



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIÉRREZ"**

SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA



**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL SERVICIO
DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA

DR. LUIS OVIDIO HERRERA GAMBOA

CORREO ELECTRÓNICO: ovidioherrera4@gmail.com

TUTOR

M. EN C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA

CORREO ELECTRÓNICO higared@icloud.com

ASESORA CLÍNICA Y METODOLÓGICA

CD. MX. FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIAS

A MIS PADRES POR TODO EL APOYO, COMPRENSIÓN Y AYUDA

A MIS MAESTROS POR LA ENSEÑANZA, PACIENCIA Y AMISTAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRI 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 24 de febrero de 2022

M.C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Experiencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-015

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

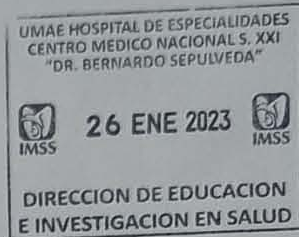
Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

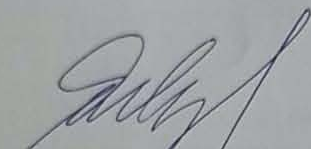
Imprimé


IMSS
REGIMEN DE SOLIDARIDAD SOCIAL

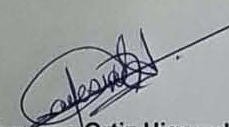
EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL
SERVICIO DE GASTROCIROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

AUTORIZACIÓN DE TESIS




Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la división de educación en salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI


Dra. Karina Sánchez Reyes
Profesor titular del curso de especialización en Cirugía General
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI


Dra. Vanessa Ortiz Higareda
Asesor Clínico y Metodológico
Médico Adscrito al Servicio de Gastrocirugía
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

REGISTRO R-2022-3601-015

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	HERRERA GAMBOA LUIS OVIDIO 449 183 3282 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO MEDICINA CIRUGÍA GENERAL 519233182 ovidioherrera4@gmail.com
2. DATOS DEL TUTOR	
TUTOR	M. EN C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA CORREO ELECTRÓNICO higared@icloud.com ASESORA CLÍNICA Y METODOLÓGICA
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI 2022 R-2022-3601-15

ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIONES.	32
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	39

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

RESUMEN

Introducción

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente del hígado. Su manejo es multidisciplinario, de acuerdo con la etapa clínica en la que se encuentre, las características tumorales, de la presencia de actividad extrahepática, invasión macrovascular, grado de insuficiencia hepática y estado funcional global de los pacientes, pudiendo optarse por terapias resectivas, ablativas y sistémicas. El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia nacional para el manejo de estos pacientes, sin embargo, no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos.

Planteamiento del problema

El servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social es un centro nacional de referencia para pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en diferentes etapas clínicas y se cuenta con múltiples modalidades de tratamiento, y no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos.

Justificación

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia altamente prevalente en la población mundial y del país, su tratamiento implica intervenciones múltiples y variadas de acuerdo a la etapa clínica y características particulares de los pacientes y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es centro de referencia nacional para el manejo de estos pacientes, sin embargo, no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos.

Objetivos: Determinar la prevalencia de carcinoma hepatocelular, conocer las características clínicas de los pacientes, el estadio clínico y las modalidades terapéuticas a las que fueron sometidos, así como los resultados oncológicos obtenidos, la presencia de complicaciones y la sobrevida.

Resultados.

Se revisaron 23 expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, de los cuales, se encontraron 12 pacientes del sexo femenino (52%) y 11 del sexo masculino (45%), (Figura 1) con un rango de edad de los 29 a los 73 años, con promedio de 66 años, y DE \pm 9.8 años. Al momento del diagnóstico, el 17.8% de los pacientes fueron clasificados como Barcelona A, 47.8% Barcelona B, 34.7% Barcelona C y ningún paciente fue clasificado como Barcelona D. 11 pacientes (47.83%) recibieron quimioembolización transarterial (TACE) y 7 pacientes terapia sistémica con inhibidor de tirosin kinasa, sorafenib, (21.7%), y 5 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (21.74%). Del total de pacientes sometidos a manejo quirúrgico, el 80% presentó progresión de la enfermedad en los siguientes 18 meses, mientras que el 20% se mantuvo en la misma etapa clínica. En el grupo de pacientes tratados mediante quimioembolización, 9 presentaron progresión de la enfermedad de acuerdo a criterios de RECIST, mientras que 1 presentó reducción tumoral y el restante se mantuvo estable en seguimiento a 12 meses. De los pacientes sometidos a terapia sistémica con inhibidor de tirosin kinasa, presentaron progresión tumoral de acuerdo a criterios de RECIST en 57% de los casos, con reducción tumoral en 14.3% y sin evidencia de progresión en 28.6% durante el seguimiento a 12 meses.

Conclusiones.

El tratamiento del carcinoma hepatocelular es complejo y conlleva múltiples intervenciones, con indicación de acuerdo a la etapa clínica del diagnóstico. Los resultados oncológicos obtenidos en esta serie son similares a lo reportado en literatura internacional, sin poder estimar la mortalidad en nuestros pacientes por la pérdida de expedientes.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL SERVICIO DE GASTROCIROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Antecedentes

Los tumores malignos del hígado se pueden clasificar con base en su origen, pudiendo ser primarios del hígado; originados en el hepatocito, conocidos como carcinomas hepatocelulares, y aquellos que derivan de conductos biliares, que son denominados colangiocarcinomas⁽¹⁾. El carcinoma hepatocelular es el tumor primario del hígado más frecuente y los mecanismos carcinogénicos relacionados con él son múltiples y complejos e incluyen predisposición genética, interacciones recíprocas entre factores virales y no virales, el microambiente celular y la respuesta a la lesión crónica⁽²⁾.

La línea celular que da origen al carcinoma hepatocelular es aún debatida, habiendo información que apoya la teoría de que proviene de hepatocitos maduros modificados, y otra que propone a las células madre hepáticas como el origen de estos tumores⁽³⁾⁽⁴⁾.

La biología molecular detrás del cáncer hepatocelular es compleja, sin embargo, se han identificado mutaciones presentes en hasta el 80% de los casos, e incluyen activación de la telomerasa mediante mutaciones en el promotor TERT, amplificaciones génicas, traslocaciones cromosómicas e inserciones virales. La activación de algunas vías de señalización celular, tales como la de la Wnt-beta-catenina, relacionada con mutaciones en genes tales como AXIN 1, CTNNB1 o la inactivación de APC. Algunas otras alteraciones en la regulación del ciclo celular en relación con la mutación de genes TP53, RB1, CCNA2, CCNE1, PTEN, ARID1A, ARID2D, RPS6KA3 o NFE2L2 también están presentes en una importante proporción de casos de carcinoma hepatocelular. La activación de la vía de las tirosin kinasas es otra ruta de señalización importante durante la oncogénesis de estos tumores, y se relaciona con la presencia de amplificaciones focales recurrentes cromosómicas de genes como CCND1, FGF 19, VEGFA, MYC y MET. Sin embargo, el carcinoma hepatocelular se encuentra entre los tumores sólidos con la menor cantidad mutaciones somáticas susceptibles de tratamiento con terapia molecular⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

El carcinoma hepatocelular puede clasificarse con base en características moleculares, dividiéndolo en clases proliferativa y no proliferativa; los proliferativos se asocian a mutaciones genéticas de peor pronóstico, tales como la de TP53 y a inestabilidad cromosómica, clínicamente se relacionan con infección por hepatitis B, peor diferenciación celular y niveles elevados de alfa feto proteína. Por el contrario, los no proliferativos, tienen una expresión génica más similar a los hepatocitos normales, expresan mutaciones de CTNN B1; clínicamente se relacionan con infección por hepatitis C y consumo de alcohol; tienden a ser de menor grado histológico, con menor invasión vascular y con mejores resultados clínicos⁽⁶⁾.

Histológicamente, existen 6 variantes del hepatocarcinoma, e incluyen el fibrolamelar, sarcomatoso, escirroso, de células claras, esteatohepático, y con estroma linfoide⁽⁷⁾. La variante fibrolamelar es un subtipo poco frecuente, representa menos del 1% de todos los tumores y se ve más frecuentemente en pacientes sin cirrosis. Presenta septos fibrosos con una zona de cicatriz central; se pueden encontrar inclusiones citoplasmáticas que son positivas a las tinciones con ácido peryódico y expresan frecuentemente CK 7 y CK 19⁽⁷⁾. La variante sarcomatosa se caracteriza por células fusiformes dentro o no de núcleos de otras variantes de carcinoma hepatocelular; en áreas sin éstas, pueden ser difícil de distinguir de leiomiomas o fibrosarcomas⁽⁷⁾. La variante escirrosa muestra cambios fibróticos de manera difusa, generalmente a lo largo de los espacios sinusoidales, con atrofia de las trabéculas; expresan en inmunohistoquímica He-Par-1 y CK7⁽⁷⁾. La variante de células claras se caracteriza por células con citoplasma claro que contienen glucógeno y vesículas grasas; se reporta cierto grado de predominancia en el sexo masculino⁽⁷⁾. La variante esteatohepática presenta una apariencia esteatósica en más del 5% del tumor, cuerpos de Mallory, fibrosis, inflamación y degeneración en globos, cuenta también con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos y se presenta más frecuentemente en pacientes con esteatohepatitis⁽⁷⁾⁽⁸⁾. La variante con estroma linfoide es la menos frecuente de todas y se limita a reportes de casos; consiste en un infiltrado inflamatorio masivo, con predominio de linfocitos, pero también pueden encontrarse macrófagos, células gigantes, células plasmáticas y neutrófilos. Los linfocitos en estos tumores tienden a ser positivos en la inmunohistoquímica para CD3, CD20 y CD4⁽⁷⁾⁽⁹⁾.

El carcinoma hepatocelular representa el 5to cáncer más frecuente a nivel mundial, con diagnóstico de aproximadamente 750,000 casos nuevos por año y es la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel global⁽¹⁾. En occidente, el riesgo de presentarlo es de casos por cada 100,000 personas por año, mientras que en Asia, es de hasta 117 casos por cada 100,000 personas por año⁽¹⁾. En 2020, representó el sexto cáncer más frecuente a nivel mundial y permaneció como la tercer causa de muerte por cáncer. Las tasas de incidencia y mortalidad son 2 a 3 veces más altas en hombres en la mayor parte de las regiones y representa la quinta causa de cáncer más frecuente y la segunda en mortalidad por cáncer en hombres. La tasa de incidencia entre hombres es 2.4 veces más alta en zonas en transición económica y representa la causa principal de cáncer en 11 países en Asia occidental y África del norte; representa la causa principal de muerte por cáncer en Mongolia, Tailandia, Camboya, Egipto y Guatemala en hombres y mujeres⁽¹⁰⁾. Los factores de riesgo más asociados con el desarrollo de cáncer hepatocelular son infección crónica por hepatitis B o hepatitis C, consumo de alimentos contaminados con aflatoxina, consumo elevado de alcohol, índice de masa corporal de más de 20, diabetes tipo 2 y tabaquismo⁽¹⁰⁾.

En México, la incidencia de cáncer hepatocelular se duplicó en el periodo de 1965 a 1990, presentando también un aumento en su mortalidad del 14% en el periodo de 2000 a 2006; la mortalidad en el sexo femenino ha presentado un aumento del 15% y en el sexo masculino aumentó en un 12.5% en el mismo periodo de tiempo. El Sistema Nacional de Información en Salud reportó un aumento de la tasa de mortalidad por este cáncer del 1.3% en 2008, comparado con el 0.4% en la década de los ochenta⁽¹¹⁾. La mayor parte de incidencia de este cáncer en México se encuentra en el grupo de edad de mayores de 55 años y representa una tasa de mortalidad igual en hombres que en mujeres⁽¹¹⁾. El principal factor de riesgo relacionado con carcinoma hepatocelular en México es la infección crónica por hepatitis C⁽¹¹⁾.

El diagnóstico del cáncer hepatocelular puede implementarse mediante la detección oportuna en grupos de alto riesgo, es decir, aquellos con infección crónica por hepatitis B o C y o cirrosis documentada; sin embargo, en hasta 50% de los casos, la sospecha diagnóstica se implementa por lesiones hepáticas encontradas en estudios de imagen realizados por otra indicación⁽¹²⁾. El tamizaje de hepatocarcinoma en población en riesgo, se realiza mediante la ultrasonografía abdominal cada

6 meses, combinada o no con medición de alfa feto proteína sérica, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambas estrategias⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾. Los pacientes con hallazgos anormales en estudios de cribado, es decir, nódulos de más de 1 cm o sospechosos por clasificación de LIRADS, con o sin niveles de alfafeto proteína > 20 ng/ml, deben ser sometidos a estudios de imagen seccionales^(15,16). La tomografía computada con contraste con fase cuádruple o la resonancia magnética con contraste son los estudios de imagen de elección, con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación para el estudio de nódulos hepáticos > 1cm⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾. En ambos estudios, las lesiones por carcinoma hepatocelular presentan un efecto de realce arterial con lavado tardío, con una sensibilidad del 89% especificidad del 96%, y se considera suficiente para el diagnóstico, sin requerir confirmación histopatológica⁽¹⁷⁾. La evidencia clínica más reciente, recomienda realizar estudio por biopsia e histopatología en casos de nódulos indeterminados por imagen, definidos como aquellos que se encuentran entre los 1 y 2 cms de diámetro sin características imagenológicas de carcinoma hepatocelular; concluyendo la individualización de acuerdo a riesgos asociados al procedimiento y a la posibilidad de resultado de malignidad con sobrevida y opciones terapéuticas disponibles; comparando la opción de la biopsia con seguimiento por métodos de imagen seriados⁽¹⁷⁾. La sensibilidad de una biopsia para detectar hepatocarcinoma en lesiones menores de 2 cms, es del 70%; por lo tanto, se recomienda que aquellos sujetos con biopsias negativas sean sometidos a seguimiento seriado con imagen seccional contrastada; si presenta aumento de tamaño de la lesión, pero permanece con características poco claras de malignidad, debe repetirse la biopsia⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾.

La etapificación del carcinoma hepatocelular debe realizarse de manera correcta, ya que de ésta dependerá el manejo que se ofrecerá, recordando que gran parte de los pacientes cursan también con enfermedad hepática y o cirrosis; por lo que deberá realizarse con base en la carga tumoral, el grado de función hepática y el estado funcional del paciente⁽¹⁷⁾. La escala de etapificación más empleada a nivel mundial es la del Barcelona Clinic Liver Cancer (Figura 1), la cual evalúa la carga tumoral mediante el número y tamaño de nódulos, presencia o ausencia de invasión vascular o extensión extrahepática valorados por estudios de imagen (tomografía computada con contraste en 4 fases o resonancia magnética con contraste); evalúa también el grado de función hepática usando

la escala de Child Pugh (Figura 2) y evalúa el estado funcional del paciente con la escala de ECOG⁽¹²⁾. La escala de Child Pugh estima la función hepática al considerar la presencia y el grado de ascitis, el nivel sérico de bilirrubina, de albúmina, del tiempo de protrombina sobre control o INR y la ausencia o presencia y grado de encefalopatía, asignando valores numéricos a cada variable y clasificándolas en clases A B o C de menor a mayor severidad⁽¹²⁾. La escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Figura 3) es una escala de 5 puntos en la cual se asignan valores numéricos más altos a mayor grado de discapacidad⁽¹²⁾. Otras escalas utilizadas son el sistema de etapificación de cáncer hepático de Hong Kong y la del programa de Cáncer Hepático Italiano, con menor aceptación y menor frecuencia de uso⁽¹²⁾.

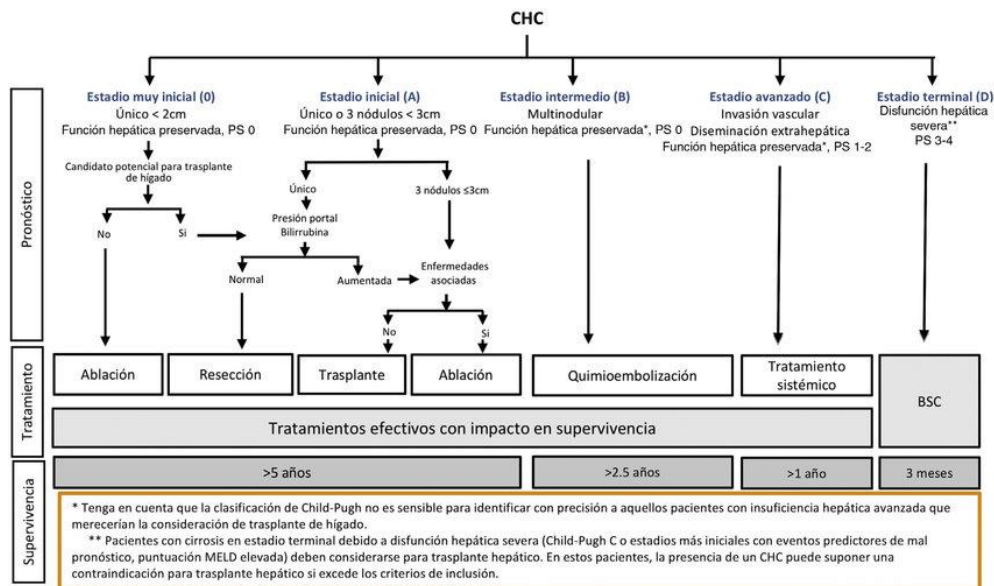


Figura 1. Sistema de Clasificación de la Barcelona Clinic Liver Cancer. Tomada de: Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Medicina Clínica Elsevier 2020;54(87), 256-287

Parámetro	Puntos Asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	</=2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina (segundos sobre el control) o INR	1-3 o < 1.8	4-6 o 1.8-2.3	Mayor a 6 o > 2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Clase funcional	A	5-6 puntos	
	B	7-9 puntos	
	C	10-15 puntos	

Figura 2. Sistema de clasificación de insuficiencia hepática Child Pugh.

Grado	ECOG
0	Asintomático, totalmente activo
1	Restricción para la actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama sillón, más del 50% del tiempo despierto
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto
5	Muerto

Figura 3. Escala del Eastern Cooperative Oncology Group para valoración funcional.

El tratamiento del cáncer hepatocelular implica múltiples intervenciones, cuyas indicaciones dependerán de la carga tumoral, presencia o no de actividad tumoral extrahepática, involucro vascular; pero también dependen del grado de insuficiencia hepática y estado funcional del sujeto, e incluyen terapias locales resectivas, terapias ablativas y tratamiento sistémico ^{(18)(25) (26)}.

Las únicas opciones terapéuticas con intención curativa incluyen aquellas de resección y ablación local ⁽¹⁸⁾. Se recomiendan para pacientes con etapas iniciales (0 y A de la BCLC), para aquellos con función hepática preservada y sin hipertensión portal clínicamente significativa ^{(18)(25) (26)}. La resección hepática representa la opción terapéutica con mejores resultados, con supervivencia al año de 95%, a los tres años del 80% y a los 5 años del 60% en centros experimentados. La resección podrá intentarse por vía laparoscópica siempre que se cuente con el recurso y la experiencia ^{(18)(25) (26)}.

La presencia de complicaciones graves derivadas del procedimiento quirúrgico en pacientes seleccionados adecuadamente, varía del 3-30%, con necesidad de transfusión en < 10% de los casos ⁽²⁶⁾.

La ablación local, térmica o con radiofrecuencia, es otra opción de tratamiento para pacientes con las características mencionadas, sobre todo en contexto de nódulos centrales con tamaños de 3 a 5 cm. Se presentan tasas de recurrencia similares a la resección quirúrgica para nódulos únicos < 2 cm ^{(18)(25) (26)}.

La hipertensión portal clínicamente significativa aumenta el riesgo de complicaciones en el postoperatorio y se relaciona con un pronóstico más pobre, disminuyendo la supervivencia a 5 años hasta por debajo del 50%, haciendo a pacientes con estas características candidatos a trasplante hepático en ausencia de contraindicaciones para el mismo. La recurrencia intrahepática tras terapias ablativas locales también es indicación para trasplante hepático, con tasas de supervivencia a los 5 años que varían del 60-80% y del 50-60%, según la presencia o no de cirrosis. La selección de pacientes candidatos a trasplante se realiza con base en los criterios de Milán ^{(18)(19)(25) (26)}.

La terapia locorregional, cuyo estándar es la quimioembolización transarterial, se indica para pacientes sin opción curativa, con enfermedad confinada al hígado y sin invasión macrovascular (BCLC B). La quimioembolización transarterial consiste en la administración selectiva en la arteria hepática y supraselectiva de las arterias tumorales de agentes citotóxicos (doxorubicina, cisplatino o mitomicina) con o sin el uso de un medio de contraste oleoso, seguido de embolización por partículas. Confiere el beneficio de la administración intratumoral del agente citotóxico en un tumor que sería resistente a la quimioterapia sistémica, disminuyendo los efectos secundarios sistémicos de la misma. La supervivencia reportada en la literatura al año es del 82%, a los 3 años del 47% y a los

5 años del 26%, con una tasa de mortalidad del 0.5%. Se recomienda como terapia puente para el trasplante hepático y para terapias locales en pacientes BCLC B. Se contraindica en casos de cirrosis descompensada o con empeoramiento de la clase funcional, enfermedad multicéntrica en ambos lóbulos, trombosis portal, fístula arteriovenosa intratable, anastomosis bilientérica, stent biliar y depuración de creatinina < 30 mL/min. La complicación más frecuente del procedimiento es el síndrome post embolización (náusea, dolor abdominal y fiebre). Los abscesos hepáticos, colecistitis isquémica y el sangrado de tubo digestivo alto por lesión a la mucosa gástrica son efectos adversos poco frecuentes^{(20)(25) (26)}.

La terapia sistémica está indicada para tumores con actividad extrahepática o invasión vascular macroscópica pero con función hepática preservada (BCLC C) y su base son los inhibidores de tirosin kinasa. El primer ensayo clínico aleatorizado en demostrar la eficacia del inhibidor de tirosin kinasa sorafenib fue el estudio SHARP, en el cual se demostró aumento de la sobrevida de 10.7 meses contra 7.9 meses, comparado con placebo. También se demostró una mejor respuesta en pacientes con infección por hepatitis C asociada (14 meses vs 7.4 meses comparado con placebo)⁽²⁰⁾⁽²²⁾⁽²⁵⁾. El ensayo clínico REFLECT comparó a los inhibidores de tirosin kinasa lenvatinib y sorafenib, demostrando no inferioridad del primero contra el segundo, además de mejor respuesta clínica de acuerdo a criterios de RECIST de lenvatinib contra sorafenib, efecto probablemente atribuible a la actividad antifibroblástica del primero ⁽¹⁸⁾⁽²⁷⁾.

El inhibidor de tirosin kinasa regorafenib ha demostrado eficacia contra placebo en pacientes con progresión tumoral que toleraron de manera adecuada sorafenib en el estudio RESORCE, el cual demostró sobrevida de 10.6 meses contra 7.8 meses del placebo⁽²³⁾⁽²⁵⁾.

El anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial ramucirumab demostró mejorar la sobrevida comparado contra placebo en pacientes con alfafeto proteína > 400 ng/ml y se considera terapia sistémica de segunda línea en pacientes con estas características⁽²⁴⁾. Los principales efectos adversos de los inhibidores de tirosin kinasa incluyen fatiga, diarrea, reacción dérmica tipo enfermedad mano pie e hipertensión arterial⁽²²⁾.

Planteamiento del problema

El servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social es un centro nacional de referencia para pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en diferentes etapas clínicas y se cuenta con múltiples modalidades de tratamiento, y no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos.

Justificación

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia altamente prevalente en la población mundial y del país, siendo causa de 7175 defunciones durante 2020 en México, representando el 8vo cáncer más diagnosticado en el país durante 2020. Su tratamiento implica intervenciones múltiples y variadas de acuerdo a la etapa clínica y características particulares de los pacientes y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es centro de referencia nacional para el manejo de estos pacientes, y no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos.

Hipótesis

El servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social es un centro nacional de referencia para pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en diferentes etapas clínicas y se cuenta con múltiples modalidades de tratamiento, y no se cuenta con un registro de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos. Obteniéndose resultados similares en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI comparados con la literatura global.

Objetivos

a. Objetivo General

Determinar la prevalencia de carcinoma hepatocelular, las modalidades terapéuticas a las que fueron sometidos, de las características de los pacientes ni de los resultados oncológicos, complicaciones y sobrevida de los mismos en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021.

b. Objetivos Específicos

- Conocer las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes que se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular y fueron tratados en el servicio de Gastrocirugía
- Caracterizar la etapa clínica según la Barcelona Clinic Liver Cancer staging y clasificación de Child Pugh de de los pacientes que se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular y fueron tratados en el servicio de Gastrocirugía
- Reportar las modalidades de tratamiento a las que fueron sometidos los pacientes que se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular y fueron tratados en el servicio de Gastrocirugía de acuerdo a las clasificaciones anteriormente mencionadas
- Reportar los resultados oncológicos obtenidos de acuerdo a la modalidad de tratamiento en los pacientes que se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular y fueron tratados en el servicio de Gastrocirugía
- Reportar complicaciones asociadas a las diferentes modalidades de tratamiento en los pacientes que se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular y fueron tratados en el servicio de Gastrocirugía

Material y Métodos

a. Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo

b. Población de estudio

Población susceptible a participar

Pacientes ingresados al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2021.

c. Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

Pacientes ingresados al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2021, tratados en la unidad

Criterios de Exclusión

Pacientes ingresados al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2021 que hayan recibido tratamiento fuera de la unidad o que hayan sido derivados a otra unidad

Criterios de eliminación

Pérdida de datos clínicos en el expediente

Pérdida del expediente clínico

d. Variables

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Tipo de Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona	Años de edad cumplidos del paciente	Independiente	Años	Cuantitativa discreta
Género	Sexo biológico	Género del sujeto	Independiente	Hombre/Mujer	Cualitativa dicotómica
Comorbilidades	Enfermedades presentes	Presencia o ausencia de Diabetes	Independiente	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Cardiopatía	Cualitativa normal

	en el individuo	Mellitus Hipertensión arterial Cardiopatía Enfermedad pulmonar Enfermedad renal		Enfermedad pulmonar	
Etapa clínica BCLC	Estadificación del tumor de acuerdo al grupo de trabajo de la clínica de cáncer de hígado del Barcelona Clinic	Etapas 0, A, B, C, D de acuerdo a características tumorales y función hepática	Independiente	BCLC 0 BCLC A BCLC B BCLC C BCLC D	Cualitativa nominal
Cirrosis	Lesión hepática crónica ocasionada por una variedad de causas que lleva a la formación	Demostrada por cualquier medio: elastografía, biopsia o estigmas de hipertensión portal	Independiente	Sí/No	Cualitativa dicotómica

	de cicatrices y la insuficiencia hepática.				
Etapa clínica Child Pugh	Escala de severidad de enfermedad hepática	Etapas ABC, de acuerdo a albúmina sérica, bilirrubinas, INR, ascitis y encefalopatía	Independiente	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C	Cualitativa nominal
Presencia de hepatitis viral	Infección del hígado causada por virus de la hepatitis	Demostrada por serología positiva para virus de la hepatitis B o C	Independiente	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Manejo	Tipo de tratamiento recibido	Intervenciones médicas, quirúrgicas o intervenciones recibidas por el paciente	Dependiente	Resección anatómica Resección no anatómica Quimioembolización transarterial Terapia sistémica con inhibidor de kinasa	Cualitativa nominal
Resultado oncológico	Efecto del tratamiento	Sobrevivencia, tiempo libre	Independiente	Sobrevivencia	Cualitativa nominal

	empleado en la sobrecarga, tiempo libre de enfermedad y reducción tumoral	de enfermedad y reducción tumoral		Tiempo libre de enfermedad Reducción tumoral	
Mortalidad	Fallecimiento de la persona	Defunción asociada a la enfermedad o derivada de los procedimientos	Independiente	Sí/No	Cualitativa dicotómica
Complicaciones	Resultado desfavorable de un tratamiento	Presencia o ausencia de eventualidades secundarias al manejo establecido	Dependiente	Quirúrgicas: Infección de herida/Sangrado/Infección intraabdominal Quimioembolización: coleicistitis/embolismo/Absceso hepático/Pancreatitis Aguda/Lesión gástrica Inhibidor de quinasa: Reacción alérgica, síndrome mano pie, diarrea, fatiga	Cualitativa nominal

e. Plan de recolección de datos

Una vez autorizado el protocolo por parte de los Comités de Ética e Investigación, en primer tiempo, se buscaron pacientes con el diagnóstico de inclusión del estudio en los censos del servicio de Gastrocirugía en el periodo de tiempo mencionado. Posteriormente, se recabaron los datos del expediente clínico y del expediente electrónico de cada paciente y se registraron en la hoja de recolección de datos que se detalla en el anexo 1.

f. Análisis Estadístico

Se sometieron los resultados obtenidos a análisis descriptivo para las variables cuantitativas y se evaluará su distribución usando curtosis y asimetría. La centralidad y dispersión de las mismas, fueron evaluadas mediante media y desviación estándar.

Las variables cualitativas se clasificaron en intervalos describiéndolas mediante frecuencia y porcentaje.

Ya que en el presente estudio se presentaron los datos epidemiológicos de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, no se requirió de cálculo de la muestra.

Aspectos éticos

El protocolo de estudio “Experiencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI” cumplió con la legislación nacional en materia de investigación en salud, así como los protocolos de la declaración de Helsinki.

Riesgo de la investigación

El presente protocolo no representó riesgo experimental para los sujetos sometidos, ya que se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

Contribuciones y beneficios del estudio para participantes y la sociedad en su conjunto

Ya que el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es centro de referencia nacional para el manejo de estos pacientes, y no existía un registro reciente de sus resultados oncológicos, complicaciones y las características de los pacientes sometidos a las mismas, el

presente estudio plasmó la experiencia de este centro de referencia y lo comparó con lo obtenido en literatura internacional, obteniendo un registro ordenado y reciente, con fines de referencia epidemiológica; sin haber beneficiado de manera directa a los sujetos de este estudio.

Confidencialidad

Los nombres, números de seguridad social y demás datos personales de los pacientes seleccionados para el estudio, fueron eliminados de la base de datos, asegurando así la total confidencialidad en el manejo de los mismos.

Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado

Para realizar el presente estudio no se requirió del consentimiento informado de los pacientes incluidos, ya que se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo, sin realizar ningún abordaje experimental y se autorizó por parte del comité de ética del hospital la excepción del consentimiento informado

Forma de selección de pacientes

Fueron incluidos a los pacientes ingresados al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el periodo de enero del 2016 a diciembre de 2020, tratados en la unidad.

Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

a. Recursos Humanos

Investigadora Principal: Dra. Vanessa Ortiz Higareda

Investigador asociado: Dr. Luis Ovidio Herrera Gamboa

b. Financiamiento

No fue solicitado

c. Factibilidad

Los datos de los pacientes se tomaron del expediente clínico y electrónico. La totalidad de los recursos humanos y físicos requeridos para la realización del estudio estuvieron disponibles de acuerdo a lo establecido en el cronograma anexo.

Resultados

Se identificaron 47 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, sin embargo, solo se encontraron 23 expedientes (48%) en el archivo del Hospital de Especialidades disponibles para revisión. La muestra se conformó con 23 pacientes, de los cuales se encontraron 12 pacientes del sexo femenino (52%) y 11 del sexo masculino (45%), (Figura 1) con un rango de edad de los 29 a los 73 años, con promedio de 66 años, y $DE \pm 9.8$ años.

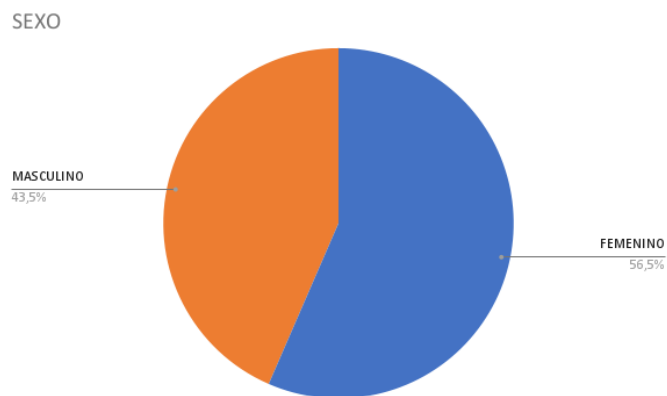


Figura 1. Distribución por sexo

En cuanto a comorbilidades, 8 pacientes tuvieron antecedente de hipertensión arterial (34%); 10 pacientes contaban con diagnóstico de diabetes, (43%); 10 pacientes (43%) de ellos, tenían hepatitis B y 39% (9 pacientes) padecían cirrosis (Tabla 1).

COMORBILIDADES		
HEPATITIS VIRAL	10	43%
HIPERTENSION	10	43%
DIABETES MELLITUS	8	34%
CIRROSIS POR HEPATITIS VIRAL	5	22%
CIRROSIS POR HEPATITIS ALCOHÓLICA	4	17%

Tabla 1. Presencia de comorbilidades

El diagnóstico se estableció en todos los casos mediante estudio de imagen (TAC trifásica de abdomen), y solo en 5 casos (22%), se obtuvo confirmación histopatológica mediante biopsia antes de iniciar tratamiento.

Al momento del diagnóstico, el 17.8% de los pacientes fueron clasificados como Barcelona A, 47.8% Barcelona B, 34.7% Barcelona C y ningún paciente fue clasificado como Barcelona D (Tabla 2.).

ETAPA CLÍNICA BARCELONA		
A	4	17.3%
B	11	47.8%
C	8	34.7%
D	0	0%
Total	23	

Tabla 2. Etapa clínica de acuerdo a estadiaje de Barcelona Liver Clinic.

En cuanto a la clase funcional de Child Pugh, el 65.2% se encontraban en clase A, el 21.7% en clase B y el 13% en clase C (Tabla 3. Y Figura 5.)

ETAPA CLÍNICA CHILD PUGH		
A	15	65,2%
B	5	21,7%
C	3	13,0%
Total	23	

Tabla 3. Etapa clínica de acuerdo a Clasificación de Child Pugh.

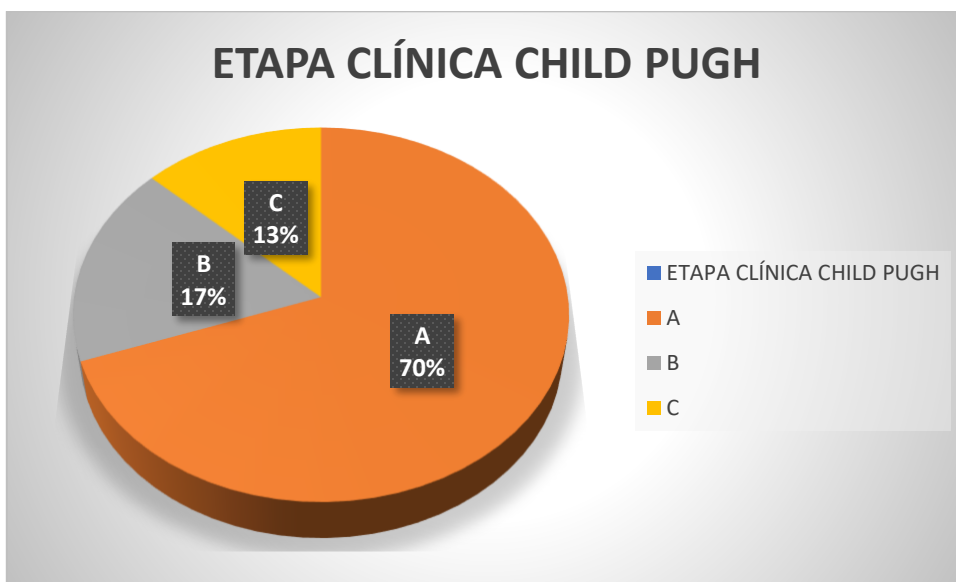


Figura 5. Etapa clínica de acuerdo a Clasificación de Child Pugh.

Se recabaron los valores de alfafeto proteína al momento del diagnóstico (y previos al inicio del tratamiento) y de acuerdo con la etapa clínica al momento del diagnóstico se realizó análisis de la varianza, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de valores de alfafeto proteína de acuerdo a la etapa clínica (Tabla 4.).

VALORES DE ALFAFETO PROTEINA PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO			
ETAPA CLÍNICA	NÚMERO DE PACIENTES	PROMEDIO DE VALOR	
BARCELONA			
A	4	4.15	
B	11	68.59	
C	8	1216.24	
P		0.438	

Tabla 4. Valores de alfafetoproteína de acuerdo con la etapa clínica previo al tratamiento

TRATAMIENTO DE ACUERDO A ETAPA CLÍNICA BARCELONA				
A	4	QUIRÚRGICO	4	100%
B	11	QUIRÚRGICO	1	9%
		TACE	10	91%
C	8	TACE	1	12.5%
		INHIBIDOR DE TIROSIN KINASA	7	87.5%
D	0			0
Total				23

Tabla 5. Tratamiento ofertado de acuerdo a la etapa clínica de Barcelona

Respecto al tratamiento, 11 pacientes (47.83%) recibieron quimioembolización transarterial (TACE) y 7 pacientes terapia sistémica con inhibidor de tirosin kinasa, sorafenib, (21.7%), y 5 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (21.74%).

MANEJO			
TACE	11		47,83%
TERAPIA SISTÉMICA	7		30,43%
QUIRÚRGICO	5		21,74%
TOTAL			23

Tabla 6. Pacientes sometidos a diferentes modalidades terapéuticas

TRATAMIENTO RECIBIDO

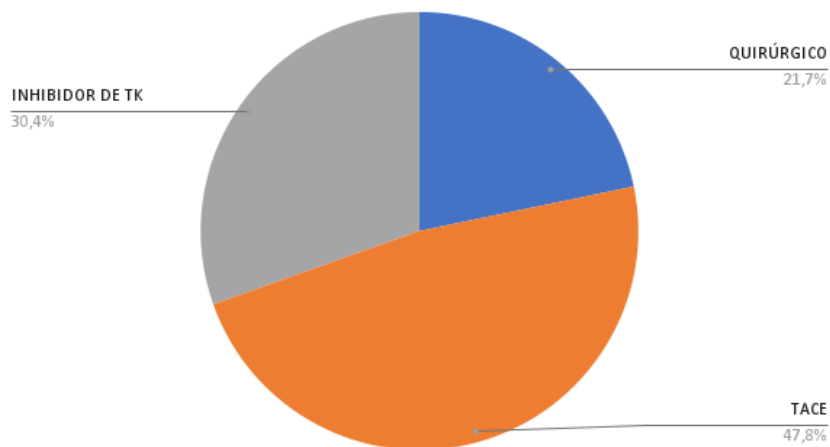


Figura 6. Distribución de pacientes sometidos a diferentes modalidades terapéuticas

El tipo de intervención quirúrgica se dividió de acuerdo a si la resección fue anatómica o no, encontrándose 3 resecciones no anatómicas y 2 anatómicas. El 60% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, sufrieron complicaciones derivadas del mismo (Figura 8.); siendo éstas infección del sitio quirúrgico en 1 caso, así como choque hipovolémico y hernia incisional para los otros dos. Esto corresponde a una morbilidad operatoria de 60%.

COMPLICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO		
INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO	1	20%
CHOQUE HIPOVOLEMICO	1	20%
HERNIA INCISONAL	1	20%

Tabla 7. Complicaciones quirúrgicas

Del total de pacientes sometidos a manejo quirúrgico, el 80% presentó progresión de la enfermedad en los siguientes 18 meses, mientras que el 20% se mantuvo en la misma etapa clínica del sistema de estadiaje de la Barcelona Liver Clinic (Figura 7.).

RESULTADOS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

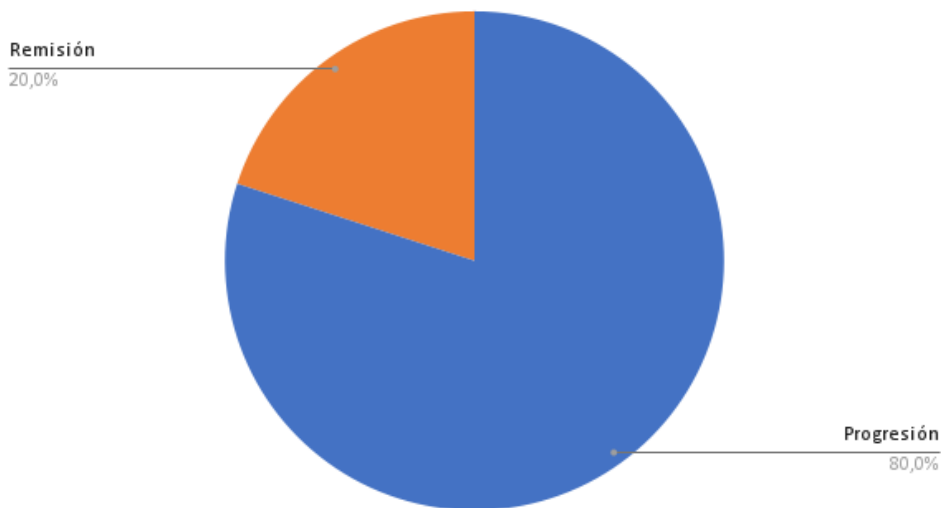


Figura 7. Resultados Oncológicos del tratamiento quirúrgico

En el grupo de pacientes tratados mediante quimioembolización, 9 presentaron progresión de la enfermedad de acuerdo a criterios de RECIST, mientras que 1 presentó reducción tumoral y el restante se mantuvo estable en seguimiento a 12 meses (Figura 9.). No se reportaron en el expediente eventos adversos relacionados con la quimioembolización

RESULTADOS DE TACE

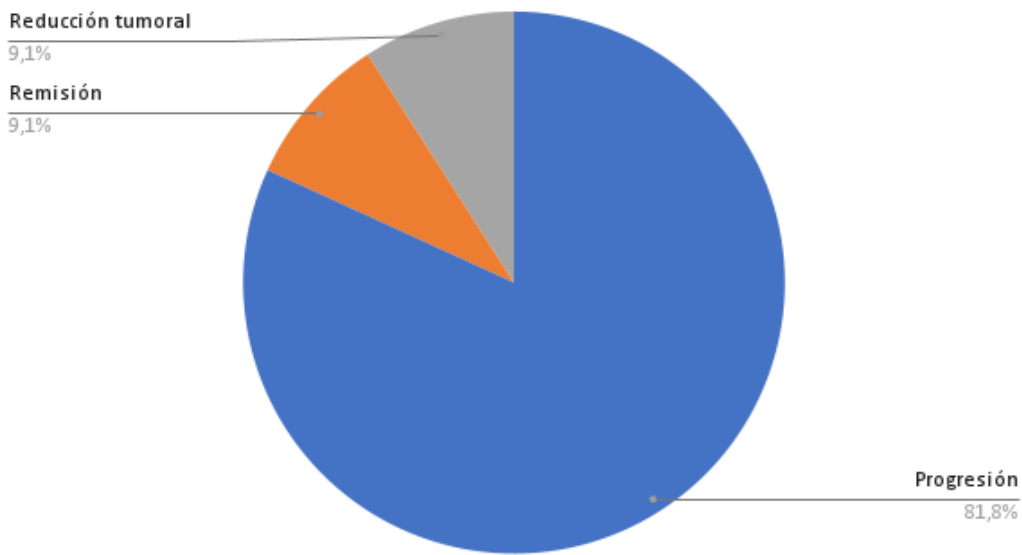


Figura 8. Resultados oncológicos de la quimioembolización

Por último, los pacientes sometidos a terapia sistémica con inhibidor de tirosin kinasa, presentaron progresión tumoral de acuerdo a criterios de RECIST en 57% de los casos, con reducción tumoral en 14.3% y sin evidencia de progresión en 28.6% durante el seguimiento a 12 meses (Figura 10.), sin reportar efectos secundarios a sorafenib en ningún expediente.

RESULTADOS CON INHIBIDOR DE TIROSIN KINASA

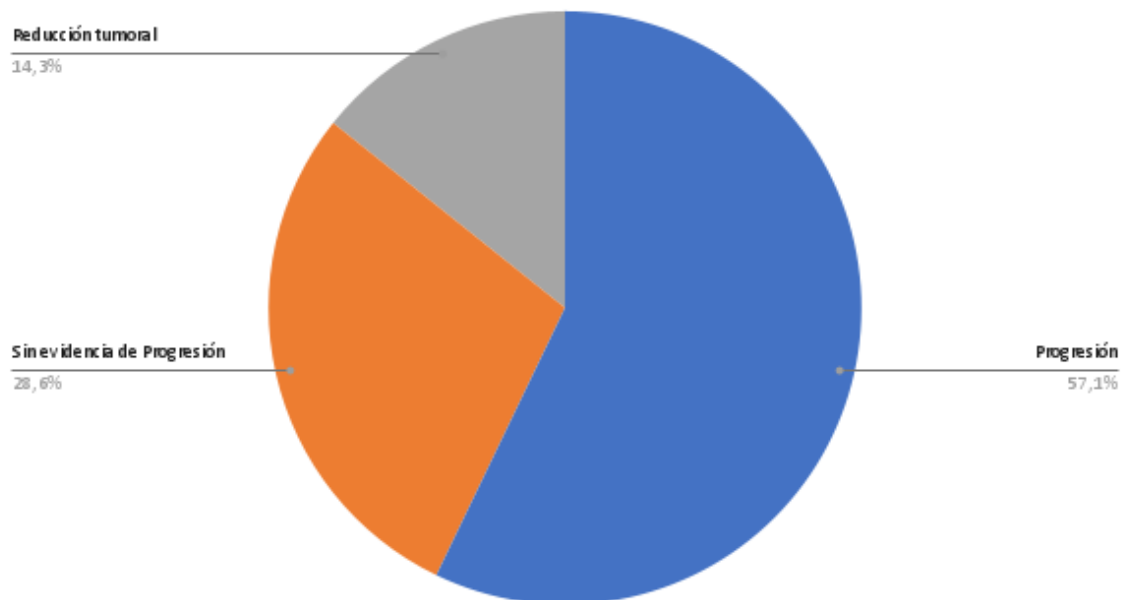


Figura 9. Resultados oncológicos de la terapia sistémica.

RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LAS DIFERENTES TERAPIAS						
	PROGRESIÓN		REGRESIÓN		SIN RESPUESTA	
TACE	9	81.82%	1	9.09%	1	9.09%
INHIBIDOR DE TIROSIN KINASA	PROGRESIÓN		REGRESIÓN		SIN RESPUESTA	
	4	57.14%	2	28.57%	1	14.29%
QUIRÚRGICO	PROGRESIÓN		CURACIÓN			
	4	80%	1		20%	

Tabla 8. Resultados oncológicos de acuerdo a modalidad de tratamiento

Discusiones.

La prevalencia de carcinoma hepatocelular en el grupo de pacientes estudiado en este trabajo presenta una distribución similar entre hombres y mujeres, contrario con lo presentado en literatura internacional, describiéndose en ésta una relación 2 a 3 a 1 con predominio en el sexo masculino⁽¹⁰⁾. Sin embargo, en series nacionales, se reporta un aumento en la incidencia en el sexo femenino en tiempos recientes, relacionado con los cambios en el estilo de vida, aún con ligera mayor prevalencia en el sexo masculino⁽¹¹⁾.

En series internacionales, se menciona una mayor prevalencia alrededor de los 55 años de edad⁽¹¹⁾, mientras que en nuestros resultados, la edad promedio de diagnóstico fue a los 66 años, sin embargo, el rango de edades de los pacientes de esta serie tiene un amplio rango, con pacientes diagnosticados a los 29 años, pudiendo ser la razón de la variación.

Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes del presente estudio fueron diabetes e hipertensión, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura, reportando como factores de riesgo infección crónica por hepatitis B o hepatitis C, consumo de alimentos contaminados con aflatoxina, consumo elevado de alcohol, índice de masa corporal de más de 20, diabetes tipo 2 y tabaquismo⁽¹⁰⁾. En nuestra serie, alrededor del 40% de los pacientes presentaban infección demostrada por virus de la hepatitis, similar al porcentaje de aquellos que presentaron cirrosis, lo cual es contrastante con lo reportado en la literatura.

A pesar de que se ha descrito que la alfafeto proteína es un marcador biológico útil como método de tamizaje, al momento del diagnóstico y para el seguimiento del tratamiento, en pacientes con hepatocarcinoma, en nuestro estudio no se demostró correlación entre los niveles de alfafeto proteína y la etapa clínica al momento del diagnóstico³².

En nuestra serie, encontramos una distribución de acuerdo a la etapa clínica de Barcelona con el 17.8% de los pacientes clasificados como Barcelona A, 47.8% Barcelona B, 34.7% Barcelona C y ningún paciente fue clasificado como Barcelona D; similar a lo reportado en la literatura, en la cual se menciona que el 28.9% de los pacientes se encontraron en etapa A, el 16.2% en etapa B, el 53.6% en etapa C y 1.3% en etapa D⁽²⁹⁾. El mayor volumen de casos en etapa A reportado en literatura internacional comparado con lo encontrado en nuestro centro, puede explicarse por

mejores sistemas de detección en grupos de riesgo; sin embargo, la mayor parte de los pacientes en nuestra serie se encontraron en clase B y los registrados como clase C y D fueron menores a lo reportado en series internacionales.

El tratamiento quirúrgico en nuestra serie, se ofertó al 21.74% de los pacientes; de los cuales, el 60% se sometieron a resecciones no anatómicas y el 40% a resecciones anatómicas, logrando control tumoral en un 20% de los casos, con progresión tumoral en el resto, presentando complicaciones en el 60% de los casos y siendo las causas de morbilidad postoperatoria la infección del sitio quirúrgico, el choque hipovolémico y una hernia incisional. En lo documentado en la literatura, el 58% se sometió a resecciones hepáticas anatómicas y el 42% a no anatómicas; se encontró una morbilidad operatoria del 22%, siendo las principales causas de morbilidad derrame pleural, fuga biliar, neumonía, sangrado de tubo digestivo y oclusión intestinal. En cuanto a control tumoral, se logró en el 79% de los casos a seguimiento a un año ⁽³⁰⁾. Las diferencias de los resultados obtenidos en nuestra serie, en comparación con lo reportado en la literatura, pueden explicarse por el volumen de pacientes con el diagnóstico en la población japonesa y la consecuente experiencia en manejo quirúrgico de este tipo de tumores.

En nuestro centro, se, manejaron mediante quimioembolización transarterial a 11 pacientes, de los cuales, se logró reducción tumoral sólo en 9% de los casos, con progresión en el 90% de los casos. Los resultados de control tumoral reportados en la literatura alcanzan respuestas parciales de hasta el 32%, con respuestas totales en 30% de los casos y falla del tratamiento en el 6% de los casos.

El resto de pacientes de nuestro centro, fueron sometidos a manejo con sorafenib, obteniendo progresión tumoral de acuerdo a criterios de RECIST en 57% de los casos, con reducción tumoral en 14.3% y sin evidencia de progresión en 28.6% durante el seguimiento a 12 meses. Los resultados reportados en otras series arrojan un tiempo de progresión radiológica aproximada de 5 meses, con enfermedad estable en 67% de los casos y respuestas parciales de hasta el 33%.

Conclusiones

El tratamiento del carcinoma hepatocelular conlleva múltiples intervenciones, las cuales tienen indicación de acuerdo a la etapa clínica en la que se encuentre al paciente. El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI oferta la mayor parte de las modalidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de esta patología.

Las características demográficas de los pacientes tratados en este periodo de tiempo son similares a lo reportado en la literatura en cuanto a edad de diagnóstico y comorbilidades, sin embargo, la proporción hombre mujer es diferente en nuestro centro, acorde a la tendencia al cambio reportado en literatura nacional más reciente.

La etapa clínica al momento del diagnóstico en nuestro centro varía con lo reportado en la literatura internacional, habiendo menos casos en etapas tempranas, en probable relación a la calidad de los sistemas de cribado en población en riesgo.

Los resultados oncológicos en nuestro hospital demuestran una mayor tendencia a la progresión de la enfermedad, comparado con lo obtenido en centros internacionales, relacionado con el volumen de pacientes tratados y con la experiencia del centro.

Si bien el presente estudio otorga un panorama de las características epidemiológicas y de los resultados oncológicos de las diferentes terapéuticas ofrecidas en el hospital, debido a la pérdida de expedientes (más del 50% de expedientes), no se puede describir la mortalidad en este grupo de pacientes mediante el presente estudio.

Referencias bibliográficas

1. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz's principles of surgery. 10a ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2014.
2. Jarngain, WR, Chapman WC, Allen PJ, et al. Blumbart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 6^{ta} ed. Elsevier; 2017
3. Llovet JM, Kelley RK, Singal, AG. Hepatocellular Carcinoma. Disease Primers Nature. 2021; 7(6): 42-80.
4. Sia, D., Villanueva, A., Friedman, S. L. & Llovet, J. M. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. Gastroenterology 2017; 152, 745–761
5. Guichard, C. et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy- number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. Nat. Genet. 2012; 44, 694–698.
6. Chiang, D. Y. et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. 2008; Cancer Res. 68, 6779–6788.
7. Schlageter M, Terracciano LM, Sorrentino P, et al, Histopathology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2014 ; 20(43): 15955-15964
8. Salomao M, Yu WM, Brown RS, Emond JC, Lefkowitz JH. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1630-1636
9. Park HS, Jang KY, Kim YK, Cho BH, Moon WS. Hepatocellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: a regressing phenomenon? Pathol Res Pract 2009; 205: 648-652
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOVAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2021; 71(3): 209-249
11. Gonzalez Huevo MS, Sánchez Ávila JF. Consenso mexicano del diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. Revista de Gastroenterología de México. 2014;79(4): 250-262
12. Longo DL. Hepatocellular Carcinoma. New England Journal of Medicine 2019;380:1450-62.

13. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011; 54: 1998-2004.
14. Yang JD, Mannalithara A, Piscitello AJ, et al. Impact of surveillance for hepatocellular carcinoma on survival in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 78-88.
15. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 401-21.
16. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 2018; 289: 816-30.
17. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-50.
18. Wege H, Li J, Itrich H. Treatment Lines in Hepatocellular Carcinoma. *Visceral Medicine* 2019;35:266–272
19. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012 55(1): 132–40.
20. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al.; Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006 131(2): 461–9.
21. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 359(4): 378–90.
22. von Felden J, Schulze K, Gil-Ibanez I, Werner T, Wege H. First- and Second-Line Targeted Systemic Therapy in Hepatocellular Carcinoma-An Update on Patient Selection and Response Evaluation. *Diagnostics (Basel)*. 2016 6(4):E44.

23. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al.; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
24. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al.; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 20(2): 282–96
25. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1): 358-381
26. Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica Elsevier* 2020;54(87), 256-287
27. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar; 391(10126): 1163–73.
28. Xiang, X., Zhong, J. H., Wang, Y. Y., You, X. M., Ma, L., Xiang, B. D., & Li, L. Q. (2017). Distribution of tumor stage and initial treatment modality in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 19(7), 891–897.
29. N. Nagasue, T. Ono, A. Yamanoi, H. Kohno, O. N. El-Assa. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *British Journal of Surgery* 2001,88,515±522
30. Calogero Camma, Filippo Schepis, Ambrogio Orlando. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 2002, 47-54.
31. Josep M. Llovet, Sergio Ricci, Vincenzo Mazzaferro. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2008, 359:378-390

32. Tangkijyanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;31(4):302-8.

Anexos

a) Hoja de recolección de datos

Hoja de Recolección de Datos													
Experiencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI													
Edad		Años Cumplidos											
Género		Femenino	Masculino										
Comorbilidades		Diabetes Mellitus		Hipertensión Arterial		Cardiopatía		Enfermedad Pulmonar		Enfermedad Renal			
Etapa Clínica BCLC		0	A	B	C	D							
Cirrosis		Sí	No										
Etapa Clínica Child Pugh		A	B	C									
Hepatitis		Sí	No										
Manejo		Resección Anatómica		Resección no anatómica		Quimioembolización		Inhibidor de quinasa					
Resultado Oncológico		Periodo libre de enfermedad		Sobrevida		Reducción tumoral							
Mortalidad		Sí	No										
Complicaciones		Asociadas a procedimiento quirúrgico		Complicaciones asociadas a TACE			Asociadas a TKI						

b) Carta de excepción de Consentimiento Informado



MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**, cuyo propósito es producto tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Luis Ovidio Herrera Gamboa

Categoría contractual: Residente 4 año Cirugía General

Investigador(a) Responsable: Dra. Vanessa Ortiz Higareda

