



Universidad Nacional Autónoma de México

**División de Estudios de Posgrado e
Investigación Facultad de Medicina**

Hospital Médica Sur

**"Carcinoma hepatocelular: 13 años de experiencia clínica y
características epidemiológicas, histológicas y radiológicas, en
un hospital de tercer nivel"**

TESIS

**Que para obtener el título de
Especialista en gastroenterología**

PRESENTA

Sofía Murúa Beltrán Gall

Director de Tesis:

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

Hospital Médica Sur

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2023



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.

Índice

1. Introducción.....	Pag. 3
2. Marco teórico.....	Pag. 3
a. Epidemiología.....	Pag. 3
b. Factores de riesgo.....	Pag. 4
i. Virus de hepatitis B.....	Pag. 4
ii. Virus de hepatitis D.....	Pag. 5
iii. Aflatoxina B1.....	Pag. 5
iv. Virus de hepatitis C.....	Pag. 6
v. Alcohol.....	Pag. 7
vi. Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica...	Pag.8
vii. Otros factores de riesgo.....	Pag. 9
c. Fisiopatología.....	Pag. 10
d. Tamizaje.....	Pag. 13
e. Diagnóstico.....	Pag. 15
f. Estadificación, tratamiento y pronóstico.....	Pag.18
g. Prevención.....	Pag. 22
3. Antecedentes de estudios mexicanos.....	Pag. 23
4. Planteamiento del problema.....	Pag. 24
5. Pregunta de investigación.....	Pag. 25
6. Justificación.....	Pag. 25
7. Objetivo.....	Pag.25
8. Hipótesis.....	Pag. 26
9. Diseño del estudio.....	Pag. 26
10. Material y métodos.....	Pag. 26
11. Validación de datos.....	Pag. 28
12. Consideraciones éticas.....	Pag. 29
13. Resultados.....	Pag. 29
14. Discusión.....	Pag. 35
15. Conclusión.....	Pag.37
16. Referencias.....	Pag. 38

1. Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario de hígado más frecuente a nivel mundial, más del 80% de los tumores hepáticos reportados corresponden a esta estirpe celular(1). Representan el sexto tumor más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer (830, 793 muertes en 2020) en el mundo(2). En México, los tumores malignos del hígado y del tracto biliar, son el octavo cáncer más incidente y prevalente (6.21 casos por cada 100, habitantes)(2). Según datos nacionales, estos tumores representaron la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres y hombres mayores de 65 años, en los últimos años(3) (4). El CHC es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis con una incidencia anual de 1-6%(5).

El principal factor de riesgo para el CHC, es la enfermedad hepática crónica(6), el 90% de los CHC ocurren en este contexto (7). Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen un estado inflamatorio sostenido que puede llevar a fibrosis y regeneración aberrante de los hepatocitos, esto lleva a lesiones premalignas (nódulos displásicos) que, al co-existir con otras alteraciones (genéticas, metabólicas, infecciosas y factores epigenéticos), pueden llevar al desarrollo de CHC(8).

2. Marco teórico

Epidemiología

El CHC es el tumor primario de hígado más frecuente a nivel mundial, más del 80% de los tumores hepáticos reportados corresponden a esta estirpe celular(1). Representan el sexto tumor más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer (830, 793 muertes en 2020) en el mundo(2). En México, los tumores malignos del hígado y del tracto biliar, son el octavo cáncer más incidente y prevalente (6.21 casos por cada 100, habitantes)(2). Según datos nacionales, estos tumores representaron la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres y hombres mayores de 65 años, en los últimos años(3) (4). El CHC es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis con una incidencia anual de 1-6%(5).

En México, las enfermedades hepáticas crónicas son la sexta causa de mortalidad, con etiologías diversas: enfermedad hepática por alcohol (EHA), infección crónica por virus de hepatitis C (VHC), infección por virus de hepatitis B (VHB), enfermedades

autoinmunes hepáticas y enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), etc.

MASLD es un término recientemente acuñado y aprobado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Americana para el Estudio de las enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), para referirse a la presencia de esteatosis hepática > 5% acompañada de, al menos una, alteración metabólica (9). Se utilizará, en lo subsecuente para referirse a esta patología. Sin embargo, los estudios que utilizaron NAFLD/NASH (esteatosis hepática no alcohólica/esteatohepatitis no alcohólica) y/o MAFLD (hígado graso asociado a disfunción metabólica) para definir a sus poblaciones, seguirán siendo citados con la terminología utilizada originalmente por los autores.

En nuestro país, las causas más frecuentes de cirrosis y, por lo tanto, de riesgo de CHC, han variado a lo largo de los años. Un estudio multicéntrico, publicado en 2018, demostró que las causas más frecuentes de cirrosis en México son la EHA, VHC y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en ese orden. Sin embargo, otro estudio retrospectivo con un mayor número de pacientes, publicado en 2022, realizado en 6 centros hospitalarios mexicanos, reportó como primera causa de cirrosis (MAFLD)/criptogénica con 30% de los casos, seguido por EHA (24%) y VHC (23%)(10). Como se demuestra en estos estudios, la MASLD es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y CHC en México y continuará siéndolo, dado que existe una epidemia de sobrepeso (prevalencia del 38.3%), obesidad (prevalencia de 36.9%), prediabetes (prevalencia del 22.1%) y diabetes mellitus (prevalencia de 18.3%), según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (11)(12).

El principal factor de riesgo para el CHC, es la enfermedad hepática crónica(6), el 90% de los CHC ocurren en este contexto(7). Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen un estado inflamatorio sostenido que puede llevar a fibrosis y a regeneración aberrante de los hepatocitos, a su vez, esto lleva a lesiones premalignas (nódulos displásicos) que, al co-existir con otras alteraciones (genéticas, metabólicas, infecciosas y otros factores epigenéticos), pueden llevar al desarrollo de CHC (8).

Factores de riesgo

Virus de hepatitis B

La infección por virus VHB está presente en 257 millones de personas en el mundo y causará alrededor de 20 millones de muertes entre 2015 y 2030 (5 millones por CHC).(13) Esta es la causa de aproximadamente el 60% de los casos de CHC en Asia y África y el 10% en el occidente, aunque solamente fue responsable de 4% de los casos en México, en el 2015(1).

El VHB es un virus compuesto de DNA que puede integrar su genoma al del hospedero e inducir mutaciones y activación oncogénica. Se ha descrito el promotor de *TERT* (mutación presente en el 60% de los CHC), como un sitio de inserción frecuente del VHB. Esto puede aumentar el riesgo de CHC aún en ausencia de cirrosis(8). Por estas características, se ha considerado a los pacientes con CHC y VHB como un subtipo de pacientes que pueden tener histología tumoral avanzada, con comportamiento clínico agresivo, altos niveles de alfa fetoproteína (AFP), inestabilidad cromosómica, mutaciones de *TP53* y activación de oncogenes (RAS-MAPK, MET, TGFB, IGF), así como con alta probabilidad de invasión vascular. Estas características son sugestivas de un tumor que se encuentra en la clase molecular proliferativa (50% de los CHC), caracterizada por enriquecimiento de señales relacionadas a la proliferación celular y a la progresión del ciclo celular(14).

Aunado al riesgo por la infección por VHB, estos pacientes también tienen mayor riesgo de desarrollar CHC si tienen una co-infección por virus de hepatitis D (VHD) y/o si están expuestos, a través de la dieta, a aflatoxina B1(8)(15).

Virus de hepatitis D

El VHD es un virus de RNA que depende, para infectar al hospedero, de una infección previa por virus de hepatitis B. Este virus únicamente puede replicarse en el núcleo de los hepatocitos, no es capaz de infectar ningún otro órgano en el cuerpo, y utiliza la RNA polimerasa tipo II del hospedero para ello y del antígeno de superficie del VHB para su ensamblaje y liberación(15).

Las personas que presentan esta co-infección presentan cronificación en 90% de los casos y cirrosis en el 70% – 80% de los casos a 5 -10 años(15). En cuanto a su asociación con el desarrollo de CHC, un estudio retrospectivo de 200 pacientes en Europa reportó un riesgo 3 veces mayor para desarrollar CHC en pacientes con infección por VHB y VHD vs. pacientes con VHB solamente(16). Otro estudio Italiano, de 299 pacientes con una

media de seguimiento de 233 meses, demostró que la replicación persistente de VHD se asocia al desarrollo de cirrosis con una tasa anual del 4% y de CHC del 2.8% y fue el único predictor independiente de mortalidad en esta cohorte(17). Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2020, que incluyó 93 estudios (68 de casos y controles y 25 cohortes) y un total de 98,289 pacientes, reportó un OR de 1.28 (IC 95% 1.05–1.57; I2 = 67.0%) para CHC en pacientes con coinfección de VHB y VHD vs mono infección de VHB. Cuando se incluyeron los estudios prospectivos, con un heterogeneidad del 0%, la asociación fue mayor OR 2.77 (IC 95% 1.79–4.28).(18) El riesgo independiente de CHC en pacientes con VHD se ha asociado a la presencia de inestabilidad genómica como principal factor de carcinogénesis de este virus(15).

Aflatoxina B1

Las aflatoxinas son un grupo de metabolitos secundarios fúngicos, que son producidos por los hongos del género *Aspergillus*, en especial *A. flavus*. Este hongo produce 4 compuestos: Aflatoxina B1, B2, G1 y G2, los cuales son, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), carcinógenos tipo 1. Esto es especialmente cierto para la aflatoxina B1 (AFB1), la cual se ha asociado con el desarrollo de CHC. El *A. flavus* se encuentra, frecuentemente, en la tierra y contamina múltiples tipos de cultivos (arroz, maíz, cacahuates, etc.), tanto en su etapa previa como posterior a la cosecha.(19) El metabolismo de la AFB1 en el hígado genera múltiples metabolitos oncogénicos, que son capaces de modificar el DNA del hospedero, en especial, genera una mutación en TP53 en la posición 249 (R→S) (8)(19).

La exposición a AFB1 representa un factor de riesgo independiente para desarrollar CHC (RR 3.4, IC 95% 1.1 – 10), sin embargo, tiene un efecto sinérgico con la infección por VHB, reportando un RR 59.4 (IC 95% 16.6 – 212) para CHC y con VHC con un OR 3.39 – 4.22, con intervalos de confianza estadísticamente significativos(20). Un estudio que recolectó datos a nivel global de niveles de aflatoxinas en alimentos, consume de alimentos contaminados con aflatoxina y prevalencia de VHB, calculó que las aflatoxinas podrían tener un papel causal en 4.6% - 28.2% de los casos de CHC a nivel mundial(21).

En la región sur de México, en donde se reporta la mayor mortalidad por CHC en nuestro país, se han encontrado altos niveles de exposición a aflatoxina (85% en personas de 40 – 59 años)(22), por lo que esto podría representar un factor de riesgo agregado en nuestra población.

Virus de hepatitis C

El VHC es otro factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC. Alrededor de 57 millones de personas tienen infección crónica por este virus y 10% – 20% de ellas desarrollaran cirrosis descompensada y/o CHC.(1) En el mundo occidental, la infección crónica por VHC, es la principal causa de este tumor. El VHC es un virus de RNA que no integra su genoma al del hospedero, por lo que el riesgo de CHC es, en general, secundario al desarrollo de fibrosis avanzada o cirrosis.(7)

Las opciones de tratamiento para los pacientes con infección crónica por VHC son cada vez mejores y el uso de antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado el panorama de esta enfermedad, con respuesta viral sostenida (RVS) del 95% - 98% (23) y con disminución del riesgo de CHC. Esto fue reportado en un estudio retrospectivo de 22,500 pacientes, en donde la RVS era un factor protector independiente para el desarrollo de CHC (HRa=0.28, IC 95% 0.22– 0.36), en este estudio también se observó que, entre los pacientes con RVS, aquellos con cirrosis tenían mayor probabilidad de tener CHC incidente (HRa = 4.73. IC 95, 3.34-6.68). Posterior al tratamiento con AAD, los pacientes que desarrollaron CHC estaban, en el 44.8% de los casos en estadio I y el tumor de mayor tamaño fue ≤ 5 cm en el 75% de los pacientes(24). Por lo que el tratamiento con AAD mejora, en gran medida el pronóstico de estos pacientes.

A pesar de que existe un tratamiento altamente efectivo para la infección por VHC, el diagnóstico y el acceso a los fármacos no es universal y si se diagnostica en fases cirróticas, el riesgo de CHC disminuye, pero no desaparece. Debido a esto, este continúa siendo un factor de riesgo importante a nivel global y en nuestro país.

Alcohol

La ingesta de alcohol es el segundo factor de riesgo más importante para CHC en Estados Unidos, Europa y México (10)(1). El alcohol está clasificado como un carcinógeno del grupo 1 por la IARC. Tiene 4 mecanismos principales(25):

1. Efecto carcinogénico del etanol y el acetaldehído.
2. Interacción con folatos que genera alteraciones en los procesos de metilación del DNA y cambios cromosómicos.
3. Modulación de la actividad de enzimas anti carcinogénicas (CYP2E1).
4. 4. Habilidad como solvente, de facilitar la penetración de otros carcinógenos.

La asociación con el CHC se demostró en un metaanálisis de 14 estudios para el análisis de riesgo de CHC por alcohol, tomando en cuenta la interacción dosis respuesta. En este estudio el riesgo fue 4% más por cada 10 g de de ingesta de alcohol/día (RR 1.04; IC 95% 1.02 – 1.06), este resultado presentaba una heterogeneidad del 64% y riesgo de sesgo de publicación con un gráfica de embudo asimétrica y test de Egger ($p = 0.001$) (25). En un metaanálisis de 4 estudios que comparó a los pacientes con consumo nocivo de alcohol contra aquellos que nunca habían bebido, el riesgo fue mayor (RR 2.58, IC95% 1.76 – 3.77). Sin embargo, el riesgo de CHC por cirrosis por alcohol parece ser menor que cuando la cirrosis es causada por infecciones virales y enfermedades autoinmunes. En un estudio británico, de 3,107 pacientes con cirrosis, el riesgo relativo ajustado de CHC fue 2 – 3 veces mayor en pacientes con etiología viral, autoinmune o metabólica, al compararlo con etiología por alcohol(26).

Los CHC asociados a VHC y alcohol tienen en general un comportamiento que puede incluirse en la clase molecular no proliferativa, la cual se caracteriza por activación, predominantemente (25% de los casos) de las vías de señalización de Wnt y por la presencia de respuesta inmune. Aunado a esto, las células tumorales, en esta subclase molecular, son genética y funcionalmente más similares a los hepatocitos normales(14). También muestran traslocación nuclear de β -catenina y mutaciones de CTNNB1, sobreexpresión de factor de crecimiento epidérmico asociada a ganancias del cromosoma 7, la cual se presenta en hombres de manera más frecuente (14,27). Clínicamente, estos tumores tienen fenotipos menos agresivos, con mejor diferenciación histológica y menores AFP(14).

Enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD)

La esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica es una causa importante de enfermedad hepática crónica, de hecho, se ha convertido en la principal causa de cirrosis en la mayoría de las regiones del mundo, asociada a la pandemia de obesidad, diabetes mellitus (DM) y síndrome metabólico (MetS) que existe (7,28). El estudio SEER reportó que, de 2004 – 2009, entre el 13.3% y el 20.3% de los CHC fueron atribuibles a NAFLD, con más de 17,000 casos de CHC atribuibles a esta etiología(29). En México, la MAFLD también se ha convertido en la primera causa de cirrosis en la última década. En 2019 se reportó, en un estudio multicéntrico, que el 30% de los casos de cirrosis fueron asociados a esta patología (10).

En estos pacientes, la aparición de CHC puede ser secundaria al desarrollo de cirrosis o se puede presentar con CHC en un hígado no cirrótico (29,30). Se han realizado múltiples estudios en donde se ha reportado que entre el 20% - 55.9% de los casos de CHC en pacientes con MAFLD o NAFLD/NASH ocurren en pacientes sin cirrosis (28–34). En una revisión sistemática y metaanálisis de 19 estudios se encontró que, en comparación a otras etiologías de CHC, NASH puede dar más CHC sin cirrosis con prevalencias de 38% en el grupo de NASH y 12.2% en el grupo de otras etiologías de cirrosis ($p < 0.001$), con OR 2.61 con IC 95% 1.27, 5.35 (39). En un estudio en Estados Unidos, realizado de 2015 – 2020 en 392, 800 adultos con MASLD, 1,110 pacientes desarrollaron CHC, de los cuales 15.3% lo presentaron en hígados no cirróticos. La prevalencia reportada en este estudio fue de 1.4/10,00 pacientes con NAFLD y cirrosis y 374.4/10,000 en pacientes con NAFLD sin cirrosis. Los factores de riesgo independientes para desarrollar CHC en pacientes sin cirrosis fueron: edad > 65 años (ORa 3.37, IC 95% 2.47 – 4.59), alanina aminotransferasa (ALT) elevado en cualquier momento (ORa 2.69, IC 95% 2.14 – 3.37), sexo masculino (ORa 2.57, IC95% 1.88 – 3.49), tabaquismo (ORa 1.75, IC 95% 1.23 – 2.49), presencia de diabetes (ORa 1.56, IC 95% 1.15 – 2.11) (40). Otro estudio de cohorte longitudinal, publicado en 2022, mostró que los pacientes que únicamente tienen diagnóstico de NAFLD, tienen un riesgo de CHC 6.08 veces mayor, en comparación a controles, mientras que el riesgo en pacientes con NAFLD es de 5.81 veces más y el del grupo de NAFLD con MetS es de 15.33 veces más. (41)

La MASLD tiene como parte de sus criterios diagnósticos, las características que definen al síndrome metabólico (9). El síndrome metabólico se ha asociado de manera independiente con la aparición de CHC en múltiples metaanálisis. En 2014 un metaanálisis de 3 estudios de cohorte y 1 de casos y controles, reportó un RR de 1.81 (IC 95% 1.37 – 2.41) sin embargo, no ajustó por factores de riesgo importantes con hepatitis virales (42). Otro metaanálisis de 11 estudios de cohorte reportó un RR de 1.76 (IC 95% 1.33 – 2.33), con una alta heterogeneidad ($I^2=87.6\%$) (43). Finalmente, un metaanálisis que incluyó 127,198 pacientes mostró un RR de 1.43 – 1.50, sin embargo, en un subanálisis esto solo mantuvo significancia estadística en hombres (44). Dentro de los componentes del síndrome metabólico, el sobrepeso/obesidad y la DM tipo 2 son las que presentan mayor asociación, como factores de riesgo independiente, para CHC (28). La presencia de DM tipo 2 se ha reportado como un factor de riesgo independiente, con un

aumento de 2.19 – 4.28 veces el riesgo de CHC, con mayores riesgos cuando se asocia a obesidad (45).

Dado que el problema de sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico ha aumentado tanto a lo largo de los años y se espera que su prevalencia siga aumentando, los casos de CHC asociados a MASLD seguirán en aumento. En estos pacientes la alta sospecha clínica se convierte en un factor esencial, debido a que no existe una indicación de tamizaje de CHC en pacientes con MASLD sin cirrosis y al alto porcentaje de pacientes que con MASLD en el mundo.

Otros factores de riesgo

Cualquier otra patología que genere cirrosis aumenta el riesgo de CHC, entre ellas se encuentran patología biliar crónica, enfermedades genéticas o metabólicas. Sin embargo, estas patologías son responsables del 5- 10% de todos los casos de CHC a nivel mundial(1).

Otro factor de riesgo que se ha observado es la edad. El riesgo de CHC aumento de manera constante a partir de los 60 años en todos los grupos étnicos, con excepción de aquellos originarios de Asia/Pacífico. Por otro lado la incidencia en personas jóvenes (40 – 59 años) ha disminuido desde mediados de los años 2000, sobre todo en población negra.(46)

Un estudio retrospectivo que comparó las presentaciones clínicas y los desenlaces en distintos grupos étnicos, en Estados Unidos. En este estudio se observó que, en comparación con las poblaciones caucásicas, los pacientes hispánicos y negros eran diagnosticados en estadios más tardíos, recibían menos tratamiento curativo. Los hispanos se presentaban con menor carga tumoral, pero con peor función hepática.(47) Asociado a las diferencias étnicas en 2008 se describió que un polimorfismo de nucleótido único (rs738409) en el gen de la fosfolipasa A3 (PNPLA3) se asoció a mayor riesgo de MASLD (OR = 3.26, IC 95%= 2.11-7.21; P = 3.6 3 x 10⁻⁴³), sobre todo en poblaciones hispanas(48). Posteriormente, se describió la asociación entre el polimorfismo PNPLA3 rs738409 variante GG y el rs2294918 variante GG con CHC, con OR 2.6 (IC 95% 1.6 – 4.11; p=0.00002) y OR 1.8 (IC 95% 1.1 – 3.1; p=0.01) respectivamente(49). Este polimorfismo se encuentra, de manera más frecuente en poblaciones hispanas y latinoamericanas(7,50). En México, la prevalencia de este polimorfismo fue reportada en

77% de la población estudiada(51), por lo que el riesgo de HCH en México podría estar incrementado.

Hay estudios observacionales que han descrito el mayor riesgo de CHC en hombres, con una relación de 2 – 3:1 en comparación a mujeres(7). Un metaanálisis de estudios epidemiológicos reportó que los fumadores activos tienen un RR de 1.51 (IC 95% 1.37–1.67) para CHC, mientras que los que suspendieron el hábito de fumar tienen un RR de 1.12 (95% CI 0.78–1.60)(52).

Fisiopatología

El CHC ocurre en el contexto de una relación compleja entre factores genéticos, ambientales (virales y no virales) y el desarrollo de cirrosis de fondo, la cual actúa como campo fértil para el desarrollo del CHC(1,8,14).

En cuanto a la predisposición genética, pueden existir alteraciones monogénicas mendelianas, que se presentan en pacientes con mutaciones de línea germinal en el gen de APC (excepcional), así como en enfermedades que llevan a cirrosis: enfermedad de Wilson (*ATP7B*), hemocromatosis (*HFE1*), tirosinemia tipo 1 (*FAH*), porfiria aguda intermitente (*HMBS*) o *cutanea tarda* (*UROD*) y deficiencia de alfa 1 antitripsina (*SERPINA 1*). Esto también se observa en alteraciones metabólicas: Enfermedad de von Gierke, diabetes MODY3(14).

Por otro lado puede existir una predisposición genética multifactorial asociada a vías de la inflamación (*TNFA*, *IL1B*, *TGFB*), estrés oxidativo (*SOD2*, *MPO*), reparación celular (*MTHFR* o *XRCC3*), regulación del ciclo celular (*MDM2*, *TP53*) y factores de crecimiento (*EGF*)(14).

Algunas de las alteraciones genéticas son más frecuentes en algunas etiologías. En VHB, *TERT* y *TP53* son las mutaciones más frecuentes, y se asocian a peor pronóstico. En estos pacientes la exposición a AFB1 y los polimorfismos en *GTSM1* y *GSTT1*, ejemplifican la interacción entre infecciones virales y factores genotóxicos y cómo esto puede llevar a mayor riesgo de CHC. Lo mismo que se observa con los polimorfismos ya descritos en *PNPLA3* y CHC por MASLD. Las mutaciones de *CTNNB1* se asocian a CHC por alcohol y VHC, que también se asocia a mutaciones en *EGF*. Mientras que aquellas en la JAK cinasa de IL-6 (activador de la transcripción, independiente de *TERT*, *P53* y *CTNNB*) se han observado en CHC con variante histológica esteatohepatítica (1,14).

En cuanto a la fibrosis como tierra fértil para carcinogénesis, se sabe que el daño celular crónico en los hepatocitos (principalmente irrigados por el sistema portal), los lleva a cambiar a un estado de proliferación celular, y a ser irrigados por arterias de neoformación, con un incremento en el potencial metastásico e invasor. Esto lleva a las lesiones hepáticas a seguir un camino bien establecido desde cirrosis → nódulos displásicos de bajo grado (LGDN) → nódulos displásicos de alto grado (HGDN) → CHC temprano → CHC avanzado.

La transformación a CHC, desde un nódulo displásico depende de “hits” o del acúmulo de mutaciones genéticas (promedio de 35 – 80 en regiones codificantes). Con estudios de secuenciación de exomas completos, se han podido describir las distintas vías mayores que se mutan de manera recurrente en el CHC(14).

Las 3 vías más comúnmente mutadas son:

1. Mantenimiento de la telomerasa por mutaciones en *TERT*, que regula la transcripción de la subunidad catalítica de la telomerasa: los mecanismos que pueden llevar a esto son las mutaciones en el promotor *TERT* (54% – 60%), la amplificación de *TERT* (5% – 6%) y la inserción de VHB en el promotor *TERT* (10% - 15%). Los hepatocitos maduros, en humanos, no expresan telomerasa; el acortamiento de los telómeros y la poca actividad de la telomerasa se asocia a mayor riesgo de cirrosis, pero también a senescencia y apoptosis de los mismos(53). Sin embargo, la reactivación de la telomerasa se asocia a la no muerte celular y, por lo tanto, se requiere para el desarrollo de CHC (54). Esta reactivación corresponde a la mutación somática temprana más frecuente en CHC ya que se ha observado en el 90% de los casos en humanos (14) y su prevalencia es más frecuente conforme aumenta el grado de displasia nodular: 6% de los LGDN, 19% de los HGDN y 61% de los CHC tempranos(55).

2. Vía de WNT/ β catenina (27 – 40% de los pacientes): es la vía oncogénica más frecuentemente activada en el CHC.(1,14) Puede encontrarse regulada a la alza por mutaciones que activan *CTNNB1*, que inactivan *AXINI* o *APC*. En general los tumores con esta mutación tienen presentaciones histológicas colestásicas(56,57).

3. Alteraciones en la vía de P53 del ciclo celular (se presentan en el 50% de los casos de CHC): puede estar afectada por mutaciones en el gen *TP53* en el 12% - 48% de los casos, que es el gen supresor tumoral más frecuentemente mutado en cáncer. También puede

estar alterada por mutaciones en *CKDN2A* o *RBI*, de la vía del retinoblastoma y también puede estar modificada por inserciones recurrentes de VHB en *CCNE1* (cliclina E1) o amplificaciones de *CCND1/FGF19* que son proteínas importantes en la progresión del ciclo celular(14).

Por otra parte, pueden existir alteraciones epigenéticas (3% – 18%): en remodelación de la cromatina como supresor tumoral (*ARID1A* y *ARID2*) y alteraciones en la metilación de histonas (*MLL*, *MLL1*, *MLL3* y *MLL4*). Se han descrito cambios en vías de estrés oxidativo: activación de *NFE2L2* y *KEAP1* (5% - 10%), que previene la degradación del proteasoma y la ubiquitinación, por lo que aumenta el estrés oxidativo y es un evento clave en la progresión tumoral(14).

Como se mostró previamente, los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos que llevan a CHC son altamente heterogéneos, lo cual convierte a esta patología en una entidad polifacética, compleja y que requiere de un entendimiento amplio de la epidemiología, los factores de riesgo, la fisiopatología, el curso clínico y el tratamiento, para su manejo.

Tamizaje

El tamizaje de CHC continúa siendo un tema controversial con estudios de costo-efectividad y de mejoría de la supervivencia arrojando evidencia contradictoria.

La evidencia a favor de realizar tamizaje se resume a continuación. Un ensayo clínico aleatorizado de 18,816 personas, realizado en China, en pacientes con VHB o historia de hepatitis crónica, en donde se realizó tamizaje con USG y AFP cada 6 meses en 1 de los grupos, el cual tuvo una reducción de mortalidad por CHC de 37%(58). Posteriormente, se han descrito casos de disminución de la mortalidad, aumento del diagnóstico temprano y de terapias curativas, en países con estrategias de tamizaje más estrictas(59). Un metaanálisis de estudios observacionales, con 145,396 pacientes con CHC y 28.2% diagnosticados por estrategias de tamizaje, mostró una mejoría en la detección temprana (RR 1.86, IC 95% 1.73–1.98; I2 = 82%), el recibir terapia curativa (RR 1.83, IC 95% 1.69–1.97; I2 = 75%) y la supervivencia global (HR 0.67, IC 95% 0.61–0.72; I2 = 78%) en el grupo de pacientes diagnosticados por tamizaje. Este estudio mostró heterogeneidad alta y demostró una tasa de daño físico por tamizaje del 8.8% - 25% (todos leves)(60).

Existen 2 estudios recientes que muestra evidencia en contra del tamizaje. El primero es un estudio realizado en China con pacientes con virus de hepatitis B, sin cirrosis, en dónde se observó que, a pesar de que se diagnosticaron los casos de CHC de manera más temprana y con mayor supervivencia global, no había una disminución en la mortalidad específica por cáncer en los pacientes que se sometieron a tamizaje(61). El segundo es un estudio de casos y controles pareados, de veteranos en Estados Unidos, en donde se evaluó si el tamizaje con USG y/o con AFP se asociaba a menor mortalidad por cáncer en pacientes con cirrosis. En este estudio no se encontró ninguna diferencia en el tamizaje entre pacientes que murieron con CHC en comparación a aquellos que no murieron(62).

A pesar de la evidencia controversial, las guías de la EASL y la AASLD, ambas del 2018, concuerdan en que el tamizaje debe de hacerse en pacientes con cirrosis, con una moderada calidad de evidencia, pero un alto grado de recomendación(63,64). Las guías recomiendan que no se continúe el tamizaje en pacientes con Child-Pugh C (AASLD/EASL) o Child Pugh B descompensados (EASL), a menos de que se trate de un paciente candidato a trasplante, en el que el diagnóstico de CHC podría ser una excepción al Model for End Stage Liver Disease (MELD Na) y llevar al paciente a un trasplante más temprano(63,64).

También se recomienda una estrategia de tamizaje en pacientes con cirrosis por VHC, con RVS, debido a que el riesgo de CHC no desaparece al tratar la etiología infecciosa de la enfermedad hepática crónica (63–65). En pacientes no cirróticos la evidencia es menos clara, sin embargo, en personas con infección por VHB se recomienda tamizar a aquellos que tengan riesgo de CHC $\geq 0.2\%$ /año. Este riesgo debe de calcularse con escalas validadas para la población a la que pertenece el paciente (PAGE-B, GAG-HCC, CUHCC y REACH-B)(66–68). No hay suficiente evidencia sobre la costo - efectividad del tamizaje en pacientes MASLD sin cirrosis. La guía de la EASL también sugiere que se considere el tamizaje en pacientes con fibrosis avanzada (F3), sin importar la etiología, después de realizar una evaluación del riesgo individual por paciente, debido a que pueden existir errores de muestro que no permitan discernir el momento en el que el paciente pasa de tener F3 a tener F4(63).

La estrategia de tamizaje más utilizada, debido a que es no invasiva, es accesible, con un costo bajo a moderado y ampliamente aceptada por los pacientes, es el ultrasonido (USG). Un metaanálisis de 16 estudios que evaluaban el USG para tamizaje de CHC en cualquier

estadio y 13 estudios CHC temprano, reportó una sensibilidad general del 94% que bajaba a 63% en CHC temprano, la cual mejora si se hace de manera bianual al compararlo con USG anual. En este estudio la medición de AFP no mostró beneficio(69). Otro metaanálisis de 13,367 pacientes con cirrosis reportó una sensibilidad de 84% (IC 95%, 76% - 92%) para CHC en cualquier estadio y de 47% (IC 95%, 33% - 62%) para CHC temprano. En este estudio el tamizaje con USG fue peor que USG más AFP para detectar el CHC en cualquier estadio (RR 0.88; IC 95% 0.83–0.93) y también para CHC temprano (RR 0.81; IC 95% 0.71–0.93). Sin embargo, la especificidad era mayor cuando se utilizaba USG sólo en comparación con USG más AFP (RR 1.08; IC 95% 1.05–1.09). 4 estudios, en este metaanálisis evaluaron tomografía (TAC) o resonancia magnética (RMN) que detectó CHC con 84% de sensibilidad (IC 95% 70%–92%)(70). Debido a estos estudios, la guía de la AASLD, EASL, la guía japonesa (JSH) y la guía de Asia Pacífico (APASL) recomiendan el tamizaje con USG, con algunas diferencias sutiles entre ellas. La AASLD sugiere que se puede hacer USG y AFP junta, a discreción del médico tratante, mientras que la JSH sugiere que en pacientes de muy alto riesgo se puede realizar TAC o RMN cada 6 – 12 meses(71).

En cuanto a la periodicidad del tamizaje se realizó un estudio en Italia, en dónde se evidenció que el realizar USG de manera bianual en comparación a anual resultó en mayor tasa de detección de CHC muy temprano (lesiones únicas, ≤ 2 cm) y menor tasa de detección de tumores avanzados(72). Posteriormente, un estudio aleatorizado multicéntrico comparó 3 meses contra 6 meses en la detección de lesiones ≤ 30 mm en pacientes con cirrosis compensada. Se encontró que el tamizaje cada 3 meses detectó más lesiones focales pequeñas, sin mejorar la detección de CHC temprano(73). Las guías de la EASL y APASL sugieren realizar el tamizaje cada 6 meses, mientras que las de AASLD recomienda realizarla cada 4 – 8 meses y la JSH sugiere un estudio cada 3 – 4 meses si el riesgo de CHC es muy alto y cada 6 meses en riesgo alto(71).

Diagnóstico

El diagnóstico de CHC depende de si el fondo del hígado es cirrótico o no. En pacientes con cirrosis, el diagnóstico se puede hacer por imagen, debido a la irrigación arterial importante que presentan los tumores malignos, en comparación a la irrigación portal en

los hepatocitos normales (Fig 1.) y al drenaje venoso que cambia a lo largo de la tumorogénesis (Fig 2.) (74).

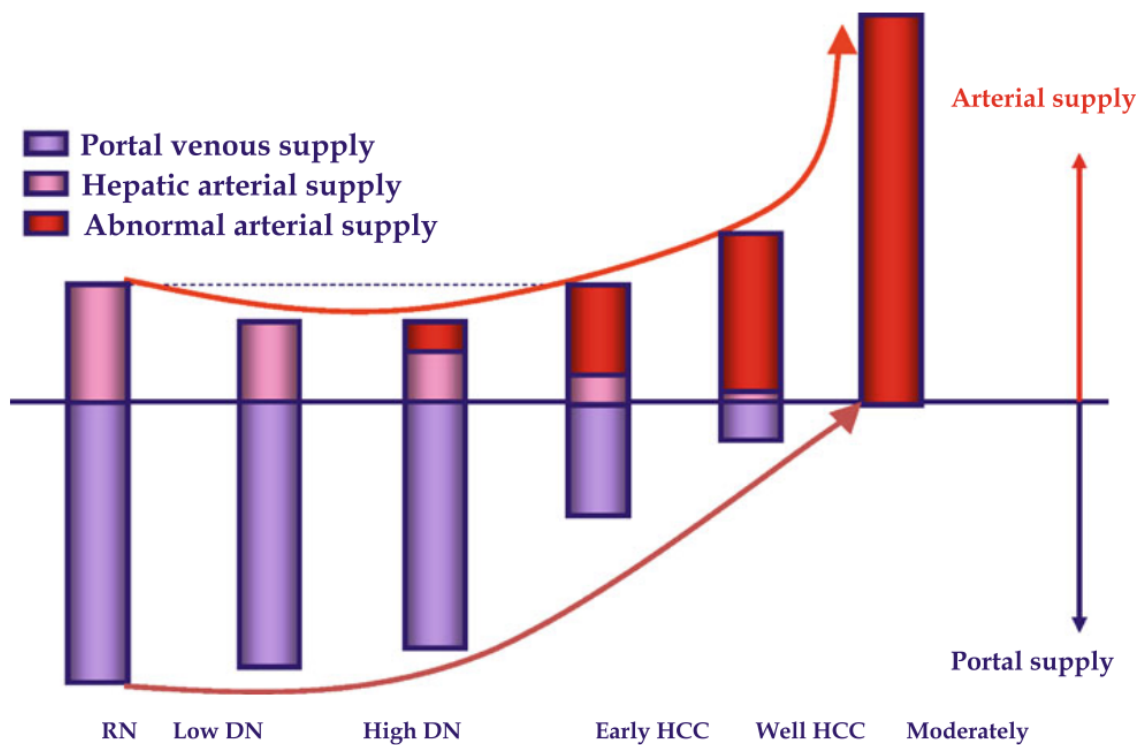


Figura 1 La gráfica demuestra que, a mayor diferenciación y normalidad de los hepatocitos, la irrigación portal es la principal y no se observa irrigación arterial anómala. Sin embargo, en CHC la irrigación arterial anormal aumenta, mientras que la portal desaparece. Esto explica el comportamiento del CHC en las imágenes en fase arterial (realce). Tomado de:10.1007/s00261-011-9685-1

Estos cambios hemodinámicos traducen hallazgos característicos en la TAC o en la RMN: realce arterial con venoso portal o en fase tardía. Estos hallazgos tienen una sensibilidad entre el 66% - 82% y una especificidad de 90% en lesiones > 1 cm de diámetro, en pacientes cirróticos(75).

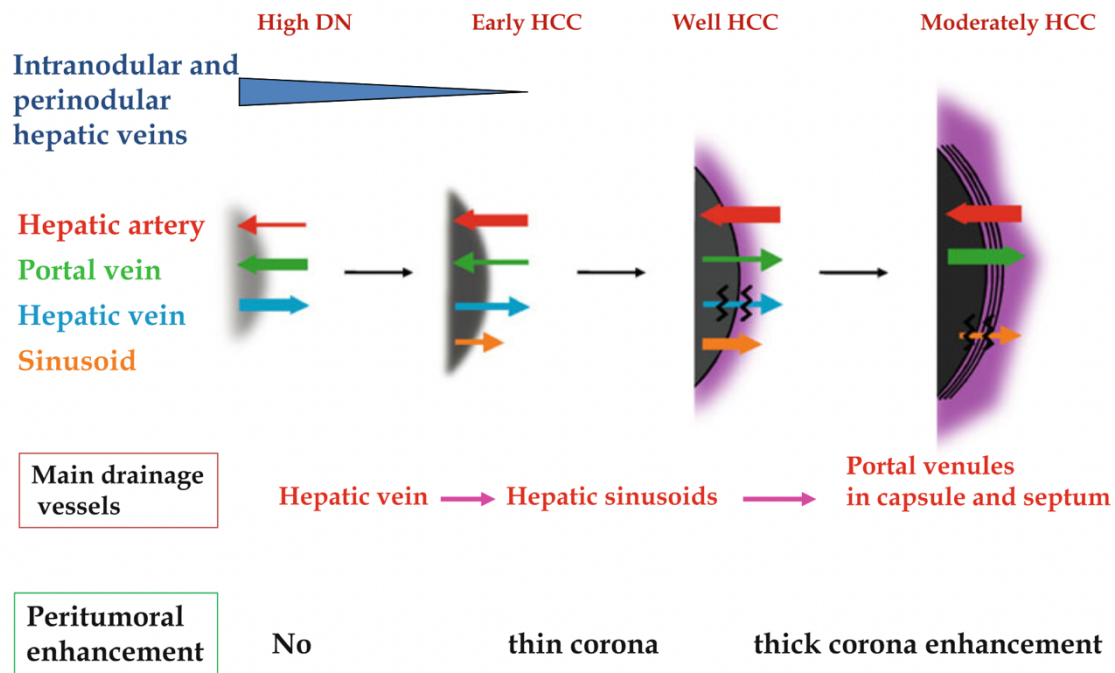


Figura 2. Esta imagen muestra cómo cambia el drenaje venoso, de las venas hepáticas en los HGDN a un drenaje sinusoidal en el CHC temprano y a un drenaje portal en el CHC moderado. Tomado de:10.1007/s00261-011-9685-1

Utilizando estudios de imagen se diseñó un Sistema de Datos y Reporte de Imágenes Hepáticas (LI-RADS), respaldado por el Colegio Americano de Radiología. Esta clasificación puede ser utilizada en pacientes con cirrosis (no por fibrosis hepática congénita o por trastornos vasculares), infección crónica por VHB o con CHC actual o previo. Categoriza a los pacientes en (64,76):

1. LR-NC si no pueden ser categorizados por problemas en la imagen. Estos pacientes deben de realizarse un método distinto de imagen en ≤ 3 meses.
2. LR-TIV cuando hay invasión tumoral a la vena.
3. LR-1 cuando los hallazgos son definitivamente benignos \rightarrow continuar con tamizaje cada 6 meses.
4. LR-2 cuando los hallazgos son probablemente benignos \rightarrow continuar con tamizaje cada 6 meses. Se puede considerar hacerlo antes.
5. LR-M con hallazgos probables o definitivos de malignidad (no necesariamente específicos para CHC) \rightarrow discusión multidisciplinaria para definir si requiere biopsia. Se puede realizar el mismo estudio u otro método de imagen en ≤ 3 meses.

6. LR-3 con probabilidad intermedia de malignidad → repetir el mismo estudio u otro método de imagen en 3 – 6 meses.
7. LR-4 probable CHC → discusión multidisciplinaria para iniciar tratamiento o solicitar biopsia. Se puede realizar el mismo estudio u otro método de imagen en ≤ 3 meses.
8. y LR-5 definitivamente CHC → tratamiento

Los últimos 3 estadios se diagnostican como se muestra en la figura 3.

Tabla de diagnóstico para TC/RM

Hiperrealce en fase arterial (HRFA)		No HRFA		HRFA (no en anillo)		
Tamaño del hallazgo (mm)		<20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Enumerar los criterios principales: • Realce “Capsular” • “Lavado” (no periférico) • Crecimiento superior al umbral	Ninguna	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Uno	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥ Dos	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Los hallazgos en esta tabla son categorizados sobre uno de los criterios principales adicionales:



- LR-4 - Con realce “ Capsular”
- LR-5 – Con “ Lavado” (no periférico) o Crecimeinto superior al umbral

Figura 3. Tomada de: Manual LI-RADS para CT/RM v 2018

La EASL recomienda utilizar los criterios diagnósticos por imagen, únicamente cuando estos dan un diagnóstico definitivo de CHC, de lo contrario, sugiere realizar una biopsia. Además, no utiliza el crecimiento del tumor o la presencia de una cápsula como parte de los criterios diagnósticos, debido a que no han sido evaluados de manera prospectiva (63).

Los estudios que comparan a la TAC multifásica contra RMN con ácido gadoxético (contraste hepatobiliar), reportan una mayor sensibilidad de la RMN y una especificidad similar entre ambos métodos de diagnóstico, con una diferencia más marcada, a favor de la RMN, en lesiones pequeñas. Los estudios que comparan RMN con contraste extracelular contra RMN con contraste hepato-específico, muestran una mayor sensibilidad en el segundo que también se hace más clara en lesiones más pequeñas(63).

En pacientes que no tienen cirrosis como fondo de CHC, las características por imagen pueden ser las mismas, sin embargo, la especificidad de los hallazgos típicos por imagen

es menor, debido a que existen otros diagnósticos diferenciales que son más comunes en pacientes no cirróticos. Por lo que, en estos pacientes, se debe de tomar una biopsia para hacer el diagnóstico (63,64). La exactitud diagnóstica de la biopsia puede variar dependiendo de la calidad de la muestra, la experiencia de los patólogos y también del tamaño de la lesión y las características celulares de la misma. Se ha diseñado un kit de marcadores de inmunohistoquímica que aumenta la exactitud diagnóstica: glicican 3, proteína de choque térmico 70 y glutamina sintetasa(8).

Estadificación, tratamiento y pronóstico

La estadificación de los CHC es compleja ya que debe de tener en cuenta la carga tumoral (número y tamaño) y la invasión vascular o extrahepática, pero también el estado funcional (ECOG), la función hepática (Child Pugh, ALBI, MELD), el nivel de AFP, datos de hipertensión portal y aumento de las bilirrubinas. Una clasificación que toma en cuenta estas variables y que con ellas clasifica el estadio del CHC y propone un tratamiento, así como un pronóstico, se diseñó en 1992 en Barcelona (BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer)(8,60). La clasificación de BCLC se observa en la Figura 4(60).

Esta clasificación divide a los CHC en 5 grupos(77):

1. BCLC 0 (muy temprano): se trata de pacientes con un tumor único $\leq 2\text{cm}$, sin invasión vascular o extrahepática, en un paciente con función hepática normal y sin síntomas asociados al CHC. En estos pacientes la supervivencia es > 5 años. El tratamiento depende de si el paciente es candidato a trasplante hepático. Si lo es, debe de ir a resección quirúrgica (en pacientes sin datos de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) y con bilirrubinas normales), de lo contrario, debe de realizarse ablación de las lesiones que muestra tasas de supervivencia similares a la resección. Si el paciente tiene función hepática grave, si no son candidatos para trasplante, se recategorizan como BCLC D y el pronóstico es muy malo(77).
2. BCLC A (temprano): se trata de pacientes con tumores únicos, sin importar el tamaño, o con hasta 3 tumores todos midiendo $\leq 3\text{cm}$, sin invasión macrovascular o extrahepática y sin síntomas asociados al CHC (ECOG 0), la función hepática debe de estar preservada. En estos pacientes la supervivencia es > 5 años. Si el tumor es único, no hay datos de HPCS y las bilirrubinas son normales, podría realizarse resección, sobre todo si no hay invasión microvascular o lesiones satélite (alto riesgo de recurrencia), estos pacientes también podrían ser candidatos a ablación. Cuando se

trata de un tumor multifocal, se debe de definir si el paciente es candidato a trasplante, utilizando los criterios de Milán (1 lesión ≤ 5 cm, 2- 3 lesiones ≤ 3 cm, sin invasión vascular o extrahepática) (78). Si no lo es, el paciente podría ir a resección, ablación o embolización transarterial (TACE), sin embargo, no hay estudios prospectivos que evalúen estas opciones(77).

3. BCLC B (intermedio): corresponde a una presentación multifocal, más allá del BCLC A, con función hepática preservada, ECOG 0 y sin invasión vascular o extrahepática. Esta, a su vez, se divide en 3 grupos(77):
 - a. Nódulos de CHC bien definidos que pueden ser candidatos a trasplante con criterios extendidos (Tabla 1).(79) En estos pacientes el tamaño de las lesiones y los niveles de AFP (≥ 1000 ng/dL es un criterios de exclusión) son importantes ya que pueden aumentar el riesgo de recurrencia en el injerto. La supervivencia es > 5 años.
 - b. Pacientes no candidatos a trasplante, con flujo portal preservado y con carga tumoral definida. Estos pacientes son candidatos a TACE, en caso de no serlo (tamaño > 8 cm), estos pacientes deben de ir a terapia sistémica. Estos pacientes tienen una supervivencia ≥ 2.5 años.
 - c. Pacientes con enfermedad difusa, infiltrativa o extensa. Estos pacientes deben de ir a terapia sistémica, sin embargo, no hay un valor de corte establecido. Estos pacientes tienen una supervivencia ≥ 2 años.
4. BCLC C (avanzado): pacientes con invasión vascular o extrahepática con ECOG ≤ 2 , con función hepática preservada. Estos pacientes deben de ir a terapia sistémica. Las terapias de primera, segunda y tercera línea se muestran en la figura 4. Estos pacientes tienen una supervivencia ≥ 2.5 años(77).
5. BCLC D (terminal): Se trata de pacientes con ECOG > 2 y/o con función hepática disminuida, que no son candidatos a trasplante hepático. Tienen un supervivencia de alrededor de 3 meses. Estos pacientes deben de ir a cuidados paliativos coordinados y manejo de los síntomas(77).

Tabla 1. Criterios extendidos de trasplante hepático en CHC

Criterios UCSF	1 tumor ≤ 6.5 cm o 2-3 tumores, cada uno ≤ 4.5 cm, con un volumen tumoral total ≤ 8 cm
Criterios "up to seven"	El diámetro del tumor más grande (cm) + el número de tumores ≤ 7
Criterios extendidos de Toronto	Histopatología con buena a moderada diferenciación en pacientes fuera de criterios de Milán y ECOG 0-1
Volumen tumoral total < 115 cm	Suma del volumen de cada tumor $\leq 115\text{cm}^3$
Criterios de Kyoto	Número de tumores ≤ 10 , diámetro máximo de cada tumor ≤ 5 cm, niveles de des-gamma carboxiprotrombrina ≤ 400 mAU/mL
Regla 5-5-500	≤ 5 nódulos, cada nódulo ≤ 5 cm, AFP ≤ 500 ng/mL

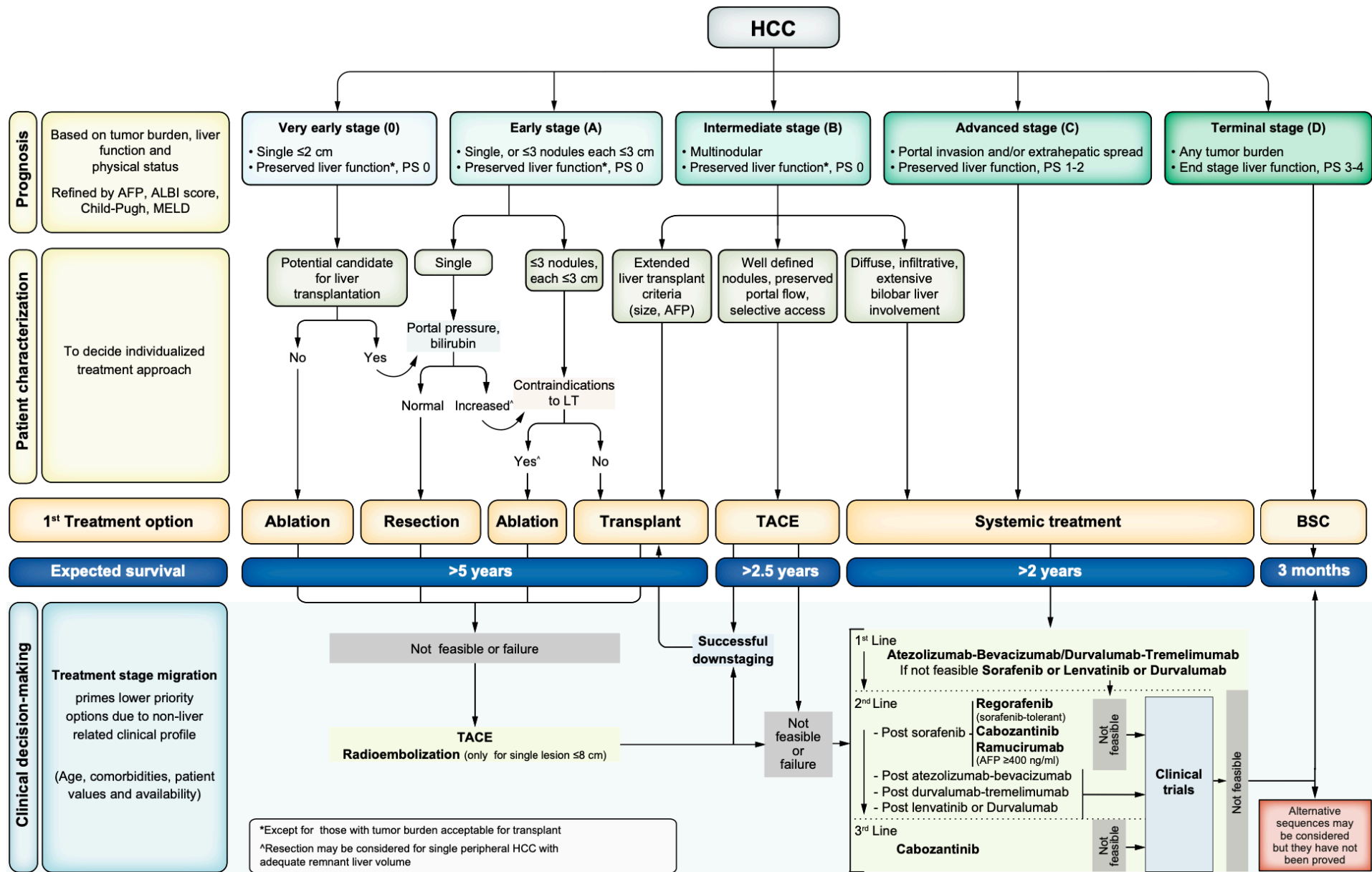


Figura 4. Tomada de 10.1016/j.jhep.2021.11.018

Prevención

Dada la alta prevalencia de este tipo de cáncer, así como la alta morbi-mortalidad que presentan, la prevención primaria de este tipo de neoplasias es esencial y podría ser una de las pocas estrategias para disminuir los casos de CHC(1).

En este sentido, sobre todo en los países con alta prevalencia de VHB, la vacunación contra este virus ha llevado a un descenso en los casos de CHC. Un estudio hecho en Taiwán mostró que el riesgo de CHC fue menor en personas que estaban vacunadas contra VHB *vs* aquellas que no lo estaban. Los RR aumentaron en relación a la edad: 6. – 9 años RR 0.26 (IC 95% 0.17 – 0.40), 10 – 14 años RR 0.34 (IC 95% 0.25 – 0.48), 15 – 19 años RR 0.37 (IC 95% 0.25 – 0.51) y de 20 – 26 años RR 0.42 (IC 95% 0.32 – 0.56)(80). A pesar de que la vacunación está recomendada en la mayoría de los países, el acceso a la misma no es universal y la cobertura puede ser tan baja como el 40% de la población en algunos países(81).

No existen vacunas para prevenir la infección por VHC, por lo que minimizar la transmisión es la mejor manera de disminuir los casos de CHC secundarios a esta infección. Esto se puede hacer realizando pruebas de anticuerpos para VHC en pacientes con alto riesgo (nacidos entre 1945 – 1965), haciendo pruebas en componentes sanguíneos, utilizar material desechable para procedimientos con punzocortantes y esterilizar el material para procedimientos dentales y quirúrgicos(1). Por otro lado, como ya se ha mencionado previamente, el tratamiento de la infección crónica por VHC con AAD también puede disminuir el riesgo de CHC.

Otras medidas para disminuir el riesgo de CHC son el manejo farmacológico y multidisciplinario para los pacientes con enfermedad hepática por alcohol y MASLD, así como la reducción de la ingesta de AFB1 y la suspensión del hábito tabáquico(1,7).

Existen múltiples estudios que hablan sobre el efecto benéfico del café en la reducción del riesgo de CHC. En un estudio Japonés, se encontró un HR 0.49 (IC 95% 0.36–0.66) al comparar bebedores de café de manera diaria y aquellos que casi nunca bebían café. Esto se confirmó en un estudio de casos y controles italiano, y en un metaanálisis, independientemente de la etiología del CHC. Posteriormente, un estudio europeo de casos y

controles mostró un RR 0.25 (IC 95% 0.11 -0.62) para pacientes que tomaba ≥ 4 tazas en comparación a aquellos que tomaban < 2 tazas de café al día(63).

La quimioprevención para CHC es un tema que se ha estudiado durante muchos años. Un metaanálisis recientemente publicado, reportó que al analizar 10 estudios (1,774,476 personas) las estatinas se asociaron con una disminución del riesgo de CHC (HR 0.52; IC 95% 0.37–0.72) y esto se mantuvo en el análisis por subgrupos en pacientes con VHB, VHC y NAFLD. El ácido acetilsalicílico también se asoció a una reducción del riesgo (HR 0.48; IC 95% 0.27 – 0.87), pero esto no se mantuvo al ajustar por uso de estatinas y metformina. La metformina no demostró disminuir el riesgo de CHC(82).

3. Antecedentes de estudios mexicanos

En 2009, se realizó un estudio en una cohorte de 47 pacientes con CHC, trabajadores del estado mexicano. De estos pacientes, el 27.7% tenían CHC en un hígado no cirrótico, 44.7% tenían anticuerpos contra VHC; de los pacientes con cirrosis la mayoría tenía un clasificación de Child-Pugh B, una media de MELD de 10 puntos, $> 50\%$ tenían diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadio avanzados de la enfermedad: AJCC02 3 o 4 (76.6%) y BCLC D (51.1%). La AFP promedio fue de 526 ng/mL. Únicamente el 57% de los pacientes, de los cuales el 62.2% tenía un CHC trabecular. El 40% de los pacientes tuvieron una supervivencia de 1 año, 28% de 18 meses y 5% de 36 meses(83).

En el 2017 se publicó un estudio observacional, transversal, retrospectivo que se realizó de 2008 – 2014, en donde se describieron las características epidemiológicas, el diagnóstico y el tratamiento de CHC en 148 pacientes. Se describió una prevalencia mayor en hombres y en la sexta década de la vida. En el 87% de los pacientes existía una enfermedad hepática crónica subyacente, atribuible a EHA, VHC y MASLD. En este estudio el 60% de los pacientes tenían cirrosis Child Pugh A, 75.5% tenían 1 tumor único al diagnóstico y 27.7% tenían una AFP normal y sólo el 39.2% de los pacientes con cirrosis estaban en un programa de tamizaje de CHC. El 70% de los pacientes se diagnosticó en etapas no curativas y para el 2014, el 77.7% de los pacientes habían fallecido. El tratamiento siguió las recomendaciones de las guías en el 45.3% de los casos. En este estudio, el 63.5% de los pacientes fue sometido

a biopsia del tumor, en donde se encontró que el 16.9% de los pacientes tenían un CHC bien diferenciado y el 2.7% pobremente diferenciado(84).

Un estudio realizado en pacientes con CHC en hígado no cirrótico, diagnosticado por TAC con o sin AFP > 200 ng/mL y confirmado por biopsia o pieza quirúrgica. Se incluyeron 33 pacientes, la mayoría fueron hombres en la séptima década de la vida, 30.3% con DM, 33.3% con hipertensión arterial sistémica, 6.1% con MetS, 9.1% tenían VHC, 27.3% ingesta significativa de alcohol y 63.3% de los pacientes se consideraron con diagnóstico de NAFLD. El tamaño promedio tumoral fue de 7.7 cm, el 42.4% tenían AFP > 15 ng/mL, 30.3% se clasificaron como enfermedad avanzada, 51.5% se trataron con resección hepática, 18.2% con ablación, 9.1% con TACE, a sobrevivida a 5 años fue de 55.4%(85).

En 2022 un estudio retrospectivo de 4584 pacientes con diagnóstico de cirrosis (2000 – 2019), realizado en 6 centros hospitalarios mexicanos, se reportó una incidencia de CHC en los años de seguimiento de 17%, con una incidencia anual de 3.84%. En los pacientes con CHC, la principal etiología fue la VHC (incidencia anual de 6.4%), seguido por MAFLD (incidencia anual de 4.4%) y EHA (incidencia anual de 2.3%). Este estudio reportó que solamente el 7% de los pacientes con cirrosis recibió trasplante hepático (TH)(10).

A pesar que las enfermedades hepáticas crónicas y el CHC son tan prevalentes en México, en el país se realizan entre 150 – 240 trasplantes hepáticos al año y, en una cohorte de pacientes publicada recientemente, se reportó que, por cada paciente que recibió un trasplante hepático, 3.8 pacientes cirróticos murieron sin trasplantarse, en un periodo de 20 años(10).

4. Planteamiento del problema

El CHC es una de las principales causas de muerte por cáncer en nuestro país y su principal factor de riesgo es la presencia de enfermedades hepáticas crónicas, las cuales ocupan, desde hace varios años, una de las primeras 10 causas de muerte en México.

Como se ha expuesto previamente, los factores de riesgo para CHC son múltiples y heterogéneos. México tiene factores de riesgo específicos para esta patología: los genéticos (polimorfismos del PNPLA3), los asociados a genotoxicidad (AFB1) y los metabólicos (obesidad/sobrepeso, MetS, MASLD).

Ya se ha discutido que, en México, el apego a tamizaje de CHC en pacientes con indicación para ello y el apego a las guías de tratamiento de CHC fueron alrededor del 40%. El contar con mayor información sobre las características de los pacientes con CHC, en poblaciones distintas a las ya estudiadas, es esencial para diseñar estrategias que mejoren los desenlaces de estos pacientes, en nuestro medio.

5. Pregunta de investigación

¿ Cuáles son las características clínicas, radiológicas e histológicas de los pacientes con carcinoma hepatocelular diagnosticado por histopatología?

Justificación

Existe poca literatura en México, que hable sobre la epidemiología y las características clínicas, histológicas y radiológicas del CHC en nuestra población. Los estudios que se han realizado tienen una cantidad pequeña de pacientes, por lo que ampliar la información sobre este tema es importante.

Ninguno de los estudios publicados previamente cuenta con biopsias tumorales, de explantes hepáticos y piezas quirúrgicas para el diagnóstico de CHC en todos los pacientes. Esto genera evidencia robusta que permite realizar correlaciones clínicas con mayor exactitud.

6. Objetivo

Principal: describir las características histológicas, radiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de CHC, diagnosticadas por histopatología, de enero de 2010 a mayo de 2023, en el hospital Médica Sur.

Secundarios:

1. Describir la prevalencia carcinoma en hígado no cirrótico en esta población.
2. Describir la gravedad de la enfermedad hepática crónica que presentan los pacientes cirróticos con CHC (MELD-NA, Child Pugh, ALBI).
3. Reportar el grado de hiperbilirrubinemia, la presencia de HPCS, y los niveles de AFP en esta cohorte, ya que son predictores pronósticos en CHC.

4. Describir el estadio en el que se diagnosticó el CHC (BCLC).
5. Describir el tratamiento de primera línea que recibieron estos pacientes.
6. Describir las características histológicas de los CHC diagnosticados.

7. Hipótesis

Los pacientes diagnosticados con CHC, en nuestra población, presentaran características clínicas, histológicas y radiográficas similares a las descritas en otras poblaciones poblaciones.

8. Diseño de estudio

Se trata de un estudio con diseño observacional, descriptivo, transversal, no aleatorio, abierto y con recolección retrolectiva de datos.

9. Material y métodos

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de CHC por histopatología, e el laboratorio de anatomía patológica del hospital Médica Sur, de enero 2010 a mayo de 2023.

Tamaño de la muestra

Se trata de una muestra consecutiva, no probabilística, que incluirá a los pacientes con diagnóstico de CHC por histopatología (biopsia, explante o pieza quirúrgica) desde enero de 2010 hasta mayo de 2023.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

- Pacientes \geq 18 años
- Reporte histopatológico de CHC en el laboratorio de anatomía patológica de Médica Sur.

Criterios de exclusión.

- Tener una segunda neoplasia concomitante con el CHC
-

Criterios de eliminación.

- Expedientes de pacientes sin datos histopatológicos.

Definición de variables

Independiente		Dependiente	
Variable	Escala	Variable	Escala
BCLC	Ordinal	Características clínicas	
		Sexo	Nominal
		Edad	Discreta
		Tabaquismo	Nominal
		DM2	Nominal
		Hipertensión arterial sistémica	Nominal
		Índice de Masa Corporal (IMC)	Continua
		Año de diagnóstico	Discreta
		Cirrosis	Nominal
		ECOG	Ordinal
		Metástasis	Nominal
		ALBI	Ordinal
		MELD Na	Discreta
		Child Pugh	Ordinal
		Tratamiento	Nominal
		Milan	Nominal
		HPCS	Nominal
		San Francisco	Nominal
		Etiología	Nominal
		Características Bioquímicas	
		Albúmina	Continua
		Bilirrubinas totales	Continua
		AFP	Continua
		Características radiológicas	

		Tipo de estudio de imagen	Nominal
		Número de lesiones hepáticas	Discreta
		Tamaño del tumor más grande	Continua
		Trombosis portal	Nominal
		Características histopatológicas	
		Tipo de muestra	Nominal
		Componente	Nominal
		segundo componente	Nominal
		Patrón histológico	Nominal
		Grado histológico	Ordinal
		HEP-PAR	Nominal
		Glipican	Nominal
		Invasión linfática	Nominal

Descripción de procedimientos

Para las tareas que implica este protocolo, el equipo de investigación se dividirá en tres equipos: (A) anatomía patológica, (B) imagenología diagnóstica y terapéutica y (C) Clínico.

El equipo A realizará la búsqueda e identificación de casos con diagnóstico histopatológico de CHC del periodo de 2010 a mayo de 2023.

Posteriormente, el equipo B realizará la búsqueda de imágenes pertinentes para el diagnóstico de CHC de los pacientes con diagnóstico histopatológico de CHC.

Finalmente, el equipo C realizará la búsqueda de expedientes electrónicos clínicos para obtener los casos compatibles con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, para incluirlos en la base de datos final y realizar el análisis de los mismos. Posteriormente se realizará el reporte escrito y la divulgación de los datos.

10. VALIDACIÓN DE DATOS.

Para el objetivo primario: determinación de características clínicas, radiológicas bioquímicas e histológicas se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión.

Para el objetivo secundario: se describirán frecuencias, porcentajes, medianas y rangos intercuartiles (RIQ).

11. Consideraciones éticas y protección de datos

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. _De acuerdo con la legislación este proyecto corresponde a una Investigación sin riesgo debido a que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos. _En lo que respecta al Consentimiento Informado, los pacientes que acuden a Médica Sur para atención médica y quirúrgica firman a su ingreso un aviso de privacidad en el cual se explica que sus datos clínicos, antecedentes y procedimientos por realizar pueden utilizarse con fines de investigación. Dicho aviso de privacidad se encuentra incluido en el expediente clínico y se firma por el paciente para documentar su consentimiento._Para asegurar la confidencialidad de los datos, los pacientes serán identificados por número de expediente.

12. Resultados

Se incluyeron 111 pacientes, con mediana de edad de 68 (RIQ 14) años, el 71.2% eran hombres, el 41% con antecedente de tabaquismo, el 29.7% con diagnóstico de DM2 y el 40.9% de HAS. En cuanto a las características clínicas (Tabla 2), el 49% tenían cirrosis y de estos, 32.4% tenían datos de HPCS, la mediana de MELD-Na fue 10.5 puntos (RIQ 10.75), la mayoría de los pacientes tenían un Child-Pugh A (19.8%), el resto B (18.8%) y C (9.9%). El ALBI más frecuente fue grado 2 (36%), seguido por grado 3 (21.6%) y finalmente, grado 1 (8.1%). La etiología más frecuente fue la infección por VHC (15.3%), seguido por la EHA (6.3%) y el MASLD (4.5%) (Figura 6). El ECOG al diagnóstico fue de 0 en el 39.6% de los

pacientes, 1 en el 16.2%, 2 en el 7.2% y de 3 en el 9% de ellos, por lo que la mayoría de pacientes no presentaban síntomas desencadenados por la enfermedad oncológica. La mediana de AFP fue de 46.92 ng/mL (RIQ 651). Al diagnóstico 23.4% de los pacientes tenían metástasis extrahepáticas, 45.9% se encontraban fuera de criterios de Milán para trasplante y 43.2% fuera de criterios de San Francisco. Únicamente 1 paciente (0.9%) se encontraba en BCLC 0, 11.7% en BCLC A y 11.7% en B, 16.2% de los pacientes se encontraban en BCLC C y 9.9% en D. En cuanto a tratamiento de primera línea, la mayoría de los pacientes recibieron embolización transarterial (TACE) (21.6%) o hepatectomía (16.2%), mientras que el 7.2% recibió cuidados paliativos, el 9.9% quimioterapia y, únicamente 1 paciente se trasplantó.

En cuanto a las características radiológicas, el estudio de imagen más utilizado para el diagnóstico fue la tomografía trifásica (44%), seguido por el PET/CT (8%) (Figura 7). El 27% de los pacientes presentaban un tumor solitario, mientras que el 36.9% presentaban entre 1 y 3 tumores, el 19.8% > 3 tumores y el 12.6% 10 tumores. Por otro lado, la mediana de tamaño tumoral fue de 7 cm (RIQ 5.6); en el 4.5% de los pacientes la lesión mayor medía \leq 2 cm, en el 7.2% \leq 3 cm, en el 20.7% \leq 5.5 cm y en el 24.3% > 8 cm. Únicamente se reportó trombosis portal en el 3.6% de los pacientes.

Tabla 2. Características clínicas basales

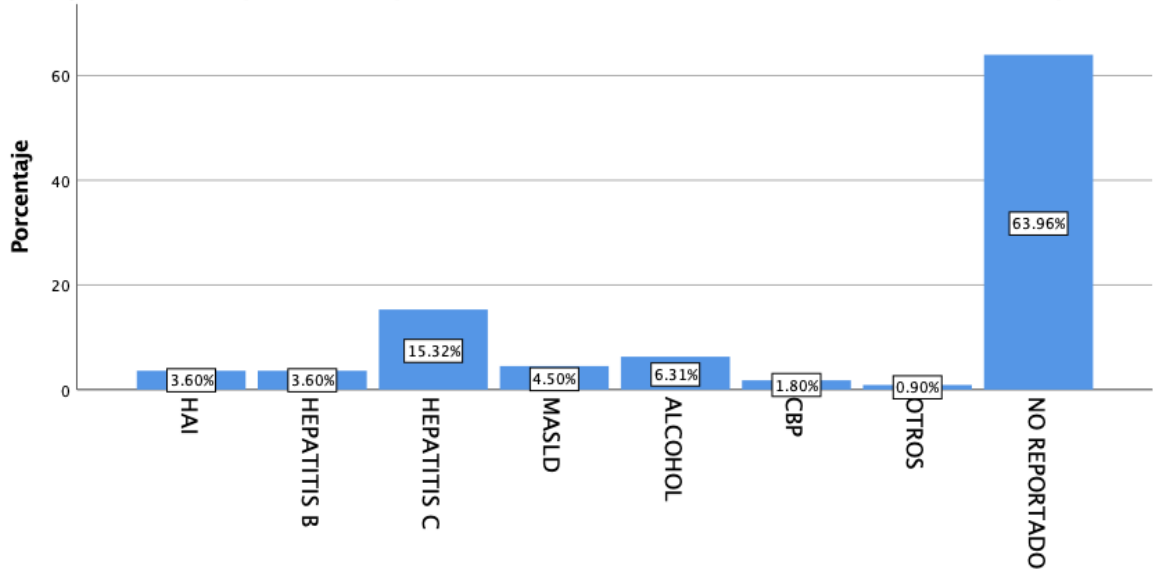
Sexo, %(n)	
Femenino	28.8 (32)
Masculino	71.2 (79)
Edad, mediana(RIQ)	68 (14)
Tabaquismo, %(n)	36.9 (41)
Diabetes mellitus, (n)	29.7 (33)
Etiología, %(n)	
Enfermedades autoinmunes	5.4(6)
VHC	15.3(17)
VHB	3.6(4)
MASLD	4.5(5)
Alcohol	6.3(7)
Laboratorios, mediana (RIQ)	
Albúmina, g/dL	3.14 (1.02)

INR	1.12 (0.18)
BT, mg/dL	1.49 (1.32)
AFP, ng/mL	46.92 (651)
Cirrosis, %(n)	44.1 (49)
ALBI, %(n)	
Grado 1	8.1 (9)
Grado 2	36 (40)
Grado 3	21.6 (24)
Child-Pugh, %(n)	
A	19.8 (22)
B	18.8 (22)
C	9.9 (11)
No aplica	17.11 (19)
MELD-Na, mediana(RIQ)	10.5 (10.75)
ECOG	
0	39.6(44)
1	16.2(18)
2	7.2(8)
3	9%(10)
4	0.9(1)
HPCS	
Sí	32.4(36)
No aplica	17.1(19)
Barcelona	
0	0.9(1)
A	11.7(13)
B	11.7(13)
C	16.2(18)
D	9.9(11)
Presencia de metástasis, %(n)	23.4(26)
Milan, %(n)	
Dentro	7.2(8)
Fuera	45(50)
San Francisco, %(n)	
Dentro	9(10)
Fuera	42.3(47)
1a línea de tratamiento, %(n)	
Hepatectomía	16.2 (18)
Ablación	1.8 (2)
Trasplante	0.9(1)

TACE/TAE
Cuidados paliativos

21.6(24)
7.2(8)

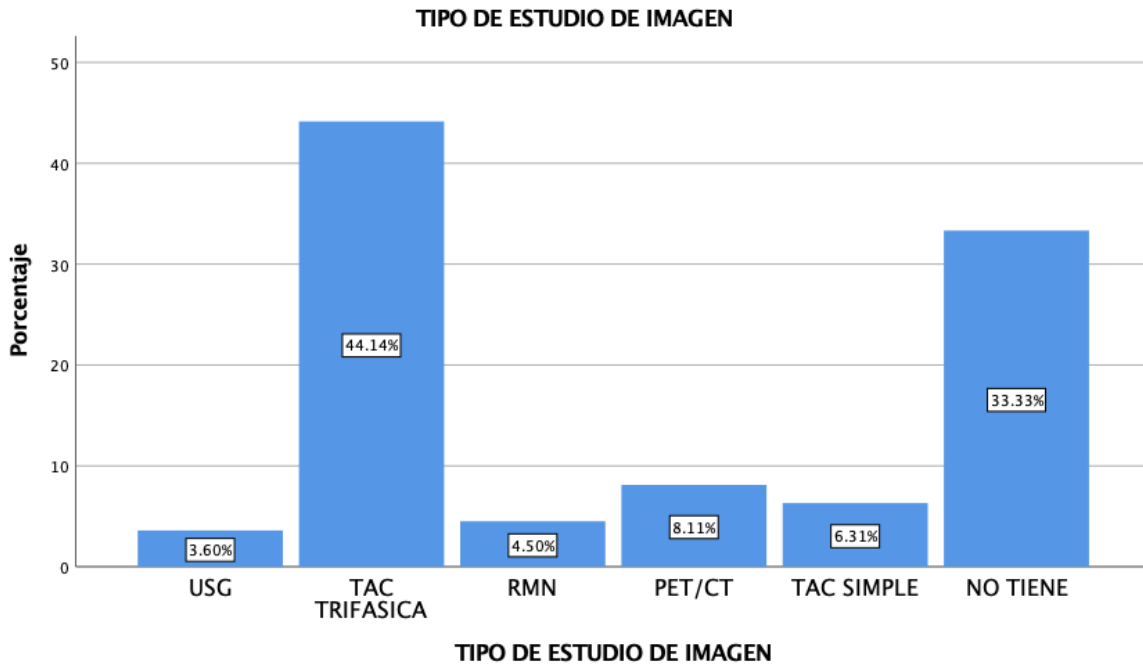
Etiología (1: HAI, 2:Hepatitis B,3: Hepatitis C, 4:NAFLD, 5: alcohol, 6:CBP, 7: CEP, 8:otros, 9:No reportado)



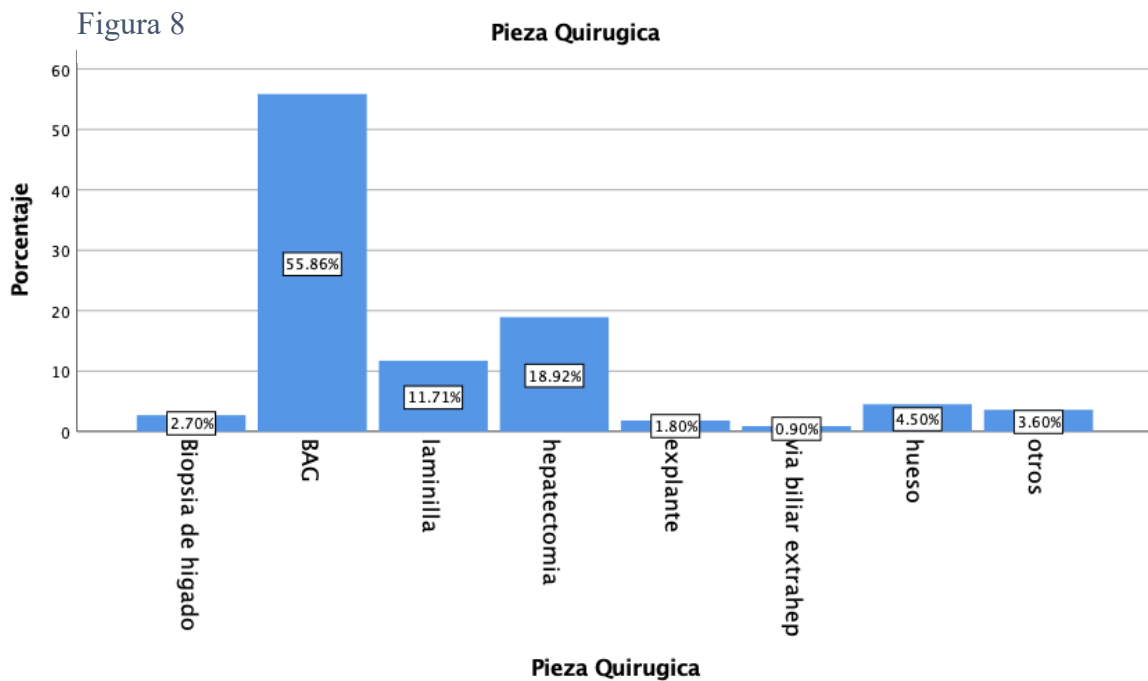
Etiología (1: HAI, 2:Hepatitis B,3: Hepatitis C, 4:NAFLD, 5: alcohol, 6:CBP, 7: CEP, 8:otros, 9:No reportado)

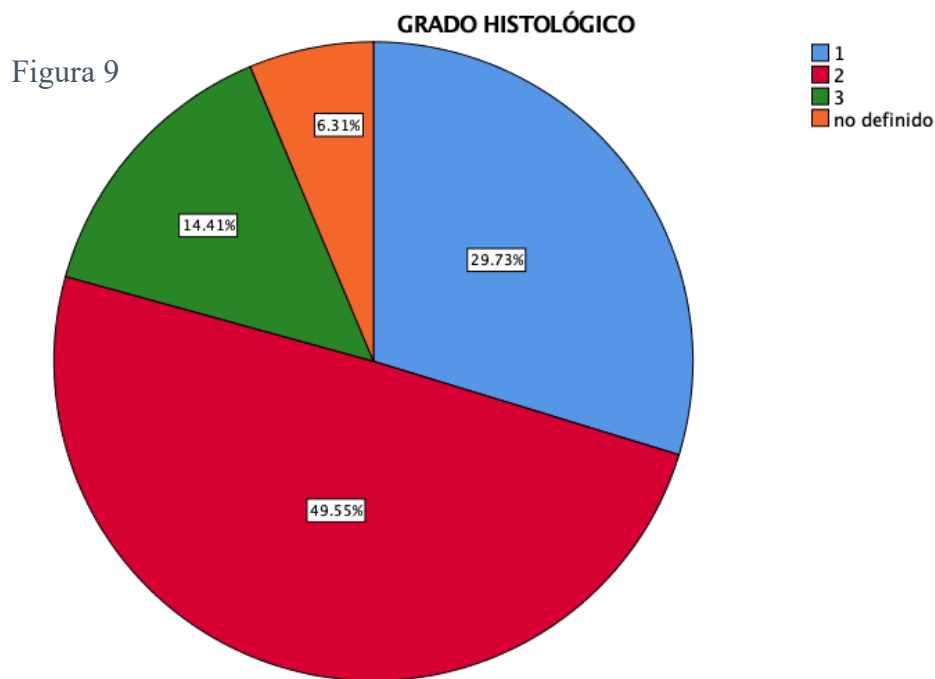
Figura 7

Figura 7



La mayoría (55.9%) de las muestras fueron obtenidas con biopsia hepática con aguja gruesa, seguido por hepatectomías (Figura 8). El grado histológico más frecuente, con 49.54% fue el 2 (Figura 9), mientras que los CHC fue en su mayoría convencionales (96.4%), seguido por tumor de células claras (2.7%), el patrón celular más frecuentemente reportado fue el trabecular (5.4%), sin embargo, no se reportó en el 88.3% de los pacientes. El 21.6% presentaban un fondo de hígado cirrótico, sin embargo, esto no pudo ser valorado en todos los pacientes, porque no se contaba con tejido hepático no tumoral en todos los casos.





13. Discusión

En este estudio de 111 pacientes con diagnóstico de CHC por histopatología, se encontraron características epidemiológicas similares a las descritas en la literatura, tanto internacional como mexicana, con mayor prevalencia en hombres y en adultos entre 50 – 70 años (7,84,85), en nuestro estudio, más del 70% de los pacientes eran hombres, con una mediana de edad de 68 años. Por otro lado, el tabaquismo fue un antecedente importante en el 36.9% de los pacientes en este estudio y este es un factor de riesgo ya conocido para CHC(52). El antecedente de DM2 estuvo presente en el 29.7%, que es menor que lo que se ha reportado en otras cohortes mexicanas: 30.3%(85) y más del 50%(83). En nuestro estudio, se encontró como primera causa etiológica el VHC, lo cual concuerda con otros estudios mexicanos(10).

Encontramos que el 44.1% de los pacientes tenían antecedente de cirrosis, que se encuentra dentro del rango reportado en estudios previos en México, en los que se había descrito una prevalencia muy heterogénea (27.7% - 87.7%) (83,84). La alta prevalencia de cirrosis en los pacientes biopsiados para diagnóstico de CHC es interesante debido a que, en la mayoría de las ocasiones, los pacientes con CHC en hígado cirrótico podrían ser diagnosticados por

estudio de imagen y no requerir de estudios de histopatología. En algunos casos, se tomaron biopsias de lesiones extrahepáticas (hueso, vía biliar extrahepática y glándulas suprarrenales) en donde podría existir dudas del tumor primario, sin embargo, esto representó el 9% de los pacientes incluidos. La mayoría de los tumores presentaban un grado moderado de diferenciación, con una mediana de tamaño tumoral de 7 cm, similar a lo reportado por Martínez-Mier, *et al.* (85) La AFP en nuestro estudio tuvo una mediana de 46.9, con un RIQ amplio > 600, este dato es importante, ya que se sabe que los niveles de AFP son esenciales para evaluar la probabilidad de recurrencia post-tratamiento curativo.

En cuanto a la función hepática en pacientes con cirrosis, cada vez se avalúa utilizando más parámetros que puedan sumar a la evidencia para aproximar la función hepática real. Actualmente se utiliza la escala de ALBI, Child-Pugh, MELD-Na. En nuestro estudio, lo más frecuente, fue que los pacientes presentaran Child-Pugh A o B (19.8% en ambos casos), sin embargo, el ALBI más frecuente fue grado 2 (36%), seguido de grado 3 (21.6%). Hay estudios que hablan del mejor desempeño de ALBI como factor pronóstico, al compararlo con Child-Pugh en pacientes con CHC (86,87), por lo que es un marcador que cobra cada vez más importancia y que es sencillo de calcular (albúmina y bilirrubinas). La mediana de MELD-Na en nuestros pacientes fue de 10.5 puntos, con un RIQ amplio de 10.75 puntos. Esto es similar a lo descrito en otros estudios mexicanos (83). A pesar de que la función hepática en nuestros pacientes no fue terminal en su mayoría y de que la mayoría de ellos presentaban ECOG bajo, el 32.4% de los pacientes presentaron datos de hipertensión portal, que es un factor de riesgo conocido para tratamiento quirúrgico (hepatectomía) y un factor de mal pronóstico. (77) También el 23.4% de ellos presentaron enfermedad metastásica al diagnóstico y > 40% no eran candidatos a trasplante por criterios de Milán y de San Francisco y la mayoría de los pacientes se clasificó como un BCLC C. Esto habla de que, similar a lo observado en los otros estudios mexicanos antes mencionados, la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad y con criterios que los hacen malos candidatos a trasplante. En este sentido, el pronóstico de los pacientes es muy malo, con una supervivencia de alrededor de 2 años, en la mayoría de ellos (77). En este contexto, sorprende que los tratamientos más utilizados hayan sido la TACE y la hepatectomía, aunque fueron seguidos de cerca por la quimioterapia y la terapia paliativa.

Este estudio tiene limitaciones importantes. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, con datos tomados de expedientes clínicos, lo cual puede generar sesgos de recolección y algunas diferencias en los tratamientos indicados, las escalas de diagnóstico calculadas y la forma de abordar a los pacientes, a lo largo de los años incluidos, sin que esto este plasmado de manera clara en los expediente. Existió una alta tasa (hasta el 49%) de datos faltantes en nuestra población, en algunas variables de gran importancia: BCLC, AFP, Child-Pugh, cirrosis, lo cual no permitió que se realizaran análisis comparativos con los datos obtenidos.

La fortaleza más importante de este estudio es que se trata de una cohorte grande de pacientes, con diagnóstico de CHC por histopatología, lo que otorga robustez a los datos. Es el estudio más grande, con estas características, realizado en México hasta el momento.

14. Conclusión

En este estudio de pacientes con CHC diagnosticado por histopatología se encontró que tienen factores de riesgo y condiciones al diagnóstico heterogéneas, que complican el diagnóstico y el manejo oportuno y adecuado de la patología oncológica. El diagnóstico de estos pacientes en etapas tardías, lleva a los pacientes a desenlaces adversos a corto y/o mediano plazo. Debido a esto, se deben de hacer esfuerzos para conocer a nuestra población, así como tener claros los factores de riesgo importantes para desarrollar CHC y, con esto, realizar programas de tamizaje adecuados, que lleven a la detección de esta enfermedad en etapas tempranas y que nos permitan ofrecerle a los pacientes tratamiento curativos. Sólo de esta manera podremos mejorar el pronóstico de los miles de pacientes con esta patología en nuestro país.

15. Referencias bibliográficas

1. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2019;16(10):589-604.
2. Cancer today [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/default.html>
4. Principales causas [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
5. Trinchet J, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. septiembre de 2015;62(3):737-50.
6. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, Ladrón De Guevara-Cetina L, Vilatobá M, García-Juárez I, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. abril de 2022;87(2):216-34.
7. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 21 de enero de 2021;7(1):6.
8. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 11 de abril de 2019;380(15):1450-62.
9. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. junio de 2023;S016882782300418X.
10. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servín-Rojas M, Kauffman-Ortega E, Chávez-García LC, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health - Am*. marzo de 2022;7:100151.
11. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública México*. 13 de junio de 2023;65:s163-8.
12. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública México*. 14 de junio de 2023;65:s238-47.

13. WHO-HIV-2016.06-eng.pdf.
14. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. octubre de 2015;149(5):1226-1239.e4.
15. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 4 de mayo de 2021;13(5):830.
16. Fattovich G. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 1 de marzo de 2000;46(3):420-6.
17. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De Franchis R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. mayo de 2009;136(5):1629-38.
18. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol*. septiembre de 2020;73(3):533-9.
19. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol*. febrero de 2019;124:81-100.
20. Chu YJ, Yang HI, Wu HC, Lee MH, Liu J, Wang LY, et al. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection or alcohol consumption. *Eur J Cancer*. mayo de 2018;94:37-46.
21. Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect*. junio de 2010;118(6):818-24.
22. Álvarez CS, Espinosa-Tamez P, López-Ridaura R, Lamadrid-Figueroa H, Melchor-Ruan J, McGlynn KA, et al. Liver cancer mortality in Mexico: trend analysis from 1998 to 2018. *Salud Pública México*. 25 de febrero de 2022;14-25.
23. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. julio de 2021;12(S2):S361-73.
24. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. octubre de 2017;153(4):996-1005.e1.
25. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. 2015;
26. West J, Card TR, Aithal GP, Fleming KM. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. abril de 2017;45(7):983-90.
27. Keng VW, Sia D, Sarver AL, Tschida BR, Fan D, Alsinet C, et al. Sex bias occurrence of hepatocellular carcinoma in Poly7 molecular subclass is associated with *EGFR*. *Hepatology*. enero

de 2013;57(1):120-30.

28. Chavez-Tapia NC, Murúa-Beltrán Gall S, Ordoñez-Vázquez AL, Nuño-Lambarri N, Vidal-Cevallos P, Uribe M. Understanding the Role of Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. julio de 2022;Volume 9:583-93.
29. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. enero de 2018;67(1):123-33.
30. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2012;10(12):1342-1359.e2.
31. Ertle J, Dechêne A, Sowa J, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 15 de mayo de 2011;128(10):2436-43.
32. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int*. julio de 2016;10(4):632-9.
33. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Aii S, Imai Y, et al. Characteristics of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Who Develop Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2011;9(5):428-33.
34. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. marzo de 2016;63(3):827-38.
35. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. enero de 2016;14(1):124-131.e1.
36. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. diciembre de 2018;155(6):1828-1837.e2.
37. Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström NK, Hagström H. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int*. junio de 2019;39(6):1098-108.
38. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology*. marzo de 2015;148(3):547-55.
39. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al.

Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* octubre de 2018;48(7):696-703.

40. Pinyopornpanish K, Khoudari G, Saleh MA, Angkurawaranon C, Pinyopornpanish K, Mansoor E, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2021;21(1):394.

41. Chen YG, Yang CW, Chung CH, Ho CL, Chen WL, Chien WC. The association between metabolic risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and the incidence of liver cancer: a nationwide population-based cohort study. *Hepatol Int.* agosto de 2022;16(4):807-16.

42. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The Association Between Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Systemic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* febrero de 2014;48(2):172-7.

43. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2019;19(1):40.

44. Chen Y, Li X, Wu S, Ye W, Lou L. Metabolic syndrome and the incidence of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of cohort studies. *OncoTargets Ther.* septiembre de 2018;Volume 11:6277-85.

45. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND, Koshiol J, Alavanja MC, Beane Freeman LE, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, Diabetes, and Risk of Liver Cancer for U.S. Adults. *Cancer Res.* 15 de octubre de 2016;76(20):6076-83.

46. Rich NE, Yopp AC, Singal AG, Murphy CC. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* enero de 2020;18(1):242-248.e5.

47. Rich NE, Hester C, Odewole M, Murphy CC, Parikh ND, Marrero JA, et al. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2019;17(3):551-559.e1.

48. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* diciembre de 2008;40(12):1461-5.

49. Cisneros Garza LE, Aiza Haddad I. Hepatocellular Carcinoma in Mexico. *Clin Liver Dis.* febrero de 2022;19(2):73-7.

50. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwälder M, El-Serag HB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2023;20(8):487-503.

51. Martínez LA, Larrieta E, Calva JJ, Kershenovich D, Torre A. The Expression of PNPLA3 Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Hispanic Population. *Ann*

Hepatol. noviembre de 2017;16(6):909-15.

52. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol.* diciembre de 2009;38(6):1497-511.
53. Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, Kleinhans KN, N’Kontchou G, Scheffold A, et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology.* mayo de 2011;53(5):1608-17.
54. Farazi PA, Glickman J, Jiang S, Yu A, Rudolph KL, DePinho RA. Differential impact of telomere dysfunction on initiation and progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 15 de agosto de 2003;63(16):5021-7.
55. Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani ES, Bioulac-Sage P, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology.* diciembre de 2014;60(6):1983-92.
56. Coste ADL, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the β -catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci.* 21 de julio de 1998;95(15):8847-51.
57. Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, Kato T, Miwa N, Nishiwaki T, et al. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet.* marzo de 2000;24(3):245-50.
58. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. julio de 2004 [citado 29 de julio de 2023];130(7). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-004-0552-0>
59. Kudo M. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *Liver Cancer.* 2018;7(2):134-47.
60. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* julio de 2022;77(1):128-39.
61. Ji M, Liu Z, Chang ET, Yu X, Wu B, Deng L, et al. Mass screening for liver cancer: results from a demonstration screening project in Zhongshan City, China. *Sci Rep.* 24 de agosto de 2018;8(1):12787.
62. Moon AM, Weiss NS, Beste LA, Su F, Ho SB, Jin GY, et al. No Association Between Screening for Hepatocellular Carcinoma and Reduced Cancer-Related Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* octubre de 2018;155(4):1128-1139.e6.
63. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* julio de 2018;69(1):182-

236.

64. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. agosto de 2018;68(2):723-50.
65. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. octubre de 2016;65(4):727-33.
66. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DYT, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. enero de 2009;50(1):80-8.
67. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. abril de 2016;64(4):800-6.
68. Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, et al. Nomograms for Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Oncol*. 10 de mayo de 2010;28(14):2437-44.
69. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MAM, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. julio de 2009;30(1):37-47.
70. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. mayo de 2018;154(6):1706-1718.e1.
71. Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. septiembre de 2019;3(3):302-10.
72. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio PD, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. agosto de 2010;53(2):291-7.
73. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. diciembre de 2011;54(6):1987-97.
74. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. junio de 2011;36(3):264-72.
75. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. enero

de 2018;67(1):401-21.

76. Elmoehr M, Elsayes KM, Chernyak V. LI-RADS: Review and updates. *Clin Liver Dis.* marzo de 2021;17(3):108-12.
77. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* marzo de 2022;76(3):681-93.
78. Mehta N. Liver Transplantation Criteria for Hepatocellular Carcinoma, Including Posttransplant Management. *Clin Liver Dis.* mayo de 2021;17(5):332-6.
79. Singal AG, Kudo M, Bruix J. Breakthroughs in Hepatocellular Carcinoma Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* julio de 2023;21(8):2135-49.
80. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology.* septiembre de 2016;151(3):472-480.e1.
81. Burton A, Kowalski R, Gacic-Dobo M, Karimov R, Brown D. A Formal Representation of the WHO and UNICEF Estimates of National Immunization Coverage: A Computational Logic Approach. Eisele T, editor. *PLoS ONE.* 25 de octubre de 2012;7(10):e47806.
82. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, Fu CE, Lim WH, Xiao J, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. *Aliment Pharmacol Ther.* marzo de 2023;57(6):600-9.
83. Ladrón De Guevara, L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, Rossano-García, A, Teresa Gorraez-de-la-Mora, Ma, Cervantes-Sánchez, G, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Ann Hepatol.* julio de 2009;8(3):212-9.
84. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, López-Cossio JA, Kuljacha-Gastelum AL. Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Rev Gastroenterol México Engl Ed.* julio de 2018;83(3):223-7.
85. Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Casanova-Sánchez IE, Escobar-Ríos AY, Troche-Gutiérrez JM, Yoldi-Aguirre CA. Carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico: características clínicas y resultados en Veracruz, México. *Rev Gastroenterol México.* enero de 2021;86(1):4-12.
86. Gelardi F, Rodari M, Pini C, Zanca R, Artesani A, Tosi G, et al. ALBI grade for outcome prediction in patients affected by hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization. *Front Nucl Med.* 22 de julio de 2022;2:934446.
87. Peng Y, Wei Q, He Y, Xie Q, Liang Y, Zhang L, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 de mayo de 2020;14(5):383-400.