



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

HEPATOCARCINOMA, CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA Y DATOS HISTOLOGICOS

DE REGRESIÓN. EXPERIENCIA DE SIETE AÑOS EN EL HOSPITAL DE

ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL

SIGLO XXI

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MARGARITA CAROLINA MORENO GOMEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR: DRA. LUZ MARÍA GÓMEZ JIMÉNEZ

---



MÉXICO, DF.

FEBRERO 2014



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).

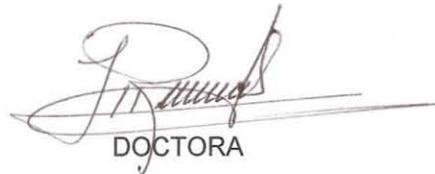
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ROCIO L. ARREOLA ROSALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANATOMÍA  
PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

LUZ MARIA GÓMEZ JIMÉNEZ

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octubre Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 20/06/2014

**DRA. LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**HEPATOCARCINOMA, CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y DATOS HISTOLÓGICO DE REGRESIÓN. EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-148

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SERVIDORIO Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Agradecimientos

- A Dios por darme la oportunidad de vivir hasta este día y poder terminar esta etapa de mi vida.
  
- A mis padres Rosa María y José Luis, y a mis hermanos Cristela y José Luis por su apoyo en estos tres años de la especialidad, ya que siempre estuvieron al pendiente en todos los aspectos.
  
- 
- A mis colegas de especialidad ya que más que compañeros llevo a 4 muy buenos amigos.
  
- 
- A todos mis maestros por su enseñanza y paciencia para enseñarme cada día algo nuevo.
  
- 
- A mi maestra Dra. Lucita Gómez en especial ya que me dedico su tiempo para realizar mi tesis además de estar siempre para enseñarme.
  
- 
- A Dr. Báez ya que por él inicié en el mundo de la Patología, y el gusto por la especialidad.
  
  
- Siempre estaré agradecida con el lugar que me abrió las puertas para realizar mi especialidad en Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional siglo XXI , IMSS.

## Índice

	Página
Resumen.....	1
Introducción.....	3
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	14
Materiales, pacientes y métodos.....	15
Resultados.....	23
Discusión.....	39
Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	46

## Resumen

**INTRODUCCIÓN.** El hepatocarcinoma (HCC) es la quinta causa de cáncer en el mundo. Se considera que la incidencia mundial en promedio es de 5 a 14 por 100,000 habitantes, y sólo el 5% de los pacientes alcanza una sobrevivencia de cinco años. La etiología más frecuente es la infección VHB y VHC. Histológicamente es importante la gradificación tumoral y los subtipos histológicos (clásico, fibrolaminar, células claras, encirroso, tipo linfopitelioma, sarcomatoideesteatósico y tipo esteatohepatitis). Los datos de regresión espontánea tumoral parece tener un factor pronóstico favorable.

**OBJETIVO.** Determinar la clasificación histopatológica del HCC, su diferenciación, así como alteraciones histológicas relacionadas a infección por virus B (VHB) y C (VHC) y datos histológicos de regresión tumoral

**MATERIALES, PACIENTES Y METODOS:** Casos registrados de HCC en un periodo de 7 años del 1 de enero del año 2007 al 31 de diciembre del 2013..

**RESULTADOS Y DISCUSION:** Fueron 28 casos de HCC, con predominio en mujeres y la media de 63 años. La lesión preneoplásica más común fue cirrosis. La etiología más común fue por VHB, VHC y Alcohol, el patrón clásico de tipo trabecular y moderadamente diferenciado fueron los más frecuentes.

**CONCLUSIONES:** El VHC es más frecuentemente asociada a formación de hepatocarcinoma que pudiera estar potencializado por coinfección por VHC y alcohol en nuestro medio, y su hallazgo histopatológico fue el más frecuente. No se observaron en ninguno de nuestros casos datos de regresión. Contrario a la epidemiología mundial hubo más casos en mujeres.

1.Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno	Moreno
Apellido materno	Gómez
Nombre (s)	Margarita Carolina
Teléfono	5566942016
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
No. De cuenta	512210490
2. Datos de asesor	2. Datos de asesor
Apellido paterno	Gómez
Apellido materno	Jiménez
Nombre (s)	Luz María
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Hepatocarcinoma , clasificación histopatológica y datos histológicos de regresión. Experiencia de 7 años en el hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI.
No. De página	49
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-148

## Introducción

La importancia de este estudio radica en que la frecuencia del hepatocarcinoma contrario a las estadísticas esperadas, ha aumentado de incidencia en los últimos 20 años, que a pesar de los múltiples esfuerzos realizados por servicios sanitarios continua siendo un cáncer agresivo y con altos índices de mortalidad, se ha demostrado que hay ciertos datos histológicos significativos tempranos que pueden servir de pronósticos en sobrevida y recurrencia de la enfermedad. (1)

En México, según la tasa de mortalidad observada de tumores malignos para la población de 60 años y más los tumores hepáticos primarios son el tercer lugar en frecuencia con una tasa de 44.11 por cada 100 mil habitantes, que representa el 7-8.3% menor solo con respecto al de pulmón, tráquea y bronquios 60.19/100 mil habitantes y próstata de 121.57 /100 mil habitantes (3). El porcentaje de defunciones de tumores malignos primarios de hígado y vías biliares es del 3.7% para hombres y del 4.3% para mujeres(4).Las entidades con mayor frecuencia de cáncer de hígado y vías biliares fueron Distrito Federal (30%) y Jalisco (7.5%) (4).

Se considera que la incidencia mundial en promedio es de 5.5 a 14.9 por 100,000 habitantes. Actualmente áreas como América Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100 000(5).Hasta 85% de los casos de HCC surgen en países en vías de desarrollo, tiene mayor prevalencia en el sexo masculino (2:1 a 4:1), rara vez ocurre en menores de 40 años de edad, y alcanza su mayor incidencia en individuos de la séptima y octava décadas de la vida, en fechas recientes se ha advertido una tendencia a su presentación en pacientes más jóvenes (6).

La etiología más frecuente es la infección viral crónica por virus de hepatitis B y C. Aun así el 5-30% de hepatocarcinomas (HCC) no tiene factores de riesgo conocidos, aunque en los últimos años se ha relacionado a síndrome metabólico. En países como Estados Unidos se describe un incremento hasta de 80% de casos nuevos de HCC en las últimas dos décadas (6).

En países en vías de desarrollo están infectados por virus de hepatitis B (VHB) 380 millones, que corresponden aproximadamente al 10-20% de la población, y que por lo tanto aumenta su incidencia anual para desarrollar HCC del 2% al 6.6% contra el 0.4% de pacientes sin antecedentes de infección o enfermedad crónica. En países desarrollados la incidencia anual de HCC es del 3% al 5% secundario a virus de hepatitis C (VHC) con aproximadamente 170 millones de personas infectadas. Dentro de otros factores de riesgo para desarrollar HCC en la actualidad se encuentra la diabetes mellitus, obesidad relacionada con enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, así como factores ya conocidos, alcohol principalmente, tabaco, exposición a la aflatoxina. La aflatoxina B1 es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus*, la cual al ser ingerida se metaboliza a un intermediario activo AFB1-exo-8,9-epóxido que se une al ADN generando daño que incluye mutaciones al gen supresor p53 observadas en 30% a 60% de los HCC en áreas endémicas (6,7) y la coinfección por diferentes virus, VHB, VHC, VHD, VHE Y VIH puede precipitar una enfermedad hepática rápidamente progresiva, además el alcohol potencializa el efecto de los virus de hepatitis B y C.

VHB se puede contraer por contacto sexual, transfusión sanguínea, por el uso de drogas intravenosas, procedimientos médicos invasivos, o vertical madre-hijo. Los portadores de VHB tienen mayor riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (20 a 100 veces) que la

población normal. VHC se contrae por transfusión sanguínea y drogas intravenosas de abuso.

La obesidad en las últimas décadas se ha convertido en una pandemia y se ha visto su asociación a carcinogénesis especialmente en el hepatocarcinoma (HCC). El tejido adiposo es considerado un órgano endocrino por su capacidad de secretar una variedad de adipocinas como la leptina, adiponectina y resistina. Recientemente se ha demostrado que las adipocinas están asociadas a varios tipos de enfermedades crónicas hepáticas como fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (HCC) (20).

La relación entre hepatocarcinoma con obesidad está creciendo; la evidencia apunta a la asociación entre enfermedades de hígado graso no alcohólico (HGNA) en el contexto de síndrome metabólico o diabetes mellitus, indican la reciente asociación al desarrollo de esta neoplasia. El espectro histológico de HGNA generalmente es benigno de simple esteatosis que puede evolucionar a esteatosis con evidencia de inflamación hepatocelular hasta desarrollar daño hepático (esteatohepatitis no alcohólica) que se manifiesta por fibrosis que progresa hasta cirrosis. Como se había comentado muchos estudios reportan HCC en desarrollo con cirrosis criptogénica secundaria a enfermedades de hígado graso no alcohólico(13,20).

Todas las enfermedades hepáticas que progresan a cirrosis son consideradas factor de riesgo para hepatocarcinoma. Por lo tanto es importante el seguimiento de los pacientes con VHB y VHC en búsqueda histológica de hepatocarcinoma.

Del 75% al 80% de HCC lo desarrollan como resultado de la infección de VHB y VHC, la mayor parte corresponde a VHB con el 50% al 55% y el resto a VHC con el 25% al 30%.

La Cirrosis es considerada la condición premaligna del hepatocarcinoma en 80% de los casos mundiales y es el factor de mayor riesgo para su desarrollo independientemente de

su etiología. En México en la serie de casos más grande en autopsias de HCC Aguirre García y Co. reportaron una incidencia de hasta 88.9 % de cirrosis, además de 21.8% de los casos de cirrosis por virus B desarrollaron HCC en contraste con el 4% de cirrosis por Alcohol (26). Se ha observado que presenta patogenia molecular, con mutación principal del P53 gen supresor tumoral que se encuentra presente en aproximadamente del 25 al 40% de los hepatocarcinomas, gen *B*-catenina, CTNNB1 en el 25% sobre todo asociado a VHC. Otros menos frecuentes son la amplificación del cromosoma 11q, 6p,8q,17q y 20q ; y la delección de 4q,8p,11q,13q,16q, y 17p, todos ellos afectan oncogenes importantes y supresores tumorales.

Con respecto a la cascada de señalización relacionada a la sobrevivencia tumoral y la proliferación celular neoplásica, son activados el EGFR (Receptor del factor de crecimiento epitelial) y la señalización Ras en más del 50% de los hepatocarcinomas, y el IGF1R (Receptor 1 factor de crecimiento semejante a la insulina), que se encuentra en el 20% de ellos.

Los pacientes en seguimiento por VHC y VHB con sospecha de hepatocarcinoma se estadifican. Los principales grupos en quienes se resalta la importancia del escrutinio para HCC son: 1) cirróticos de cualquier causa, 2) infección por HBV en cualquier etapa, 3) infección por HCV en fase de cirrosis o con carga viral elevada, o 4) hepatopatías crónicas de cualquier etiología (14). Para su seguimiento muchos sistemas han sido propuestos pero ninguno ha sido aceptado universalmente, pero se propone la clasificación de la Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC), en la que se toman tres parámetros fundamentales: 1) componente Intrahepático: Determinación precisa del número de nódulos y tamaño de los mismos e invasión vascular, trombosis de la vena porta (Datos histopatológicos) 2) extrahepático: metástasis a diferentes órganos 3) función hepática: se clasifica de acuerdo

al ChildPugh, hipertensión portal y niveles de bilirrubina que va de BCLC 0, BCLC A a BCLC D. BCLC 0 corresponde a pacientes con función hepática bien preservada (ChildPugh A) con diagnóstico de un nódulo asintomático menor de 2 cm sin invasión vascular o satelitosis (Cáncer in situ). BCLC A es un estadio temprano, BCLC B estadio intermedio, BCLC C estadio avanzado, BCLC D estadio terminal con un ChildPugh C. Sobre todo esta clasificación tiene una aplicación terapéutica (12).

El tamaño tumoral no es un factor limitante bien definido para la resección hepática pero si la invasión vascular que contraindica resección.

Los predictores tempranos de recurrencia y sobrevida de HCC según la OMS son: Permeación vascular, pobre diferenciación histológica, satelitosis, enfermedad multifocal. El hepatocarcinoma es un tumor agresivo que típicamente se diagnostica en etapas tardías, y la supervivencia posterior al diagnóstico es en promedio de sólo ocho meses, y en presencia de síntomas, ó en etapas avanzadas, la sobrevida a cinco años es menor de 10%, pero sin embargo cuando éste es diagnosticado en estadio temprano la sobrevida a 5 años se eleva hasta en un 89%.

Histológicamente la tipificación y gradificación tumoral es muy importante ya que algunos se presentan con mayor crecimiento tumoral y progresión de la enfermedad con comportamiento agresivo. Dentro de los datos histológicos importantes la gradificación tumoral de acuerdo a la OMS (bien, moderadamente, pobre e indiferenciado), y a la permeación vascular han sido estadísticamente significativos, y les provee sobrevida del paciente y hasta modificación terapéutica del mismo (13).

Los criterios de bien diferenciado es la mayoría presente trabéculas delgadas con poca atipia y escaso aumento del índice núcleo citoplasma, usualmente visto en lesiones

menores de 2 cm. Moderadamente diferenciado con trabéculas más gruesas o patrón de crecimiento pseudoglandular, las células son grandes con prominente nucléolo. Poco diferenciado es con una arquitectura sólida, con una relación núcleo citoplasma alto, y marcado pleomorfismo. Indiferenciado es crecimiento sólido, con células fusiformes o redondas con escaso citoplasma e índice núcleo citoplasma alto.

Características histopatológicas:

El hepatocarcinoma ha sido clasificado en una variedad de subtipos de acuerdo a la arquitectura y características citológicas. Son tres patrones arquitecturales del HCC de tipo clásico (10).

- 1) Trabecular es el más común que son células de hepatocitos tumorales dispuestas en cordones gruesos rodeándolos por endotelio formando espacios sinusoidales. Puede tener un patrón microtrabecular que consiste en células que nos recuerdan a los hepatocitos con organización característica en varias células de grosor que son discontinuas revestidas por endotelio sinusoidal, figuras mitóticas son escasas y aumentan conforme al grado.
- 2) Acinar o pseudoglandular: son células tumorales organizadas en estructuras tipo glándulas presentando un canalículo biliar dilatado y aberrante de disposición central.
- 3) Sólido o compacto: este patrón son laminar o mantos de hepatocitos con espacios sutiles de tipo sinusoidal .y es visto en los tumores poco diferenciados.

Los subtipos histológicos son los siguientes:

Carcinoma fibrolaminar: presenta un mejor pronóstico, es en pacientes jóvenes sin cirrosis, tumor de células oncocíticas y grandes nucléolos en disposición trabecular separado por

láminas paralelas de fibrosis. Se pueden observar calcificaciones y “cuerpos pálidos” intracelulares. Aunque es una lesión encapsulada generalmente cuando presenta varios nódulos o extensión parenquimatosa presenta mal pronóstico (15). Algunos autores han propuesto que este no es un subtipo histológico de hepatocarcinoma , ya que presenta marcadas diferencias epidemiológicas y un curso clínico distinto al mismo, por lo que se propone que sea una entidad diferente (25).

Hepatocarcinoma escirroso que se caracteriza por fibrosis laminar pero sin apariencia oncocítica (10,22).

Hepatocarcinomasarcomatoide es un tumor poco diferenciado con características tipo sarcoma con células fusiformes pleomorfismo nuclear y tasa mitósica alta. (10).

Hepatocarcinoma de tipo linfoepitelioma es marcado su infiltrado linfocitario es más numeroso que los hepatocitos y puede estar asociado a EBV. (22)

Hepatocarcinoma de células claras: células neoplásicas con mucha acumulación de glucógeno en su citoplasma. Son ácido periódico de Schiff (PAS) positivas y se digiere con diastasa. (22)

Hepatocarcinomaesteatósico: puede observarse las células neoplásicas con acumulación de grandes gotas de grasa semejando estatois (10,22)

Hepatocarcinoma de tipo esteatohepatitis este tumor recientemente descrito que además de la esteatois muestra inflamación mixta , neutrófilos y linfocitos, células tumorales balonizadas con cuerpos de MalloryDenk y una “red de gallinero” con patrón trabecular de fibrosis (13).

Todos ellos con mal pronóstico y sobrevida a corto plazo. Por eso la importancia en subtipificar a los hepatocarcinomas.

Los datos histológicos de regresión espontánea de hepatocarcinoma son extremadamente raros. Definido como involución parcial o completa del tumor maligno sin una terapia específica previa tumoral. Se han propuesto numerosos mecanismos para este fenómeno, pero todo apunta a que los factores inmunológicos son los agentes más importantes y sin asociación al Virus de Epstein Barr (VEB). Histológicamente se caracterizan por nódulos reemplazados por infiltrado inflamatorio intenso y células neoplásicas residuales. Este infiltrado inflamatorio está compuesto por células T (CD4 y CD8) principalmente, macrófagos, células gigantes multinucleadas, células B, células plasmáticas y neutrófilos en menor proporción. (11).

## Justificación

Es importante conocer la frecuencia de hepatocarcinoma ya que no se cuenta con la estadística exacta en nuestra población. Además de determinar cuál es el subtipo histológico más común y diferenciación del mismo así como la frecuencia de asociación a otras enfermedades preexistentes como son el virus de hepatitis B y C con correlación histológica. También es importante determinar los datos histológicos de lesión premaligna: adenoma, nódulos displásicos y cirrosis, así como datos de regresión tumoral.

## Planteamiento del Problema

No se conoce la experiencia de los siguientes datos referentes al hepatocarcinoma en nuestro hospital:

- ¿Cuál es la frecuencia de hepatocarcinoma, así como datos histológicos de Virus B y C en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 7 años? .
- ¿Cuál es el subtipo histológico más común de Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 7 años ?
- ¿Cuál es la lesión precursora más común y grado de diferenciación más frecuentemente encontrado de hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 7 años?
- ¿Qué son los datos de regresión, y en qué tipo histológico o grado de diferenciación de hepatocarcinoma se observó con mayor frecuencia?

## Objetivos

- Conocer el número de casos de hepatocarcinomas en un periodo de siete años en el hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar el tipo histológico más común de hepatocarcinoma relacionados en un periodo comprendido entre enero del 2007 a diciembre del 2013 en el hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Determinar el grado de diferenciación más común de hepatocarcinoma
- Determinar la asociación del hepatocarcinoma con cambios histológicos la asociación con virus de hepatitis B y C a hepatocarcinoma y lesiones precursoras.
- Valorar las muestras y determinar si tienen datos histológicos de regresión.

## Hipótesis

¿El patrón trabecular es el tipo histológico más común de hepatocarcinoma?

¿Los cambios histológicos más comunes observados son por infección por Virus B y C.?

¿En nuestra muestra el cambio histológico más común es por Virus B o Virus C?

¿La cirrosis es la lesión premaligna más común?

¿Los datos de regresión están asociados a su diferenciación y tipo histológico de hepatocarcinoma.?

## Materiales, Pacientes y Métodos

Se realizará un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional. Se revisarán los estudios registrados en los archivos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital De Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un periodo comprendido del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2013.

Se buscarán los estudios de hígado en las libretas designadas como "Biopsias", en los años 2007 a 2013. Se recolectarán los datos de año del estudio, folio, edad género, tipo de espécimen (Biopsia, pieza o revisión de laminillas), diagnóstico principal y diagnóstico secundario, así como otros hallazgos histopatológicos por VHB y VHC.

No se incluirán aquellos estudios con datos incompletos, sin diagnóstico registrado en la libreta, con diagnósticos descriptivos, diagnósticos compatibles, sugestivos o incompletos.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes con hepatocarcinoma que cuenten con biopsia en el servicio de anatomía patológica del 2007 al 2013.

Criterios de exclusión: Todos aquellos pacientes que no tengan el material (bloques o laminillas).

Análisis estadístico: Estadística descriptiva; para las variables continuas con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (desviación estándar); para las nominales con frecuencias, razones y proporciones.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Hepatocarcinoma Tipos Histológicos	Neoplasia Maligna que muestra diferenciación del hígado.	Tumor maligno primario de hígado derivado de los hepatocitos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clásico: Trabecular</li> <li>• Pseudoglandular/acinar</li> <li>• Sólido/compacto.</li> <li>• Fibrolaminar</li> <li>• Escirroso</li> <li>• Células claras</li> <li>• Sarcomatoide</li> <li>• Linfoepitelioma-like</li> <li>• Esteatósico</li> <li>• Tipo Esteatohepatitis</li> </ul> <p>Tabla 1</p>	Nominal
Hepatitis Crónica por Virus B	La presencia de un proceso inflamatorio difuso del hígado, causado por el virus B , que se prolonga por 6	Cambios histológicos crónicos por virus B con presencia de células en “vidrio despulido”	Si o no	Nominal

	meses o más. Con cambios histológicos específicos.			
Hepatitis Crónica por Virus C	La presencia de un proceso inflamatorio difuso del hígado, causado por el virus C, que se prolonga por 6 meses o más. Con cambios histológicos específicos.	Cambios histológicos crónicos por virus C con agregados linfoides en el espacio porta , cambios reactivos en los conductos interlobulillarese infiltrado linfocitario intraepitelial y poca a moderada esteatosis o cambio graso.	Si o No	Nominal
Regresión histológica	Es la sustitución tumoral por intenso infiltrado inflamatorio con poca cantidad de	Infiltrado parenquimatoso intenso de linfocitos en el tejido neoplásico al cual	Si o No	Nominal

	células tumorales residuales identificables.	sustituye, con escasa cantidad de células tumorales residuales , el infiltrado puede ser Mixto con células plasmáticas, gigantes, macrófagos y neutrófilos		
Lesión Premaligna: Cirrosis	Es el resultado de muchas enfermedades crónicas hepáticas . Es caracterizado por distorsión arquitectural difuso del parénquima hepático con fibrosis y nódulos de regeneración.	Es caracterizado por distorsión arquitectural difuso del parénquima hepático con fibrosis ,nódulos de regeneración y ausencia de vena central lobulillar.	Si o No	Nominal

<p>Diferenciación tumoral</p>	<p>Es una medida de agresividad o de su tendencia a metastatizar. La asignación de la diferenciación está basada siempre en los hallazgos histológicos.</p>	<p>Es una medida de agresividad o de su tendencia a metastatizar. La asignación de la diferenciación está basada siempre en los hallazgos histológicos. En el Hepatocarcinoma se toman en cuenta</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)arquitectura</li> <li>2)índice núcleo citoplasma</li> <li>3) pleomorfismo nuclear</li> <li>4) Presencia o ausencia de multinucleación.</li> </ol>	<p>Buena</p> <p>Moderada</p> <p>Poco</p> <p>Indiferenciado</p> <p>Tabla 2</p>	<p>Nominal</p>
-------------------------------	---	---	---	----------------

Tabla1. Subtipos histológicos de HCC

Subtipo histológico de HCC	Características histológicas distintivas
Clásico	Trabecular, pseudoglandular o sólido. Pérdida de la reticulina
Fibrolaminar	<p>Tumor de células oncocíticas y grandes nucléolos en disposición trabecular separado por láminas paralelas de fibrosis. Se pueden observar calcificaciones y “cuerpos pálidos” intracelulares.</p> <p>Lesión encapsulada generalmente de mejor pronóstico que HCC, 85% pacientes presenta 35 años.</p>
Células claras	Células neoplásicas con mucha acumulación de glucógeno en su citoplasma. Son ácido periódico de Schiff (PAS) positivas y se digiere con diastasa
Sarcomatoide	Tumor poco diferenciado con características tipo sarcoma con células fusiformes pleomorfismo nuclear y tasa mitótica alta.
Linfoepitelioma-like	Es marcado su infiltrado linfocitario y es más numeroso que los hepatocitos y puede estar asociado a EBV
Escirroso	Se caracteriza por fibrosis laminar pero sin apariencia oncocítica
Esteatósico	Células neoplásicas con acumulación de grandes gotas de grasa semejando esteatosis
Tipo Esteatohepatitis	Tumor con esteatosis, además de inflamación mixta por neutrófilos y linfocitos, células tumorales balonzadas con cuerpos de Mallory-Denk y una “red de gallinero” con patrón trabecular de fibrosis

Tabla 2: Criterios de Gradificación y Diferenciación del Hepatocarcinoma (OMS)

Grado tumoral	Características Histopatológicas
Bien	La mayoría presenta trabéculas delgadas con poca atipia y escaso aumento del índice núcleo citoplasma, usualmente visto en lesiones menores de 2 cm.
Moderado	Presenta trabéculas más gruesas o patrón de crecimiento pseudoglandular, las células son grandes con prominente nucléolo
Poco	Presenta una arquitectura sólida, con una relación núcleo citoplasma alto, y marcado pleomorfismo
Indiferenciado	Crecimiento sólido, con células fusiformes o redondas con escaso citoplasma e índice núcleo citoplasma alto

## Aspectos Éticos

Para este estudio no se requiere consentimiento informado, ya que forma parte de la estadística del servicio de anatomía patológica y los expedientes se utilizarán de manera anónima, por lo que no representa riesgo para los pacientes.

De acuerdo a la ley general de salud es un estudio sin riesgo.

## Resultados

Del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2013 se revisaron 42,122 casos registrados como quirúrgicos en el departamento de anatomía patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales aplicando los criterios de inclusión se recolectaron 33 casos evaluables con diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC), de estos se eliminaron dos por ser metástasis de carcinomas poco diferenciado (Tabla 1). De los 31 casos de hepatocarcinoma se descartaron tres por falta de bloques y laminillas con 28 casos en total de HCC para el protocolo de estudio correspondientes a 24 piezas quirúrgicas y 4 biopsias.

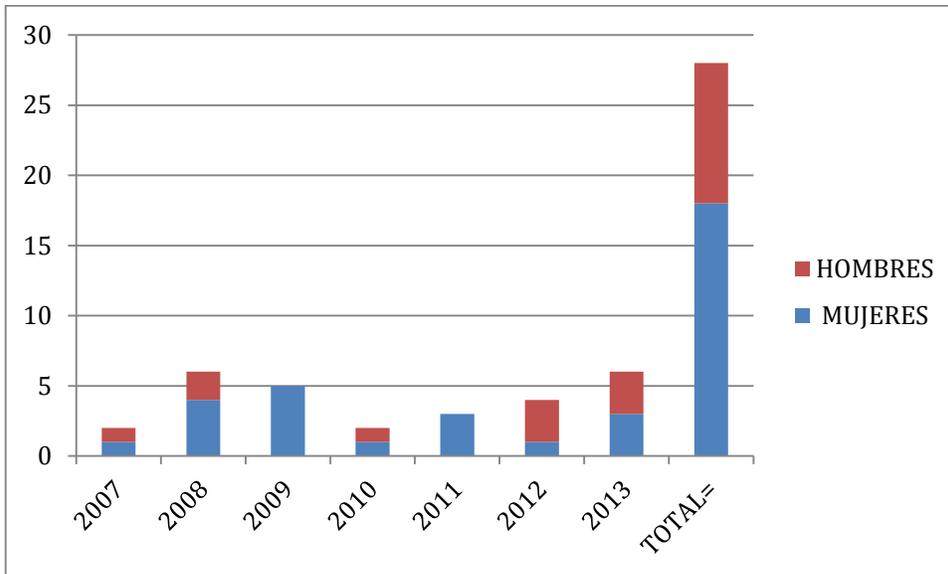
<b>AÑO</b>	<b>TOTAL de casos</b>	<b>Total de casos de hepatocarcinoma por año</b>	<b>Porcentaje de Hepatocarcinoma por año</b>
<b>2013</b>	5723	<b>6</b>	0.105
<b>2012</b>	5962	<b>6</b>	0.100
<b>2011</b>	5738	<b>3</b>	0.052
<b>2010</b>	6230	<b>2</b>	0.032
<b>2009</b>	6047	<b>5</b>	0.083
<b>2008</b>	6180	<b>7</b>	0.113
<b>2007</b>	6242	<b>2</b>	0.032
<b>Total</b>	42,122	<b>31</b>	0.0735

Tabla 1. Tabla de frecuencia de HCC de 2007-2013

Dentro de los datos epidemiológicos, fueron 18 mujeres y hombres 10 (Tabla 2 y Grafica 1).y el rango de edad fue de 29 años el menor a 76 años el mayor, con una media de 63.75 años, con una mediana de 65 y moda de 62 años y 69 años.(Tabla 3 y Grafica 2).

AÑO	MUJERES	HOMBRES	TOTAL CASOS
2007	1	1	2
2008	4	2	6
2009	5	0	5
2010	1	1	2
2011	3	0	3
2012	1	3	4
2013	3	3	9
TOTAL=	18	10	28

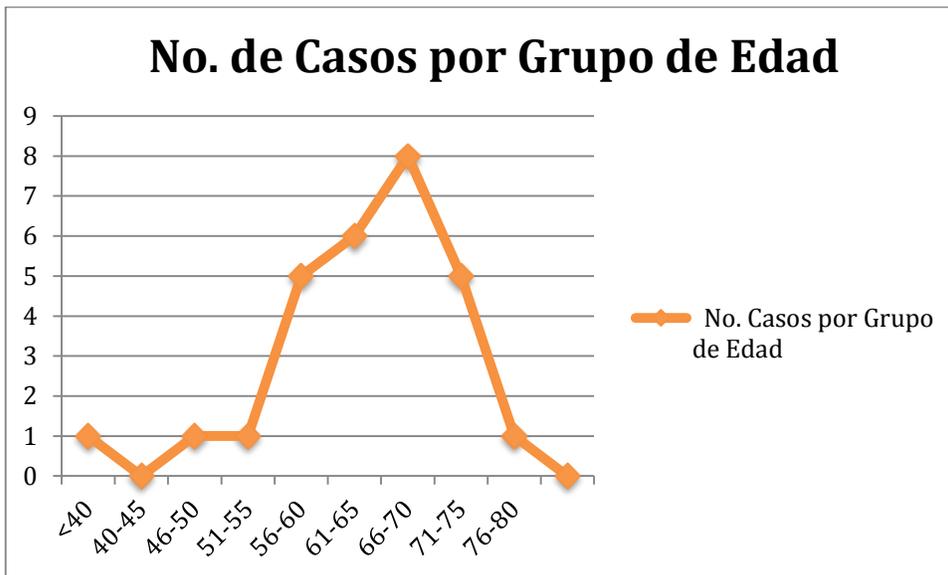
Tabla 2. Tabla de distribución de HCC según sexo



Grafica 1: Distribución del HCC según Sexo.

<b>Años</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
<b>&lt;40</b>	1	3.571
<b>40-45</b>	0	0
<b>46-50</b>	1	3.571
<b>51-55</b>	1	3.571
<b>56-60</b>	5	17.857
<b>61-65</b>	6	21.428
<b>66-70</b>	8	28.571
<b>71-75</b>	5	17.857
<b>76-80</b>	1	3.571
<b>Total</b>	28	100 %

Tabla 3: Tabla de grupos de edad y porcentaje.



Grafica 2: Gráfica por grupos de edad.

El HCC resultó con varios patrones de crecimiento de la variedad clásica: (Tabla 4), 25 casos trabecular (Figura 1 y 2), 11 pseudoglandular (Figura 2), y 11 sólido (Figura 3). Se identificaron varios casos solo con un patrón: 7 trabecular, 2 pseudoglandular y uno sólido. La mayoría se identificaron con dos patrones, y la combinación más frecuente fue trabecular y sólido con 10 casos, y trabecular con pseudoglandular/acinar fueron 7 casos. Sólo un caso se observó con los tres patrones clásicos del HCC.



Figura 1: A) TAC contrastada con nódulo hiperdenso. B) Pieza quirúrgica con HCC de 3 cm de diámetro con tejido cirrótico peritumoral. C) HCC con patrón trabecular con hileras de más de tres hepatocitos.

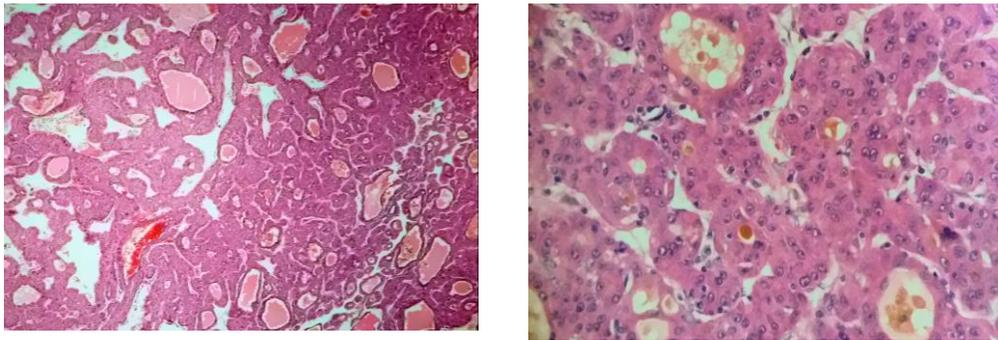


Figura 2: Izquierda: Se observa HCC con patrón Pseudoglandular o acinar. Se identifican hepatocitos neoplásicos con formación de glándulas con material proteináceo en su interior. Derecha se observa dentro de las glándulas pigmento biliar.

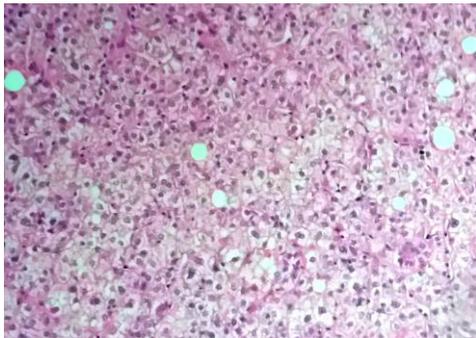


Figura 3: Se observa HCC con patrón sólido, lamina de hepatocitos neoplásicos y escasas áreas con esteatosis.

Número de Caso.	TIPOS HISTOLOGICOS DE HEPATOCARCINOMA				
Subtipo Histológico	<u>Clásico</u>			<u>Células Claras</u>	<u>Esteatósico</u>
Tipo de Patrón	<i>Trabecular</i>	<i>Pseudoglandular</i>	<i>Sólido</i>		
1	X		X	X	
2	X				X 90%
3	X				
4	X		X		
5	X		X		
6	X		X		X50%
7	X	X			
8	X	X			
9		X			X 90%
10	X		X	X	
11	X				
12	X		X	X	
13	X				
14	X	X			
15	X	X			
16	X			X	
17	X	X	X		
18	X				
19	X	X			
20	X		X		
21		X			
22	X	X	X		
23	X				
24	X		X		
25	X				
26			X		
27	X	X			
28	X	X			
Total	25	11	11	4	3

Tabla 4: Tipos histológicos de hepatocarcinoma hallados en el estudio

De los subtipos de hepatocarcinoma (tabla 4), cuatro presentaron patrón de células claras (figura 4) con clásico y dos con patrón esteatósico (figura 5) (Con más del 50% de esteatosis tumoral) y clásico. No se observó ningún caso fibrolaminar, semejante a esteatohepatitis, semejante a linfoepitelioma, sarcomatoide, escirroso, indiferenciado. No se observó subtipo histológico puro, siempre se presentó el HCC combinado con patrón clásico. Catorce de ellos presentaron esteatosisintratumoral sin llegar a ser patrón esteatósico con un promedio de 13.52% (Tabla 5). Como hallazgos adicionales uno de los HCC presentó producción de bilis, y en tres de los casos se observaron gotas intracitoplasmaticaseosinofilas intensas correspondientes a alfafeto proteína de manera difusa que representan el 10.71% de la muestra. Hubo peliosisintratumoral, definida como sinusoides dilatados, y grandes espacios o áreas quísticas llenos de hemorragia recubiertas por células del parénquima hepático, en seis casos (Figura 6) que representan al 21.42% de los mismos; no se encontró peliosis en áreas de cirrosis o hígado sin alteración. Se identificaron dos casos de trombos venosos tumorales (figura 9b).

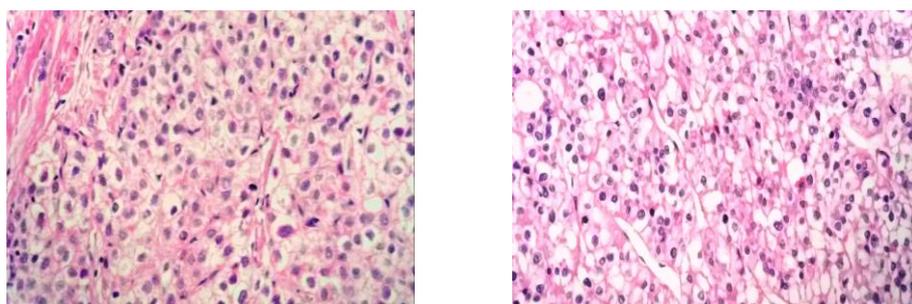


Figura 4: Patrón Células Claras (HyE) Tinción de Hematoxilina y eosina. Se observan láminas de hepatocitos neoplásicos con citoplasma amplio claro con núcleo central e hiper cromático con poco pleomorfismo celular.

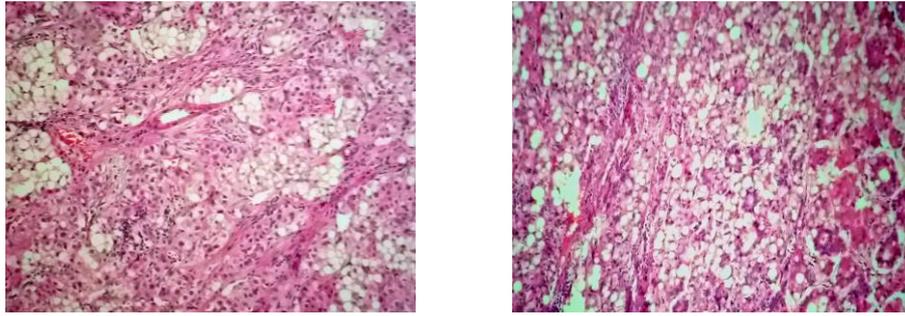


Figura 5: Patrón esteatósico (HyE). Se observa HCC con láminas y formaciones glandulares de hepatocitos neoplásicos con abundante esteatósismacrovesicular en más del 50% del área tumoral.

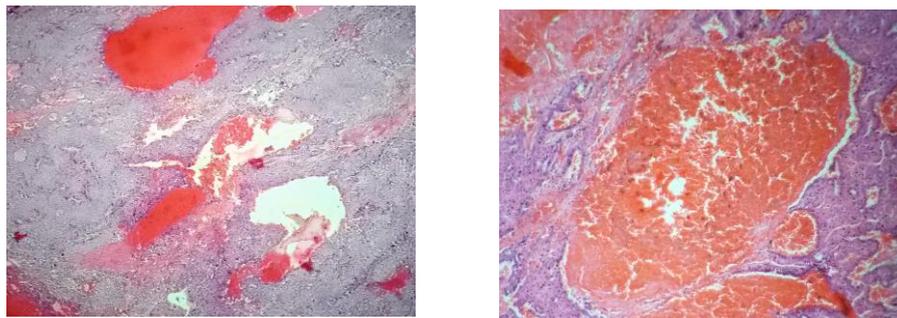


Figura 6: Peliosis (HyE). Se observan grandes espacios lacunares con hemorragia rodeados por hepatocitos en áreas de HCC.

No. De Caso	% de Esteatosis Intra tumoral	% de Esteatosis Extra tumoral	NR	Cirrosis	VHB	VHC	Esteatohepatitis Alcoholicas	Regresión
1	30%	5%	NO	X	NO	X	NO	NO
2	90% *	NO	NO	X	NO	X	NO	NO
3	20%	50%	NO	X	NO	X	X	NO
4	NO	10%	NO	X	NO	X	NO	NO
5	30%	30%	NO	NO	NO	NO	NO	NO
6	50%*	15%	NO	X	NO	X	X	NO
7	10%	NO	NO	X	NO	X	NO	NO
8	NO	20%	X	NO	NO	NO	NO	NO
9	90% *	70%	X	NO	NO	X	X	NO
10	NO	50%	NO	X	NO	NO	X	NO
11	15%	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
12	NO	20%	NO	X	NO	NO	NO	NO
13	30%	NO	NO	X	NO	NO	NO	NO
14	5%	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
15	5%	5%	NO	X	NO	X	NO	NO
16	15%	10%	NO	X	NO	X	NO	NO
17	NO	5%	NO	X	NO	X	NO	NO
18	NO	NO	NO	X	NO	X	NO	NO
19	30%	20%	NO	X	NO	X	NO	NO
20	NO	20%	NO	X	X	NO	NO	NO
21	NO	5%	NO	X	NO	NO	NO	NO
22	40%	20%	NO	X	NO	X	NO	NO
23	NO	NO	NO	X	NO	X	NO	NO
24	10%	30%	NO	X	NO	X	X	NO
25	NO	20%	NO	X	X	X	X	NO
26	NO	30%	NO	X	NO	X	NO	NO
27	20%	40%	NO	X	NO	X	NO	NO
28	10%	10%	NO	X	NO	X	NO	NO
TOTAL CASOS	17	21	2	23	2	19	6	0
%	13.529%	16.9%	7.14 %	82.14%	7.14 %	67.8 5%	21.42%	0 %

ND= Nódulos de Regeneración \* Casos con Patrón Esteatósico>50%

Tabla 5: Datos histológicos Recabados de Hepatocarcinoma

Se determinó también la diferenciación del HCC (Tabla 6, Gráfica 3), con los criterios establecidos previamente y se clasificaron cuatro de ellos como bien diferenciados (Figura 7a), 21 moderadamente diferenciados (Figura 7b) y tres poco diferenciados (Figura 7c). Se identificaron doce casos con permeación vascular. 23 de ellos presentaron cirrosis como lesión preneoplásica principalmente (Tabla 6, Figura 8). Dos HCC con nódulos de regeneración sin llegar a cirrosis, y tres de ellos no se pudo evaluar cirrosis ya que eran biopsias con muestra únicamente del hepatocarcinoma. Como hallazgo en uno de los casos presentó fibrosis de los conductos. Dentro de los casos de HCC con hígado cirrótico, en 21/23 presentaron esteatosis la mayoría macrovesicular (figura 9a) únicamente dos de ellos macro y micronodular, que representó en promedio 16.9% (tabla 6).

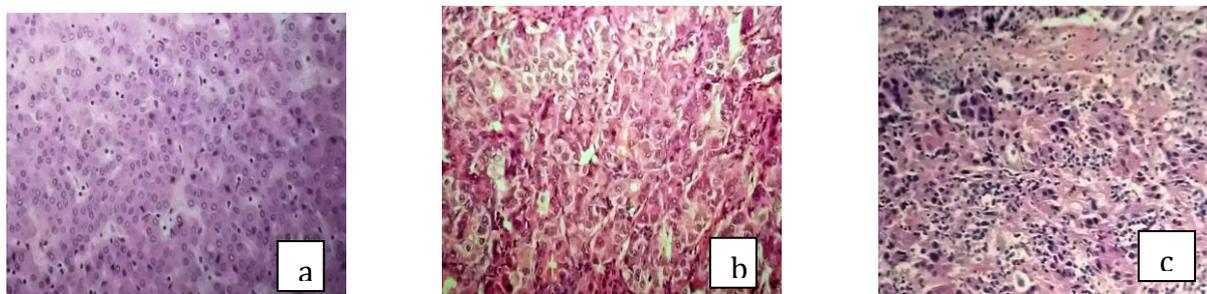


Figura 7: HyE. Diferenciación. a) HCC bien diferenciado. b) HCC moderadamente diferenciado c) HCC mal diferenciado.

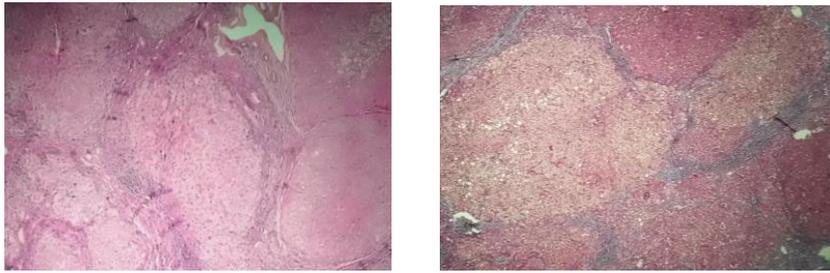


Figura 8: Figura Derecha tinción de Tricrómico de Masson con fibrosis de colágena tipo I extensa formando puentes completos, Cirrosis. Izquierda. HyE. Con áreas de Cirrosis.

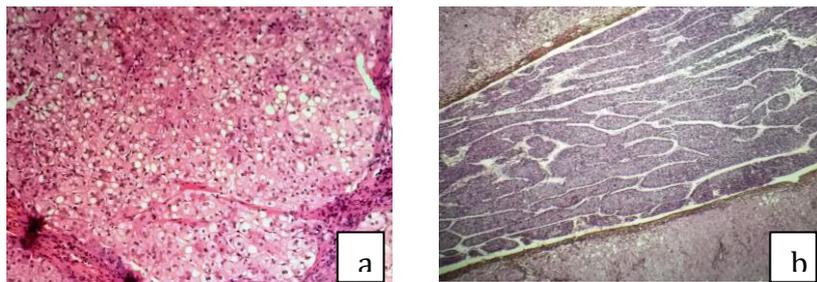


Figura 9a y 9b: HyE. a) Se identifican áreas de cirrosis con esteatosis macrovesicular, gotas lipídicas dentro del hepatocito desplazando el núcleo a la periferia. b) vena hepática con trombo neoplásico de HCC.

No. Caso	DIFERENCIACIÓN			INDIFERENCIADO
	BUENA	MODERADA	POCO	
1		X		
2		X		
3		X		
4		X		
5		X		
6		X		
7		X		
8		X		
9		X		
10		X		
11		X		
12		X		
13	X			
14		X		
15	X			
16		X		
17		X		
18		X		
19		X		
20			X	
21		X		
22		X		
23			X	
24			X	
25	X			
26	X			
27		X		
28		X		
TOTAL	4	21	3	0
%	14.285 %	75 %	10.714 %	0%

Tabla 6: Diferenciación del Hepatocarcinoma

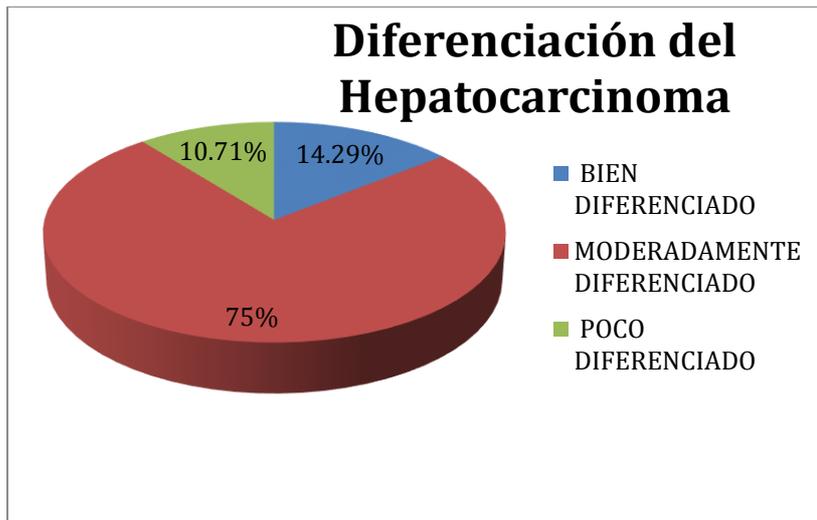


Gráfico 3: Porcentajes de diferenciación del Hepatocarcinoma.

En 19 casos se identificaron datos histológicos de infección por virus C (tabla 6), principalmente con histología de esteatosis hepática, folículos linfoides (figura 10 ) y zonas de colapso, no se observó lesión de los conductos interlobulillares. Datos histológicos por virus C corresponden al 67.85% del total de HCC. Seis de estos con zonas de colapso presentan folículos linfoides, y 15 de ellos que corresponde al 22.66% presentan esteatosis macrovesicular escasa, cuatro de ellos no presentaron esteatosis con datos de Virus C. Dentro de los datos histológicos asociados a virus B (Tabla 6) fueron dos casos, de los cuales solo se identificó displasia nuclear (agrandamiento y pleomorfismo nuclear con membrana nuclear irregular) por virus B, no se observaron hepatocitos en vidrio esmerilado, correspondiente al 7.14% del total de casos.

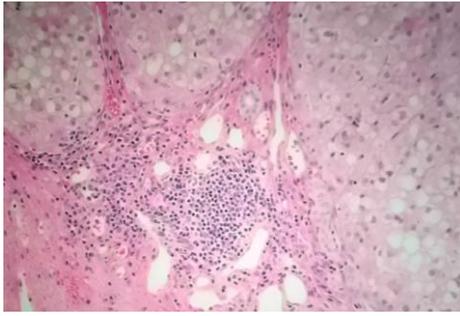
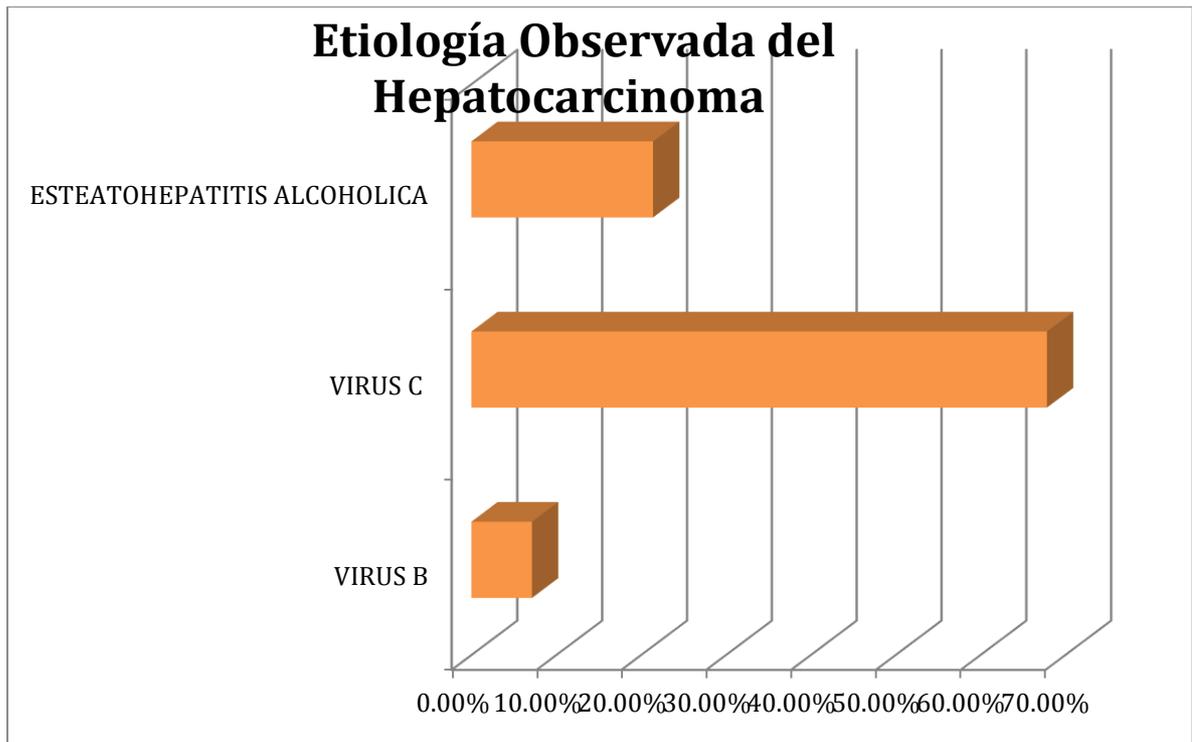


Figura 10: HyE. Se observa un espacio porta con abundante infiltrado inflamatorio y agregado linfoide sugerente de infección por VHC.

Se observaron datos histológicos correspondientes a esteatohepatitis alcohólica en seis de los casos, con hialino de Mallory, esteatosis, en ningún caso se observó satelitosis (Tabla 6), en aproximadamente 21.42% de los casos en total de HCC. Cuatro se encontraron con datos histopatológicos de infección por virus C asociado a esteatohepatitis alcohólica.. Un caso de esteatohepatitis asociado con infección por virus B. Un caso aislado presentó Hialino de Mallory sin tener algún otro dato de esteatohepatitis (Gráfica 4).



Gráfica 4: Frecuencia del hepatocarcinoma según su etiología

No se identificó ningún caso con datos histológicos de regresión, como infiltrado linfocitario intenso en el parénquima hepático con HCC, ni se observó disminución del tamaño tumoral sustituyéndolo por linfocitos. Se observaron algunas áreas de hepatocarcinoma con necrosis del 5 al 20% (figura 11) en ocho de los casos, no se observó área de necrosis en hígado residual cirrótico o en hígado no neoplásico.

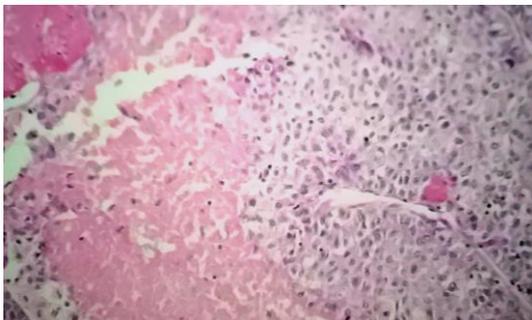


Figura 11: HyE. Hepatocarcinoma moderadamente diferenciado con áreas de necrosis.

Se identificaron tres casos con núcleos claros ovacuolización de los núcleos que aunque no es específico de Diabetes Mellitus nos puede orientar al mismo. Se identificaron dos casos con hamartomas biliares junto con el hepatocarcinoma en el que se observa proliferación de los colangiolosperiportal en áreas no neoplásicas. En un caso se identificaron en los sinusoides hepáticos hematopoyesis extramedular e intensa colestasis. También se observó hemosiderosisintracitoplasmática difusa grado I en tres de los casos en parénquima no neoplásico.

## Discusión

Con respecto a la literatura se observa que la presentación del HCC es aproximadamente entre la quinta y séptima década de la vida (10) que corresponde a nuestro estudio con una media de 63 años. En general nuestros casos reportaron un pico en pacientes de la séptima y octava década de la vida, el paciente de menor edad 29 años y el de mayor edad 76 años. Esto corresponde a que la incidencia del HCC aumenta con la edad, pero hay que tomar en cuenta que la distribución de la edad varía también en diferentes regiones del mundo ya que en países subdesarrollados no es raro encontrar HCC en personas menores de 45 años, no así en países en desarrollo donde la incidencia real empieza a partir de los 45 años, reflejando estas diferencias en el tiempo de exposición a cualquier tipo de virus (B o C principalmente) es mayor en los países en vías de desarrollo con algunas otras etiologías relacionadas (aflatoxinas, etc.).

Contrario a la literatura en nuestro reporte de casos fueron de predominio en mujeres, ya que en toda la bibliografía estudiada es más frecuente en hombres con una proporción de entre 2:1 hasta 6:1 (10, 13). Es un dato muy interesante porque casi se invierte la frecuencia antes mencionada y se tendría que analizar cuál es la causa de este fenómeno en nuestro medio.

El desarrollo del HCC está vinculado a la existencia de cirrosis hepática de cualquier etiología, que aproximadamente su frecuencia del 80% a 90% de cirrosis en casos de HCC confirmados. Como se demostró en nuestro estudio la lesión preneoplásica más común fue la cirrosis. Sin embargo, también

puede ocurrir en pacientes no cirróticos en nuestro estudio no se pudo comprobar ningún paciente con hígado sin alteración con hepatocarcinoma. Esta cirrosis puede ser secundaria a varios agentes etiológicos que dentro de los más comunes podemos identificar VHB, VHC y esteatohepatitis Alcohólica, aunque se puede desarrollar en enfermedades menos comunes como cirrosis biliar primaria y hemocromatosis. Aunque se ha visto que ha aumentado la tasa por VHC, la Obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (10) en un futuro serán las primeras causas de hepatocarcinoma que como se puede observar en nuestra casuística tuvo mayor frecuencia el virus C que el virus B. Es bien sabido que en aproximadamente 80% de los individuos infectados agudamente por VHC la infección persiste, y de éstos 30% desarrollarán cirrosis, y de éstos tienen 20 veces más posibilidad que desarrollarán HCC lo harán en un lapso de 20 a 40 años. El HCC generalmente se presenta secundario a infección por virus B y Alcohol en países en vías de desarrollo, pero en México en las últimas décadas aumento la frecuencia por VHC y se ha encontrado la tendencia que no es un país con alta tasa de hepatocarcinoma como lo presenta África o en Asia Oriental que tienen 15-20 casos por 100,000, nosotros entramos en el rubro de país con poca prevalencia de HCC con 3-5 casos en 100,000 habitantes (10).

En nuestro estudio la frecuencia por etiología con cambios histopatológicos observables más común fue el virus C siempre relacionado a una enfermedad hepática avanzada causando estado cirrótico del hígado y por consecuencia lesión premaligna. Algunos tuvieron asociación al alcohol o esteatohepatitis alcohólica, que como bien sabemos potencializa el efecto

viral. En segundo lugar cirrosis por alcohol, en lo que nosotros pudimos observar cambios histopatológicos de esteatohepatitis (Hialino de Mallory, esteatosis macrovesicular, satelitosis) y en tercero por virus B. Aunque la mejor forma de tener el diagnóstico es por serología, histopatológicamente presentaron datos inequívocos de hepatitis por VHB y VHC, y esteatohepatitis alcohólica que observamos en casi todos nuestros casos. Los casos de esteatohepatitis por alcohol junto con Virus C fueron en aproximadamente 8 casos en conjunto no fue la causa más frecuente en nuestro medio como se pudo haber esperado. Habitualmente el abuso de alcohol o la infección por VHC crónica conjunta son causa de la cirrosis que precede al HCC en estos pacientes. El HCC rara vez se desarrolla en pacientes alcohólicos sin actividad necroinflamatoria crónica, dado que estudios experimentales soportan que el alcohol por sí solo no es carcinogénico, pero actúa como co-carcinogénico o promotor de tumor cuando coexiste con VHC, VHB, o VIH.

Generalmente los hepatocarcinomas presentan diferentes tipos histológicos según la literatura el patrón clásico es el más frecuente (10) pudiendo presentar dentro del éste tres formas de crecimiento, trabecular, pseudoglandular y sólido, en nuestros casos casi todos presentaron más de un patrón, ninguno se presentó de manera única, y se vio con mayor frecuencia patrón trabecular como lo indica la literatura, combinación entre trabecular con pseudoglandular y sólido con trabecular fueron 11 para cada uno dentro de la variedad clásica del HCC. Y los que presentaban los tres patrones del clásico fueron solo dos casos. Se observaron ocho casos de 28

de hepatocarcinoma con peliosis (28.57%) en las áreas del hepatocarcinomas sin ser una variante histopatológica, en nuestros casos fue un hallazgo frecuente y es importante ya que predispone a mayor comorbilidad (hemoperitoneo) dentro de los subtipos histológicos fue el de células claras y el segundo fue esteatósico los más comunes sin embargo en toda la literatura no se encontró nada relacionado a éstos subtipos con peor pronóstico o diferencia en el tratamiento. Los demás subtipos histológicos aunque no se observaron en este estudio no presentan alguna diferencia clínica significativa únicamente que se reportan que tengan otros datos como la permeación venosa, metástasis, etc.

En nuestros casos no se observó ningún subtipo histológico de tipo fibrolaminar este ha sido por muchos años un tema de controversia ya que para algunos autores (25) no es la manifestación o una variante del HCC si no una entidad totalmente diferente, ya que se observan en pacientes jóvenes, más frecuente en mujeres y tiene una tasa de supervivencia mejor que el HCC de hasta 31.8% el fibrolaminar vs 6.8% del HCC en cinco años.

Dentro de la bibliografía estudiada el patrón de diferenciación más común de HCC es bien y moderadamente diferenciado, en nuestra casuística obtuvimos representativo de la muestra moderadamente diferenciado como el de mayor frecuencia. Esto no representa ningún dato adicional de malignidad al hepatocarcinoma ya que no se correlaciona con el comportamiento del mismo, o con peor pronóstico.

Por último ninguno de nuestros casos presentaron datos de regresión, esta es una manifestación extremadamente rara. Ya que se han encontrado menos de 100 casos reportados en la literatura y le confiere mejor pronóstico (27).

## Conclusión

El hepatocarcinoma es la neoplasia primaria hepática más frecuente. Su etiología está relacionada con el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el alcohol principalmente. Este es un centro hospitalario que concentra este tipo de neoplasias pero aun así su frecuencia en nuestro medio es baja. Este estudio es importante ya que histológicamente se demostró la correlación amplia de VHC relacionado a cirrosis como enfermedad preneoplásica, y posteriormente al desarrollo de HCC.

Fue más frecuente en mujeres, y la edad promedio de 63 años. El tipo histológico más frecuente fue el patrón clásico del HCC, además algunos tuvieron ambos subtipos histológicos compuesto por patrón clásico más el de células claras o esteatósico, con una diferenciación moderada de acuerdo a sus características histológicas.

La incidencia anual de HCC no ha presentando disminución aún con la introducción de la vacuna del virus B, ya que ahora se está relacionando masa otros agentes etiológicos como el VHC, Alcohol. Se ha visto que entre un 80%-90% el estado cirrótico predispone al HCC como principal lesión premaligna.

El hepatocarcinoma es la tercera causa de neoplasia en el mundo y en general aumentó su incidencia anual. Se observó en nuestro estudio que casi todos los casos estaban relacionados a VHC, pero existen otros agentes etiológicos que han estado tomando gran peso en el curso del HCC como la

esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, DM y síndrome metabólico que su incidencia parece ir en aumento. Aun así enfermedades como hemocromatosis o cirrosis biliar primaria pueden desarrollar un estado cirrótico que posteriormente puede desarrollar HCC. Por lo tanto es importante darle seguimiento a los pacientes con infección por VHB y VHC, ya que predisponen el desarrollo de lesiones preneoplásicas.

El HCC representa en la actualidad un reto diagnóstico ya que muchos de los casos se desarrollan en estados inflamatorios hepáticos (Síndrome metabólico) sin llegar a la cirrosis con escasa sintomatología, por lo que estos pacientes sería importante la evaluación con biopsia hepática.

En nuestra revisión de veintiocho casos no encontramos ninguno con datos de regresión de HCC, este es un hallazgo poco frecuente de observación reciente en la literatura y es importante conocer sus características histopatológicas ya que confiere buen pronóstico al paciente

## Bibliografía

1. Jean-Luc Raoul, MD, PhD, Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Current Treatment Options, *Semin Nucl Med* 2008, 38:S13-S18.
2. Hernandez-Gea Virginia , Toffanin Sara , Friedman Scott L., Llovet Josep M., Role of the microenvironment in the Pathogenesis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 2013, 144:512-527.
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer datos nacionales. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2011.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Mortalidad/ Morbilidad 2003. RHNM 03. Secretaria de Salud.
5. Erazo-Valle Solís Aura A., Escudero de los Ríos Pedro Mario, Arellano-Sotelo Jorge, Barrera-Franco José Luis, Benítez-Arroyo Héctor, Cabrera-Galeana Anel Paula, Calderillo-Ruiz Gérman, Contreras-Omaña Raúl, De la Fuente- Lira Mauricio, Farías-Alarcón Miguel Arnoldo, Fernández-Orozco Armando, Flores-Anaya Noé, Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma, *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2012, Dic. Vol.11. Supl.2 p.3-14.
6. Mendez-Sanchez M, Villa A, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
7. Uribe-Esquivel M. et al., Carcinoma Hepatocelular, *Revista de Gastroenterología de México* 2010; Supl.2(75):168-176.

8. M LlovetJosep, Burroughs Andrew, JordiBruix,Hepatocellular carcinoma, Lancet 2003; 362: 1907–17.
9. Forner Alejandro, M Lovet Josep, JordiBruix, Hepatocellular Carcinoma Seminar, Lancet, 2012, 379:1245-1255.
10. Salomao Marcela, McMillen Elizabeth, Lefkowitz Jay H, Recent advances in the classification of hepatocellular carcinoma, Diagnostic Histopathology, 2011, 18:1,37-45.
- 11.HoSungPark, KyuYunJang, YoungKonKim, BaikHwanCho, Woo SungMoon, Hepatocellular carcinomawithmassivelymphoidinfiltration: A regressingsphenomenon?, Pathology – Research and Practice, 2009; 205: 648–652.
12. Ewinmann Arndt MD, Koch Sandra, Niederle Ina M. , Schulze-Bergkamen Henning, JochemKinig, Hoppe-Litichius Maria, Hansen Torsten, Pitton Michael B., DuberChristoph, Otto Gerd, Schuchmann Marcus, Galle Peter R, Worns Marcus. Trend in Epidemiology, Treatment, and Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Between 1998 and 2009.An Analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. J ClinGastroenterol2013, 00:000:000, 1-12.
13. Mitchell KishaA ,MD, Hepatocellular Carcinoma: Histologic Considerations Pure, Mixed , and Motley., J Clin Gastroenterol, 2013, 47:S20-S26.
- 14.Marrero Jorge A., MD, Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Today?,Semin Liver Dis2013, 33:(S1)S3-S10.
- 15.RubayatRahman, Ghassan M Hammoud, Ashraf AAlmashhrawi, Khulood T Ahmed, Jamal A Ibdah, Primary Hepatocellular Carcinoma And Metabolic Syndrome: An Update. Wordl J GastrointestOncol 2013 15:5(9): 186.194.

16. Massimo Roncalli, Luigi Terracciano, Luca Di Tommaso, Ezio David, Massimo Colombo, Liver precancerous lesions and hepatocellular carcinoma: The histology report. *Digestive and Liver Disease*, 2011, 43S: S361-S372.
17. Rageshree, Ramachandran, Sanjay Kakar, Fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Diagnostic Histopathology*, 2013, 16:8, 388:396.
18. S. Hirohashi, K.G. Ishak, M. Kojiro, I.R. Wanless, N.D. Theise, H. Tsukuma, H.E. Blum, Y. Deugnier, P. Laurent Puig, H.P. Fischer, M. Sakamoto, Hepatocellular Carcinoma, WHO, Pathology and Genetics of Tumor of the Digestive System 2000, p.159-172..
19. Alka Mary Mathai MD, Alexander Jacob MD, Fang-Ying Kuo, Torbenson Michael MD, Swanson Paul E. MD, M Yeh Matthew MD. Tipo II ground-glass hepatocytes as a marker of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Human Pathology* 2013, 44: 1665-1671.
20. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007, 11:191-207.
21. Xiao-Feng Duan, Peng Tang, Qiang Li and Zhen-Tao Yu, Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma, *International Journal of Cancer*, 2013, 133:1776–1783.
22. Goodman Zachary D., Terracciano Luigi M., Aileen Wee, MacSween's Aileen Pathology of the Liver, Chapter 14 Tumor and Tumour-like lesions of the liver, Elsevier, 2012 sixth edition, p.773-794.
23. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The Impact Of Obesity And Diabetes Mellitus On The Risk Of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20:353–7.

24. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and Hepatocellular Carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51:1820–32.
25. Hashem B. El-Serag and Davila Jessica A. Is Fibrolamellar Carcinoma Different From Hepatocellular Carcinoma ? A US Population-Based Study. *Hepatology* 2004; 39:798-803.
26. Ramos-Martinez Ernesto; Gonzalez-Quezada Arturo; Castillo-Foncerrada Georgina, Velasco-Avilés Fernando, Aguirre-García Jesús- Carcinoma Primario de Hígado. Estudio Anatomoclínico de 109 casos. *Rev. Invst. Clin. (Méx.)* 1982; 34: 133-143.
27. Meza-Junco Judith, Montañó-Loza Aldo, Martínez-Benítez Braulio, Cabera. Aleksandrova Tatiana. Spontaneous partial regression of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient. Case Report. *Annals of Hepatology* 2007; (6)1:66-69.