestra anatomopatológica (aspecto infiltrativo, marcada restricción de la difusión, necrosis u otras características de malignidad no típicas de HCC) (31).

En la TC/RM, hay diferencias radiológicas entre el HCC y el colangiocarcinoma (CC) que pueden presentarse como una estenosis biliar en la forma periductal infiltrativa, como una lesión hipovascular con realce periférico o como una masa nodular intraductal. La TC es útil para evaluar la invasión vascular, pero subestima la extensión biliar del CC perihiliar. La colangiopancreatografía por RM (MRCP) es un método no invasivo, con un 95 % de precisión para evaluar la extensión tumoral y el árbol biliar (22).

Además, evaluar las imágenes de forma cautelosa, inspeccionando si tumores con características típicas de hepatocarcinoma presentan además otras características morfológicas, y establecen el diagnóstico diferencial con el tumor mixto hepato-colangiocarcinoma (cHCC-CC), que es un tipo de neoplasia hepática maligna primaria poco frecuente, que comparte características tanto de CC como de HCC, ya que puede derivarse de las células progenitoras hepáticas con potencial diferenciación tanto hepatocelular como colangiocelular. En estos casos cobra una importancia vital la realización de una biopsia de la lesión (32).

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN. CARCINOMA HEPATOCELULAR

Además de RM/TC realizada para el diagnóstico tumoral, el estudio de extensión debe incluir TC de tórax para descartar metástasis pulmonares. No se recomienda la realización de forma rutinaria de TC pélvica ni gammagrafía con tecnecio-99m. Se reserva para los casos con AFP > 1000 ng/ml, invasión macrovascular o hepatocarcinoma multifocal en ambos lóbulos hepáticos para descartar metástasis óseas. El uso de PET-TC con fluorodeoxiglucosa no se aconseja debido a su baja sensibilidad (21).

DIFERENCIAS RADIOLÓGICAS. SUBTIPOS DE HEPATOCARCINOMA

Los diferentes subtipos de HC pueden clasificarse en no especificados (65 %) y en otros 8 subtipos específicos (35 %), entre los que destaca el HC esteatohepatítico (5-20 %), que es el más común de los subtipos. En las diferentes pruebas de imagen este subtipo destaca por presentar focos intratumorales de grasa, aunque también pueden observarse en otros subtipos. Además, tienden a presentarse en pacientes con un mayor grado de esteatosis, especialmente en aquellos con esteatosis hepática metabólica. Suelen tener un tamaño menor y rara vez muestran invasión portal (27).

Por otro lado, se encuentra el HC macrotrabecular-masivo (5-15 %): el de peor pronóstico. Acostumbran a tener un gran tamaño. Tienen tendencia a la invasión vascular y a la diseminación metastásica (33).

USO DE TC/RM COMO MEDIDOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tras la realización de procedimientos locorregionales (ablación percutánea, radioembolización o quimioembolización tumoral), debe realizarse TC/RM para evaluar la respuesta al tratamiento. En el caso de TACE se recomienda a las 6 semanas de haber realizado la terapéutica y los tratados con TARE o ablación percutánea a las 12 semanas (27).

En el caso de respuesta parcial, se recomienda valorar repetir la intervención, mientras en los pacientes con respuesta completa se recomienda realizar cribado con prueba de imagen cada 3-6 meses. En los pacientes que han respondido favorablemente a un primer tratamiento locorregional, pero presentan una recidiva tumoral, se aconseja la realización de un segundo gesto terapéutico (21,34).

Los criterios radiológicos de respuesta tumoral tras terapia locorregional o sistémica se denominan RECIST en oncología, adaptados al HCC con el nombre mRECIST (34).

Según estos criterios (34):

- La enfermedad se encuentra en progresión cuando aumenta > 20 % la suma de los diámetros de las lesiones visibles.
- La lesión se mantiene estable cuando no puede clasificarse ni en respuesta parcial ni en progresión.
- Respuesta parcial cuando la reducción de la suma de los diámetros de las lesiones se reduce en un 30 % o más.
- Respuesta completa cuando no hay hiperrealce arterial en todas las lesiones.

Varios metaanálisis señalan que tanto en terapia locorregional como en terapia sistémica tiene valor pronóstico en cuanto a la supervivencia global (34,35).

SEGUIMIENTO Y *SCREENING* TRAS LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

A pesar de realizar terapias curativas sobre el HCC, como la termoablación percutánea, resección quirúrgica o el trasplante hepático, o a pesar de cumplir criterios de respuesta completa tras terapia locorregional o sistémica,

existe un alto riesgo de recurrencia, que alcanza hasta un 70 % a los 5 años, por lo que es fundamental una vigilancia estricta (27).

Generalmente se realiza TC o RM cada 3 meses durante los primeros 1-2 años, seguidas de vigilancia semestral, aunque algunas instituciones regresan a la ecografía tras 4-5 años. En un estudio, Liu y cols. (2015) estratificaron a los pacientes según su riesgo de recurrencia para optimizar los intervalos de vigilancia posoperatoria y demostraron que los pacientes de bajo riesgo podrían realizar TC cada 4 meses durante dos años y luego anualmente, lo que reduce costos y la exposición a la radiación sin que afecte a la eficacia del seguimiento (33).

En los últimos años se ha planteado la utilización de los contrastes ecográficos en la evaluación de la respuesta al tratamiento ablativo; la concordancia con la TAC es alta (94-97 %) (36). Durante el procedimiento de ablación percutánea utilizado para el tratamiento de HCC la ecografía con contraste puede permitir dirigir selectivamente la aguja a la zona vascularizada, en la que haya mayor realce en fase arterial. El hallazgo más importante que indica una completa necrosis es la desaparición de cualquier realce arterial en las técnicas de imagen con contraste; sin embargo, la persistencia de hipervascularización arterial manifestada como áreas de hiperrealce se corresponde con la persistencia de un tumor viable.

Justo al finalizar un tratamiento ablativo la ecografía con contraste permite identificar áreas residuales vascularizadas sobre las que aplicar nueva ablación, lo que mejora el resultado terapéutico (37). Debemos tener en cuenta que, inicialmente, tras el tratamiento ablativo, es frecuente la aparición de un halo inflamatorio hiperémico de unos 4-8 mm rodeando la zona tratada, que no debe interpretarse como tumor residual.

FUTURAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA MEJORAR LA VALORACIÓN Y LA ESTRATIFICACIÓN EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

- Cada vez hay más técnicas que incorporan a la ecografía abdominal convencional la visualización en tiempo real de las propiedades viscoelásticas de los tejidos blandos. Pueden llegar a ser más precisas a la hora de detectar fibrosis hepática severa, además de que son pruebas más eficientes, ya que en un único acto se realizarían las dos mediciones (14).
- El uso de contrastes en la RM con eliminación hepatobiliar para la detección del carcinoma hepatocelular, como el ácido gadoxético, además de extender la fase de detección de imágenes a la fase transicional o hepatobiliar (en lugar de restringirla a la fase venosa portal), permite una mayor sensibilidad para la detección de lesiones, aunque deben realizarse más estudios para comprobar si existe una reducción significativa en la especificidad (8).
- Las pruebas radiológicas avanzadas como la TC o la RM tienen mejor sensibilidad que la ecografía para detectar el cáncer de hígado en etapas tempranas. Sin embargo, la TC presenta riesgos por la exposición frecuente a radiación y medios de contraste, mientras que la RM, aunque evita la radiación, presenta un coste elevado y una carga asistencial inasumible para los servicios de radiología. La RM sin contraste, en cambio, tiene un costo similar a la ecografía y no implica exposición a radiación ni contraste, lo que la convierte en una posible alternativa. Están en marcha dos ensayos prospectivos MIRACLE-HCC y MAGNUS-HCC que evaluarán la utilidad de la ecografía frente a la RM sin contraste en la vigilancia del hepatocarcinoma (38,39).
- La radiómica y la inteligencia artificial permiten el análisis cuantitativo de un gran número de características de imágenes para la mejor descripción, así como para establecer modelos predictivos de comportamiento y de respuesta. En el contexto del diagnóstico de HCC, la radiómica está ganando terreno como herramienta prometedora para mejorar la precisión diagnóstica, la evaluación del pronóstico y la personalización del tratamiento (40,41).

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Bashir MR, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, Chernyak V, et al. Criterios de idoneidad del ACR Enfermedad hepática crónica. J Am Coll Radiol 2020;17(5S):S70-S80. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.01.023
2. Duarte-Chang C, Carrillo Ramos MJ, Valladolid-León JM, Carmona-Soria I, Pérez-Martínez J, Castro-Laria L. Utilidad de la ecografía abdominal en el diagnóstico y seguimiento de la hepatopatía difusa crónica. RAPD 2013;36(6):401-7.
3. Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. Liver Int 2008;28(1):79-87. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01576.x
4. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1997;123(6):357-60. DOI: 10.1007/BF01438313
5. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García-Bengoechea M, Esandi P, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options. Rev Esp Enferm Dig 2010;102(8):484-8. DOI: 10.4321/s1130-01082010000800005
6. Martín Algíbez A, Castellano Tortajada G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. Rev Esp Ecogr Dig 2006;8(1).
7. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Déry R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. Radiology 1998;206(1):157-60. DOI: 10.1148/radiology.206.1.9423666

8. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. Radiology 1980;135(2):273-83. DOI: 10.1148/radiology.135.2.7367613
9. Segura Grau A, Valero López I, Díaz Rodríguez N, Segura Cabral JM. Ecografía hepática: lesiones focales y enfermedades difusas. Semergen 2016;42(5):307-14. DOI:10.1016/J.SEMERG.2014.10.012
10. Macías-Rodríguez MA, Rendón-Unceta P, Ramos-Clemente-Romero MT, Troiteiro-Carrasco LM, Serrano-León MD. Prospective validation of two models for ultrasonographic diagnosis of cirrhosis. Rev Esp Enferm Dig 2011;103(5):232-7. DOI: 10.1016/J.SEMERG.2014.10.012
11. Jha P, Poder L, Wang ZJ, Westphalen AC, Yeh BM, Coakley FV. Radiologic mimics of cirrhosis. AJR Am J Roentgenol 2010;194(4):993-9. DOI: 10.2214/AJR.09.3409
12. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. J Hepatology 2010;52(6):846-53. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.031
13. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2004;51(4):396-409. DOI:10.1109/TUFFC.2004.1295425
14. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. J Hepatol 2014;61(3):550-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.044
15. Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol 2006;32(9):1369-75. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031
16. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. AJR Am J Roentgenol 2006;186(1):158-67. DOI: 10.2214/AJR.04.1009
17. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreaux M, Bidault S, Roche A, et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. AJR Am J Roentgenol 2008;190(3):683-90. DOI: 10.2214/AJR.07.2295
18. Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O`Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: A prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. Clin Radiol 2002;57(5):377-83. DOI: 10.1053/crad.2001.0839
19. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color DopplerUS, contrast-enhanced US and fine needle biopsy. Abdominal Imaging 2006;31(5):537-44. DOI: 10.1007/s00261-005-0150-x
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
21. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78(6):1922-65. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466
22. Elbanna KY, Kielar AZ. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for hepatic lesion characterization/diagnosis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17(3):159-64. DOI: 10.1002/cld.1089
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
24. Surial B, Ramírez Mena A, Roumet M, Limacher A, Smit C, Leleux O, et al; Swiss HIV Cohort Study, ATHENA Observational Cohort Study, EuroSIDA, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. External validation of the PAGE-B score for HCC risk prediction in people living with HIV/HBV coinfection. J Hepatol 2023;78(5):947-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.029.
25. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379(9822):1245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0
26. Osho A, Rich NE, Singal AG. Role of imaging in management of hepatocellular carcinoma: surveillance, diagnosis, and treatment response. Hepatoma Res 2020:6:55. DOI: 10.20517/2394-5079.2020.42
27. Kim DH, Choi SH, Kim SY, Kim MJ, Lee SS, Byun JH. Gadoxetic acid–enhanced MRI of hepatocellular carcinoma: value of washout in transitional and hepatobiliary phases. Radiology 2019;291(3):651-657. DOI: 10.1148/radiol.2019182587
28. Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, Menéndez de Llano R, Laguna-Reyes JP, Machado-Pereira DM, et al. Current and advanced applications of gadoxetic acid-enhanced MRI in hepatobiliary disorders. Radiographics 2023;43(4):e220087. DOI: 10.1148/rg.220087
29. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18
30. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(3):303-12. DOI: 10.1111/apt.12370
31. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. Radiology 2018;289(3):816-30. DOI: 10.1148/radiol.2018181494
32. Salinas M, Simian D, Carreño L, Cattaneo M, Urzúa A, Sauré A, et al. Colangiocarcinoma y hepatocolangiocarcinoma combinado en pacientes con cirrosis. Rev Med Chile 2022;150(11):1431-42. DOI: 10.4067/S0034-98872022001101431
33. Gómez Bermejo MA, Blázquez Sánchez J. Radiología en hepatocarcinoma. Rev Cáncer 2021;35(6):269-75.
34. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. PLoS One 2015;10(7):e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.0133488
35. Kudo M. Objective response by mRECIST is an independent prognostic factor of overall survival in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2019;8(2):73-7. DOI: 10.1159/000497460
36. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. Eur Radiol 2006;16(11):2454-62. DOI: 10.1007/s00330-006-0264-8
37. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. Eur J Radiol 2004;51Suppl:S19-S23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2004.03.035
38. An C, Kim DY, Choi JY, Han KH, Roh YH, Kim MJ. Noncontrast magnetic resonance imaging versus ultrasonography for hepatocellular carcinoma surveillance (MIRACLE-HCC): study protocol for a prospective randomized trial. BMC Cancer 2018;18(1):915. DOI: 10.1186/s12885-018-4827-2
39. Kim HA, Kim KA, Choi JI, Lee JM, Lee CH, Kang TW, et al. Comparison of biannual ultrasonography and annual non-contrast liver magnetic resonance imaging as surveillance tools for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis (MAGNUS-HCC): a study protocol. BMC Cancer 2017;17(1):877. DOI: 10.1186/s12885-017-3819-y
40. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. (2012). Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer 2012;48(4):441-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
41. Hectors SJ, Lewis S, Besa C, King MJ, Said D, Putra J, et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2020;30(7):3759-69. DOI: 10.1007/s00330-020-06675-2

ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Aplicación de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma

Application of artificial intelligence in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Miguel Jiménez Pérez, Rocío González Grande

UGC de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología-Trasplante Hepático. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Plataforma BIONAD. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Resumen

Aunque la inteligencia artificial (IA, del inglés *artificial intelligence*) comenzó su desarrollo hace ya bastante años no ha sido hasta la última década cuando ha experimentado un espectacular avance en el campo de la Medicina. Su aplicación en Hepatología es de especial relevancia para el estudio del hepatocarcinoma (HCC), debido a sus particulares características radiológicas, que permiten su diagnóstico sin estudios histológicos, aunque la interpretación de imágenes no es fácil debido al hecho de que varían a lo largo del transcurso de la enfermedad, con el pronóstico y la respuesta al tratamiento siendo condicionadas por múltiples factores. Todo ello condiciona una gran cantidad de datos en los que la IA tiene un papel esencial a la hora de analizarlos, ayudando en la toma de decisiones y en salvar las limitaciones de la evaluación humana.

Sin embargo, de ello surge la necesidad de estudios prospectivos bien diseñados que eviten posibles sesgos que puedan afectar a la interpretabilidad de las imágenes, lo que afectaría tanto a la aceptación como a la aplicación de estos modelos. Los profesionales ahora deben entender lo útil de estas técnicas, así como sus fortalezas y debilidades.

Palabras clave:
Inteligencia artificial. *Machine learning*. Carcinoma hepatocelular. Diagnóstico. Tratamiento. Pronóstico.

Abstract

Although artificial intelligence (AI) was initially developed many years ago, it has experienced spectacular advances over the last 10 years in the field of Medicine. Its application in Hepatology is especially relevant for the study of hepatocellular carcinoma (HCC), due to its particular radiological characteristics which allow its diagnosis without histological studies, although the interpretation of images is not easy due to the fact that they vary over the course of the disease, with both prognosis and treatment response being conditioned by multiple factors. All these conditions a vast amount of data in which AI plays a key role in analyzing, helping both decision-making and overcoming the limitations of human evaluation.

However, the need for well-designed prospective studies arises in order to avoid any possible bias that may affect the interpretability of the images, thus impairing both acceptance and application of this models. Professionals now need to understand the usefulness of these techniques, as well as their strengths and limitations.

Keywords:
Artificial intelligence. Machine learning. Hepatocellular carcinoma. Diagnosis. Treatment. Prognostic.

Contribución de los autores: Miguel Jiménez Pérez y Rocío González Grande han contribuido por igual en este trabajo.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Jiménez Pérez M, González Grande R. Aplicación de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. Rev Cáncer 2025;39(2):72-83

DOI: 10.20960/revcancer.00113

Correspondencia:
Miguel Jiménez-Pérez. UGC de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología-Trasplante Hepático. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avda. Carlos Haya. 29010 Málaga
e-mail: mjimenezp@uma.es

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

En la actual era del *big data,* la necesidad del manejo eficiente de la ingente cantidad de información disponible ha propiciado el desarrollo y la aplicación de la inteligencia artificial (IA) y sus técnicas en el escenario de la actual Medicina. Aunque el concepto de IA surgió ya en los años 50 del pasado siglo no ha sido hasta recientemente en la última década cuando ha experimentado su verdadero avance (1).

El término de IA hace referencia a todos a aquellos programas informáticos que tratan de reproducir las funciones cognitivas humanas como el aprendizaje y la resolución de problemas. Dentro de la IA se desarrolló inicialmente el aprendizaje automático (ML, frl inglés, *machine learning)* como una rama de la misma que partiendo del análisis de datos trata de crear algoritmos que detectan patrones de comportamiento partir de los cuales permiten establecer modelos predictivos. Métodos de ML tales como *support vector machines* (SVM), *artificial neural networks* (ANNs) o *classification and regression trees* (CART) se han aplicado en múltiples estudios en Medicina. El avance informático experimentado en la última década ha permitido la aparición del aprendizaje profundo (DL, *deep learning*) como un nuevo modelo de ML que ha posibilitado el desarrollo de algoritmos de redes neuronales multicapa, con técnicas como la red neuronal convolucional (CNN, del inglés *convolutional neural network*), una red neuronal artificial, que ha demostrado una gran utilidad en el análisis de imágenes radiológicas (2,3).

Por otro lado, aunque la aplicación de la IA en diversos campos de la Medicina ha demostrado resultados prometedores debemos ser conscientes de sus limitaciones. El tipo retrospectivo de muchos de estos estudios y el empleo de bases de datos no totalmente adecuadas, con los inherentes sesgos que conllevan pueden condicionar la precision de la IA. Por ello son necesarios el desarrollo de estudios prospectivos, bien diseñados, multicéntricos, libres de sesgos que puedan condicionar su interpretabilidad y limitar su aceptación y aplicación en la práctica clínica, sin olvidar otros aspectos como el coste efectividad, la necesaria regulación por las autoridades sanitarias y los condicionantes éticos.

En el campo de la Hepatología la IA se ha aplicado para el diagnóstico, tratamiento y predicción del pronóstico de distintas patologías, con especial relevancia en su aplicación en el estudio del hepatocarcinoma (HCC) por tratarse de un tumor muy frecuente, con unas particularidades en su comportamiento radiológico que permite su diagnóstico sin necesidad de estudio histológico, por lo que cobra especial importancia el análisis de las pruebas de imágenes cuya interpretación no siempre es fácil, además de su variabilidad en su evolución clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento, que además viene condicionado por múltiples factores. Todo ello determina que se disponga de una gran cantidad de datos en cuya integración y análisis eficiente se han aplicado las técnicas de IA dando lugar al desarrollo de numerosos estudios que nos van ayudar en la toma de decisiones y en salvar las limitaciones de la evaluación humana (3-5).

La figura 1 muestra la aplicación de la IA en el enfoque del CHC.

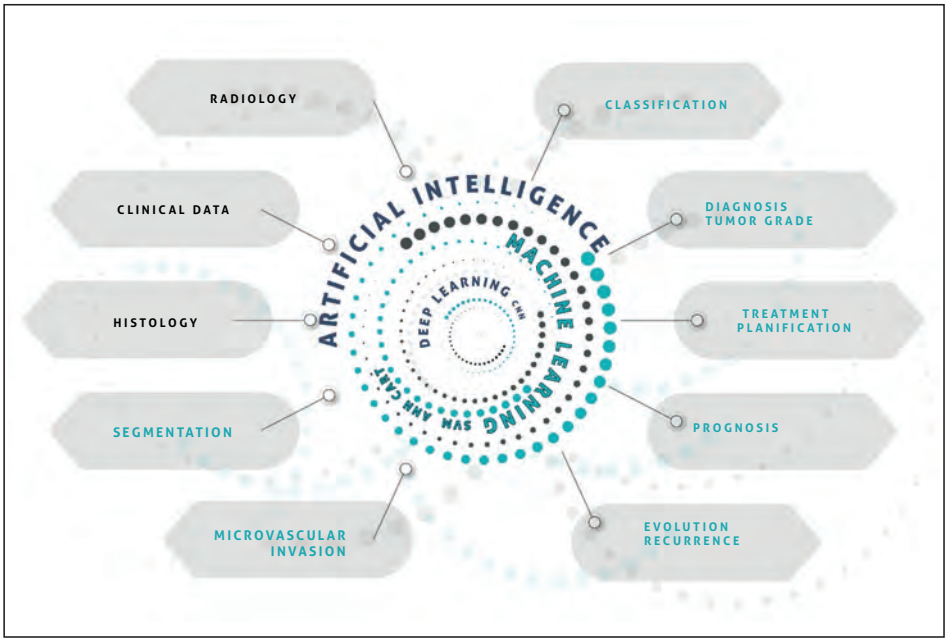


Fig. 1. *Aplicación de la IA en el enfoque del CHC. Fuente: elaboración propia.*

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA

En el ámbito de la oncología hepática la aplicación de técnicas de IA en los métodos diagnósticos habituales es prometedora, aumentando el rendimiento y la precisión diagnóstica principalmente de estudios radiológicos, pero también de los histológicos o genéticos.

Ecografía abdominal

El HCC se desarrolla generalmente, aunque no exclusivamente, sobre hígado cirrótico, por ello en los pacientes con cirrosis hepática, siguiendo las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica, se realizan ecografías abdominales periódicas, considerado el método de elección para el *screening* de lesiones ocupantes de espacio. Por tanto, la ecografía constituye la principal herramienta en la valoración de la enfermedad hepática y en la detección de lesiones de nueva aparición, pero su interpretación puede ser difícil y presenta variabilidad interobservador.

Respecto a la valoración de la hepatopatía subyacente, Barthi y cols. proponen un modelo de ANN para diferenciar 4 estadios de la enfermedad hepática a través del análisis de datos obtenidos de la imagen ecográfica: hígado normal, hepatopatía crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. La precisión del modelo fue del 96,6 % (6).

Liu y cols. exponen un algoritmo de clasificación de imágenes ecográficas que seleccionan la cápsula hepática para establecer la presencia de cirrosis incluso en estadios precoces, cuando los hallazgos habitualmente valorados por el radiólogo como un contorno hepático nodular, aumento de calibre de la porta o esplenomegalia, aún no son evidentes. Utilizando su análisis de la morfología de la cápsula hepática determinan la presencia o ausencia de cirrosis con un área bajo la curva de 0,968 (7).

En cuanto a la caracterización de una lesión hepática a través de la ecografía, el rendimiento humado es limitado. Schamuch y cols. diseñan un sistema de aprendizaje profundo capaz de detectar y clasificar las lesiones hepáticas en benignas y malignas. Tras un entrenamiento supervisado utilizando una base de 367 imágenes junto a anotaciones del radiólogo, el algoritmo resultante consigue la detección y caracterización de las lesiones con un ROC medio de 0,93 y 0,916 respectivamente. Aunque precisa ser validado, el método podría incrementar el rendimiento diagnóstico del ultrasonido (8). Yang y cols., en un estudio multicéntrico empleando un modelo de CNN para diferenciar lesiones hepáticas benignas y malignas, obtuvieron un ROC de 0,92 y una precisión diagnóstica comparable al obtenido con la tomografía axial computarizada (TAC) con contraste y ligeramente inferior al obtenido con la resonancia magnética (9).

La IA también se ha aplicado a la ecografía con contraste mejorando su capacidad para diferenciar lesiones hepáticas benignas de malignas. Guo y cols. demuestran que el aprendizaje profundo aplicado al comportamiento de las lesiones hepáticas en la ecografía con contraste (C-US, del inglés *contrast ultrasound*) en 3 fases (arterial, portal y tardía) aumentan la precisión, la sensibilidad y la especificidad del estudio (10). En otro estudio multicéntrico reciente un modelo basado en C-US ha demostrado un rendimiento significativamente mejor (precisión de 0,85 a 0,86) que los radiólogos C-US junior (0,59-0,73), y un rendimiento comparable al de los radiólogos C-US senior (0,79-0,85) y radiólogos de resonancia magnética (MR, del inglés *magnetic resonance) senior* (0,82-0,86) para la clasificación múltiple precisa de las lesiones focales hepáticas (11).

Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravascular (IV)

Cuando en la ecografía de seguimiento se detecta una lesión hepática *de novo,* se procede a la realización de otras pruebas de imagen, principalmente tomografía computarizada con contraste (CT, del inglés *contrast-enhanced computed tomography*) o MR para una valoración más precisa. El comportamiento radiológico de las lesiones hepáticas en el estudio dinámico con CT o MR es útil para su caracterización. Si una lesión hepática mayor de 1 cm cumple criterios radiológicos, casi patognomónicos de hepatocarcinoma tales como la presencia de hipercaptación en fase arterial y lavado tardío en fase portal en un paciente cirrótico, no son precisos más estudios para su diagnóstico ni confirmación histológica. Sin embargo, en muchas ocasiones los nódulos hepáticos presentan un comportamiento indeterminado en la CT y es precisa la realización de una biopsia de la lesión o un seguimiento estrecho con la necesidad de un elevado número de exploraciones y la posibilidad de no diagnosticar a tiempo una lesión maligna. En este sentido, Mokrane y cols. (12) analizan de forma retrospectiva 178 pacientes con cirrosis hepática y nódulos hepáticos en los que los criterios LIRADS *(Liver Imaging Reporting and Data System)* no fueron capaces de distinguir los neoplásicos de los no neoplásicos, por lo que precisaron biopsia. El 77 % fueron malignos en la biopsia. Utilizando técnicas de aprendizaje profundo para clasificar nódulos en HCC y no HCC consiguen área bajo la curva (AUC) de 0,70 IC 95 %.

Yasaka y cols. (13) realizan un estudio retrospectivo para analizar el rendimiento de una ANN, compuesta por 3 ca-

pas, en la clasificación de masas hepáticas mediante CT con contraste en 5 categorías: categoría A, hepatocarcinoma típico; categoría B, tumores malignos diferentes al HCC (colangiocarcinoma, hepatocolangiocarcinoma o metástasis); categoría C, masas indeterminadas, nódulos displásicos o HCC temprano y masas benignas diferentes de quistes o hemangiomas; categoría D, hemangiomas; y categoría E, quistes. Tras un entrenamiento supervisado utilizando más de 55 000 conjuntos de imágenes, obtienen una elevada precisión en la clasificación de las lesiones hepáticas, sobre todo en la diferenciación de las categorías A-B de C-D. Estudios recientes obtienen resultados en la misma línea (14,15).

Cuantificar la carga tumoral puede resultar útil sobre todo en la detección de recidiva de tumores en los CT de seguimiento. Dado que los tumores recidivados pueden ser pequeños y pasar desapercibidos, Vivanti y cols. describen un método de detección automática de recidiva, basándose en la apariencia inicial del tumor, su comportamiento en CT y la cuantificación de la carga tumoral basal y en el seguimiento. El método presentó una elevada tasa de verdaderos positivos en la identificación de recurrencia tumoral con una precisión del 86 % (16).

La segmentación hepática es de gran importancia para la valoración de lesiones hepáticas y la planificación del tratamiento idóneo, pero la segmentación manual está dificultada por la heterogenicidad de las lesiones o los límites difuso de las mismas. Li y cols. proponen un CNN que permite la segmentación de tumores hepáticos a partir de imágenes de CT con una precisión de 82.67 ± 1,43 %, superior a otros métodos tradicionales (17), favoreciendo una adecuada planificación terapéutica. Otros estudios empleando modelos de segmentación semiautomática con imágenes de RMN obtuvieron un rendimiento entre aceptable y bueno (18).

Resonancia magnética nuclear de abdomen

La radiómica por MR se perfila como una prometedora herramienta complementaria para la detección precoz del CHC y la toma de decisiones personalizadas (19).

Hamm y cols. (20) desarrollan y validan un sistema de aprendizaje profundo basado en una CNN que clasifica las lesiones hepáticas en la MR con un 92 % de precisión, un 92 % de sensibilidad y un 98 % de especificidad y un tiempo promedio de ejecución de 5,6 minutos. Otros estudios asocian secuencias adicionales de MR y factores de riesgo y datos clínicos del paciente y aplicando un sistema de clasificación automática catalogan a las lesiones hepáticas en adenomas, quistes, hemangiomas, HCC y metástasis con una sensibilidad y especificidad de 0,8/0,78, 0,93/0,93, 0,84/0,82, 0,73/0,56 y 0,62/0,77, respectivamente (21). Un reciente estudio ha demostrado unos significativos mejores resultados en el diagnóstico diferencial entre HCC y colangiocarcinoma en comparación con los métodos convencionales empleando un modelo de ML con MR (22).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Preis y cols. evalúan el rendimiento de *Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography* (18F-FDG PET/CT) utilizando una red neuronal que analiza la absorción hepática de 18F junto a datos del paciente y de laboratorio, demostrando una elevada sensibilidad y especificidad para detectar malignidad hepática que visualmente no es identificada, constituyendo un complemento al radiólogo en la interpretación del PET (23), aunque su objetivo fue fundamentalmente la valoración de la enfermedad hepática metastásica, donde el 18F-FDG PET/CT tiene mayor aplicabilidad.

Histología

La clasificación histopatológica de una lesión hepática y la diferenciación de la estirpe tumoral es crucial para la planificación del tratamiento y la estimación pronóstica de la enfermedad, pero en ocasiones está limitada hasta para patólogos expertos. Kiani y cols. se centran en la diferenciación histológica entre hepatocarcinoma y colangiocarcinoma y aplican la IA como apoyo a los patólogos. Analizan de forma prospectiva el impacto de dicho asistente en el rendimiento diagnóstico de 11 patólogos sin que ello modificara la precisión media de los mismos (24). Sin embargo, otros autores describen como un modelo de CNN utilizando imágenes previas de histología de HCC fue capaz de realizar el diagnóstico automático de HCC y distinguir el tejido tumoral del sano, identificando además determinados predictores biológicos (25).

Biología molecular y biomarcadores

La IA también se ha aplicado en el análisis de la ingente cantidad de datos genómicos y moleculares disponibles, generando algoritmos enfocados a la mejora de la detección y caracterización de los tumores entre ellos el HCC con resultados prometedores, aunque todavía es necesario el establecimiento de métodos y protocolos estandarizados para la optimización de los resultados (4).

La tabla I recoge una selección de estudios que utilizan técnicas de IA en el diagnóstico del HCC.

Tabla I. Estudios que aplican la inteligencia artificial en el diagnóstico del HCC

Autor	Título	Objetivo del estudio	Técnica diagnóstica estudiada	Herramienta de IA empleada	Universidad/Departamento
Bharti et al. (6), 2018	Preliminary Study of Chronic Liver Classification on Ultrasound Images Using an Ensemble Model	Classification of liver disease in four stages; normal liver, chronic liver disease, cirrhosis and HCC	Ultrasound	CNN	
Yang et al. (9), 2020	Improving B-mode ultrasound diagnostic performance for focal liver lesions using deep learning: A multicentre study	Identification of focal liver lesions	Ultrasound	CNN	Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China
Schamuch et al. (8), 2019	Diagnosis of focal liver lesions from ultrasound using deep learning	Classify liver lesions as benign or malignant	Ultrasound	DL	Owkin Inc, Research and Development Laboratory, Paris, France
Guo et al. (10), 2018	A two-stage multi-view learning framework-based computer-aided diagnosis of liver tumors with contrast enhanced ultrasound images	Characterize liver lesions and identify data of malignancy	C-US	ML	University School of Medicine, Shanghai, China
Mokrane et al. (12), 2020	Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules	Identify malignancy in hepatic space-occupying lesions catalogued as indeterminate	CT	Radiomics	Department of Radiology, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York City, NY, USA
Yasaka et al. (13), 2018	Deep Learning with Convolutional Neural Network for Differentiation of Liver Masses at Dynamic Contrast-enhanced CT: A Preliminary Study	Classification of liver lesions in five categories	CT	CNN	Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan
Immutto et al. (14), 2025	Computed tomography scan findings for artificial intelligence training in the differentiation of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma based in interobserver agreement of expert abdominal radiologists	Differentiation hepatocellular carcinoma/intrahepatic cholangiocarcinoma	CT	ML	Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand
Said et al. (18), 2023	Semiautomated Segmentation of hepatocellular carcinoma tumors with MRI using c Convolutional Neural Networks	Liver tumor segmentation	MRI	CNN	BioMedical Engineering and Imaging Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.
Hamm et al. (20), 2019	Deep learning for liver tumor diagnosis part I: development of a convolutional neural network classifier for multi-phasic MRI	Classification of liver lesions	MRI	DL	Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale School of Medicine, USA

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Estudios que aplican la inteligencia artificial en el diagnóstico del HCC

Autor	Título	Objetivo del estudio	Técnica diagnóstica estudiada	Herramienta de IA empleada	Universidad/Departamento
Hu et al. (15), 2022	Automated machine learning for differentiation of hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on multiphasic MRI.	Differentiation liver lesions	MRI		Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China
Deng et al. (22), 2024	A machine-learning model based on dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative differentiation between hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular-cholanagiocarcinoma	Differentiation liver lesions	MRI	CNN	Medical Imaging Center, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou, China; Ganzhou Institute of Medical Imaging, Ganzhou, China
Ding et al. (11), 2025	Contrast-enhanced ultrasound-based AI model for multi-classification of focal liver lesions	Identify focal liver lesions	C-US	ML	Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China
Kiani et al. (24), 2020	Impact of a deep learning assistant on the histopathologic classification of liver cancer	Differentiate HCC from cholangiocarcinoma	Histology	DL	Department of Computer Science, Stanford University, Stanford, CA, USA
Liao et al. (25), 2020	Deep learning-based classification and mutation prediction from histopathological images of hepatocellular carcinoma	Automated identification of liver tumor tissue, differentiating it from healthy tissue	Histology	DL	Department of Liver Surgery & Liver Transplantation, State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University and Collaborative Innovation Center of Biotherapy, Chengdu, China

C-US: contrast-enhanced ultrasound; CT: computerized tomography; MRI: magnetic resonance imaging.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

La variabilidad biológica en el comportamiento del HCC en cada paciente hace que sea difícil el tener un asesoramiento clínico basado en la evidencia científica que sea aplicable a todos los pacientes. El disponer de sistemas de estratificación de riesgo estandarizados y potentes se hacen necesarios para optimizar las estrategias terapéuticas y evaluar sus efectos, y es aquí donde la IA desempeña un papel importante en el abordaje terapéutico del HCC. La mayoría de los estudios publicados de aplicación de la IA en el tratamiento del HCC van dirigidos al análisis de determinadas características del tumor ya sean radiológicas, histológicas, genéticas y su combinación con datos clínicos para predecir la respuesta a un determinado tratamiento, lo que a su vez permitirá la adecuada selección de pacientes para determinados tratamientos.

Estrategias de inteligencia artificial basadas en la radiómica

En la práctica clínica habitual son las técnicas de imagen mediante C-US, CT y MR en las que se basa el diagnóstico del CHC y la evaluación de los resultados tras la administración de un tratamiento, analizando determinadas características del tumor como su vascularización, comportamiento tras la administración de contraste... (26). Sin embargo, estas características están sujetas a la sub-

jetividad de la interpretación del radiólogo, así como a la ausencia de imágenes dimensionales de alta calidad. En los últimos años ha surgido una tecnología novedosa en el campo de la radiología y el cáncer, la radiómica que, aunque aún no tiene un uso extendido en la práctica clínica, ha despertado gran interés. Esta tecnología permite la extracción de una gran cantidad de datos cuantificables y objetivos contenidos en las imágenes radiológicas y su posterior relación con los procesos biológicos subyacentes permitiendo tras su análisis con *software* de inteligencia artificial la obtención de información diagnóstica, pronóstica y de precisión predictiva (27) .

Evaluación de la resección quirúrgica

La *recurrencia precoz* tumoral tras la resección quirúrgica se asocia a un mal pronóstico. La identificación preoperatoria de pacientes con alto riesgo de recurrencia se hace fundamental para evitar tratamientos innecesarios. En este sentido se han desarrollado modelos que analizando determinadas características del tumor ayudan a la predicción preoperatoria del riesgo de recurrencia o a evaluar la supervivencia tras la resección.

La *microinvasión vascular* (MIV) se ha establecido como un factor predictivo independiente de recurrencia asociado a pobres resultados tras la resección tumoral (28). El poder disponer de información preoperatoria de MIV sería de gran ayuda, sin embargo las técnicas radiológicas habitualmente empleadas en la práctica clínica no permiten hacer un diagnóstico directo y adecuado.

Diversos estudios han conseguido elaborar firmas radiómicas que permiten predecir el estatus preoperatorio de MIV empleando como base el CT con contraste (29-31) y la RMN (32). Sin embargo, estas técnicas tienen la limitación de la exposición radiológica, lo laborioso de su realización y el coste. Ya hay estudios (33,34) que mediante algoritmos radiómicos basados sobre imágenes de ultrasonidos han permitido elaborar firmas radiómicas con potencial valor en la predicción del MIV con resultados prometedores.

Ji y cols. (35) han creado modelos predictivos sobre recurrencia tras la resección quirúrgica aplicando técnicas radiómicas mediante análisis de imágenes de CT, con un *c-index* de 0,633-0,699, permitiendo al integrarlos con datos clínicos el establecer una estratificación de riesgo individualizado que facilita el manejo personalizado del HCC.

La *supervivencia* tras la resección quirúrgica también ha sido evaluada en varios estudios empleando técnicas de ML (36-38). Saillard y cols. (39), empleando modelos avanzados de *deep learning* (DL) sobre la base de imágenes histológicas del tumor digitalizadas, han elaborado un modelo predictivo de supervivencia tras la resección alcanzando un *c-index* de predicción de supervivencia del 0,78. También recientemente Schoemberg y cols. (40), en un estudio prospectivo sobre 180 pacientes han elaborado un modelo predictivo basado en el análisis de 26 variables clínicas preoperatorias rutinarias obteniendo un valor predictivo de 0,78.

Evaluación de la TACE *(transcatheter arterial chemoembolization)*

La TACE *(transcatheter arterial chemoembolization)* es el tratamiento de elección para el HCC en estadio intermedio B, de la clasificación BCLC *(Barcelona Clinical Liver Cancer)* (41). La selección adecuada de los pacientes que se van a beneficiar de este tratamiento es fundamental para evitar exploraciones innecesarias a veces con posibles efectos indeseables para el paciente y el ahorro en costes para el sistema sanitario. En este sentido se han desarrollado estudios que basándose en técnicas de IA tratan de predecir la respuesta al tratamiento con TACE y ayudar a una adecuada selección del paciente. La mayoría de estos estudios se han basado en el análisis de técnicas de imágenes, pero también algunos otros lo han hecho sobre el estudio de firmas genómicas. Morshid y cols. (42) elaboraron un algoritmo mediante ML completamente automatizado empleando la combinación de características cuantitativas de imágenes de CT y datos clínicos de los pacientes pretratamiento para predecir la respuesta a la TACE, obteniendo una precisión predictiva del 74,2 %. Peng y cols. (43) han validado un modelo de DL para predecir la respuesta a la TACE empleando imágenes de CT de un total de 789 pacientes de tres hospitales distintos obteniendo una precisión del 84 % y AUC del 0,97 para predecir la respuesta completa. Liu y cols. (44) han construido y validado un modelo de DL pero basado en ultrasonidos con contraste altamente reproducible y con AUC del 0,93 (95 % CI, 0,80-0,98) en la predicción de la respuesta a la TACE.

También se han realizado estudios aplicando técnicas de ML combinando imágenes de MR y datos clínicos para predecir la respuesta a la TACE, en este sentido Abajian y cols. (45) estudiaron 36 pacientes sometidos a MR pre-TACE, elaborando un modelo predictivo de respuesta con una AUC: 78 %, sensibilidad 62,5 % y especificidad: 82 %.

La evaluación de la eficacia de la TACE también ha sido evaluada mediante el análisis de la supervivencia de los pacientes tras su aplicación. Mähringer-Kunz yn cols. (46) han desarrollado un modelo de predicción de supervivencia tras la TACE mediante la construcción ANN emplean-

do todos los parámetros de los principales *scores* de predicción convencionales (ART [47], ABCR [48], y SNACOR [49]) y prediciendo la supervivencia a un año con un AUC de 0,77, sensibilidad del 78 % y especificidad del 81 %, resultados superiores cuando se les comparó con los de los scores convencionales mencionados.

Aunque la mayoría de los estudios que evalúan la TACE aplicando técnicas de IA lo han hecho dentro del ámbito de la radiómica, algún estudio también ha evaluado la predicción de la respuesta a la TACE sobre el análisis genético. Zie y cols. (50) estudiaron mutaciones genéticas empleando técnicas de SVM que pudieran predecir la respuesta del tumor a la TACE, aunque se trata de un estudio retrospectivo con un bajo número de casos.

Evaluación de la ablación con radiofrecuencia

Liang y cols. (51) elaboraron un modelo predictivo de recurrencia del HCC basado en *support vector machine* (SVM) estudiando 83 pacientes con HCC que fueron sometidos a RFA (del inglés, *radiofrequency ablation*) obteniendo un AUC del 67 %, con una sensibilidad del 86 % y especificidad del 82 %, permitiendo identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia.

La tabla II recoge una selección de estudios que aplican la IA para la evaluación del tratamiento del HCC.

PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL HEPATOCARCINOMA

Las técnicas de IA también han demostrado que son capaces de predecir con fiabilidad la probabilidad de supervivencia de los pacientes con HCC en todos los estadios. Así en un estudio reciente Steven y cols. (52) encontraron que para pacientes en estadio temprano (estadios 1-2), los modelos alcanzaron valores de precisión de hasta el 91 % para la predicción de supervivencia a los 6 meses y para los de estadio avanzado (estadio 4) del hasta el 92 % a los 3 años.

DIRECTRICES FUTURAS

Se precisan estudios más amplios que comparen el rendimiento de los profesionales médicos con el apoyo de IA frente a otros profesionales sin dicho apoyo para demostrar su beneficio como ayuda en Medicina. En particular, para evaluar las lesiones hepáticas y estudiar el HCC, estos ensayos deben centrarse en aspectos relacionados con el tratamiento y el pronóstico, como la caracterización de las lesiones hepáticas catalogadas como indeterminadas, la presencia de invasión vascular y la respuesta a la terapia percutánea. Otro aspecto importante a considerar es el empleo de la IA en el análisis del comportamiento del HCC en cirróticos y no cirróticos, así como

Tabla II. Estudios que aplican la inteligencia artificial para el tratamiento del HCC

Autor	Título	*n*	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Herramienta IA usada	Resultados	Universidad/ Departamento
Dong et al. (33), 2020	Prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Initial application of a radiomic algorithm base on grayscale ultrasound images	322	Retrospective	Prediction of VMI using C-US	Radiomics	AUC 0.73, Sen 0.919, Spe 0.359	Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China
Zhang et al. (34), 2022	Deep learning of liver contrast-Enhanced ultrasound to predict microvascular invasion and prognosis in hepatocellular carcinoma	436	Retrospectivo	Prediction of VMI using C-US	DL	AUC 0.86, Sen 71,4%, Spe 81,6%	Department of Ultrasound, Sun Yat-Sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, China

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Estudios que aplican la inteligencia artificial para el tratamiento del HCC

Autor	Título	*n*	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Herramienta IA usada	Resultados	Universidad/ Departamento
Ma et al. (29), 2019	Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced CT	157	Retrospective	Prediction of VMI using C-CT	Radiomics	AUC 0.73	Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, China
He et al. (31), 2024	Prediction of microvascular invasion ad patohological differentiation of hepatocellular carcinoma based on a deep learning model	640	Retrospective	Prediction of VMI using CT	DL	AUC 0.941	Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing. PR China
Seven et al. (53), 2025	Predicting hepatocellular carcinoma survival with artificial intelligence	393	Retrospective	Prediction survival	ML	Acc: 92%/87,5%	Department of Internal Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey
Morshid et al. (43), 2019	A machine learning model to predict hepatocellular carcinoma response to transcatheter arterial chemoembolization	105	Retrospective	Prediction of response to TACE using CT	ML	Acc: 74%	Departments of Imaging Physics, Diagnostic Radiology, Gastrointestinal Oncology and Interventional Radiology. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston
Liu et al. (45), 2020	Accurate prediction of responses to transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma by using artificial intelligence in contrast-enhanced ultrasound	130	Retrospective	Prediction of response to TACE using C-US	DL	AUC: 0.93	Department of Medical Ultrasonics, Institute of Diagnostic and Interventional Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, China
Peng et al. (44), 2020	Residual convolutional neural network for predicting response of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma from CT imaging	789	Retrospective	Prediction of response to TACE using CT	CNN	AUC: 0.97 Acc: 84.3%	Hepatology Unit and Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, China

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Estudios que aplican la inteligencia artificial para el tratamiento del HCC

Autor	Título	*n*	Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Herramienta IA usada	Resultados	Universidad/ Departamento
Abajian et al. (46), 2018	Predicting Treatment Response to Intra-arterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma with the Use of Supervised Machine Learning-An Artificial Intelligence Concept	36	Retrospective	Prediction of response to TACE using MRI	ML	Acc:78%, Sen 62%, Spe 82%	Yale School of Medicine, Department of Radiology and Biomedical Imaging, USA
Mähringer-Kunz et al. (47), 2020	Predicting survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a neural network: A Pilot Study	282	Retrospective	Prediction of survival after TACE	CNN	Acc:0.77, Sen: 78%, Spe: 81%	Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany
Saillard et al. (40), 2020	Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep-learning on histological slides	194	Retrospective	Prediction of survival after surgical resection	DL	C-index: 0.78	Owkin Lab, Owkin
Huang et al. (37), 2024	Whole-liver based deep learning for preoperatively predicting overall survival in patients with hepatocellular carcinoma	215	Retrospective	Prediction of overall survival	DL	c-index: 0.81	Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China
Ji et al. (35), 2019	Machine-learning analysis of contrast-enhanced CT radiomics predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: A multi-institutional study	470	Retrospective	Prediction of recurrence after resection	ML	C-index: 0.633-0.699	Hepatobiliary Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, PR China

VMI: vascular microinvasion; C-US: contrast-enhanced ultrasound; AUC: area under the curve; Acc: accuracy; Sen: sensitivity; Spe: specificty; C-CT: contrast-enhanced CT; C-MRI: contrast-enhanced MRI; TACE: transcatheter arterial chemoembolization.

en la diferenciación de lesiones primarias de las metastásicas y especialmente en el diagnóstico diferencial con el colangiocarcinoma. Al mismo tiempo es necesario comenzar a capacitar a los profesionales de la salud para que estén preparados para la futura incorporación de la IA en la práctica clínica en el campo del cáncer de hígado.

CONCLUSIÓN

Sin lugar a duda la irrupción de la tecnología de IA en la Medicina ha sido uno de los avances más relevantes en los últimos años y que experimentará un creciente y progresivo auge, por su utilidad en el procesamiento y análisis de la ingente cantidad de datos de la que se dispone

actualmente. Sin embargo, debemos ser conscientes de que todavía quedan condicionantes que pueden limitar su aceptación y aplicabilidad en la práctica clínica. Los profesionales deberemos aprender la verdadera utilidad de la IA y la necesidad de su coexistencia con la insustituible evaluación humana, y asumir que viene para apoyar a la inteligencia humana y nunca para sustituirla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turing AM. I. Computing machinery and intelligence. Mind 1950; LIX: 433-60. DOI: 10.1093/mind/LIX.236.433
2. Yang YJ, Bang CS. Application of artificial intelligence in gastroenterology. World J Gastroenterol 2019;25:1666-83. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1666
3. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes M-D, Fournier L, Smaïl-Tabbone M, et al. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterology 2020;158:76-94.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.058
4. Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, Simon TG. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76:1348-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.014
5. Salehi MA, Harandi H, Mohammadi S, Shahrabi Farahani M, Shojaei S, Saleh RR. Diagnostic Performance of Artificial Intelligence in Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis. J Imaging Inform Med 2024;37:1297-311. DOI: 10.1007/s10278-024-01058-1
6. Bharti P, Mittal D, Ananthasivan R. Preliminary Study of Chronic Liver Classification on Ultrasound Images Using an Ensemble Model. Ultrason Imaging 2018;40:357-79. DOI: 10.1177/0161734618787447
7. Liu X, Song J, Wang S, Zhao J, Chen Y. Learning to Diagnose Cirrhosis with Liver Capsule Guided Ultrasound Image Classification. Sensors 2017;17:149. DOI: 10.3390/s17010149
8. Schmauch B, Herent P, Jehanno P, Dehaene O, Saillard C, Aubé C, et al. Diagnosis of focal liver lesions from ultrasound using deep learning. Diagnostic and Interventional Imaging 2019;100:227-33. DOI: 10.1016/j.diii.2019.02.009
9. Yang Q, Wei J, Hao X, Kong D, Yu X, Jiang T, et al. Improving B-mode ultrasound diagnostic performance for focal liver lesions using deep learning: A multicentre study. EBioMedicine 2020;56:102777. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102777
10. Guo L-H, Wang D, Qian Y-Y, Zheng X, Zhao C-K, Li X-L, et al. A two-stage multi-view learning framework based computer-aided diagnosis of liver tumors with contrast enhanced ultrasound images. CH 2018;69:343-54. DOI: 10.3233/CH-170275
11. Ding W, Meng Y, Ma J, Pang C, Wu J, Tian J, et al. Contrast-enhanced ultrasound-based AI model for multi-classification of focal liver lesions. J Hepatol 2025;S0168-8278(25)00018-2. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.011
12. Mokrane F-Z, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron J-M, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. Eur Radiol 2020;30:558-70. DOI: 10.1007/s00330-019-06347-w
13. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep Learning with Convolutional Neural Network for Differentiation of Liver Masses at Dynamic Contrast-enhanced CT: A Preliminary Study. Radiology 2018;286:887-96. DOI: 10.1148/radiol.2017170706
14. Inmutto N, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W. Multiphase Computed Tomography Scan Findings for Artificial Intelligence Training in the Differentiation of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Interobserver Agreement of Expert Abdominal Radiologists. Diagnostics (Basel) 2025;15:821. DOI: 10.3390/diagnostics15070821
15. Hu R, Li H, Horng H, Thomasian NM, Jiao Z, Zhu C, et al. Automated machine learning for differentiation of hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on multiphasic MRI. Sci Rep 2022;12:7924. DOI: 10.1038/s41598-022-11997-w
16. Vivanti R, Szeskin A, Lev-Cohain N, Sosna J, Joskowicz L. Automatic detection of new tumors and tumor burden evaluation in longitudinal liver CT scan studies. Int J CARS 2017;12:1945-57. DOI: 10.1007/s11548-017-1660-z
17. Li W, Jia F, Hu Q. Automatic Segmentation of Liver Tumor in CT Images with Deep Convolutional Neural Networks. JCC 2015;03:146-51. DOI: 10.4236/jcc.2015.311023
18. Said D, Carbonell G, Stocker D, Hectors S, Vietti-Violi N, Bane O, et al. Semiautomated segmentation of hepatocellular carcinoma tumors with MRI using convolutional neural networks. Eur Radiol 2023;33:6020-32. DOI: 10.1007/s00330-023-09613-0
19. Xie X-Y, Chen R. Research progress of MRI-based radiomics in hepatocellular carcinoma. Front Oncol 2025;15:1420599. DOI: 10.3389/fonc.2025.1420599
20. Hamm CA, Wang CJ, Savic LJ, Ferrante M, Schobert I, Schlachter T, et al. Deep learning for liver tumor diagnosis part I: development of a convolutional neural network classifier for multi-phasic MRI. Eur Radiol 2019;29:3338-47. DOI: 10.1007/s00330-019-06205-9
21. Jansen MJA, Kuijf HJ, Veldhuis WB, Wessels FJ, Viergever MA, Pluim JPW. Automatic classification of focal liver lesions based on MRI and risk factors. PLoS ONE 2019;14:e0217053. DOI: 10.1371/journal.pone.0217053
22. Deng X, Liao Z. A machine-learning model based on dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative differentiation between hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Clin Radiol 2024;79:e817-e825. DOI: 10.1016/j.crad.2024.02.001
23. Preis O, Blake MA, Scott JA. Neural Network Evaluation of PET Scans of the Liver: A Potentially Useful Adjunct in Clinical Interpretation. Radiology 2011;258:714-21. DOI: 10.1148/radiol.10100547
24. Kiani A, Uyumazturk B, Rajpurkar P, Wang A, Gao R, Jones E, et al Impact of a deep learning assistant on the histopathologic classification of liver cancer. NPJ Digit Med 2020;3:23. DOI: 10.1038/s41746-020-0232-8
25. Liao H, Xiong T, Peng J, Xu L, Liao M, Zhang Z, et al. Classification and Prognosis Prediction from Histopathological Images of Hepatocellular Carcinoma by a Fully Automated Pipeline Based on Machine Learning. Ann Surg Oncol (e-pub ahead of print 8 January 2020; DOI: 10.1245/s10434-019-08190-1
26. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78:1922-65. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466
27. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nature Reviews Clinical Oncology 2017;14:749-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141
28. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol 2019;26:1474-93. DOI: 10.1245/s10434-019-07227-9
29. Ma X, Wei J, Gu D, Zhu Y, Feng B, Liang M, et al. Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced CT. Eur Radiol 2019;29:3595-605. DOI: 10.1007/s00330-018-5985-y
30. Xu X, Zhang H-L, Liu Q-P, Sun S-W, Zhang J, Zhu F-P, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. J Hepat 2019;70:1133-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.023
31. He X, Xu Y, Zhou C, Song R, Liu Y, Zhang H, et al. Prediction of microvascular invasion and pathological differentiation of hepatocellular carcinoma based on a deep learning model. Eur J Radiol 2024;172:111348. DOI: 10.1016/j.ejrad.2024.111348
32. Zhang C, Ma L, Zhang X-L, Lei C, Yuan S-S, Li J-P, et al. Magnetic Resonance Deep Learning Radiomic Model Based on Distinct Metastatic Vascular Patterns for Evaluating Recurrence-Free Survival

in Hepatocellular Carcinoma. J Magn Reson Imaging 2024;60:231-42. DOI: 10.1002/jmri.29064
33. Dong Y, Zhou L, Xia W, Zhao X-Y, Zhang Q, Jian J-M, et al. Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Initial Application of a Radiomic Algorithm Based on Grayscale Ultrasound Images. Front Oncol 2020;10:353. DOI: 10.3389/fonc.2020.00353
34. Zhang Y, Wei Q, Huang Y, Yao Z, Yan C, Zou X, et al. Deep Learning of Liver Contrast-Enhanced Ultrasound to Predict Microvascular Invasion and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol 2022;12:878061. DOI: 10.3389/fonc.2022.878061
35. Ji G-W, Zhu F-P, Xu Q, Wang K, Wu M-Y, Tang W-W, et al. Machine-learning analysis of contrast-enhanced CT radiomics predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: A multi-institutional study. EBioMedicine 2019;50:156-65. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.057
36. Huang C, Hu P, Tian Y, Wang Y, Gao Y, Qi Q, et al. Whole-Liver Based Deep Learning for Preoperatively Predicting Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Stud Health Technol Inform 2024;310:926-30. DOI: 10.3233/SHTI231100
37. Chiu H-C, Ho T-W, Lee K-T, Chen H-Y, Ho W-H. Mortality predicted accuracy for hepatocellular carcinoma patients with hepatic resection using artificial neural network. ScientificWorldJournal 2013;2013:201976. DOI: 10.1155/2013/201976
38. Shi H-Y, Lee K-T, Lee H-H, Ho W-H, Sun D-P, Wang J-J, et al. Comparison of Artificial Neural Network and Logistic Regression Models for Predicting In-Hospital Mortality after Primary Liver Cancer Surgery. PLOS ONE 2012;7:e35781. DOI: 10.1371/journal.pone.0035781
39. Saillard C, Schmauch B, Laifa O, Moarii M, Toldo S, Zaslavskiy M, et al. Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep-learning on histological slides. Hepatology 2020;72(6):2000-13. DOI: 10.1002/hep.31207.
40. Schoenberg MB, Bucher JN, Koch D, Börner N, Hesse S, De Toni EN, et al. A novel machine learning algorithm to predict disease free survival after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Transl Med 2020;8(7):434. DOI: 10.21037/atm.2020.04.16
41. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
42. Morshid A, Elsayes KM, Khalaf AM, Elmohr MM, Yu J, Kaseb AO, et al. A machine learning model to predict hepatocellular carcinoma response to transcatheter arterial chemoembolization. Radiol Artif Intell 2019;1(5):e180021. DOI: 10.1148/ryai.2019180021
43. Peng J, Kang S, Ning Z, Deng H, Shen J, Xu Y, et al. Residual convolutional neural network for predicting response of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma from CT imaging. Eur Radiol 2020;30:413-24. DOI: 10.1007/s00330-019-06318-1
44. Liu D, Liu F, Xie X, Su L, Liu M, Xie X, et al. Accurate prediction of responses to transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma by using artificial intelligence in contrast-enhanced ultrasound. Eur Radiol 2020;30:2365-76. [DOI: 10.1007/s00330-019-06553-6
45. Abajian A, Murali N, Savic LJ, Laage-Gaupp FM, Nezami N, Duncan JS, et al. Predicting Treatment Response to Image-Guided Therapies Using Machine Learning: An Example for Trans-Arterial Treatment of Hepatocellular Carcinoma. J Vis Exp 2018;(140):58382. DOI: 10.3791/58382
46. Mähringer-Kunz A, Wagner F, Hahn F, Weinmann A, Brodehl S, Schotten S, et al. Predicting survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a neural network: A Pilot Study. Liver International 2020;40:694-703. DOI: 10.1111/liv.14380
47. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013;57:2261-73. DOI: 10.1002/hep.26256
48. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. J Hepatol 2015;62:855-62. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.014
49. Kim BK, Shim JH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Risk prediction for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: development of a prediction model. Liver Int 2016;36:92-9. DOI: 10.1111/liv.12865
50. Ziv E, Yarmohammadi H, Boas FE, Petre EN, Brown KT, Solomon SB, et al. Gene Signature Associated with Upregulation of the Wnt/β-Catenin Signaling Pathway Predicts Tumor Response to Transarterial Embolization. J Vasc Interv Radiol 2017;28:349-55.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.11.004
51. Liang J-D, Ping X-O, Tseng Y-J, Huang G-T, Lai F, Yang P-M. Recurrence predictive models for patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation using support vector machines with feature selection methods. Comput Methods Programs Biomed 2014;117:425-34. DOI: 10.1016/j.cmpb.2014.09.001
52. Seven İ, Bayram D, Arslan H, Köş FT, Gümüşlü K, Aktürk Esen S, et al. Predicting hepatocellular carcinoma survival with artificial intelligence. Sci Rep 2025;15:6226. DOI: 10.1038/s41598-025-90884-6

ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático

Hepatocellular carcinoma and liver transplantation

Marina Berenguer

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. IISLaFe. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. CIBER de Enfermedades hepáticas y digestivas (Ciberehd). València

Resumen

El hepatocarcinoma (HCC) representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo y constituye una indicación ampliamente aceptada de trasplante hepático (TH). Este artículo revisa de forma exhaustiva la epidemiología actual del TH por HCC, analizando las tendencias temporales. Se detallan las indicaciones aceptadas y expandidas, incluyendo los principales modelos de selección como los criterios de Milán, UCSF, *Up-to-Seven,* Metroticket 2.0 y NYCA. Asimismo, se describen las estrategias de *"bridging"* y *"downstaging",* incorporando terapias locorregionales e inmunoterapia en el contexto pretrasplante. Se analiza en profundidad la predicción de recurrencia post-TH, presentando una tabla comparativa de los modelos disponibles y discutiendo el papel emergente del ctDNA (ADN tumoral circulante). Finalmente, se propone un protocolo de vigilancia estratificado basado en el riesgo de recurrencia, subrayando la importancia de un enfoque personalizado en el seguimiento postrasplante.

Palabras clave:
Trasplante hepático. Hepatocarcinoma. *Downstaging.* Inmunoterapia. Criterios de Milán. *Metroticket. Retreat score.* Biomarcadores.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide and constitutes a major indication for liver transplantation (LT). This article provides a comprehensive review of the current epidemiology of LT for HCC, analyzing global trends. Accepted and expanded indications for LT are detailed, including key selection models such as Milan, UCSF, Up-to-Seven, Metroticket 2.0, and NYCA criteria. Bridging therapies and downstaging strategies are thoroughly discussed, highlighting the integration of locoregional therapies and immunotherapy in the pre-transplant setting. Post-transplant recurrence prediction models are critically analyzed, with an emphasis on the emerging role of circulating tumor DNA (ctDNA). Finally, a risk-stratified surveillance protocol is proposed, emphasizing the need for a personalized approach in post-transplant follow-up.

Keywords:
Liver transplantation. Hepatocellular carcinoma. Downstaging. Immunotherapy. Milan criteria. Metroticket. RETREAT score. Biomarkers.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo

Berenguer M. Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. Rev Cáncer 2025;39(2):84-93

DOI: 10.20960/revcancer.00112

Correspondencia:
Marina Berenguer. Hospital Universitari i Politécnic La Fe (Torre F-5). Avda. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia
e-mail: Marina.berenguer@uv.es

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Su incidencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas, en paralelo con la evolución de los factores etiológicos de la enfermedad hepática crónica y la cirrosis, principales condiciones predisponentes. Si bien las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) han sido históricamente las causas más relevantes, en la actualidad se observa un cambio hacia etiologías no virales, impulsado por el incremento global de la enfermedad hepática grasa metabólica y el consumo de alcohol. Además, el CHC es más frecuente en varones, con una proporción hombre:mujer que varía entre 2:1 y 4:1 en la mayoría de las regiones y grupos poblacionales. A pesar de que muchos pacientes se diagnostican en fases avanzadas, los programas de cribado en personas con enfermedad hepática crónica o cirrosis permiten la detección precoz del CHC, lo cual mejora significativamente el pronóstico al posibilitar tratamientos con intención curativa, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático (TH) o la ablación. En los últimos años, se ha producido un avance significativo en el tratamiento sistémico del CHC, con la aparición de nuevas terapias dirigidas e inmunoterapias que han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. Estas terapias no solo ofrecen un beneficio directo, sino que también pueden favorecer la transición hacia tratamientos locorregionales (TLR) o incluso curativos en fases posteriores, abriendo nuevas perspectivas para el manejo integral del CHC (1).

A lo largo de las últimas décadas, el pronóstico de pacientes con CHC ha mejorado de forma sustancial. La implementación de programas de vigilancia, el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico por imagen, la ampliación de opciones terapéuticas locorregionales y sistémicas, y la consolidación del TH como opción curativa han transformado el enfoque de esta neoplasia (1-3).

El TH ofrece una ventaja única: no solo trata el tumor hepático, sino que también elimina el hígado cirrótico subyacente, reduciendo el riesgo de recurrencia y de nuevos focos tumorales. No obstante, la escasez de órganos, la necesidad de criterios de selección rigurosos y los desafíos que plantea el uso creciente de inmunoterapia exigen un enfoque multidisciplinar y dinámico (1-8).

EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El CHC representa la indicación de TH en aproximadamente el 20 % al 40 % de los casos. En regiones como Estados Unidos y Europa, se ha observado un aumento progresivo de los TH indicados por CHC en las últimas décadas, pasando de menos del 10 % en los años 90 a cifras cercanas al 30-35 % en la actualidad (2,3). En España, el CHC es la indicación de TH en aproximadamente un tercio de los pacientes (www.ont.es).

La introducción de los antivirales de acción directa contra el VHC ha modificado drásticamente el perfil etiológico de los pacientes trasplantados. Se ha observado un descenso significativo en los casos de CHC secundarios a VHC, mientras que ha aumentado la proporción atribuible a enfermedad hepática grasa de origen metabólico y enfermedad hepática alcohólica (9,10).

Históricamente, el TH se reservaba para pacientes con tumores muy pequeños y número limitado de lesiones (criterios de Milán). Sin embargo, los avances en la comprensión de la biología tumoral y la disponibilidad de técnicas de *downstaging* han permitido considerar para trasplante a pacientes con enfermedad más avanzada pero controlable (7,8).

INDICACIONES ACEPTADAS Y CRITERIOS EXPANDIDOS

Se recomienda el TH como tratamiento curativo en pacientes con CHC en estadios muy inicial (BCLC 0) o inicial (BCLC A), cuando no son candidatos óptimos a resección debido a función hepática comprometida o hipertensión portal significativa (7).

Criterios clásicos de selección

La selección de candidatos para TH o en el contexto de CHC ha estado históricamente basada en los criterios de Milán, definidos en 1996 (11). Estos establecen que los pacientes candidatos deben presentar: a) un único nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm cada uno; b) ausencia de invasión vascular macro y de metástasis extrahepáticas.

La aplicación estricta de estos criterios permitió alcanzar supervivencias postrasplante superiores al 70 % a 5 años y una tasa de recurrencia tumoral inferior al 15 %, marcando un hito en la historia del trasplante de órganos sólidos para indicaciones oncológicas (12).

Con el paso del tiempo, múltiples estudios han puesto de manifiesto que los criterios de Milán, si bien exitosos en términos de supervivencia, son excesivamente restrictivos, excluyendo a pacientes que podrían beneficiarse del trasplante (13,14).

Este fenómeno ha impulsado el desarrollo de criterios expandidos, buscando preservar los excelentes resultados oncológicos al tiempo que se permite la inclusión de un mayor número de pacientes (4-8,15) (Tabla I).

Principales criterios expandidos

Generalmente tienen en consideración no solo el tamaño y número de nódulos (criterios morfológicos) sino también marcadores biológicos como la concentración sérica de alfa-fetoproteína (AFP). Existen varios modelos desarrollados a lo largo de los años, tales como los Criterios de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), los *Up-to-Seven,* Metroticket 2.0, o NYCA, entre otros. Los criterios de UCSF fueron definidos en 2001 y consideran un nódulo ≤ 6,5 cm o hasta tres nódulos, con ninguno mayor de 4,5 cm, y una suma de diámetros ≤ 8 cm (16). La supervivencia reportada a 5 años es del 75 %, comparable a Milán. Los criterios "Up-to-Seven", propuestos por Mazzaferro en 2009, consideran que la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro del nódulo mayor (en centímetros) debe ser igual o inferior a 7 (15). Estos criterios permiten ampliar el acceso al TH a pacientes con tumores algo más avanzados, sin comprometer significativamente los resultados en términos de supervivencia

Tabla I. Modelos predictivos de recurrencia del HCC postrasplante

Modelo	Variables	Criterios	Supervivencia estimada	Comentarios
Milán	N.º de nódulos, tamaño máximo	Hasta 3 nódulos tumorales, cada uno menor de 3 cm	≥ 70 % a 5 años	Restrictivo. No incluye biología tumoral. No dinámico
UCSF	N.º nódulos, tamaño máximo, y suma de diámetros	Un tumor solitario menor de 6,5 cm, o hasta 3 nódulos, donde la lesión mayor mide menos de 4,5 cm o el diámetro tumoral total es inferior a 8,5 cm	≈ 75 % a 5 años	Amplia criterios Milán. No incluye biología tumoral. No dinámico
Up-to-Seven	N.º de nódulos + tamaño máximo	Suma (n.º de nódulos + diámetro del mayor) ≤ 7	65-70 % a 5 años	Flexibiliza selección, centrado en carga tumoral total. No incluye biología tumoral. No dinámico
French AFP	N.º de nódulos + tamaño máximo + AFP	Tamaño: < -3 cm = 0, 3-6 cm = 1, > 6 cm = 4 puntos; N.º de nódulos: 1-3 = 0, > -4 = 2 puntos), AFP ng/ml (< -100 = 0, 101-1000 = 2, > 1000 = 3 puntos). Un valor de corte de 2 permite distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia	≈ 75 % a 5 años	Incluye biología tumoral. No dinámico. Un valor de corte de 2 permite distinguir entre pacientes con alto y bajo riesgo de recurrencia
Metroticket 2.0	N.º de nódulos + tamaño máximo + valores logarítmicos (log_{10}) de AFP	Estratificación del riesgo: carga tumoral < 7 y AFP < 200 ng/mL o carga tumoral < 6 y AFP entre 200-400 ng/mL) o carga tumoral < 5 y AFP entre 400-1000 ng/mL	75-80 % a 5 años	Flexibiliza selección, centrado en carga tumoral total. Incluye biología tumoral. No dinámico
Moral	Ratio Neutrófilo/ linfocito (NLR), tamaño, AFP	NLR > 5 = 6 puntos AFP > 200 ng/mL = 4 puntos Tamaño nódulo > 3 cm = 3 puntos Puntuación entre 0 (sin factores) y 13 (cumple los 3 criterios)	18 % en los de máximo riesgo a 98 % en los de bajo riesgo	Estratificación de riesgo. Incluye biología tumoral. No dinámico

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Modelos predictivos de recurrencia del HCC postrasplante

Modelo	Variables	Criterios	Supervivencia estimada	Comentarios
NYCA	N.º de nódulos y tamaño, dinámica de AFP (AFPr)	Tamaño: 0-3 cm = 0, 3-6 cm = 2, > 6 cm = 4 puntos; N.º de nódulos: 1 = 0, 2-3 = 2, > 3 = 4 puntos, AFPr: AFP siempre < 200 ng/ml = 0, Reducción eficaz (de > 200-1000 ng/mL a < 200 ng/mL = 2 o de > 1000 ng/mL a < 1000 ng/mL con al menos reducción > 50 % = 2 puntos), no respuesta (de > 200-400 ng/mL a > 200 ng/mL = 3; de > 400-1000 ng/mL a > 200 ng/mL = 4; de > 1000 ng/mL a > 1000 ng/mL = 6 puntos) Estratificación en riesgo bajo = 0-2 puntos, riesgo aceptable = 3-6 puntos; riesgo algo = > 6 puntos	57 % en alto riesgo hasta 80 % en bajo riesgo	Estratificación de riesgo. Incluye biología tumoral. Dinámico

y recurrencia postrasplante, siempre y cuando se confirme la ausencia de invasión microvascular. A diferencia de estos criterios, que establecen límites rígidos basados en el número y tamaño de los tumores, otros modelos han incorporado biomarcadores séricos asociados con la agresividad del tumor, fundamentalmente el nivel sérico de AFP. El modelo utilizado en Francia, el AFP French combina morfología tumoral y niveles séricos AFP; fue propuesto por primera vez en 2012 (17) y validado posteriormente (18), mejorando significativamente la predicción de recurrencia tumoral en comparación con los criterios de Milán. Este modelo ha influido en el desarrollo de modelos posteriores y estrategias de asignación que consideran la dinámica de AFP y características tumorales combinadas. En concreto, el Metroticket 2.0 ofrece un enfoque más flexible y personalizado, integrando variables tumorales y biomarcadores séricos (19). El modelo se basa en dos parámetros principales: a) la carga tumoral, definida como la suma del número de nódulos tumorales y el diámetro (en centímetros) del nódulo más grande; y b) el nivel sérico de AFP. Estos parámetros se combinan para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, con el objetivo de estimar la probabilidad de supervivencia a cinco años específica por CHC después del TH. Los pacientes del grupo 1 (carga tumoral < 7 y AFP < 200 ng/mL), grupo 2 (con carga tumoral < 6 y AFP entre 200-400 ng/mL) y grupo 3 (carga tumoral < 5 y AFP entre 400-1000 ng/mL) alcanzaron una supervivencia a 5 años > 70 %. Por el contrario, los pacientes que superan estos criterios (carga tumoral ≥ 7 o AFP > 1000 ng/mL o combinaciones de carga tumoral y AFP que no cumplen con los criterios anteriores) tienen una supervivencia pos-TH a 5 años < 70 % (19). Esta clasificación permite una evaluación más precisa del pronóstico postrasplante, considerando tanto la extensión tumoral como la agresividad biológica del tumor. Además, la incorporación de la respuesta radiológica a terapias neoadyuvantes, evaluada mediante los criterios mRECIST, ha mejorado la precisión del modelo, permitiendo una mejor selección de candidatos al TH (20).

Uno de los modelos más recientes es el NYCA. Incorpora no solo el nivel absoluto de AFP, sino su dinámica temporal (disminución o progresión durante el seguimiento), permitiendo refinar aún más la selección de pacientes y prever el comportamiento tumoral (21,22).

En definitiva, la tendencia global apunta hacia una selección basada en la biología tumoral más que en parámetros estrictamente morfológicos. Esto incluye evaluar la respuesta radiológica a TLR y considerar los niveles de marcadores tumorales como la AFP. De esta manera, se busca maximizar la utilización racional del recurso escaso que representan los injertos hepáticos, manteniendo al mismo tiempo altos estándares de supervivencia postrasplante (4-8).

CONCEPTO DE *BRIDGING* Y *DOWNSTAGING* EN EL MANEJO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

En el contexto del TH para CHC, se emplean dos estrategias terapéuticas fundamentales (6): a) la terapia de *bridging* se refiere al uso de TLR en pacientes con CHC que cumplen con los criterios de TH (por ejemplo, los criterios de Milán) con el objetivo de controlar el crecimiento tumoral y prevenir la progresión de la enfermedad mientras esperan un órgano disponible para el trasplante.

Estas intervenciones buscan reducir el riesgo de exclusión de la lista de espera debido a la progresión tumoral y mejorar los resultados postrasplante; su eficacia se ha demostrado sobre todo en centros con tiempos prolongados en lista de espera, generalmente por encima de los 6 meses; b) el *downstaging* o terapia de reducción tumoral, implica el uso de terapias (tanto TLR como sistémicas) para reducir la carga tumoral en pacientes con CHC que inicialmente no cumplen con los criterios de TH, con el objetivo de llevarlos dentro de los límites aceptables para el trasplante. Una vez que se logra una respuesta tumoral adecuada, estos pacientes pueden ser reconsiderados para el TH (4-8). En un ensayo clínico aleatorizado fase IIb/III, los pacientes con CHC fuera de los criterios de Milán fueron sometidos a tratamientos de reducción tumoral. Aquellos que lograron una respuesta tumoral efectiva (a criterios de Milán) y sostenida (≥ 6 meses) fueron aleatorizados a recibir TH o continuar con TLR. Este periodo de observación de 6 meses tenía como objetivo confirmar la estabilidad tumoral y asegurar que la respuesta al tratamiento no fuera simplemente transitoria, minimizando así el riesgo de recurrencia postrasplante. El grupo que recibió TH mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos tumorales y en la supervivencia global en comparación con el grupo que continuó con TLR (77,5 % frente a 31,2 % a 5 años). La tasa de recurrencia tumoral fue menor en el grupo trasplantado (23).

Diversos estudios han identificado factores que predicen el éxito de la estrategia de *downstaging*. Estas incluyen: a) el volumen tumoral total (TTV); establecido como un predictor independiente del éxito en el *downstaging*. Un estudio retrospectivo (24) indicó que los pacientes con un TTV inferior a 200 cm^3 presentaban una tasa de éxito del 76 %, en contraste con un 4,5 % en aquellos con TTV superior a 200 cm^3. Este hallazgo sugiere que una menor carga tumoral inicial favorece una respuesta positiva a las TLR; b) la ausencia de invasión macrovascular; c) niveles de AFP < 1000 ng/mL antes del tratamiento. Se ha observado que niveles de AFP superiores a 1000 ng/mL están relacionados con mayor riesgo de invasión vascular y peores resultados postrasplante hepático, incluso en pacientes con CHC dentro de Milán (25). Por el contrario, una reducción de AFP a < 500 ng/mL antes del trasplante se asocia con una mejora significativa en la supervivencia postrasplante y una menor tasa de recurrencia del CHC (26); d) el cumplimiento de los criterios de UCSF y los criterios "Up-to-Seven" antes de la TLR; o e) la función hepática preservada (27) {Child Pugh A, albúmina > 3,5 g/dl, bilirrubina ≤ 3 mg/dL, ALBI *score* = ($\log_{10}$ bilirrubina total [µmol/L] × 0,66) + (albúmina [g/L] × -0,085) ≤ -2,60 o grado 1)}. Puntuaciones superiores a estos puntos de corte se asocian con un mayor riesgo de descompensación hepática tras las TLR (28-31).

En resumen, una combinación de factores tumorales (como un menor volumen tumoral y niveles bajos de AFP), criterios de selección adecuados (UCSF y "Up-to-Seven"), características clínicas y funcionales hepáticas favorables y una respuesta positiva a las TLR son determinantes clave para predecir el éxito del *downstaging* en pacientes con CHC candidatos a TH. El éxito del *downstaging* debe confirmarse con respuesta completa o respuesta parcial significativa (estabilidad tumoral, sin progresión vascular ni aparición de lesiones nuevas lesiones) mantenida durante al menos 3-6 meses (7,8).

Las TLR comúnmente empleadas incluyen la ablación por radiofrecuencia (RFA) o microondas (MWA), la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización con itrio-90 (TARE), o la terapia de radiación estereotáxica. La elección de la modalidad depende de factores como el tamaño tumoral, localización, número de lesiones, función hepática residual, y experiencia del centro (6,32,34) (Tabla II).

Tabla II. Estrategias de terapia de puente *(bridging)* y *downstaging* en HCC candidatos a trasplante hepático

Estrategia	Indicación principal	Tasa de respuesta	Comentarios
TACE (quimioembolización transarterial)	Control de enfermedad mientras espera	50-70 % de respuesta parcial o completa	Técnica más utilizada; riesgo de progresión si no control efectivo
TARE (radioembolización con itrio-90)	Tumores grandes, invasión portal	60-80 % de control local	Menor toxicidad sistémica comparada con TACE
RFA (ablación por radiofrecuencia)	Tumores pequeños (< 3 cm)	> 80 % de necrosis completa	Ideal como terapia puente en tumores únicos accesibles
SBRT (radioterapia corporal estereotáctica)	Contraindicación a TACE o ablación	70-90 % de control local	Opcional en centros de alto volumen y experiencia
Downstaging multimodal	Tumores fuera de criterios Milán	40-60 % de éxito de *downstaging*	Se requiere estabilidad ≥ 3 meses antes del trasplante

La respuesta completa, definida como desaparición de toda captación arterial en imágenes dinámicas, se correlaciona con tasas bajas de recurrencia postrasplante. La necrosis completa en el explante es el principal predictor de excelente pronóstico (33).

Inmunoterapia en el contexto de *bridging* y *downstaging*

El empleo de inmunoterapia en el pretrasplante se ha evaluado recientemente con resultados prometedores (35,36). El principal desafío radica en el riesgo potencial de rechazo del injerto si el intervalo entre la última dosis de inmunoterapia y el trasplante es insuficiente. Por ello, se desaconseja el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD-1, anti-CTLA-4) inmediatamente antes del trasplante debido al alto riesgo de rechazo del injerto-fatal. Estudios sistemáticos recientes recomiendan un *washout* de al menos 3-6 meses antes del trasplante, aunque aún persisten debates en este ámbito (37). Además, actualmente no existe consenso sobre la mejor manera de evaluar la respuesta a inmunoterapia en el CHC, ya que se observan discrepancias importantes entre la imagen radiológica y la necrosis tumoral real.

El régimen inmunosupresor estándar tras el TH incluye inhibidores de calcineurina como tacrólimus (38). En pacientes con CHC, se recomienda la minimización de estos inhibidores de calcineurina (5,38). Los inhibidores de mTOR (como everólimus o sirólimus) se han propuesto como agentes que podrían reducir la recurrencia tumoral (5,38,39), aunque el único ensayo aleatorizado prospectivo SiLVER no demostró una ventaja clara en términos de supervivencia (40). La inmunosupresión debe ser cuidadosamente balanceada para minimizar tanto el riesgo de rechazo como el de recurrencia tumoral, aspecto que cobra aún más relevancia con la irrupción de la inmunoterapia en pacientes considerados para el TH.

ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

En la actualidad, la priorización de pacientes en lista de espera para TH continúa representando un desafío significativo, especialmente en el contexto del CHC. Tradicionalmente, el sistema MELD *(Model for End-Stage Liver Disease)* ha sido utilizado para asignar órganos basándose en la gravedad de la insuficiencia hepática; sin embargo, su capacidad para reflejar el riesgo de progresión tumoral en pacientes con CHC es limitada. Para compensarlo, estos pacientes han recibido "puntos de excepción" que incrementan artificialmente su prioridad, generando controversias respecto a la equidad del sistema (41). En respuesta a estas críticas, recientemente se han desarrollado modelos más específicos para esta población, como el *Model of Urgency for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma* (MULTHC), propuesto por Norman y cols., que integra variables de agresividad tumoral (número y tamaño de las lesiones), respuesta a las TLR y el nivel de AFP y su dinámica temporal para definir de forma más precisa la urgencia real de trasplante en pacientes con CHC (42). Paralelamente, se han introducido conceptos como los *"tumor burden scores"*, que buscan priorizar en función del beneficio de supervivencia esperado tras el trasplante, basándose en la carga tumoral en el momento de la inclusión en lista (43). Estas estrategias están enfocadas a equilibrar de manera más justa la asignación de órganos, limitando los trasplantes en casos con pronóstico oncológico desfavorable y optimizando los resultados en el conjunto de la población candidata a TH.

VIGILANCIA DE LA RECURRENCIA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

La detección precoz de la recurrencia tumoral es esencial, dado que la posibilidad de aplicar terapias potencialmente efectivas depende en gran medida del estadio en el momento de la recaída. Además, predecir el riesgo de recurrencia tumoral permite optimizar el seguimiento y ajustar la inmunosupresión en función del riesgo oncológico (4-8).

La práctica clínica actual recomienda utilizar tanto pruebas de imagen como biomarcadores en el seguimiento postrasplante. No existe un protocolo único, pero la mayoría de las guías internacionales coinciden en la vigilancia intensiva durante los 2 primeros años, cuando el riesgo de recurrencia es máximo. En general se ha recomendado, una tomografía computarizada (TC) de tórax-abdomen cada 6 meses durante los dos primeros años tras el trasplante, posteriormente anual hasta el 5.º año, y la dosificación seriada de AFP en sangre cada 3-6 meses. En caso de elevación de AFP o hallazgos sospechosos, se recomienda ampliar con resonancia magnética o PET-TC (4-8).

Recientemente se han ido incorporando modelos de estratificación del riesgo para la vigilancia, con el objetivo de personalizarla en función del riesgo de recurrencia individual, utilizando modelos predictivos (Tabla III). Entre estos modelos destacan: a) el *RETREAT Score* (44). Está basado en tres variables (presencia de invasión microvascular en el explante hepático, tamaño y número del tumor residual en la anatomía patológica, y niveles pretrasplante de AFP).

Tabla III. Propuestas de protocolo de vigilancia basado en riesgo

A. Estratificación del riesgo tras el trasplante basado en el Modelo MORAL		
Modelo	**Modalidad de seguimiento**	**Frecuencia sugerida**
MORAL **Pre-** – NLR ≥ 5: 1 punto – AFP > 200 ng/mL: 2 puntos – Tumor > 3 cm: 1 punto **Pos-** – Invasión microvascular: 2 puntos – Grado de diferenciación pobre: 2 puntos – ≥ 4 nódulos: 1 punto – Tumor > 3 cm: 1 punto		
COMBO – Bajo riesgo: 0-2 puntos – Riesgo intermedio: 3-5 puntos – Alto riesgo: ≥ 6 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 6 meses durante 3 años, luego anual
B. Estratificación del riesgo tras el trasplante basado en el Modelo RETREAT		
Modelo	**Modalidad de seguimiento**	**Frecuencia sugerida**
MORAL **AFP en el momento del trasplante:** – 0 puntos si ≤ 20 ng/mL – 1 punto si 21-99 ng/mL – 2 puntos si 100-999 ng/mL – 3 puntos si ≥ 1000 ng/mL **Microinvasión vascular (en explante):** – 2 puntos si presente **Sumatoria de diámetros de los nódulos viables (en cm) en el explante:** – 0 puntos si 0 cm – 1 punto si 1-4,9 cm – 2 puntos si 5-9,9 cm – 3 puntos si ≥ 10 cm **Puntuación total:** De 0 a ≥ 7 puntos		
– Bajo riesgo: 0-1 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 6 meses durante 3 años, luego anual hasta el 5.º año
– Riesgo intermedio: 2-3 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática	Cada 4 meses durante 2 años, luego cada 6 meses hasta el 5.º año
– Alto riesgo: ≥ 4 puntos	TC o RM abdominal + tórax + AFP plasmática PET-TC si está disponible	Cada 3 meses durante 2 años, luego cada 4-6 meses hasta el 5.º año

Permite estratificar a los pacientes en bajo, moderado o alto riesgo de recurrencia, adaptando la frecuencia e intensidad del seguimiento; un RETREAT *score* ≥ 4 se asocia a una tasa de recurrencia superior al 50 % a tres años, justificando estrategias intensificadas de seguimiento; b) el *MORAL Score* (45). Es un modelo más reciente que diferencia dos modelos independientes, el pre-MORAL Score, basado exclusivamente en datos disponibles antes

del trasplante (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* [NLR] ≥ 5, AFP > 200 ng/mL, diámetro del tumor mayor > 3 cm) y el *pos-MORAL Score,* basado en características del tumor observadas en el explante (número de nódulos viables, tamaño del tumor mayor, invasión microvascular, y diferenciación histológica). La combinación de ambos modelos (Combo-MORAL) incrementa aún más la precisión predictiva, de tal forma que pacientes con puntuaciones altas en ambos modelos presentaban una probabilidad de recurrencia de HCC a 5 años superior al 50 %. El MORAL score es otra herramienta robusta para estratificar a los pacientes en función de su riesgo de recurrencia tras TH que puede utilizarse para individualizar el seguimiento postrasplante, intensificando los controles en pacientes de alto riesgo y potencialmente explorando intervenciones adyuvantes en estos casos.

Los niveles de AFP en ascenso tras el trasplante deben motivar controles de imagen antes de lo programado.

La detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) postrasplante es un campo en rápida evolución (46,47). Estudios preliminares sugieren que podría detectar recurrencias hasta 6-12 meses antes que las técnicas de imagen convencionales. En concreto en un estudio con 74 pacientes, donde se monitorizaron los valores de ADN tumoral circulante (ctDNA) antes y después del TH, la tasa de recurrencia fue del 31,7 % en los pacientes con ctDNA detectable tras el trasplante, frente a solo 11,5 % en los pacientes con ctDNA indetectable (48). Es importante destacar que la realización de biopsias líquidas seriadas durante el seguimiento tras el TH puede dar lugar a una situación compleja y potencialmente angustiosa: la detección de una recurrencia del CHC mediante ADN tumoral circulante, sin que esta pueda ser localizada ni visualizada mediante técnicas de imagen convencional. La frecuencia con la que se producirán estos casos, así como la estrategia óptima a seguir (ya sea mediante vigilancia activa o iniciando tratamiento sistémico empírico sin evidencia radiológica), continúa siendo incierta, y ambas opciones implican desafíos significativos tanto para los pacientes como para los profesionales clínicos (47).

Eventualmente, la recurrencia del CHC tras el TH ocurre en el 10-20 % de los casos, en función de la expansión de los criterios. El patrón más frecuente es la diseminación pulmonar, seguido de recurrencia intrahepática o diseminación ósea. El pronóstico tras la recurrencia es pobre, con supervivencias medianas de 8 a 16 meses, siendo más favorable en los casos detectados precozmente en los que existe una opción quirúrgica (49,50).

CONCLUSIÓN

El TH representa una de las estrategias terapéuticas más eficaces y potencialmente curativas para pacientes con CHC en estadios precoces, al abordar simultáneamente el tratamiento del tumor y la enfermedad hepática subyacente. La estricta selección de candidatos, tradicionalmente basada en los criterios de Milán y sus posteriores expansiones, ha demostrado ser fundamental para maximizar los resultados postoperatorios y minimizar la recurrencia tumoral (Fig. 1). En concreto, el concepto de *downstaging* ha ampliado las fronteras del trasplante al permitir que pacientes inicialmente fuera de criterios accedan a esta opción terapéutica tras una adecuada respuesta a terapias locorregionales como la quimioembolización transarterial (TACE), la radiofrecuencia o la radioterapia.

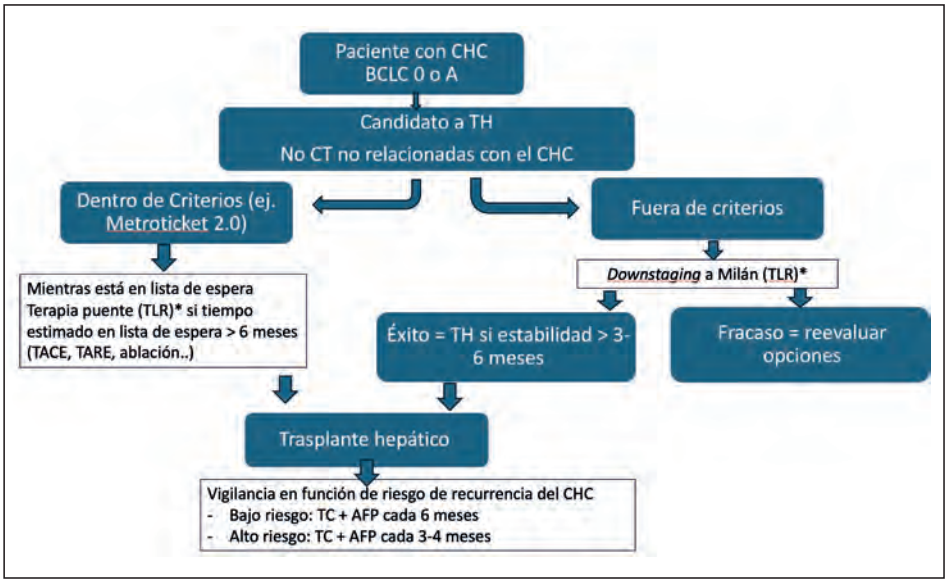


Fig. 1. *Algoritmo terapéutico en paciente candidato a trasplante hepático por CHC. AF: alfa-fetoproteína; CHC: carcinoma hepatocelular; CT: contraindicación; TC: tomografía computarizada; TH: trasplante hepático; TLR: terapias locorregionales. *Si inmunoterapia, interrumpir tratamiento al menos 3 meses antes del trasplante.*

En este contexto, la combinación de estas estrategias con inmunoterapia emerge como un campo de gran potencial, aún en fase de investigación activa. Diversos ensayos están explorando si el uso de agentes inmunomoduladores puede potenciar el efecto del *downstaging* y reducir la carga tumoral hasta niveles compatibles con el trasplante, sin comprometer la seguridad ni aumentar el riesgo de rechazo. Esta aproximación podría redefinir las indicaciones del TH en el CHC, permitiendo su aplicación a una población más amplia y heterogénea.

Además, la incorporación de biomarcadores como el ADN tumoral circulante (ctDNA) emerge como una herramienta prometedora para la estratificación del riesgo y la monitorización posterior al trasplante. Los estudios recientes evidencian que la presencia de ctDNA detectable tras el TH se asocia a una mayor tasa de recurrencia del CHC, lo que podría permitir una identificación más temprana de pacientes en riesgo, incluso antes de que se detecten recurrencias mediante imagen. No obstante, esta aproximación plantea dilemas clínicos relevantes, como el manejo de recurrencias moleculares no visibles radiológicamente, para los cuales no existe aún un consenso claro.

En definitiva, el TH en este nuevo escenario, deja de ser un recurso limitado a criterios morfométricos estrictos para convertirse en el eje de una estrategia terapéutica dinámica, adaptable a la respuesta individual del paciente y al perfil biológico del tumor. La integración de la medicina de precisión y la vigilancia molecular postrasplante plantea nuevos retos y oportunidades que requerirán validación en estudios prospectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391(10127):1301-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
2. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2019;156(2):477-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065
3. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. JAMA Surg 2023;158(4):410-20. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.7989
4. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation 2020;104(6):1136-42. DOI: 10.1097/TP.0000000000003174
5. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation 2020;104(6):1143-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000003196
6. Claasen MPAW, Sneiders D, Rakké YS, Adam R, Bhoori S, Cillo U, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Report on Downstaging, Bridging and immunotherapy in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Transpl Int 2023;36:11648. DOI: 10.3389/ti.2023.11648
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):315-74.
8. Kodali S, Kulik L, D'Allessio A, De Martin E, Hakeem AR, Lewinska M, et al. The 2024 ILTS-ILCA consensus recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. Liver Transpl 2025;31(6):815-31. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000589
9. Berenguer M, Agarwal K, Burra P, Manns M, Samuel D. The road map toward an hepatitis C virus-free transplant population. Am J Transplant 2018;18(10):2409-16. DOI: 10.1111/ajt.14976
10. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. J Hepatol 2018;69(4):966-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.011
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334(11):693-9. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104
12. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011;365(12):1118-27. DOI: 10.1056/NEJMra1001683
13. Ince V, Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Historical evolution of transplantation criteria. World J Clin Cases. 2022;10(29):10413-27. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i29.10413
14. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2008;14:1107-15. DOI: 10.1002/lt.21484
15. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al.; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009;10(1):35-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5
16. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33(6):1394-403. DOI: 10.1053/jhep.2001.24563
17. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Hepatology 2012;56(6):1988-96.
18. Duvoux C, Decaens T, Pessione F, et al. Prospective validation of the AFP model in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A French multicenter experience. Hepatology 2016;63(3):915-22.
19. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2018;154(1):128-39. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.025
20. Cucchetti A, Serenari M, Sposito C, Di Sandro S, Mosconi C, Vicentin I, et al. Including mRECIST in the Metroticket 2.0 criteria improves prediction of hepatocellular carcinoma-related death after liver transplant. J Hepatol 2020;73(2):342-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.018
21. Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M, Florman S, Schwartz M, Michelassi F, et al. Is it Time to Abandon the Milan Criteria? Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. Ann Surg 2018;268(4):690-9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002964
22. Halazun KJ, Rosenblatt RE, Mehta N, Lai Q, Doyle MB, Tabrizian P, et al. Dynamic α-Fetoprotein Response and Outcomes After Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma. JAMA Surg 2021;156(6):559-67. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0954
23. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol 2020;21(7):947-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2

24. Murali AR, Romero-Marrero C, Miller C, Aucejo F, Levitin A, Gill A, et al. Predictors of Successful Downstaging of Hepatocellular Carcinoma Outside Milan Criteria. Transplantation 2016;100(11):2391-7. DOI: 10.1097/TP.0000000000001402
25. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. Liver Transpl 2014;20(8):945-51. DOI: 10.1002/lt.23904
26. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. Hepatology 2019;69(3):1193-205. DOI: 10.1002/hep.30413
27. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minteer WB, et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(6):955-64. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.037
28. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of locoregional therapy modality and type of response on outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20(8):1849-58.e3.
29. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Development of a novel predictive model for successful downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Liver Transpl 2021;27(12):1747-59. DOI: 10.1002/lt.26257
30. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. J Clin Oncol 2015;33(6):550-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151
31. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, et al. EZ-ALBI score: A simple model to estimate the ALBI grade in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(3):700-7. DOI: 10.1111/jgh.15251
32. Crocetti L, Bozzi E, Scalise P, Bargellini I, Lorenzoni G, Ghinolfi D, et al. Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation. Cancers (Basel) 2021;13(21):5558. DOI: 10.3390/cancers13215558
33. Mosenthal M, Adams W, Cotler S, Ding X, Borge M, Malamis A, et al. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma prior to Liver Transplant: Comparative Pathologic Necrosis, Radiologic Response, and Recurrence. J Vasc Interv Radiol 2024;35(4):506-14. DOI: 10.1016/j.jvir.2023.12.009
34. Di Martino M, Ferraro D, Pisaniello D, Arenga G, Falaschi F, Terrone A, et al. Bridging therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis on intention-to-treat outcomes. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023;30(4):429-38. DOI: 10.1002/jhbp.1248
35. Magyar CTJ, O'Kane GM, Aceituno L, Li Z, Vogel A, Bruix J, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Expanding Cornerstone of Care in the Era of Immunotherapy. J Clin Oncol 2025;43(5):589-604. DOI: 10.1200/JCO.24.00857
36. Tabrizian P, Abdelrahim M, Schwartz M. Immunotherapy and transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2024;80(5):822-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.011
37. Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, Wang T, Guo Z, Tabrizian P, Ward SC, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. J Hepatol 2025;82(1):107-19. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.042
38. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2020;46-47:101681. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101681
39. Todeschini L, Cristin L, Martinino A, Mattia A, Agnes S, Giovinazzo F. The Role of mTOR Inhibitors after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Curr Oncol 2023;30(6):5574-92. DOI: 10.3390/curroncol30060421
40. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation 2016;100(1):116-25. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965
41. Tejedor M, Selzner N, Berenguer M. Are MELD and MELDNa Still Reliable Tools to Predict Mortality on the Liver Transplant Waiting List? Transplantation 2022;106(11):2122-36. DOI: 10.1097/TP.0000000000004163
42. Norman JS, Mehta N, Kim WR, Liang JW, Biggins SW, Asrai SK, et al. Model of Urgency for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma: A Practical Model to Prioritize Patients With Hepatocellular Carcinoma on the Liver Transplant Waitlist. Gastroenterology 2025;168(4):784-94. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.015
43. Liu H, Zhang W, Di M, Lee H, Shi L, Wang X, et al. Survival benefit associated with liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on tumor burden scores at listing. Hepatol Commun 2025;9(1):e0619. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000619
44. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. JAMA Oncol 2017;3(4):493-500. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5116
45. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. Ann Surg 2017;266(6):1144-50. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001966
46. Reddy T, Esmail A, Chang JC, Ghobrial RM, Abdelrahim M. Utility of Cell-Free DNA Detection in Transplant Oncology. Cancers 2022;14;743. DOI: 10.3390/cancers14030743
47. Berenguer M, de Martin E, Hessheimer AJ, Levitsky J, Maluf DG, Mas VR, et al. European Society for Organ Transplantation Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation. Transpl Int 2023;36:11358. DOI: 10.3389/ti.2023.11358
48. Huang A, Guo D, Zhang X, Sun Y, Zhang X, Fu X, et al. Publication Only Application of Circulating Tumor DNA for Prediction and Surveillance of Tumor Recurrence after Liver Transplantation: A Pilot Study. J Clin Oncol 2022;40:e16149. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16149
49. de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. World J. Gastroenterol 2015;21:11185-98. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11185
50. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC after Liver Transplantation: Increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. Transplantation 2020;104:2105-12. DOI: 10.1097/TP.0000000000003117

ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Inmunoterapia en carcinoma hepatocelular

Immunotherapy in hepatocellular carcinoma

Andrés J. Muñoz Martín, Javier Soto Alsar, Marc Ariant Cañete, Carmen Cobos Lama, Laura Ortega Morán

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Inmunoterapia. Quimioembolización transarterial. Clasificación BCLC. Inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Inhibidores tirosina-cinasa.

Resumen

El tratamiento con inmunoterapia ha cambiado de forma radical el panorama de la terapia sistémica del carcinoma hepatocelular (CHC) en la última década. Las combinaciones de inmunoterapia con antiangiogénicos y los dobletes de inmunoterapia son actualmente el tratamiento de elección del CHC avanzado no candidato a terapia locorregional o cirugía. Recientemente se han comunicado resultados favorables en supervivencia libre de progresión (SLP) con la combinación de quimioembolización transarterial (TACE) y terapia sistémica basada en inmunoterapia y antiangiogénicos en el estadio intermedio de la clasificación BCLC *(Barcelona Clinic Liver Cancer).* En el contexto de adyuvancia, los primeros resultados con inmunoterapia no han mejorado la supervivencia global (SG) ni libre de recurrencia (SLR) a largo plazo. Diversos ensayos clínicos aleatorizados de fase III en estadio intermedio y contexto adyuvante están en marcha y podrán definir el verdadero papel de la inmunoterapia en estadios más favorables.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Immunotherapy. Transarterial chemoembolization. BCLC classification. Immune checkpoint inhibitors. Tyrosine kinase inhibitor.

Abstract

Over the past decade, immunotherapy has dramatically changed the landscape of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Combinations of immunotherapy with anti-angiogenics and immunotherapy doublets are currently the treatment of choice for advanced HCC that is not a candidate for locoregional therapy or surgery. Recently, favourable results in progression-free survival have been reported with the combination of transarterial chemoembolization (TACE) and systemic therapy based on immunotherapy and antiangiogenic agents in intermediate stage of BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) classification. In the adjuvant setting, early results with immunotherapy have not improved overall survival or long-term recurrence-free survival. Several randomised phase 3 clinical trials in intermediate stage and adjuvant setting are underway and will define the true role of immunotherapy in more favourable stages.

Conflicto de intereses (en los últimos 5 años): Andrés J. Muñoz Martín: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: GSK, Pfizer, BMS-Celgene, Sanofi, Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Servier, Roche, Taiho, Leo Pharma, Regeneron, Rovi, Menarini y StadaY Medscape. Ayudas a la investigación: Leo Pharma, Sanofi, BMS-Celgene. Javier Soto: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: Takeda, Servier, Leo Pharma, MSD, Merck, Pfizer, Adventia, Recordati y AstraZeneca. Ayudas a la investigación: Pierre Fabre y Amgen. Marc Ariant Cañete: sin conflictos de intereses. Carmen Cobos Lama: sin conflictos de intereses. Laura Ortega: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: AstraZeneca, Leo Pharma, Rovi, Menarini y Servier.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Muñoz Martín AJ, Soto Alsar J, Ariant Cañete M, Cobos Lama C, Ortega Morán L. Inmunoterapia en carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(2):94-105

DOI: 10.20960/revcancer.00110

Correspondencia:
Andrés J. Muñoz Martín. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

Durante más de una década los inhibidores tirosina-cinasa (TKI) se consideraron el tratamiento de elección del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. En 2019, los primeros resultados de la combinación de atezolizumab más bevacizumab demostraron un incremento significativo de la supervivencia global (SG), de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la tasa de respuesta (RR), con un mejor perfil de toxicidad y una mejora en la calidad de vida respecto al tratamiento con sorafenib. Desde entonces, diversas combinaciones de inmunoterapia han demostrado resultados favorables en supervivencia y RR, describiendo por primera vez supervivencia a largo plazo (5 años), nunca antes observada en estadios avanzados de esta enfermedad. De forma paralela, la monoterapia con inhibidores del punto de control (IPC) se ha consolidado como una alternativa a los TKI en pacientes con CHC no candidatos a recibir combinaciones de inmunoterapia. Recientemente, en el estadio intermedio de la clasificación de Barcelona, se han comunicado resultados favorables en SLP en pacientes no candidatos a terapia curativa con la combinación de quimioembolización transarterial (TACE) más durvalumab-bevacizumab o pembrolizumab-lenvatinib. Por ahora, no se dispone de resultados maduros en SG con estas combinaciones. A continuación, se revisan los principales ensayos clínicos que han cambiado el tratamiento del CHC en todos los estadios, así como los ensayos clínicos publicados con inmunoterapia con resultados negativos. Hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador efectivo que permita definir los pacientes candidatos a recibir tratamiento con inmunoterapia ni la selección del esquema de combinación.

ENFERMEDAD AVANZADA DE PRIMERA LÍNEA

Estudios de combinación positivos para supervivencia global

IMBRAVE-150 (atezolizumab más bevacizumab)

El estudio IMBRAVE-150 (1) es el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III que demuestra la superioridad en SG de la combinación de inmunoterapia en CHC avanzado frente a TKI. Este estudio se desarrolló con base en los resultados de un ensayo clínico de fase Ib (NCT02715531) de atezolizumab (anti-PD-L1) más bevacizumab (anti-VEGF) en pacientes con CHC avanzado, que demostró un perfil de seguridad tolerable y una prometedora actividad antitumoral, con una RR del 36 % y una mediana de SLP de 7,3 meses (2). El estudio IMBRAVE-150 asignó aleatoriamente (2:1) a 501 pacientes con CHC irresecable que no habían recibido tratamiento sistémico previo a recibir atezolizumab 1200 mg más bevacizumab 15 mg/kg de peso cada 3 semanas frente a sorafenib 400 mg cada 12 horas. Se diseñó con un objetivo coprimario, SG y PFS (por valoración independiente al investigador), y los criterios de estratificación fueron la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), invasión macrovascular o diseminación extrahepática de la enfermedad (presencia frente a ausencia), nivel basal de alfa-fetoproteína (AFP < 400 frente a ≥ 400 ng por mililitro) y estado funcional ECOG (0 frente a 1). La duración del tratamiento fue hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes requerían una evaluación endoscópica en los 6 meses previos debido al mayor riesgo de hemorragia asociado al bevacizumab. El ensayo incluyó a pacientes que presentaban invasión macrovascular del tronco principal de la vena porta o de la rama de la vena porta contralateral al lóbulo principalmente afectado (Vp4). El ensayo se realizó en una población de pacientes que tenían una función hepática preservada (Child-Pugh A). El ensayo excluyó a los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio o un ictus en los 3 meses anteriores, que recibían anticoagulación terapéutica o que estaban coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB). El 26 % de los pacientes presentaba varices al inicio del estudio, de las que se trataron el 45,0 %. Las principales características de los pacientes se recogen en la tabla I. Con una mediana de seguimiento de 15,6 meses, la mediana de SG fue de 19,2 meses con la combinación frente a 13,4 meses con sorafenib (HR 0,66) (Tabla II). La mediana de SLP también fue favorable para atezolizumab-bevacizumab: 6,9 frente a 4,3 meses (HR 0,65, $p < 0,001$). El tratamiento con inmunoterapia alcanzó una RR objetiva mediante criterios RECIST1.1 del 30 % frente a 11 % con sorafenib, con una tasa de respuesta completa (RC) del 8 % frente a < 1 % con el TKI. Mediante RECIST modificado, la RR alcanzó el 35 % con atezoilzumab-bevacizumab frente al 14 % con sorafenib, y las RC fueron 14 % y 3 %, respectivamente. Debe señalarse la elevada RR observada con sorafenib. En el análisis de subgrupos, los pacientes con CHC asociado a etiología no viral no parecían beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia (HR 0,91; IC 95 %, 0,52-1,60). Recientemente, un metaanálisis (3) de 8 ECA de fase 3 no ha podido confirmar la ausencia de beneficio de la inmunoterapia en los pacientes con etiología no viral (HR 0,87; IC 95 %, 0,78-0,98). Por el momento, la etiología no debe considerarse un criterio de selección de pacientes para recibir inmunoterapia.

Los eventos adversos (EA) de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron consistentes con los efectos secundarios conocidos de cada fármaco y fueron comparables entre los brazos. Los eventos adversos inmunomediados (IMAE) que requirieron esteroides fueron del 12,2 % y los EA hemorrágicos de todos los grados y grado 3-4 fueron del 25 y 6,4 %, respectivamente.

Tabla I. Ensayos clínicos de fase III de combinación de inmunoterapia en estadio avanzado: diseño y características clínicas de los pacientes

	IMBRAVE-150 (1) Atezolizumab-bevacizumab	HYMALAYA (5) Durvalumab-tremelimumab	CheckMate 9DW (7) Nivolumab-ipilimumab	CARES-310 (8) Camrelizumab-rivoceranib	COSMIC-312 (10) Cabozantinib-atezolizumab	LEAP-002 (11) Pembrolizmab-lenvatinib
Rama control	Sorafenib	Sorafenib	Lenvatinib 85 % Sorafenib 15 %	Sorafenib	Sorafenib	Lenvatinib
N.º de pacientes, n.º	501	782	668	543	649	794
Edad, mediana años, n.º	64 / 66	65 / 64	65 / 66	58 / 56	64 / 64	66 / 66
Sexo masculino, n.º (%)	414 (82,6)	664 (84,9)	548 (82,0)	457 (84,2)	546 (84,1)	644 (81,1)
Región geográfica o raza, n.º (%)	Asia, excluyendo Japón 201 (40,1) Resto del mundo 300 (59,9)	Asia, excluyendo Japón 312 (39,9) Resto del mundo 470 (60,1)	Asia 280 (41,9) Norte América y Europa 289 (43,3) Resto del Mundo 99 (14,8)	Raza asiática 450 (82,9) Blanca 90 (16,6) Otras 3 (0,5)	Asia, excluyendo Japón 183 (28,2) Otras regiones 466 (71,8)	Asia, excluyendo Japón 244 (30,7) Japón y Occidente 550 (69,3)
Características clínicas, n.º (%)						
ECOG 0/1	312 (62,3) / 189 (37,7)	485 (62,0) / 295 (37,7)	477 (71,4) / 191 (28,6)	236 (43,5) / 307 (56,5)	421 (64,9) / 227 (35,0)	538 (67,8) / 253 (31,9)
Estadio BCLC B/C	78 (15,6) / 409 (81,6)	143 (18,3) / 639 (81,7)	177 (≤ B, 26,5) / 488 (73,5)	236 (43,5) / 307 (56,5)	212 (32,7) / 437 (67,3)	180 (22,7) / 612 (77,1)
Etiología VHB/VHC	245 (48,9) / 108 (21,6)	241 (30,8) / 214 (27,4)	229 (34,3) / 186 (27,8)	405 (74,6) / 51 (9,4)	191 (29,4) / 203 (31,3)	385 (48,9) / 181 (22,8)
Etiología no viral	153 (20,6)	327 (41,8)	243 (36,4)	87 (16,0)	255 (39,3)	ND, alcohol 251 (31,6)
Invasión macrovascular	200 (39,9)	203 (26,0)	169 (25,3)	92 (16,9)	197 (30,4)	133 (16,8)
Diseminación extrahepática	305 (60,9)	412 (52,7)	360 (53,9)	355 (65,4)	354 (54,5)	492 (62,0)
Ambas	378 (75,4)	ND	438 (65,6)	400 (73,7)	446 (68,7)	530 (66,8)
Vp4	Sí, 73 (14,6)	No	No	No	Sí, 119 (18,3)	No
Terapia local previa	246 (49,1)	ND	300 (44,9)	311 (57,3)	ND	397 (50,0)
AFP ≥ 400 ng/mL	187 (37,3)	269 (34,4)	221 (33,1)	196 (36,1)	228 (35,1)	251 (31,6)

m: meses; AFP: alfafetoproteína; ND: no disponible.

También se objetivó un retraso notable en el deterioro de la calidad de vida en el grupo de atezolizumab en comparación con el grupo de sorafenib. En el análisis de los *patients reported outcomes* (PROs), en comparación con sorafenib, el tratamiento combinado retrasó el deterioro de la calidad de vida, así como del funcionamiento físico y social, y redujo el deterioro debido a varios síntomas relacionados con la enfermedad (anorexia, diarrea, fatiga o dolor) (4).

Tabla II. Ensayos clínicos de fase III de combinación de inmunoterapia en estadio avanzado: eficacia

	IMBRAVE-150 (1) Atezolizumab-bevacizumab	HYMALAYA (5) Durvalumab-tremelimumab	CheckMate 9DW (7) Nivolumab-ipilimumab	CARES-310 (8) Camrelizumab-rivoceranib	COSMIC-312 (10) Cabozantinib-atezolizumab	LEAP-002 (11) Pembrolizmab-lenvatinib
SG	+ Mediana 19,2 frente a 13,4 m HR 0,66 (IC 95 %, 0,52-0,85) *p* < 0,001	+ Mediana 16,4 frente a 13,8 m HR 0,78 (IC 95 %, 0,65-0,93) *p* = 0,0035 SG 4 años 25,2 frente a 15,1 % SG 5 años 19,6 frente a 9,4 %	+ Mediana 23,7 frente a 20,6 m HR 0,79 (IC 95 %, 0,65-0,93) *p* = 0,018	+ Mediana 22,1 frente a 15,2 m HR 0,62 (IC 95 %, 0,49-0,80) *p* < 0,0001	- Mediana 15,4 frente a 15,5 m HR 0,90 (IC 95 %, 0,69-1,18) *p* = 0,44	- Mediana 21,2 frente a 19,0 m HR 0,84 (IC 95 %, 0,71-1,00) *p* = NS
SLP	+ Mediana 6,8 frente a 4,3 m HR 0,66 (IC 95 %, 0,52-0,85) *p* < 0,001	- Mediana 3,8 frente a 4,1 m HR 0,90 (IC 95 %, 0,77-1,05) *p* = NS	- Mediana 9,1 frente a 9,2 m HR 0,87 (IC 95 %, 0,72-1,06) *p* = NS	+ Mediana 5,6 frente a 3,7 m HR 0,52 (IC 95 %, 0,41-0,65) *p* < 0,0001	+ Mediana 6,8 frente a 4,2 m HR 0,63 (IC 95 %, 0,44-0,91) *p* = 0,0012	- Mediana 8,2 frente a 8,0 m HR 0,87 (IC 95 %, 0,73-1,02) *p* = NS
Respuestas -%	RECIST1.1: 30 frente a 11 %	RECIST1.1: 20,1 frente a 5,1 %	RECIST1.1: 36 frente a 13 %	RECIST1.1: 36 frente a 13 %	RECIST1.1: 13 frente a 5 %	RECIST1.1: 26,1 frente a 17,5 %
Respuesta completa	8 frente a 0,6 %	3,1 frente a 0 %	7 frente a 2 %	7 frente a 2 %	0,4 frente a 0 %	2 frente a 2 %
Respuesta parcial	22 frente a 11 %	17,0 frente a 5,1 %	29 frente a 11 %	29 frente a 11 %	12 frente a 5 %	25 frente a 16 %
Estabilización	44 frente a 43 %	39,9 frente a 55,5 %	32 frente a 62 %	32 frente a 62 %	69 frente a 58 %	55 frente a 61 %
Progresión	19 frente a 25 %	39,9 frente a 39,3 %	20 frente a 14 %	20 frente a 14 %	13 frente a 21 %	12 frente a 15 %
Duración de la respuesta-meses	Mediana 18,1 frente a 14,9 m	Mediana 22,3 frente a 18,4 m	Mediana 30,4 frente a 12,9 m	Mediana 14,8 frente a 9,2 m	Mediana 12,4 frente a 8,4 m	Mediana 16,6 frente a 10,4

SG: supervivencia global; m: meses; SLP: supervivencia libre de progresión.

HYMALAYA (durvalumab más tremelimumab)

HIMALAYA fue el primer ECA que evaluó la eficacia de la terapia dual con IPC (5). En este estudio, 1171 pacientes con CHC avanzado Child-Pugh A, que no eran candidatos a terapia locorregional y no habían recibido terapia sistémica previa, se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes brazos de tratamiento: esquema STRIDE con tremelimumab (dosis única de 300 mg administrada el día 1) más durvalumab (1500 mg cada cuatro semanas), durvalumab monoterapia (1500 mg cada cuatro semanas) y sorafenib (400 mg cada 12 horas). El tratamiento del estudio se mantenía hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los factores de estratificación fueron: invasión macrovascular (sí/no), etiología de la enfermedad hepática (VHB / VHC / otras) y estado funcional (ECOG 0/1). El objetivo primario del estudio fue la SG de STRIDE frente a sorafenib. Los pacientes con trombosis de la vena porta principal fueron excluidos y no se requería una evaluación endoscópica reciente.

Las características clínicas de la población se describen en la tabla I. Los resultados de la monoterapia con durvalumab se analizan más adelante en la descripción de los ensayos clínicos de IPC en monoterapia.

Con una mediana de seguimiento prolongada de 46 meses, la mediana de SG fue de 16,4 meses para STRIDE frente a 13,8 con sorafenib (HR 0,78; IC 95 %, 0,65-0,92), alcanzando el objetivo primario del estudio (Tabla II). Globalmente, todos los subgrupos de pacientes parecen beneficiarse de la combinación, incluidos los CHC asociados a etiología no viral. Recientemente, se han comunicado resultados de SG a largo plazo de este estudio, con resultados notables de supervivencia nunca antes descritos a 4 años (25,2 frente a 15,1 %) y a 5 años (19,6 frente a 9,4 %) favorables a STRIDE, lo que sugiere un *plateau* en la curva de supervivencia (6). Debe señalarse que la morfología de las curvas de SG presenta una disposición singular divergente reflejo de los hallazgos observados, con separación tardía más allá de los 3 meses. La separación de las curvas se amplía con el trascurso del tiempo (HR evolutivo creciente favorable a STRIDE). A pesar de este notable beneficio en supervivencia a largo plazo, no se demostraron diferencias en la mediana de SLP, STRIDE: 3,8 meses frente a 4,1 con sorafenib. En el análisis de las respuestas tumorales, la RR alcanzó el 20 % con STRIDE frente al 5,1 % con sorafenib. Debe señalarse que el 39 % de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad en la primera evaluación tumoral. La mediana de duración de respuesta fue superior con durvalumab y tremelimumab frente a sorafenib (22,3 frente a 18,4 meses, respectivamente). También pudo determinarse que la profundidad de respuesta fue superior con STRIDE y los participantes que experimentan respuestas profundas son los que más se benefician en supervivencia. Otro hallazgo de interés con la combinación de inmunoterapia fue que cualquier grado de reducción tumoral se asoció con supervivencia a largo plazo (largos supervivientes con estabilización tumoral, sin alcanzar criterios de respuesta RECIST1.1).

Todos estos hallazgos platean la pregunta de cuáles son los métodos óptimos para medir el verdadero beneficio de la doble combinación de inmunoterapia en CHC avanzado. Según puede concluirse de estos resultados, las medidas convencionales de respuesta, como la mediana de SG o SLP, no capturan de forma completa el beneficio de la doble combinación de inmunoterapia (supervivencia a largo plazo, cola de la curva), y los resultados en SG deberían complementarse con la comunicación de la supervivencia por hitos en determinados puntos del seguimiento (SG a 3, 4 o 5 años). La duración de la respuesta o la profundidad de la respuesta están emergiendo como nuevos indicadores del beneficio de la inmunoterapia.

El 35,8 % de los pacientes presentaron EA inmunomediados de cualquier grado y el 12,5 %, grado 3-4. El 20,1 % de los pacientes necesitaron dosis altas de corticoides para tratar los EA inmunes y cualquier evento inmunomediado que condujo a la muerte del paciente fue del 1,5 % (6 pacientes). El análisis de la toxicidad sugiere que los pacientes que desarrollan EA inmunomediados durante el tratamiento con el régimen STRIDE podrían tener una mayor SG en comparación con quienes no los presentan. El tiempo hasta el deterioro del estado de salud global o de la calidad de vida de acuerdo con el cuestionario EORTC QLQ-C30 fue significativamente superior para STRIDE frente a sorafenib (7,5 frente a 5,7 meses; HR 0,76; IC 95 %, 0,61-0,96).

CheckMate 9DW (nivolumab e ipilimumab)

En el ECA de fase III Checkmate 9DW (7), 668 pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A, sin tratamiento sistémico previo y sin invasión de la vena porta principal (Vp4), se asignaron aleatoriamente a recibir doble combinación de inmunoterapia (nivolumab 1 de mg/kg más ipilimumab de 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis seguido de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas, hasta completar un máximo de 2 años) o lenvatinib/sorafenib a elección del investigador. Los factores de estratificación fueron: etiología de la enfermedad hepática (VHB / VHC / no infectado), invasión macrovascular y AFP ≥ 400 ng/mL (sí / no). El objetivo primario fue la SG. El 85 % de los pacientes de la rama control recibieron sorafenib según elección del investigador. Las características de la población se describen en la tabla I. Con una mediana de seguimiento de 35,2 meses, la SG se incrementó de forma significativa con nivolumab más ipilimumab frente a los TKI: mediana de SG, 23,7 frente a 20,6 meses (HR 0,79; IC 95 %, 0,65-0,96; $p = 0,018$) (Tabla II). De estas cifras destaca la elevada mediana observada tanto en la rama de inmunoterapia como, sobre todo, en la rama control, con TKI superior a 20 meses. La SG a 3 años en la rama de inmunoterapia fue del 38 % frente al 24 % en la rama de los TKI. El beneficio de la SG fue generalmente consistente en todos los subgrupos de pacientes. La morfología de las curvas observadas en SG son características de los estudios de inmunoterapia, con un cruzamiento inicial, separación tardía a los 12 meses, divergencia progresiva a lo largo del tiempo y un aparente *plateau* final. Al igual que lo descrito en el ensayo clínico HYMALAYA, no se observaron diferencias en la mediana de SLP: 7,5 meses en ambas ramas. Sin embargo, la SLP a 24 meses fue sensiblemente superior en la rama de inmunoterapia, 26 frente a 7 %. Las curvas de SLP presentan una morfología similar a la descrita para SG, con sobrecruzamiento inicial y separación progresiva, lo que ratifica que las medidas de análisis habitualmente utilizadas en los ECA no sean

las adecuadas para capturar todo el beneficio en supervivencia que ofrece la inmunoterapia. Con la doble inmunoterapia se observó un aumento significativo de la RR: 36 % frente al 13 % con los TKI, y de la duración de la respuesta, 30,4 frente a 12,9 meses, con respuestas de larga duración (*plateau* a largo plazo). La incidencia de EA inmunomediados de cualquier grado y grado 3-4 fue del 58 % y 28 %, respectivamente, con toxicidad hepática inmunomediada de grado 3-4 del 15 %. El tratamiento se interrumpió en el 18 % de los pacientes que recibieron nivolumab-ipilimumab debido a EA, y en el 28 % fue necesario administrar dosis altas de esteroides para tratar los EA inmunomediados. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue elevada y alcanzó el 4 % en la rama de inmunoterapia.

CARES-310 (camrelizumab y rivoceranib)

El ensayo clínico CARES-310 evaluó la combinación de camrelizumab (anti-PD1, 200 mg intravenoso cada 2 semanas) y rivoceranib (TKI anti-VEGFR-2, 250 mg por vía oral una vez al día de forma mantenida) frente a sorafenib en CHC irresecable Child-Pugh A previamente no tratado (8). El objetivo primario del estudio fue compuesto (SG y SLP), evaluado por un comité independiente ciego según criterios RECIST1.1. Este estudio se desarrolló a nivel internacional. Sin embargo, el 82,9 % de la población incluida en el estudio fue de origen asiático (Tabla I). Hasta la fecha, este es el único ECA de fase III que ha demostrado incremento significativo tanto de la SLP como de la SG con una combinación de IPC y TKI frente a un TKI en monoterapia. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SG mejoró significativamente con camrelizumab y rivoceranib frente a sorafenib (23,8 frente a 15,2 meses, HR: 0,64). También se demostró un incremento significativo de la mediana de SLP: 5,6 frente a 3,7 meses (Tabla II). La RR se incrementó con la combinación: 27 % frente a 6 %, según criterios RECIST v1.1. Todos los subgrupos de pacientes parecen beneficiarse del tratamiento de combinación. En cuanto a la toxicidad, se produjeron EA relacionados con el tratamiento en el 81 % de los pacientes que recibieron rivoceranib con camrelizumab y en el 52 % de los que recibieron sorafenib (los más frecuentes fueron hipertensión, síndrome mano-pie y elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa). La hemorragia de cualquier grado afectó al 32 % de los pacientes y la de grado ≥ 3 al 3,3 %. La hepatotoxicidad de grado ≥ 3 se describió en el 33,1 % de los pacientes de la rama de combinación frente al 12 % con sorafenib. Los AE relacionados con el tratamiento condujeron a la interrupción de camrelizumab en el 17,6 % y de rivoceranib en el 16,9 % de los pacientes. La interrupción de ambos fármacos se produjo en el 4,4 % de la población del estudio. Por el momento este régimen no tiene aprobación en Occidente, ni por la EMA ni por la FDA.

ORIENT-32 (sintilimab más bevacizumab biosimilar IBI305)

En el ECA ORIENT-32, desarrollado exclusivamente en China, se analiza la combinación de sintilimab, un inhibidor de PD-1, con un biosimilar de bevacizumab. Este estudio demostró una mejora de forma significativa de la SG (mediana no alcanzada frente a 10,4 meses; HR: 0,57; IC 95 %, 0,43-0,75; $p < 0,0001$) y la SLP (mediana de 4,6 frente a 2,8 meses; HR 0,56; IC 95 %, 0,46-0,70; $p < 0,0001$) para la combinación de inmunoterapia más anticuerpo monoclonal antiangiogénico en comparación con sorafenib solo (9). La RR también fue favorable para la rama de inmunoterapia: 21 frente a 4 %. Debe señalarse que el 94 % de los pacientes tenían CHC asociado al VHB. El sintilimab está disponible en China, pero carece de aprobación en Europa y Estados Unidos. Este estudio confirma los resultados del ECA IMBRAVE-150 con la combinación de atezolizumab y bevacizumab.

Estudios de combinación negativos para supervivencia global

Dos grandes ECA internacionales de combinaciones de inmunoterapia no demostraron mejora en la SG, pero sí demostraron beneficio en otros objetivos secundarios.

COSMIC-312 atezolizumab y cabozantinib

Este estudio asignó aleatoriamente a 837 a la combinación de atezolizumab de 1500 mg cada 3 semanas más cabozantinib de 40 mg una vez al día (TKI de múltiples cinasas con acción antiangiogénica e inmunomoduladora) frente a sorafenib en primera línea de CHC avanzado Child-Pugh A (10) (Tabla I). El objetivo primario fue dual, SG y SLP. Con una mediana de seguimiento de 15,8 meses, se demostró un incremento significativo en la SLP: 6,8 frente a 4,2 favorable para la combinación (HR: 0,63; $p = 0,0012$). En cambio, no se observaron diferencias en SG: 15,4 meses con la combinación de inmunoterapia frente a 15,5 meses con sorafenib. No existe una explicación definitiva de estos resultados. La rama control con sorafenib demostró una SG más prolongada de lo que era esperable y la mayor toxicidad del tratamiento con atezolizumab y cabozantinib, junto con un potencial desequilibrio en el tratamiento más allá de la primera línea, podrían haber tenido un impacto negativo en los resultados obtenidos. Estos resultados no modifican la práctica clínica.

LEAP-002 pembrolizumab y lenvatinib

LEAP-002 asignó aleatoriamente a 794 pacientes a recibir la combinación de pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas)

más lenvatinib (8-12 mg/día en función del peso) o lenvatinib en monoterapia en pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A (11) (Tabla I). No se observaron diferencias ni en la SG ni en la SLP entre los dos tratamientos (Tabla II). Entre los resultados destaca la elevada SG obtenida en las dos ramas del estudio (21,1 y 19 meses) y, de nuevo, una supervivencia más prologada a lo inicialmente esperado con lenvatinib. Por ahora, no se dispone de una explicación convincente para este hallazgo ni para el resultado negativo global del estudio. El empleo de inmunoterapia en segunda línea (23 %) podría condicionar el resultado obtenido. Este estudio, junto con el ECA *CheckMate-9DW*, han generado una nueva controversia en CHC sobre cuál es el brazo control más eficaz en estos ensayos clínicos, sugiriendo mejores resultados globales con lenvatinib en comparación con sorafenib.

Estudios de monoterapia

En la última actualización de las guías ASCO (12) y ESMO (13) se propone el tratamiento con IPC en monoterapia como alternativa terapéutica a los TKI en pacientes que presentan contraindicación para los esquemas de inmunoterapia en combinación. Esta recomendación se basa en los resultados de dos grandes ECA recientemente publicados (HYMALAYA, rama de durvalumab en monoterapia, y RATIONALE-301) (5,14). Los resultados de ambos estudios fueron consistentes en supervivencia y toxicidad. Se demostró una mediana de supervivencia similar con la monoterapia frente a sorafenib, junto con un incremento de la supervivencia a largo plazo favorable a la inmunoterapia (diferencias en la cola de la curva). El perfil de toxicidad demostró una mejor tolerancia para los IPC, con menor toxicidad severa, suspensión de tratamiento y menor impacto en la calidad de vida en comparación con el tratamiento con TKI.

RATIONALE-301 tislelizumab

Este ensayo clínico de fase III evaluó tislelizumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad y especificidad contra PD-1, frente a sorafenib en pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A, ECOG 0-1, que no habían recibido tratamiento sistémico previo (14). El objetivo primario del estudio fue de no inferioridad mediante el análisis de la SG por intención de tratamiento. Se aleatorizaron 674 pacientes (Tabla III), la mayoría de los cuales procedían de Asia (63 %). El objetivo primario de no inferioridad del estudio se alcanzó con una mediana de SG de 15,9 meses con tislelizumab frente a 14,1 con sorafenib (HR: 0,85). No pudo demostrarse la superioridad de tislelizumab frente a sorafenib, aunque la morfología de las curvas con una separación tardía a los 12 meses y progresivamente divergente, alcanzando un *plateau* en la rama de inmunoterapia, sugiere un beneficio en SG a largo plazo. Los resultados de SG observados en la población general fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes. La RR fue del 14,3 % en el brazo de tislelizumab. La mediana de SLP fue de 2,1 meses en el brazo de tislelizumab frente a 3,4 en el brazo de sorafenib (HR: 1,11; IC 95 %: 0,92-1,33). Aunque la rama de sorafenib tuvo una mediana de SLP más larga y una SLP inicial a los 6 meses superior en comparación con la rama de tislelizumab (35,8 % frente a 28,8 %), posteriormente la SLP se igualó a los 12 meses (tislelizumab 19 % frente a sorafenib 18,1 %) y, finalmente, fue superior con tislelizumab a los 18 y 24 meses (18 meses: 16,1 % frente a 9,5 %; 24 meses: 13,9 % frente a 6,1 %). Este hallazgo puede observarse en la morfología de las curvas. Inicialmente la curva de sorafenib discurre por encima de la de tislelizumab y a partir de los 12 meses se invierten con separación progresiva y un *plateau* mantenido de supervivencia sin progresión del 10 % aproximadamente favorable a la rama de inmunoterapia. Tislelizumab se asoció a un menor número de EA relacionados con el tratamiento que provocaron la interrupción del fármaco (6,2 % frente a 10,2 % con sorafenib). El 22,2 % de los pacientes del grupo de tislelizumab y el 53,4 % de los del grupo de sorafenib experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior. La incidencia de EA inmunomediados fue del 18,1 % y el 13,7 % de los pacientes tratados con tislelizumab requirieron corticoides a altas dosis.

HYMALAYA monoterapia con durvalumab

Un objetivo secundario del ensayo clínico HYMALAYA fue la comparación de durvalumab en monoterapia frente a sorafenib (5). Las características de los pacientes de durvalumab en monoterapia son similares a las características generales de los pacientes de HIMALAYA que recibieron la doble combinación (Tabla III). Se demostró que durvalumab en monoterapia no era inferior a sorafenib en cuanto a la SG: 16,6 frente a 13,8 meses, respectivamente (HR: 0,86; IC 95 %, 0,73-1,03). En cuanto a la supervivencia a largo plazo, la supervivencia a 5 años con durvalumab fue de 14,4 % frente al 9,4 % con sorafenib. La mediana de SLP fue similar para ambos brazos: 3,7 meses para durvalumab y 4,1 para sorafenib (HR: 1,02; IC 95 %, 0,88-1,02). La RR fue superior con durvalumab: 17,5 frente a 5,1 % con el TKI. Los pacientes tratados con durvalumab presentaron una incidencia significativamente inferior de EA de grado 3-4 en comparación con sorafenib (riesgo relativo de 0,71; IC 95 %, 0,60-0,83). Los EA inmunomediados ocurrieron en el 16,5 % de los pacientes del brazo de durvalumab, con un 6,4 % de grado 3-4, y los que recibieron esteroides a altas dosis alcanzaron el 9,5 %.

Tabla III. Ensayos clínicos de fase III en primera línea de IPC en monoterapia

	RATIONALE-301 (14) tislelizumab frente a sorafenib	HYMALAYA durvalumab frente a sorafenib (5)
Objetivo primario	SG ITT no inferioridad	SG, no inferioridad con un margen de 1,08
Número de pacientes, *n.º*	674	778
Región geográfica, *n.º* (%)	Asia excluyendo Japón 425 (63,1) Japón 77 (11,4) Resto del mundo 172 (25,5)	Asia excluyendo Japón 323 (41,5) Resto del mundo, incluyendo Japón 455 (58,5)
Características clínicas, n.º (%)		
Edad-mediana	62 / 60	64 / 64
Sexo masculino	570 (84,6)	660 (84,8)
ECOG 0/1	364 (54,0) / 310 (46,0)	478 (61,4) / 297 (38,2)
Estadio BCLC B/C	150 (22,3) / 524 (77,7)	146 (18,8) / 632 (81,2)
Etiología VHB/VHC	409 (60,7) / 85 (12,6)	238 (30,6) / 211 (27,1)
Coinfección VHB-VHC	18 (2,7)	Excluidos
Etiología no viral	162 (24,0)	329 (42,3)
Invasión macrovascular	100 (14,8)	194 (24,9)
Diseminación extrahepática	417 (61,9)	415 (53,3)
Ambas	ND	ND
Vp4	No	No
Terapia local previa	515 (76,4)	ND
AFP ≥ 400 ng/mL	251 (37,2)	261 (33,5)
SG	+ (se cumple objetivo primario de no inferioridad, no se alcanza la superioridad) Mediana 15,9 frente a 14,1 m HR 0,85 (IC 95 % 0,71-1,02) $p = 0,0398$	+ (se cumple la no inferioridad, objetivo secundario) Mediana 16,6 frente a 13,8 m HR 0,86 (IC 95 % 0,73-1,03) $p = 0,0398$
SLP	Mediana 2,1 frente a 3,4 m HR 1,11 (IC 95 %, 0,92-1,33) $p < 0,001$	Mediana 3,7 frente a 4,1 m HR 1,02 (IC 95 %, 0,88-1,19) $p < 0,001$
Respuestas, %	RECIST1.1: 14,3 frente a 5,4 %	RECIST1.1: 17,0 frente a 5,1 %
Respuesta completa	2,9 frente a 0,3 %	1,5 frente a 0 %
Respuesta parcial	11,4 frente a 5,1 %	15,4 frente a 5,1 %
Estabilización	27,5 frente a 41,9 %	37,8 frente a 55,5 %
Progresión	49,4 frente a 36,4 %	45,2 frente a 39,3 %
Duración de la respuesta, m	Mediana 36,1 frente a 11,0 m	Mediana 16,8 frente a 18,4 m

m: meses.

El tratamiento con durvalumab retrasó el empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad y mejoró el funcionamiento físico y la calidad de vida global de los pacientes.

ESTADIO INTERMEDIO

Durante más de 20 años, la quimioembolización transarterial (TACE) se ha considerado el tratamiento de elección en pacientes con CHC irresecable no metastásico candidato a embolización. Sin embargo, la mediana de SLP de los pacientes tratados con TACE es modesta, no supera los 7-8 meses, y la SG se encuentra en torno a los 20 meses. En la última década, distintos ensayos clínicos intentaron expandir la terapia sistémica a estadios más precoces del CHC en combinación con TACE con resultados desalentadores. En 2024, dos ECA (15,16) mostraron un beneficio notable y significativo en SLP de la combinación de TACE más terapia sistémica basada en inmunoterapia en pacientes diagnosticados de CHC candidatos a embolización.

EMERALD-1 durvalumab más bevacizumab

El estudio EMERALD-1 (15) es un ensayo clínico de fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 616 pacientes candidatos a embolización con diagnóstico de CHC irresecable, no metastásico, con función hepática preservada (Child-Pugh A-B7) y ECOG 0-1. Se aleatorizaron los pacientes 1:1:1 a una de las tres ramas del estudio: TACE en combinación con durvalumab y bevacizumab, TACE más durvalumab y TACE más placebos. Se permitían hasta 4 procedimientos de TACE durante 16 semanas y durante el período de tratamiento con TACE solo se administró durvalumab. Se inició bevacizumab una vez trascurridas las primeras 16 semanas del estudio. Se excluyeron los tumores con afectación portal Vp3 y Vp4. Los factores de estratificación fueron: modalidad de TACE (DEB-TACE frente a cTACE), región geográfica (Japón frente a Asia, excluyendo Japón frente a otros) e invasión de la vena porta (Vp1 o Vp2 frente a ninguna invasión). El tratamiento sistémico se mantenía hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue la SLP por intención de tratamiento. Las características de la población se describen en la tabla IV. El objetivo primario del estudio se alcanzó, la mediana de SLP por intención de tratamiento se incrementó 6,8 meses con la combinación de durvalumab, bevacizumab y TACE frente a TACE más placebos (15,0 frente a 8,2 meses; HR: 0,77; IC 95 %, 0,61-0,98; p = 0,032) (Tabla IV). Todos los subgrupos preespecificados se beneficiaron del tratamiento de combinación de manera similar. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la mediana de SLP entre TACE más durvalumab frente a TACE más placebo (10,0 frente a 8,2 meses, respectivamente; HR: 0,94; IC 95 %: 0,75-1,19; p = 0,638). El tiempo a la progresión también se incrementó con la combinación de durvalumab y bevacizumab frente a placebo (22,0 frente a 10,0 meses; tabla IV), pero no con durvalumab frente a placebo (11,5 frente a 10,0 meses, respectivamente; HR: 0,89; IC 95 %, 0,69-1,15). La RR fue significativamente superior en las dos ramas de inmunoterapia en comparación con placebo (durvalumab-bevacizumab, 43,6; frente a durvalumab, 41,0, y frente a placebo, 29,6 %), con una mayor duración de respuesta para la combinación de inmunoterapia y antiangiogénico. Este aumento de la eficacia se asocia con un incremento de la toxicidad. La incidencia de EA de grado 3-4 aumentó del 23 % en los pacientes que recibieron placebo más TACE al 45 % en los que recibieron durvalumab, bevacizumab y TACE, y relacionados con el tratamiento, del 6 al 27 %. El evento más frecuente de grado 3-4 fue la hipertensión arterial, con un 5,8 %. Cualquier EA con resultado de muerte se incrementó del 5,5 % con TACE más placebo al 10,4 % con TACE más durvalumab y bevacizumab. Los EA que dieron lugar a interrupciones se observaron en el 28 % de los pacientes que recibieron la combinación de durvalumab y bevacizumab frente al 8 % con placebo. Los EA inmunomediados ocurrieron en el 34 % de los pacientes tratados con la inmunoterapia más antiangiogénico. No se observó un aumento de las complicaciones de grado 3-4 por TACE (placebo del 9 % frente a la combinación de durvalumab-bevacizumab: 8 %). Por el momento no se han comunicado resultados en SG. Sería esperable no encontrar diferencias en SG debido a que, en los pacientes que progresan a TACE, el tratamiento de elección actual sistémico se fundamenta en las combinaciones de inmunoterapia, lo que diluye el potencial efecto observado en un estadio más precoz.

LEAP-012 pembrolizumab más lenvatinib

LEAP-012 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con CHC no subsidiario de terapia curativa sin afectación portal ni extrahepática, con función hepática preservada (Child-Pugh A) y buen estado funcional (ECOG 0-1) (16). Los pacientes se asignaron aleatoriamente 1:1 a recibir pembrolizumab de 400 mg cada 6 semanas más lenvatinib 8-12 mg al día (si > o ≤ 60 kg) hasta 2 años de duración más TACE o placebo vía oral e intravenosa más TACE. El objetivo primario del estudio fue compuesto, SLP y SG. Los factores de estratificación fueron: centro del estudio, nivel de AFP (≤ 400 o > 400), estado funcional (ECOG 0-1), ALBI *score* (1 frente a 2 o 3) y la carga tumoral (calculada como la suma del diámetro mayor del tumor en centímetros más el número de tumores, categorizada en ≤ 6, > 6, pero ≤ 12 y > 12).

Tabla IV. Ensayos clínicos de fase III de TACE en combinación con terapia sistémica basada en inmunoterapia

	EMERALD-1 (15) durvalumab-bevacizumab frente a placebo	LEAP-012 (16) pembrolizumab-lenvatinib frente a placebo
Objetivo primario	SLP por ITT	Objetivo primario combinado: SLP y SG
Duración del tratamiento	Hasta progresión o toxicidad inaceptable	Máximo 2 años de tratamiento
Número de pacientes, n.º	412	480
Número de TACE permitidos	Hasta 4 (16 sem)	Hasta 2 (8 sem)
Región geográfica, *n.º* (%)	Asia, excluyendo Japón 215 (52,2) Japón 30 (7,3) Otros 167 (40,5)	Asia, excluyendo Japón 272 (56,7) Otras, incluyendo Japón 208 (43,3)
Características clínicas, n.º (%)		
Edad-mediana	65 / 66	65 / 66
Sexo masculino	319 (77,4)	398 (82,9)
ECOG 0/1	348 (84,5) / 64 (15,5)	429 (89,4) / 297 (10,6)
Estadio BCLC A/B/C	108 (26,2) / 236 (57,3) / 64 (15,5)	148 (30,8) / 281 (58,5) / 50 (10,4)
Etiología VHB/VHC	144 (35,0) / 102 (24,8)	297 (61,9) / 81 (16,9)
Etiología no viral	164 (39,8)	129 (26,9)
Modalidad de TACE DEB-TACE/cTACE	165 (40,0) / 243 (59,0)	ND
Invasión portal sí / no	26 (6,3) / 386 (93,7)	Excluidos
Child-Pugh A/B7	40 (97,6) / 8 (1,9)	A 100 % / B7 excluidos
AFP > 400 ng/mL	ND	77 (16,0)
SLP	+ Mediana 15,0 frente a 8,2 m HR 0,77 (IC 95 % 0,61-0,98) *p* = 0,032	+ Mediana 14,6 frente a 10,0 m HR 0,66 (IC 95 % 0,51-0,84) *p* = 0,0002
SG	No comunicada	- Datos inmaduros Supervivencia a 12 m 89 frente a 83,1 % Supervivencia a 24 m 74,6 frente a 68,6 % HR 0,80 (IC 95 % 0,57-1,11); *p* = 0,0867
TTP	+ Mediana 22,0 frente a 10,0 m HR 0,63 (IC 95 % 0,48-0,83)	+ Mediana 16,6 frente a 10,3 m HR 0,59 (IC 95 % 0,46-0,77) *p* < 0,0001
Respuestas, %	RECIST1.1: 43,6 frente a 29,6 %, OR 1,87 (IC 95 %, 1,24-2,84)	RECIST1.1: 46,8 frente a 33,3 % *p* = 0,0005
Respuesta completa	3,0 frente a 2,5 %	3,4 frente a 4,1 %
Respuesta parcial	40,6 frente a 27,1 %	43,5 frente a 29,2 %
Estabilización	≥ 20 sem: 22,3 frente a 31,0 %	42,6 frente a 48,1 %
Progresión	ND	6,8 frente a 14,8 %
Duración de la respuesta, m	Mediana de 22,1 frente a 16,4 m	Mediana de 12,6 frente a 10,7 m

SLP: supervivencia libre de progresión; ITT: análisis por intención de tratamiento; ND: no determinado; SG: supervivencia global; TTP: tiempo a la progresión; ND: no determinado; m: meses; sem: semanas.

En el congreso ESMO 2024 se presentaron los resultados del primer análisis interino. Las características clínicas se describen en la tabla IV. El estudio alcanza el objetivo primario de SLP, con una mediana de 14,6 meses para la combinación frente a 10,0 meses con placebo (Tabla IV). Existe una separación precoz de las curvas en la semana 9, aproximadamente, que se mantiene a lo largo de todo el seguimiento. La prolongación de la SLP en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab fue en general consistente en todos los subgrupos previamente definidos. Los primeros resultados en SG (resultados inmaduros) no demuestran diferencias significativas, pero sí una tendencia a mejor supervivencia a 12 y 24 meses, con un incremento neto de un 6 %. Las respuestas según criterios RECIST1.1 se incrementaron significativamente con pembrolizumab y lenvatinib frente a placebo, 46,8 frente a 33,3 % ($p = 0,0005$), y la mediana de duración de la respuesta también fue superior para la combinación: 12,6 frente a 10,7 meses. La asociación de TACE y terapia sistémica aumentó la toxicidad global. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 acontecieron en el 71,3 % de los pacientes de la rama de inmunoterapia más TKI frente al 31,1 % con los placebos. Los AE graves (SAE) se describieron en el 33,3 % de los pacientes de la combinación frente al 12,4 % que solo recibió TACE. Los AE que originaron la interrupción del tratamiento de ambos fármacos ocurrió en el 8,4 % de la rama de lenvatinib y pembrolizumab y en el 1,2 % de los pacientes de placebo. Los EA de grado 5 se describieron en el 1,7 % de pacientes de la rama experimental y en el 0,4 % de la rama control con TACE.

Los resultados iniciales de ambos estudios de combinación de TACE más terapia sistémica basada en inmunoterapia y fármacos antiangiogénicos son muy consistentes. Se observa un beneficio significativo y robusto en PFS, sin trasladarse aún a la SG. En ninguno de los dos estudios, al igual que ocurre en el estadio avanzado, se consigue identificar un biomarcador que seleccione a los pacientes candidatos a recibir este tratamiento sistémico en etapas precoces.

Teniendo en cuenta la inmadurez de los datos de SG, que aún no se ha establecido el verdadero beneficio a largo plazo de las combinaciones ni el mayor riesgo de toxicidad y que aún no existe aprobación por parte de la EMA ni de la FDA, la guía ESMO 2025 (13) sugiere que las combinaciones de durvalumab y bevacizumab o pembrolizumab y lenvatinib pueden considerarse en pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC B), con un nivel de evidencia IC.

Están en marcha diversos ECA y ofrecerán a corto plazo nueva evidencia que permitirá definir el verdadero papel de la inmunoterapia en los pacientes candidatos a embolización: EMERALD-3 (TACE ± durvalumab/tremelimumab ± lenvatinib), Checkmate 74W (TACE ± nivolumab ± ipilimumab), TACE-3 (TACE ± nivolumab), TALENTACE (TACE ± atezoluzumab + bevacizumab).

ADYUVANCIA

IMBRAVE-050

Hasta el momento, tan solo un único ECA de fase III con inmunoterapia se ha comunicado en el contexto de adyuvancia en CHC. El estudio IMBRAVE-050 (17) comparó la combinación de atezolizumab más bevacizumab durante 12 meses frente a vigilancia activa tras resección o ablación en pacientes con CHC con criterios de alto riesgo (tumor único > 5 cm, enfermedad multinodular, niveles elevados de AFP, tumores pobremente diferenciados, presencia de invasión microvascular o invasión macrovascular segmentaria [Vp1-Vp2]). El objetivo primario del estudio fue la SLR. Aunque el objetivo primario del estudio se cumplió en el primer análisis intermedio (mediana de seguimiento de 17,4 meses, SLR a 12 meses del 78 % con atezolizumab más bevacizumab frente al 65 % con observación [medianas no alcanzadas, HR: 0,72; IC 95 %, 0,56-0,93; $p = 0,012$), en el segundo análisis (18), con un mayor seguimiento (mediana de seguimiento de 35,1 meses), la diferencia desaparece: mediana de SLR en el brazo experimental: 33,2 frente a 36,0 meses en el brazo control (HR: 0,90; IC 95 %, 0,72-1,12). La SG permanece aún inmadura (HR: 1,26; IC 95 %, 0,85-1,87).

De nuevo merece la pena analizar la morfología de las curvas obtenidas en SLR. Desde la separación inicial de las curvas a los 3 meses y hasta los 12 meses, las curvas presentan cursos divergentes, con una evidente separación progresiva. Sin embargo, esa diferencia observada en SLR va perdiéndose progresivamente desde ese punto (1 año) hasta desaparecer a los 18 meses, donde de nuevo vuelven a unirse ambas curvas. Cabe destacar que el tratamiento con bevacizumab se mantenía solo durante 1 año. No existe una clara explicación a estos hallazgos, de por qué cuando se para el tratamiento con bevacizumab se pierde el beneficio en SLR. Están en marcha diversos ECA de fase III (EMERALD-2 durvalumab ± bevacizumab, CheckMate 9DX nivolumab, KEYNOTE-937 pembrolizumab, JUPITER-04 toripalimab o NCT04639180 camelizumab + rivoceranib) y en los próximos años dispondremos de mayor evidencia para poder definir el papel de la adyuvancia con inmunoterapia en el CHC, único tumor del aparato digestivo que no tiene indicación de tratamiento adyuvante en el momento actual.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia, tanto en combinación como en monoterapia, se ha consolidado como el tratamiento de referencia en primera línea de CHC avanzado. Los primeros resultados de los ECA de fase III, EMERALD-1 y LEAP-012, sugieren un beneficio significativo y notable en SLP, TTP y RR de la combinación de TACE más inmunoterapia, junto con fármacos con actividad antiangiogénica, pero a expensas de un incremento de la toxicidad y sin poder definir aún el impacto en SG. Por el momento, a pesar de haber observado una señal de eficacia en un contexto curativo tras resección o ablación, no puede recomendarse el empleo de inmunoterapia en el contexto adyuvante. En breve, diversos ECA de fase III nos proporcionarán nueva evidencia y podrá definirse de forma precisa el papel de la terapia adyuvante basada en inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
2. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEV) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocelular carcinoma (HCC). Ann Oncol 2019;30(Suppl.5):v875.abstract. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.030
3. Meyer T, Galani S, Lopes A, et al. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: An updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. J Hepatol 2023;79(2):e73-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.012
4. Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(7):991-1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0
5. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
6. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Ann Oncol 2024;35(Suppl.2):S656. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1007
7. Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW. J Clin Oncol 2024;42(Suppl.17):LBA4008. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008
8. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. CARES-310 Study Group. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. Lancet 2023;402(10408):1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3
9. Ren Z, Xu J, Bai Y, et al.; ORIENT-32 study group. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. Lancet Oncol 2021;22(7):977-90. Erratum in: Lancet Oncol 2021;22(8):e347. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7
10. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(8):995-1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6
11. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. LEAP-002 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24(12):1399-410. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2
12. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2024;42(15):1830-50. DOI: 10.1200/JCO.23.02745
13. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025:S0923-7534(25)00073-0.
14. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2023;9(12):1651-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4003
15. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. EMERALD-1 Investigators. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):216-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02551-0
16. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. LEAP-012 investigators. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):203-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3
17. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. IMbrave050 investigators. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;402(10415):1835-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8
18. Yopp A, Kudo M, Chen M, et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: phase III study of adjuvant atezolizumab(atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). Ann Oncol 2024;35(Suppl.2):S1230. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279