



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

**“PREVALENCIA POR AUTOPSIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON
CIRROSIS SECUNDARIA A ETILISMO CRÓNICO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

*TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:*

GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. DENISSE PAOLA JUÁREZ CÁCERES

TUTOR DE TESIS

DR. EDUARDO PÉREZ TORRES

JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

MÉXICO DF, JULIO 2012



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Eduardo Pérez Torres
Jefe del Servicio de Gastroenterología
Hospital General de México, O.D.

ASESOR DE TESIS

Dr. Eduardo Pérez Torres
Profesor Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología
Jefe del Servicio de Gastroenterología
Hospital General de México, O.D.

ASESOR ASOCIADO DE TESIS

Dr. Aristi Gerardo Baltazar
Médico Adscrito al Servicio de Patología
Hospital General de México, O.D.

DEDICATORIA

A DIOS POR SU MISERICORDIA, BONDAD Y POR GUIAR MIS PASO.

**EN ESPECIAL A MI MADRE Y A MI FAMILIA CÁCERES LÓPEZ POR SU PACIENCIA,
SU APOYO INCONDICIONAL PARA ALCANZAR MIS METAS Y POR CREER EN MIS
SUEÑOS**

**A LA DRA NASHIELY GIL ROJAS Y FAMILIA POR SU CONFIANZA, TIEMPO Y
PACIENCIA PERO SOBRE TODO POR SU AMISTAD.**

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Metodología.....	1
1.3 Resultados.....	1
1.4 Conclusiones.....	1
1.5 Palabras clave.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	2
3. HIPÓTESIS.....	3
3.1 Objetivo General.....	3
3.2 Objetivo Especifico.....	3
4. METODOLOGÍA.....	4
4.1 Tipo y diseño del estudio.....	4
4.2 Población y tamaño de la muestra.....	4
4.3 Criterios de inclusión.....	4
4.4 Criterios de exclusión.....	4
4.5 Criterios de eliminación.....	4
4.6 Variables.....	4
5. PROCEDIMIENTOS.....	5
5.1 Análisis Estadístico.....	5
5.2 Aspectos éticos Y bioseguridad.....	5
5.3 Relevancias y expectativas.....	5
6. ANTECEDENTES.....	6
6.1 Epidemiología.....	6
6.2 Factores de riesgo.....	7
6.3 Patogenia.....	10
6.4 Diagnóstico.....	10
6.5 Diagnóstico Histológico.....	13
6.6 Estadificación.....	13
6.7 Detección y vigilancia.....	16
6.8 Tratamiento.....	17
6.8.1 Terapias Quirúrgica.....	17
6.8.2 Terapia invasivas no quirúrgicas.....	19
6.8.3 Terapia sistémica.....	20
7. RESULTADOS.....	21
8. DISCUSIÓN.....	27
9. CONCLUSIONES.....	30
10. BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

Introducción

El Carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario del hígado, que se desarrolla sobre una enfermedad hepática crónica. Las infecciones virales y el antecedente de alcoholismo crónico son los principales factores de riesgo. En México no contamos con reportes actualizados sobre la prevalencia de esta enfermedad y su relación con el consumo de alcohol, situación que nos motivo a presentar la siguiente información con datos obtenidos del Hospital General de México.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se revisaron los reportes de las autopsias realizadas en 10 años, buscando de forma intencionada el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis de etiología etílica. Se analizaron los datos demográficos y se calculó la prevalencia.

Resultados

Se revisaron 7260 reportes de autopsias en 10 años. 484 (7%) tenían diagnóstico de cirrosis hepática y de éstos 16% tenían CHC. En 43 (55%) de los pacientes con CHC la causa subyacente de cirrosis hepática fue el alcoholismo. Se encontró una prevalencia del 24% de pacientes con CHC en la población de cirrosis hepática secundaria al consumo de alcohol.

Conclusiones

La prevalencia de CHC es alta comparada con estudios previos. El principal factor de riesgo encontrado para el desarrollo de cáncer hepático es el antecedente de alcoholismo.

Palabras clave

Carcinoma Hepatocelular, cirrosis hepática, etilismo crónico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El CHC es una neoplasia maligna presente a nivel mundial, es la tercera causa de muerte después del cáncer pulmonar y del estómago. Existen tres factores de riesgo capaces de dar origen a esta neoplasia: la infección por VHB y VHC y alcoholismo. Según datos epidemiológicos el consumo de alcohol ha tenido un aumento dramático en últimos años en población de consumidores de edades cada vez más jóvenes y de forma prolongada lo que conduce a desencadenar los cambios hepáticos crónicos con el desarrollo subsecuente de cirrosis que es la etapa premaligna para el CHC. Desafortunadamente esta enfermedad no cuenta con un cuadro clínico característico que apoye su diagnóstico, lo que la convierte en un cáncer altamente letal detectándose en etapas avanzadas donde las opciones al tratamiento son infortunadas o que se encuentre como un hallazgo durante el estudio de autopsia.

El Hospital General de México es un hospital de concentración, cuya población es heterogénea en cuanto a etnicidad y nivel socioeconómico, siendo además un centro de referencia en donde se realizan un número importante de autopsias, por lo que se considera que un estudio epidemiológico tendrá resultados significativos.

Hipótesis

La prevalencia de CHC en pacientes con cirrosis por alcohol diagnosticadas por autopsias realizadas en el Hospital General de México de 1998 a 2007 es mayor que la reportada en estudios nacionales previos.

Objetivo General

Determinar la prevalencia de CHC en pacientes con cirrosis hepática secundaria a etilismo crónico por autopsia realizada en el Hospital General de México de 1998 al 2007.

Objetivo Específicos

1. Determinar la frecuencia con que se realiza el diagnóstico de CHC en autopsias del Hospital General de México de 1998 al 2007
2. Identificar el factor de riesgo más común asociados con el Carcinoma hepatocelular en el Hospital General de México de 1998 al 2007.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio

Retrolectivo, descriptivo.

Población y tamaño de la muestra

Reportes de autopsias de pacientes que fallecieron en el Hospital General de México durante el periodo comprendido del 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007.

Criterios de inclusión

Reportes de autopsias de pacientes con diagnóstico de CHC.

Criterios de exclusión

Reportes de autopsias de pacientes que no tengan diagnóstico de CHC.

Criterios de eliminación

Reportes de autopsias de pacientes con diagnóstico de CHC que no se deban a cirrosis por etilismo crónico.

Variables

Numérica discontinua (discreta): edad, gramos de alcohol

Nominal: género, factores de riesgo, escolaridad, lugar de origen, motivo de defunción, sexo, presencia de cirrosis, metástasis a distancia

PROCEDIMIENTOS

Se realizó un estudio retrolectivo, descriptivo en el que se revisaron los reportes de las autopsias realizadas de 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007 buscando de forma intencionada el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis de etiología etílica. Se registraron los datos demográficos (Sexo, edad) y el diagnóstico de carcinoma hepatocelular durante la autopsia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresarán en media y desviación estándar (DE) y las cualitativas en proporciones y porcentajes. La prevalencia se calculará de acuerdo a la siguiente fórmula:

Prevalencia: número de casos con CHC x 100/total de casos de cirrosis por alcohol.

Aspectos éticos y de bioseguridad

El protocolo de investigación será sometido para su aprobación por el Comité Institucional de Investigación y Ética del Hospital General de México. No existe ningún riesgo durante el estudio, por tratarse de un estudio que evaluará datos consignados en expedientes y no pacientes.

Relevancia y expectativas

No existen estudios actualizados que hayan evaluado la prevalencia de CHC en cirróticos secundarios al consumo del alcohol en nuestro país. Tal información aumentará el conocimiento al respecto y así aportar información para el diseño de estrategias integrales dirigidas para este tipo de pacientes, su publicación y presentación en congresos.

CARCINOMA HEPATOCELULAR.

El Carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario, solido y maligno que surge de los hepatocitos. ^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

Es el quinto tumor más común en todo el mundo, ^{1,2} y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Representa aproximadamente el 6% de todos los canceres malignos, es el quinto más común en el hombre y noveno en la mujer y la tercera causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y estómago. La incidencia ha aumentado en las ultimas 3 décadas sobre todo en personas entre los 65-69 años ² y entre personas jóvenes debido a factores presentes al momento del nacimiento y a factores ambientales. Varía alrededor del mundo, es más común en el sureste de Asia y África Sub-Sahariana, con tasas que oscilan entre 80%. ¹ Es 2 a 7 veces mayor en hombres, aunque esta proporción varía en todo el mundo.^{1,2}

Constituye el 78% de los cánceres primarios hepáticos en EE.UU con una incidencia de 2.4 por 100,000 habitantes, (1.6 a 4.6 por 100,000 habitantes entre 1991-1995), ^{3,4}

Existe similitud entre el número de casos nuevos y muertes por cáncer hepático debido a que la mayoría se detecta en una etapa avanzada, haciendo de este un cáncer altamente letal. ⁴

La prevalencia de CHC en pacientes cirróticos fue encontrada en 80-90% en una serie de autopsias en todo el mundo. ¹

Para el año 2000 en todo el mundo se documentaron 564,000 nuevos casos de CHC (398,000 para hombres y 166,000 en mujeres), Para el 2002 se observó un incremento a 626.000 nuevos casos y 598.000 muertes, ^{4,5} y para el año 2008 se

documentaron aproximadamente 748.000 nuevos casos y 696.000 personas murieron en todo el mundo. ¹

Actualmente se observa un incremento en el número de casos en países como Estados Unidos (EU), Japón, Inglaterra, Francia, Australia, India, Israel, Canadá, Italia, España y Finlandia. ^{2,4,6}

La edad en que el CHC se desarrolla en individuos infectados con VHB o VHC está estrechamente relacionada con la edad en que se adquiere la infección y la tasa de replicación viral activa. ^{8,9}

Algunos estudios han demostrado que el consumo alto de alcohol (> 80 gr/día) y la cirrosis secundaria al consumo de este, están fuertemente asociados con el desarrollo de CHC en ausencia de infección viral. ^{6,10}

FACTORES DE RIESGO

Los 3 factores de riesgo más importantes en el desarrollo de CHC en EE.UU son la infección crónica por VHC o por VHB y la cirrosis causada por enfermedad hepática alcohólica. ¹⁰

Cirrosis

Independientemente de la causa, la cirrosis se considera un factor de riesgo histopatológico y clínico para el desarrollo de CHC; 5% de todos los pacientes cirróticos desarrollan CHC. ⁷

En un estudio mexicano, Méndez-Sánchez N, et al, indicaron que la principal causa de cirrosis en 1,486 pacientes fue el alcohol (39.5%), seguido por VHC 36%, criptogénica 10.4%, CBP 5.7% y VHB 5%. ¹¹ De acuerdo a diversos estudios, en México se esperan aproximadamente 2 millones de casos de enfermedad hepática crónica relacionadas con el consumo de alcohol entre 2005 y 2050. ¹²

En otros estudios realizados Cortes-Espinosa T, et al, observaron en el Hospital General de México, que de 12,556 casos de necropsias una prevalencia de CHC 0.59%.¹³

En otros casos de CHC con cirrosis la infección por VHC se reportó entre 27-73%, VHB 12-55% y el consumo de alcohol en 6-29%, hemocromatosis hereditaria y otra causa entre 2-6%.¹⁴

La tasa de incidencia de CHC en pacientes cirróticos alcohólicos es 0.009% por 100 personas por año y 1.8% con Ag HBs y anti-VHC proporcionado 212 veces incremento en el riesgo de CHC que en alcohólicos sin cirrosis.¹⁴

Existen predictores que están asociados al desarrollo CHC en pacientes con cirrosis, entre ellos la edad y sexo masculino que son importantes factores pronósticos independientes de la etiología de la cirrosis.¹⁵

En áreas endémicas para VHB la tasa de incidencia para CHC es 0.2 % por 100 pacientes por año en portadores inactivos, 1% en hepatitis B crónica sin cirrosis preexistente y 3.2% en pacientes chinos con cirrosis compensada con una incidencia acumulada a los 5 años de CHC de 15% en cirróticos.¹⁶

En los países occidentales el VHB es transmitido en la adolescencia y la edad adulta a través de comportamientos de alto riesgo, tales como uso de drogas por vía intravenosa, exposición sexual o causas iatrogénicas incluyendo la transfusión de sangre, aguja contaminadas, procedimientos invasivos, trasplante de órgano y hemodiálisis.¹⁷

En la Infección por Virus de Hepatitis C, algunos estudios identifican al genotipo 1b con un alto riesgo de desarrollar CHC.¹⁸

La tasa de incidencia de CHC en pacientes con cirrosis por virus de hepatitis C oscila entre 3.5% por 100 pacientes por año en Europa y EE.UU. El riesgo acumulado a los 5 años en pacientes con cirrosis es 16% en Europa y EU y 32% en Japón. ²⁰

El consumo crónico de alcohol, diabetes mellitus, infección latente por VHB, edad avanzada, personas de etnia negra, trombocitopenia, altos niveles de fosfatasa alcalina y tabaquismo crónico incrementan el riesgo de CHC en pacientes con VHC. ^{19,20}

CHC Y EL ALCOHOL

El alcohol puede considerarse como una causa principal del CHC, así como un cofactor para su desarrollo, es el precursor para cirrosis, el cual, es un estadio premaligno. El mecanismo incluye un daño cromosómico directo. El metabolismo del alcohol produce acetaldehído y especies reactivas del oxígeno capaces de dañar proteínas, lípidos y DNA. La citocromo P450 2E1 es una enzima inducida con el consumo de alcohol que puede activar xenobióticos carcinógenos, el daño alcohólico crónico puede conducir a cambios en la metilación del ADN y reducir los niveles de ácido retinoico hepático con el incremento de la proliferación celular. ⁶

La hepatopatía alcohólica es el segundo factor más común de riesgo para CHC en EE. UU. El riesgo de desarrollar CHC es aproximadamente 1% por año en pacientes masculinos con cirrosis alcohólica descompensada y este riesgo aumenta cuando la ingesta de etanol supera los 60 gramos por día durante más de 10 años. Las mujeres son más susceptibles que los hombres a lesión hepática por ingesta de alcohol, con más probabilidades de desarrollar cirrosis debido a las diferencias en el metabolismo de este. ¹⁴

En un estudio realizado por Velázquez R.F y cols, observaron que de los pacientes ingresados a los hospitales entre 1993 y 1998 se encontró que la cirrosis alcohólica fue la causa subyacente más común del CHC y que el odds

ratio para CHC aumentó significativamente en los pacientes con hepatitis viral (principalmente hepatitis C) que bebían más de 80 gramos/etanol por día. Estos estudios indican que el alcohol y la hepatitis C pueden interactuar entre sí en el desarrollo en CHC. ^{14, 21}

PATOGÉNESIS

Aunque se sabe mucho sobre el CHC y los agentes etiológicos responsables de la mayoría de los casos, la patogénesis molecular no es bien conocida. La hepatocarcinogénesis en humanos es un proceso de desarrollo lento donde ocurren cambios genómicos progresivos alterando el fenotipo hepatocelular para producir gradualmente el progreso a carcinoma hepatocelular, donde el hígado es el sitio de una enfermedad crónica que progresivamente conduce a cirrosis una lesión premaligna para esta enfermedad. El desarrollo de focos y nódulos de hepatocitos displásicos y la aparición del carcinoma hepatocelular están asociados con la acumulación de alteraciones estructurales en genes y cromosomas. ²²

Alteraciones Genéticas:

Algunas alteraciones genéticas asociadas con el desarrollo del CHC:

1. **p53**, presenta mutación en 30% de los casos con CHC. Esta mutación ocurre con la aflatoxinas o infecciones crónicas por VHC, VHB.
2. Receptor 2 del factor de crecimiento insulínico (IGF2r) y los genes SMAD4 y SMAD2, cuyo resultado es la inhibición del crecimiento y apoptosis. La mutación cromosómica de IGF2r ocurre en 61% de casos de CHC asociado con factores como hepatitis viral y cirrosis. ^{23,24}

DIAGNOSTICO

La Alfa-fetoproteína (AFP) es una glicoproteína de 591 aminoácidos que pesa 70 Kd, cuyos niveles séricos disminuyen después del nacimiento para ser virtualmente indetectables y solo se elevan en condiciones patológicas. Puede

elevarse en pacientes con CHC; pero otros tumores gastrointestinales y enfermedades benignas del hígado (hepatitis y cirrosis) también pueden elevar sus niveles. Aproximadamente 10% de pacientes con CHC tienen niveles superiores a 1000 ng/ml.²⁵⁻²⁷

Diagnóstico Radiológico de CHC

Los utilizados de rutina como USG, Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM), y aquellos más invasivos incluyendo TC con contrastes yodados, arteriografía por TC y angiografía hepática convencional.²⁸

USG

Actualmente es la técnica de elección para la vigilancia de lesiones hepáticas focales, tiene una sensibilidad de 65%-80% y especificidad de 90% para detectar lesiones mayores de 1cm.^{29,30}

La detección de un CHC pequeño en un hígado cirrótico es mucho más difícil debido a la distorsión en la arquitectura del parénquima.²⁸ Las características ultrasonográficas del CHC dependen de las características del nódulo y de su tamaño. Además puede ser utilizado para evaluar las estructuras vasculares, la presencia de adenopatías hilar asociado con el avance del estadio del tumor.²⁴

El USG con medio de contraste consiste en micro burbujas de gas poco soluble que miden 1 a 10 mm. La caracterización de una lesión hepática con microburbujas de gas depende de todas las fases al administrar el medio de contraste, es decir, la fase arterial hepática (a partir de 10-20 s después de la inyección del agente de contraste, durando sobre s 10-15), fase venosa portal (después de 120 s del medio de contraste) y fase tardía (hasta 4-6 minutos después de la inyección).³¹

Brinda información sobre la naturaleza de la lesión hepática no detectada con el USG convencional y las características vasculares del nódulo. Es un procedimiento seguro y bien tolerado.³²

Muchos estudios han demostrado que el USG con medio de contraste y la TC tienen una sensibilidad similar (superior al 87%) y probablemente es una alternativa cuando la TC y RM no están disponibles.

TC

La Tomografía Helicoidal multicorte (THMF) se considera la técnica de imagen de elección para detectar y estadificar el CHC. Incluye 4 fases: pre-contraste, arterial hepática, venosa portal y fase tardía. Las imágenes se obtienen después de administrar el medio de contraste, 25 seg fase arterial, 70 segundos fase venosa portal y 300 segundos fase de equilibrio o tardía. El CHC aparece hipervascular en la fase arterial debido a la irrigación que le proporciona la arteria hepática, aparece hipodensa en la fase tardía lo cual se atribuye al lavado del medio de contraste. Típicamente las lesiones por THMF son heterogéneas y es característica la presencia de nódulos satélites.²⁸

La sensibilidad de las 4 fases de la THMF es superior al 100% para tumores mayores a 2 cm, 93% para tumores de 1 a 2 cm y 60% para tumores menores a 1 cm.²⁹

RM

Mejorar la detección y características de las lesiones hepáticas malignas. El CHC aparece como una lesión hiperintensa en T2. En las imágenes dinámicas y con la administración de Gadolinio se observa un realce en la fase arterial, isointensa en la fase portal e hipointensa en la fase tardía.²⁹

La TC y RM tiene una alta sensibilidad (55%-91%) y especificidad (77%-96%) en el diagnóstico de CHC.²⁸

ANGIOGRAFÍA

Debido a la naturaleza hipervasculatura del CHC, el sistema arterial del tumor esta a menudo dilatado, tortuoso, distorsionada y desplazados. La sensibilidad, especificidad y exactitud del diagnóstico por angiografía en la detección de CHC con un tamaño menor de 5 cm ha sido reportado como 82-93%, 73% y 89%, respectivamente. Cuando el tamaño del tumor es menor de 2 cm el valor se reduce. Actualmente la angiografía se utiliza para delinear la anatomía hepática antes de la resección o como guía para la quimioembolización transarterial de lesiones neoplásicas.²⁸

DIAGNÒSTICO HISTOLÒGICO

El examen citológico de una lesión sospechosa se logra con la biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB). La eficacia del diagnóstico varía de 60% a 90% de acuerdo al tamaño de la lesión, del diámetro de la punción con la aguja y la experiencia del operador. La especificidad y el valor predictivo para esta técnica son de 90 y 100% respectivamente. Sin embargo existen complicaciones asociadas a la biopsia hepática con tasa de mortalidad de 0.006%-0.3% y el riesgo de siembra del tumor a lo largo del trayecto de la aguja puede ser del 3%.²⁹

Microscópicamente, las células tienen una arquitectura trabecular, núcleos atípicos y envoltura endotelial periférica.²⁸

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN:

La estadificación es importante para separar a los pacientes en diferentes grupos para seleccionar la mejor opción de tratamiento.³³

Los cuatro mejores sistemas de estadificación incluye el modelo del Comité Americano de Cáncer tumor-nódulo-metástasis (TNM), modelo de clasificación Okuda, Programa Italiano Cáncer Hepático (CLIP) y el sistema Cáncer Hepático de la clínica de Barcelona (BCLC).³⁴

El sistema TNM evalúa el tamaño del tumor, nódulos linfáticos afectados y la presencia de metástasis.¹⁴ Sin embargo ha sido criticada por su deficiente precisión en la evaluación de la etapa de cáncer, principalmente por su dependencia a los hallazgos patológicos y su reflejo incompleto del estatuto de la función hepática. Tiene una precisión pobre en el pronóstico por lo que se ha limitado su utilidad en el manejo clínico de CHC.³⁰

El sistema Okuda evalúa el tamaño del tumor y el estado de la enfermedad hepática.²⁴ Permite detectar la enfermedad en etapa final, pero es incapaz de estratificar adecuadamente los pacientes con enfermedad en etapas temprana o intermedia.³⁰

El sistema CLIP incluye parámetros bioquímicos, USG hepático y examen físico. Incluye varios componentes: estadio Child-Pugh-Turcot (CPT), morfología del tumor, niveles de AFP y presencia de trombosis de vena portal.²³

TABLA sistema de estadificación CLIP para CHC

VARIABLES	PUNTOS	PUNTOS	PUNTOS
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfología del tumor	Nódulo solitario extensión del área < 50%	Múltiples nódulos o extensión del área < 50%	Masivo área extensa o extensión del área > 50%
AFP (ng/ml)	< 400	>400	
Trombosis Vena Porta	NO	SI	

El sistema de cáncer hepático de la clínica de Barcelona (BCLC) propone una clasificación que consta de 4 estadios principales que divide en estadio inicial (A), intermedio (B), avanzado (C) y terminal (D). El BCLC puede definir el tratamiento en los pacientes de acuerdo a la extensión de la enfermedad. Esto incluye variables relacionadas al estadio del tumor, la función hepática, estado físico y síntomas relacionados con cáncer. Así se identifican aquellos pacientes en etapas iniciales que se pueden beneficiar de terapias curativas, aquellos con estadios intermedios o avanzados donde se benefician de terapias paliativas y los que encuentran en etapas finales cuya expectativa de vida es mala.

- Estadio Inicial: incluye pacientes con función hepática preservada (Child–Pugh A y B) con una tumoración solitaria o 3 nódulos menores a 3 cm. Estos pacientes pueden ser tratados exitosamente con la resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación percutánea con posibilidades de curación, con una sobrevida a los 5 años entre 50 y 75%.^{29,30,35}
- Estadio Intermedio: incluye pacientes Child–Pugh A y B con una tumoración grande o multifocal pero que NO tiene síntomas relacionados con el cáncer y sin invasión macrovascular o metástasis. La sobrevida a 3 años sin terapia oscila entre 50%. Estos son los candidatos óptimos para quimioembolización transarterial. (TACE).^{29,30,35}
- Estadio Avanzado: incluye pacientes que presentan síntomas relacionados con el cáncer y/o con invasión vascular o metástasis. Ellos tienen una corta expectativa de vida (50% sobrevida al año) y son candidatos a tratamiento con sorafenib.^{29,36}
- Estadio Final: incluye aquellos pacientes con un tumor extenso o metástasis que conduce a un deterioro de la capacidad física y alto compromiso de la función hepática (Child–Pugh C), Con una sobrevida de menos de 3 meses.^{2,23}

Estadio de la BCLC y la correlación con el estadio Okuda

ESTADIO	TAMAÑO DEL TUMOR y ESTADIO	ESTADIAJE OKUDA	FUNCIÓN HEPÁTICA
Estadio A: CHC inicial			
A1	0 solitario < 3 cm	I	Sin hipertensión porta y bilirrubina normal
A2	0 solitario < 3 cm	I	Con hipertensión porta y bilirrubinas normales
A3	0 solitario < 3 cm	I	Hipertensión portal y niveles bilirrubinas anormales
A4	0 3 tumores < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio B: CHC intermedio	Grande y multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio C: CHC avanzado	1-2 invasión vascular o metástasis extrahepática	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio D: CHC terminal	3-4 solo	III	Child-Pugh C

DETECCIÓN Y VIGILANCIA:

Actualmente las guías de la AASLD recomiendan vigilancia entre los pacientes:

- cirróticos portadores de VHB, pacientes Asiáticos no cirróticos portadores de VHB (hombres entre 40 años y mujeres entre 50 años), y Africanos entre los 20 años de edad. ³³
- Pacientes con historia de CHC tienen un riesgo incrementado de desarrollar CHC, particularmente si están afectados miembros de primer grado. ³³

- Pacientes con infección crónica por VHB entre las edades de 40 años si ellos presentan actividad inflamatoria persistente por biopsia, niveles séricos elevados de enzimas hepáticas y/o niveles elevados de DNA VHB > 2,000 IU/mL. ³³
- Pacientes con cirrosis por cualquier causa, incluyendo cirrosis secundaria a infección por VHC hemocromatosis y hepatitis autoinmune. ³³

VIGILANCIA SI SE DETECTA UN NÓDULO POR USG EN UN HÍGADO CIRRÓTICO.

- Menor a 1 cm: repetir USG a los 3 meses, si hay cambios en su característica o ha aumentado de tamaño investigar de acuerdo a su tamaño, sino aumento su tamaño se debe continuar su vigilancia cada 3 meses. ³⁴
- Mayor a 1 cm; se debe realizar estudio de imagen con TC de 4 fases o imagen de RM con realce de contraste dinámico el cual evidenciara la hipervascularidad arterial y las fase de lavado “washout” en la fase venosa. Si esto se presenta evidenciara el CHC, pero si NO es documentado se debe realizar otro estudio de imagen con medio de contraste (TC o IRM) el cual evidenciara la hipervascularidad en la fase arterial y la fase de lavado en la fase venosa confirmando el CHC o se debe realizar biopsia hepática .

³⁴

TRATAMIENTO

Enfoque Quirúrgico:

La resección quirúrgica ha demostrado ser mas benéfico para tumores solitarios en pacientes sin cirrosis, con una tasa de sobrevida a los 5 años pos-resección 41-74%. ²⁴

La función hepática, la presencia de hipertensión portal y la evidencia de enfermedad descompensada son factores que deben ser considerados antes de la resección del tumor. Varios estudios han reportado una tasa de recurrencia tan alta de 70% a los 5 años. La mayoría de los CHC recurren después de 1-2 años y son secundarios a la diseminación del tumor primario.^{24,29}

Aquellos pacientes con recurrencia post-resección pueden ser candidatos a trasplante hepático o a otra terapia locoregional con o sin inhibidor multiquinasa. Pacientes con enfermedad avanzada (tumor de focos múltiples o metástasis) o pacientes con cirrosis y empeoramiento de la función hepática, la resección quirúrgica es menor benéfica y puede contribuir al desarrollo de falla hepática.^{24,29}

El gran tamaño del tumor no es una contraindicación absoluta para su resección, sin embargo el riesgo de invasión vascular y diseminación incrementan con el tamaño.³⁰

Aquellos pacientes con una enfermedad irresecable la mejor opción quirúrgica es el trasplante hepático. En conjunto con terapia adyuvante invasiva como TACE o ablación percutánea.³⁷

Debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad postrasplante, los pacientes con CHC que presentan enfermedad extrahepática o metástasis no deben ser elegidos para trasplante.^{29,30, 33,}

Para determinar los candidatos idóneos y apropiados para trasplante, actualmente se aplican los criterios de Milán, que se consideran como el estándar internacional, donde se valora el número y el tamaño de los nódulos tumorales y evalúan la posibilidad de elegir a un paciente para trasplante hepático e incluye paciente que presenten un tumor solitario menor a 5 cm o 3 tumores cada uno menor a 3 cm. Con estos criterios la tasa de supervivencia después del trasplante oscila entre 70-80% y la tasa de recurrencia es de aproximadamente 10%.^{24,29,30,35}

Existen otros criterios como los de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) que consideran una lesión solitaria ≤ 6.5 cm o menor o igual a 3 lesiones cada una ≤ 4.5 cm, con la combinación del diámetro del tumor ≤ 8 cm. Yao y col. Han reportado una tasa de supervivencia a un año de 90% con estos criterios (UCSF) y de 75% a los 5 años.³⁸

TERAPIAS INVASIVAS NO QUIRÚRGICAS

Juegan un papel importante en el tratamiento de pacientes con CHC que no son candidatos a tratamiento quirúrgico o no ameritan trasplante hepático.

- ***INYECCIÓN PERCUTÁNEA DE ETANOL Y ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA.***

La terapia con ablación percutánea es una técnica segura y efectiva como tratamiento para tumores pequeños o como tratamiento previo al trasplante hepático. Tiene el potencial terapéutico de destruir células tumorales ya sea por exposición directa de las células a sustancias tóxicas (etanol) o por modificación de la temperatura (radiofrecuencia).^{37,39} La modalidad de ablación más común incluye la inyección percutánea de etanol (PEI) y ablación con radiofrecuencia (RFA). Entre pacientes con tumores menores a 2 cm la PEI y RFA han demostrado tener igual eficacia, ambas lograron una necrosis del tumor en 90–100%. En pacientes con tumores grandes, la eficacia de PEI disminuye con una tasa de necrosis de 70% para tumores de 2-3 cm y 50% para tumores 3-5 cm.³⁷

RFA es más efectivo para tumores grandes aunque su eficacia es menor para tumores mayores a 3 cm. Varios estudios han demostrado que RFA evidencia una tasa de supervivencia a los 5 años de 70% entre pacientes con tumores menores a 2 cm.^{37,39}

- **ABLACIÓN POR MICROONDA**

La ablación por microonda (MWA) es una forma nueva de ablación térmica utilizada para el tratamiento de CHC. Utiliza ondas electromagnéticas con frecuencias mayores a 900 kHz que irradia y realiza ablación del foco tumoral.³⁹ Las ventajas clínicas del sistema de microondas sobre la RFA es su potencial para demostrar mayor tasas de necrosis del tumor con menos sesiones de tratamiento.^{37,39}

- **QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL (TACE)**

Entre los pacientes con CHC multifocal o aquellos con un tumor cuyas características no son apropiadas para cirugía o terapia con ablación, la TACE es el tratamiento de primera línea no curativa para tumores sin invasión vascular o extrahepática; utiliza las propiedades de neoangiogenesis del CHC, cuyo mecanismo de acción es sobre el suministro arterial hepático proporcionado al tumor.^{24,29}

- **MICROESFERAS MARCADAS CON YTRIUM-90**

Las microesferas marcadas Itrio-90 (Y90) son administrados en un procedimiento similar al utilizado para TACE. Utiliza la hipervascularidad del CHC, permitiendo que las microesferas sean entregadas preferentemente a los focos del tumor. Está contraindicada en pacientes con enfermedad hepatopulmonar, pero sus efectos embólicos son relativamente mínimos y puede ser utilizado de forma segura en pacientes con trombosis de vena. Varios estudios han demostrado seguridad clínica, así como eficacia.³⁶

- **TERAPIAS SISTÉMICAS**

En las guías de AASLD recomiendan sorafenib como terapia de primera línea en pacientes con CHC quienes no son candidatos a la ablación percutánea o TACE pero que mantienen conservadas la función hepática²⁹

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el que se utilizaron el promedio como medida de tendencia central y la desviación estándar y rango como medidas de dispersión.

Se revisaron 7260 reportes de autopsias que se realizaron en 10 años, 484 (7%) tenían diagnóstico de cirrosis hepática y 78 (16%) de CHC.

En los pacientes con CHC la causa subyacente de cirrosis hepática fue el alcoholismo en 43 (55%) de los pacientes, criptogénica en 24 (31%), infección crónica por VHC en 10 (13%) y e infección crónica por VHB en 1 (1%) paciente. **(Fig. 1)**

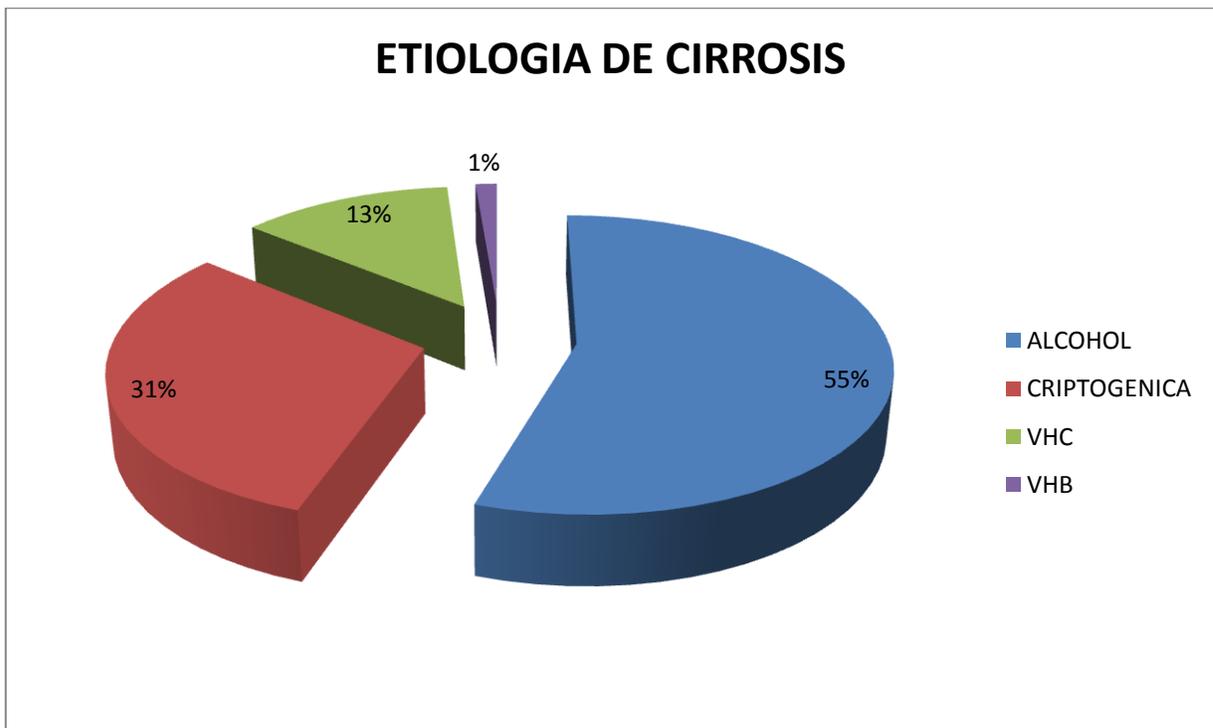


Fig. 1 ETIOLOGIA DE CIRROSIS

En relación al género se encontraron el mismo número de casos de cirrosis más CHC en hombres y mujeres con 39 (50%) pacientes en cada grupo y en los casos de CHC en pacientes con cirrosis por alcohol 28 (65%) eran hombres y 15 (35%) mujeres. **(Fig 2)**

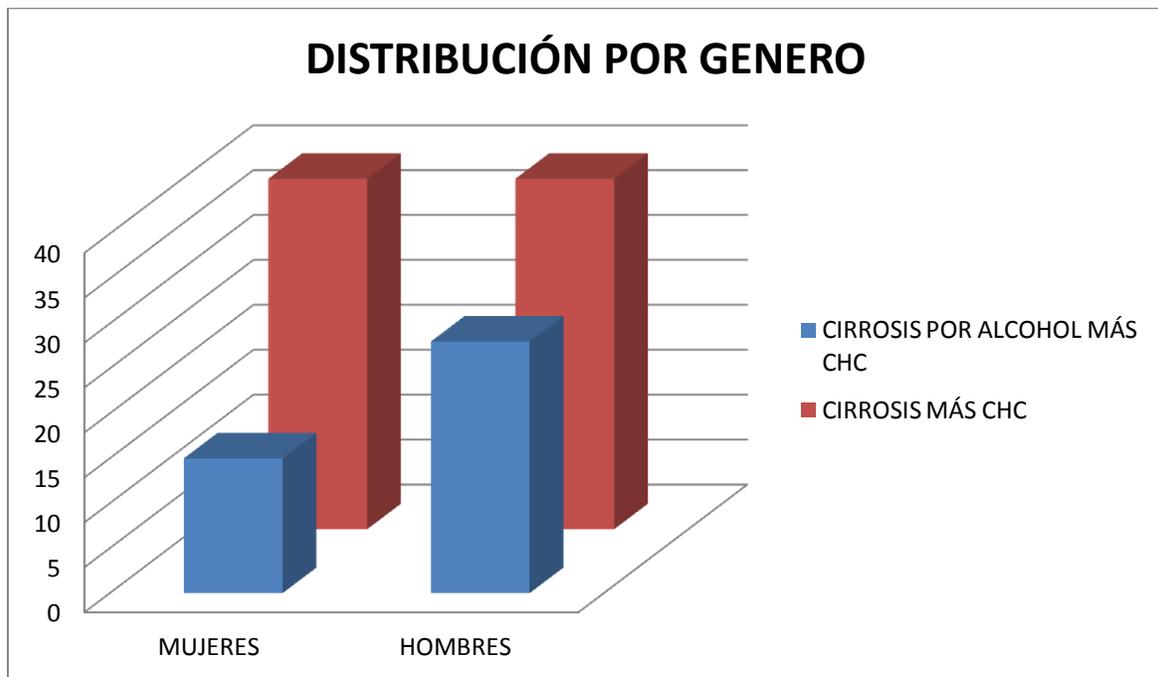


Fig. 2 DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO.

Analizando los 43 casos de CHC en pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica se encontró una prevalencia del 24% de pacientes con CHC en la población de cirrosis hepática secundaria al consumo de alcohol.

La edad promedio de defunción fue 65.6 (± 12.19) años en pacientes con cirrosis más CHC y 63.74 (± 10.59) años en pacientes con cirrosis por alcohol más CHC. **(Fig. 3)**

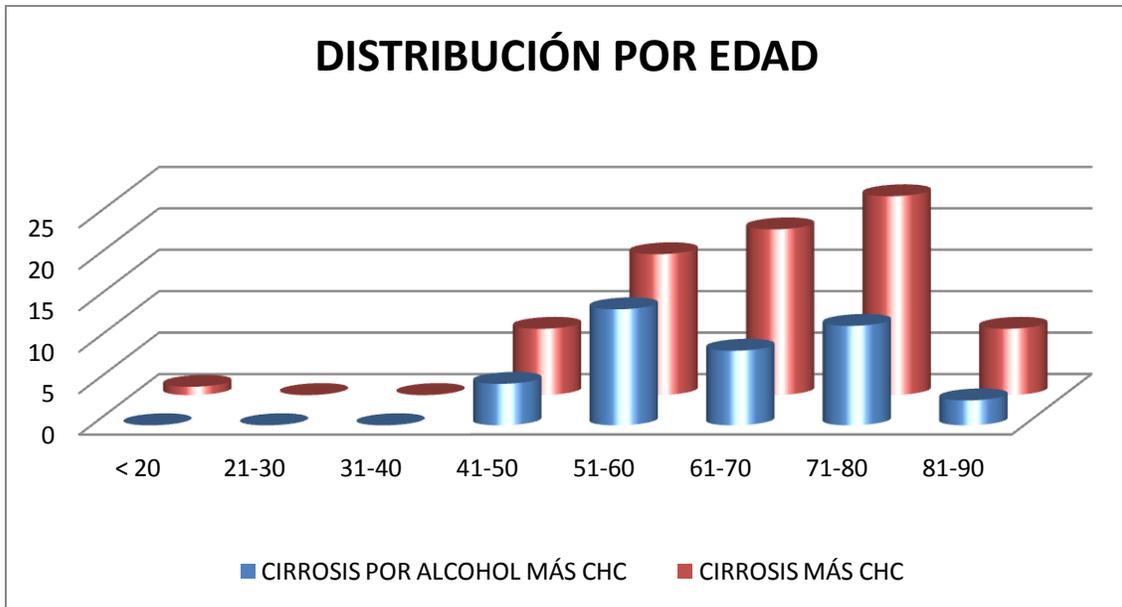


Fig. 3 DISTRIBUCIÓN POR EDAD

En cuanto al motivo de la defunción de los casos con CHC secundaria a cirrosis de etiología etílica estaba relacionada a complicaciones de la cirrosis en 22 (51%) casos, en 1 (2.5%) se debió al CHC y en 20 (46.5%) de los casos la defunción no estuvo relacionada a la cirrosis o CHC subyacente. **(Fig. 4)**

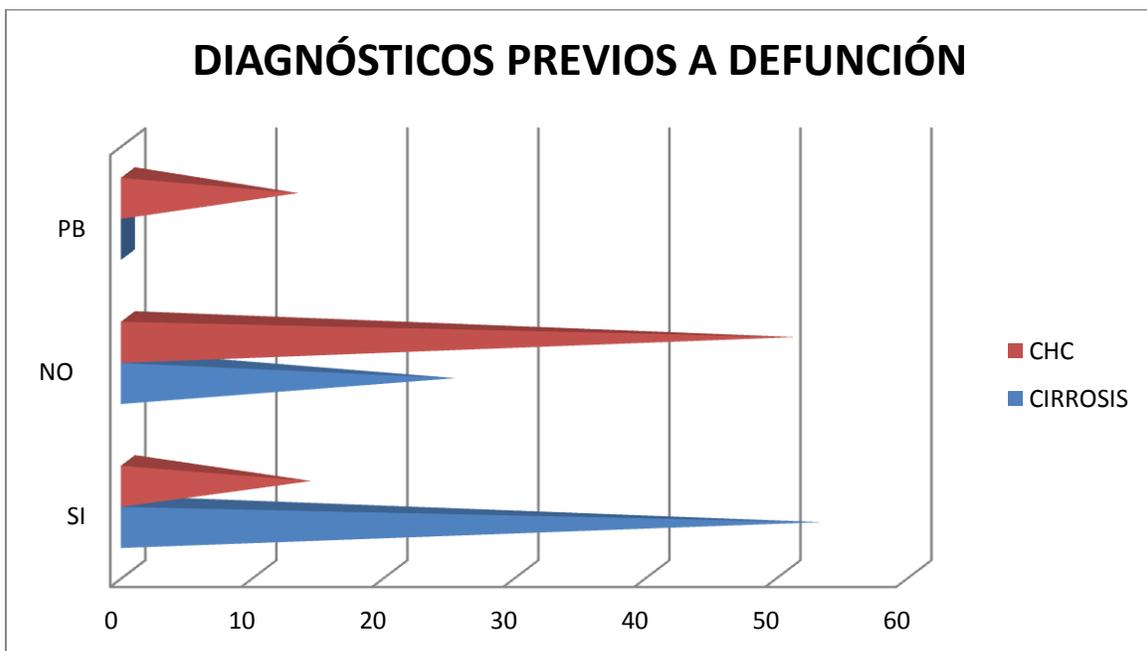


Fig. 4 DIAGNÓSTICOS PREVIO A LA DEFUNCIÓN.

De los 43 casos de cirrosis alcohólica y CHC en 32 casos (79%) tenían diagnóstico previo de cirrosis y 9 (21%) no, 8 (18.5%) de los pacientes tenían diagnóstico previo de CHC, 31 (72%) no tenían diagnóstico previo de CHC y en 4 (9.5%) casos el diagnóstico de CHC era probable.

Anatómicamente el lóbulo derecho albergaba el tumor el 23 (53%) de los pacientes, en 6 (14%) casos estaba afectado el lóbulo izquierdo y en 14 (33%) pacientes se encontraron tumores en ambos lóbulos hepáticos. **(Fig. 5)**

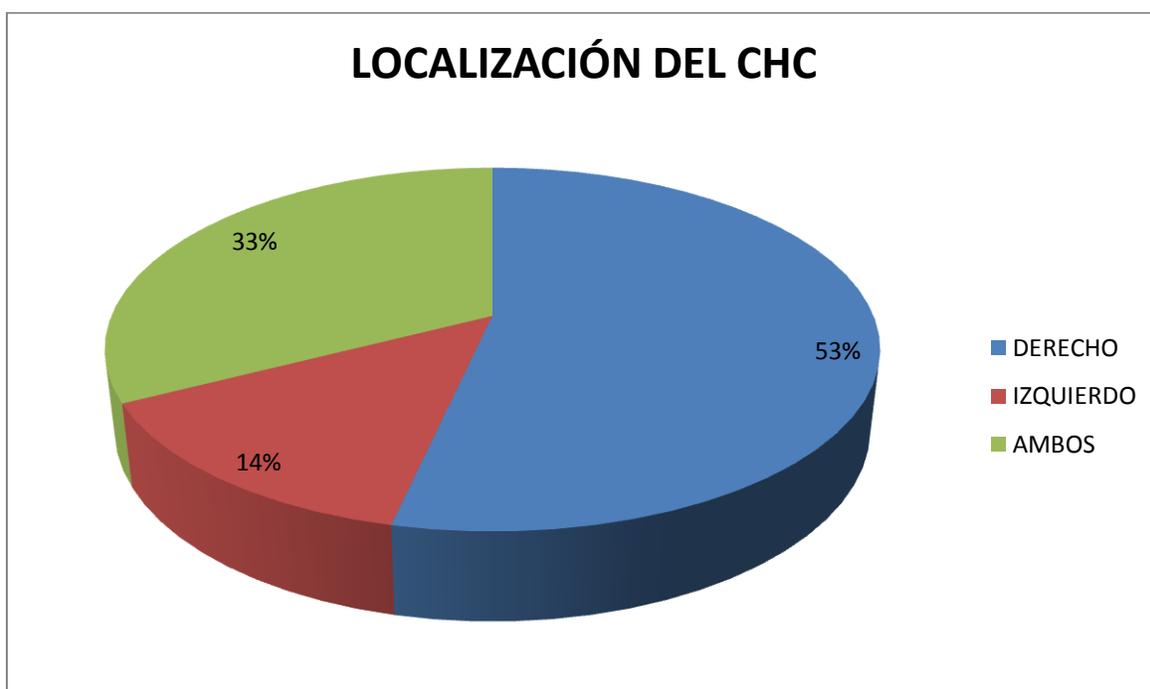


Fig. 5 LOCALIZACIÓN DE CHC.

En 16 (37.5%) pacientes presentaron metástasis al momento de la defunción y en 27 (62.5%) de los casos no se encontraron metástasis a distancia al momento de la autopsia. **(Fig. 6)**

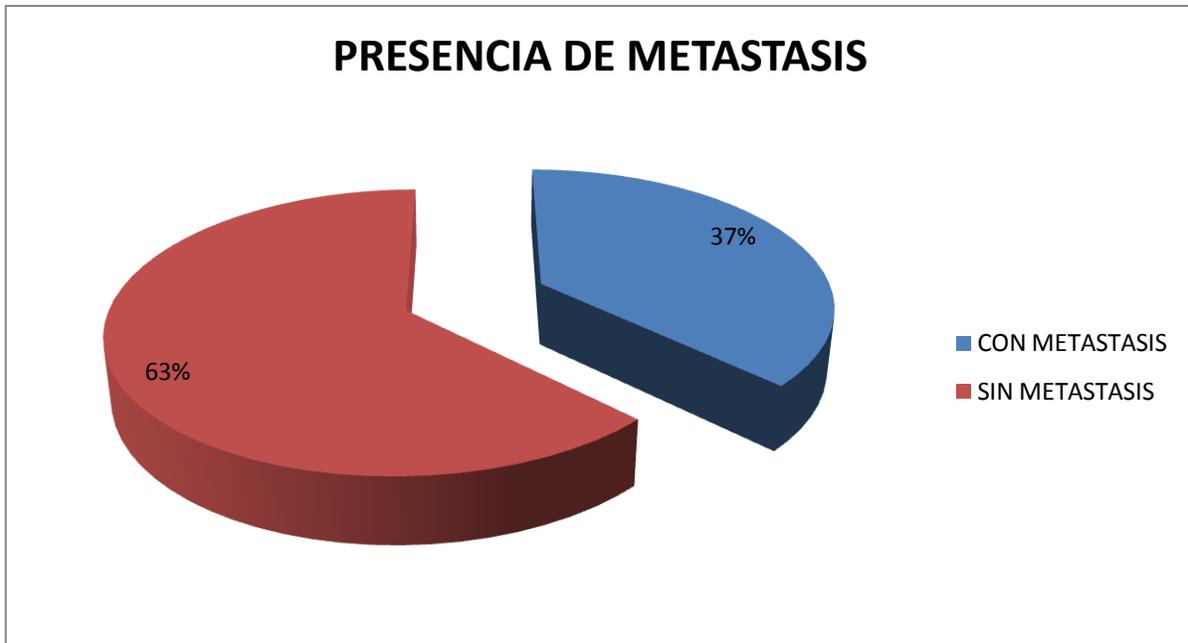


Fig. 6 PRESENCIA DE METÁSTASIS.

En 22 (51%) pacientes se encontró un tumor único y 21 (49%) pacientes tenían 2 o más tumores. El tamaño de las lesiones fue de 0.5-30 cm, con un promedio de 7.25cm (± 6.53 cm). (Fig. 7 y 8)

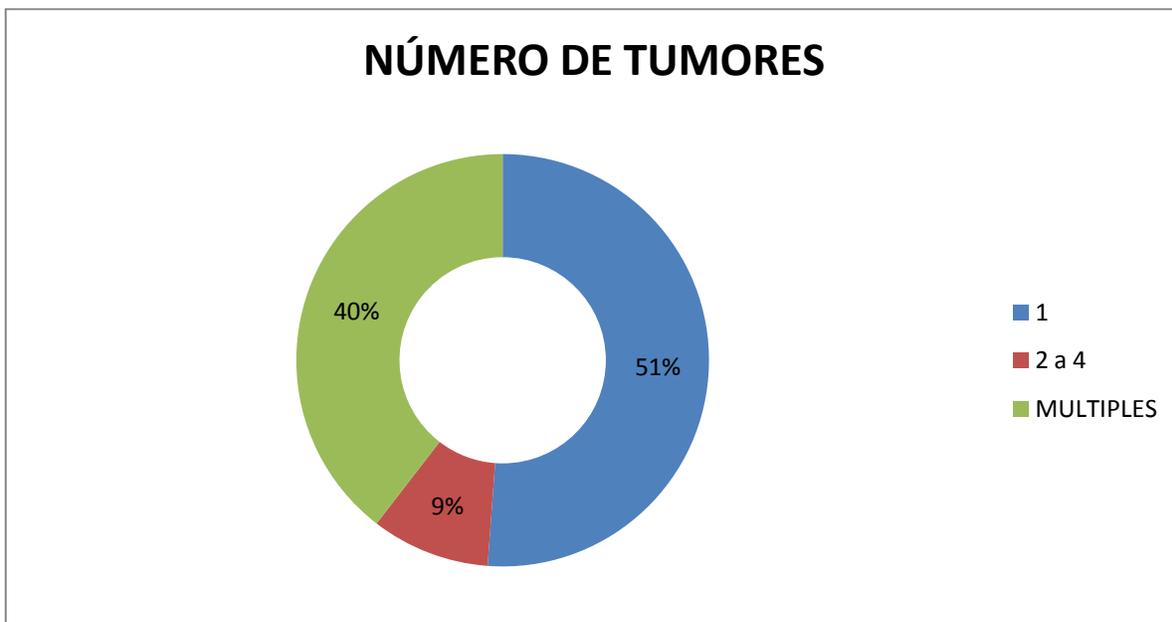


Fig 7. NÚMERO DE TUMORES.

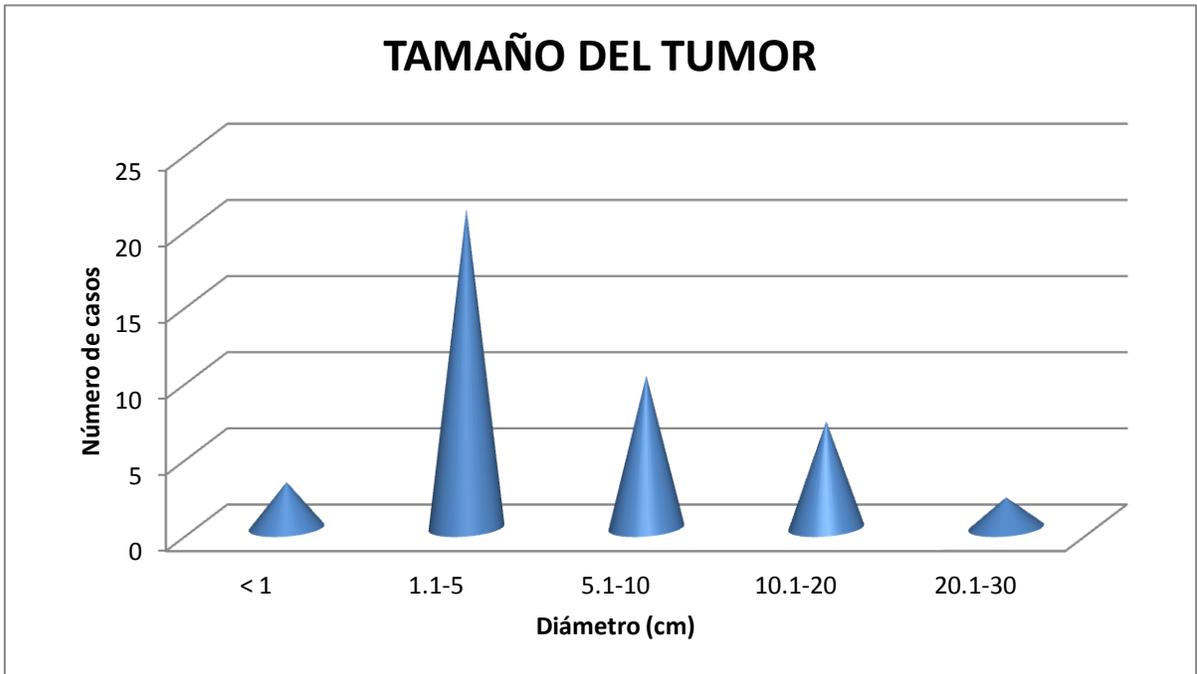


Fig. 8 TAMAÑO DEL TUMOR.

En 17 (39.5%) de los pacientes tenían estudio de imagen (USG o TC o ambos) previo a la defunción y 26 (60.5%) no contaban con estudio radiológicos previos. De los 17 pacientes que tenían estudios de imagen, 13 casos (76%) mostraban una lesión ocupante de espacio sugestiva de CHC.

De los estudios de imagen realizados 7 (41%) eran USG, 4 (24%) TC y 6 (35%) pacientes tenían los dos estudios. 4 (57%) de los 7 estudios ultrasonográficos, 3 (75%) de los 4 estudios tomográficos y 3 (50%) de los pacientes con ambos estudios mostraban lesión ocupante de espacio en hígado sugerente de CHC.

DISCUSIÓN

El Carcinoma hepatocelular es un tumor primario del hígado que se desarrolla sobre una enfermedad hepática crónica, cuya incidencia ha aumentado en las últimas 3 décadas y cuyos datos epidemiológicos reportan a las infecciones virales como factores principales para su origen; sin embargo, al igual que en nuestro estudio, Ferlay J y cols.¹ reportó que el alcohol es un agente principal causal, así como un cofactor para su desarrollo.

La falta de conocimiento de esto, y teniendo en cuenta el aumento en el consumo de alcohol por periodos prolongados a edades cada vez más tempranas, lo convierte en el factor principal desencadenante de cirrosis hepática.

La prevalencia de CHC en los pacientes cirróticos por alcohol encontrada en este estudio fue de 24%, muy superior a la encontrada en el estudio de Cortes-Espinosa T, y cols.¹³ quienes reportaron una prevalencia de 0.59%. Esta situación es alarmante y preocupante, ya que indica una falta de vigilancia y seguimiento en estos pacientes, pues el diagnóstico de esta patología se está realizando por autopsias. Además tomamos en cuenta que 79% de estos pacientes ya contaban con el diagnóstico previo de cirrosis y 18.5% con diagnóstico previo de CHC, los cuales según los datos recabados no contaron con un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno y definitivo.

A pesar que la hepatopatía alcohólica es el segundo factor más común de riesgo para CHC en países como EE. UU;¹⁴ en nuestro estudio se encontró ser el factor de riesgo principal asociado a cirrosis con CHC fue el alcohol (55.1%), seguido por la criptogénica (30.7%), VHC (12.8%), VHB (1.2%), tal como había sido mencionado en estudios mexicanos previos por Mèndez-Sánchez y cols.¹¹ Y contrario a lo reportado por estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, como en el de Donato, F y cols.¹⁴, en donde se reporta que las infecciones virales provocan la mayoría de casos de cirrosis.

La distribución por sexos fue similar entre ambos géneros (50% cada uno), este dato no coincide con lo mencionado en la literatura quien indica que, en general, la mayor afectación se da en el sexo masculino, aunque puede existir una variación en todo el mundo, como lo reportado en varios estudios (Ferlay, J. et al.), (El-Serag HB.)^{1,2} quienes hacen referencia en que regiones como el sureste de Asia y África Sub-Sahariana se encontró una afectación predominante en el sexo masculino y en otras regiones del mundo (países desarrollados) la afectación fue similar entre ambos sexos. Sin embargo la literatura hace referencia que el riesgo de desarrollar CHC es aproximadamente 1% por año en pacientes masculinos con cirrosis alcohólica descompensada (Donato, F et al)¹⁴ datos que coincide con nuestros resultados donde el grupo masculino cirrótico por alcohol tuvo la mayor afectación.

La edad promedio de afectación fue de 65 años, lo que coincide con la El-Serag HB² que indica que esta patología se inicia sobre todo en personas entre los 65-69 años, sin embargo nos llama la atención que la cirrosis hepática en general fue documentada por autopsia en edades muy tempranas (36 años), y que la presencia de CHC fue a partir de los 46 años lo que lo hace una situación preocupante ya que como hemos mencionado el CHC se desarrolla sobre una lesión premaligna y que el mismo se puede presentar en edades cada vez más tempranas. Por autopsia se documentó que el 97.5% de los paciente fallecieron por causas no relacionadas a CHC, predominando la defunción por complicaciones la cirrosis hepática.

En la mayoría de los pacientes se encontró un solo tumor localizado en el lóbulo derecho, que es el lugar en el que se encuentran con mayor frecuencia. Con relación al tamaño se encontraron tumores desde 0.5 cm hasta 30 cm, que quizá con un escrutinio o vigilancia previo se habría podido ofrecer algún tipo de tratamiento de acuerdo a los criterios de Barcelona.³³

Los estudios de imagen utilizados para el diagnóstico de CHC continúan siendo el USG y TAC capaces de documentar una lesión ocupante de espacio en más del 60% de los pacientes, sin embargo estos estudios no fueron utilizados como parte de la vigilancia sino como parte del diagnóstico previo a la defunción de los pacientes.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de CHC en pacientes cirróticos en nuestro hospital fue mayor que la reportada en otros centros hospitalarios.
- El factor predominante de riesgo actualmente en México para el desarrollo de cáncer hepático es el alcohol.
- La cirrosis hepática es una lesión premaligna que está siendo detectada por autopsias en edades cada vez más tempranas.
- Se debe tener vigilancia estrecha de pacientes cirróticos con etiología alcohólica, para detectar en etapas tempranas el CHC.
- Instituir programas de educación y promoción para la salud con el objetivo de disminuir el consumo de alcohol en la población haciendo hincapié en el grupo joven.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay, J. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. International Agency for Research on Cancer: Cancer Base. 2008;10.
2. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2001;5:87–107.
3. Altekruse, S. F., McGlynn, K. A, Reichman, M. E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J. Clin. Oncol. 2009;27:1485–1491.
4. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J, et al. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J. Clin. 2005;55,74–108.
5. The World Health Organization GLOBOCAN 2002 [online], http://www.emro.who.int/ncd/cancer_globocan.htm.
6. Horie Y, Yamagishi Y, Kajihara M, et al. National survey of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers in Japan. Alcohol Clin Exp Res. 2003;27:32–36.
7. Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: predisposing conditions and precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31:641–62.
8. Davila, J. A., Morgan, R. O., Shaib, Y, al, Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology. 2004;127:1372–1380.

9. El-Serag, H. B, Rudolph, K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557–2576.
10. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:47–51.
11. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3:30–3.
12. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Ponciano- Rodriguez G, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52–5.
13. Cortes-Espinosa T, Mondragon-Sanchez R, Hurtado-Andrade H, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: a 25 year necroscopy review. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1401–1403.
14. Donato, F. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of life time intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol*. 2002;155:323–331.
15. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:1166–1175.
16. Parkin, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*. 2006;118:3030–3044.

17. Chen, J. D. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138:1747–1754.
18. Zein NN, Poterucha JJ, Gross JB, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2560–2562.
19. Lok, A. S. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:138–148.
20. Chen, C. L. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*. 2008;135:111–121.
21. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37: 520–7.
22. Macdonald GA. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5:69–85.
23. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis*. 1999;19:235–42.
24. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122:1609–19.

25. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52(Suppl 3):1–8.
26. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34:570–575.
27. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5:145–59.
28. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* March 21, 2009;15:11.
29. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006;25:3848-3856.
30. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236.
31. Morin SH, Lim AK, Cobbold JF, et al. Use of second generation contrast-enhanced ultrasound in the assessment of focal liver lesions. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5963-5970.
32. Pompili M, Riccardi L, Semeraro S, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of arterial vascularization of small nodules arising in the cirrhotic liver. *Dig Liver Dis*. 2008;40:206-215.

33. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2010; Vol. 000, No. 000:1-35.
34. Jordi Bruix, Morris Sherman AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update *HEPATOLOGY*, 2011: Vol. 53, No. 3:1-2
35. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001;48:251-259.
36. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:224-230.
37. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999;19:323-328.
38. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF expanded criteria based on pre-operative imaging. *Am J Transpl*. 2007;7:2587-2596.
39. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:171-178.

