



**Universidad Nacional Autónoma de
México**

FACULTAD DE MEDICINA



**“TASA DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA CON
COMPORTAMIENTO ATÍPICO POR IMAGEN POSTERIOR AL
TRATAMIENTO DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA O
QUIMIOEMBOLIZACIÓN SEGÚN EL GRADO HISTOLÓGICO Y
TASA DE PROGRESIÓN EN PACIENTES FUERA DE
TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DURANTE EL
PERIODO DE 2010 A 2015”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA**

**PRESENTA:
DRA. DANIELA MAIKO CANAVIRI FLORES**

**ASESORES DE TESIS: DRA. MÓNICA CHAPA IBARGÜENGOITIA.
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO: DR. JORGE VÁZQUEZ LAMADRID
JEFE DE ENSEÑANZA: DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

México, Ciudad de México, Julio 2016



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).

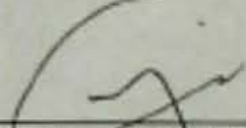
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

México, Ciudad de México, Julio 2016



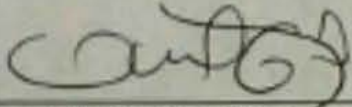
TESIS DE POSGRADO

**"TASA DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA
CON COMPORTAMIENTO ATÍPICO POR IMAGEN
POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE ABLACIÓN POR
RADIOFRECUENCIA O QUIMIOEMBOLIZACIÓN SEGÚN
EL GRADO HISTOLÓGICO Y TASA DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES FUERA DE TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN DURANTE EL PERIODO DE 2010 A
2015"**


Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia

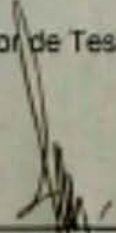
Médico Especialista del Departamento de Radiología e Imagen Molecular del INCMNSZ

Asesor de Tesis

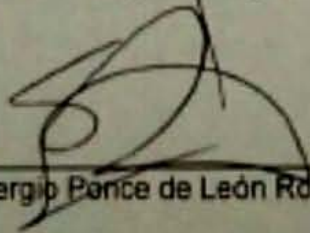

Dr. Armando Gamboa Domínguez

Médico Especialista del Departamento de Patología del INCMNSZ

Asesor de Tesis


Dr. Jorge Vázquez Lamadrid

Jefe del Departamento de Radiología e Imagen Molecular del INCMNSZ


Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



“TASA DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA CON COMPORTAMIENTO ATÍPICO POR IMAGEN POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA O QUIMIOEMBOLIZACIÓN SEGÚN EL GRADO HISTOLÓGICO Y TASA DE PROGRESIÓN EN PACIENTES FUERA DE TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DURANTE EL PERIODO DE 2010 A 2015”

AUTORES:

ALUMNO

Dra. Daniela Maiko Canaviri Flores

Residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y terapéutica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga N°15. Col. Sección XVI Del. Tlalpan, México D.F.

TUTORES DE TESIS

Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia

Médico Radiólogo adscrita al servicio de Radiología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga N°15. Col. Sección XVI Del. Tlalpan, México D.F.

Dr. Armando Gamboa Domínguez

Médico Patólogo adscrito al servicio de Patología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga N°15. Col. Sección XVI Del. Tlalpan, México D.F.

ÍNDICE

I.	Introducción.....	5
II.	Justificación.....	7
III.	Planteamiento del problema.....	7
IV.	Objetivos.....	8
V.	Preguntas de investigación.....	8
VI.	Hipótesis.....	9
VII.	Marco teórico.....	9
VIII.	Diseño de investigación.....	23
IX.	Selección de muestra.....	23
X.	Resultados.....	23
XI.	Discusión.....	27
XII.	Conclusiones.....	28
XIII.	Bibliografía.....	29

Tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen posterior al tratamiento de ablación por radiofrecuencia o quimioembolización según el grado histológico y tasa de progresión en pacientes fuera de tratamiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición durante el periodo de 2010 A 2015

I. Introducción

El hepatocarcinoma es una de las pocas entidades patológicas que presenta características típicas por imagen por las que se puede realizar un diagnóstico certero del mismo con métodos de imagen, siendo estas el ávido realce de la lesión en fase arterial que muestra lavado en adquisiciones tardías; sin embargo algunas de estas lesiones no muestran las características antes descritas por lo que para determinar la etiología de la lesión se requiere un estudio histopatológico.

El tratamiento de elección para el hepatocarcinoma está bien establecido según guías como la de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas y la de la Asociación Europea para el estudio del hígado donde se toman en cuenta parámetros clínicos y hallazgos radiológicos, sin embargo ninguna de estas contempla el grado histológico dentro de sus parámetros para definir el tipo de tratamiento, por lo que es útil correlacionar la tasa de recidiva según tratamientos locorregionales tales como ablación por radiofrecuencia y quimioembolización y al mismo tiempo la valoración de la tasa de progresión de aquellas lesiones que por criterios por imagen y clínicos se encuentran fuera de tratamiento.

Se conoce que posterior al tratamiento, independientemente de la elección del mismo, existe una tasa de recidiva establecida, la misma en casos de pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia oscila entre 2 al 18% a los 2 años y de 22% al año de tratamiento con quimioembolización ya que el principal factor de riesgo, la cirrosis, continúa con su historia natural de la

enfermedad por lo cual no sólo puede existir recidiva sino también recurrencia.

Se define como recidiva al reforzamiento mayor a 1cm en fase arterial con lavado en fase tardía en el sitio tratado y como recurrencia a cualquier lesión en otro sitio que no sea el tratado.

Se pretende establecer la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen posterior al tratamiento con radiofrecuencia o quimioembolización según el grado histológico tomando en cuenta los reportes histopatológicos de hepatocarcinoma en biopsias realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición durante el periodo de 2010 a 2015, siendo que el hepatocarcinoma cambia las características específicas por imagen según el grado de dediferenciación.

Una vez que se tiene el diagnóstico de hepatocarcinoma se analiza según criterios como los de BCLC y se elige determinado tratamiento, por lo que en el presente estudio se tomarán en cuenta a aquellos pacientes a los que se les realizó quimioembolización o ablación por radiofrecuencia en la lesión biopsiada. Habitualmente posterior a la realización de determinado tratamiento se realiza un seguimiento a corto plazo con TC contrastada multifásica o RM de hígado contrastada para una detección temprana de recidiva, definiendo a esta última como un área con reforzamiento en el sitio tratado mayor a 1cm o un área con restricción en secuencias de difusión por lo que se tomarán en cuenta los reportes radiológicos del seguimiento dado a estos pacientes.

Una vez correlacionados los datos histopatológicos y el tiempo de recidiva se podrá determinar si el grado histológico del hepatocarcinoma influye en el tiempo de recidiva y a su vez se podrá valorar la tasa de progresión en aquellos pacientes fuera de tratamiento con diagnóstico histológico de hepatocarcinoma

II. Justificación

En la actualidad no se tienen datos que correlacionen el grado histológico con el tratamiento y la tasa de recidiva por lo que la investigación planteada contribuirá a generar datos y un modelo para entender el comportamiento de la enfermedad posterior a un tratamiento determinado y su relación con el grado histológico, también nos ayudará a valorar la tasa de progresión en aquellos pacientes fuera de tratamiento.

Así mismo los resultados nos ayudarán a determinar el mejor tratamiento para cada paciente según el grado histológico que presenten para poder otorgarle un mayor tiempo libre de enfermedad al paciente.

III. Planteamiento del problema

Se tiene bien establecido en guías internacionales el tipo de tratamiento a otorgar al hepatocarcinoma así como la tasa de recidiva del mismo posterior al tratamiento con ablación por radiofrecuencia y quimioembolización, sin embargo no existen estudios sistemáticos que correlacionen la recurrencia de este y el grado histológico por lo que el campo a investigar son pacientes con diagnóstico hepático crónico que presentan hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen, lo que determinó que fueran sometidos a biopsias y posterior tratamiento intervencionista tal como ablación por radiofrecuencia o quimioembolización; a su vez de acuerdo a parámetros clínicos y radiológicos se tienen muchos pacientes fuera de tratamiento por lo que también se desea valorar su tasa de progresión y su relación con el grado histológico.

IV. Objetivos

a. Objetivo general

Determinar la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen posterior al tratamiento con radiofrecuencia o quimioembolización según el grado histológico

Determinar la tasa de progresión a corto plazo en pacientes fuera de tratamiento según el grado histológico

b. Objetivos específicos

Determinar la tasa de recidiva del hepatocarcinoma posterior al tratamiento con quimioembolización en un periodo de 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años

Determinar la tasa de recidiva del hepatocarcinoma posterior al tratamiento con radiofrecuencia en un periodo de 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años

Evaluar si el grado histológico influye en la tasa de recidiva

Analizar si hay o no diferencias en relación al grado histológico y la elección de tratamiento con radiofrecuencia o quimioembolización

Determinar la tasa de progresión en pacientes con hepatocarcinoma con comportamiento atípico fuera de tratamiento a corto plazo al mes, 3 meses y 6 meses después del diagnóstico y su correlación con el grado histológico

V. Preguntas de investigación

¿Cuál es la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico posterior al tratamiento con quimioembolización en un periodo de 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años ?

¿Cuál es la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico posterior al tratamiento con quimioembolización en un periodo de 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años?

¿El grado histológico influye en la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico posterior al tratamiento con radiofrecuencia o quimioembolización?

¿Existe alguna diferencia en la tasa de recidiva posterior a la elección de radiofrecuencia o quimioembolización según el grado histológico?

¿Cuál es la tasa de progresión en pacientes fuera de tratamiento con hepatocarcinoma con comportamiento atípico según el grado histológico?

VI. Hipótesis

H0: El grado histológico del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen influye en la tasa de recidiva de la lesión tratada en pacientes sometidos a quimioembolización o radioablación.

Hi: El grado histológico del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen no influye en la tasa de recidiva de la lesión tratada en pacientes sometidos a quimioembolización o radioablación.

H0: La tasa de progresión del hepatocarcinoma con comportamiento atípico varía según el grado histológico.

Hi: La tasa de progresión del hepatocarcinoma con comportamiento atípico no varía según el grado histológico.

VII. Marco teórico

El hepatocarcinoma es la sexta causa de cáncer, con más de medio millón de casos por año, siendo la tercera causa de muerte por cáncer y la causa principal de muerte en pacientes cirróticos.⁽¹⁾ Es una condición que en la mayor parte de los casos se desarrolla bajo el contexto de daño hepático crónico siendo una de las pocas patologías que presenta características específicas por imagen que dan lugar a su diagnóstico.⁽²⁾

El estadio temprano del hepatocarcinoma es clínicamente silente y cuando se manifiesta habitualmente se encuentran en estadios avanzados, sin tratamiento la supervivencia a los 5 años es menor al 5%.⁽³⁾

Los criterios por imagen para el diagnóstico de hepatocarcinoma fueron establecidos por la Asociación Europea para el estudio del hígado en el año 2000 y posteriormente avalados en 2005 por la Asociación Americana para el estudio del hígado, observándose un reforzamiento en fase arterial y un lavado en fase tardía siendo más evidente a los tres minutos.⁽¹⁾ Sin embargo cierto porcentaje requiere valoración histológica por presentar un comportamiento atípico, que se aproxima al 15%, lo cual determina junto a parámetros clínicos el tipo de tratamiento a seguir.⁽²⁾

La incidencia del hepatocarcinoma se encuentra en aumento siendo el factor de riesgo principal la cirrosis por lo que en estos pacientes se deben de realizar tamizajes periódicos para reducir la mortalidad, las guías recomiendan realizar un estudio inicial con valoración ultrasonográfica cada 6 meses con determinación de alfa feto proteína, en caso se encontrar una imagen sospechosa mayor a 1cm se debe realizar un estudio de extensión con TC contrastada multifásica o RM de hígado contrastado.^(2, 4)

El ultrasonido es la técnica por imagen menos invasiva y de mayor disponibilidad para el tamizaje de hepatocarcinoma teniendo una sensibilidad muy alta de un 60 a 80% y una especificidad variable entre 45 a 96% siendo operador dependiente, una vez detectada alguna lesión el método de elección para su adecuada valoración es la tomografía y/o resonancia magnética multifásica, estas últimas deben estar reservadas para la confirmación diagnóstica y estadiaje.⁽¹⁾

En la utilización de la tomografía como herramienta diagnóstica para el hepatocarcinoma se debe de incluir cuatro fases: una fase simple y tres contrastadas: la primera en fase arterial (30-35 segundos posterior al inicio de la inyección del medio de contraste), una fase portal (75 a 90 segundos) y una fase tardía (3 minutos). La fase portal debe incluir el abdomen completo

y la pelvis con el fin de un estadiaje completo y en la búsqueda de signos de hipertensión portal. ⁽⁵⁾

La resonancia magnética es la mejor herramienta para detectar y caracterizar los diferentes nodulos que se dan lugar en la cirrosis ⁽⁶⁾. Se incluyen secuencias rápidas potenciadas en T2 spin eco con saturación grasa, secuencias dentro y fuera de fase y difusión con valor de b aproximado de 600 mm/s² para incrementar la detección de lesiones pequeñas y su caracterización así como secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa en fase simple y posterior a la administración de medio de contraste en fase arterial, portal y tardía. ⁽⁵⁾

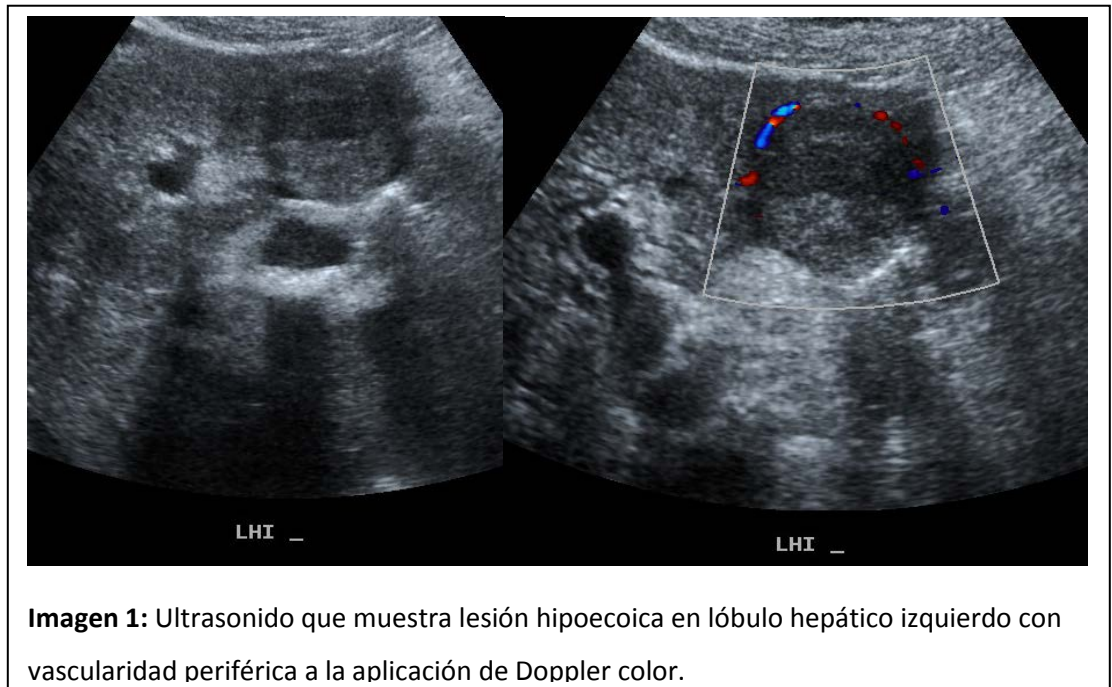
En cuanto a los análisis serológicos la alfafetoproteína (AFP) es un marcador que se muestra proporcional según el tamaño de la lesión y la evolución de la misma. Sólo el 10% de los pacientes con lesiones menores a 5 cm presentan niveles plasmáticos mayores a 100ng/ml, lo cual limita el uso de la AFP en la detección temprana del hepatocarcinoma. ⁽¹⁾

En México existe una base limitada de datos sobre esta patología; el diagnóstico, supervivencia y tratamiento que se le da, a pesar de que su incidencia ha ido en aumento como en otros países. ⁽⁴⁾

En el espectro del hepatocarcinoma existe una desdiferenciación del tejido donde en un inicio existe un reemplazo del parénquima normal con fibrosis, cicatrización y regeneración nodular que en determinado momento puede desarrollar displasia para luego dar lugar al carcinoma siendo un proceso continuo. Entre los cambios del parénquima quizá el fundamental es a nivel vascular con la generación de nuevas estructuras vasculares que se muestran anormales y que dependen de vasos de tipo arterial lo que otorga la característica que se observan en estudios de imagen lo que permite realizar un diagnóstico definitivo. ⁽²⁾

En cuanto a las características típicas por imagen del hepatocarcinoma, se advierte una capsula en un 75% de los casos cuando la lesión mide más de

2cm. El nódulo tiene una ecogenicidad variable por ultrasonido siendo la mayor parte de las veces hipoeoicos⁽⁵⁾ **(Imagen 1)**



En las imágenes por tomografía en fase simple se muestran hipodensos, en RM son hipointensos en T1 e hiperintenso en T2. En caso de comportarse hiperintenso en secuencias de difusión son altamente sugestivos de hepatocarcinoma. La característica más relevante es el ávido realce en fase arterial por la neo angiogénesis que presenta, posteriormente se muestra hipodensa en fase portal o tardía lo que le da su característica de lavado, esta última se define como la hipodensidad de la lesión al comparar con el parénquima adyacente siendo esta la clave en el diagnóstico de hepatocarcinoma.⁽⁵⁾ **(Imagen 2)**

En cuanto a las características de las lesiones con comportamiento atípico por imagen, que corresponde entre el 15 -20% de todos los hepatocarcinomas, es muy variable pudiendo presentarse como una lesión hipodensa o isodensa en fase arterial o portal y puede no mostrar ningún tipo de reforzamiento. También se puede mostrar como lesiones infiltrativas poco

demarcadas con pobre vascularización en fase arterial. ⁽⁵⁾ **(Imagen 3 e Imagen 4)**

- Hepatocarcinomas pequeños (<2cm) no muestran las características típicas en un 20-60% debido a que se encuentran bien diferenciados pueden tener un realce discreto sin lavado. ⁽⁷⁾
- Hepatocarcinoma en hígado es teatósico: presenta pocas características específicas, se puede presentar como lesiones grandes heterogéneas que contienen áreas necróticas, puede tener una capsula y discreto realce. ⁽⁸⁾



Imagen 2: Tomografía multifásica que muestra lesiones con comportamiento típico de hepatocarcinoma: hipodensa en fase simple (A), ávido realce en fase arterial (B) e hipodensa en fase tardía (D)

Sin embargo algunos hepatocarcinomas requieren una confirmación histológica por presentar un comportamiento atípico por imagen, pero al mismo tiempo muchas veces esto condiciona un incremento del riesgo de siembra tumoral y en muchos casos imposibilidad de un diagnóstico histológico y a que se puede encontrar con nódulos múltiples, nódulos de tamaño pequeño o nódulos dentro de nódulos. En pacientes con comportamiento típico por imagen no está indicado el estudio histopatológico, tampoco en aquellos en los que no son candidatos a tratamiento específico

2,4

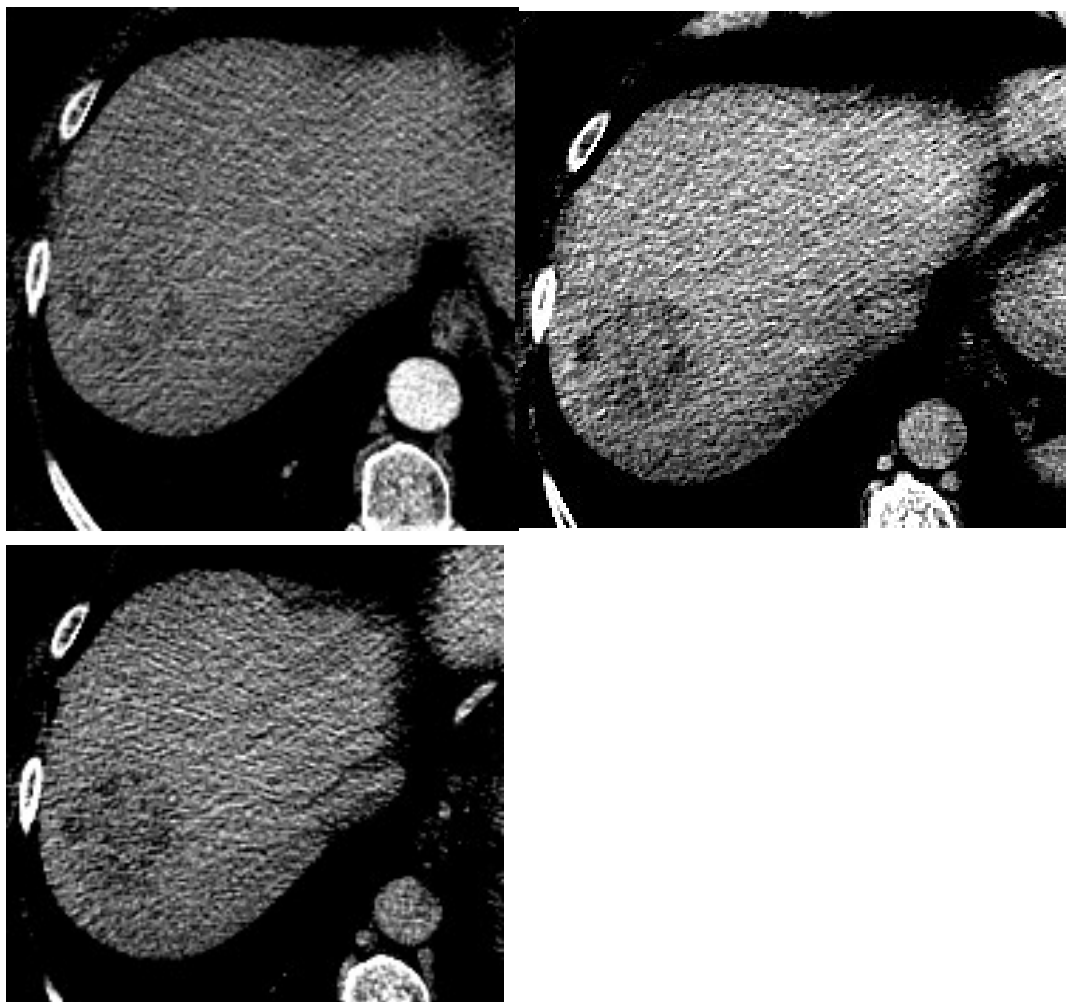


Imagen 3: Tomografía multifásica que muestra lesión en segmento VII con comportamiento atípico de hepatocarcinoma probado con estudio histopatológico, no muestra realce en las distintas fases obtenidas

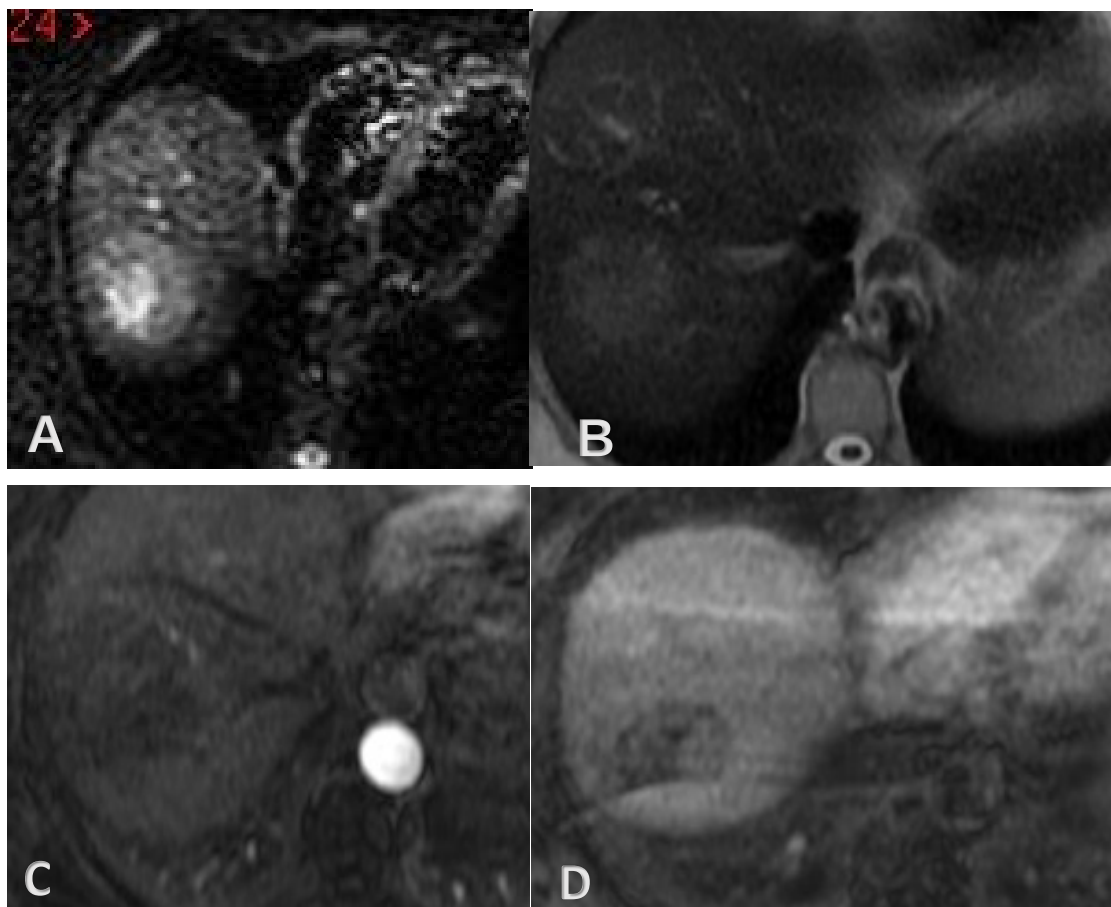


Imagen 4. Hepatocarcinoma con comportamiento atípico en segmento VII que muestra restricción a la difusión (A), se comporta hiperintenso en T2 (B) y no muestra realce en fase arterial (C) ni venosa (D)

La tomografía multifásica ha demostrado ser una herramienta diagnóstica esencial en los casos de sospecha de hepatocarcinoma, sin embargo su sensibilidad frente a la RM multifásica es menor siendo de 68% vs 81%, pero esta última tiene mayores costos para el paciente y menos accesibilidad.⁽²⁾

Se tienen los siguientes criterios para el diagnóstico de hepatocarcinoma⁽¹⁾

1. Diagnóstico conclusivo de hepatocarcinoma: Lesión > 2cm con patrón vascular característico

2. Lesión de 1 a 2 cm: el patrón vascular característico debe ser demostrado por dos métodos de imagen o caso contrario se requiere biopsia para confirmar el diagnóstico
3. Lesiones < 1cm: la mayoría de estas lesiones son de etiología benigna que no crece ni desaparece durante el seguimiento, pero su seguimiento es recomendado

Una vez diagnosticado el hepatocarcinoma se debe realizar un estadiaje clínico para poder brindar el tratamiento más adecuado, por lo que existen numerosos sistemas siendo el más práctico y útil en la actualidad el de BCLC que toma en cuenta tres factores, los que son predictores independientes para la supervivencia, tales como la extensión radiológica del tumor, la función hepática y la capacidad funcional del individuo. ^(2, 4)

Para la valoración de la función hepática el sistema de BCLC utiliza la puntuación de Child-Turcotte-Pugh que categoriza la severidad de la enfermedad hepática en tres grados del A – C, tomando en cuenta parámetros bioquímicos y clínicos asignándoles algunos parámetros⁽²⁾

Tabla 1. Puntuación Child-Turcotte-Pugh para la valoración de la función hepática.

Parámetros clínicos o bioquímicos	Un punto	Dos puntos	Tres puntos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albúmina sérica (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3
Ascitis	ninguna	leve	Moderada a severa
Encefalopatía	ninguna	Grado I-II	Grado III-IV

Para la valoración del estado funcional del paciente se utiliza la escala de la ECOG que categoriza las habilidades para completar las actividades diarias del paciente de 0 – 5. ⁽²⁾

Tabla 2. Escala de la ECOG

Grado	Descripción del estado funcional
0	Activo completo, hábil para realizar todas las tareas sin restricción
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% despierto
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama – sillón más del 50% despierto
4	Incapacidad total. Silla – cama el 100% del tiempo despierto
5	muerto

En cuanto al tratamiento que se le puede otorgar a estos pacientes se encuentra: la ablación local, resección y el trasplante hepático. La elección de determinado tratamiento se realiza en base a los criterios de la BCLC; siendo estos criterios los siguientes ^(1,4)

1. Estadio A (temprano): pacientes asintomáticos con función hepática preservada CHILD A y B; HCC único o un máximo de 3 nódulos, cada uno con un diámetro máximo de hasta 3cm siendo candidatos a tratamientos curativos y su sobrevida a 5 años es del 50-75%.
 - a. Lesión única y función hepática preservada: bilirrubina normal (<1mg/dl), sin evidencia de hipertensión portal significativa son candidatos a resección.
 - b. Lesión única menor a 2cm son candidatos a resección o ablación percutánea
 - c. Lesión multifocal de hasta 3 lesiones ninguna de ellas mayor a 3cm o disfunción hepática se recomienda trasplante hepático
2. Estadio B (intermedio): Pacientes con tumores multinodulares que exceden el criterio previo. Sin evidencia de invasión extrahepática o vascular pero con función hepática preservada; el tratamiento de elección es la quimioembolización con una expectativa de vida de 20 meses.

3. Estadio C (avanzado) función hepática preservada con HCC con invasión vascular o extrahepática o con afección leve del estado general; estos pacientes son candidatos a sorafenib como tratamiento paliativo
4. Estadio D (terminal): alteración severa del estado general o compromiso de la función hepática (Child C) que no son candidatos para trasplante hepático. La sobrevida media es de 3 meses y solo se indica tratamiento sintomático.

Pacientes candidatos a resección, presentan una buena tasa de supervivencia de al menos 50% a los 5 años, pero también se debe tener en cuenta que la recurrencia es frecuente y fluctúa entre los 60-100% ya que el principal factor de riesgo, la cirrosis, está presente y muchas veces progresa.⁽⁴⁾

Las terapias locoregionales son consideradas curativas en estadios tempranos, en los que las otras opciones como resección y trasplante presentan alguna contraindicación. Entre las estrategias de tratamiento local de tipo curativo se opta en la mayoría de los casos por radiofrecuencia y de tipo paliativo la quimioembolización, la elección de cualquiera de estas terapias depende básicamente en el tamaño de la lesión y la función hepática.⁽⁴⁾

La ablación por radiofrecuencia se ha aplicado a la práctica clínica desde el principio de 1990 y desde entonces es el tratamiento de elección locoregional, en muchos casos muestra altas tasas de necrosis completa y requiere menos sesiones que la inyección percutánea de etanol en lesiones pequeñas (<3cm).⁽⁹⁾

En cuanto a las indicaciones para la utilización de la ablación por radiofrecuencia, como se ha descrito previamente, se toma en cuenta el estado funcional del paciente, la función hepática y la lesión basados en el sistema de BCLC; se aplica a los pacientes en estadio muy temprano (estadio 0) y temprano (estadio A), a aquellos pacientes que muestran una clase

funcional 0 y una función hepática Child – Pugh clase A o B y 3 o m enos lesiones de hepatocarcinoma m enores a 3c m. E sta limitación de tamaño básicamente se da por la limitación de la ARF puesto que la zona de ablación es pequeña.⁽⁹⁾

También algunos centros toman en cuenta los criterios de Milan.⁽¹⁰⁾

- Lesión única menor a 5cm
- Múltiples lesiones <3 y cada una de ellas <3cm de diámetro

Existen reportes que muestran que lesiones <2cm presentan un excelente resultado a l argo pl azo y des de el punt o de v ista hi stopatológico es tas lesiones m uestran m ayores áreas de t ejido bien diferenciado, m enores lesiones microsatélite (3%) q ue habi tualmente es tán a 5mm d el t umor y menor invasión microvascular portal.⁽¹⁰⁾

Las c ontraindicaciones par a l a ablación p or r adiofrecuencia s on i ctericia, tendencia a la hemorragia incorregible, invasión tumoral portal y metástasis extrahepáticas.⁽⁸⁾

La aplicación de la ARF es <30-40% de hepatocarcinoma en Estados Unidos y Europa y de 30% en Japón. En cuanto a las complicaciones posterior a la realización de este procedimiento la más grave es la hemorragia siendo está mayor en pac ientes c on al teración en los procesos de coagulabilidad, también se puede tener complicaciones cuando la lesión blanco se encuentra adyacente a estructuras gastrointestinales.⁽⁹⁾

Las complicaciones m ayores r eportadas s on del 4. 1% y l a m ortalidad d e 0.15% ⁽¹¹⁾ y en cuanto a las complicaciones menores alcanzan un 5 – 8.9% ⁽¹²⁾. Se tienen tres tipos de complicaciones, siendo estas:

- Daño térmico colateral ⁽¹³⁾
 - o Lesión del tracto gastrointestinal con o sin perforación
 - o Lesión diafragmática
 - o Derrame pleural
 - o Estenosis de conductos biliares
 - o Bilomas

- o Lesión en la vesícula biliar
- o Infarto hepático causada por lesión vascular o trombosis
- Lesión mecánica directa ⁽¹⁴⁾
 - o Siembra tumoral
 - o Ruptura tumoral
 - o Hemoperitoneo
 - o Hemo/neumotórax
 - o Aneurisma hepático
- Complicaciones misceláneas
 - o Absceso hepático
 - o Reflejo vasovagal
 - o Hemobilia
 - o Fístula broncobiliar o pleurobiliar
 - o Diseminación intrahepática rápida
 - o Sepsis
 - o Falla hepática

El riesgo de la formación de abscesos incrementa cuando se tiene historia de cirugía biliar.⁽⁹⁾

La tasa de recurrencia local a los 2 años es del 2-18% en pacientes tratados con radiofrecuencia y de 22% en aquellos tratados con quimioembolización transarterial, también se ha descrito que se obtienen mejores resultados con ARF en sujetos con tumores pequeños y únicos con tasas de supervivencia de hasta 70%.⁴

Se requiere un margen de ablación de al menos 5 mm para evitar la progresión tumoral local por que habitualmente se tiene lesiones microsatélites adyacentes a la lesión de hepatocarcinoma. La progresión de la lesión local es significativamente mayor cuando muestra una morfología infiltrativa, historia previa de tratamiento, localización subfrénica y cuando se muestra en la vecindad de estructuras vasculares.⁽¹⁵⁾

Para la ablación por radiofrecuencia de la lesión se utiliza una aguja que tiene un electrodo en la punta que emite calor alcanzando temperaturas de 60 – 100°C, cuando la lesión es expuesta a este calor se da casi inmediatamente una coagulación por necrosis como un daño irreversible. El tamaño de la zona de ablación alcanzada por una aplicación es de 3 a 5cm de diámetro.⁽¹⁰⁾

La zona de ablación necesita contener no solo el área de la lesión a tratar sino también un margen ablativo de 0.5 a 1cm de tejido peritumoral para poder realizar un tratamiento completo y a que es posible que la lesión presente una invasión microvascular y nódulos satélites.⁽¹⁰⁾

Hasta el 70% de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma se encuentran en un estadio intermedio o avanzado, para los cuales sólo se encuentra disponible tratamientos no curativos como la quimioembolización transarterial ⁽¹⁶⁾, la misma es la primera línea de tratamiento que concentra en la lesión neoplásica agentes quimioterápicos y a su vez bloquea el flujo arterial al mismo.⁽¹⁷⁾ Debido a que la quimioembolización puede causar daño hepático, es este un tratamiento apropiado sólo para pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio que tienen una función hepática preservada.⁽¹⁸⁾

En algunos casos, en pacientes que no son elegibles para ninguno de estos tratamientos se ha utilizado agentes quimioterapéuticos, pero la respuesta tumoral es baja y no muestra mejoría en la supervivencia. (0-18%).²

Se ha demostrado que el grado histológico no determina de manera significativa el curso clínico ni el pronóstico del paciente siendo los factores principales el estadio tumoral, función hepática y el estado funcional del paciente, de todos los factores el más decisivo es el tamaño.⁽¹⁹⁾

La reevaluación por imagen posterior a la aplicación de un tratamiento debe de ser entre 1 a 3 meses posterior al mismo para poder establecer la necesidad de añadir otra terapéutica, es habitual que se observe la lesión tratada hipodensa y un halo hiperdenso adyacente a la misma, lo que sugiere tejido de granulación o inflamatorio por la terapéutica realizada. Se debe de

sospechar de tejido residual o recurrencia en el sitio tratado cuando se observa lesiones nodulares adyacentes.⁽²⁰⁾

Se ha documentado dos fases de recurrencia del hepatocarcinoma posterior a la resección del mismo, una fase temprana que se da durante los dos primeros años de resección y está determinada principalmente por factores histopatológicos como alto grado tumoral, invasión local y metástasis intrahepáticas y en una fase tardía que está relacionada con la formación de un tumor de novo por la persistencia del ambiente carcinógeno cirrótico. Se podrían tomar los mismos factores determinantes posterior al tratamiento con radioablación, se ha detectado tasas de supervivencia del 100% al año de tratamiento y del 98% a los dos años pero la tasa de recurrencia es alta de más del 70% a los 5 años. A pesar de ello en un estudio de seguimiento de 10 años se ha visto una recurrencia temprana local de aproximadamente 3% y a distancia de 70%.^(21,3)

Se ha determinado que la tasa de recurrencia local es mayor si existen algunos factores como lesiones tumorales grandes, que se encuentren cercanos a estructuras vasculares, próximos al diafragma, pobre diferenciación y márgenes postablación menores a 1cm y que no estén encapsulados.^(21,22)

La quimioembolización utiliza agentes quimioterapéuticos seguido por embolización lo que da lugar a un efecto citotóxico e isquémico. En estudios recientes se ha demostrado que la TACE es más efectiva en tumores de 3 a 5cm que en lesiones de menor tamaño con un nivel de necrosis de 59.6% en lesiones <2cm, 68.4% en lesiones de 2.1 -3cm y de 76.2% para lesiones > a 3cm, pero posterior al tratamiento los tumores tienden a revascularizar como resultado de la neoangiogénesis. La recurrencia es del 22% al año de tratamiento, de 64% a los 3 años y de 79% a los 5 años.⁽²¹⁻²³⁾

VIII. Diseño de investigación

Estudio de corte transversal correlacional-causal de tipo retrospectivo.

IX. Selección de muestra

Población: Pacientes con hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen que tengan biopsia previo al tratamiento con quimioembolización o radioablación durante el periodo de 2010 a 2015.

Tipo de muestra: No probabilística con muestra por conveniencia

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico hepático crónico por imagen o por estudio histopatológico
- Hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen
- Biopsia previo a tratamiento
- Elección de tratamiento: ablación por radiofrecuencia o quimioembolización
- Seguimiento posterior al tratamiento con RM contrastada o TC multifásica
- Seguimiento a los 3 meses, 6 meses, 12 meses, 2 años
- Pacientes fuera de tratamiento con seguimiento a corto plazo

Criterios de exclusión:

- Hepatocarcinoma en hígado sano
- Hepatocarcinoma con comportamiento típico por imagen
- Hepatocarcinoma sin biopsia inicial previo al tratamiento
- Hepatocarcinoma con biopsia pero sin definición del grado histológico

X. Resultados

Durante el periodo de 2010 a 2015 se realizaron 65 biopsias con diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma en el contexto de hígado cirrótico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, los

cuales no mostraban un comportamiento típico por imagen por lo que fue necesario el análisis histopatológico, de estos sólo 46 tenían tipificación del grado histológico.

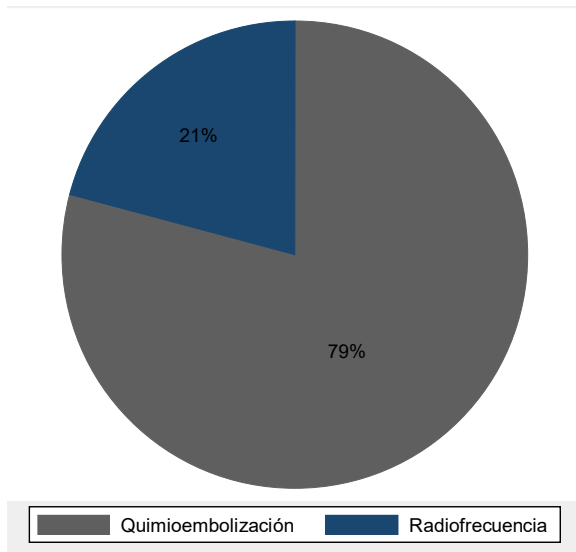


Imagen 5. Pacientes tratados con tratamientos locoregionales

De los 46 pacientes con hepatocarcinoma sólo 24 fueron candidatos a tratamiento locoregional (quimioembolización o ablación por radiofrecuencia) y 22 por sus características tumorales y/o clínicas no recibieron tratamiento.

De los pacientes tratados un 79% (19 pacientes) fueron candidatos a recibir quimioembolización y 21% (5 pacientes) ablación por radiofrecuencia **(Imagen 5)**

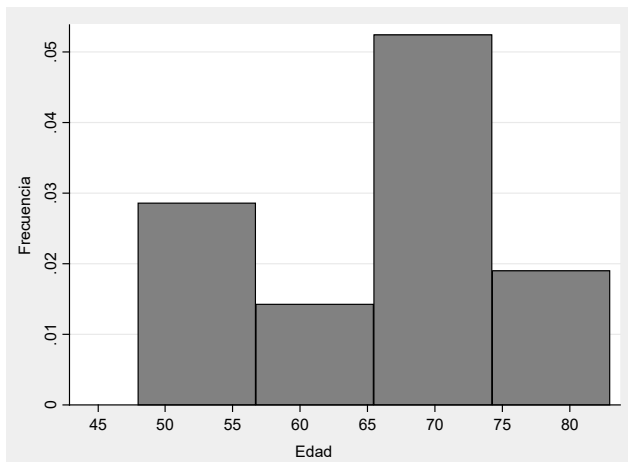


Imagen 6. Media de edad de los pacientes que recibieron tratamiento

La media de edad de los pacientes que recibieron tratamiento fue de 66.4 años, con una desviación estándar de 9.7 años con una edad mínima de 48 años y máxima de 83 años. **(Imagen 6)**

De los pacientes tratados un 54% (13 pacientes) correspondieron a hombres y un 46% (11 pacientes) a mujeres. **(Imagen 7)**

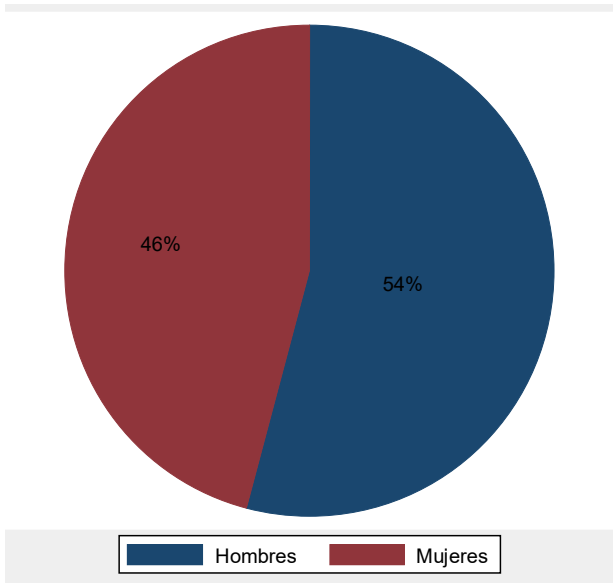


Imagen 7. Proporción de sexo de los pacientes bajo tratamiento

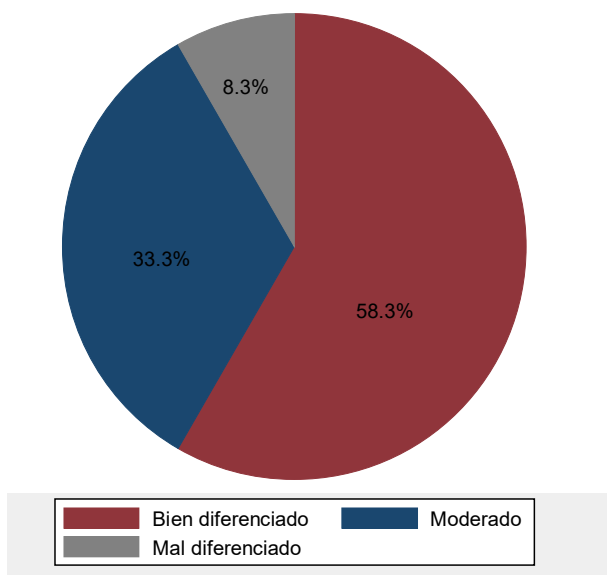


Imagen 8. Distribución del grado histológico de los pacientes que recibieron tratamiento

En cuanto al grado histológico; la mayoría 58.3% (14 pacientes) presentaron una lesión bien diferenciada, seguido de lesiones moderadamente diferenciadas con un 33.3% (8 pacientes) y por último lesiones mal diferenciadas en un 8.3% (2 pacientes). **(Imagen 8)**

La prueba exacta de Fisher mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes que tuvieron recidiva a los 3, 6, 12 y 24 meses y el grado histológico de la lesión. **(Tabla 3)**

De los 22 pacientes sin tratamiento, la media de edad fue de 63.4 años, con una desviación estándar de 16.9 años. 18 pacientes eran hombres (82%) y 4 mujeres (18%).

En cuanto al grado histológico en pacientes fuera de tratamiento locorregional el 14% tuvieron lesiones

bien diferenciadas (3 pacientes), 43% lesiones moderadamente diferenciadas (9 pacientes) y un 43% lesiones mal diferenciadas.

Tabla 3. Prueba exacta de Fisher que muestra porcentaje de recidiva según el grado histológico

	Porcentaje de recidiva según grado histológico			
	Bien diferenciado	Moderado	Mal diferenciado	Valor de P
3 meses	43	25	50	0.83
6 meses	28	12	0	0.76
12 meses	21	37	0	0.79
24 meses	7	12	0	0.99

La prueba exacta de Fisher mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el crecimiento de la lesión en pacientes fuera de tratamiento, la temporalidad en el seguimiento al mes, 3 y 12 meses y el grado histológico de la lesión. **(Tabla 4)**

Tabla 4. Prueba exacta de Fisher que muestra porcentaje de pacientes que tuvieron crecimiento en la lesión según el grado histológico y temporalidad.

	Porcentaje de pacientes que tuvieron crecimiento en la lesión según grado histológico y temporalidad			
	Bien diferenciado	Moderado	Mal diferenciado	Valor de P
1 mes	0	66	44	0.25
3 meses	0	33	11	0.46
12 meses	0	11	11	0.99

De los 22 pacientes fuera de tratamiento un 54.5% presentaron metástasis al momento del diagnóstico del hepatocarcinoma siendo los más frecuentes los trombos tumorales y las metástasis pulmonares.

XI. Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que no existe una relación significativa entre la tasa de recidiva del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen con el grado histológico y la elección de determinado tratamiento locoregional como la quimioembolización o la ablación por radiofrecuencia.

El estudio también demostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grado histológico y la tasa de progresión de la lesión neoplásica.

Las biopsias en el diagnóstico del hepatocarcinoma están limitadas para aquellas lesiones que no muestran comportamiento típico por imagen y en el presente estudio se ha demostrado que el grado histológico no influye en la tasa de recidiva del hepatocarcinoma ni en la elección de determinado tratamiento locoregional, por lo que como se tiene bien establecido según las guías únicamente se deberá tomar en cuenta la función hepática, el estado funcional del paciente y sus características por imagen ya que el grado histológico de la lesión no cambia la tasa de progresión ni la recidiva de la lesión neoplásica en el sitio tratado.

Como se describió en el marco teórico la tasa de recurrencia y recidiva del hepatocarcinoma es alta puesto que el principal factor de riesgo, la cirrosis, persiste lo que condiciona una mayor predisposición para el desarrollo de estas lesiones.

A pesar de que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición es un centro de referencia para la atención de pacientes con infección por virus de hepatitis B y C, siendo estas una de las principales causas de cirrosis y por ende en el desarrollo de hepatocarcinoma, se ha

demostrado que en un periodo de cinco años se tiene un grupo limitado de pacientes con hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen en el contexto de un hígado cirrótico.

XII. Conclusiones

El grado histológico del hepatocarcinoma con comportamiento atípico por imagen no influye en la tasa de recidiva de la lesión tratada en pacientes sometidos a quimioembolización o radioablación.

La tasa de progresión del hepatocarcinoma con comportamiento atípico no varía según el grado histológico.

Actualmente en ninguna guía de tratamiento disponible para el hepatocarcinoma se contempla el grado histológico para la elección de determinado tratamiento y se ha demostrado que el mismo no influye de manera significativa ni en su tasa de recidiva ni en su progresión tumoral.

XIII. Bibliografía

1. R. Vilana, A. Forner, A. García et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, staging, and treatment strategy. *Radiología*. 2010; 52 (5): 385-398
2. S. McEvoy et al. Hepatocellular carcinoma: Illustrated guide to systematic Radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the study of liver diseases. *RadioGraphics* 2013; 33:1653-1668.
3. Hollins et al. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *RadioGraphics* 2005; 25:S3-S-23
4. Gonzalez Huezo, Sánchez Ávila et al. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79 (4):250-262.
5. V. Cartier and C. Aubé. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Diagnostic and Interventional imaging* (2014) 95, 709-719
6. A. Luciani, O Alice et al. Imaging nodules within cirrhotic liver: How do I do it? *J Radiol* 2007; (88) (7-8Pt2): 1073-1090
7. T. Sersté, V. Barrau et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: Role of biopsy. *Hepatology* 2012; 55 (3): 800-806
8. R. Iannaccone, F. Piacentini et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MRI imaging findings with clinical-pathologic comparison. *Radiology* 2007; 243 (2): 422-430
9. K. Yamakado, H. Takaki, A. Nakatsuka et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Interv* 2014; 3: 35-39
10. Young-sun Kim, Hyo Keun Lim et al. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28 (2014) 897-908.
11. Berlot LC, Sato M et al. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21:2584-2596

12. Kim YS, Rhim H et al. Imaging after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Semin Ultrasound, CT, MR* 2009; 30: 49-66
13. Rhim H, Yoon KH et al. Major complications after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003; 23:123-134
14. Angonese C, Baldan A et al. Complications of radiofrequency thermal ablation in hepatocellular carcinoma: what about “explosive” spread? *Gut* 2006; 55: 435-436
15. Lencioni R, Cioni D, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005; 234: 961-967
16. Llovet JM, Burroughs A et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917
17. R. Lencioni. Management of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy. *Critical Reviews in oncology/hematology* 83 (2012) 216 – 224
18. J. Bruix, M. Sherman et al. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236
19. J. N. Vauthey and A. Brouquet (eds.), *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, Recent Results in Cancer Research. Cap. Histopathology of hepatocellular carcinoma*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
20. T. Henneidge and S. Kundapur. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging* 2012; 12(3): 530-547.
21. A. Colecchia et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20 (20): 5935-5950
22. P. Koh, A. Chan, T. Cheung et al. Efficacy of radiofrequency ablation compared with transarterial chemoembolization for the treatment of

recurrent hepatocellular carcinoma: a comparative survival analysis. HPB 2016, 18 72-78.

23. E. Ho, M. Cozen et al. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. HPB 2014, 16, 758-767.