

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN- MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
HOSPITAL ESCUELA “DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ”**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
“COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS CASOS DE
HEPATOCARCINOMA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL
HOSPITAL ROBERTO CALDERON GUTIERREZ DURANTE EL
PERIODO DEL 01 DE MAYO 2012 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2016”**

AUTOR:

Wendell Omar Valladares Pérez

Residente de III año

TUTOR CIENTIFICO

Dr. Ludwing Bacon Fonseca

Especialista en Medicina Interna – Oncología Medica

Alta especialidad en Oncología Torácica

TUTOR METODOLOGICO:

Dra. Sayonara Sandino

Especialista en Reumatología - Medicina Interna

Marzo, 2018

OPINION DEL TUTOR

El término cancer hace referencia a una serie de enfermedades de comportamiento clínico variado y que se asocia a lo que hoy conocemos como heterogeneidad tumoral. En donde la interacción entre las características biológicas del tumor y las del paciente mismo a nivel del microambiente tumoral son las que determinan evoluciones clínicas diversas. A lo largo de los años hemos visto como estas enfermedades oncológicas, han dejado de ser de pacientes ancianos y países desarrollados, para posicionarse como una causa importante de mortalidad en el mundo; con factores de riesgos diversos tales: ambiente, tabaco, alcohol, sedentarismo, stress oxidativo entre otras.

En la medicina, el arte de curar y tratar las enfermedades, el conocimiento del comportamiento clínico de una patología permite diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas que impactan en la evolución de los pacientes es por ello que el trabajo del Doctor Wendell Valladares que describe la experiencia clínica del Hepatocarcinoma en el centro de referencia nacional para patologías oncológicas genera un acumulo de información que permite conocer una de las principales causas de mortalidad del país y brindara la oportunidad de generar conocimientos y estrategias de tratamiento y/o diagnóstico que nos permitaran un mayor control de la enfermedad. No me queda mas que felicitar al doctor Valladares por su ánimo en abordar un tema, que para muchos podría ser sombrío, de amplio comportamiento clínico pero que aun necesita esfuerzos como los que en este trabajo de tesis se describen.

Dr. Ludwing A. Bacon Fonseca
Medicina Interna – Oncología médica
Alta especialidad en Oncología Torácica

RESUMEN

El presente estudio fue realizado en el período del 01 de mayo del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

OBJETIVO: Conocer el comportamiento clínico de los casos de hepatocarcinoma en el servicio de oncología del hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo del 01 de mayo de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

MATERIAL Y METODO: Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal; se obtuvo una muestra de 64 pacientes.

RESULTADOS:

el promedio de edad fue de 50.1 ± 20.9 años ; en cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad la mediana fue de 9.05 ± 9 meses. La manifestación clínica inicial mas frecuente fue el dolor abdominal en el 51.6%. las lesiones mayores de 2 cm se detectaron el 96.9% de los casos. La resección quirúrgica se realizó al 20.3%, tratamiento locoregional 45.3% y quimioterapia sistémico a 28.1%, el 25% tenían una clasificación child Pugh A, 57.8% child Pugh B y 17.2% child Pugh C. El 31.3% tenían clasificación Barcelona B y el 37.5% Barcelona C.

CONCLUSIONES: Los factores pronósticos como Clasificación Barcelona A1, A2, TNM II, IIIB y escala funcional Child Pugh A representaron mayor supervivencia global en la serie de pacientes estudiados. La resección quirúrgica fue el tratamiento que tuvo mejor respuesta en cuanto a la mediana de supervivencia seguido de tratamiento locoregional. La mediana de supervivencia global fue de 22 meses de seguimiento y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9 meses.

Palabras claves: *Hepatocarcinoma, supervivencia global, hepatitis B,C, quimioembolizacion.*

DEDICACIONES

A Dios nuestro Padre Santísimo, por permitirme alcanzar este logro y rodearme de seres humanos que me han apoyado en todo momento.

A mi madre; por guiarme y creer siempre en mí.

A mi hijo; por ser el motor que impulsa mis proyectos y me hace mejor cada día.

A mi esposa; por su amor, apoyo incondicional y comprensión.

A mis docentes en Medicina Interna, por los conocimientos transmitidos.

A mis pacientes; por ser fuente de adquisición de grandes aprendizajes.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEORICO	8
MATERIALES Y METODO.....	24
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓN.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS	46

I- INTRODUCCIÓN

En la actualidad el hepatocarcinoma (HCC) constituye la quinta causa de cáncer en el mundo, es el tumor primario del hígado más frecuente y constituye el 90% de éstos. El cáncer de hígado es la segunda causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, se estima que es responsable de casi 746.000 muertes en 2012 (9,1% del total). Es el quinto cáncer más común en hombres (554,000 casos, 7,5% Total) y el noveno en mujeres (228.000 casos, 3,4%).^{1,2,3}

La mayor parte de la carga de la enfermedad (85%) es soportada en los países en desarrollo, con las tasas de incidencia más altas reportadas en las regiones donde la infección con el virus de la hepatitis B (VHB) es endémico: el sudeste asiático y el África subsahariana en los Estados Unidos.^{1,2}

Aunque su etiología es multifactorial, por lo general se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica.¹ La epidemiología del HCC en el mundo está determinada por 3 etiologías dominantes: la hepatitis por virus B (HBV), responsable de 54% de los casos, la hepatitis C (HCV) 31% y la cirrosis alcohólica: 15%.^{4,5} Existen otros factores de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma aunque estas son menos comunes como; hemocromatosis hereditaria, deficiencia de alfa-1- antitripsina, hepatitis autoinmunes, algunas porfirias y la enfermedad de Wilson.²

Hay varios enfoques terapéuticos potencialmente curativos y paliativos para el manejo del hepatocarcinoma, en dependencia del instrumento de estadiaje que se utilice para abordar al paciente, siendo el BCLC

(Barcelona Clinic Liver Cancer) el mas ampliamente usado, ya que este es el único que vincula estadificación y tratamiento.^{2,6}

En estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa. Estos son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. En estadio intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de supervivencia es la quimio-embolización (TACE) cuando se aplica de acuerdo con los criterios recomendados. En el CHC avanzado el único tratamiento que ha demostrado hasta la fecha beneficio en términos de supervivencia es el sorafenib. Finalmente, en el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas.⁶

II- JUSTIFICACIÓN

El hepatocarcinoma representa un problema en cuanto al abordaje adecuado que se ofrece a los pacientes atendidos en nuestra unidad según el estadio, utilizando principalmente BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), en donde ya está estandarizado el tipo de tratamiento que se debe de indicar y realizar a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma; sin embargo en nuestro medio en donde se carece de terapias ya investigadas que han demostrado mejoría en cuanto a la supervivencia global en pacientes según el estadio (ejemplo: avanzado) según BCLC en donde la terapia blanco (sorafenib) es el indicado en este estadio, sin embargo no contamos con dicha terapia por lo que se recurre a la aplicación de quimioterapia citotóxica sistémica, por lo tanto es importante demostrar en cuanto beneficia este manejo y los demás manejos que se indican y reciben los pacientes con hepatocarcinoma (quirúrgico, locoregional) hablando de supervivencia global y libre de progresión.

Siendo nuestro hospital la unidad de salud de referencia Nacional para pacientes oncológicos es importante conocer las características, en este caso particular de el hepatocarcinoma presente en nuestra población(edad de presentación, enfermedades asociadas, procedencia), siendo de mucha relevancia conocer estos datos ya que se podría incidir tanto en prevención así como al cribado principalmente en los pacientes que ya se conoce ampliamente que tienen alto riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (cirrosis hepática, infección por virus hepatotropos), como también ser un punto de partida para la elaboración de estudios analíticos en dependencia si se encuentran características de presentación no típicas, por lo que consideramos de gran importancia la elaboración de dicho estudio

III- ANTECEDENTES

Nancy Edith Aguilar-Olivos y colaboradores, estudiaron la prevalencia del carcinoma hepatocelular entre pacientes no cirróticos en el Hospital y Fundación Clínica Medica Sur de la Ciudad de México entre enero de 2005 a abril de 2012, donde documentaron 47 casos de carcinoma hepatocelular. La prevalencia de este tipo de cáncer entre pacientes no cirróticos fue de 19%.⁷

Elizalde Apestegui y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo y retrospectivo de 111 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en hospitales públicos de Navarra, Pamplona, España entre enero de 2009 y enero de 2015. Se analizaron características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas, estadio tumoral, tratamiento y evolución, y el efecto del cribado. El hepatocarcinoma se desarrolla generalmente sobre una cirrosis, cuya etiología más frecuente fue el consumo de alcohol. El hepatocarcinoma se diagnosticó con más frecuencia en estadios iniciales, fuera de cribado. El cribado no ha mejorado la supervivencia.⁸

Gómez Rodríguez Rafael et al, realizaron un estudio prospectivo de una serie de 136 pacientes entre enero de 2004 y noviembre de 2010 en Toledo, España, donde evaluaron las características clínicas, estadificación y tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular en la práctica clínica, en donde la mayoría de los pacientes con HCC presentaban una cirrosis hepática de base, cuya etiología más frecuente es el virus de hepatitis C (VHC). Además concluyeron que el cribado de los pacientes en riesgo permite diagnosticar un mayor número en estadio precoz, lo que se consigue en más de la mitad de los casos. El tratamiento inicial más empleado fue el percutáneo.⁹

Aldo Parodi Pita, en Guayaquil, Ecuador, estudió las características epidemiológicas asociadas al hepatocarcinoma, realizando un estudio retrospectivo observacional de cohorte transversal efectuado en pacientes masculinos diagnosticados histológicamente con hepatocarcinoma entre 2009-2013 en donde se evidenció que, las variables asociadas fueron el estatus cirrótico 56,7%, las infecciones por virus hepatropos 32,8% y la resistencia a la insulina 46,3%. Dentro de los factores de riesgo combinados más frecuentes se obtuvo la diabetes mellitus mas obesidad 20,9% y VHB mas cirrosis 19,4%; siendo el primero exclusivo del grupo no cirrótico.¹⁰

IV- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

¿Cual es el comportamiento clínico de los casos de hepatocarcinoma en el servicio de oncología del hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo del 01 de mayo de 2012 al 31 de diciembre de 2016?

V- OBJETIVOS

GENERAL:

1. Conocer el comportamiento clínico de los casos de hepatocarcinoma en el servicio de oncología del hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo del 01 de mayo de 2012 al 31 de diciembre de 2016

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer los factores de riesgo presentes en la población asociados al desarrollo de hepatocarcinoma.
2. Determinar los factores pronósticos asociados a mortalidad en los pacientes.
3. Conocer el tratamiento que se les administro a los pacientes con hepatocarcinoma
4. Determinar supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes con hepatocarcinoma.

VII- MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de hígado es en gran medida un problema de las regiones menos desarrolladas, donde el 83% de los estimados 782,000 nuevos casos de cáncer en todo el mundo ocurrieron en 2012. Es el quinto cáncer más común en hombres (554,000 casos, 7.5% del total) y el noveno en mujeres (228,000 casos, 3.4%).³

En los hombres, las regiones de alta incidencia son Asia oriental y sudoriental (31.9 y 22.2 respectivamente). Las tasas intermedias se producen en el sur de Europa (9,5) y América del Norte (9,3) y las tasas más bajas se encuentran en el norte de Europa (4,6) y en el sur y centro de Asia (3,7). En las mujeres, las tasas son generalmente mucho más bajas, siendo la más alta en Asia oriental y África occidental (10.2 y 8.1 respectivamente), la más baja en el norte de Europa (1.9) y Micronesia (1.6). El cáncer de hígado es la segunda causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, se estima que es responsable de casi 746,000 muertes en 2012 (9.1% del total). El pronóstico para el cáncer de hígado es muy pobre (relación general de mortalidad a la incidencia de 0,95) y, como tal, los patrones geográficos de incidencia y mortalidad son similares.³

En Nicaragua el cáncer de hígado ocupa el quinto lugar en cuanto a incidencia (8.4%) y mortalidad(11.7%), siendo superado por cáncer cervicouterino, mama, próstata y estómago respectivamente.³

FACTORES DE RIESGOS

HEPATITIS VIRALES

Se ha demostrado una fuerte asociación entre las tasas crónicas de transporte de hepatitis B y el aumento de la incidencia de HCC. Los factores predictivos de HCC incluyen el sexo masculino, la edad avanzada, las mutaciones específicas del promotor, la presencia de cirrosis y los niveles más altos de viremia.¹¹

El ADN del Virus de hepatitis B (VHB) puede integrarse dentro de los cromosomas de los hepatocitos infectados y, en algunos HCC, esta integración del material genético viral puede ocurrir en una localización crítica dentro del genoma celular.^{11,12} La hipótesis de que el HCC está relacionado con el VHB puede ocurrir indirectamente, a través de la cirrosis, se observa que en general, aproximadamente el 70% de los casos de HCC relacionados con el VHB se producen en asociación con cirrosis, aunque la tasa de cirrosis parece ser menor en pacientes más jóvenes con HCC.¹²

A diferencia del virus de hepatitis B, el virus de hepatitis C genera infección crónica con muchas más probabilidad 60 - 80% frente a un 10% en el caso del virus de hepatitis B. El virus de hepatitis C es un ARN que no tiene la capacidad de integrarse al ADN del hepatocito por lo que el mecanismo que induce hepatocarcinoma es complicado. Se sabe que el virus de hepatitis C interactúa con la vía de señalización MAPK modulando directamente las señales celulares. Se ha demostrado así mismo que la proteína NS5A inactiva p53 por secuestro e inhibe la apoptosis. La destrucción y la regeneración del tejido de manera constante conduce a una acumulación de mutaciones que inducen hepatocarcinogénesis.¹³

El riesgo estimado para desarrollo de HCC en paciente infectados con virus de hepatitis C (VHC) es 15 a 20 veces más alto en comparación a los no portadores de dicha infección, los factores de riesgo para HCC

en personas infectadas con VHC son: coinfección con virus de inmunodeficiencia humana, sexo masculino, edad adulta y probablemente diabetes mellitus y obesidad.¹³

ALCOHOL

Existe una fuerte asociación entre la cirrosis alcohólica y el desarrollo de CHC. El consumo crónico de alcohol, por sí solo, tiene efectos cancerígenos. Por lo tanto, la ingesta crónica de alcohol es conocida por conducir a estrés oxidativo en el hígado, inflamación y cirrosis. El acetaldehído se une directamente a las proteínas y al ADN.¹⁴

El estrés oxidativo promueve el desarrollo de fibrosis y cirrosis, creando un microambiente permisivo HCC.¹⁴

OTROS AGENTES RELACIONADOS

Estos incluyen la hepatitis activa crónica autoinmune, la cirrosis criptogénica, las enfermedades metabólicas y la enfermedad hepática grasa no alcohólica. La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la manifestación hepática del síndrome metabólico: obesidad, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y lipoproteína de alta densidad.¹⁵

Otras enfermedades metabólicas también se asocian con un mayor riesgo para el desarrollo de CHC. Estos incluyen hemocromatosis (acumulación de hierro), enfermedad de Wilson (acumulación de cobre), deficiencia de alfa 1 antitripsina, tirosinemia, porfiria, glicogénesis tipos 1 y 3, citrulinemia. En los niños, el síndrome colestásico congénito (síndrome de Alagille) se asocia con un tipo familiar de HCC.¹⁵

CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Probablemente el carcinógeno químico natural omnipresente más estudiado y más potente es un producto del hongo *Aspergillus*, llamado aflatoxina B1. El moho de *Aspergillus flavus* y el producto de aflatoxina se pueden encontrar en una variedad de granos almacenados, particularmente en las partes calientes y húmedas del mundo, donde los granos como el arroz se almacenan en condiciones no refrigeradas. ¹⁵

DIAGNOSTICO PRECOZ

Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática ¹⁶ y dado que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado de la población en riesgo, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis mediante ecografía (US) abdominal.

Intervalo de exploración

Series antiguas muestran que el tiempo para doblar volumen tumoral oscila entre 2 y 4 meses ¹⁷⁻¹⁹ y estos resultados aportan la base racional para efectuar cribado cada 6 meses. Asimismo, este intervalo fue el que se utilizó en el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado el beneficio del cribado de HCC en pacientes con hepatopatía crónica ²⁰. En Japón se recomienda un intervalo de 3- 4 meses ²¹ y algunos autores mantienen que los pacientes de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente. No obstante, no existen datos que demuestren que mayor riesgo se asocia a mayor velocidad de crecimiento tumoral. Un estudio reciente evidencia que un intervalo

de 12 meses entre exploraciones se asocia a menor supervivencia y menor capacidad de detección que el intervalo de 6 meses²², y un ensayo clínico aleatorizado realizado en Francia en 1.200 pacientes cirróticos concluyó que el cribado mediante ecografía cada 3 meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del HCC respecto a realizarlo cada 6 meses²³. Finalmente, estudios coste-eficacia muestran que el intervalo de 6 meses es más coste-eficaz respecto otras alternativas ²⁴. Por lo tanto, con la evidencia científica actual se considera que el intervalo recomendado debe ser 6 meses.

Instrumentos para cribado

Las técnicas de cribado de HCC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal. Se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz de HCC. ²⁵ Se recomienda la ecografía del hígado combinada con la medición de los niveles séricos de alfafetoproteína cada 6 a 12 meses como vigilancia del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis o fibrosis hepática avanzada, independientemente de la causa.²²

Respecto a las pruebas serológicas, en la actualidad se dispone de multitud de marcadores tumorales. El más evaluado ha sido la alfafetoproteína (AFP), que hasta hace poco tiempo era la única herramienta disponible. Sin embargo, la AFP ha mostrado un bajo rendimiento dado que sus valores en muchos casos son normales en estadios iniciales de HCC²⁶ y es bien sabido que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de HCC^{27,28}. Diferentes análisis retrospectivos que evalúan

el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC han mostrado que usando diferentes puntos de corte, entre 10-20 ng/ml considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es del 60% y la especificidad del 80%^{29, 31, 32}.

Cuando se consideran estudios prospectivos donde específicamente se evalúa el rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79% ²⁹ Además, no se dispone de ningún estudio que establezca que el incremento de AFP debe llevar a sospechar un HCC si la US es negativa. En este sentido, estudios en muestras de biopsia demuestran que puede no existir HCC aunque la AFP supere 500 ng/ml ³³. Por último, existe una correlación entre niveles de AFP y estadio tumoral, siendo la AFP simplemente un marcador de enfermedad avanzada. Hasta en un 40% de los pacientes con hepatocarcinoma la alfafetoproteína puede ser normal en especial en los de tipo histológico fibrolamelar. ³⁴ Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz para detección precoz y debe desaconsejarse su uso ^{35,36}. Se han propuesto otros marcadores como la fracción de AFP ligada a lectina, des- gamma-carboxi protrombina, Golgi proteína³⁸, pero presentan los mismos defectos que la AFP y en general no pueden competir con la fiabilidad de la US. ^{30,37,38,39,40}

DIAGNOSTICO

Cualquier lesión hepática sólida, descubierta de manera incidental o como parte de un programa de cribado, en pacientes cirróticos o

infectados por el VHB es altamente sugestiva de corresponder a un HCC, y debe ser considerada de esa forma hasta que se demuestre lo contrario. La estrategia a seguir para realizar el estudio de la lesión dependerá del tamaño de la misma (anexos Figura 1) ⁴¹.

En un paciente afecto de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante US sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm⁴². Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente.

El HCC presenta una vascularización predominantemente arterial, ⁴³ a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía. Este patrón ha mostrado ser específico para el diagnóstico de HCC cuando se ha correlacionado con el análisis anatomopatológico de piezas de resección quirúrgica o biopsias percutáneas ^{42,44-50}.

Así, para registrar el patrón dinámico como específico de HCC debe detectarse hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa portal y/o de equilibrio. De acuerdo con estos nuevos criterios, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de HCC si un nódulo > 1 cm en un hígado afecto de hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (Resonancia magnética o Tomografía computarizada con contraste).

Finalmente, en el caso de nódulos <1cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna ⁴⁴ y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores(fig. 1). ⁵¹

Recientemente, Colegio Americano de Radiólogos (ACR), ha propuesto un sistema para la estandarización de la realización, recogida de datos e interpretación de los exámenes de TC y RM hepáticas en pacientes en riesgo de desarrollar HCC. Este sistema, conocido como sistema de informe de datos de imagen de hígado (LI-RADS), fue publicado online en 2011 y actualizado en 2014. ⁵¹ (Anexo figura 3)

LI-RADS categoriza las observaciones en 6 grandes categorías:

LR- 1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para HCC), LR-4 (probablemente HCC)
LR-5 (definitivamente HCC), LR-6 otras malignidades (lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes al HCC).⁵²

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en un número relevante de casos es preciso llevar a cabo una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de HCC. Sin embargo, la realización de una punción en un nódulo hepático en un paciente cirrótico no siempre es posible. En algunos casos la presencia de ascitis o de alteraciones de la coagulación contraindican este procedimiento, y en otros casos, su localización en el hígado dificulta el acceso percutáneo o no se logra identificar por US a pesar de haberlo sido por RM. ^{43,53}

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNOSTICO:

1. Los nódulos < 1cm detectados mediante ecografía de cribado deben ser seguidos mediante una ecografía cada 3-6 meses. Si tras 2 años no se detecta crecimiento, se debe volver al cribado habitual cada 6 meses (evidencia 3D, recomendación 2B).⁶
2. Los nódulos > 1 cm detectados mediante ecografía en pacientes cirróticos pueden ser diagnosticados de HCC sin necesidad de obtener una confirmación histológica si presentan una captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fases venosas en una técnica de imagen (TC y RM dinámicas) (evidencia 2D, recomendación 1A).⁶
3. Si el patrón vascular no es específico de HCC se debe recomendar una punción diagnóstica del nódulo (evidencia 2D, recomendación 1A).⁶
4. Si el análisis patológico es negativo, no se puede descartar el diagnóstico de HCC. Se debe valorar la realización de una nueva punción diagnóstica o seguimiento estrecho de la lesión (evidencia 2D, recomendación 1A).⁶
5. En el caso de pacientes sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesaria la realización de una punción para obtener el diagnóstico (evidencia 2D, recomendación 2A).⁶
6. La determinación de AFP no es útil para el diagnóstico de HCC (evidencia 2D, recomendación 2A).⁶

PRONOSTICO

El hepatocarcinoma suele aparecer en el contexto de una enfermedad hepática evolucionada. Las opciones de tratamiento y por lo tanto su pronóstico, estarán condicionados no sólo por la extensión del tumor, sino también por la funcionalidad del hígado sobre el que se desarrolla, evaluada por la escala de Child Pugh entre otras.⁵¹ (ANEXO FIGURA 4).

Se han desarrollado múltiples herramientas para establecer el pronóstico del hepatocarcinoma. Desde un punto de vista práctico, las dos más utilizadas son el TNM. (sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis ANEXO FIGURA 5) y el propuesto por el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer ANEXO FIGURA 2).

El TNM ha sido revisado en el año 2010, y es el único sistema que ha sido validado en pacientes tratados tanto mediante resección hepática como por trasplante. Se ha comprobado que el porcentaje de pacientes que sobreviven a los cinco años para los estadíos I, II y III es de 55, 37 y 16% respectivamente. Sin embargo este sistema no tiene en cuenta la función hepática o la presencia de síntomas, que son las que determinarán la posibilidad de tratamiento y con ello el pronóstico en los pacientes cirróticos.⁵²

El sistema BCLC aporta una visión más global, incluye variables asociadas al estadio tumoral, la reserva funcional hepática y la presencia de síntomas, y establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

Los pacientes que se encuentran en el estadio A están asintomáticos, tienen la función hepática conservada y presentan lesiones subsidiarias de tratamiento curativo por lo que su supervivencia esperada a los 5 años es del 50 - 75%. Dentro de este estadio, aquellos pacientes con cirrosis hepática Child A y lesiones únicas menores de 2 cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia, constituyen un grupo especial de buen pronóstico con una supervivencia superior al 80% a los 5 años. Los pacientes situados en el estadio B no presentan síntomas, pero tienen múltiples lesiones que por su tamaño (superior a 3 cm) o por su número (mayor de 3) no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico aunque podrían beneficiarse de quimioembolización. En este grupo la supervivencia mediana se limita a 20 meses.⁵²

Los pacientes con síntomas, invasión vascular o diseminación extrahepática presentan enfermedad avanzada. Dependiendo de su reserva funcional hepática y la severidad de sus síntomas estarán situados en los estadios C o D. Aquellos pacientes catalogados como sujetos en estadio C podrán ser tratados con terapia sistémica y llegan a alcanzar una supervivencia mediana de 11 meses. En cambio, en el estadio D, el único tratamiento indicado es el sintomático y solo el 10% de los pacientes sobreviven más de un año. Aunque no existe un consenso definitivo sobre cuál es el mejor sistema para realizar un pronóstico, la Asociación Americana Hepato-Pancreato-Biliar ha recomendado el uso del TNM para predecir la supervivencia de los pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

El BCLC se considera más preciso en el estadiaje de aquellos sujetos con enfermedad avanzada sin indicación de resección hepática o trasplante.

A pesar de que la alfafetoproteína no ha demostrado utilidad en el cribado del HCC, si tiene implicaciones en el pronóstico. Sus niveles se han relacionado con el tamaño del tumor y con la tasa de crecimiento. Por ello es un marcador de mal pronóstico y un factor de riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Otros factores que influyen en el pronóstico de los pacientes son la histología del tumor, la presencia de una forma variante del receptor de estrógenos o la infección por el virus de la hepatitis C y B.

TRATAMIENTO

En los últimos años, gracias a la aplicación de programas de detección precoz, cada vez se diagnostica el HCC en fases más tempranas, cuando es posible aplicar tratamientos eficaces. Para obtener los mejores resultados, es imprescindible una correcta evaluación de la extensión tumoral y de la función hepática, para posteriormente realizar tratamiento en centros con adecuada experiencia. Por tanto, ante el diagnóstico o sospecha de HCC se recomienda remitir al paciente a centros de referencia con equipos multidisciplinares de hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial aprovecha la vascularización arterial relativamente selectiva de los tumores hepáticos. Los quimioterapéuticos se usa con embolización simultánea para aumentar la permanencia de la quimioterapia local e inducir isquemia

tumoral. Se inyecta una emulsión de cisplatino (1 mg / ml) y Lipiodol en una relación de volumen de 1: 1 hasta un máximo de 60 ml, dependiendo del tamaño y número del tumor. Se repite cada 8 a 12 semanas. Está contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis (Child-Pugh B \geq 8, incluyendo ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria), afectación extensa de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal (trombosis portal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o stent bilar y un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.^{6,53}

Tratamiento sistémico: Sorafenib

En los últimos años se han producido grandes progresos en el conocimiento de las alteraciones moleculares que condicionan la progresión tumoral. Actúa inhibiendo las serina-treonina quinasas Raf-1 y B-Raf y la actividad del receptor tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1, 2 y 3 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR- β). En experimentos preclínicos, sorafenib tenía actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de hígado, y reducía la angiogénesis tumoral y la señalización de células tumorales y aumentaba la apoptosis de células tumorales en un modelo de xenoinjerto de ratón de carcinoma hepatocelular humano.⁵⁴

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3 se llevó a cabo en 121 centros en 21 países en Europa, América del Norte, América del Sur y Australia. La supervivencia media global fue significativamente más prolongada en el grupo sorafenib que en el grupo placebo (10,7 meses frente a 7,9 meses). Las tasas de supervivencia a 1 año fueron del 44% en el grupo sorafenib y del 33% en el grupo placebo.⁵⁴

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos tumores únicos que aparecen sobre hígados no cirróticos, en los que se puede realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones, sin embargo este procedimiento se ve limitado debido a que la mayoría de los casos de hepatocarcinomas se da en el contexto de hepatopatía crónica habitualmente en fase cirrótica.

En pacientes con cirrosis hepática descompensada, la resección quirúrgica está formalmente contraindicada y el tratamiento quirúrgico a considerar es el trasplante hepático siempre que no existan contraindicaciones por edad avanzada o comorbilidades. Los mejores candidatos a resección quirúrgica son aquellos pacientes con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante.⁵⁵

Trasplante hepático

Cuando el trasplante hepático se limita a pacientes con tumores únicos < 5 cm o con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática (criterios de Milán), se obtenía una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recurrencia del 8%.⁵⁵

La realización del trasplante es limitada. El número de candidatos excede el número de órganos disponibles y, por tanto, existe un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante. Durante este tiempo la neoplasia puede progresar y llegar a contraindicar la intervención. Esta circunstancia puede alcanzar al 25% de los pacientes si la espera es de 12 meses y, por tanto, la supervivencia de acuerdo con intención de tratamiento se ve significativamente deteriorada.⁵⁵

Quimioterapia

El problema de utilizar quimioterapia en el hepatocarcinoma deriva de la coexistencia de dos enfermedades. La cirrosis puede alterar el metabolismo de los fármacos de quimioterapia y potenciar su toxicidad. Además, algunas complicaciones asociadas a la quimioterapia, como las infecciones sistémicas, son de especial gravedad en pacientes inmunodeprimidos, como los cirróticos. El uso de doxorubicina sistémica se ha evaluado en más de 1000 pacientes en ensayos clínicos, con una tasa de respuesta objetiva de alrededor del 10%.

En un ensayo de 446 pacientes, se comparó nolatrexed, un inhibidor de la timidilato sintasa, con doxorubicina sistémica, con resultados negativos (mediana de supervivencia de 5 meses frente a 7,5 meses, respectivamente) y la tasa de respuesta en el grupo de doxorubicina fue del 4%. Con otros tratamientos sistémicos como gemcitabina, oxaliplatino, cisplatino y capecitabina, utilizados en monoterapia o mediante combinaciones, se han observado respuestas heterogéneas, que van del 0% al 18% en estudios no controlados.⁵⁶

Ablación local

La ablación local con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol se considera el tratamiento estándar en los pacientes con tumores BCLC 0-A no aptos para la cirugía. La ablación por radiofrecuencia se recomienda en la mayor parte de los casos como principal terapia ablativa en los tumores de menos de 5 cm debido al control significativamente mejor de la enfermedad. La inyección de etanol se recomienda en casos en los que la ablación por radiofrecuencia no es viable técnicamente (alrededor del 10%-15%).

En los tumores de < 2 cm, BCLC 0, ambas técnicas alcanzan respuestas completas en más del 90% de los casos, con buenos

resultados a largo plazo. No está claro si pueden considerarse o no alternativas competitivas a la resección.⁵⁶

VI- MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

POBLACIÓN: Fueron 64 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma (todos los pacientes diagnosticados). No se calculó muestra.

LUGAR: En el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez el cual es una unidad de salud de segundo nivel, que cuenta con 207 camas censables de las cuales 133 pertenecen al servicio de medicina interna. En el servicio de oncología se disponen de 43 camas, además de la consulta externa donde se atienden los pacientes ambulatorios.

TIEMPO: 01 de Mayo del 2012 al 31 de diciembre 2016

ELEGIBILIDAD: Todos los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma atendidos de mayo 2012 a diciembre del 2016 en el Hospital Escuela Doctor Roberto Calderón.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Mayores de 15 años
2. Ambos sexos
3. Todos los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma
4. Cualquier procedencia

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expediente incompleto
2. Ausencia de información

METODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se realizó la recolección retrospectiva a través de los expedientes clínicos en el periodo de 5 años.

EVALUACIÓN

Se realizó a través de la ficha de datos (anexos), que incluyó datos generales (edad, sexo, procedencia, tiempo del diagnóstico, antecedentes personales patológicos incluyendo cirrosis y otras comorbilidades que predisponen al desarrollo de hepatocarcinoma).

PROCESO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

La base de datos se realizó en IBM SPSS Statistics versión 21, las variables dimensionales se expresaron como promedio y las variables cualitativas se expresaron como frecuencia. Las medianas de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se obtuvieron mediante el método de Kaplan-Meier.

LISTA DE VARIABLES

1. Edad
2. Sexo
3. Fecha de diagnóstico
4. Antecedente previo de cirrosis hepática
5. Comorbilidades
6. Método diagnóstico
7. Manifestaciones clínicas iniciales
8. Factores predisponentes
9. Factores pronósticos
10. Clasificación Child Pugh
11. Hallazgos ultrasonográficos al momento del diagnóstico
12. Hallazgos tomográficos al momento del diagnóstico
13. Niveles de alfa-fetoproteína
14. Tiempo de progresión al primer tratamiento
15. Tratamiento recibido
 - Tratamiento quirúrgico
 - Quimioembolización
 - Quimioterapia sistémica

- 16. Fecha de muerte
- 17. Alta
- 18. Tiempo de progresión de la enfermedad hasta su egreso
- 19. Supervivencia global
- 20. Supervivencia libre de progresión

VIII- RESULTADOS

Se estudiaron 64 pacientes, de los cuales (35 pacientes) el 54.7% varones y el 45.3% (29 pacientes) mujeres.

El promedio de la edad de 50.1 ± 20.97 años ; (mínimo de 17 años y máximo de 89). El 51.6% (33 pacientes) procedían de zonas rurales y el 48.4% (31 pacientes) de zonas urbanas.

En cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad la media fue de 9.05 ± 9 meses y el tiempo de inicio de los síntomas fue de 4.5 ± 3.12 meses.

Las comorbilidades mas frecuentes fueron diabetes 18.8% (12 pacientes), hipertensión 15.6% (10 pacientes), fibrosis pulmonar 6.3% (4 pacientes), diabetes e hipertensión 6.3% (4 pacientes) y síndrome mielodisplásico 1.6% correspondiente a 1 paciente.

El nivel de alfa-fetoproteína fue medido en 56.35% (36 paciente); la media oscilo en 9322.39 ± 25819.07 UI.

Los factores predisponentes detectado en los pacientes fueron; infección por hepatitis B en 3 pacientes (4.7%), hepatitis C en 2 pacientes (3.1%), alcohol en 14 pacientes (21.9%), fumado en 1 paciente (1.6%). La serología de hepatitis solo se realizó a 13 pacientes (20.3%). La cirrosis hepática estaba presente previo al diagnóstico de hepatocarcinoma en 12 pacientes (18.8%)

Las manifestaciones clínicas iniciales mas frecuentes fueron; dolor abdominal en 33 pacientes (51.6%), sangrado de tubo digestivo en 9 pacientes (14.1%) y síntomas constitucionales en 22 pacientes (34.4%).

En cuanto a los factores pronósticos se determinó el estado funcional por medio de ECOG en el que la clase funcional 2 fue la mas frecuente en el 40.6% (26 pacientes), seguido de ECOG 3 con el

21.9% (14 paciente). En cuanto a la clasificación de Barcelona los pacientes presentaron una clasificación intermedia (Barcelona B) en el 31.1% y avanzada (Barcelona C) en el 37.5%. Los estadios precoces A1 (7 pacientes) , A2 (2 paciente), A3 (2 paciente) ; se observaron en total en el 17.1%(11 pacientes).

Los pacientes presentaron un índice de child Pugh A en un 25%, (16 pacientes) child Pugh B en el 57.8% (37 pacientes) y child Pugh C en el 17.2%(11 pacientes).

En relación al estadio según TNM; 15 pacientes estaban en el estadio II (23.4%), 13 pacientes en estadio IIIA (20.3%), 15 pacientes en el estadio IIIB (23.4%), 8 pacientes en estadio IVA (12.5%) y 13 pacientes en estadio IVB (20.3%).

Se realizó solo ultrasonido abdominal como método diagnóstico a 7 pacientes (10.9%), solo tomografía de abdomen en 2 pacientes (3.1%), ultrasonido abdominal + TAC se realizó en 13 pacientes (20.3%), ultrasonido + TAC + Alfafetoproteína en 2 pacientes (3.1%), ultrasonido + TAC + Biopsia se realizó en 15 pacientes (23.4%) y ultrasonido + TAC+ AFP + Biopsia se realizó solo en 25 pacientes (39.1). A 50 pacientes se le realizó tomografía contrastada (90%), donde se detectó hipercaptación en fase arterial seguido de un lavado venoso rápido en el 78.1%

El tamaño de la lesión tumoral por ultrasonido fue en 96.9% (62 pacientes) mayor de 2 cm y solo un paciente presentó lesiones menores de 1 cm y 1 paciente lesiones entre 1-2 cm correspondiendo a 1.6% respectivamente. Las lesiones múltiples se detectaron en el 57.8% (37 pacientes) y las lesiones únicas en el 42.2% (27 pacientes).

Entre los tratamientos realizados a los pacientes solo 13 pacientes fueron sometido a resección quirúrgica (20.3%), de estos, 3 pacientes posteriormente recibieron quimio-embolización y 7 paciente necesitaron quimioterapia sistémica por recaída o recurrencia de la enfermedad, los 3 restantes continuaban en seguimiento libres de progresión hasta el corte del estudio.

Otros 27 pacientes empezaron tratamiento locoregional de los cuales todos fueron quimio-embolización (45.3%) en los cuales 16 pacientes (25%) solo recibieron una sesión de quimio-embolización y 8 pacientes (12.5%) recibieron dos sesiones de quimio-embolización y los otros 3 recibieron 4 sesiones.

Fueron 20 los pacientes sometidos a tratamiento sistémico de los cuales 18 pacientes (28.1%) recibieron quimioterapia sistémica que incluía adriamicina con cisplatino y solo 2 pacientes recibieron tratamiento con sorafenib (3.12%). De los pacientes que recibieron quimioterapia sistémica 5 pacientes (7.8%) recibieron una sesión de quimioterapia y 7 pacientes recibieron entre 2 y 5 sesiones de quimioterapia, 4 pacientes recibieron 6 sesiones de quimioterapia y 2 pacientes recibieron 9 sesiones de quimioterapia. De estos veintes pacientes 9 paciente recibieron la quimioterapia sistémica como segunda línea de tratamiento luego de recurrencia posterior a resección quirúrgica y 4 pacientes posterior a quimiembolización y los otros 7 pacientes recibieron quimioterapia sistémica paliativa como primera línea de tratamiento.

En la población estudiada se presentaron 35 eventos (14 muertes y 21 recaídas o recurrencia). La mediana de la supervivencia global fue de 22 meses con una supervivencia global máxima de 40 meses.

La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9 meses con una supervivencia libre de progresión máxima de 35 meses.

Los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica presentaron una mediana de supervivencia global de 21 meses y una supervivencia máxima de 32 meses; los pacientes con tratamiento locoregional al inicio del diagnóstico presentaron una supervivencia global máxima de 40 meses con una mediana de supervivencia de 14 meses; en cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (siete pacientes) desde el inicio del diagnóstico se determinó que la supervivencia máxima fue de 22 meses con una mediana de supervivencia de 10 meses y los que no recibieron tratamiento (tratamiento paliativo) presentaron una supervivencia máxima de 8 meses.

La mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad en los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica fue de 15 meses algunos llegaron a alcanzar los 25 meses de seguimiento libre de enfermedad; los que recibieron quimio-embolización (locoregional) presentaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 9 meses con una supervivencia máxima de 35 meses y los pacientes que recibieron tratamiento sistémico presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses con un máximo de 11 meses de seguimiento libre de progresión de enfermedad.

En cuanto a la mediana de supervivencia global en relación a la clasificación Barcelona se encontró que aquellos que estaban en estadio Barcelona A1 fue de 24 meses, A2 de 22 meses, B de 14 meses, Barcelona C de 10 meses y Barcelona D 8 meses.

En relación a la calcificación de child Pugh que tenían los pacientes su mediana supervivencia global fue de; child Pugh A de 22 meses, B de 14 meses y C de 8 meses.

Así mismo se termino que la mediana de supervivencia según TNM fue el siguiente; TNM II 22 meses, TNMIIIA de 12 meses, TNM IIIB de 23 meses, TNM IVA de 4 meses y TNM IVB de 8 meses.

IX- DISCUSION DE RESULTADOS

En nuestra serie predominaron los pacientes masculino a como es descrito en la literatura que ha demostrado una fuerte asociación entre el desarrollo de hepatocarcinoma y el sexo masculino, esto se debe muchas veces a los factores relacionados, principalmente a cirrosis

hepática de origen alcohólica.⁹ La edad promedio de esta serie fue de 50. 1 años muy similar a como se ha descrito en otras series donde se ha expresado una fuerte asociación a la edad avanzada, sin embargo la edad mínima el cual llama mucho la atención en nuestro estudio fue de 17 años de edad sin presentar un factor de riesgo fuerte; en estos casos consideramos pertinente no pasar por desapercibido, principalmente la transmisión vertical de virus hepatotropos (VHB,VHC) consideramos, que se debe investigar otros aspectos raciales y/o genéticos asociados a la etiopatogenia en latinoamericanos.

Las comorbilidades que mas presentaban los pacientes con hepatocarcinoma fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial, estas dos patologías ampliamente relacionadas con el desarrollo de hepatocarcinoma descritas universalmente principalmente al adicionársele obesidad por el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica.¹⁵

Con respecto a los niveles de alfafetoproteina obtenidos en los pacientes de nuestro estudio al momento del diagnostico tenían un gran margen de variación de un paciente a otro donde incluso se encontraron resultados normales y otros muy por encima de 20 ng/ml muy similar a lo encontrado en otros estudios en donde se describe que hasta un 40 % de pacientes con hepatocarcinoma pueden tener valores de alfafetoproteina normales principalmente de estirpe fibrolamelar, esto nos demuestra que no nos debemos valer solamente de este estudio para descartar hepatocarcinoma en los casos que sus valores sean normales y exista patrón radiológico de hepatocarcinoma; debemos de tener en cuenta que nuestra población no a todos se les realizo dicha prueba por que muchas veces no se dispone en los servicio publico de salud; así como de los diferentes

puntos de corte establecidos e incluso el valor elevado puede asociarse a la patología hepática per se.³⁴

Ampliamente se ha demostrado de manera universal la asociación de cirrosis hepática (independientemente de la causa) y el desarrollo de hepatocarcinoma en hasta el 80% de los casos; sin embargo en nuestro estudio se evidencia que el porcentaje de los pacientes con cirrosis hepática es baja en comparación con lo reportado en otros estudios, hay que tener en cuenta que se ha descrito en algunos estudios que existe hasta un 20% de los pacientes que sin presentar cirrosis hepática desarrollan hepatocarcinoma, además de tener en cuenta otras diversidad de factores antes mencionados¹². Se evidenció que solo a un 20.3% de los pacientes se les realizó serología en búsqueda de infección por virus hepatotropos, esto nos traduce pobre interés en la búsqueda de una causa frecuente en el desarrollo de hepatocarcinoma aun sin que el paciente presente cirrosis hepática ya establecida el cual se relaciona hasta un 70% de los casos.¹²

En pacientes afectados de cirrosis las lesiones nodulares mayores de 1 cm deben ser consideradas sospechosas de hepatocarcinoma (y requieren protocolo de seguimiento a pesar de las variaciones en las guías internacionales)⁵⁷, en nuestra serie el tamaño de la lesión fue mayor de 2 cm en el 96.9% y solo el 1.6% (1 paciente) presentaba una lesión menor a 1 cm, siendo el estudio de primera instancia que se les realizó por fácil acceso y seguridad en donde queda demostrado que toda lesión nodular > de 1 cm es altamente sospechosa de hepatocarcinoma por lo que esta descrita en los diferentes algoritmos propuestos para el abordaje de nódulos hepáticos como sospecha de hepatocarcinoma,⁵⁷ principalmente en pacientes con cirrosis hepática, lo que obliga a realizar estudios de extensión para abordar de manera adecuada dicha lesión.

En el 90% de la serie estudiada se realizó TAC de abdomen donde se logró demostrar hipercaptación en fase arterial en el 78.1% de las tomografías realizadas, siendo el medio diagnóstico complementario más importante, el cual nos demuestra al igual que en las diferentes guías de abordaje que por las características (llenado arterial al medio de contraste y lavado venoso rápido), a sido este patrón específico para el diagnóstico de hepatocarcinoma ya que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron dicha característica en la TAC dinámica.

En cuanto al pronóstico en los pacientes en nuestra serie se observó que tanto la clasificación de TNM temprano (estadio II) presentaban una mayor supervivencia global, sin embargo este sistema no tiene en cuenta la función hepática o la presencia de síntomas, que son las que determinarán la posibilidad de tratamiento y con ello el pronóstico en los pacientes cirróticos, es por eso que se valoró con el sistema de Barcelona (BCLC), el cual aporta una visión más global, incluye variables asociadas al estadio tumoral, la reserva funcional hepática y la presencia de síntomas, y establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento,⁵² sin embargo hay que tener en cuenta algunas debilidades de este sistema de estadiaje (BCLC); es limitado principalmente por su rigidez para actuar como un algoritmo de tratamiento, es decir de manera protocolaria (ejemplo: Recomienda la resección hepática en etapas muy tempranas (BCLC 0) y en etapas tempranas (BCLC A); sin embargo, en pacientes seleccionados, la resección hepática se asocia con una buena supervivencia incluso en etapas más avanzadas de BCLC).⁵⁷

En nuestro estudio el estadio precoz (A1, A2) presento mayor supervivencia global de 22 y 24 meses respectivamente, siendo respectivamente los estadios desde intermedio, avanzado y terminal (estadio B,C,D) con menos supervivencia global para nuestra población en estudio, el cual fueron clasificados la mayoría de nuestra población que se diagnosticó con hepatocarcinoma, coincidiendo con la supervivencia encontrada en otras series donde esta depende según el estadio en que sea diagnosticado el paciente, entre mas avanzado se encuentre el estadio de la enfermedad menor es la supervivencia, siendo oportuno por eso la implementación de cribado principalmente en paciente con altos factores de riesgo para la detección de hepatocarcinoma.

En relación a la clasificación de Child Pugh el cual es uno de los parámetros que se toma en cuenta en la escala BCLC se evidenció que la población en estudio que eran clasificados como A tenían mayor supervivencia global comparados con los B y C esto en relación a mayor deterioro de la función hepática confirmando de hecho un peor pronostico que en nuestro medio el tratamiento no va dirigido a curar.

La mediana de supervivencia global fue de 22 meses con una supervivencia máxima de 40 meses; en nuestra población al igual que lo descrito en diversos estudios la supervivencia global estuvo influenciada según el estadio en que se encontraban cada paciente sin dejar por un lado el tipo de tratamiento que recibieron.

El tratamiento que más se practicó e indicó a los pacientes con HCC fue la quimiembolización siendo el tratamiento con mayor supervivencia global en nuestro estudio, de hecho es el único tratamiento que ha demostrado aumentos de supervivencia en lesiones no resecables sin invasión vascular ni diseminación

extrahepática. La existencia de múltiples formas de efectuar este tratamiento dificulta la valoración de su eficacia, aunque se estima que en más del 40% de los casos existe una respuesta mayor del 25%. En menos del 2% de los pacientes se consiguen remisiones completas (en nuestro estudio no hubo ninguna remisión completa con quimio-embolización) y a pesar de ello, durante el seguimiento se producirá una restauración del flujo tumoral con posterior recidiva y reducción de la supervivencia media, inferior a los dos años tras el tratamiento.⁵²

En nuestra serie no se le realizó transplante hepático a ninguno de los pacientes, el cual aun teniendo criterios para ello no se dispone de dicho procedimiento en nuestro país, siendo este el tratamiento que cuando se aplican los criterios de Milán de manera adecuada se consigue una supervivencia global de hasta un 75% a los 4 años y una recidiva de 8%.⁶

En cuanto a la terapia sistémica específicamente la terapia blanco con sorafenib se manejó 2 pacientes en estadio avanzado de la enfermedad en donde se evidenció una supervivencia global de 12 meses en 1 de los pacientes y 8 meses en el otro paciente. Se ha demostrado que en este estadio (avanzado) mejora la mediana de supervivencia global⁵⁵ sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria no se dispone de este tipo de terapia teniendo que recurrir a otras alternativas y salirse de lo ya estandarizado internacionalmente basado en las evidencias en cuanto al manejo según el estadio.

Los pacientes que recibieron quimioterapia sistémica fueron los que presentaron la supervivencia mas baja, demostrado que la quimioterapia convencional con finalidad citotóxica (habitualmente doxorubicina y cisplatino) ha demostrado poco beneficio significativo en la supervivencia. Por tanto, no se recomienda su uso fuera de

ensayos clínicos.⁶ Sin embargo al no contar con el tratamiento adecuado de acuerdo al estadio se indica quimioterapia en nuestra unidad en donde prácticamente el beneficio en cuanto a supervivencia es bajo.

X- CONCLUSIONES

1. Los factores pronósticos como Clasificación Barcelona A1, A2, TNM II, IIIB y escala funcional Child Pugh A representaron mayor supervivencia global en la serie de pacientes estudiados.
2. La resección quirúrgica fue el tratamiento que tuvo mejor respuesta en cuanto a la mediana de supervivencia seguido de tratamiento locoregional.
3. La mediana de supervivencia global fue de 22 meses de seguimiento y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9 meses.
4. La cirrosis hepática estaba presente en un pequeño porcentaje de la población en estudio.

XI- RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios analíticos que permitan determinar la asociación de riesgos con el desarrollo de hepatocarcinoma en nuestra población.
2. Enviar pruebas serológicas en búsqueda de factores infecciosos (VHB,VHB) y metabólicos principalmente, que estén ligados al riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma.
3. Abastecer con terapias blancas para tener una mejor oferta de tratamiento a los pacientes que lo ameriten, así como ofrecer quimioembolización a los pacientes basados en la estratificación de Barcelona.`
4. Valoración por equipo multidisciplinario a todos los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma (oncología medica, oncología quirúrgica, gastroenterología, infectología).

XII-BIBLIOGRAFÍA

1. Silvia Gómez Senent et al. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. Med Clin (Barc). 2007;128(19):741-8

2. Hashem B. El-Serag, M.D., M.P.H. Hepatocellular Carcinoma. The new england journal of medicine 2011;365:1118-27.
3. World health organization. International agency of Research on cáncer. GLOBOCAN 2012: Estimated cáncer incidence. Mortality and prevalency worldwide in 2012
4. Nault JC. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology” Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014;28;937-947
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35–S50
6. Alejandro Forner et al, Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016.
7. Aguilar-Olivos NE, et al. Prevalencia del carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico. Rev Invest Med Sur Mex, 2015; 22 (3): 124-126
8. I.R. Elizalde Apestegui et al, El hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra: estudio de características y evolución en la práctica clínica habitual, An. Sist. Sanit. Navar. 2016; 39 (2): 249-260.
9. Gómez Rodríguez R, et al. Características clínicas, estadificación y tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular en la practica clínica. Revista de Gastroenterología y Hepatología. España 2011;34 (7) 524-531
10. Aldo Parodi Pita. Factores epidemiológicos relacionados al carcinoma hepatocelular en pacientes masculinos del hospital de Solca Guayaquil-Ecuador, entre enero de 2009 y enero de 2010. Disponible en:<http://repositorio.ucsg.edu.ec/>
11. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Oneal 2010;28:2437-2444.
12. Blum HE, Moradpour D. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma. J GastroenterolHepato1 2002;17(Suppl 3):S413.

13. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674.
14. Lee JS, Thorgeirsson SS. Comparative and integrative functional genomics of HCC. *Oncogene* 2006;25(27):3801.
15. Sweet Cordero A, Mukherjee S, Subramanian A, et al. An oncogenic KRAS2 expression signature identified by cross-species gene-expression analysis. *Nat Genet* 2005;37:48.
16. Lee JS, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006;12(4):410.
17. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379: 1245–55.
18. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992;16:132–7.
19. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology*. 1998;45 Suppl 3:1214–20.
20. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–22.
21. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*. 2011;29:339–64.
22. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010;53:291–7.

23. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987–97.
24. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1418–24.
25. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:37–47.
26. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47:97–104.
27. Lok AS, Lai CL. Alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1989;9:110–5.
28. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43:434–41.
29. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34:570–5.
30. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137:110–8.

31. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138:493–502.
32. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer*. 2015;112:69–76.
33. Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A, et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006;12:1519–22.
34. Gómez senent s et al. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(19):741-8
35. Sherman M. Alphafetoprotein: An obituary. *J Hepatol*. 2001;34:603–5.
36. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: The demise of a brilliant star. *Gastroenterology*. 2009;137:26–9.
37. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology*. 1995;22:802–7.
38. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;43:1007–12.
39. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:89–97.
40. Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2012;13:817–26.

41. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908 - 43.
42. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47:97–104.
43. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: Conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30:17–25.
44. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30:889–93.
45. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg*. 2001;234:206–9.
46. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38:1034–42.
47. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59:638–44.
48. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:599–609.
49. Khalili KT, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*. 2011;54:723–8.

50. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses larger than 2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int.* 2011;31:1468–76.
51. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2014 [acceso 17 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>
52. Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 171-181
53. Stephen L Chan et al, Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016. *World J Gastroenterol* 2016 August 28; 22(32): 7289-7300
54. Josep M. Llovet , M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D. et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
55. Varo Pérez e et al. Trasplante hepático en el hepatocarcinoma: criterios expandidos de California. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(Supl 1):82-7.
56. Josep M. Llovet; Michel Ducreux. Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 | 908–943
57. Su Jong Yu. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016; *Clinical and Molecular Hepatology* 2016;22:7-17

XII-ANEXOS
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. NOMBRE:

1.1 EXPEDIENTE

2. PROCEDENCIA.....

3. EDAD:

4. SEXO:

F

M

5. Fecha del diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad

6. Tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico:

7. Antecedentes personales patológicos de cirrosis:

si no

7.1

Antecedentes patológicos

personales: _____

8. Método de diagnóstico:.....

9. TIPO DE MANIFESTACIÓN CLÍNICA:

MANIFESTACIÓN	SI	NO
ASINTOMÁTICO		
DOLOR ABDOMINAL		
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO		
SÍNDROME CONSTITUCIONAL		
ICTERICIA		
HEPATOMEGALIA		
DOLOR ÓSEO		
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS		
ASCITIS		

FACTORES PREDISPONENTES

FACTORES	SI	NO
----------	----	----

Hepatitis B		
Hepatitis C		
Alcohol		
Hemocromatosis		
Enfermedad de Wilson		
Cirrosis biliar primarias		
Esteatosis hepática no alcohólicas		
Fumado		

10. FACTORES PRONOSTICOS

10.1 ECOG: I.....II.....III.....IV

10.2 CLASE FUNCIONAL CHILD PUGH: A.....B.....C.....

10.3 ESTADIO TNM.....

10.4 ESTADIAJE DE BARCELONA

11. HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS:

HALLAZGOS	SI	NO
LESION UNICA		
LESIONES MULTIPLES		

VASCULARIZACION		
EXTENSION A OTROS ORGANOS		
NECROSIS		
HIPERTENSION PORTAL		
TROMBOSIS PORTAL		

12. HALLAZGOS TOMOGRAFICOS Y RESONANCIA

HIPERCAPTACION EN LA FASE ARTERIAL		
LAVADO VENOSO RAPIDO		

13. NIVEL DE LA ALFETOPROTEINA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO:.....UI

14. TRATAMIENTO RECIBIDO: ENCIERRE EN UN CIRCULO Y NUMERO DE SESIONES RECIBIDAS

14.1 Tratamientos quirúrgicos

Ninguno

Resección quirúrgica

14.2 Tratamientos locorregionales

Ninguno

Quimioembolización

14.3 Tratamientos sistémicos

Sorafenib

Quimioterapia sistémica

NOTA: ESPECIFIQUE LA QUIMIOTERAPIA RECIBIDA.

15. FECHA DE LA PROGRESION AL PRIMER TRATAMIENTO _____

16. ALTA si....no.....

17. FECHA DE MUERTE: _____

18. TIEMPO DE LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN MESES DESDE EL DIAGNOSTICO HASTA EL MOMENTO DEL ALTA O DE DEFUNCION: _____

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensiones	Valores
Edad	Años registrados en el expediente clínico.		1. 15-20 2. 20-30 3. 30-40 4. 40-50 5. 50-60 6. 60-70
Sexo	Diferencias físicas que caracterizan a un individuo		1. Femenino 2. Masculino

	en hombre y mujer		
Fecha del diagnostico	Fecha calendario de la primera consulta con el oncólogo por el diagnostico de hepatocarcinoma		
Fecha de muerte	Fecha calendario en la que se estable la ausencia de vida por cualquier causa en el paciente.		
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido desde la máxima respuesta al tratamiento hasta la progresión clínica o radiológica.	Días Meses Años	

Presencia de cirrosis hepática antes del diagnóstico de hepatocarcinoma	Es la cicatrización y el funcionamiento deficiente del hígado. Es la última fase de la enfermedad hepática crónica.	Indicado en el expediente clínico	1. SI 2. NO
Método diagnóstico por medio del cual se detectó el HCC	Examen de imagen o de laboratorio que fue utilizado para la detección de la enfermedad.	Ultrasonido simple de abdomen	1. SI 2. NO
		Tomografía	1. SI 2. NO
		Resonancia magnética	1. SI 2. NO
		Alfafetoproteína	1. SI 2. NO
		Biopsia	1. SI 2. NO
Manifestación clínica inicial	Conjunto de signos y síntomas	Asintomática	1. SI 2. NO
		Dolor abdominal	1. SI 2. NO

		Sangrado de tubo digestivo alto	1. SI 2. NO
		Síndrome constitucional (perdida de peso, fiebre, astenia)	1. SI 2. NO
		Ictericia	1. SI 2. NO
		Ascitis	1. SI 2. NO
		Esplenomegalia	1. SI 2. NO
		Hepatomegalia	1. SI 2. NO
		Dolor óseo	1. SI 2. NO
		Manifestaciones cutáneas	1. SI 2. NO
Factores predisponentes		Infección por hepatitis B	1. SI 2. NO
		Infección por hepatitis C	1. SI 2. NO
		Alcohol	1. SI 2. NO
		Hemocromatosis	1. SI 2. NO
		Enfermedad de Wilson	1. SI 2. NO

		Enfermedad biliar primaria	1. SI 2. NO
		Esteatosis hepática no alcohólica	1. SI 2. NO
		Fumado	1. SI 2. NO
		Otros	1. SI 2. NO
Factores pronósticos	ECOG	Es una escala diseñada para medir la capacidad del paciente en su vida diario reservando su autonomía	1. O 2. I 3. II 4. III 5. IV
	Clasificación de Barcelona	Escala pronostica para determinar supervivencia en los pacientes con hepatocarcinoma.	1. A1 2. A2 3. A3 4. A4 5. B 6. C
	Clasificación child Pugh	Es un sistema de estatificación para evaluar	1. A 2. B 3. C

		el pronostico de la enfermedad, incluye 5 variables de las cuales dos son clínicas y tres de laboratorio.	
	Estadio TNM	Es una clasificación para determinar extensión de la enfermedad que incluye tamaño de tumor, propagación a ganglios y metástasis a órganos distantes.	<ol style="list-style-type: none"> 1. IA 2. IB 3. II 4. IIIA 5. IIIB 6. IVA 7. IVB
Hallazgos ultrasonográficos	Anormalidades encontradas en un rastreo de ecografía abdominal	Lesión única	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
		Lesión múltiple	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
		Vascularización	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO

		Extensión a otros órganos	1. SI 2. NO
		Hipertensión portal	1. SI 2. NO
		Necrosis	1. SI 2. NO
		Trombosis portal	1. SI 2. NO
Niveles de alfafetoproteína	Glicoproteína que ha sido considerada como un marcador oncofetal, cuya aplicación se ha demostrado en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades tumorales como el carcinoma hepatocelular	Unidades internacionales (UI)	
Tratamiento recibido	Terapias medicamento	Ninguno	1. SI 2. NO

	sas ofrecidas al pacientes con intención curativa o paliativa		
		Resección quirúrgica	1. SI 2. NO
		Locoregional	1. Ninguno 2. Quimioembolización
		Tratamiento sistémicos	1. Sorafenib 2. Quimioterapia sistémica
Hallazgos de tomografía y resonancia	Anormalidades vasculares en la lesión hepática compatibles con el desarrollo de un	Hipercaptación en la fase arterial	1. SI 2. NO
		Llenado venoso rápido	1. SI 2. NO

	hepatocarcinoma		
Alta	Condición de egreso vivo curado. Actualmente en vigilancia oncológica		1. SI 2. NO
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte.	Ultima consulta	
Comorbilidades	Estados patológicos presentes en los pacientes previos al diagnóstico de hepatocarcinoma.		1. DM 2. HTA 3. DM+HTA 4. FIBROSIS PULMONAR

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del consenso de la EASL

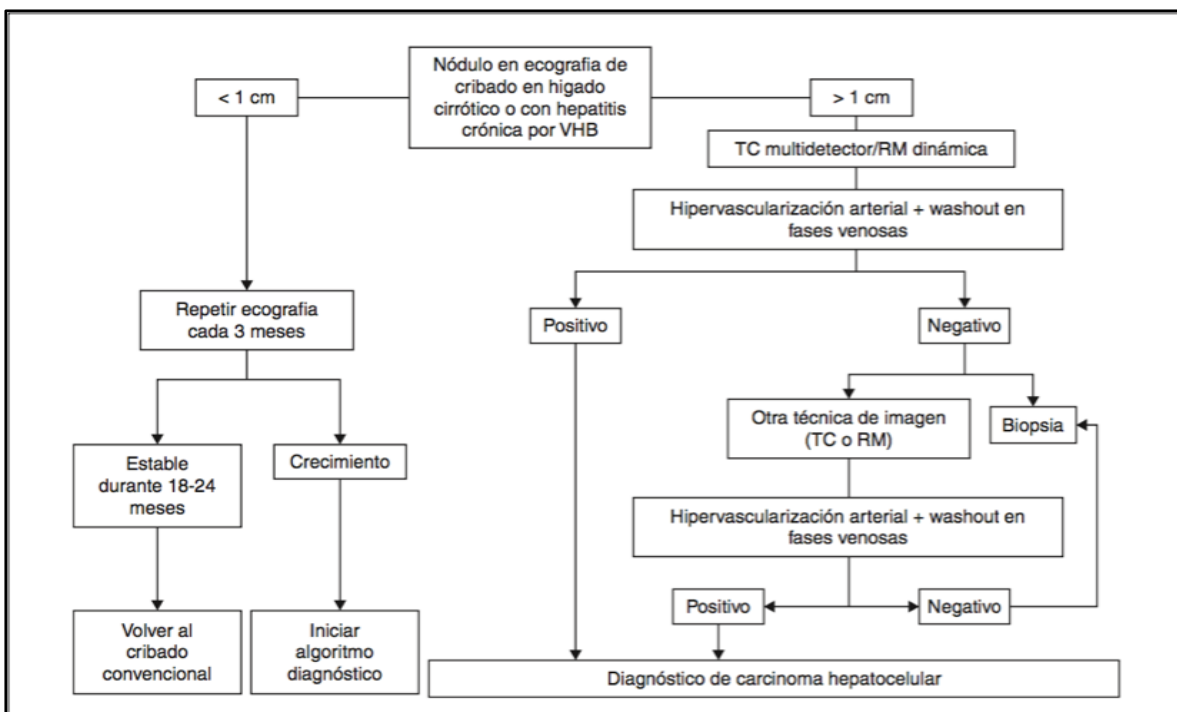


FIGURA 2: Sistema de estadificación de Barcelona.

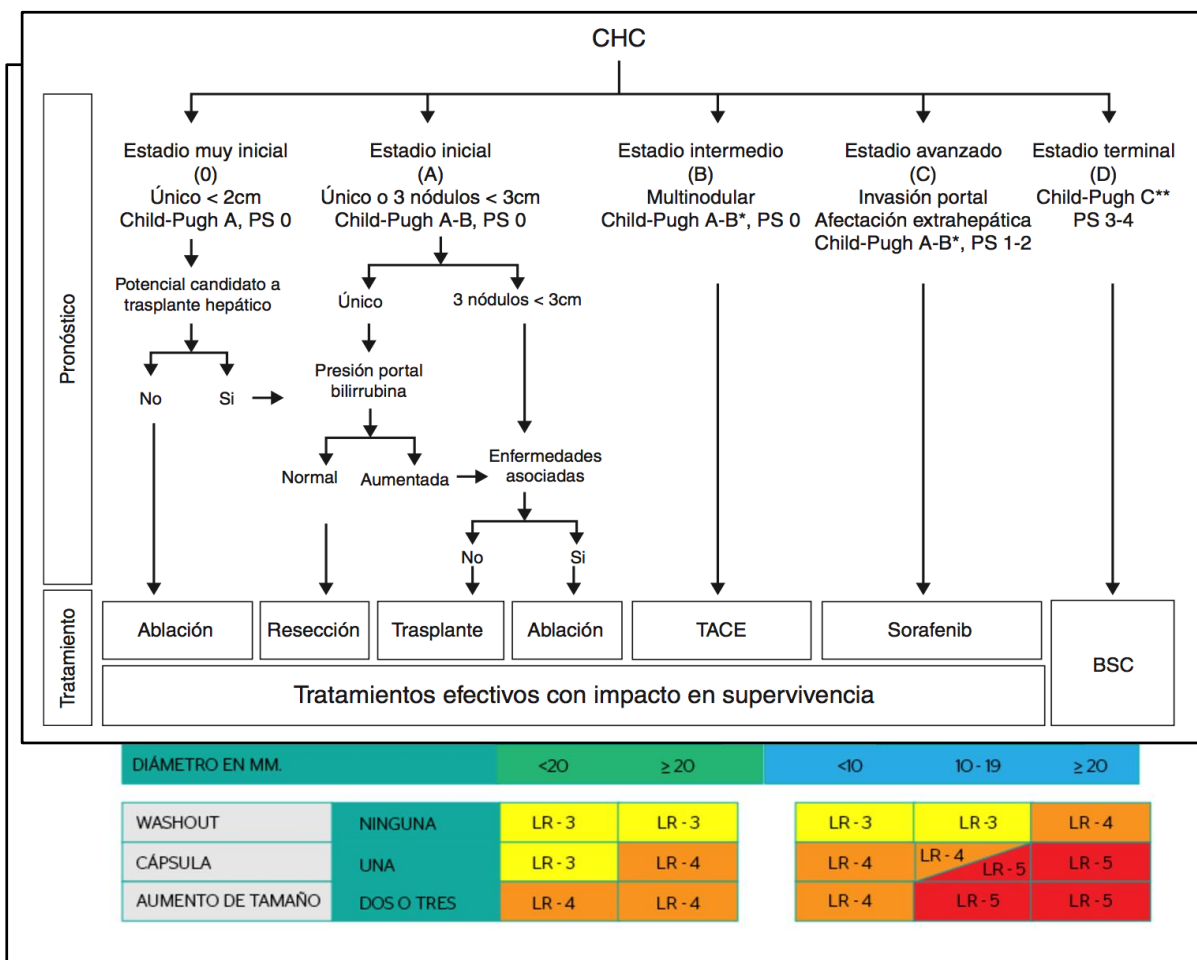


FIGURA 3. Sistema LI-RADS del colegio americano de radiólogos

FIGURA 4. CLASIFICACION CHILD PUGH

VARIABLE	VALORES		
	1	2	3
Bilirrubina T	<2 mg/dl	2- 3mg/dl	> 3 mg/dl
Albumina	> 3.5 g/l	2.8-3.5	< 2.8
TP %	> 70	40-70	< 40
Encefalopatía	No	I- II	III – IV
Ascitis	No	Si	Refractaria
Child A: 5-6 puntos; Child B: 7-9 puntos; Child C: 10-15 puntos			

FIGURA 5: Sistema de puntuación TNM (tumor, ganglios metástasis)

Tumor Primario (T)			
Tx		No se puede evaluar el tumor primario.	
T0		No hay evidencia de tumor primario.	
T1		Tumor único sin invasión vascular.	
T2		Tumor único con invasión vascular o múltiples lesiones no mayores de 5 cm.	
T3a		Múltiples lesiones mayores de 5 cm.	
T3b		Cualquier lesión afectando una rama principal de la porta o de la hepática.	
T4		Invasión directa de órganos adyacentes, distintos de la vesícula biliar o perforación de peritoneo visceral.	
Ganglios Linfáticos Regionales			
Nx		No puede evaluarse la existencia de ganglios regionales.	
N0		No metástasis ganglionares regionales.	
N1		Metástasis ganglionares regionales.	
Metástasis a distancia (M)			
M0		No metástasis a distancia.	
M1		Metástasis a distancia.	
Grupos Pronósticos			
Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0

IVA	Cualquier T	N1	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

FIGURA 6: Escala funcional ECOG

Estado Funcional	Definición
0	Sin restricciones
1	Limitación de actividad intensa, capaz de realizar trabajo ligero
2	Capaz de autocuidado; pero incapaz de trabajar; , se levanta mas del 50%del tiempo.
3	Limitado para el autocuidado. Confinado a la cama o sillón mas del 50% del tiempo.
4	Completamente dependiente. Vida en cama o sillón todo el tiempo.

VARIABLE	N=64	%
EDAD		
Edad media - Desviación estándar	50.1±20.97 años	
SEXO		
Femenino	29	45.3
Masculino	35	54.7
PROCEDENCIA		
Urbano	31	48.4
Rural	33	51.6
TIEMPO DE PROGRESION AL PRIMER TRATAMIENTO		
Media y Desviación estándar	9.05 ± 9 Meses	
TIEMPO DEL INICIO DE LOS SINTOMAS	4.56±3.12 Meses	
COMORBILIDADES		
Diabetes	12	18.8
Hipertensión	10	15.6
Fibrosis pulmonar	4	6.3
Diabetes e hipertensión	4	6.3
Síndrome Mielodisplásico	1	1.6
Cirrosis hepática	12	18.8
ALFAFETOPROTEINA		
Media - Desviación estándar	9322.39±25819.07 UI	
FACTORES PREDISPONENTES		
Hepatitis B	3	4.7
Hepatitis C	2	3.1
Alcohol	14	21.9
Fumado	1	1.6
Realización de pruebas de hepatitis	13	20.3

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Fuente: Expediente Clínico

**TABLA 2. MANIFESTACION CLINICA INICIAL DE LOS PACIENTES CON
HEPATOCARCINOMA**

VARIABLE	N=64	%
DOLOR ABDOMINAL	33	51.6
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO	9	14.1
SINTOMAS CONSTITUCIONALES	22	34.4

Fuente: Expediente Clínico

TABLA 3. FACTORES PRONOSTICOS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

VARIABLE	N=64	%
ECOG		
0	12	18.8
1	10	15.6
2	26	40.6
3	14	21.9
4	2	3.1
CLASIFICACION BARCELONA		
A1	7	10.9
A2	2	3.1
A3	2	3.1
B	20	31.3
C	24	37.5
D	9	14.1
CLASIFICACION CHILD PUGH		
A	16	25
B	37	57.8
C	11	17.2
ESTADIO TNM		
II	15	23.4
IIIA	13	20.3
IIIB	15	23.4
IVA	8	12.5
IVB	13	20.3

Fuente: Expediente Clínico

TABLA 4. HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS Y TOMOGRAFICOS DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

VARIABLE	N=64	%
LESION UNICA	27	42.2
LESION MULTIPLE	37	57.8
TAMANO MENOR DE 1	1	1.6
TAMANO 1-2 CM	1	1.6
TAMANO MAYOR DE 2 CM	62	96.9
HIPERCAPTACION DE FASE ARTERIAL	50	78.1
LAVADO VENOSO RAPIDO	50	78.1

Fuente: Expediente Clínico

TABLA 5. METODOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

Fuente: Expediente Clínico

VARIABLE	N=64	%
ULTRASONIDO	7	10.9
TOMOGRAFIA	2	3.1
USA+ AFP+TAC+BIOPSIA	25	39.1
USA+TAC	13	20.3
USA+TAC+BIOPSIA	15	23.4
USA+TAC+AFP	2	3.1

TABLA 6. TRATAMIENTOS EN LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

Fuente: Expediente Clínico

VARIABLE	N=64	%
RESECCION QUIRURGICA	13	20.3
LOCOREGIONAL	30	46.8
TRATAMIENTO SISTEMICO	20	31.25
Quimioterapia	18	28.1
Sorafenib	2	3.12
Ningún tratamiento	15	23.4

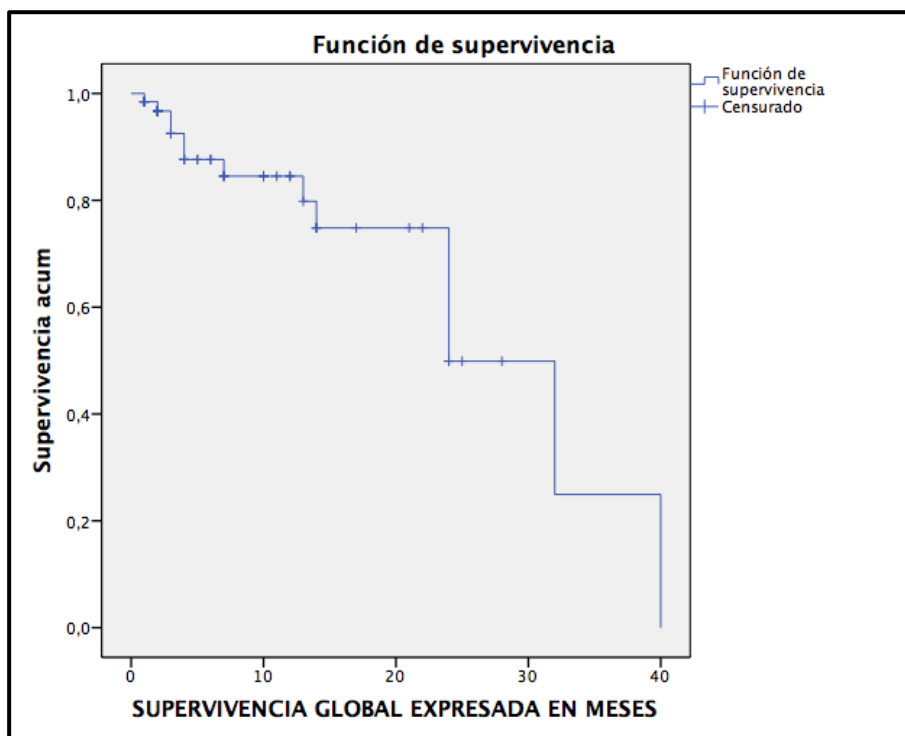
TABLA 7. NUMERO DE SESIONES RECIBIDAS DE QUIMIEMBOLIZACION

QUIMIOTERAPIA SISTEMICA

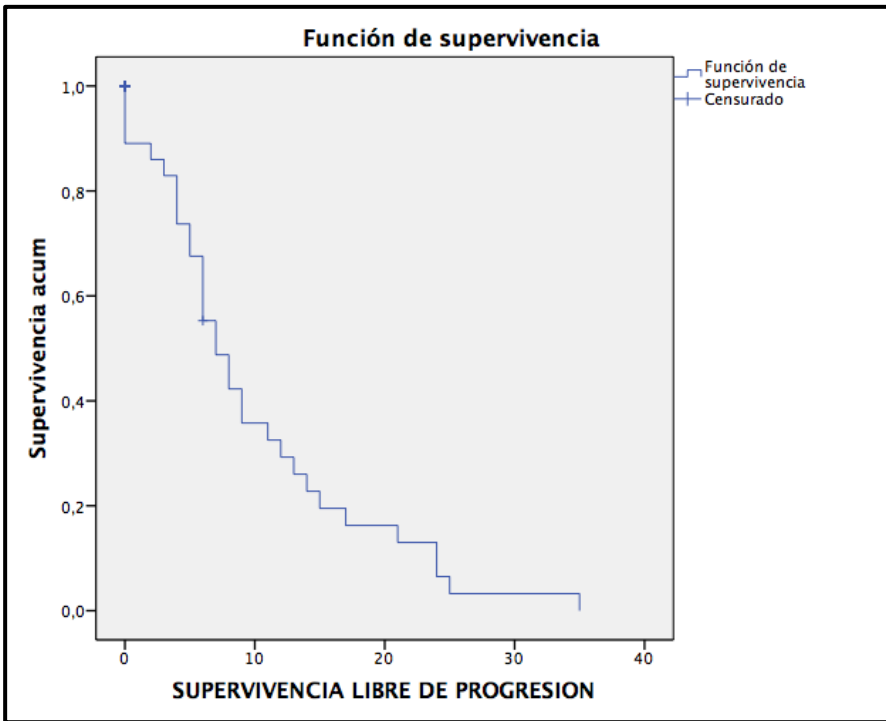
VARIABLE	N=64	%
QUIMIOEMBOLIZACION	30	46.8
1	17	26.5
2	8	12.5
3	1	1.6
4	3	4.7
5	1	1.6
QT SISTEMICA	18	28.1
1	5	7.8
2	2	3.1
3	1	1.6
4	2	3.1
5	2	3.1
6	4	6.3
9	2	3.1

Fuente: Expediente Clínico

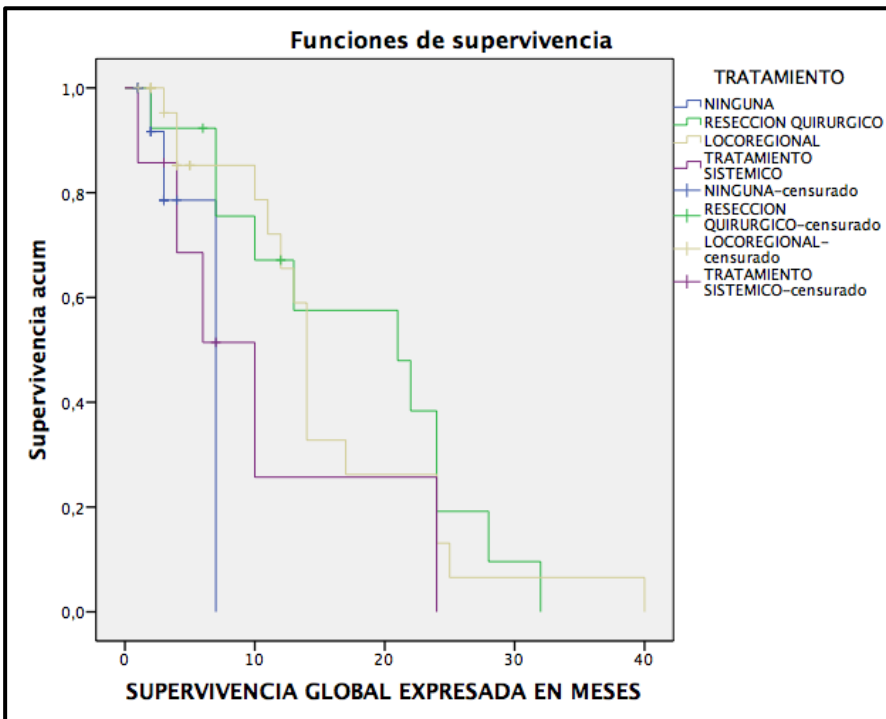
GRAFICA 1. CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL



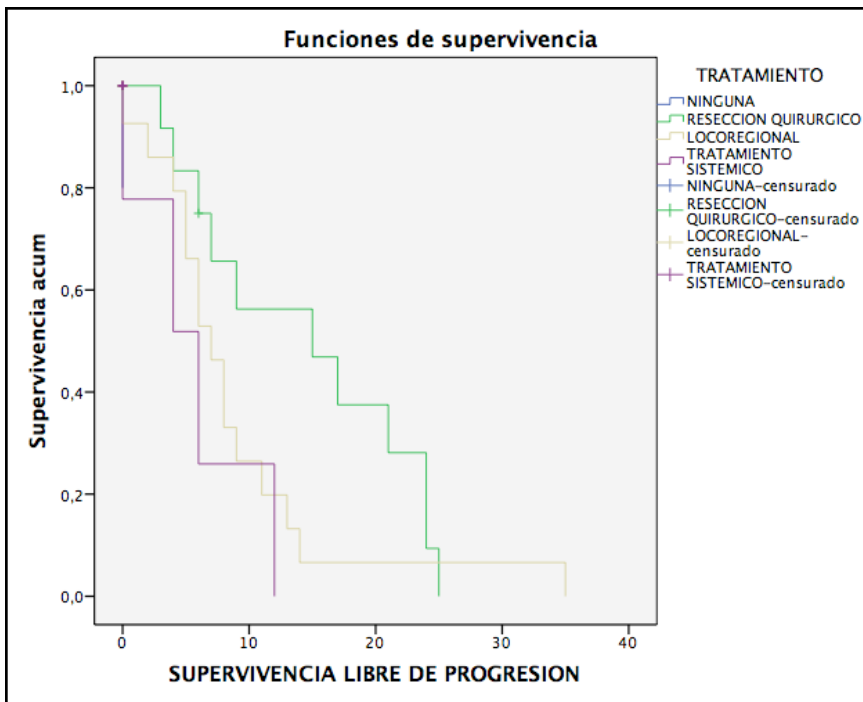
GRAFICA 2. CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION



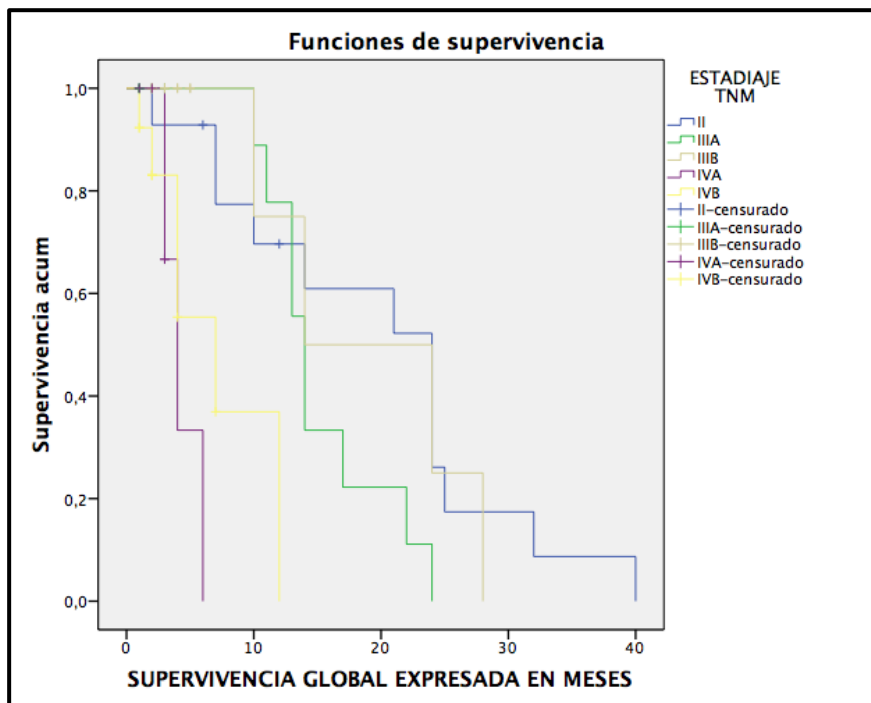
GRAFICA 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TRATAMIENTO



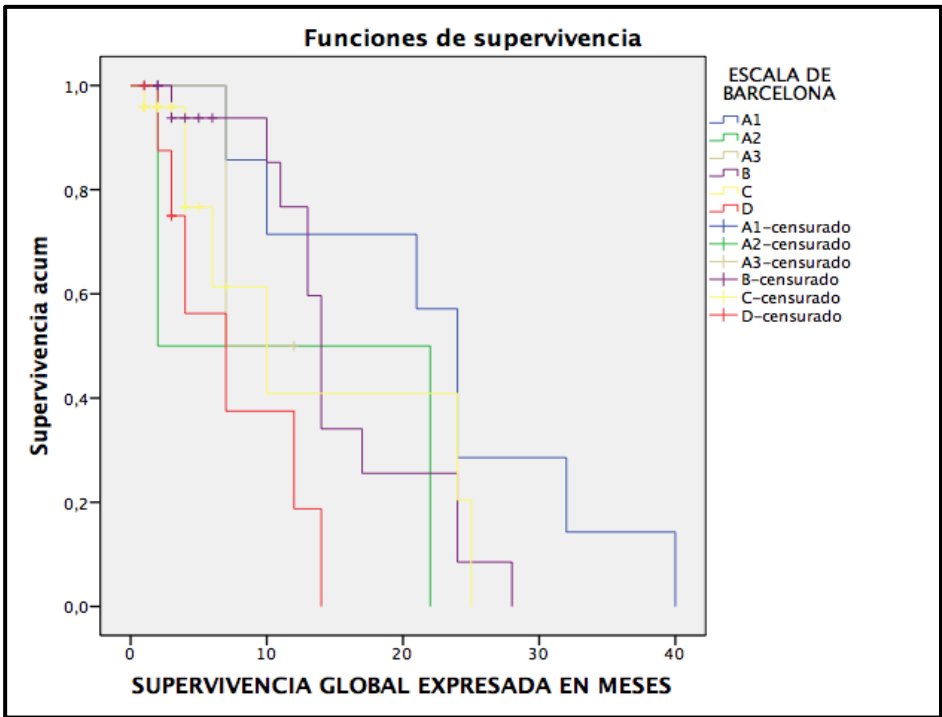
GRAFICA 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION SEGÚN TRATAMIENTO



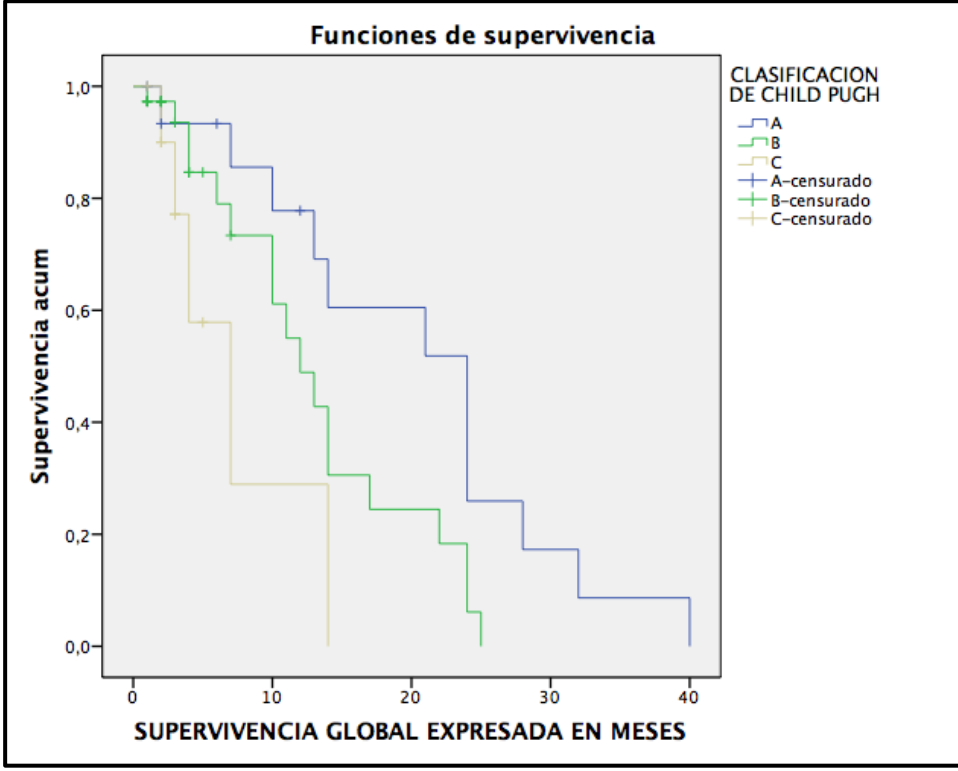
GRAFICA 5. SUPERVIVENCIA EN FUNCION DEL TNM



GRAFICA 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCION DE LA CLASIFICACION DE BARCELONA



GRAFICA 7. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCION DE CHID PUGH



ABREVIATURAS

VHC: Virus de hepatitis C
VHB: Virus de hepatitis B
HCC: Hepatocarcinoma
HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B
ADN: ácido desoxirribonucleico
IFNy: Interferón gamma
NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica
US: Ultrasonido
TAC: Tomografía computarizada
RM: Resonancia magnética
AFP: Alfafetoproteína
EASL: Asociación europea del estudio del hígado
ACR: Colegio Americano de Radiólogos
LI-RADS: Sistema de imagen y datos de reporte de hígado
TNM: Sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis
TACE: quimioembolización
BCLC: clínica de Barcelona de cáncer hepático.