



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE ONCOLOGIA**

**RESECCIÓN HEPÁTICA PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR  
EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS,**

**DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA,  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE :**

**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. GIGIOLA NICTE-HA GARIBALDI GARCIA**



**Asesor de Tesis: Dr. Luis Díaz Rodríguez**

**MÉXICO, D.F. 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alfonso Torres Lobatón  
Profesor Titular del curso Universitario  
De Especialización en Oncología  
Hospital General de México

---

Dr. Gregorio Quintero Beuló  
Jefe de Enseñanza  
Servicio de Oncología  
Hospital General de México

---

Dr. Luis Díaz Rodríguez  
Asesor de Tesis  
Servicio de Oncología  
Tumores Mixtos  
Hospital General de México

---

Dra. Gigiola Nichte-Ha Garibaldi García  
Autor de tesis

---

## AGRADECIMIENTOS

Ante todo agradezco a Dios, porque, que se puede hacer si no es con su voluntad; y después a todos los médicos que conforman el equipo del Servicio del Oncología del Hospital General de México, en primer lugar por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo, lo que fue para mi un gran honor y motivo de orgullo, y en segundo lugar gracias por su apoyo (que no por ser en menor o en mayor medida es menos importante), y que fue indispensable para mi formación profesional y personal, pues con el espíritu educativo que caracteriza a cada uno de ustedes, dejan en mi una lección de vida que se perpetuará en mi saber. Agradezco infinitamente su enseñanzas, paciencia, dedicación y porque no, gracias también a sus llamadas de atención pues con todo ello creo ser una mejor persona en todos los aspectos.

También doy gracias a mis padres y mis hermanas por su paciencia, tolerancia, trabajo conjunto y apoyo incondicional, pues creo importante mencionar que si no fuera por todos ellos yo no estaría aquí.

Gracias también a mi novio Jorge por tantas horas que dedicó a ayudarme con mis trabajos, por facilitarme (todo el material de estudio) con los que él contaba, muchas gracias por estar ahí siempre.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	61
JUSTIFICACIÓN.....	62
MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
RESULTADOS.....	64
DISCUSIÓN.....	81
CONCLUSIONES.....	88
BIBLIOGRAFÍA.....	91

## **INTRODUCCIÓN**

### **DEFINICIÓN**

El cáncer hepatocelular es la más común de las neoplasias malignas hepatobiliares siendo altamente letal y ampliamente distribuida en todo el mundo.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

### **INCIDENCIA**

Corresponde a la 7ª causa más común de cancer en el mundo y la 3ª causa de muerte por cáncer. Es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres en regiones de alta incidencia como por ej. China y Korea donde la relación Hombre-Mujer es de 7/1.

Aproximadamente 560,000 personas desarrollaran cáncer hepático cada año y un número casi igual morirá (550,000) por esta enfermedad.

Su distribución no es uniforme en todo el mundo, la mayoría de casos ocurren en África y este de Asia, donde el carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde al 85 - 90% de los cánceres hepáticos. Donde China es la única ciudad que por si sola representa el 50% de los casos en todo el mundo.

En Norte América, Sur América, Europa del norte y Oceanía su rango de incidencia es bajo ( $< 5.0/100,000$ ). Pero esta incidencia se ha ido incrementando en los EU debido principalmente a la creciente incidencia de hepatitis C. Actualmente 3 millones de personas son infectadas por el VHC y se estima que el 5–30% de ellos progresará a cirrosis y con ello el riesgo de CHC será de 1-2% por año. Típicamente los rangos de la enfermedad en estas áreas es: EU (hombres 4.21/100,000; mujer 1.74/100,00), Canadá (hombre 3.2/100,000; mujer 1.1/100,000), Colombia (hombre 2.2/100,000; mujer 2.0/100,000), ciudades del Sur de Europa tienen un rango promedio de  $< 20.0/100,000$ . En áreas de alto riesgo ( $> 20/100,000$ ) principalmente África y Asia tiene rangos similares a Senegal (hombre 28.47/100,000; mujer 12.2/100,000), China (hombre 35.2/100,000; mujer 13.3/100,000), y Korea del Sur (hombre 48.8/100,000; mujer 11.6/100,000).

A pesar de esta incidencia actualmente se ha visto una tendencia favorable en algunos de estos lugares con altos índices de CHC y para 1988 – 1992 se observó una disminución en la incidencia en la población China, Hong Kong, Shanghai y Singapore, continuando esta disminución en la incidencia para 1997.

Lo contrario ocurre en zonas de baja incidencia en donde se ha reportado un aumento en la incidencia entre 1982 – 1997, lo que incluye a ciudades como Australia, EEUU y Canadá.

Las razones para este aumento en la incidencia en las zonas de bajo riesgo y disminución en zonas de alto riesgo no han sido muy claras. Sin embargo se ha sugerido que el incremento en la incidencia en zonas con bajo riesgo puede ser relacionado con un incremento en la prevalencia por la infección con virus de la Hepatitis C. (VHC).

El rango de incidencia ajustado a la edad para el CHC en EEUU incrementó 2 veces desde un rango de 1.3/100,000 durante 1980 a 3.0/100,00 para 1998.

Así mismo cambios en las características demográficas de la población pueden explicar solamente un pequeño porcentaje de este incremento.

Como la incidencia del CHC se ha incrementado en estas últimas regiones geográficas la distribución de paciente con la enfermedad ha cambiado hacia grupos que típicamente no eran afectados, incluyendo grupos de edad relativamente jóvenes (45 – 60<sup>a</sup>) y blancos caucásicos.

El rango de sobrevivencia (SV) para el CHC es uniformemente pobre tanto para ciudades de alto y bajo riesgo.

## FACTORES DE RIESGO

### RAZA

La incidencia del CHC varía ampliamente no solamente entre las diferentes zonas geográficas, sino también entre los diferentes grupos étnicos que viven en una misma región geográfica. Un ejemplo es EEUU en donde para todas las edades tanto en hombres como en mujeres el rango para CHC es 2 veces más alto en Asiáticos que en Américos – africanos y en estos últimos es 2 veces más frecuente comparado con los blancos.

La razón para estas diferencias étnicas probablemente se relaciona con la prevalencia y el tiempo de adquisición de factores de riesgo mayores para la enfermedad hepática así como para CHC. Por ejemplo la prevalencia de virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB) y cirrosis alcohol nutricional es 2-3 veces más frecuente en África americanos que en caucásicos.

La discrepancia entre varios grupos étnicos es ciertamente relacionada a la frecuencia de infección por VHB, aunque con la introducción de la vacuna para VHB en muchas áreas geográficas, las diferencias en los rangos de CHC están disminuyendo.

### SEXO

El CHC es el cáncer más común a nivel mundial diagnosticado en hombres. En casi todas las poblaciones, los hombres tienen un rango más alto de incidencia comparado con las mujeres, con una relación Hombre / Mujer de 2:1 y 4:1. Se ha visto que estas diferencias entre hombre y mujer ocurren en poblaciones con alto riesgo, y en poblaciones de riesgo medio en Europa. Típicamente estos rangos son reportados por Bas-Rhin, France (6.4:1), Geneva, Switzerland (4.1:1), Varese, Italy (5.1:1). En contraste los rangos actualmente vistos en poblaciones de alto riesgo son como los de Qindong, China (3.2:1), Osaka, Japón (3.7:1), Kangwha, Korea (3.6:1). Los registros en América del Sur y Centro América reportan algunos de los rangos por sexo más bajos para CHC, así ejemplo en Cali, Colombia (1.2:1), Quito, Ecuador (1:1) y Costa Rica (1.6:1).

La diferencia más alta entre Hombres / Mujeres en áreas de riesgo medio puede ser relacionada con cambios en los factores riesgo en hombres con un incremento más rápido que en las mujeres. Por ejemplo en EEUU para todas las edades y todos los grupos raciales el CHC es 3-4 veces más común en hombres que en mujeres. La razón para el rango más alto en hombres que en mujeres no es completamente entendido y puede estar



relacionado con la prevalencia de factores de riesgo sexo – específicos, por ejemplo los hombres son más frecuentemente infectados por el VHB y VHC, tienen mayor consumo del alcohol, cigarro y tienen mayor depósito de hierro, niveles altos de hormonas androgénicas, mayor índice de masa corporal, así como un incremento en la susceptibilidad genética pueden también afectar adversamente el riesgo masculino.

Pero al mismo tiempo la frecuencia en hombres se encuentra disminuyendo más rápidamente que la frecuencia en mujeres en zonas de alto riesgo.

## **EDAD**

En casi todas las áreas la incidencia pico en mujeres es 5 años mayor que la incidencia pico en el grupo de hombres. En poblaciones de bajo riesgo (ej, EEUU, Canadá, Rusia) los rangos más altos por edad específica ocurren entre los 80<sup>a</sup> o mayores. Una correlación similar entre riesgo y edad se ha visto en la mayoría de la población de alto riesgo de Asia (ej. Hong Kong, Shanghai, Singapore). En contraste el rango en hombres en la población de alto riesgo en Africanos (Gambia, Bamako, Mali) tiene un pico entre los 60 – 65<sup>a</sup>, mientras que en mujeres esta entre los 65 - 70<sup>a</sup>.

En Japón el rango de incidencia pico en hombres es de 65<sup>a</sup> y luego entonces tiene una meseta, mientras que en mujeres tienen una meseta después de los 70<sup>a</sup>. En Qidong, China donde el rango de CHC esta entre los más altos del mundo, la incidencia en hombres edad-específica aumenta hasta los 45<sup>a</sup> y entonces tiene una meseta, mientras que en las mujeres la incidencia es a los 60<sup>a</sup>.

Las diferencias de edad para el riesgo en diferentes áreas geográficas esta relacionada al virus de hepatitis dominante en la población, la edad durante la infección y la existencia de otros factores de riesgo. Así el virus dominante en Japón es el VHC, en China el VHB, siendo la mayoría de personas infectadas con el VHC adultos, mientras que la mayoría de los portadores del VHB son infectados a edades más jóvenes.

## **VIRUS DE HEPATITIS B (VHB)**

Globalmente el VHB es la etiología más frecuente subyacente del CHC. Se estima que 300 millones de personas en todo el mundo tienen una infección VHB crónica. Se ha demostrado que el riesgo de CHC en portadores crónicos de VHB es de 5 – 15 veces comparado con la población general. El incremento del riesgo de CHC asociado con VHB se aplica particularmente en áreas donde este virus es endémico, donde es transmitido desde la madre durante el nacimiento (transmisión vertical) y donde > 90% de las personas infectadas con el VHB siguen un curso crónico de infección, este patrón es diferente en áreas con baja incidencia de CHC donde el VHB es adquirido durante la edad adulta por vía sexual o parenteral (vía horizontal) y > 90% de las infecciones se resuelven espontáneamente. La alta frecuencia de infección por VHB crónica, explica el riesgo alto de CHC relacionado con VHB en áreas endémicas para este virus. Así el periodo de latencia entre la exposición al VHB (al igual que el VHC) y el desarrollo de cáncer varía entre 30 y 50 años.

La gran mayoría (70-90%) de los CHC relacionados con VHB se desarrollan en un antecedente de cirrosis y el DNA del VHB es detectado en el genoma del huésped tanto de las células infectadas y las células hepáticas malignas, pero no se ha podido demostrar el mecanismo uniforme por el cual la integración del DNA del VHB conduce al CHC. La integración del virus de DNA puede incrementar la producción de antígeno X para el VHB un potente activador con varios caminos de señales que pueden contribuir a la transformación hacia un CHC. Este antígeno X puede también puede ligarse y alterar las funciones del gen supresor de tumor P53. El VHB puede inducir un CHC indirectamente causando una enfermedad hepática necro-inflamatoria crónica. La transformación maligna puede ocurrir como resultado de ciclos continuos o recurrentes de necrosis de hepatocitos y regeneración. El incremento de las células reorganizadas puede actuar como un promotor tumoral por medio de la acumulación de mutaciones espontáneas, o daño al DNA causado por factores exógenos. La replicación activa del VHB puede también iniciar una transformación maligna a través de un mecanismo de carcinogénesis directo incrementando la probabilidad de inserción de DNA viral dentro o cerca de proto-oncogenes, genes supresor de tumor o de sus elementos de regulación en DNA celular. Como con otras formas de cáncer hepático, los tumores asociados con VHB resultan de una inflamación crónica, y repetida regeneración celular que típicamente ocurre solamente después de 20 – 30<sup>a</sup> de infección.

El tiempo de progresión de cirrosis a CHC varían de acuerdo a la etapa serológica de la infección, el estado del sistema inmune, la edad del paciente, factores geográficos y genéticos. Así varios factores han sido

reportados que incrementan el riesgo de CHC entre portadores de VHB: sexo masculino, edad avanzada (infección crónica), raza Asiática o Africana, cirrosis, historia familiar de CHC, exposición a aflatoxinas, alcohol y tabaco, coinfección con VHC y virus hepatitis D (VHD) y más recientemente la presencia de antígeno “e” del VHB (HBeAg).

El riesgo de CHC es más alto en pacientes con niveles altos de replicación del VHB, lo que es indicado por la positividad para HBeAg. En la historia natural de la infección por HVB crónica el desarrollo ya sea espontáneo o inducido por tratamiento de anticuerpos contra HBsAg y HBeAg conduce a un mejor resultado clínico. Además tener un pariente cercano con VHB más CHC se relaciona a un aumento del riesgo en aquellos familiares portadores del VHB.

En áreas endémicas, el reducir la frecuencia de infección por VHB durante la infancia ha resultado en una significativa disminución de la incidencia de CHC.

## **VIRUS DE HEPATITIS C (VHC)**

La infección crónica con VHC es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de CHC y los marcadores de la infección por dicho virus se encuentran en una porción variable de casos de CHC en Europa con una incidencia en aumento de norte a sur por ej. En Italia 44-66%; Francia 27-58%, España 60-75% .Una alta pero indefinida proporción de pacientes con CHC pueden tener el VHC detectado por reacción en cadena de polimeraza (PCR) en tejido hepático y/o pruebas serológicas, si los anticuerpos de VHC (anti-VHC) no son detectables. La posibilidad de desarrollar CHC entre pacientes infectados con VHC es difícil de determinar debido a la escasez de estudios a largo plazo de cohorte, sin embargo la mayor estimación es de 1-3% después de 30 años.

El VHC incrementa el riesgo de CHC al promover la fibrosis y eventualmente cirrosis. En general el CHC se desarrolla solamente después de 2 o más décadas de infección con VHC y el incremento del riesgo es en su mayor parte restringido a pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada. Un periodo largo de latencia probablemente refleja el tiempo necesario para el desarrollo de cirrosis. El RNA del VHC puede ser encontrado en el suero, hígado o tejido tumoral del paciente con CHC pero debido a que este es un RNA virus no se integra dentro del genoma del huésped. En pacientes infectados los factores relacionados a el huésped o medio ambiente o ambos parecen ser más importantes que los factores virales en determinar la progresión de la infección con VHC a cirrosis, estos factores incluyen: edad avanzada al tiempo de la adquisición de la infección, sexo masculino, intenso consumo de alcohol (> 50g/día), coinfección con VHB o HIV, la

infección relacionada con transfusión y posiblemente la diabetes y obesidad. Esta última frecuentemente acompañada con la diabetes ha sido reportada incrementa el riesgo de esteatosis hepática y fibrosis en pacientes infectados con VHC.

Todos los serotipos de VHC han sido relacionados con en el CHC. El genotipo del VHC 1 es el más ampliamente distribuido en todo el mundo y también es el más común encontrado entre pacientes con CHC. Una vez que la cirrosis relacionada a VHC se establece, el CHC se desarrolla con un frecuencia anual de 1-4%, y el rango más alto estimado ha sido encontrando en Japón (>7%). En general la incidencia de CHC en pacientes con cirrosis relacionada a VHC es tal alta como la reportada para la cirrosis alcohol nutricional relacionada con VHB. Una vez que la cirrosis se establece es más difícil discernir el efecto adicional de los factores de riesgo para CHC desde que se observó el camino común por el cual varios factores de riesgo ejercen su efecto carcinogénico. Sin embargo el sexo masculino (incremento del riesgo 2-3 veces), edad avanzada, así como la severidad de la cirrosis subyacente, se ha mostrado incrementan el riesgo de desarrollar CHC.

Un tratamiento antiviral efectivo en pacientes con cirrosis relacionada con VHC puede reducir el riesgo futuro de CHC.

Varios estudios han encontrando que el riesgo de cirrosis y CHC es mayor en pacientes con una coinfección con VHC y HIV comparada con la infección con HIV sola.

## **ALCOHOL**

El consumo intenso de alcohol (definido como la ingestión mayor a 50-70g/día) por periodos prolongados de tiempo es un factor de riesgo para CHC, el alcohol esta fuertemente asociado con el desarrollo de cirrosis, hay poca evidencia de un efecto carcinogénico de otra forma. Algunos estudios que han demostrado un incremento dosis respuesta del riesgo de CHC con la ingestión de alcohol. Además varios estudios han mostrado una alta frecuencia de seroprevalencia de marcadores para VHC y VHB entre alcohólicos con CHC comparado con otros alcohólicos. También hay evidencia de un efecto sinérgico de la ingestión intensa de alcohol y VHC o VHB en el riesgo de cirrosis y CHC, presumiblemente dichos factores operan juntos al incrementar el riesgo de padecer CHC (debido al desarrollo más activo de la cirrosis).

## AFLATOXINAS

La aflatoxina B1 (AFB1) es un micotoxina elaborada por los hongos de las especies *Aspergillus*, este crece rápidamente en alimentos como por ejemplo maíz, cacahuete, y en almacenes en condición de humedad y calor. Aunque hay 4 principales aflatoxinas (B1, B2, G1 y G2), la AFB1 es la más potente en estudios animales donde se ha demostrado que es un poderoso carcinogénico hepático. Una vez ingerida la AFB1, es metabolizada a un activo intermedio: AFB1-*exo*-8,9-*epóxido*, el cual es posteriormente detoxificado a través de una variedad de procesos metabólicos. Este epóxido intermedio se ha visto que se liga y daña el DNA primariamente en la posición N7 de la guanina, y el cambio genético asociado característicamente con la AFB1 afecta al gen supresor de tumor p53, el gen más frecuentemente mutado en el cáncer humano. Entre los CHC sin embargo una conversión de G a T en la 3ª base del codón 249 ha sido observada en 30-60% de los tumores originados en personas que viven en áreas de aflatoxinas altas. La excreción urinaria de metabolitos de aflatoxina incrementan el riesgo de CHC 4 veces, la infección con VHB incrementa el riesgo 7 veces, pero quienes excretan tanto el metabolito AFB1 y son portadores del VHB tienen un incremento del riesgo de 60 veces de CHC.

En muchas áreas del mundo donde la exposición a AFB1 es un problema de contaminación ambiental la infección crónica con VHB también es altamente prevalente. Aunque la vacunación para VHB en estas áreas debiera ser una táctica preventiva mayor, las personas crónicamente infectadas con VHB pueden no tener beneficios de la vacuna. Los portadores del VHB pueden beneficiarse sin embargo eliminando la exposición a AFB1.

## ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHOLICA

Se ha sugerido que muchos de los casos de cirrosis criptogenica y CHC representan la forma más severa de la enfermedad hepática grasa no alcohólica denominada *esteatosis hepática no alcohólica* (EHNA). Varios estudios casos-control han identificado que pacientes con CHC con cirrosis criptogenica tienen características clínicas y demográficas sugestivas de EHNA (ej. **Predominancia de mujeres, diabetes, obesidad**). La evidencia más precisa para la asociación entre EHNA y el CHC proviene de estudios que examinan el riesgo de CHC con 2 condiciones fuertemente asociadas con la EHNA: obesidad y diabetes.

## **OBESIDAD**

En un gran estudio prospectivo de mas de 900,000 individuos, la mortalidad del CHC durante un periodo de seguimiento de 16<sup>a</sup> se incrementó 5 veces entre las personas con un gran índice de masa corporal (35-40). Varias ciudades desarrolladas (principalmente de EEUU) están en medio de una epidemia de sobrepeso y obesidad. Aunque la evidencia que vincula la obesidad con el CHC es escasa, igualmente pequeños incrementos en el riesgo de CHC relacionado a obesidad puede trasladarse a un número grande de casos de CHC.

## **DIABETES MELLITUS**

La DM ha sido propuesta como un factor de riesgo tanto para la enfermedad hepática crónica y el CHC por medio del desarrollo de enfermedad hepática grasa y EHNA. **En adición la DM se asocia con un incremento del nivel de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina, los cuales son potenciales factores promotores del cáncer.** Varios estudios de casos-control de EU, Grecia, Italia, Taiwán y Japón han examinado la asociación entre DM (en su mayor parte Tipo II) y CHC. En por lo menos en 8 de estos estudios se encontró una importante asociación entre la DM y el CHC, en uno de los cuales se evaluó por separado la DM tipo I y II y se encontró que ambos tienen una significativa asociación con el CHC. Mientras muchos estudios han sido conducidos en áreas de baja incidencia de CHC, la diabetes ha sido encontrada como un factor de riesgo significativo en áreas de alta incidencia para CHC ej. Japón, por lo que la evidencia indica que la DM es un factor de riesgo moderadamente fuerte y es probablemente una agente causal para CHC.

## **TABACO**

La relación entre el tabaquismo y el CHC ha sido examinado en más de 50 estudios tanto en áreas de bajo y alto riesgo para CHC, y en casi todas las ciudades se ha mostrado una asociación positiva o bien una escasa asociación

## ANTICOCEPTIVOS ORALES

El uso de anticonceptivos orales (AO) incrementa el riesgo de Adenoma Hepático Benigno en un 100 a 500%. Estudios retrospectivos han encontrado que el uso de AO por más de 5 años aumenta el riesgo de CHC. Este riesgo es limitado al uso de AO en ausencia de infección viral. Basados en la evidencia acumulativa del incremento del CHC reportada por la *internacional Agency for Research on Cancer* concluyó: que los AO son carcinogénicos en humanos (43).

## DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los factores de riesgo para CHC varían por región, en la mayoría de las áreas de alto riesgo de Asia y África con excepción de Japón, el factor de riesgo predominante es la infección crónica con el VHB. En Asia la infección por VHB es ampliamente adquirida por la transmisión materno-fetal, mientras que la transmisión hermano-hermano en edades jóvenes es más común en África. Las diferentes edades para la infección en Asia y África se pueden explicar porque los portadores del VHB en Asia tienden a tener una infección viral activa en la vida adulta a diferencia de los portadores en África. El otro factor de riesgo mayor para CHC en áreas de mayor riesgo es el consumo de alimentos contaminados con aflatoxina B1 (AFB1), existiendo un efecto sinérgico del VHB y AFB1.

En muchas ciudades de alto riesgo en Asia ahora son vacunadas contra el VHB y el efecto ha comenzado a ser aparente, (así mismo varias publicaciones de salud contribuyen a la disminución en la incidencia de CHC en China).

El virus de hepatitis predominante en Japón es el VHC, donde comenzó a circular al final de la 2ª guerra mundial a mitad de 1940, incrementándose la frecuencia de CHC desde 1970 tanto en mujeres como en hombres. En un análisis el VHB y VHC entre personas con CHC en 1995 se demostró que el rango del VHB (+) en CHC permanece estable entre 1975 y 1995 (16%) mientras que el rango de VHC (+) en CHC incremento durante el mismo intervalo de tiempo hasta el rango actual de 80%.

Como el grupo de edad más probablemente afectado con el VHC en 1940 fue entre 15 – 25ª se anticipa que el CHC relacionado a VHC epidémico tenga su pico alrededor del año 2015, aunque incidencias estimadas recientemente sugieren que el pico podría haberse ya alcanzado.

En áreas de bajo riesgo para CHC un incremento en el número de personas que viven con cirrosis es probablemente la explicación para el ascenso en la incidencia de CHC. Lo que ha resultado de una combinación de un aumento en la incidencia de cirrosis debido a VHC y a una menor extensión del VHB así como una mejoría general en la sobrevida de los pacientes con cirrosis.

Además se ha estimado que el VHC infectó aun gran número de adultos en Norte América y Europa del Sur y centro entre 1960 y 1970 como resultado del uso de drogas intravenosas, en donde esta cohorte de personas infectadas se estima pueden tener un CHC relacionado a VHC con un pico de incidencia alrededor del 2010.



## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores primarios de hígado se clasifican como tumores benignos o malignos; de acuerdo al tejido de origen en tumores mesenquimatosos o (más frecuentemente) epiteliales, estos últimos constituyen 85-95% de todos los tumores primarios del hígado, 6-12% son tumores benignos y se originan del epitelio y solo un 3% son de origen mesenquimatoso.

El *Carcinoma Hepatocelular* “CHC” corresponde a la forma más frecuente de neoplasia primaria. Básicamente existen dos tipos de carcinomas primarios del hígado: el carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma y el otro que se origina en el epitelio de los conductos biliares llamado colangiocarcinoma. En raras ocasiones se encuentran tumores que comparten características de ambas líneas celulares a los que se les denomina Hepatocolangiocarcinomas. El CHC representa > 90% de todos los tumores hepáticos malignos y el resto está formado prácticamente por colangiocarcinomas, siendo el patrón mixto muy raro. Además existen otras 2 formas de neoplasias hepáticas muy raras: el Hepatoblastoma y el Angiosarcoma que juntas originan el 3% de todos los cánceres.

El CHC, el colangiocarcinoma y el tumor de patrón mixto pueden aparecer macroscópicamente como:

- Unifocales: en general como masas grandes.
- Multifocales: en nódulos ampliamente diseminados
- Cánceres difusamente infiltrantes: que afectan a gran parte o, a veces, a la totalidad del hígado.

Los tres patrones pueden causar aumento del tamaño del hígado (2000-3000 gramos), aunque esto es más frecuente en los patrones unifocal masivo y multifocal, que también produce una irregularidad del borde hepático clínicamente palpable. Cuando se observan masas aisladas, tiene un color blanco amarillento, a veces con un moteado hemorrágico o necrótico. El patrón difuso puede ser enmascarado por la cirrosis de base. Los CHC muestran a veces un tono verdoso si están formados por hepatocitos bien diferenciados capaces de secretar bilis. En raros casos de CHC el tumor es extraordinariamente firme y crujiente a causa de su gran desmoplasia. Todos los patrones de CHC muestran notable tendencia a invadir los vasos. Los CHC pueden ser desde bien diferenciados a muy anaplásicos; los que son diferenciados están formados por células reconocibles de origen hepatocitario y dispuestas en un patrón trabecular (sinusoidal) o acinar (tubular). Una variedad moderadamente diferenciada está formada por “células claras” debidas a su gran contenido citoplasmático en glucógeno y son muy parecidos a los carcinomas renales de células claras. Las formas mal diferenciadas se constituyen por células

pleomórficas, gigantes o pequeñas, completamente desdiferenciadas o por células fusiformes, esta última puede ser similar a un sarcoma. En estas lesiones son frecuentes las zonas de necrosis isquémica. La infiltración vascular es un hallazgo habitual en todas las formas de CHC.

El carcinoma fibrolamelar es una variedad particular del CHC que suele aparecer como una masa única aparentemente encapsulada y que al corte tiene un aspecto multinodular. Esta variedad se encuentra sobre todo en ausencia de cirrosis y es muy importante su diagnóstico pues tiene un claro mejor pronóstico, una gran proporción de estos pacientes se curan si la lesión es resecada adecuadamente.

Es más frecuente en mujeres jóvenes y exhibe un curso clínico más lento que el CHC.

<b>NEOPLASIAS MALIGNAS HEPÁTICAS</b>
<b>TUMORES EPITELIALES MALIGNOS PRIMARIOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variantes del Carcinoma Hepatocelular:</li> </ul>
Infantil, Fibrolamelar, Combinado, De células espinales, De células claras, De células gigantes, Carcinosarcoma, Hepatoblastoma esclerosante.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colangiocarcinoma y carcinoma colangiocelular</li> <li>• Cistadenocarcinoma hepático, Carcinoma de células escamosas</li> </ul>
<b>TUMORES MESENQUIMATOSOS MALIGNOS PRIMARIOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiosarcoma, Hemangioendotelioma, Leiomiocarcinoma,</li> </ul>
Schwannoma maligno, Fibrosarcoma, Histiocitoma fibroso maligno
Linfoma, Osteosarcoma, Rabdoinosarcoma, Sarcoma mesenquimal.

## **LESIONES PREMALIGNAS DEL CHC**

### **NÓDULOS DISPLASICOS**

El término de “nódulo displásico” (ND) fue concebido por Wada, et al en 1988 pero fue popularizado en el mundo a partir de 1995. Los nódulos en un hígado cirrótico son generalmente definidos como nódulos hepáticos que son distintos de los nódulos cirróticos vecinos en términos de tamaño, color y textura, histológicamente muestran grados variables de incremento de la densidad celular con un patrón trabecular diferente. Dichos nódulos son frecuentemente observados en la vecindad de un franco CHC y en hígados cirróticos, llamando generalmente la atención de los patólogos ante la sospecha de lesiones premalignas en la hepatocarcinogenesis humana. Dichos NDs son clasificados como de bajo y alto grado de acuerdo al grado de atipia celular y estructural.

Lesiones nodulares similares han sido reportadas bajo varios términos ej. Hiperplasia Adenomatosa, Nódulo macro regenerativo, Pseudotumor hepatocelular e Hiperplasia adenomatoide.

### **NÓDULOS DISPLÁSICOS DE BAJO GRADO**

Son nódulos bien definidos de aproximadamente 1cm de diámetro, no encapsulados y ligeramente más amarillentos que el tejido vecino. Son frecuentemente detectados en la vecindad de un CHC franco. Sus hepatocitos son mínimamente anormales y los sistemas portales se presentan en los nódulos, su citoplasma es más eosinófilo y la relación núcleo/citoplasma esta ligeramente incrementada con un mayor arreglo trabecular distintivo comparado con el tejido hepático vecino. Marcados depósitos de hierro son algunas veces observados. Son hipovasculares por angiografía y algunos de ellos se detectan como nódulos hiperecoicos en el USG debido al cambio graso difuso. Muestran una reacción irregular a pruebas inmunohistoquímicas como CD 34. Estos nódulos de bajo grado tienen un alto potencial premaligno y se ha reportado que algunos de ellos contienen un CHC.

## **NÓDULOS DISPLÁSICOS DE ALTO GRADO**

Macroscópicamente son similares a los nódulos de bajo grado, su diámetro es ligeramente mayor (entre 1.5 y 2.0cm), histológicamente se caracterizan por grados variables de incremento en la densidad celular con un patrón trabecular irregular, los cambios grasos difusos son frecuentemente observados. Las células endoteliales sinusoidales no son inmunohistoquímicamente positivas a CD 34. Como estas características son frecuentemente observadas en los CHC bien diferenciados en etapa clínica temprana es frecuentemente difícil distinguir un nódulo de alto grado y un CHC bien diferenciado por el patólogo, por lo que muchos de estos nódulos tienden a ser diagnosticados como CHC. Pero la pista diagnóstica más importante para diferenciar ambas lesiones es la presencia o ausencia de “invasión estromal” que consiste en la invasión de células dentro del sistema portal en el interior de los nódulos. Así se interpreta como un CHC bien diferenciado cuando se reconoce la invasión estromal y como un nódulo de alto grado si dicha invasión al estroma esta ausente. Terasaki, et al. Reportó que un nódulo con un incremento en su densidad nuclear, cambio a células claras, y displasia de células pequeñas y cambios grasos puede ser reconocido como de riesgo alto para la evolución hacia un CHC.

## **HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) ETAPA CLÍNICA TEMPRANA**

Basados en extensos estudios tanto clínicos como patológicos en CHC pequeños en EC tempranas se ha observado que la mayoría de estos tumores están uniformemente compuestos de un patrón bien diferenciado que escasamente muestra la atipia celular y estructural vista en el clásico CHC. Sin embargo desde que muchas de estas lesiones se transformaban en CHC clásico en un periodo de tiempo corto, los patólogos comenzaron a poner cuidadosa atención a aquellas lesiones nodulares que parecían benignas.

### **CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL CHC BIEN DIFERENCIADO EN EC TEMPRANA**

El CHC pequeño de más de 2cm de diámetro es dividido en dos categorías: un CHC pequeño con un preciso patrón nodular y un CHC pequeño con un patrón nodular impreciso. El primero es bien demarcado y más de la mitad de ellos son bien encapsulados por una delgada cápsula fibrosa. La mayoría de ellos se detectan como nódulos hipervasculares por angiografía y aproximadamente 20% de ellos consisten de tejido canceroso bien diferenciado, otro 20% consiste de una variedad mixta de tejido canceroso bien-moderadamente diferenciado y alrededor del 60% de ellos son moderadamente diferenciados. La invasión tumoral dentro de las ramas venosas portales y las metástasis intrahepáticas se encuentran en 27 y 10% respectivamente. Entonces la mayoría de ellos se aprecian como un CHC clásico a pesar de su pequeño tamaño tumoral.

Por otra parte los CHC pequeños con patrón nodular impreciso son vagamente nodulares y retienen la arquitectura básica del antecedente de cirrosis en grados variables. Histológicamente muchos de ellos consisten uniformemente de tejido cancerosos bien diferenciado con moderada atipia. El CHC bien diferenciado de EC temprana se compone de la combinación de varias características como las siguientes:

- Densidad celular incrementada (>7 veces que la del tejido vecino).
- Tinción eosinofílica incrementada.
- Arreglo trabecular irregular con un frecuente patrón acinar o pseudo glandular.
- Cambios grasos frecuentes

El sistema portal se mantiene dentro del tejido canceroso pero el número de sistemas portales es menor de 1/3 que en el tejido hepático vecino. Cambios grasos difusos se observan en 40% de los tumores > 2cm y esta

prevalecia disminuye mientras aumenta el tamaño del tumor y no es común encontrarla en CHC > 3cm. En CHC bien diferenciado pequeño con un tipo nodular impreciso, la invasión tumoral dentro de la vena porta es rara y las metástasis intrahepáticas no son observadas por lo que pueden ser interpretados como un “*Carcinoma in situ*”, del hígado o su equivalente, por lo que en Japón se designa como CHC temprano.

## **EVOLUCIÓN MORFOLÓGICA DE UN CHC DE ETAPA CLÍNICA TEMPRANA A TARDÍA**

Estudios morfológicos de CHC de varios tamaños resecados, se ha esclarecido que el CHC pequeño bien diferenciado de EC temprana prolifera con una desdiferenciación gradual. El CHC se conoce que frecuentemente presenta variaciones histológicas en un nódulo tumoral único. Aunque sin bien la mayoría de los CHC pequeños con nódulos < 1.5cm de diámetro consisten uniformemente de tejido bien diferenciado, alrededor del 40% de los nódulos entre 1.5-3.0 cm de diámetro se componen de más de 2 tejidos cancerosos con diferentes grados histológicos la mayoría de ellos bien y moderadamente diferenciados. En estos nódulos de CHC el tejido canceroso menos diferenciado está siempre localizado adentro y se rodea por tejido bien diferenciado. Así el área de tejido bien diferenciado disminuye en tamaño mientras crece el tamaño del tumor y eventualmente es reemplazado por tejido canceroso moderadamente o pobremente diferenciado cuando el tumor alcanza un diámetro aproximadamente de 3cm. Por lo que es poco común encontrar tejido canceroso bien diferenciado en tumores con diámetro > 3cm.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas primarios del CHC son aquellos como por ejemplo: Dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso, Astenia, Adinamia, Anorexia, Síndrome icterico, Dolor óseo y a la exploración física se puede manifestar por: Hepatomegalia, Ascitis, Esplenomegalia, Fiebre, Síndrome de consunción, Derrame pleural y tumor abdominal.

Existen algunas diferencias en la sintomatología que se presenta en zonas de alta y baja incidencia de la enfermedad, por ejemplo el dolor abdominal es un síntoma común en áreas de alto riesgo mientras que solamente en un 40-50% de los pacientes en zonas de bajo riesgo lo presentan, este dolor se presenta más frecuentemente asociado de tumoración abdominal por lo que es común en zonas de alto riesgo y puede ocurrir como consecuencia de la ascitis presente o por el crecimiento rápido del tumor. Es posible que pueda ocurrir necrosis central del tumor y una hemorragia aguda intraabdominal que ponga en riesgo la vida del paciente presentándose inclusive la muerte, en un 20% en asiáticos lo que resulta raro en europeos y africanos.

En lo que se refiere a otros síntomas como pérdida de peso, anorexia y malestar abdominal puede ocurrir hasta en un 60% de los asiáticos y generalmente se asocian con CHC grandes (> 2cm). En ciudades de alta incidencia ej. Japón donde hay programas de detección temprana, la enfermedad tiende a identificarse en etapas más tempranas y por ello los síntomas son pocos y la ictericia infrecuente.

La Hepatomegalia es el dato físico más frecuente y ocurre en 50-90% de los pacientes y el tamaño del hígado puede ser masivo particularmente en zonas endémicas. Otros síntomas como por ejemplo los respiratorios son raros y se deben a la elevación del hemidiafragma ya sea por la hepatomegalia o al dolor producido por metástasis costales.

La ascitis ocurre en una frecuencia de 30-60%, la esplenomegalia ocurre frecuentemente por hipertensión portal o debida a oclusión de la vena porta por el tumor. La fiebre que se presenta en un 10-50% y no tiene una causa clara. Los síntomas por enfermedad hepática crónica frecuentemente se reflejan en el síndrome icterico, red venosa colateral, hipotrofia tenar e hipotenar, ginecomastia, atrofia testicular y edema periférico entre otros.

La enfermedad se disemina por vía hematogena, linfática y transcelómica, lo que origina metástasis a hueso, pulmón y pleura, y provocando la diseminación al hilio hepático y carcinomatosis abdominal.

## **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS**

Existe una variedad de síndromes paraneoplásicos descritos, muchos de los cuales representan alteraciones bioquímicas con consecuencias clínicas asociadas. Los más importantes son: Hipoglucemia, Eritrocitosis (3-12%), Hipercalcemia, Hipercolesterolemia (10-40%), Fibrinolisis, Síndrome carcinoide, Cambios sexuales (ej. Ginecomastia, atrofia testicular) y Porfiria cutánea tardía. La hipoglucemia ocurre en dos campos, la hipoglucemia relativamente moderada ocurre durante el crecimiento rápido de un CHC entre los pacientes como parte de una enfermedad terminal. En otro contexto el CHC crece más lentamente pero la hipoglucemia puede ser intensa, y su patogénesis no es clara.



## **DIAGNÓSTICO ESTUDIOS DE IMAGEN Y GABINETE**

Los métodos de imagen están multiplicándose continuamente y son objeto del rápido cambio tecnológico con un impacto clínico ej. USG hepático, USG Doppler, Tomografía Axial computalizada (TAC), Tomografía por emisión de positrones (PET) o la Imagen por resonancia magnética (IRM).

### **ULTRASONIDO (USG)**

Es el método más simple para la detección de CHC y es usualmente asociado con marcadores tumorales en los programas de detección. La mayoría de las lesiones son hipoecoicas por lo menos cuando tienen un diámetro < 3cm, encapsuladas y con sombra acústica que ocasionalmente solo se observan como alteraciones inespecíficas de la ecogenicidad y que es difícil diferenciar del daño hepatocelular crónico. Cuando miden menos que 10 -15mm es muy difícil diferenciar un CHC pequeño con grandes nódulos de regeneración o nódulos displásicos. Cuando son > 3cm el tumor es usualmente heterogéneo con áreas hipo e hiperecoicas. En algunos casos las lesiones son homogéneas e hiperecoicas las cuales se asocian a contenido graso. El tumor parece ser por si mismo inespecífico. Algunos signos asociados pueden ser más característicos ejemplo:

- Un halo hipoecoico que corresponde a una cápsula tumoral
- Un patrón mosaico, usualmente menos prominente que en una TAC o IRM.
- Invasión de la vena porta, vena hepática o conductos biliares asociada.
- Asociación de varios nódulos con diferentes tamaños y patrones.
- 

El USG puede detectar lesiones tan pequeñas como 1cm dentro del hígado, con una sensibilidad de 71.4%, y especificidad de 93.8%, siendo el valor predictivo (+): 15.1% y el valor predictivo (-): 98.4%.

Los tumores no detectados por USG se calculan en más del 20% de pacientes lo cual es un problema para los programas de detección. Sin embargo no hay otra opción debido a que otros estudios no son ampliamente disponibles y su costo es mayor (por ejemplo la IRM) o acarrear alguna morbilidad.

Otro problema es que el rango de falsos positivos son extremadamente alto (82.5%) lo que induce a una necesidad mayor de utilizar otros estudios como ejemplo TAC o biopsia que pueden ser el origen de las complicaciones y esto también implica un problema costo-efectividad.

Aunque controversial la detección del CHC por USG, en asociación con el nivel de alfa-fetoproteína (AFP), puede ser adecuada (en cuanto a costo-efectividad) en ciudades con una alta prevalencia de enfermedad hepática crónica e inversamente ineficaz en otras ciudades. Una mejor selección de poblaciones de alto riesgo basada en epidemiología y pruebas de detección de laboratorio puede mejorar el beneficio de este método de detección.

## **USG DOPPLER**

Es utilizado para la evaluación de los vasos, lo que es mandatorio para valorar la extensión del tumor. Para fines diagnósticos ha sido determinado que una señal arterial alta puede ser reconocida en el tumor, pero esto resulta ser de utilidad diagnóstica moderada en únicamente tumores grandes y obvios que puede proveer dicha señal. Este estudio ha hecho posible el registrar la vascularidad tumoral con una mejor sensibilidad. Se ha determinado que la sensibilidad y especificidad del USG Doppler comparada con la TAC es de 66% y 93% respectivamente. A pesar de todo esto muy pocos autores consideran que este estudio debiera ser rutinariamente utilizado para la detección de un CHC, en cambio adquiere importancia para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento al disminuir o desaparecer de la hipervascularización tumoral.

## **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTALIZADA (TAC)**

Debido a su mejor disponibilidad y mejorías continuas, permanece siendo el segundo método de imagen más común después del USG. Como la identificación de la hipervascularización es crítica, la inyección de medio de contraste es mandataria y puede ser realizado como un método dinámico. El CHC tiene una apariencia variable con las imágenes por TAC dependiendo de las características del tumor y los parámetros del estudio. En una TAC el CHC es hipodenso en la mayoría de los casos, las calcificaciones se encuentran en < 5%. Cuando el hígado se presenta con un patrón nodular relacionado a cirrosis, las imágenes claras son difíciles de evaluar debido a que los nódulos de regeneración tienden a ser iso o hiperintensos. La adquisición de la fase arterial después de la inyección de medio de contraste es más crítica para la detección de un CHC en TAC y para la diferenciación de un CHC con procesos benignos.

La mayoría de los nódulos de CHC pequeños son vasculares y por consiguiente mejoran con la TAC. La hipervascularización es aparente con la fase arterial. El tumor contrasta durante la fase venosa portal. Una minoría de casos son hipovasculares y son mejor vistos con una imagen

con fase portal. Una combinación de la fase arterial y venosa es también esencial para la detección del involucro de la vena porta.

Su mayor ventaja es la capacidad de detectar enfermedad extrahepática como linfadenopatía, afección o trombosis vascular y en cuanto a predecir resecabilidad nos orienta en un 40-50% de pacientes.

## **IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM)**

Ha sido considerada como una herramienta valiosa para la detección del CHC en los últimos años. Comparaciones en los resultados de la TAC y la IRM han sido muy diferentes con un equipo al otro. Esto está relacionado con la rápida evolución técnica en la IRM y TAC lo que hace difícil la comparación. A pesar de todo parece que los resultados totales de ambos para la detección del CHC son estadísticamente similares, donde la principal característica diagnóstica es la identificación de una lesión hipervascular en el parénquima hepático.

Aunque las placas de la IRM tienen una alta sensibilidad, es ampliamente aceptado que la detección de un CHC requiere la inyección de medio de contraste, el Gadolinium da una ventana de imagen corta de menos de unos minutos después de la infusión intravenosa. Por lo tanto con objeto de registrar el mejor efecto del material de contraste una adquisición de imágenes rápidas es esencial, imágenes tardías (2-5 minutos después de la inyección) son utilizadas en casos difíciles y la mayoría de los autores recomiendan su realización sistemáticamente.

## **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)**

La ingestión de 18-fluorodeoxiglucosa (FDG), permite hacer una estimación del metabolismo de la glucosa por el tumor. El rol de las imágenes por FDG-PET en la detección, estadificación y seguimiento del CHC no es claro aún. Tiene una sensibilidad de 90%. Solamente puede raramente revelar lesiones metastásicas distantes que los estudios de diagnóstico inicial. También se ha sugerido que el PET puede tener cierta importancia en la valoración de la diferenciación tumoral. Así los tumores pobremente diferenciados tienen un alto consumo de FDG.

## ANGIOGRAFIA

No es ampliamente utilizada con propósitos de diagnóstico solamente. Lesiones hipervasculares no se ven mejor con la angiografía que con la TAC o la IRM y la asociación de este estudio con TAC con lipiodol es ahora limitada en algunos casos. Un grupo ligeramente grande es el de pacientes quienes son candidatos para trasplante hepático, mientras el paciente se encuentra en la lista de espera, algunos autores pueden recomendar la realización de quimioembolización. Una TAC con lipiodol entonces se realiza, debido a que esta pueda dar alguna información adicional sobre la diseminación del tumor. La angiografía es de utilidad en aquellos pacientes que se someten a resecciones tumorales, indicando donde esta el trayecto tumoral.

## BIOPSIA

La confirmación histológica de la presencia de un CHC es obligatoria, y requiere de una biopsia hepática guiada por USG o TAC.

Es el método *gold Standard* para la investigación de un CHC. Aunque este enunciado es verdadero, varias dificultades y controversias son consideradas: la biopsia de la lesión aporta una gran muestra de tejido y da información sobre la arquitectura global del tumor así como de las anomalías celulares. En muchos casos una biopsia del hígado no neoplásico es realizada para obtener una evaluación de la severidad de la enfermedad hepática. Las complicaciones son sangrado peritoneal, siembra del tumor a el peritoneo o a la pared abdominal en el trayecto de la biopsia y más raramente derrame pleural o aneurisma de la arteria hepática.

La siembra del tumor ha sido una amplia preocupación para otros tumores como las metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal y el CHC después de una biopsia o ablación por radiofrecuencia. En este último el rango de diseminación puede ser de 12% comparado con un rango mucho menor (0.8%) después de la inyección de etanol, el cual es más probablemente representado por el riesgo asociado con la biopsia. Sin embargo muchos autores recomiendan la realización de la biopsia solamente cuando es necesaria y segura.

El diagnóstico citopatológico que se obtiene por BAAF, puede ser una alternativa útil, debido a que es menos invasiva, no requiere de agujas grandes y provee información útil acerca de las células tumorales y su diferenciación, y aunque no da información acerca de la arquitectura tumoral tiene una sensibilidad y especificidad en rangos de 67-100% y 80-100% respectivamente. También ha sido predominantemente utilizada para

distinguir CHC pobremente diferenciado de otros tumores, y CHC bien diferenciados de lesiones no malignas similares a nódulos macro regenerativos. La biopsia trucut guiada se prefiere más debido a la arquitectura tisular que da esta técnica permite distinguir un CHC de un adenocarcinoma. En adición el abordaje laparoscópico también puede ser utilizado. Para pacientes en quienes se sospecha tiene involucro de la vena porta una biopsia de la VP puede ser realizada de forma segura y si una biopsia demuestra invasión de esta vena es un criterio de exclusión para el trasplante hepático.

A pesar de ello aquellos pacientes en quienes se tenga alto índice de sospecha de CHC y que son candidatos para tratamiento quirúrgico puede realizarse dicho procedimiento sin una biopsia preoperatoria.

## SEROLOGÍA

El primer análisis serológico para la detección y seguimiento de pacientes con CHC fue la determinación del marcador alfafetoproteína (AFP), detectado por una técnica de radioinmunoanálisis, dicho marcador se encuentra elevado en el 70% de los pacientes con CHC asiático y solamente en 50% de los cánceres en EU y Europa. La elevación de su nivel se puede detectar tempranamente en el curso de la enfermedad y el incremento en este marcador se considera un estandar diagnóstico, además se ha demostrado que su concentración tiene una importancia pronóstica, siendo la SV media de los pacientes negativos para AFP significativamente mayor que la de pacientes positivos para AFP. Sin embargo, pacientes con otros cánceres ej carcinoma de células germinales y rara vez el carcinoma pancreático y gástrico también presentan concentraciones séricas elevadas de esta proteína.

Se ha sugerido la medición del Antígeno carcinoembrionario (ACE), vitamina B12, ferritina y la proteína protrombina *descarboxi* (PIVKA-2) inducida por anormalidades de la vitamina K se incrementa en el 80% de los pacientes con CHC.

Así mismo se deben realizar pruebas de función hepática y tiempos de coagulación (TP, TPT) que reflejan la función hepática. Igualmente es de importante la realización de serología para virus de la hepatitis A, B, C y D.

## **EVALUCIÓN PRONÓSTICA**

El CHC es un problema de salud mayor en todo el mundo e involucra a un millón de nuevos casos anualmente. La incidencia del CHC está aumentando en Europa y EEUU y es actualmente la principal causa de muerte entre pacientes cirróticos. El conocimiento de los factores pronósticos de los pacientes con CHC puede ayudar en la predicción del resultado, en el diseño del estudio y puede proveer la base para la clasificación de la enfermedad. La valoración pronóstica es particularmente compleja en CHC considerando que las variables de 2 enfermedades: -cirrosis y cáncer- se involucran en más del 80% de los casos. El predictor pronóstico clave es parcialmente conocido y varía en las diferentes etapas de la enfermedad. Como consecuencia una clasificación definitiva del CHC no ha sido reconocida. En contraste con otros cánceres la clasificación TNM no es considerada como el gold-Standard y más de 10 clasificaciones son usadas alrededor del mundo sin un sistema único aceptado ampliamente.

La historia natural de esta neoplasia no es completamente conocida, una vez hecho el diagnóstico el pronóstico del paciente puede variar de acuerdo al estado clínico en el cual la neoplasia es diagnosticada y el tratamiento recibido.

Es obvio que la mayoría de los pacientes con tumores tempranos son tratados con terapias potencialmente curativas y hoy en día 40% de estos pacientes puede recibir un tratamiento curativo. La mejor supervivencia (SV) total sin tratamiento es de 65% a 3<sup>a</sup> en pacientes con Child Pugh clase A y tumor único, mientras que la supervivencia después de tratamientos radicales alcanza el 70% a 5<sup>a</sup>. El curso natural del CHC avanzado es mejor conocido y la supervivencia a 1 y 2<sup>a</sup> para pacientes no tratados es de 10-72 y 8-50% respectivamente.

### **CHC ETAPA CLÍNICA TEMPRANA**

La SV de pacientes con CHC temprano puede extenderse a 50-70% a 5<sup>a</sup> después de su resección, o de tratamientos percutáneos. Esto resulta de la aplicación de las llamadas variables dependientes del tratamiento en la selección de candidatos; y se refiere a criterios restrictivos con respecto al estado del tumor y la función hepática. El estadio del tumor es definido por el tamaño del nódulo principal y su multicentricidad (único < 2cm, único 2-5cm, 3 nódulos < 3cm) y con cada una de estas categorías se muestran resultados significativamente diferentes.

En pacientes con tumores < 2cm recientes datos clínicos y patológicos han permitido el concepto de CHC muy temprano, el cual se correlaciona con el estado patológico de carcinoma in situ. Hay un CHC muy bien

diferenciado (contiene conductos biliares, y vena porta, tiene una apariencia nodular definida totalmente y no invade ninguna estructura), estos pacientes tiene un resultado excelente en términos de SV (resección SV5<sup>a</sup>:89%, tratamiento percutaneo SV5<sup>a</sup>: 71%). Las variables relacionadas con la función hepática son importantes en pacientes no candidatos a transplante hepático. Entonces la ausencia de hipertensión portal y bilirrubinas normales son los predictores de la SV en pacientes con un tumor único sometido a resección. Similarmente la clasificación Child-Pugh A es la variable pronóstica mas fuerte en pacientes sometidos a tratamiento percutáneo entre el tamaño tumoral y la respuesta al tratamiento. Las variables relacionadas con CHC que han sido claramente establecidas como factores pronóstico (tumor único <5cm o 3 nódulos < 3cm) son llamados criterios de Milan.

### **CHC INTERMEDIO – AVANZADO**

El pronóstico del CHC es peor cuando el tratamiento radical no es posible y la SV media es menor a un año. Los mejores predictores de SV son la presencia de síntomas relacionados al cáncer y la identificación de un patrón invasivo evidenciado por la presencia de invasión vascular y diseminación extrahepática. Los pacientes en una verdadera etapa intermedia (pacientes asintomáticos sin patrón tumoral invasivo) muestran un rango de sobrevida a 1,2 y 3<sup>a</sup> de 80,1 65 y 50% respectivamente, comparado con aquellos pacientes en etapa clínica avanzada (por lo menos un factor pronóstico adverso) que presentaron una SV de 29, 16 y 8% respectivamente. Otros factores predictores de SV son la clasificación Child Pugh, nivel de ascitis y alfafetoproteína.

### **CHC ETAPA CLINICA FINAL**

La mayoría de las series publicadas en 1989 mostraron una SV media de menos de 5-6 meses. Estos pacientes con enfermedad en etapa clínica final se caracterizan por presentar una etapa Okuyda III, que refleja un tumor severo y una incapacidad relacionada. Similarmente los tumores avanzados en pacientes con Child-Pugh C también tienen un muy pobre pronóstico.



## SISTEMAS DE ETAPIFICACIÓN PARA EL CHC

El paciente con CHC constituye un caso particular puesto que la cirrosis es la base de la neoplasia en la mayoría de los individuos y entonces su resultado se relaciona con estas dos entidades que simultáneamente determinan la aplicabilidad y eficacia de los tratamientos. Por lo tanto los modelos pronósticos en pacientes con CHC son muy complejos.

El panel de expertos recomendó considerar 4 aspectos relacionados: Estadio del tumor; Grado de función hepática dañada; Condición general del paciente; y la eficacia del tratamiento. La SV de los pacientes con EC temprana se modifica por el tratamiento y entonces su predicción pronóstica ha incluido variables relacionadas con el tratamiento. En etapas más avanzadas, el tratamiento puede no ser identificado como un predictor de SV relevante y el uso de un modelo pronóstico único para todos los pacientes puede parecer apropiado. Hoy en día expertos en el tratamiento del CHC pueden escoger entre varios sistemas de estadificación diferentes pero ninguno de ellos tiene aceptación universal.

Las variables incluidas en cada clasificación son diferentes reflejando la heterogenicidad de la metodología utilizada y la población utilizada para construir dichos modelos. El sistema de Okuda y la clasificación de Child-Pugh pueden ser usados como parte de cualquier nuevo sistema de clasificación clínica. Pero no deben ser usados solos. Los sistemas de clasificación CUPI, CLIP y el sistema Francés han sido construidos con pacientes en etapas avanzadas y utilizan una descripción tosca de la etapa del tumor que no esta en concordancia con el valor predictivo del tamaño del tumor y su multicentricidad. Por ejemplo la el sistema CLIP clasifica la carga tumoral como superior o inferior a 50% del involucro hepático lo que hace imposible por definición identificar pacientes en EC temprana. El sistema CLIP es actualmente el sistema más comúnmente utilizado para CHC no resecable asociado con enfermedad hepática.

El sistema TNM por la AJCC tiene solamente una validez interna y se basa en series de pacientes sometidos a resección, la información patológica es necesaria en todos los casos lo que representa una limitación para su amplio uso clínico. Al contrario que en otros cánceres no hay marcadores biológicos o genéticos que muestren valor pronóstico en CHC los cuales son necesarios.

La valoración exacta de la extensión de la enfermedad es un buen marcador de la decisión concerniente al tratamiento del CHC. Los sistemas de etapificación del tumor son desarrollados para clasificar a los pacientes dentro de grupos con pronóstico similar, y la utilidad de cualquier sistema de etapificación es integralmente restringir las opciones terapéuticas disponibles durante este desarrollo. Por ejemplo un número de sistemas de etapificación bien conocidos en la actualidad usados alrededor del mundo no son utilizados en la valoración de pacientes candidatos a trasplante debido a que el trasplante no era una opción cuando y donde el sistema fue desarrollado. El sistema de Okuda es ampliamente utilizado en Japón (donde el trasplante no ha sido disponible sino hasta muy recientemente) y da gran importancia a la condición subyacente de el hígado, dicha clasificación ha sido muy bien relacionada con el pronóstico, el cual fue ampliamente relacionado con el curso de la cirrosis subyacente. La extensión de la cirrosis es por otra parte irrelevante en el resultado del trasplante.

### SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE OKUDA

PARÁMETRO	VALOR	PUNTAJE
Tamaño del tumor	< 50%	1
	> 50%	0
Ascitis	Presente	1
	Ausente	0
Albúmina sérica	> 3g/dL	0
	< 3g/dL	1
Bilirrubina sérica	> 3g/dL	1
	< 3G/dL	0
	<b>PUNTAJE</b>	
<b>ETAPA 1</b>	<b>0 puntos</b>	
<b>ETAPA 2</b>	<b>1-2 puntos</b>	
<b>ETAPA 3</b>	<b>3-4 puntos</b>	

\*Este fue el primer sistema de clasificación desarrollado en 1984.

## CHILD-PUGH. CLASIFICACIÓN DE CIRROSIS

	<b>PUNTOS</b>		
<b>PARAMETRO</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Bilirrubina mg/dl	1-1.9	2-2.9	>2.9
Prolongación de TP	1-3	4-6	>6
Albúmina g/dL	>3.5	2.8-3.4	<2.8
Ascitis	no	Leve	Moderada-Severa
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
	<b>PUNTAJE</b>		
<b>GRADO A</b>	<b>5-6</b>		
<b>GRADO B</b>	<b>7-9</b>		
<b>GRADO C</b>	<b>10-15</b>		

El sistema de etapificación TNM formulado por la AJCC es conveniente para la evaluación de los candidatos a trasplante.

En 1996, Mazzaferro et al, publicó los datos de una serie de pacientes trasplantados que tenían un CHC ya sea con un nódulo < 5cm o 2-3 nódulos todos < 3cm y sin invasión vascular macroscópica con una SV a 4 años de 75%, dichos parámetros ahora conocidos como criterios de Milan son la base para el sistema de etapificación desarrollado por el *American Liver Tumor Study Group*. Que actualmente es usado en EEUU para clasificar a los pacientes que son considerados para trasplante hepático.

## SISTEMA DE ETAPIFICACIÓN ITALIANO (CLIP)

	<b>PUNTOS</b>		
<b>VARIABLES</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Morfología	única	múltiple	--
Reemplazo hepático %	< 50%	< 50%	> 50%
Puntuación de Child-Pugh	A	B	C
Nivel de AFP	<400ng/mL	>400ng/mL	--
Trombosis de vena porta	No	Si	--

Este sistema de clasificación fue desarrollado usando solo pacientes con cirrosis y utiliza el score de Child-Pugh como componente individual.

## DEFINICIONES TNM

### *Tumor primario (T)*

- TX: No puede evaluarse el tumor primario
- T0: No hay prueba del tumor primario
- T1: Tumor solitario sin invasión vascular
- T2: Tumor solitario con invasión vascular o tumores múltiples que individualmente no pasen de 5cm
- T3: Tumores múltiples de más de 5cm o tumor que implica una rama mayor de la(s) vena(s) hepática(s) o portal(es)
- T4: Tumor(es) con infiltración directa a órganos adyacentes además de la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral

### *Ganglios Linfáticos Regionales (N)*

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales

### *Metástasis a distancia (M)*

- MX: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

*\*Los ganglios linfáticos regionales son los hiliares (aquellos en el ligamento hepatoduodenal, ganglios hepáticos y peri portales) también incluyen los que están a lo largo de la vena cava inferior, arteria hepática y vena porta, Cualquier afección de ganglio linfático más allá de estos ganglios se considera metástasis a distancia y se clasifica como M1.*

*\*Las metástasis ocurren con más frecuencia en huesos y pulmón.*

## AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC

<b>Estadio I</b>
• T1, N0, M0
<b>Estadio II</b>
• T2, N0, M0
<b>Estadio IIIA</b>
• T3, N0, M0
<b>Estadio IIIB</b>
• T4, N0, M0
<b>Estadio IIIC</b>
• Cualquier T, N1, M0
<b>Estadio IV</b>
• Cualquier T, Cualquier N, M1

## **ASPECTOS GENERALES DE TRATAMIENTO CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A ETAPAS Y SU TRATAMIENTO**

Para fines de tratamiento, los pacientes con cáncer de hígado se agrupan en 1 de 3 categorías según la enfermedad: Localizada resecable, Localizada no resecable, o avanzada. Utilizando la agrupación por estadios de la AJCC.

### **CANCER PRIMARIO DE HÍGADO LOCALIZADO RESECABLE**

**(T1 y T2 seleccionados; N0; M0)**

Se limita a un nódulo sólido en una porción del hígado o un número limitado de tumores confinados en un lóbulo que permite la posibilidad de remoción quirúrgica completa del tumor con un margen de hígado normal. La función hepática es normal o con poca anormalidad y no hay manifestación alguna de cirrosis más allá de la clase A de Child-Pugh. El espécimen resecado deberá contener idealmente un margen de 1cm de hígado normal.

#### **Opciones de tratamiento estándar**

- **Cirugia**

La resección del cáncer hepatocelular localizado varía de resección segmentaria a resección trisegmentaria (80% del hígado). El cáncer hepático es con frecuencia multifocal y podría involucrar sitios múltiples a través del hígado al momento de la exploración, aún cuando se encuentre una masa dominante en la evaluación preoperatoria, también deberá incluir la búsqueda de metástasis extrahepáticas que excluirá la resección hepática planificada. La resección que implica una porción mayor que una cuña del hígado no anatómica no es bien tolerada y conlleva a una tasa alta de mortalidad en pacientes con cirrosis severa. Una cirrosis severa puede ser una contraindicación para la resección hepática mayor, pero puede no contraindicar el trasplante hepático.

## **Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica:**

- **Quimioterapia o bioterapia:**

Debido a la alta proporción de pacientes que sufren recaídas después de la cirugía por cáncer hepático localizado, se han empleado enfoques adyuvantes usando quimioembolización, infusión arterial regional del hígado o terapia sistémica con agentes quimioterapéuticos.

En un estudio se encontró que la inmunoterapia adoptiva con interleucina-2 y linfocitos autólogos activados con anti CD3, extendió la supervivencia sin recurrencia, pero no la supervivencia en general. Las recurrencias hepáticas localizadas ocasionalmente podrían tratarse con éxito mediante resección.

## **CÁNCER PRIMARIO DEL HÍGADO LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO, NO RESECABLE**

**(T1, T2, T3, T4 seleccionados; N0; M0)**

El cáncer de hígado localizado y localmente avanzado, no resecable parece estar limitado al hígado, pero la resección quirúrgica de todo el tumor no es apropiada debido a la ubicación dentro del hígado o condiciones médicas concomitantes (ej. Cirrosis), o aún los tumores limitados bilaterales. Pueden ser considerados candidatos para el trasplante de hígado, en otros casos la inyección de etanol percutánea o ablación por radiofrecuencia o quimioembolización, criocirugía son algunas opciones para aquellos cánceres < 5cm.

Otros enfoques incluyen la embolización de la arteria hepática con fragmentos musculares o polvo de espuma gelatinosa y quimioterapia (Adriamicina), estos enfoques producen necrosis central del tumor, reducción del tamaño tumoral y alivio del dolor, pero estos beneficios son transitorios. Cualquier interferencia con el suministro sanguíneo arterial puede asociarse con morbilidad importante y esta contraindicada en presencia de hipertensión portal, trombosis de la vena porta o ictericia clínica.

## **Opciones de tratamiento estándar:**

### **1. Ablación por Radiofrecuencia, quimioembolización, criocirugía o inyección percutánea de etanol:**

Estas técnicas podrían utilizarse en pacientes con tumores localizados no resecables < 5cm. (1,4-8)

### **2.- Trasplante de hígado:**

Los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse con una bomba subcutánea portal o que pueda implantarse vía un catéter colocado en la arteria hepática. Estudios previos han reportado respuestas del 15-30% en tales casos, sin embargo, agentes y técnicas más nuevas (ej. Microesferas biodegradables) han sido evaluadas en estudios piloto de la misma forma que se ha hecho con la quimioterapia regional con radioterapia de haz externo. Muchos pacientes no son candidatos para estos enfoques que frecuentemente requieren cirugía.

### **4.- Quimioterapia sistémica:**

En muy contadas ocasiones se han registrado remisiones duraderas y no se ha demostrado en forma concluyente ningún beneficio importante en cuanto la supervivencia.

### **5.- Cirugía, Quimioterapia y Radioterapia:**

Estas modalidades pueden combinarse en los ensayos clínicos para pacientes con una masa hepática dominante y complicación multifocal con pequeñas cantidades de tumor; la resección quirúrgica, desprendimiento con radiofrecuencia o criocirugía de la masa puede ser seguida de infusión hepática del resto del hígado con agentes quimioterapéuticos solos o combinados con hipertermia, radiación o radiación con radio sensibilizadores. La quimioterapia más radiación se ha utilizado para reducir tumores antes de la resección. Sin embargo el hígado en su totalidad no es tolerante a altas dosis radioterapéuticas.

### **6.- Radio sensibilizadores y Radioterapia de haz externo sin quimioterapia:**

El tejido normal del hígado tiene una relativa radiosensibilidad comparada con la del tejido del tumor.



## **CÁNCER PRIMARIO DEL HÍGADO AVANZADO**

**(Cualquier T, N1 o M0)**

Se presenta en ambos lóbulos del hígado o bien ha hecho metástasis a lugares distantes. La SV media es generalmente de 2-4 meses. Los sitios metastásicos más comunes del cáncer hepatocelular son hueso y pulmón. Es común la enfermedad multifocal en el hígado particularmente cuando están presentes la cirrosis o la hepatitis crónica.

No existe una terapia estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado metastásico avanzado, estos pacientes deben ser considerados candidatos para ensayos clínicos que exploran la utilidad de nuevos fármacos biológicos o antitumorales (ensayos en estadios I y II) o combinaciones de fármacos existentes, radio sensibilizadores y radioterapia.

## REVISIÓN DEL TRATAMIENTO Y NIVELES DE EVIDENCIA

No hay un acuerdo en una estrategia de tratamiento común para pacientes con CHC en todo el mundo y varias propuestas han sido publicadas. No hay pruebas controladas rdbdomizadas comparando cualquiera de las 3 tratamientos mayores: Resección, tratamientos percutáneos y trasplante hepático, por lo que no hay una firme evidencia que establezca el tratamiento de primera línea óptimo para un CHC único pequeño en pacientes con una función hepática bien preservada. La evidencia de beneficios relativos es derivada de numerosos estudios de cohorte no rdbdomizados.

- **CIRUGIA: RESECCIÓN Y TRANSPLANTE**

La cirugía es la base del tratamiento del CHC. Una significativa mejoría en la sobrevida después de la resección hepática se ha registrado en las últimas décadas como resultado de los avances en métodos de diagnóstico y en el mismo tratamiento quirúrgico. La resección y el trasplante registran los mejores resultados en candidatos bien seleccionados (SV a 5<sup>a</sup> 60-70%), y compite como la primera opción en pacientes con tumores tempranos. La resección produce buenos resultados (SV 5<sup>a</sup> 60 – 70%) en candidatos quienes se presentan con tumor único y una excelente reserva de la función hepática. La presión portal y los niveles de bilirrubina son los parámetros utilizados en Europa para identificar a los mejores candidatos, clínicamente una hipertensión portal importante es definida como la presencia cualquiera de los siguientes: gradiente de presión en la vena hepática > 10 mmHg, várices esofágicas, esplenomegalia o recuento plaquetario < 100,000/mm<sup>3</sup>. La recurrencia tumoral complica el 70% de los casos a 5<sup>a</sup>, y es precedido por la presencia de invasión microvascular, pobre diferenciación histológica y satélites. Las estrategias de prevención valoradas en los estudios controlados rdbdomizados han sido recientemente revisadas. La quimioembolización adyuvante o la quimioterapia no adicionan un beneficio mientras que la radiación interna con I-131 e IFN muestran resultados prometedores. La inmunoterapia adoptiva por linfocitos activados reduce la recurrencia en una prueba con 150 pacientes y un efecto similar fue descubierto con retinoides en 89 pacientes (todas estas intervenciones necesitan valoración).

\*\*\* tabla 7 pg 96

El trasplante hepático es la primera opción para pacientes con tumores pequeños, multilobulares (3 nódulos < 3cm) o aquellos con una disfunción hepática avanzada. Teóricamente el trasplante hepático puede simultáneamente curar el tumor y la cirrosis subyacente que es un riesgo

para el desarrollo de un CHC de novo, y restaura la función hepática normal (por lo que se considera el tratamiento más óptimo para el CHC). Los amplios criterios de selección aplicados desde hace 2 décadas conducen a pobres resultados en términos de recurrencia (32-54%) y SV (SV 5<sup>a</sup> <40%), pero permiten identificar a los mejores candidatos para trasplante. Hay pacientes con un CHC único < 5cm o más de 3 nódulos <3cm quienes registran una SV 70% a 5<sup>a</sup> con un rango de recurrencia < 15%. La mayor desventaja del trasplante hepático es la escasez de donadores. El crecimiento en el tiempo de espera conduce al 20% de los candidatos ha darse de baja antes de recibir el tratamiento, por lo que tratamientos adyuvantes se utilizan mientras se encuentran en la lista de espera en muchos centros para prevenir la progresión tumoral. Una vez que el paciente ha sido transplantado la invasión vascular se postula como un predictor mayor de la recurrencia y sobrevida. Donadores vivos de trasplantes hepáticos han sido postulados como una alternativa para el donador cadáver pero solamente alrededor de 250 casos han sido publicados en todo el mundo sin una clara ventaja en la sobrevida.

## **TRATAMIENTO PERCUTANEO**

El tratamiento percutaneo registra una respuesta completa en > 80% de los tumores menores de 3cm de diámetro, pero solamente en 50% de los tumores de 3 – 5cm de tamaño. El mejor resultado se obtiene en series de pacientes con CHC tratados con la inyección percutánea de etanol (IPE) y da un rango de SV a 5<sup>a</sup> 40-60%. Aunque no hay estudios controlados rdbomizados que comparen la IPE versus el tratamiento conservador, evidencia indirecta soporta que este tratamiento da ventajas en la SV en un grupo seleccionado de individuos. El mejor resultado se reporta en pacientes con Child-Pugh clase A con un tumor pequeño único, usualmente < 3cm de diámetro. Predictores independientes de la SV son una respuesta completa inicial y la clasificación Child-Pugh, el número y tamaño de los nódulos y el nivel basal de Alfafetoproteina. Entonces pacientes con un Child-Pugh A con un tumor pequeño no quirúrgico (que se espera tenga una respuesta completa) son candidatos ideales para IPE. El tratamiento de pacientes con tumores grandes (3-5cm), múltiples tumores (3 nódulos <3cm) y falla hepática avanzada (Chid-Pugh B) pueden ser razonables en cada caso en particular. Aunque estos tratamiento proveen buenos resultados no se han registrado los rangos de respuesta y no se ha comparado su resultado con el tratamiento quirúrgico cuando es aplicado como primera opción. No hay evidencia de ventajas en la SV con Ablación por Radiofrecuencia (ARF) comparada con la IPE.

Tratamientos potencialmente curativos ha fallado en dar resultados razonables en etapas clínicas intermedias y avanzadas y estos pacientes son la población blanco para nuevas terapias en el contexto de estudios controlados rdbomizados. Desafortunadamente el hecho que el CHC es un tumor el cual tiene una baja incidencia en ciudades desarrolladas ha resultado en que la cantidad de información proveniente de estudios controlados sea escasa.

## **EMBOLIZACIÓN ARTERIAL**

Es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para CHC irresecables y en este ambiente el objetivo es incrementar la SV. En etapas tempranas este puede no estar indicado como la opción de primera línea como se observa en la revisión reportes japoneses donde tiene peores resultados que con cirugía o tratamientos percutáneos. La obstrucción de la arteria hepática induce necrosis expansiva en un CHC ampliamente vascularizado. Los agentes para la embolización (usualmente gelatinas) pueden ser administrados juntos con quimioterapia intraarterial selectiva mixta con lipiodol (Quimioembolización), siendo la Doxorubicina, Mitomicina y el Cisplatino las drogas antitumorales más comúnmente utilizadas. Con la Embolización arterial se ha registrado una respuesta en 15-55% de los pacientes con retrasos significativos de la progresión del tumor e invasión vascular. Beneficios en la SV no se han identificado con la embolización sola, así mismo no hay buena evidencia para el mejor agente quimioterapéutico y la estrategia de re-tratamiento óptima. Y los beneficios de la quimioembolización pueden no ser compensados por la falla hepática inducida por el tratamiento. Los mejores candidatos son pacientes con función hepática preservada y tumores multinodulares asintomáticos sin invasión vascular o diseminación extrahepática, mientras que pacientes con una descompensación hepática o falla hepática (Child-Pugh B/C) pueden ser excluidos puesto que el insulto isquémico puede conducir a varios eventos adversos. La heterogeneidad en la selección del “candidato ideal “puede conducir a resultados opuestos.

## **ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO**

La estrategia de tratamiento para el CHC varía alrededor de todo el mundo. Varias discrepancias en el abordaje de tratamiento ser debidas a diferencias geográficas en la incidencia y la presentación de la enfermedad. Varias guías de tratamiento han sido publicadas. El sistema de etapificación de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) vincula la etapa del tumor con la estrategia de tratamiento y su objetivo de incorporar la estimación pronóstica y avances en el tratamiento potencial en un propósito único. Esta puede ser aplicada a la mayoría de los pacientes con CHC aunque los casos individuales pueden guardar una consideración especial particularmente los candidatos para transplante hepático de cadáver con función hepática dañada.

Los pacientes con una etapa clínica muy temprana (Etapa 0) son candidatos óptimos para un abordaje radical. Los pacientes con una Etapa temprana (Estadio A) son evaluados para resección si presentan un tumor único, ausencia de hipertensión portal relevante y bilirrubinas normales.

El transplante hepático es considerado en pacientes con 3 nódulos < 3cm o con un tumor único < 5cm y con función hepática dañada. Cuando la espera por largo tiempo existe, la resección adyuvante o tratamientos percutáneos son recomendados. Y los donadores hepáticos vivientes también pueden ser considerados.

El tratamiento percutaneo ya sea con IPE o ablación por Radiofrecuencia (ARF) son aplicados en CHC pequeños pero no quirúrgicos. Pacientes asintomáticos con tumores multinodulares no invasivos (Estadio B) son los mejores candidatos para quimioembolización, particularmente en Child-Pugh A y cirrosis compensada. Pacientes con tumores avanzados (Estadio C) muestran involucro vascular/ o diseminación extrahepática o daño físico y son valorados para nuevos agentes antitumorales. Finalmente pacientes en una etapa terminal (Estadio D) con un estado físico muy comprometido o tumor macroscópico (Okuda Etapa III) reciben tratamiento sintomático.

<b>OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA EL CHC</b>
<b>• CIRUGÍA</b>
Hepatectomía parcial
Transplante Hepático
<b>• TRATAMIENTO ABLATIVO LOCAL</b>
Criocirugía
Ablación por Microfrecuencia
Inyección con Etanol – Inyección de Ácido Acético
Ablación por Radiofrecuencia
<b>• TRATAMIENTOS REGIONALES: TRATAMIENTOS TRANSCATETER DE LA ARTERIA HEPÁTICA</b>
Quimioterapia Transarterial
Embolización Transarterial
Quimioembolización transarterial
Radioterapia transarterial
<b>• RT EXTERNA CONFORMAL Y TERÁPIA SISTÉMICA</b>
Quimioterapia
Inmunoterapia
Terapia hormonal + control de crecimiento
<b>• CUIDADOS DE SOPORTE</b>

## **OTROS TRATAMIENTOS ACTUALES**

Las pruebas controladas rdbdomizadas han valorado otros tratamientos primarios para CHC pero ninguno de ellos ha resultado en una ventaja en términos de SV. Sin embargo algunas estrategias proveen rangos de respuestas objetivas alrededor de 20% tal es el caso de la Radioterapia interna con I-131 marcado con lipiodol o lipiodolización arterial (agentes quimioterapéuticos y lipiodol) pero estos tratamientos merecen mayor análisis. Combinación de hormonas y Radioterapia externa convencional no han mostrado beneficios en la SV, entonces estos tratamientos son desalentadores en CHC avanzados. Quimioterapia sistémica ha sido evaluada en 9 estudios controlados rdbdomizados y el agente activo *in Vitro* y *en vivo* es la Doxorubicina y Cisplatino.

La Doxorubicina sistémica da una respuesta parcial en alrededor de 10% de los casos sin ninguna evidencia de ventaja en la SV. Los beneficios potenciales de regímenes más complejos están actualmente investigándose. El mejoramiento en el conocimiento de la patogénesis molecular del CHC ha conducido a valorar algunos agentes citostáticos que pueden interactúan en algunos caminos alterados. Estudios de fase I/II están actualmente corriendo para descubrir si el inhibidor del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, el inhibidor del receptor del Factor de crecimiento derivado de Plaquetas o si anticuerpos contra Factor de Crecimiento Vascular Endotelial entre otros tiene un rol en el tratamiento de esta neoplasia.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CHC

El CHC es comúnmente multifocal dentro del hígado. Esta multifocalidad puede reflejar el desarrollo independiente de múltiples tumores primarios o metástasis intrahepáticas, en ambos casos la multifocalidad es un problema para la resección de un CHC. Cuando múltiples tumores están presentes en áreas dispersas del hígado, la resección puede volverse técnicamente imposible. Además la posibilidad de tumores adicionales ya sea actualmente presentes pero no detectados o destinados a desarrollarse en el futuro, aumenta cuando las lesiones múltiples son detectadas. Por esta razón la principal aplicabilidad de la resección es en pacientes con tumores solitarios. Para el trasplante por otra parte vale la pena distinguir entre metástasis hepáticas y un CHC primario independiente: pacientes con múltiples primarios independientes pueden ser curados por un trasplante tanto tiempo como las metástasis extrahepáticas no hayan sido documentadas, debido a que la presencia de metástasis intrahepáticas aumenta la posibilidad de diseminación extrahepática simultánea que puede conducir a la recurrencia después del trasplante. Clásicamente la diferencia ha sido hecha en terrenos clínicos: la presencia de una gran masa con pequeños nódulos (satélites) presentes y adyacentes al primero sugieren metástasis, lo contrario al encontrar 2 o 3 tumores pequeños en segmentos anatómicamente distintos del hígado los cuales sugieren tumorigenesis independiente. Esto es ahora posible con técnicas moleculares como la hibridización genómica comparativa o más recientemente por patrones de análisis de patrones de mutación en genes tumor-relacionados.

Las metástasis hematógenas, la ruta primaria de diseminación del CHC, depende de si el tumor gana acceso a la circulación (ej. Invasión vascular). La invasión vascular macroscópica cuando es vista en estudios de imagen es único factor predictor fuerte de metástasis, y el tamaño tumoral es un marcador para la invasión vascular: en tumores más grandes es más grande la posibilidad de que la invasión vascular microscópica haya ocurrido. Es primariamente por esta razón que el diámetro del tumor se relaciona con el pronóstico posquirúrgico (el grado histológico del tumor, otro factor asociado con el potencial metastásico también se correlaciona con el tamaño tumoral). Esta correlación es imperfecta, de cualquier modo varía de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad hepática subyacente. El CHC que se desarrolla en el campo de una hepatitis B por ejemplo tiende a presentarse como de un tamaño más grande que el CHC de una hepatitis C. aún así la incidencia de invasión vascular es menor en los pacientes con hepatitis B y los tumores es más probable que sean bien diferenciados.



## **VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA**

El término de “test de la función hepática” es comúnmente utilizado para referirse a la medición de enzimas séricas como la Alaninotransferasa y la Fosfatasa alcalina que ampliamente reflejan varios aspectos del estado del hígado, estos no son índices de su función. Los verdaderos test funcionales pueden ser divididos en 3 grupos: aquellos que miden la función microsomal, aquellos que miden la capacidad metabólica y aquellos que miden la aclaración de líquidos orgánicos. A pesar de todos estos test ninguno ha sido tan útil como la clasificación Child. La modificación Child-Pugh-Turcotte la cual da un score numérico basado en 5 variables es actualmente la variación más ampliamente utilizada. Independientemente de la capacidad funcional del hígado, el grado de hipertensión portal también se ha correlacionado importantemente con la SV después de la resección. Un gradiente de presión en la vena hepática  $> 10$  mmHg ha mostrado ser un predictor independiente de descompensación hepática después de la resección en pacientes cirróticos. El hiperesplenismo con la trombocitopenia resultante es una manifestación consistente de la hipertensión portal significativa. Consecuentemente en un paciente con un bazo intacto el conteo plaquetario sirve como un índice brusco de la presión portal. Un conteo plaquetario  $> 100,000/mm^3$  sugiere que no hay una suficiente hipertensión portal para aumentar el riesgo de la resección. Pacientes con una cirrosis clasificada como un verdadero Child-Pugh A y sin una hipertensión portal significativa en quienes la resección puede ser realizada sin la pérdida de una importante cantidad de parénquima hepático funcional son los candidatos potenciales a resección. Cuando estos criterios son reducidos a incluir pacientes con clasificación Child-Pugh A con hipertensión portal y pacientes Child-Pugh B “adecuados” resultan rápidamente deteriorados, mientras que pueden sobrevivir a la resección ellos frecuentemente no recobran totalmente el estado de función hepática compensada.

## **RESECCIÓN HEPÁTICA PARA HCH**

La resección hepática es teóricamente un tratamiento imperfecto para el CHC. Un CHC primario nuevo puede desarrollarse después de una resección debido a que el hígado completo es sujeto a la influencia carcinogénica de la cirrosis. En pacientes con VHC la probabilidad de nuevos tumores ha sido estimada en un 75-90% dentro de los 5<sup>a</sup> de la resección hepática. Además los métodos no quirúrgicos como la inyección percutánea de etanol o la ablación por radiofrecuencia tienen resultados de SV similares a aquellos registrados con la resección. Finalmente la SV de

pacientes sometidos a resección por CHC depende del cuidadoso seguimiento y el tratamiento de tumores nuevos o recurrentes y de la progresión de la enfermedad hepática subyacente, a pesar de estos argumentos teóricos sin embargo la resección para un CHC parece ser buena en algunos casos.

## CRITERIOS DE SECCIÓN

Además de tener una función hepática adecuada y sin una hipertensión portal significativa, los pacientes deben ser seleccionados en relación al tumor, tomando en consideración el tamaño, número, localización y la presencia de invasión vascular basada en técnicas de imagen prequirúrgicas. Algunos centros han dispuesto de criterios muy estrictos y resecan solamente a aquellos pacientes con tumores pequeños (<5cm) y solitarios, sin presencia de invasión vascular macroscópica. En otras partes el abordaje es más liberal ofreciendo la resección a pacientes con tumores únicos independiente del tamaño. **Pacientes con múltiples tumores se les ofrece también la resección si todos los tumores están localizados dentro de un lóbulo del hígado.** Controversialmente también se ha dispuesto la resección para pacientes con invasión vascular macroscópica. Esto incluye pacientes con involucro de la vena porta principal tan amplia como que el tumor no se extienda a la rama de la vena porta contralateral y no se extienda dentro de la vena esplénica o mesentérica superior. A pesar de la recurrencia casi universal en pacientes similares, la resección con extracción de el tumor de la vena porta (cuando se requiera) resulta en una SV mayor que la media en 2-3 meses que la registrada por el tratamiento medico actual.

## VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA

En casos donde debido a la localización del tumor el sacrificio de una importante cantidad de parénquima funcional puede ser requerido la falla hepática posquirúrgica es un asunto que afecta en pacientes con una cirrosis Child-Pugh A y recuento plaquetario > 100,000. **En pacientes cirróticos que requieren el sacrificio de 3 o más segmentos funcionales del hígado, la embolización preoperatoria de la vena porta puede reducir la posibilidad de descompensación después de la cirugía.** Se accede al sistema portal vía percutánea y la vena porta de el lóbulo hepático a ser resecado es embolicado con pequeñas partículas de gelatina o alcohol polivinilo. El resultante cambio en el sistema sanguíneo portal causa atrofia del lóbulo a ser resecado con una hipertrofia compensatoria de el lóbulo

opuesto. Hay debate sobre cuanto tiempo hay que esperar después de la embolización portal en el paciente cirrótico antes de la cirugía. Generalmente el paciente puede esperar desde 3-4 semanas (similar a los no cirróticos) hasta tanto tiempo como 3 meses, documentando el crecimiento hepático por TAC antes de realizar la resección. La resección hepática en pacientes con cirrosis bien compensada puede conducir a un deterioro temporal de la función hepática. En el periodo posquirúrgico inmediato el desarrollo de ascitis y coagulopatía pueden conducir a una significativa morbilidad, por lo que para prevenir estas complicaciones específicas se administra cristaloides iv durante los 2 primeros días postquirúrgicos en pacientes cirróticos sometidos a resección, así mismo debe recibir PFC (plasma fresco congelado) 50cc/hr así como líquidos a mantenimiento iv y si el volumen adicional se requiere por hipotensión o uresis baja, se deben emplear bolos de albúmina al 5%.

## RESULTADOS

La SV total de pacientes bien seleccionados sometidos a resección hepática para CHC esta reportada entre 80-92% a 1<sup>a</sup>, 61-86% en 3<sup>a</sup> y 41-74% a 5<sup>a</sup>. La mortalidad perioperatoria se reporta entre 1.9% y 10% pero varia significativamente basada en la presencia o ausencia de enfermedad hepática subyacente. La SV en pacientes cirróticos después de la resección hepática para HCH es afectada por factores a corto y largo plazo. La SV a corto plazo se relaciona primariamente con la severidad de la enfermedad hepática subyacente y el desarrollo de descompensación hepática después de la cirugía. Los factores más comúnmente identificados en análisis multivariados son: el score Child-Pugh, el grado de fibrosis hepática, nivel de bilirrubina total, presencia de hipertensión portal clínica importante y el recuento plaquetario. La SV a largo plazo es más importantemente afectada por la recurrencia del CHC.

El rango de recurrencia para pacientes cirróticos esta reportado en la literatura de aproximadamente 20% a 1<sup>a</sup>, 50% a 3<sup>a</sup>, y 75% a 5<sup>a</sup>. Los factores más frecuentemente relacionados con la recurrencia en análisis multivariados son: grado de diferenciación tumoral, invasión micro y macrovascular, tamaño tumoral, número de tumores, presencia de satélites, nivel de AFP y márgenes quirúrgicos positivos. Igual que la SV la recurrencia también es afectada por factores a corto y largo plazo.

Dentro de los primeros 2<sup>a</sup> después de la resección la mayoría de las recurrencias son “verdaderas” recurrencias, significando que hay metástasis hepáticas desde el tumor resecado.

La oportunidad de tener una verdadera recurrencia depende ampliamente de los factores descritos. Además uno debe recordar que la porción de hígado remanente después de la resección esta enferma y predispone a formar *de novo* un CHC independiente del tumor resecado. Los factores de riesgo para el desarrollo *de novo* de un CHC después de la resección no hay sido bien descritos pero parece que incluye: el grado cirrosis y la actividad de la hepatitis subyacente (en pacientes con VHB o VHC relacionada con CHC).

## **PREDICTORES DE RECURRENCIA DESPUÉS DE RESECCIÓN HEPÁTICA POR CHC**

La mayoría de los pacientes con CHC quienes fueron sometidos a una resección tumoral completa posteriormente desarrollan una recurrencia tumoral. La recurrencia temprana (< 1<sup>a</sup>) después de la resección hepática es uno de los factores mas importantes que impactan el pronóstico de pacientes con CHC. En varios análisis multivariados se han encontrado como factores predictores de recurrencia tumoral:

- Tamaño tumoral > 5cm
- Tumor Multicéntrico
- Cirrosis
- Invasión vascular (micro o macroscópica)
- Márgenes microscópicamente positivos
- Tumores satélites

El hígado es el sitio predominante de recurrencia primaria después de la resección de un CHC y una vez que esta ocurre la SV es limitada. La recurrencia temprana después de una resección hepática por CHC es la principal causa de muerte durante los primeros 2<sup>a</sup> después de una resección potencialmente curativa. Dicha RT puede desarrollarse en aproximadamente el 75% de los pacientes con invasión vascular o márgenes positivos. La cirrosis adyacente puede considerarse un factor que afecta el rango de SV libre de enfermedad, ya que puede estar asociado con un alto riesgo de recurrencia multicéntrica.

La invasión venosa microscópica puede también ser un factor predictivo para SV pobre presumiblemente debido al riesgo alto de metástasis intra y extrahepáticas, además sin la recurrencia ocurre en pacientes con invasión venosa microscópica una alta proporción de recurrencias pueden no ser transplantables, lo que sugiere que dichos pacientes pueden beneficiarse de un trasplante inicialmente, pero este es un dato histológico que no puede ser usado como un criterio para la selección preoperatoria.

## **TRATAMIENTO ADYUVANTE**

Con rangos altos de CHC recurrente después de la resección no es sorprendente que muchos centros hayan empleado tratamientos adyuvantes en el intento de reducir dicha incidencia. Estos tratamientos han sido el objetivo de prevenir tanto la recurrencia “verdadera” como el CHC *de novo*. El tratamiento transarterial del remanente hepático con Yodo <sup>131</sup> lipiodol después de la resección de un CHC es realizada con la intención de destruir focos de micrometástasis desde el tumor originar que pueden estar presentes pero no clínicamente detectables. Reportándose una significativa disminución de la recurrencia así como aumento de la SV en pacientes que reciben este tratamiento adyuvante. La inmunoterapia adoptiva en la cual los linfocitos del paciente son extraídos y cultivados con Interleucina-2 y anticuerpos anti-CD3 y reinstalados, se realiza con el objeto de destruir cualquier enfermedad metastásica residual no removida por resección, (solamente 1 centro ha mostrado disminución en la recurrencia sin ningún beneficio en la SV). El interferon alfa-2 es ampliamente aceptado como tratamiento antiviral para la hepatitis C. Cuando se usa para tratar la infección viral crónica en pacientes quienes fueron sometidos a resección hepática por un CHC, este ha mostrado una disminución en la incidencia de tumores *de novo*. El ácido polyprenoico un compuesto sintético a través del cual se inhibe la hepatocarcinogenesis cuando se administra oralmente ha mostrado también prevenir el desarrollo de CHC primarios secundariamente en pacientes en quienes ya se ha resecado un CHC. Un centro ha dispuesto el trasplante hepático como un tratamiento “adyuvante” para pacientes sometidos a resección por un CHC quienes en el examen del espécimen resecado se encuentran lesiones satélites e invasión vascular microscópica, este trasplante hepático es realizado antes del desarrollo de enfermedad recurrente.

## **TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA**

Es claro que la recurrencia es un problema importante después de la resección, siendo que aproximadamente la mitad de estos pacientes desarrollan recurrencia a 3<sup>a</sup> después de la resección. La SV total a 1, 3 y 5<sup>a</sup> después de la recurrencia se ha reportado en 60%, 33% y 18% respectivamente. La SV varía significativamente entre aquellos pacientes que tuvieron la enfermedad recurrente en menos de 1<sup>a</sup> después de la resección y aquellos con recurrencias múltiples, grandes y extrahepáticas o irresecables, quienes tienen una SV significativamente más cortas. Los pacientes con una recurrencia técnicamente resecable y función hepática bien preservada pueden someterse a una segunda resección para el tratamiento de esta recurrencia. Esencialmente los criterios de selección en

términos de reseccabilidad tumoral y de la función hepática del paciente son los mismos que para las resecciones primarias. La SV después de una 2da resección para un CHC recurrente es más alta a 1, 3 y 5<sup>a</sup> reportándose en 92-96%, 65-75% y 54-57% respectivamente. Mientras que la SV total es similar a la primera resección, los rangos de recurrencia son altos y la SV libre de enfermedad es menor después de la segunda resección. Los factores reportados son independientemente asociados a la SV después de la resección secundaria incluye la presencia de invasión portal por el primario así como el tumor recurrente y un intervalo libre de enfermedad menor de 1<sup>a</sup>. Solamente 10-15% de los pacientes con recurrencia de CHC pueden ser candidatos a una segunda resección. Los pacientes con recurrencias que no susceptibles de resección quirúrgica pueden ser considerados para ablación por radiofrecuencia. La quimioembolización trans-arterial también ha sido empleada en el tratamiento de la recurrencia del CHC, usualmente en el ambiente de una recurrencia intrahepática difusa, con una SV a 3<sup>a</sup> de 34% en estos pacientes. El trasplante de salvamento también ha sido propuesto para pacientes quienes desarrollan una descompensación hepática o una recurrencia irresecable después de una resección de CHC.

No hay que olvidar que la recurrencia en el hígado remanente puede ser debida a metástasis intrahepáticas más que a tumores de novo metacrónicos que si se presentan en algunos pacientes y teóricamente la primera se asocia más a un resultado menos favorable después del trasplante debido a la posibilidad de metástasis hematógenas concomitantes. Actualmente es imposible diferenciar ambas excepto por análisis clonal de DNA de los tumores resecados.

## **TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA CHC**

El trasplante hepático se comenzó a utilizar a finales de 1960 y el CHC fue uno de los primeros diagnósticos por los cuales las personas recibían trasplantes hepáticos. Un candidato óptimo debe estar en buen estado general y que no tenga afección de otros órganos. No hay una edad formal límite para el trasplante hepático pero muchos pacientes > 70<sup>a</sup> de edad no son candidatos ideales para ello. Debido a que la inmunosupresión es necesaria después del trasplante para prevenir el rechazo a órgano, o complicaciones infecciosas, es un problema particular (aumenta el riesgo de infecciones por organismos oportunistas y aumenta la frecuencia de otras neoplasias malignas relacionadas a la inmunosupresión). Las complicaciones relacionadas con el trasplante se presentan en 10-15% de los pacientes sometidos a trasplante hepático dentro del 1<sup>a</sup>. Después del 1<sup>o</sup> año las complicaciones relacionadas con el trasplante son menos

problemas y el principal factor que influye a la SV a largo plazo es la recurrencia de la enfermedad. Además de todo ello no hay que olvidar que el trasplante hepático es un procedimiento costoso y requiere un donador.

A pesar de todo ello el trasplante hepático es considerado teóricamente el tratamiento óptimo para el CHC debido a que es el único que trata tanto el tumor como la cirrosis subyacente, además de que previene la aparición de tumores de novo y las complicaciones de por vida que ocasiona la cirrosis. Esta superioridad junto a la resección hepática ha sido mostrada en términos de incidencia de recurrencia y sobrevida, sin embargo algunas series sugieren resultados equivalentes con ambos tratamientos.

Así mismo un alto porcentaje de pacientes (con CHC pequeño) se dan de baja por progresión tumoral como resultado de largas esperas para conseguir un donador. La escasez de donadores es el factor de restricción más importante para el trasplante. Por estos contratiempos la resección hepática ha pasado a ser considerada como el tratamiento de primera línea para pacientes con un CHC pequeño y una buena función hepática, con la perspectiva de un trasplante hepático como un tratamiento de 2ª línea en caso de recurrencia.

## **RESULTADOS DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA CHC**

Mazzaferro et al en 1996 en su estudio los pacientes tenían un CHC temprano (definido como un tumor <5cm o 2-3 tumores todos <3cm) fueron transplantados con una SV a 4ª de 75% en donde el rango de SV para pacientes con cirrosis y sin CHC, establecieron que el trasplante hepático fuera una opción viable al tratamiento del CHC. Los criterios desarrollados por Mazzaferro son conocidos como los criterios de Milan y son ampliamente aplicados en el mundo para la selección de pacientes a con CHC a trasplante. Otros estudios han confirmado de hecho los excelentes resultados registrados en el trasplante hepático para CHC cuando los criterios de Milan son aplicados.



## **TRANSPLANTE HEPÁTICO COMO TRATAMIENTO PARA LA RECURRENCIA DESPUES DE UNA RESECCIÓN PRIMARIA**

La resección primaria seguida del trasplante hepático para tratar la recurrencia o el deterioro de la función hepática ha sido recientemente sugerida como una estrategia racional para pacientes con un CHC inicial < 5cm y función hepática preservada (Child-Pugh A) con un rango de SV a 5<sup>a</sup> de 70%, sin embargo no hay muchos datos publicados sobre este tipo de trasplante.

La resección hepática es un tratamiento de 1<sup>a</sup> línea para pacientes con un CHC pequeño y con una adecuada función hepática con una SV total a 5<sup>a</sup> adecuada. Una considerable proporción de pacientes puede sobrevivir sin recurrencia por 5-10<sup>a</sup> y aquellos que presentan esta última la mayoría son candidatos para trasplante de salvamento. En algunas instituciones se ha mencionado la posibilidad de una re-resección de una recurrencia intrahepática con resultados de SV comparables a los posteriores a la resección primaria por un CHC, pero la mayoría de las recurrencias intrahepáticas no son susceptibles de una re-resección debido a la locación desfavorable del tumor, presencia de más de una lesión o una reserva hepática inadecuada después de una resección hepática previa, pero un trasplante de salvamento puede ser posible para muchos pacientes.

Además del tumor recurrente el deterioro de la función hepática es otro potencial indicador para trasplante hepático. Así mismo se ha observado también que el trasplante en estas condiciones es aún de mayor riesgo que el de primera opción, la adhesión postoperatoria en el sitio de la hepatectomía puede incrementar la dificultad del trasplante y el contexto de la hipertensión portal y la falla hepática progresiva común incrementan el riesgo operatorio de sangrado. Esta dificultad puede incrementarse por tratamientos adicionales que el paciente pudiera haber recibido previamente como ejemplo quimioembolización transarterial, inyección de etanol, o resecciones repetidas, todo esto conduce a mayor riesgo de sangrado operatorio y una mortalidad más alta, además de un alto riesgo de recurrencia, en lo que respecta a la SV también esta se ve afectada después de un trasplante secundario.

Por otra parte en un estudio dirigido por Adam, René en la universidad de Paris-Sud Villejuif, France con 358 pacientes con CHC y cirrosis mostraron que el trasplante hepático después de la resección hepática se asocia con altos índices de mortalidad, un incremento en la recurrencia y un peor resultado que con el trasplante hepático de primera instancia.

## **PREDICTORES DE RECURRENCIA TUMORAL POSTRANSPLANTE**

Desde que el hígado completo es removido durante un transplante, la recurrencia tumoral refleja que la diseminación extrahepática ha ocurrido antes o durante la cirugía, y dicha diseminación puede ser linfática, hematogena, peritoneal (resultado de la ruptura del tumor) o vía extensión directa.

Los tumores que involucran órganos adyacentes por extensión directa son usualmente extensos y la probabilidad de recurrencia es predeciblemente alta en otros sitios.

La adhesión de un CHC al diafragma, pared abdominal o estómago por sí sola, no excluye la posibilidad de un transplante curativo tan largo como la resección en bloque con márgenes limpios sea posible. Similarmente la ruptura de un CHC es común en etapas avanzadas y entonces no es un buen indicador para transplante.

A pesar de todos estos avances el pronóstico permanece pobre, con rangos de SV a 5<sup>a</sup> de 33-44% y un rango de recurrencia a 5<sup>a</sup> de 80-100%.

## ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL CHC

VER GRAFICAS ADJUNTAS

Perc/Lap: percutaneo/ laparoscópico

## SUMARIO

### PRESENTACIÓN

Las modalidades más comunes de presentación de pacientes:

- Un paciente con historia conocida de hepatitis, ictericia o cirrosis con anormalidades en las 2 determinaciones por año con métodos de screening ej USG hepático o TAC o elevación de AFP.
- Un paciente con un test de función hepática anormal realizado por otras razones o como parte de un examen médico rutinario.
- Un paciente sometido a estudios radiológicos de hígado para trasplante hepático por cirrosis en los cuales el tumor es detectado.
- Un paciente con síntomas de CHC incluyendo ruptura del tumor (hemoperitoneo), caquexia, dolor abdominal o fiebre.

### EXAMEN FISICO

- Ictericia clínica, astenia, prurito, huellas de rascado, temblor o desorientación.
- Hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférico, signos en piel de falla hepática, ganglios linfáticos palpables.

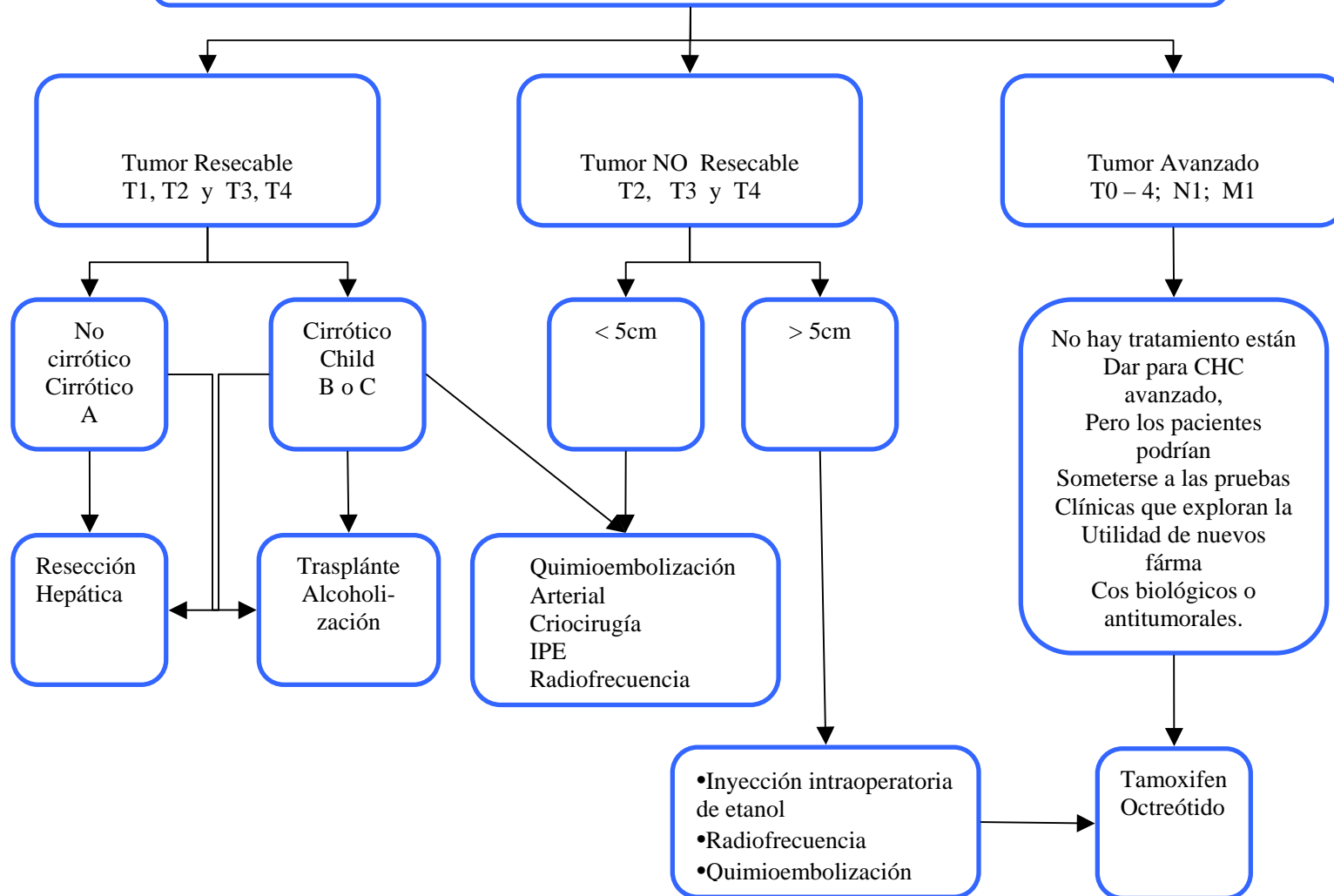
### EVALUACIÓN CLÍNICA

- Pruebas sanguíneas: recuento sanguíneo completo (esplenomegalia), test de función hepática, y electrolitos séricos, nivel de AFP, Ca+, Mg+, pruebas serológicas para VHB, VHC, VHD.
- TAC helicoidal para escaneo hepático (si es inadecuado realizar IRM), tele de tórax, endoscopia de aparato digestivo alto y bajo (para ver várices, sangrado y úlceras) y estudios de huesos y cerebro (solamente en caso de síntomas sugestivos)
- Biopsia: con aguja (trucut-BAAF) a menos que la cirugía curativa sea planeada.

## TRATAMIENTO

- CHC pequeño < 2cm: Ablación por radiofrecuencia (AR), inyección percutánea de etanol (IPE) o resección.
- CHC mayor de 2cm sin invasión vascular: resección hepática, AR, o trasplante hepático (TH).
- CHC múltiple pero unilobar o tumor con invasión vascular: Quimioembolización arterial intrahepática (QAIH) agresiva seguida de TH.
- Enfermedad bilobular: QAIH, con TH para aquellos pacientes cuyos tumores han mostrado una respuesta parcial formal y quienes no tienen trombosis de la vena porta.
- CHC extrahepático: los estudios de fase I y II pueden ser aplicados en este contexto.

# CARCINOMA HEPATOCELULAR



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Enlistar los tipos de tratamiento tanto Quirúrgico, de Radioterapia y Quimioterapia, posibles en el cáncer hepático de acuerdo a la clasificación por etapas clínicas de la AJCC 2002, de forma retrospectiva para fines del estudio (EC I, II, IIIA, IIIB) de Marzo del 2002 a Marzo del 2007.

### **OBJETIVO ESPECIFICO**

- Determinar:
  1. No de casos en el periodo de tiempo del estudio.
  2. Identificar los factores de riesgo.
  3. Características anatomopatológicas: localización, multicentricidad, histología, grado,
  4. Manifestaciones clínicas generales.
  5. Sistemas de clasificación más utilizados.
  6. Valoración de factores pronósticos.
  7. Tipos de procedimientos quirúrgicos para el CHC.
  8. Otros procedimientos terapéuticos.
  9. Procedimientos curativos y paliativos de acuerdo a la etapa clínica.
  10. Morbilidad de los procedimientos quirúrgicos.
  11. Resultados del tratamiento.
  12. Adyuvancia con RT y QT.
  13. Seguimiento posterior al tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer los resultados del tratamiento quirúrgico para el cáncer hepático realizados en la unidad de Tumores Mixtos del servicio de Oncología del HGM. Así mismo tener un conocimiento amplio sobre las características epidemiológicas, anatomopatológicas, y de los sistemas de clasificación más empleados por dicha unidad.

## **HIPÓTESIS**

No hay hipótesis en este estudio por ser descriptivo.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio:**

- a. Observacional
  - b. Retrospectivo
  - c. Descriptivo
  - d. Transversal
- No se realizaron estudios estadísticos (Comparación de grupos uni o multivariados, riesgo relativo, ETC), por ser un estudio con las características ya mencionadas.
  - Descripción de los resultados y comparación con la literatura actual y de centros de estudios oncológicos.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes completos del servicio de oncología del HGM con el diagnóstico de cáncer de hígado y que fueran sometidos a algún procedimiento quirúrgico en las fechas mencionadas.
- Cualquier edad.
- Cualquier sexo.
- Tratados en nuestra unidad

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes incompletos.
- Pacientes operados fuera del servicio.
- Pacientes con un manejo previo a la cirugía.
- Pacientes con enfermedad hepática metastásica y aquellas resecciones hepáticas por esta misma.

## RESULTADOS

Se reunieron en el tiempo de estudio un total de 43 expedientes (**n=43**), los cuales se pueden agrupar según sus características de la siguiente forma:

- Cáncer hepático cuyo diagnóstico se realizó por clínica, estudios de imagen, así como marcadores tumorales y que por su etapa clínica avanzada no se pudo realizar diagnóstico histológico: **n= 11**
- Cáncer hepático con diagnóstico corroborado por biopsia (**n=13**), pero que no fueron susceptibles de algún tratamiento quirúrgico, de los cuales se dividieron en:
  - Biopsia trucut guiada por TAC: **8**
  - Laparotomía exploradora + biopsia abierta: **5**
- Pacientes quienes se sometieron inicialmente a resección hepática por enfermedad hepática maligna primaria:
  - Resección hepática realizada por un cáncer hepático primario: **10**
  - Otros tratamientos para cáncer hepático primario: **1**

Se excluyó de acuerdo a los criterios de exclusión a los pacientes como sigue:

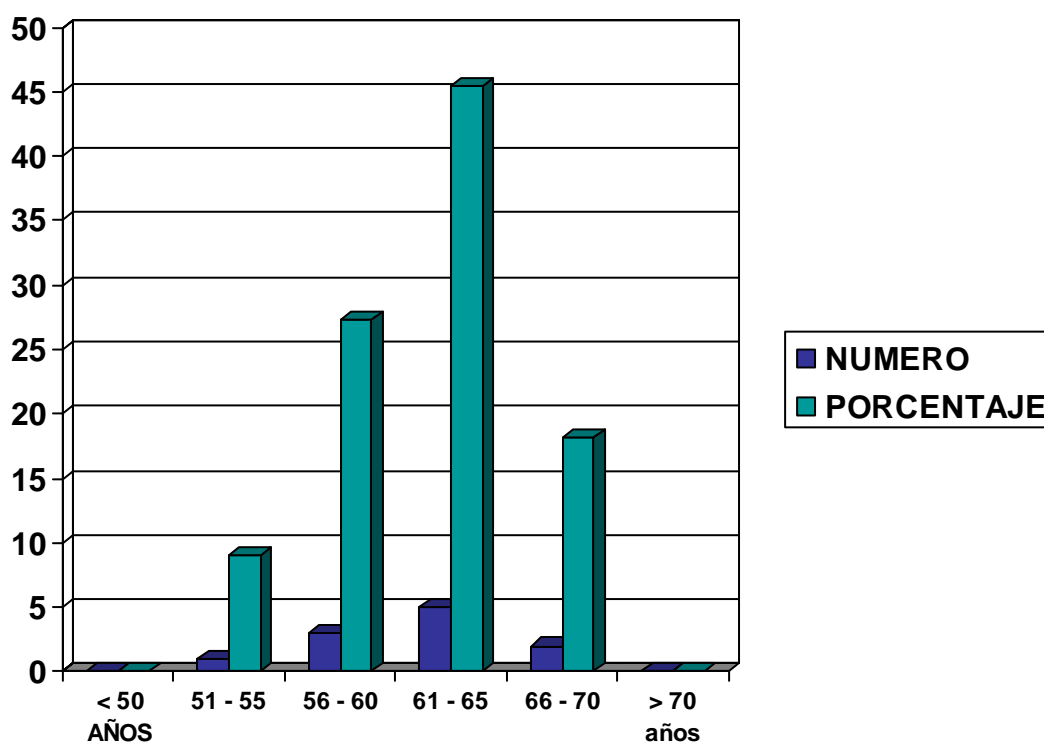
- Pacientes con enfermedad hepática metastásica cuyo diagnóstico se realizó por clínica, estudios de imagen, marcadores tumorales y que por su etapa clínica no se pudo realizar diagnóstico histológico, no investigándose por esto mismo el primario: **5**
- Pacientes en que se realizó resección hepática por enfermedad hepática metastásica con diagnóstico histológico del primario conocido: **2**
- Paciente con diagnóstico de CHC pero que se operó fuera de la unidad: **1**

\*Para fines de la revisión se estudió a los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (**10**) o bien se trataran con cualquier otro procedimiento quirúrgico (**1**).

## CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS GRUPOS DE EDAD

En el Hospital General de México el cáncer hepático se manifestó como una entidad que afecta a adultos mayores. De los 11 casos de cáncer hepático susceptible de tratamiento quirúrgico, el rango de edad de presentación más común fue de 61 – 65 años, ocupando el 45.45% de los casos. Posteriormente el rubro de 56 – 60 años con 3 casos (27.27%). Presentándose solo 1 caso (9.09%) en personas entre 50-55 años, y ningún caso en menores de 50 años o mayores de 70 años.

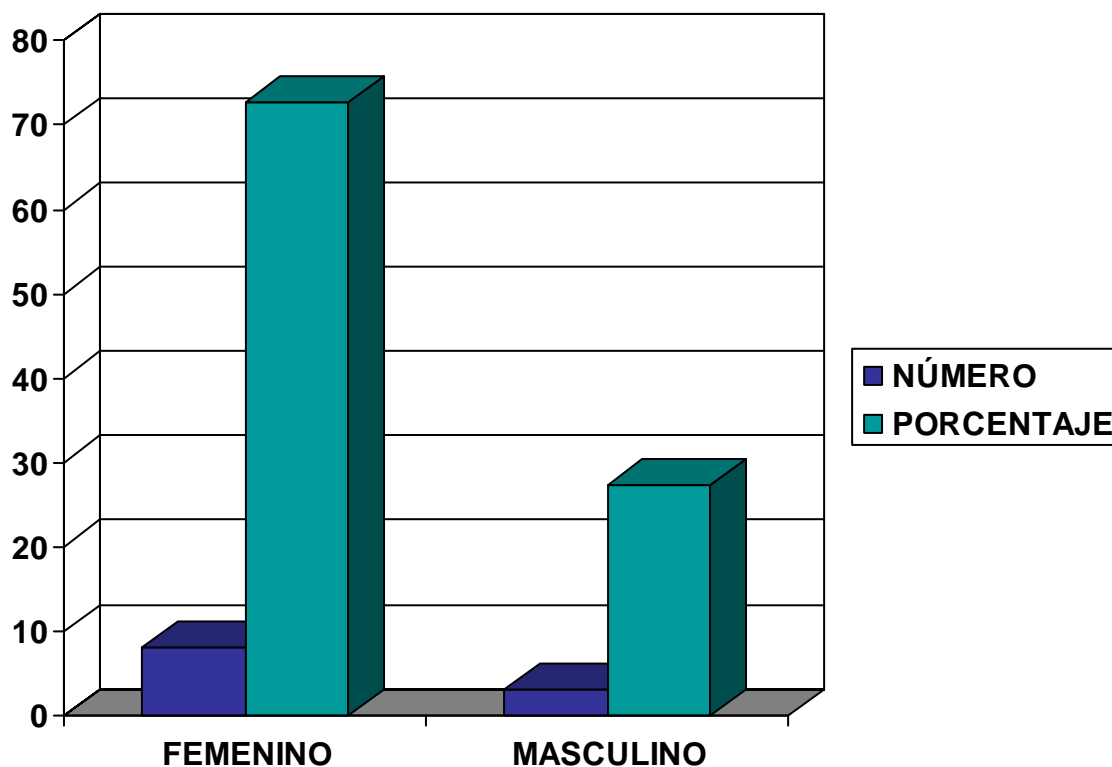
<b>EDAD</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
< 50 años	0	0%
51 – 55 años	1	9.09%
56 – 60 años	3	27.27%
61 – 65 años	5	45.45%
66 – 70 años	2	18.18%
> 70 años	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## GRUPOS POR SEXO

En cuanto al sexo, las mujeres fueron importantemente más afectadas en un 72.72%, comparada con los hombres quienes solo se vieron afectados en un 27.27% de los casos.

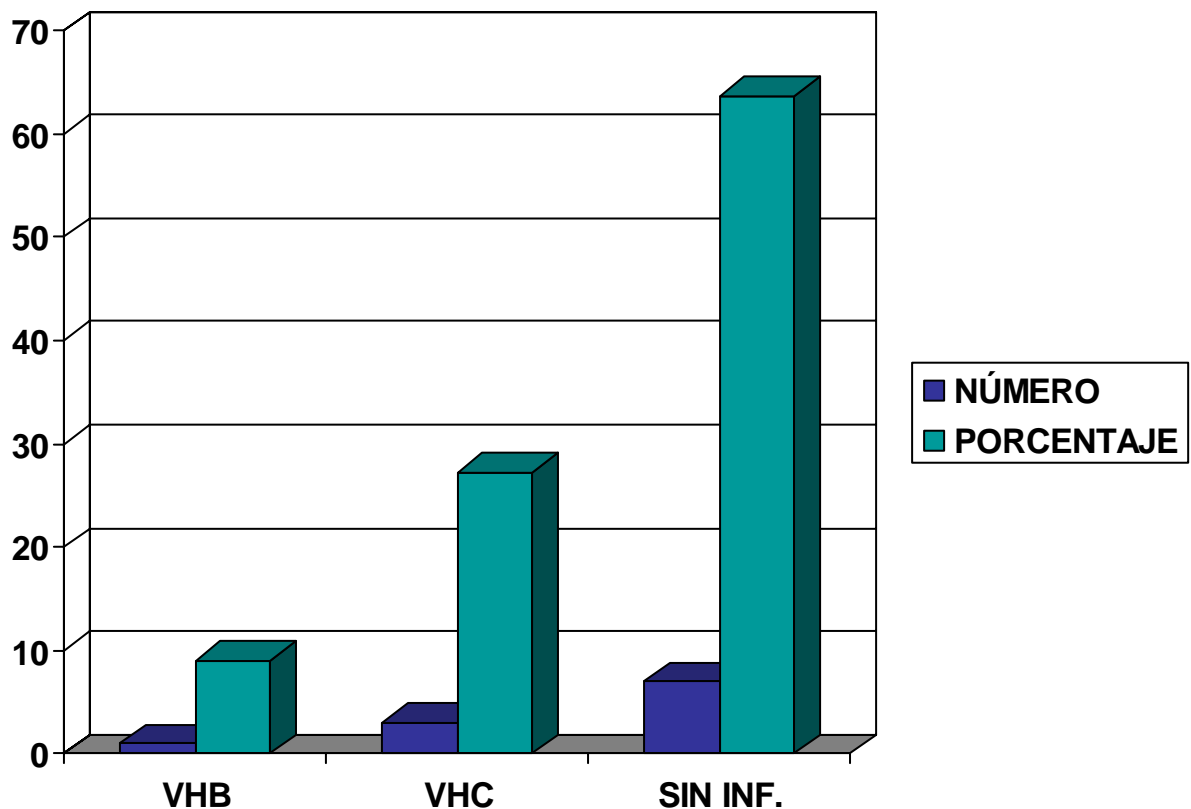
SEXO	No.	%
FEMENINO	8	72.72%
MASCULINO	3	27.27%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## CHC y LA INFECCIÓN POR VHB Y VHC

Con respecto a la infección por VHB y VHC, se encuentra que esta es muy baja, pues solamente 3 personas presentaron infección con el VHC, es decir un 27.27% y 1 solo paciente presentó infección con VHB (9.09%). Es importante señalar que solo 2 de estos pacientes tenían conocimiento de su infección con virus de hepatitis el resto de los pacientes lo desconocía.

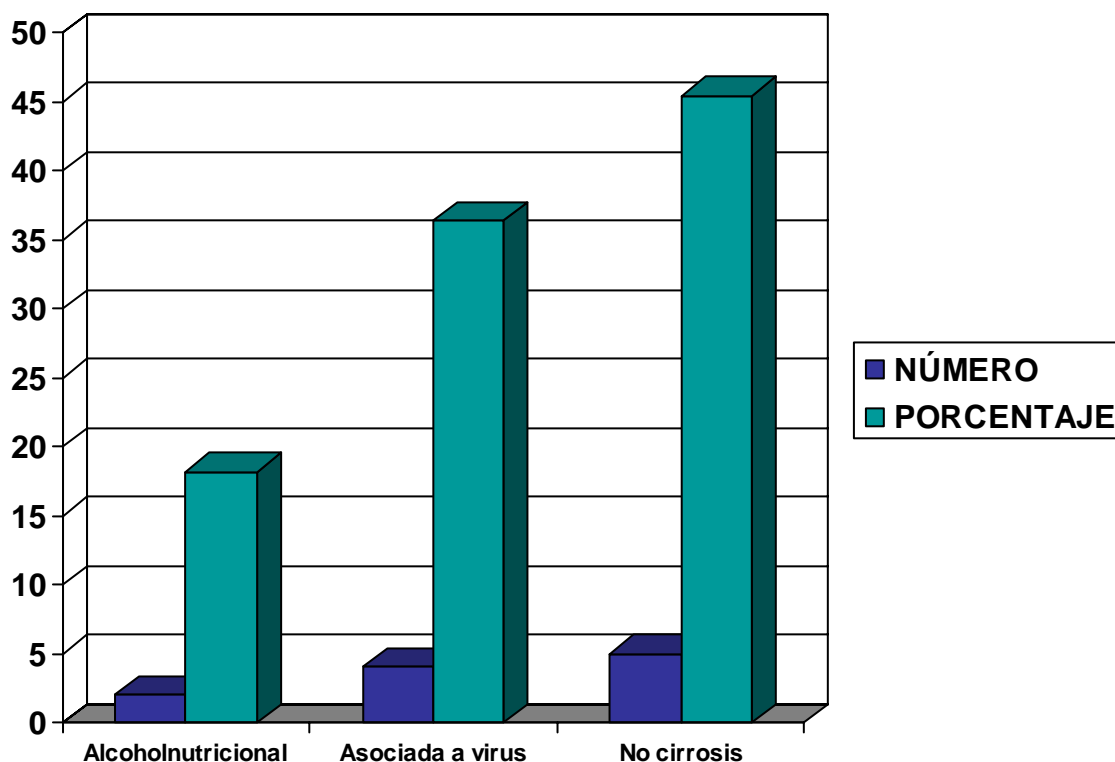
INFECCIÓN	No.	%
VHB	1	9.09%
VHC	3	27.27%
SIN INFECCIÓN	7	63.63%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## CHC Y CIRROSIS

El antecedente de cirrosis fue un factor de riesgo importante en estos pacientes ya que el 54.54% presentó datos histopatológicos de cirrosis hepática, es importante mencionar que todos los pacientes que presentaron infección por virus de hepatitis C o B se relacionó con cirrosis documentada histológicamente (36.36%), así mismo se encontraron 2 casos más de cirrosis asociada a alcoholismo (18.18%).

<b>TIPO CIRROSIS</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
ALCOHONUTRICIONAL	2	18.18%
ASOCIADA A VIRUS	4	36.36%
NO CIRROSIS	5	45.45%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## CHC Y DIABETES MELLITUS

Se encontró una frecuencia de Diabetes Mellitus en un 27.27% en pacientes con cáncer hepatocelular, y dicho factor de riesgo solo se presentó en mujeres.

<b>DIABETES MELLITUS</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SI	3	27.27%
NO	8	72.72%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## CHC Y TABAQUISMO

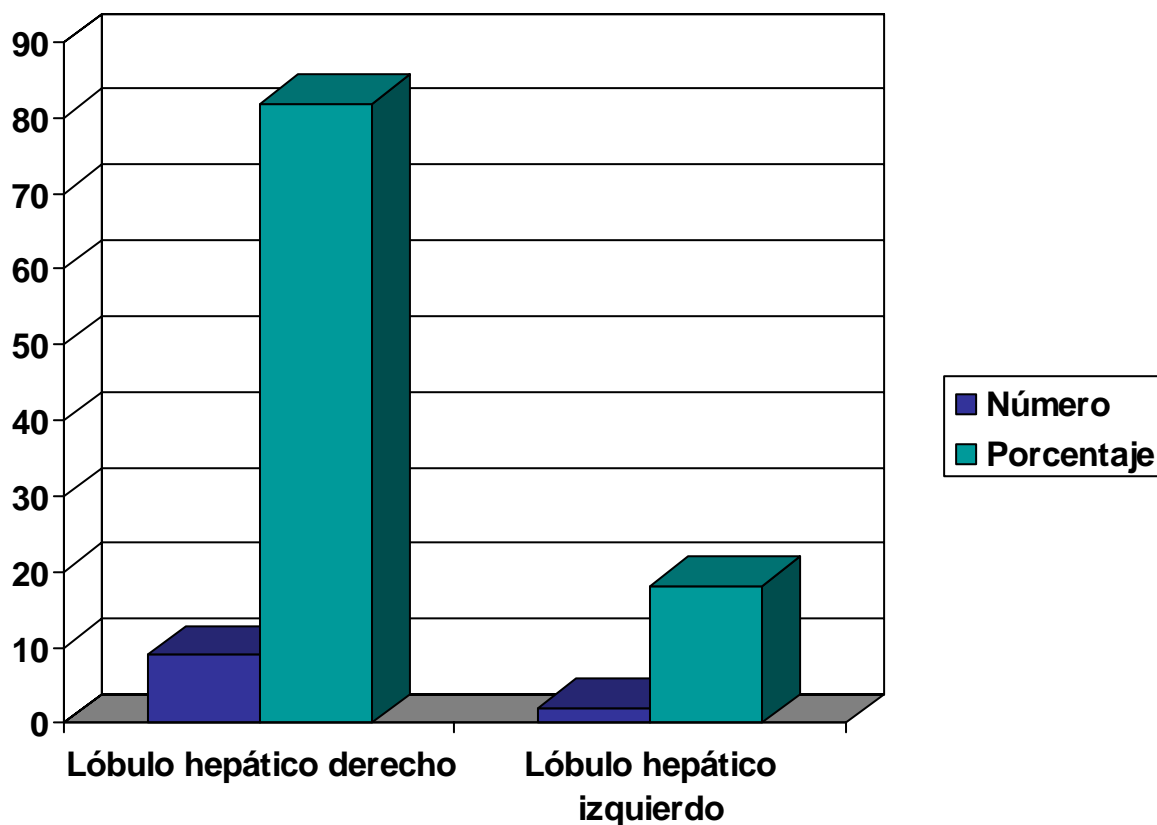
Como se observa solo 27.27% de los pacientes presentaron antecedente de tabaquismo positivo, y este factor de riesgo solo se encontro en los pacientes de sexo masculino.

<b>TABAQUISMO</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
SI	3	27.27%
NO	8	72.72%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## ANATOMÍA PATOLÓGICA TOPOGRAFÍA DEL CÁNCER HEPATOCELULAR

El lóbulo más frecuentemente afectado por CHC fue el derecho, el cual se presentó en 9 pacientes (81.81%), y la afección del lóbulo izquierdo se presentó en solo 2 pacientes (18.18%).

LÓBULO HEPÁTICO	No.	%
DERECHO	9	81.81%
IZQUIERDO	2	18.18%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

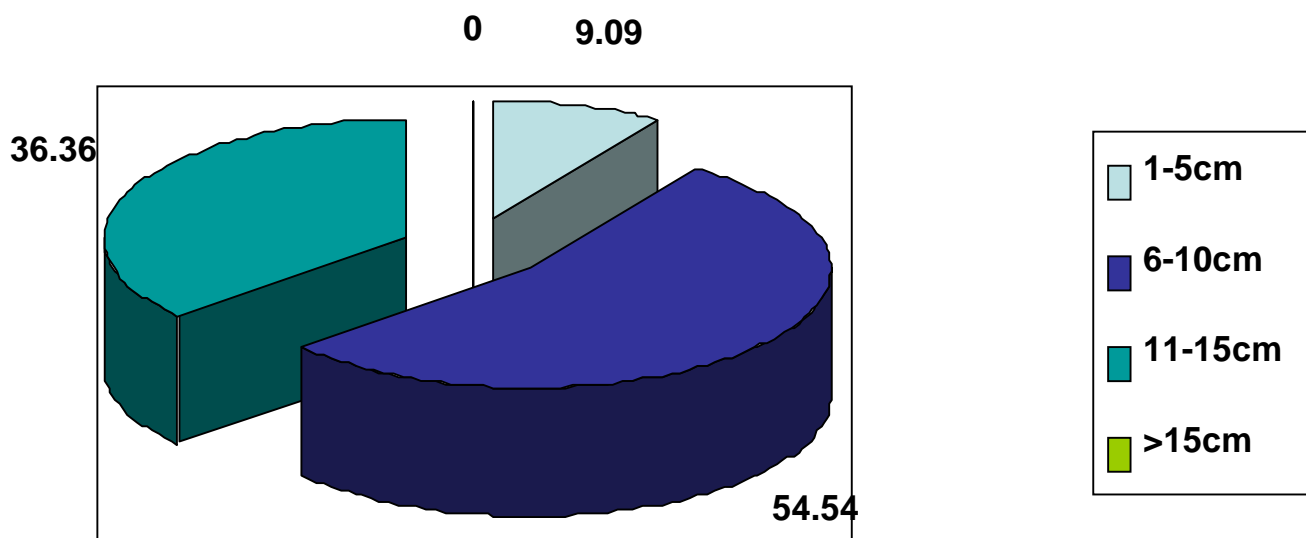




## TAMAÑO DEL CHC

Es importante conocer el diámetro del tumor ya que este nos permitirá hacer una valoración pronóstica y de tratamiento. Se observó que en nuestros pacientes el tamaño tumoral más frecuentemente visto esta en el rango de 6-10cm en un porcentaje de 54.54%, y posteriormente el rubro de 11-15cm (36.36%), es de llamar la atención que solo 1 paciente presentó un CHC pequeño.

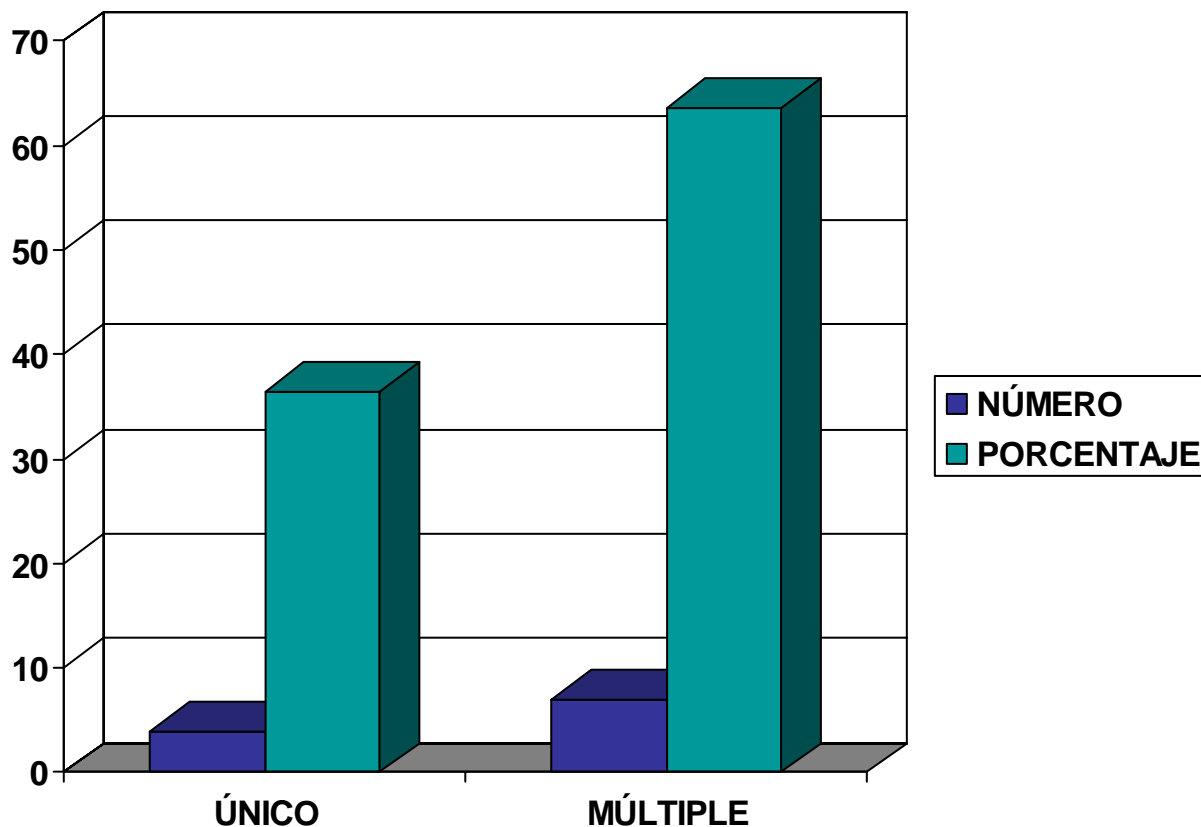
TAMAÑO TUMOR	No.	%
1 – 5 cm	1	9.09%
6 – 10 cm	6	54.54%
11 – 15 cm	4	36.36%
> 15 cm	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## TIPO DE LESIÓN MACROSCÓPICA

Al igual que en la literatura universal, el tipo de lesión macroscópica más frecuente encontrada fue la multicéntrica en un 63.63% de los pacientes, lo que en muchas ocasiones dificulta la resección quirúrgica, pero en los casos estudiados la lesión se encontraba confinada a un solo lóbulo hepático lo que permitió la realización del tratamiento quirúrgico.

TIPO LESIÓN	No.	%
ÚNICO	4	36.36%
MÚLTIPLE	7	63.63%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## HISTOLOGÍA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL EN CHC

De los 11 pacientes con CHC se observó que el patrón de diferenciación más frecuente fue el moderadamente diferenciado con 6 pacientes (54.54%), también es importante resalta que solo se reportó un cáncer mal diferenciados (9.09%) con un peor pronóstico, al igual que la variante bien diferenciada (9.09%).

<b>HISTOLOGÍA</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Bien Diferenciado	1	9,09%
Moderadamente diferenciado	6	54.54%
Mal diferenciado	1	9.09%
No clasificable	3	27.27%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## SINTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS

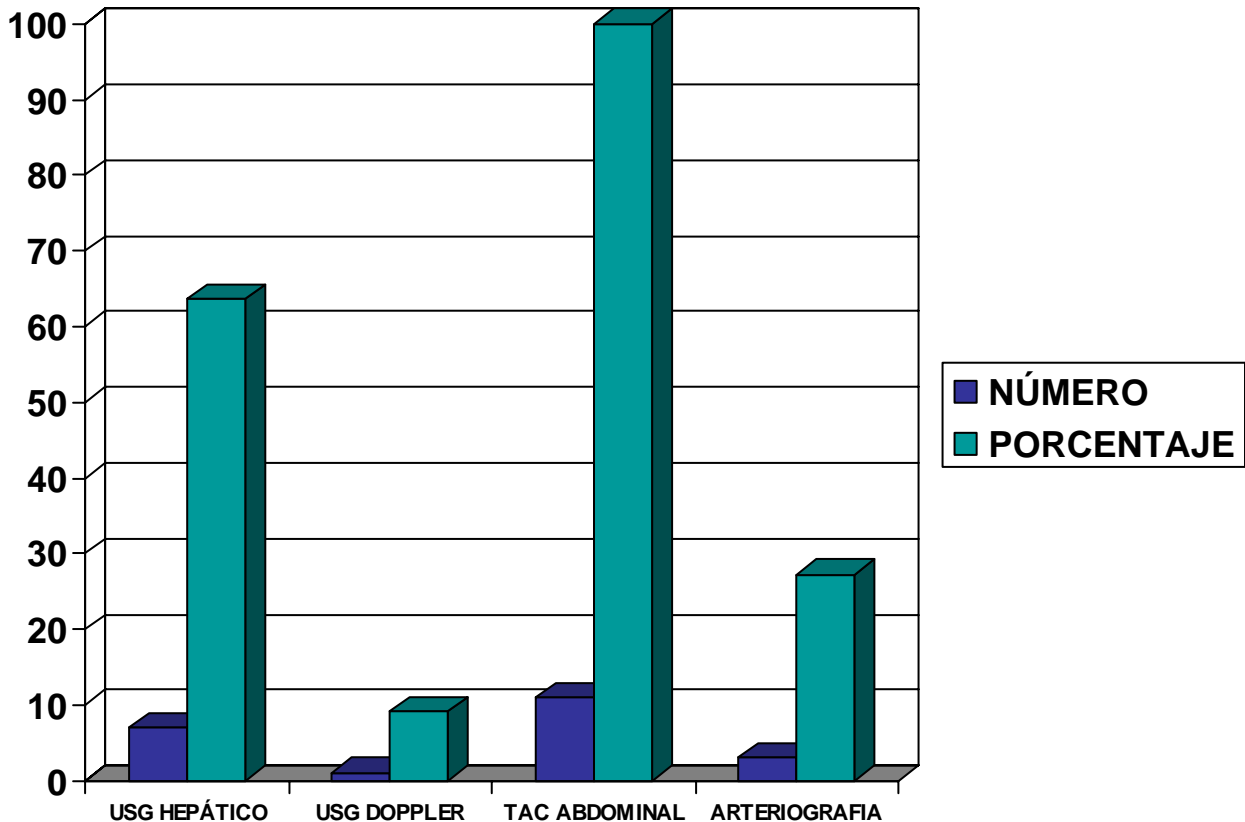
El diagnóstico temprano del CHC es difícil, ya que dichos tumores necesitan alcanzar dimensiones considerables antes de ser detectables (en países de bajo riesgo), además de que dicho tumor no presenta signos patognomónicos y generalmente los síntomas se presentan cuando existe diseminación local y a distancia, no hay que olvidar que un gran porcentaje de estos pacientes coexiste con cirrosis de larga evolución, lo que enmascara aún más el diagnóstico oportuno. Como se puede observar los síntomas de mayor frecuencia (81.81%) fueron los generales como astenia, adinamia y pérdida de peso, la cual se cuantificó en un promedio de 10kg al diagnóstico, así como dolor abdominal, y como datos de la exploración física relevantes tenemos la hepatomegalia que se presentó en un 81.81% y ascitis con un 27.27%.

<b>SÍNTOMA</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Dolor abdominal	7	63.63%
Pérdida de peso	8	72.72%
Astenia	9	81.81%
Adinamia	8	72.72%
Sx icterico	2	18.18%
Nausea	1	9.09%
Dolor óseo	0	0%
<b>EXPLORACIÓN</b>	<b>FÍSICA</b>	
Hepatomegalia	9	81.81%
Esplenomegalia	0	0%
Ascitis	3	27.27%
Fiebre	0	0%
Derrame pleural	0	0%

## ESTUDIOS DE IMAGEN

En lo que se refiere a los estudios de imagen se puede observar que los procedimientos más utilizados para el diagnóstico de CHC fueron los ampliamente utilizados en la literatura universal, esto es: USG y TAC, y menos frecuente es la realización de un arteriografía hepática, así como el USG doppler. Es importante mencionar que dicha arteriografía hepática se realizó en 3 pacientes (27.27%) con el objetivo de valorar la invasión vascular por el tumor, y en 1 de estos pacientes se realizó embolización de la vena porta con el objeto de realizar un procedimiento quirúrgico más seguro en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica que dificultan el procedimiento quirúrgico.

TIPO PROCEDIMIENTO	No.	%
USG HEPÁTICO	7	63.63%
USG DOPPLER	1	9.09%
TAC ABDOMINAL	11	100%
ARTERIOGRAFIA HEPÁTICA	3	27.27%



### **TIPO DE BIOPSIA REALIZADA**

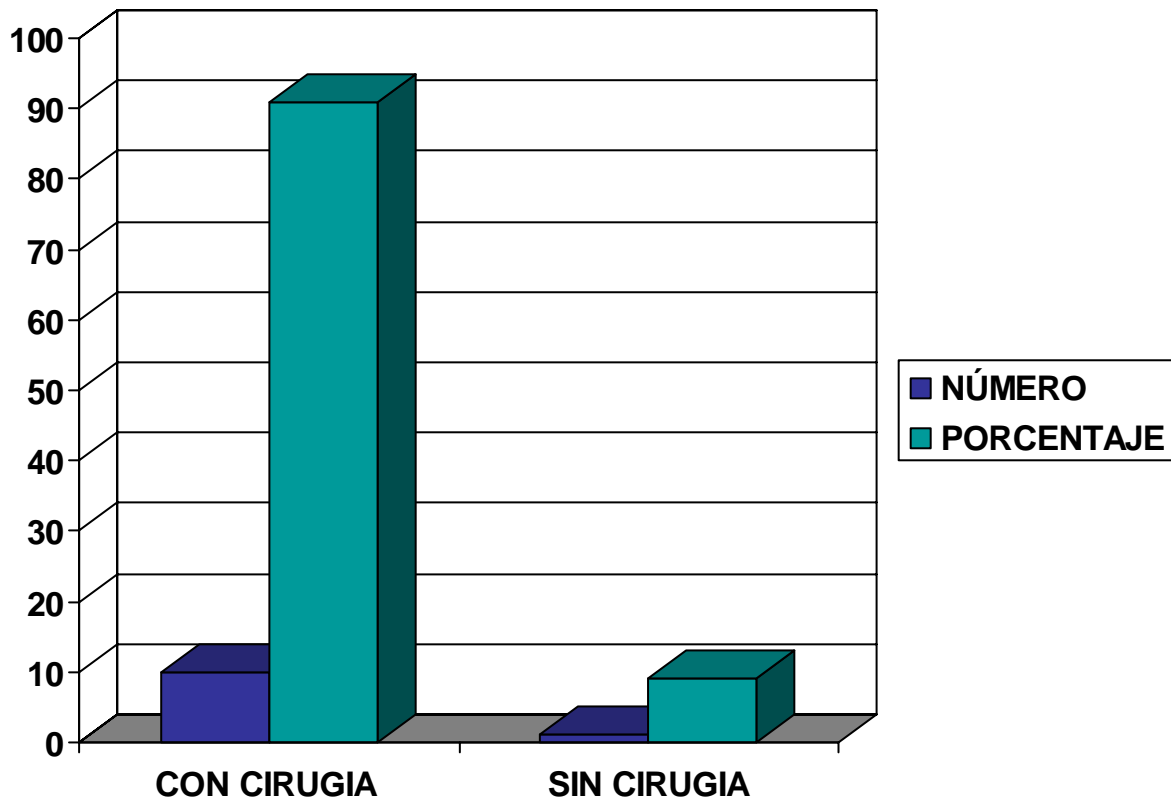
Sabemos que tanto el USG como la TAC permiten realizar biopsias percutáneas, las cuales tiene baja tasa de complicaciones en manos expertas y que en la mayoría de los casos permiten hacer el diagnóstico, aunque esta bien establecido que si es alta la sospecha de un CHC y el paciente es susceptible de tratamiento quirúrgico no es imperativa la realización de biopsia prequirúrgica, esto justifica que solo en el 36.36% de los pacientes se realizara algún tipo de biopsia (por BAAF o Trucut) prequirúrgica.

<b>TIPO BIOPSIA</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
TRUCUT –TAC	3	27.27%
BAAF-TAC	1	9.09%
LAPE +ETO	7	63.63%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## TRATAMIENTO QUIRURGICO RESECCIONES QUIRÚRGICAS HEPÁTICAS

Sabemos que la cirugía es el tratamiento curativo más efectivo para el CHC, aunque la curación solo se alcanza en una minoría de pacientes. No hay que olvidar que el 90% de estos tumores es irresecable al diagnóstico debido a su dimensión, ubicación o enfermedad hepática subyacente a pesar de que aparenten estar localizados. En los casos revisados se realizó una resección hepática en el 90.90% de los pacientes.

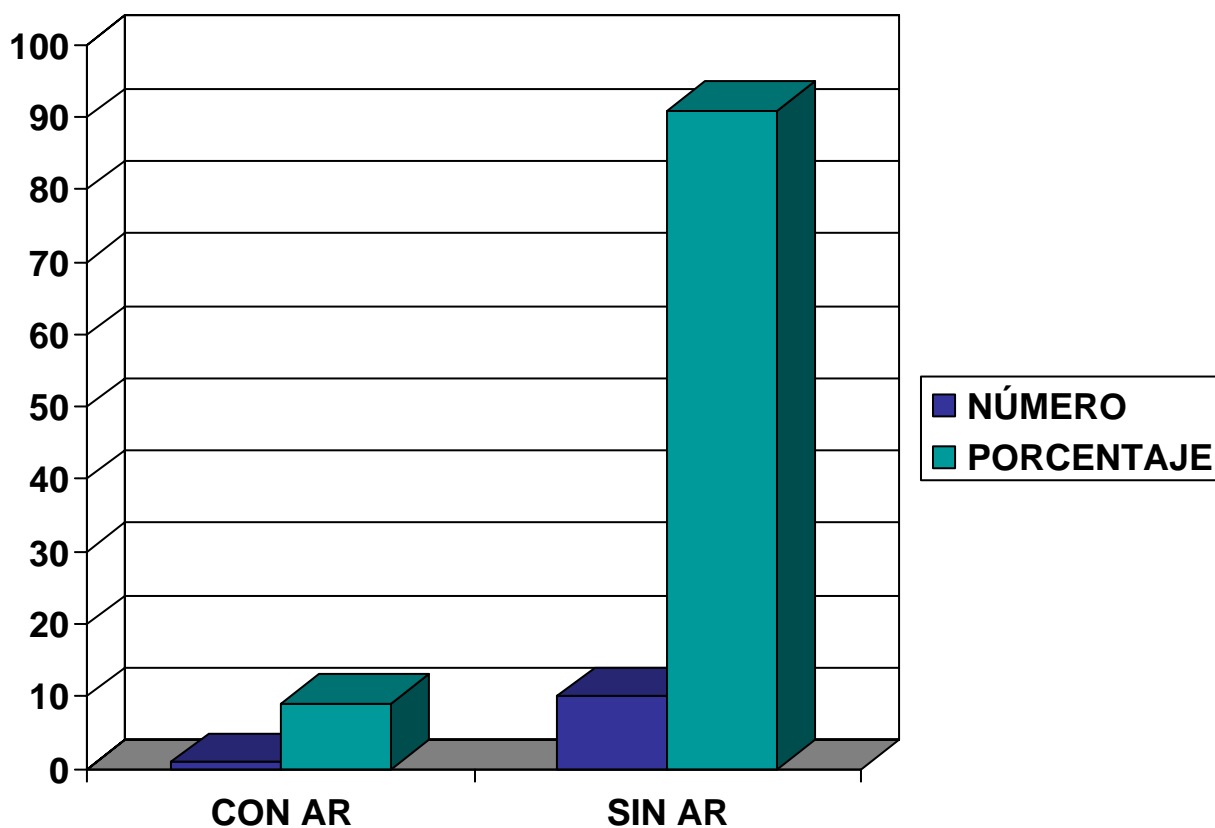
RESECCIÓN QUIRÚRGICA	No.	%
SI	10	90.90%
NO	1	9.09%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>



## OTROS TRATAMIENTOS UTILIZADOS ABLACIÓN TÉRMICA POR RADIOFRECUENCIA

El tratamiento alternativo para pacientes con enfermedad no resecable o en aquellos que rehúsan la cirugía, un tratamiento ablativo (ej. Radiofrecuencia, alcohol, crioterapia puede utilizarse). Su objetivo principal es inducir una lesión térmica en el tejido a través del depósito de energía electromagnética. Y se realiza en cánceres CHC que no son susceptibles a tratamiento quirúrgico. Como se observa solo se realizó en un 9.09% de los pacientes que antes del procedimiento se habían considerado susceptibles de resección hepática.

ABLACIÓN RADIOFRECUENCIA	No.	%
SI	1	9.09%
NO	10	90.90%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>





## COMPLICACIONES DEL EVENTO QUIRÚRGICO

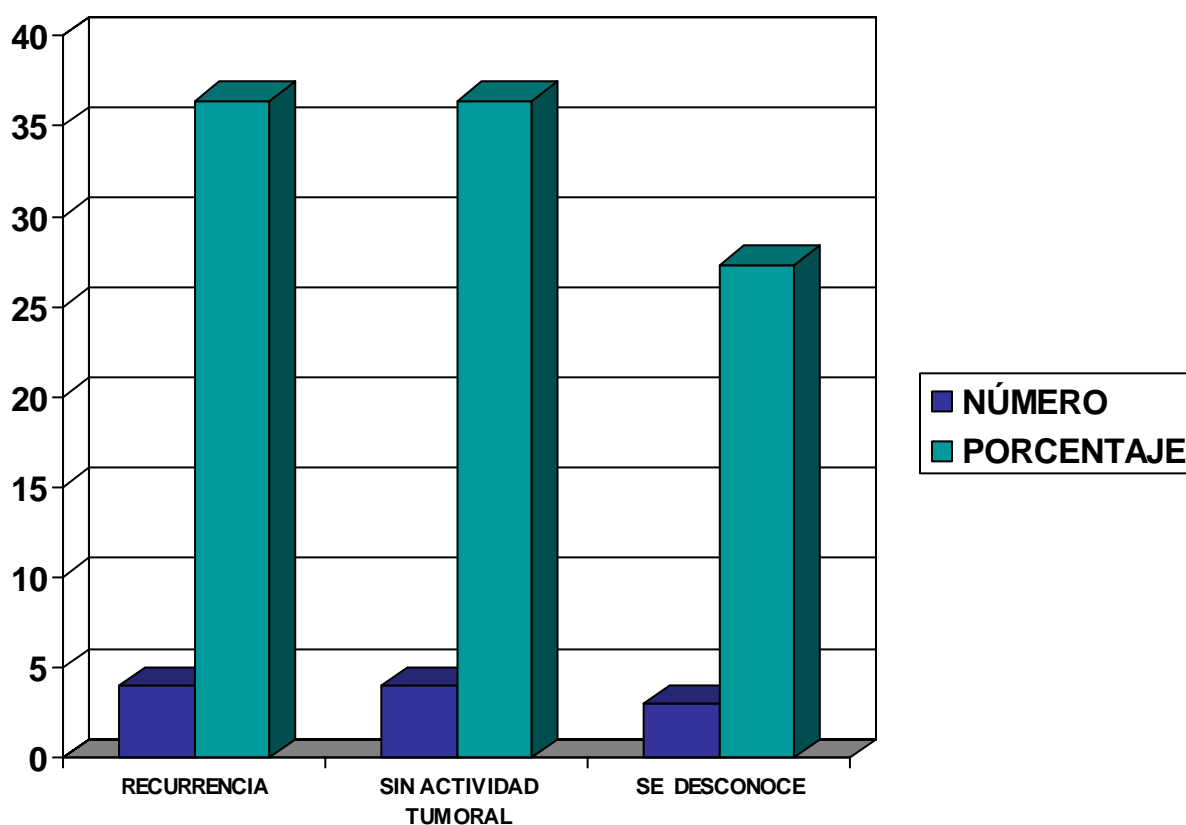
El índice de complicaciones posterior al evento quirúrgico fue bajo encontrándose solo 1 (9.09%), debida a una eventración postquirúrgica varios días posterior al evento quirúrgico, sin registrarse complicaciones relacionadas al tratamiento quirúrgico, lo que nos habla de la baja morbilidad del tratamiento quirúrgico y de la experiencia y habilidad para realizar dicho procedimiento en la unidad.

<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SI	1	9.09%
NO		90.90%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

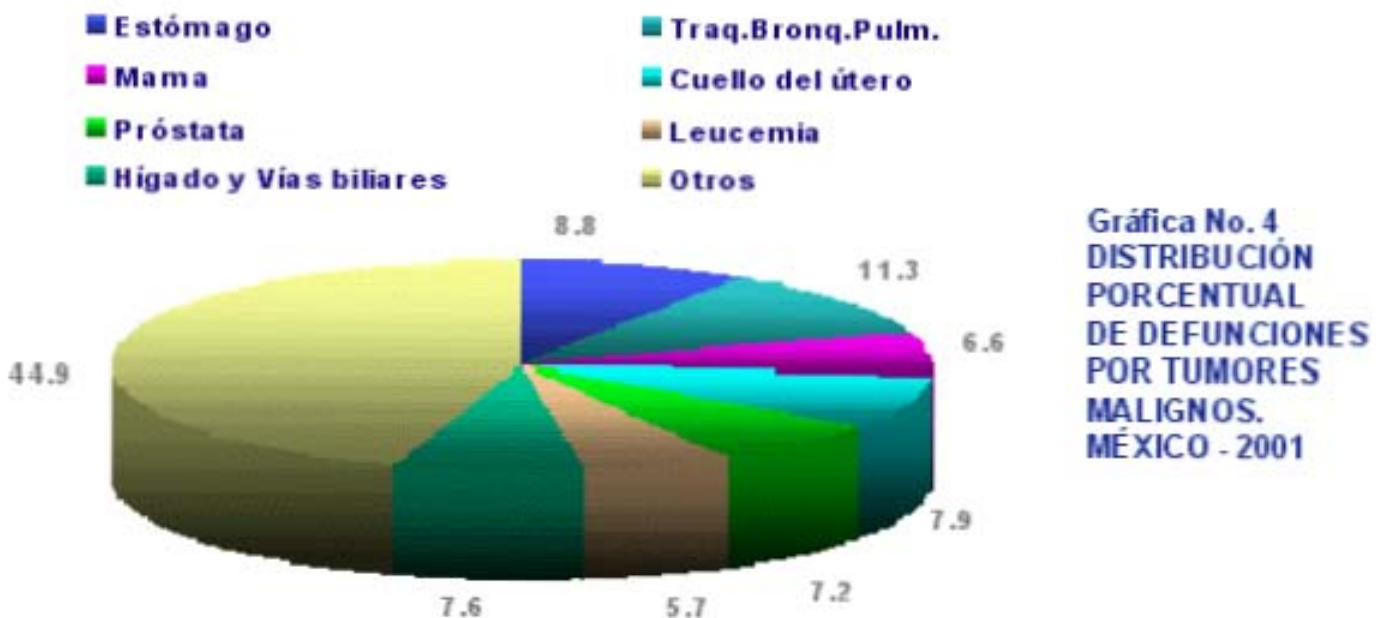
Del total de 11 pacientes se encontró que en 4 de ellos (36.36%) se presentaron datos de recurrencia tumoral basada en datos clínicos, corroborándose por métodos de imagen como TAC y USG, para lo cual la re-resección hepática o el transplante hepático de salvamento no fue un método posible ya que todos cursaban con datos de insuficiencia hepática y se consideraron fuera de tratamiento oncológico ofreciéndose solo medidas paliativas de soporte. 4 pacientes más se mantienen en control y sin datos de actividad tumoral con citas regulares a la unidad de tumores mixtos cada 3 meses con controles de AFP dentro de límites normales, y controles regulares por métodos de imagen (USG y TAC abdominal). En 3 pacientes más se desconoce su desenlace ya que se perdieron durante el seguimiento inmediatamente posterior al tratamiento quirúrgico por lo que no se puede valorar el resultado del tratamiento.

<b>DESENLACE</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
RECURRENCIA	4	36.36%
SIN ACTIVIDAD TUMORAL	4	36.36%
Se desconoce	3	27.27%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100</b>



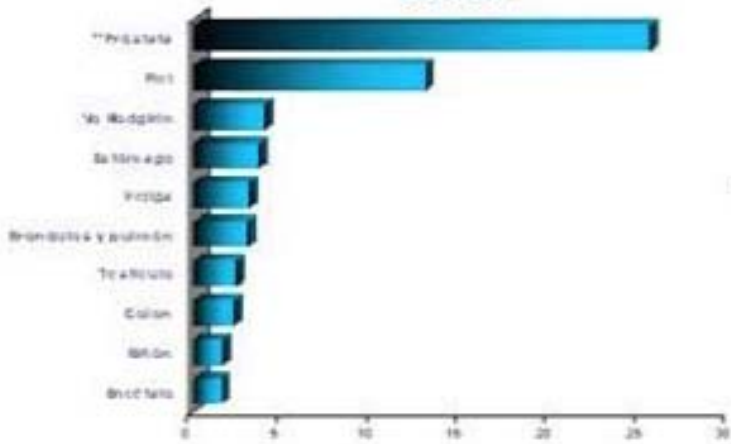
## DISCUSIÓN ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLOGÍA

El CHC es un cáncer común a nivel mundial, altamente letal, y que dentro de las neoplasias malignas hepatobiliares es la más frecuente. En forma global representa el 4.1% de todas las neoplasias malignas y su incidencia mundial tiene una amplia variación geográfica ya que su mayor frecuencia ocurre en asiáticos (principalmente Japón y China) y en algunas ciudades africanas donde se concentra aproximadamente el 70% de los casos y la incidencia puede alcanzar hasta 150 casos por 100,000 habitantes donde representan hasta el 50% de todos los cánceres. En México el conjunto de CHC y los tumores malignos de vías biliares intrahepáticas corresponden a la 6ª neoplasia más frecuente, con una tasa de 4.1 casos por 100,000 habitantes, en donde la mayor parte de estos casos se diagnóstica en etapas avanzadas de la enfermedad por lo que la sobrevivencia general se reduce a menos de un 1ª. Así mismo la frecuencia máxima de esta enfermedad se presenta entre la 5ª -6ª década de la vida con una edad media al diagnóstico de 53ª en Asia y 62ª en América. En el registro histopatológico de neoplasias (RHPN) el CHC y el cáncer de vías biliares intrahepáticas ocupa el lugar 23 en morbilidad por tumores malignos según topografía tanto en mujeres como en hombres.

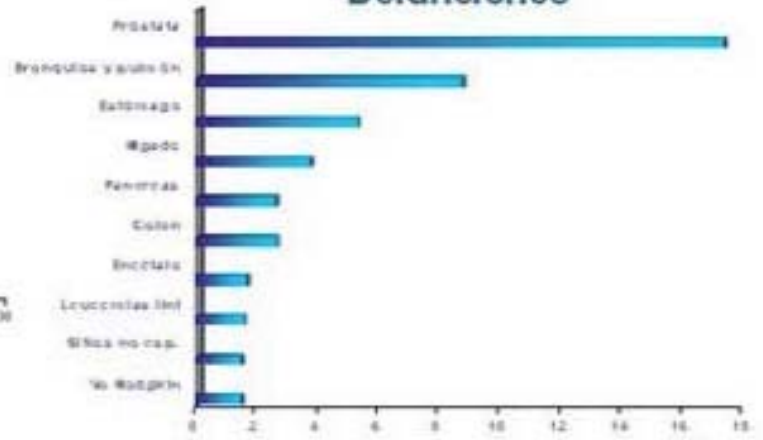


Fuente: SEED / DGE, SSA, preliminar

### Casos



### Defunciones



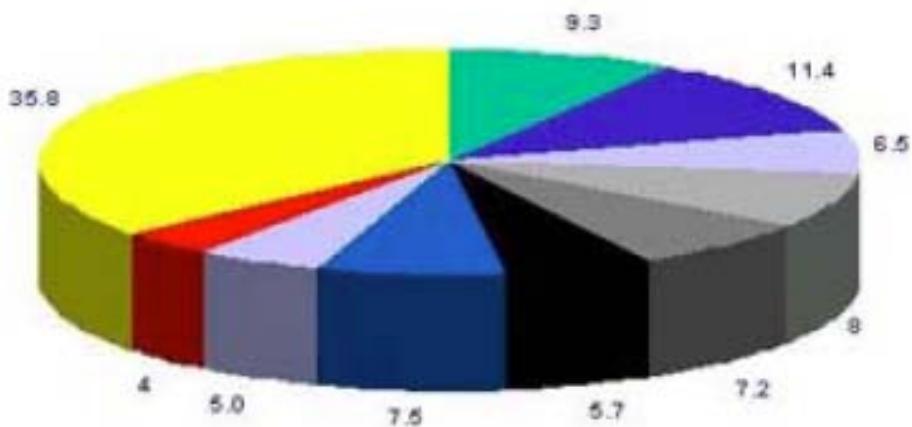
Hombres  
N=35,677 (35 %)

Tasa por 100,000 hombres

\*\*Tasa por 100,000 hombres de 25 y más años

Fuentes: Sistema Epidemiológico Estadístico de Defunciones (CIE-10) 2001  
Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001

- Estómago
- Traq. Bronq. Pulm.
- Mama
- Cuello del útero
- Próstata
- Leucemia
- Hígado y V. biliares
- Páncreas
- Colon
- Otros



TOTAL = 56,213

Fuente: Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (CIE-10) 2001

Para el 2001 el CHC causó en México el 8% de las muertes por cáncer con una tasa de 4 defunciones por 100,000 habitantes con discreta superioridad en la población femenina. Representó solo el 0.7% del total de casos de cáncer. La diferencia entre sexos no es significativa y se observa un incremento en los extremos de la vida, con reducción de su frecuencia entre los 10-34<sup>a</sup>.

De acuerdo con la literatura el CHC es una entidad poco frecuente en nuestro país y por su rareza es común su diagnóstico en etapas clínicas tardías con un pronóstico sombrío en la sobrevida. En nuestra revisión a 5<sup>a</sup>, de un total de 43 pacientes que se revisaron en el servicio de tumores mixtos, solamente se le pudo ofrecer un tratamiento quirúrgico (resección hepática) con intento curativo a 12 pacientes es decir a el 25.58%, y el 74.42% restante solo se le ofreció tratamiento paliativo debido a lo avanzado de la enfermedad, lo que apoya lo establecido en la literatura mundial.

## **FACTORES DE RIESGO**

En este trabajo se encontró que la edad de presentación más frecuente fue hacia el rango entre 61-65<sup>a</sup>, lo que se apoya en el hecho de que en países occidentales su presentación es 10<sup>a</sup> más grande que en países orientales.

En cuanto a sexos se encontró que las mujeres fueron más comúnmente afectadas que los hombres en un rango de 8/3 (mujer/hombre), esto quizá sea debido a la presentación en nuestra población de un CHC relacionado con un tipo de enfermedad hepática grasa no relacionada a alcohol denominada esteatosis hepática no alcohólica, la cual se ha identificado en pacientes con CHC y cirrosis criptogenica con manifestaciones clínicas peculiares como: fuerte predominancia del sexo femenino, asociación a Diabetes mellitus y obesidad, que es muy frecuente en nuestros pacientes ya que existe una fuerte preferencia por el sexo femenino y con una asociación a diabetes mellitus en un 27.27%.

Con respecto a la frecuencia de infección por el VHB y VHC, dicha asociación no fue tan fuerte como la observada en países asiáticos (de alto riesgo), y solo se presento en el 36.36% de la población estudiada, siendo mayor la frecuencia de infección por VHC (27.27%) comparada con la infección por el VHB (9.09%), de los 4 pacientes con este antecedente solo 1 tenia conocimiento de dicha infección.

En cuanto a la relación del CHC y la existencia de cirrosis pudimos observar que el 54.54% de nuestra población presentaba datos histopatológicos de cirrosis hepática, la cual dividimos en 2 grupos de acuerdo a su etiología principal, aquella asociada a la infección por virus de hepatitis B o C, cuya frecuencia fue del 36.36% y alcohol-nutricional con una frecuencia de 18.18%.

Aunque ya se mencionó anteriormente la asociación de diabetes mellitus como un factor de riesgo para la enfermedad hepática crónica y el desarrollo de CHC por medio del desarrollo de una enfermedad hepática grasa y esteatosis hepática no alcohólica, se ha visto la asociación con factores de crecimiento similares a la insulina que son considerados factores promotores del cáncer, siendo válido tanto para diabetes mellitus tipo I como tipo II.

En cuanto a lo que se refiere a otros factores de riesgo como por ejemplo la asociación con micotoxinas (aflatoxina B1) y tabaquismo, no encontramos datos concluyentes lo que podría orientarnos a pensar que son más importantes en países de alto riesgo para la enfermedad.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA**

El tipo histológico más frecuentemente referido en nuestra población base fue el CHC con grado de diferenciación moderado que se presentó con una frecuencia de 54.54%, siguiendo en frecuencia el rublo de los CHC no clasificables por no contarse con una adecuada descripción en el reporte histopatológico con una frecuencia de 27.27% y solo un 9.09% de CHC bien diferenciados y anaplásicos. Lo que concuerda con la literatura sobre la preponderancia de estirpes de origen epitelial como principal origen. En lo que se refiere al patrón macroscópico del tumor encontramos que las lesiones fueron más frecuentemente multifocales en un porcentaje de 63.63% (las lesiones únicas se presentaron en un porcentaje de 36.36%), pero todas ellas se encontraron confinadas a un solo lóbulo hepático el cual fue con gran predominancia el derecho en un 81.81% en comparación con el lóbulo izquierdo con una frecuencia de presentación de 18.18%, lo que hizo posible el tratamiento quirúrgico.

Es importante mencionar que el diámetro promedio de la lesión osciló en el rango entre 6-10cm con un 54.54%, siguiendo en frecuencia el rango entre 11-15cm donde encontramos al 36.36% de los pacientes, esto apoya lo mencionado en la literatura sobre que en nuestro medio y debido en parte a la rareza de la lesión, una mayor proporción de lesiones se encuentra en estadios clínicos más avanzados y con ellos un pronóstico mucho más comprometido.

En lo que se refiere a los síntomas clínicos, las manifestaciones principalmente encontradas fueron síntomas generales (astenia, adinamia, dolor abdominal difuso y una pérdida ponderal aproximadamente de 10kg) todos ellos se presentaron en más del 80% de los pacientes, y se encontró solo en un 18.18% un síndrome icterico asociado.

A la exploración física inicial 2 fueron los signos físicos más relevantes: la hepatomegalia que se presentó en una frecuencia de 81.81% y ascitis que se detectó al parecer en 3 pacientes, es decir en un 27.27%, lo que nos corrobora lo difícil del diagnóstico en etapas tempranas ante síntomas tan vagos como inespecíficos. Se pudo observar que el marcador sérico alfafetoproteína (AFP), está elevado en la mayoría de los pacientes, en algunos de los cuales la determinación pre tratamiento llegó a cuantificarse hasta en 8,675 ng/dL, además dicho marcador también se utilizó en la vigilancia y control en todos los pacientes post operados con determinaciones aproximadamente cada 6 meses.

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

Las técnicas de imagen que se utilizan de forma habitual para el diagnóstico de CHC son el USG y TAC abdominal, pero la valoración prequirúrgica puede requerir de imágenes adicionales que permitan determinar con mayor detalle la extensión de la enfermedad. En este estudio se encontró que el USG se utilizó en el 63.63% (es decir en 7/11 pacientes), así mismo la TAC de abdomen se realizó en el 100% de los casos. Se realizaron además estudios extra como: USG doppler en 1 paciente (9.09%) con el objetivo de evaluar los vasos hepáticos y así poder determinar correctamente la extensión del tumor lo que es de ayuda sin igual para la planeación y valoración de la resecabilidad.

En 3 pacientes (27.27%) se realizó una Arteriografía hepática, mesentérica superior e inferior con retorno venoso portal, que como sabemos es utilizada para delinear la relación entre el tumor y los vasos hepáticos (arteria hepática y vena porta) ya que es superior a la TAC en cuanto a su especificidad y sensibilidad (la invasión vascular solo es detectada por TAC en 31% y por USG en 17%), también nos sirve para distinguir pseudo tumores hipovasculares, ya que la mayoría de los CHC se demuestran hipervascularizados, detecta además lesiones pequeñas que por otros métodos no serían perceptibles.

En un paciente se realizó embolización de la vena porta la cual se realizó con la intención de producir hipertrofia anticipada del hígado remanente después de la resección hepática mayor, este es un procedimiento seguro

con < 5% de complicaciones que puede ocasionar reacción periportal leve y fibrosis que podría ser un problema durante la resección hepática, además produce una oclusión duradera de la vena porta.

En pacientes cirróticos o en pacientes con enfermedad hepática crónica, la Embolización de la vena porta (EVP) disminuye la incidencia de complicaciones postquirúrgicas, el tiempo de estancia hospitalaria y la incidencia de disfunción hepática, el uso selectivo de la EVP permite realizar una resección hepática potencialmente curativa de manera segura en un grupo de pacientes con cirrosis y CHC en quienes de otro modo son candidatos marginales para la resección basados en su enfermedad hepática crónica.

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La cirugía incluyendo el trasplante hepático son las únicas modalidades curativas para el CHC, y el tratamiento de elección en pacientes no cirróticos es la resección quirúrgica si esta es posible, dicho tratamiento es más controversial en pacientes con cirrosis. La mejor indicación para la resección es un paciente cirrótico con una lesión periférica pequeña y función hepática preservada (Child-Pugh A), si se estima que la resección quirúrgica no es segura entonces los CHC pequeños pueden ser tratados mediante ablación por radiofrecuencia (AR) o trasplante.

Con respecto a nuestros pacientes 10 pacientes se consideraron candidatos a tratamiento quirúrgico por medio de una resección hepática ya que el tumor se encontró confinado a un solo lóbulo, y presentaban una reserva hepática aceptable lo que permitió el procedimiento. En lo que se refiere a la multifocalidad esta una característica común del CHC y nuestros pacientes no fueron la excepción a esta regla, ya que se encontró que 7 de los 11 pacientes, es decir el 63.63% presentó una lesión multifocal, la cual si no se encuentra confinada a un lóbulo puede contraindicar el procedimiento quirúrgico.

En solo 1 paciente no fue posible la realización de una resección quirúrgica por lo que se realizó una Ablación por Radiofrecuencia, dicho paciente presentaba 3 lesiones pequeñas confinadas a un solo lóbulo, todas ellas eran menores de 5cm por lo que decidió por dicho tratamiento y el cual se realizó sin complicaciones, es importante mencionar que esta paciente se perdió inmediatamente posterior al tratamiento, y que hubiera sido importante conocer el resultado a dicha modalidad de tratamiento. Como sabemos la ablación local del tumor es benéfica en el tratamiento de un



número limitado de CHC sin invasión vascular pero es inefectiva en pacientes con grandes lesiones y en la presencia de trombo tumoral en la vena porta. Es importante mencionar que el índice de complicaciones fue tan bajo como del 9.09% (es decir en 1 solo pacientes) y consistió en dehiscencia de la herida la cual se corrigió en un 2do evento quirúrgico sin complicaciones posteriores, esto nos habla del bajo índice de complicaciones y la habilidad que presenta el personal en nuestra unidad para realizar dicho procedimiento.

En cuanto al seguimiento se refiere se observó un índice de recaídas de 36.36% (es decir 4 pacientes), lo que significa que un 1/3 de los pacientes presentó nuevamente la enfermedad en menos de 2 años posterior a su cirugía, 4 pacientes más se encuentran sin datos de actividad tumoral hasta la fecha y 3 pacientes se perdieron inmediatamente posterior a la cirugía (es decir el 27.27%), la falta de seguimiento en este último grupo nos hace pensar que dichos pacientes pudieron haber fallecido, o bien presentar recurrencia tan rápidamente que ya no acudieron más al hospital. El seguimiento para todos estos pacientes concuerda con el mencionado en la literatura, con un control cada 3-6 meses por 2 años y posteriormente anual junto con determinaciones del nivel de AFP cada 3 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses.

## CONCLUSIONES

- El CHC representa aproximadamente el 6% de todos los cánceres nuevos diagnosticados a nivel mundial, y es una de las menos curables.
- Aproximadamente más de la mitad de los casos ocurre en China, con una alta incidencia de presentación en Asia y África.
- Es la 3ª causa más frecuente de muerte por cáncer entre hombres a nivel mundial.
- La infección crónica con VHB y VHC son las causas más importantes de CHC. De acuerdo a la OMS aproximadamente 350 millones de personas tiene una infección crónica por VHB y 170 millones con VHC a nivel mundial. No hay estadísticas comparables acerca del número de individuos coinfectados por VHB-VHC.
- Aproximadamente el 80% de los pacientes con CHC en Japón tienen una cirrosis hepática asociada que incrementa la dificultad de una resección hepática mayor.
- Más de la mitad de los casos de CHC son HBsAg- y anti-VHC- en EEUU y ciudades europeas donde se tiene mayor importancia al consumo intenso de alcohol, y posiblemente tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus en áreas donde la prevalencia de virus de hepatitis y la incidencia de CHC es baja.
- Mejorías en los métodos de imagen para el diagnóstico y detección clínico para poblaciones con alto riesgo de CHC han hecho posible diagnosticar la enfermedad en EC más tempranas y asintomáticas.
- La categoría T en la clasificación por etapas macroscópica del CHC es definida por 3 factores tumorales (tamaño tumoral, multiplicidad del tumor y la invasión vascular). Siendo de todos ellos, la invasión vascular el factor pronóstico más importante en pacientes con CHC.
- La disfunción hepática es otro factor pronóstico importante para el CHC. Para aquellos que la presentan el trasplante hepático ofrece una resección teóricamente completa del tumor hepático y la restauración de la función hepática normal en aquellos con CHC pequeños y algunas veces para CHC avanzados.

- En caso de que la invasión vascular este presente se requiere una resección hepática mayor que incluya el tumor principal y la trombosis tumoral.
- La invasión vascular es uno de los más importantes factores pronósticos para el CHC debido a que la Vena porta y la Vena hepática conducen las metástasis intrahepáticas y también las sistémicas.
- En aquellos pacientes con invasión vascular el rango de mortalidad ha sido de 2.4% y los procedimientos quirúrgicos para pacientes con trombosis tumoral en la vena porta y /o hepática han sido establecidos.
- Para el CHC se han aplicado muchas modalidades de tratamiento: tratamientos locales ablativos como por ejemplo la inyección percutánea de etanol y la ablación por radiofrecuencia y son utilizadas para pacientes con CHC pequeños.
- La ablación local del tumor es un tratamiento útil para un limitado número de pacientes con un CHC pequeño sin invasión vascular y que es inefectiva para pacientes con lesiones grandes y trombosis tumoral de la vena porta.
- El trasplante hepático es otra modalidad efectiva para pacientes con CHC pequeños con severa disfunción hepática.
- La quimioembolización transarterial es aplicada no solamente para pacientes con un CHC no resecable sino también para aquellos con un tumor múltiple intrahepático.
- Todas las modalidades antes mencionadas no están indicadas para pacientes con un CHC avanzado debido a la presencia de invasión vascular o tamaño tumoral grande.
- La resección quirúrgica puede ser ofrecida solamente a una minoría de pacientes con CHC debido a que la mayoría de ellos tiene hepatitis crónica o cirrosis hepática.
- Varias mejorías en la evaluación prequirúrgica, en la técnica quirúrgica, y en el manejo peri-operatorio han disminuido la morbi-

mortalidad de la resección hepática en pacientes con una enfermedad hepática crónica subyacente.

- En aquellos pacientes con CHC que invaden la vena porta y/o vena hepática, las posibilidades de cirugía curativa disminuyen importantemente. Y solo pocos investigadores estudian la indicación quirúrgica para pacientes con CHC avanzado. Ya que la trombosis tumoral en el tronco principal de la vena porta algunas veces conduce a metástasis intrahepáticas e hipertensión portal.
- El pronóstico de pacientes con invasión vascular tratados con transplante es pobre. Se ha reportado rangos de SV 5<sup>a</sup> en pacientes con CHC y trombosis tumoral en vena porta de 8,3% para aquellos tratados con resección hepática y de 5.3% en aquellos tratados con transplante.
- Aunque se ha visto mejorías en los procedimientos quirúrgicos y manejo preoperatorio que han permitido una resección quirúrgica segura en CHC avanzados, el pronóstico de este grupo de pacientes persiste siendo pobre.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:533-43.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 IARC CancerBase No.5 Lyon Press, 2001.
3. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni, JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer, *Int J Cancer* 2001;94:290-6.
4. Quian GS, Ross RK, Yu MC et al, A follow-up study of urinary markers of aflatoxina exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(1):3-10.
5. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 674-82.
6. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62(suppl 1):8-17.
7. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J Epidemiol* 2002;155:323-31.
8. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2002; 36(5 suppl 1); S74-83.
9. Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, et al. Liver Cancer Network, Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2060-3.
10. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
11. Evans AA, Chen G, Ross EA, et al. Eight-year follow-up of the 90,000 person Haimen City Cohort. I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:369-76.
12. Collaborative MILTS Project Team. Oral contraceptives and liver cancer. *Contracepción.* 1997; 56:275-84
13. Kondo Y, Niwa Y, Akidusa B, et al, A histopathology study of early hepatocellular carcinoma, *Cancer* 1983;52:687-92.
14. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336:1150-3.

15. Wada K, Kondo Y, Kondo F. Large regenerative nodules and dysplastic nodules in cirrhotic livers: A histopathology study. *Hepatology* 1998;8:1684-8.
16. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimozato Y, Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991;22:172-8.
17. Milon F, Grozel L, Boillot O, et al. Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996;111:1587-92.
18. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon 2000.
19. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, et al. Clonal analysis of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;111:455-61.
20. Gibson J, Sobin L. Histological typing of tumours of the liver, biliary tracts and pancreas, Geneva: World Health Organization, 1978.
21. Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC et al, Vascularization of Small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* 1999;19:12-8.
22. Kijoro M. Pathology of early HCC-progression from early to advance. *Hepato-Gastroenterol* 1998;45:1202-5.
23. Tomizawa M, Kondo Y, et al. Growth patterns and interstitial invasion of small hepatocellular carcinoma. *Pathol Int.* 1995;45:352-8.
24. Prorok PC, Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Haematol Oncol.* 1992;14:117-28.
25. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. for the EASL Panel of Experts on CHC, Clinical Management of Hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
26. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
27. Kojiro M. The evolution of pathologic features of hepatocellular carcinoma. In: Tabor E, ed. *Viruses and liver cancer: perspectives in medical virology.* Amsterdam: Elsevier Science. 2002, 113-22.
28. Fattovich G, Giustina G, et al. and the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46:420-6.

29. Park YN, Chae kj. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis, *cancer* 2001;92:2733-8.
30. Mako Y, et al. Histological features of cirrhosis with hepatitis C virus for prediction of hepatocellular carcinoma development; a prospective study. *Anticancer Res* 2000;20:3709-16.
31. Sangiovanni A, Del Ninno E, et al, Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
32. Velázquez RF, Rodríguez M, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:530-7.
33. Nguyen MH, García RT, et al. Racial differences in effectiveness of alfa fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2000;36:410-7.
34. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio, et al. Contrast. Enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and pre-malignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109-12.
35. El-Serag HB, Mason AC, Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States, *N.Engl J Med* 1999;340:745-50.
36. Llovet JM, Burroughs A, Bruix j. Hepatocellular carcinoma: The *Lancet* 2003; 362:1907-17.
37. National Cancer Institute website US National Institute of Health. <http://www.cancer.gov>.
38. Arii S, Yamaoka Y, Futagama S. et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-9.
39. Takayama T, Makuuchi S, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28:1241-6.
40. Bruix J, Castells A, Brosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018-22.
41. Llovet JM, Bustamente J, Castells, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19:329-38.
42. Wildi A, Pestalozzi BC, Mc Cormack L. Critical evaluation of the different staging systems for hepatocellular carcinoma. *Br, J Surg* 2004; 91:400-8.
43. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1609-19.

- 44.Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a Randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734-9.
- 45.Johnson J, Williams G, Pazdur R, End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21:1404-11.
- 46.Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002; 235:466-86.
- 47.Livraghi T, Giorgio A, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1999; 197:101-8.
- 48.Fong Y, Kemeny N, Lawrence T. Cancer of the liver and biliary tree. In *Cancer: Principles and practices of oncology*. De Vita VT, Hellman S, USA; Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 1162-2004.
- 49.Thorgeirsson S, Grisham J. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nature Genetics* 2002; 31:339-46.
- 50.Chen YJ, Yeh SH, et al. Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 119(2):431-40.
- 51.Roayaie S, Ben Haim M, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. *Ann Surg Oncol* 200; 7(10):764-70.
- 52.Livraghi T, Meloni F, Morabito A, et al, Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl* 2004; 10(suppl 1) S98-106.
- 53.De Beare T, Roche A, et al Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology* 1993; 188(1):73-7.
- 54.Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53:425-30.
- 55.Takayama T, Sekine T, et al, Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9232)802-7.
- 56.Choi D, Lim HK, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatic resection. *Radiology* 2004; 230(1):135-41.



57. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131- labeled Lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9155):797-801.
58. Adam R, Azoulay D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238(4):518-9.
59. Kanai T, Hirohashi S, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. *Cancer* 1997; 60(4):810-9.
60. Cillo U, Vitale A, Bassanello M. et al, Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239(2):150-9.
61. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37(2):429-42.
62. Gondolesi GE, Roayaie S, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004; 239(2): 142-9.
63. Lo CM, Ngan H, et al, Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol* 2002; 35:1164-71.
64. Koda M, Murawaki, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. A randomized control study. *Cancer* 2001; 92:1516-24.
65. Chow P, Tai B, et al. High dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a Multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36:687-91.
66. Villa E, Ferretti I, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant estrogen receptors, *Br J. Cancer* 2001; 84:881-5.
67. Llovet JM, Sala M, Castells, et al Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 31:54-8.
68. Kawata S, Yamasaki E, Nagase, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br. J. Cancer* 2001; 84:886-91.
69. Chen TH, Chen CJ, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan, *Int J Cancer* 2002; 98:257-61.

70. Ochiai T, Urata Y, et al. Clonal expansion in evolution of chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma as seen at an X-chromosome locus. *Hepatology* 2000; 30:616-21.
71. Nakashima Y, Nakashima O, et al. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* 2000; 19:12-9.