

Facultad de medicina
Posgrado de especialidades médicas



INFORME FINAL

**"PERFIL CLÍNICO E IMAGENOLÓGICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR
DEL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DEL 1 ENERO 2023 AL 31 DE
DICIEMBRE 2023"**

Presentado por:

Karla Beatriz Díaz Guardado

Fernando Enrique García Velásquez

Para optar por el título de:

Especialista en medicina interna

Asesor de tesis: Dra. Susana Peña

Contenido

| | |
|--|----|
| I. Resumen del Proyecto | 5 |
| II. Introducción | 6 |
| III. Antecedentes | 7 |
| IV. Justificación | 8 |
| V. Marco teórico..... | 9 |
| Epidemiología..... | 9 |
| Factores etiológicos | 10 |
| Hepatitis viral y hepatocarcinoma | 10 |
| Hepatocarcinogénesis inducida por alcohol..... | 11 |
| Hígado graso no alcohólico enfermedad (NALFD) | 12 |
| Carcinógenos químicos | 13 |
| Adenomas..... | 13 |
| Diagnóstico | 14 |
| Puesta en escena..... | 14 |
| Biología molecular y biomarcadores | 16 |
| Paisaje mutacional de la genética alteraciones en el CHC | 16 |
| El microambiente del cáncer de hígado..... | 17 |
| Clasificación molecular y pronóstico | 17 |
| Alfafetoproteína..... | 18 |
| Carga mutacional e inestabilidad de microsatélites | 19 |
| Tratamiento hepatocarcinoma..... | 19 |
| Resección quirúrgica..... | 19 |
| Selección de pacientes..... | 19 |
| Resultados de la resección | 21 |
| Trasplante alogénico de hígado para carcinoma hepatocelular | 22 |
| Selección de pacientes..... | 22 |
| Trasplante de hígado de donante vivo para el CHC..... | 23 |
| Manejo multimodal mientras se espera el trasplante | 24 |
| Adyuvante y neoadyuvante terapia | 25 |
| Terapia adyuvante..... | 25 |
| Tratamiento de la hepatitis C antes o después del tratamiento del cáncer | 26 |
| Elección de resección, ablación o trasplante | 27 |

| | |
|---|----|
| Trasplante de rescate | 27 |
| Criterios de Milán ampliados para trasplantes..... | 28 |
| Terapia ablativa para localizado cáncer hepatocelular | 29 |
| Ablación química | 29 |
| Ablación por radiofrecuencia | 30 |
| Ablación por microondas..... | 30 |
| Electroporación irreversible | 31 |
| Resultados de las ablaciones..... | 31 |
| Combinación de ADT y ablación..... | 33 |
| Terapias dirigidas arterialmente para enfermedades regionales..... | 34 |
| Embolización suave | 35 |
| Quimio embolización trans arterial | 36 |
| Tace con sorafenib versus sorafenib solo en pacientes avanzados CHC irresecable | 37 |
| Terapia sistémica para carcinoma hepatocelular..... | 37 |
| Terapias de primera línea con un solo agente..... | 37 |
| Sorafenib con o sin tace en el carcinoma hepatocelular..... | 39 |
| Terapias combinadas de primera línea..... | 40 |
| VI. Objetivos | 43 |
| Objetivo general:..... | 43 |
| Objetivos específicos: | 43 |
| VII. Metodología de la investigación..... | 43 |
| Diseño | 43 |
| Estudio diseño..... | 43 |
| Población | 43 |
| Muestra: | 43 |
| VIII. Criterios de inclusión..... | 44 |
| IX. Criterios de exclusión..... | 44 |
| X. Plan de análisis de los resultados. | 45 |
| XI. Consideraciones éticas..... | 46 |
| XII. Resultados..... | 47 |
| XIII. Discusión | 63 |
| Anexo | 70 |
| Instrumento recolección de datos..... | 70 |

| | | |
|-------|---|----|
| XV. | Cronograma..... | 74 |
| XVI. | Anexos (Oncología Clínica De Vita 12edicion)..... | 75 |
| XVII. | Anexos (Oncología Clínica Abelloff 12 edición)..... | 76 |

‘

I. Resumen del Proyecto

El propósito de este estudio es identificar los factores de riesgo en los pacientes del Hospital Nacional Rosales y exponer cual es el más común de ellos, dando resultados para conocer ¿cuál es la edad más afectada? ¿cuál es el factor de riesgo más frecuente? ¿cuál es el más asociado a mortalidad? ¿cómo identificar la población de riesgo y así poder brindar atención oportuna? ¿el hígado graso no alcohólico es más frecuente como causa de cáncer de hígado en comparación con el virus de hepatitis B o C?

Las diferentes causas de enfermedad hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular influyen en la biología tumoral, así como en la composición del microambiente inmunitario del tumor. A pesar de esta intrincada relación, la terapia sistémica para el carcinoma hepatocelular avanzado ha evolucionado de forma agnóstica hasta sus orígenes, con tratamientos estudiados en ensayos clínicos de poblaciones agrupadas sin una estratificación coherente según la causa.

Este estudio trata sobre el perfil clínico e imagenológico de los pacientes en el Hospital Nacional Rosales en el periodo enero a diciembre 2023. Es de importancia ver la el estado actual de nuestros pacientes en el momento que debutan y las características clínicas que acompañan.

II. Introducción

Los cánceres primarios de hígado representan la quinta neoplasia maligna más común en todo el mundo y la segunda causa más común de muerte por cáncer. Esto se debe principalmente a la asociación entre el carcinoma hepatocelular (CHC) y las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). El CHC no tratado tiene un pronóstico sombrío, con una tasa de supervivencia a 5 años.

Los notables avances en la comprensión de la historia natural, la patogénesis y la biología tumoral del CHC han dado lugar a opciones de tratamiento eficaces. Para el CHC localizado, la resección quirúrgica, el trasplante orto tópico de hígado (TOH) y las terapias ablativas son enfoques curativos.

El consumo crónico de alcohol provoca estrés oxidativo en el hígado, inflamación, cirrosis y desarrollo de CHC. El etanol es metabolizado por alcohol deshidrogenasas y citocromo P-450, produciendo acetaldehído y especies reactivas de oxígeno (ROS). El acetaldehído se une directamente a las proteínas y al ADN y daña las mitocondrias, iniciando la apoptosis.

El CHC está relacionado con la NAFLD, que está presente en el 30% de la población adulta general, el 90% de los adultos con obesidad mórbida (índice de masa corporal IMC ≥ 40 kg/m²) y cerca del 74% de aquellos con diabetes, el riesgo de CHC debido a NAFLD parece ser menor que el de la hepatitis c crónica.

III. Antecedentes

El carcinoma hepatocelular es un cáncer asociado con una inflamación subyacente. Aunque la infección por el virus de la hepatitis B o C sigue representando la mayoría de los casos de carcinoma hepatocelular, la fracción atribuible a la población debida a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) está aumentando rápidamente, en paralelo con la epidemia mundial de obesidad, y está impulsando un aumento general de la incidencia de carcinoma hepatocelular y muertes relacionadas en todo el mundo. Un estudio reciente de PFISTER et al. Sugiere que, cuando los médicos tratan el carcinoma hepatocelular, es posible que sea necesario tener en cuenta los factores etiológicos (. Llovet JM & 7:6-6.)

Las diferentes causas de enfermedad hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular influyen en la biología tumoral, así como en la composición del microambiente inmunitario del tumor. A pesar de esta intrincada relación, la terapia sistémica para el carcinoma hepatocelular avanzado ha evolucionado de forma agnóstica hasta sus orígenes, con tratamientos estudiados en ensayos clínicos de poblaciones agrupadas sin una estratificación coherente según la causa. El enfoque actual de talla única para el tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular refleja un largo legado de opciones limitadas y mal pronóstico. En los últimos años, este legado se ha transformado después de una sucesión de ensayos clínicos positivos y aprobaciones regulatorias. El más importante de ellos es la combinación de atezolizumab y bevacizumab, dirigido al ligando de muerte programada, un punto de control inmunitario junto con el factor de crecimiento endotelial vascular y convirtiéndose en el primer régimen en mejorar la supervivencia más allá de la obtenida con el inhibidor de la multicitinasa sorafenib. Esta expansión en las opciones de tratamiento ha intensificado el imperativo clínico de identificar las características de un tumor o microambiente que predigan la respuesta al tratamiento, o la falta de respuesta, en pacientes con una ventana de oportunidad limitada. (Pfister D & 592:450-456)

IV. Justificación

El cáncer hepático es una problemática que está aumentando en nuestra población, el virus de la hepatitis B o C ha sido demostrado que son factores de riesgo para desarrollar dicha enfermedad; sin embargo, el efecto de la obesidad y la EHGNA en las respuestas inmunitarias es un tema de gran interés, ya que se ha demostrado que está implicado en respuestas inmunitarias, se ha descrito un efecto paradójico de la obesidad sobre las respuestas inmunitarias en múltiples especies y modelos tumorales (. Finn RS & 382:1894-1905.)

Los modelos con ratones obesos mostraron disfunción inmunitaria, pero una mayor eficacia antitumoral y supervivencia después del bloqueo de los puntos de control, y los pacientes obesos tuvieron mejores resultados con la inhibición de los puntos de control inmunitario que los pacientes no obesos en los análisis de subgrupos de ensayos clínicos en los que participaron pacientes con una variedad de tipos de tumores sólidos. Se necesitan estudios futuros para definir los efectos sistémicos en comparación con los específicos de órganos y para delinear cómo la EHGNA impide la respuesta al bloqueo de los puntos de control inmunitario. (Wang Z & 25:141-151.) (Tumeh PC & 5:417-424)

El propósito de este estudio es identificar los factores de riesgo en los pacientes del hospital nacional rosales y exponer cual es el más común de ellos, dando resultados para conocer ¿cuál es la edad más afectada? ¿cuál es el factor de riesgo más frecuente? ¿cuál es el más asociado a mortalidad? ¿cómo identificar la población de riesgo y así poder brindar atención oportuna? ¿el hígado graso no alcohólico es más frecuente como causa de cáncer de hígado en comparación con el virus de hepatitis B o C?

V. Marco teórico

Los cánceres primarios de hígado representan la quinta neoplasia maligna más común en todo el mundo y la segunda causa más común de muerte por cáncer. Esto se debe principalmente a la asociación entre el carcinoma hepatocelular (CHC) y las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). El CHC no tratado tiene un pronóstico sombrío, con una tasa de supervivencia a 5 años. La combinación de cáncer y enfermedad hepática crónica añade una complejidad significativa al tratamiento. Los notables avances en la comprensión de la historia natural, la patogénesis y la biología tumoral del CHC han dado lugar a opciones de tratamiento eficaces. Para el CHC localizado, la resección quirúrgica, el trasplante orto tópico de hígado (TOH) y las terapias ablativas son enfoques curativos. Excelentes terapias locales y regionales guiadas por imágenes, radioterapias y terapias sistémicas ahora completan un arsenal completo de tratamientos incluso para enfermedades diseminadas. Recientemente, se han producido marcados avances en las terapias para la hepatitis y en la atención de la enfermedad parenquimatosa hepática asociada que pueden reducir la incidencia del CHC relacionado con el VHC. Además, también se han informado avances en la inmunoterapia sistémica.

Epidemiología

El número anual de casos de cáncer de hígado en todo el mundo (748.300) se parece mucho al número de muertes (695.900). Las tasas de supervivencia a largo plazo son del 3 % al 5 % en la mayoría de los registros de cáncer. A nivel mundial, el CHC es 2,3 veces más común en los hombres, probablemente debido a los receptores de andrógenos en algunos de estos tumores, ha habido un aumento significativo en la incidencia de CHC en los EE.UU.

Durante los últimos 25 años los casos de CHC es paralelo al aumento de la infección por VHC, el aumento de inmigrantes de países endémicos de VHB y un aumento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Sin embargo, la introducción de la vacunación generalizada contra el VHB, como en Taiwán en

1984, ha llevado a una reducción del cáncer de hígado de 0,54 por 100.000 a 0,2 por 100.000 en un período de 16 años.

Factores etiológicos

Hepatitis viral y hepatocarcinoma

Tanto los estudios de casos y controles como los de cohortes han demostrado una fuerte asociación entre el VHB crónico y el CHC. Beasley siguió a los carteros varones taiwaneses que tenían antígeno de superficie de la hepatitis B (HBSAG) positivo y encontró un riesgo 98 veces mayor de CHC en comparación con los individuos HBSAG negativos.

Para los donantes de sangre asintomáticos con HBSAG positivo en los centros de la cruz roja estadounidense, se observó un riesgo relativo de 12,7 de cáncer de hígado en comparación con los individuos con HBSAG negativo. Además de los niveles del virus de la hepatitis, los factores predictivos de CHC incluyen el sexo masculino, la edad avanzada, mutaciones promotoras específicas.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la infección por VHB causa CHC. Algunos han postulado que el efecto del VHB sobre la carcinogénesis hepática es indirecto, a través del proceso de inflamación, regeneración y fibrosis asociados con la hepatitis crónica y la cirrosis. De acuerdo con esta hipótesis, el 70% de los casos de CHC relacionados con el VHB ocurren en asociación con cirrosis. También hay evidencia de un efecto viral directo. Se ha observado la integración del ADN del VHB en el gen alfa del receptor del ácido retinoico y en el gen de la ciclina a humana, los cuales desempeñan funciones cruciales en el crecimiento celular. El producto del gen de la hepatitis BX (HBX) está implicado en la causa del CHC. Es un activador transcripcional de varios genes celulares asociados con el control del crecimiento. HBX interactúa con P53, interfiriendo con su actividad supresora de tumores. El VHC es un virus de ARN sin forma intermedia de ADN y por lo tanto no puede integrarse en el ADN de los hepatocitos. A diferencia del VHB, el VHC tiene más probabilidades de provocar infección crónica (10%: VHB versus 60% a 80%: VHC) y cirrosis (aumento de 20 veces).

El intervalo típico entre la transfusión asociada al VHC y la posterior el CHC dura sólo unos 30 años (en comparación con los 40 a 50 años del VHB). Los pacientes con CHC relacionado con el VHC tienden a tener cirrosis más frecuente y avanzada. En el CHC relacionado con el VHB, sólo la mitad de los pacientes tienen cirrosis. El riesgo de desarrollar CHC con cirrosis relacionada con el VHC es del 5% año frente al 0,5% año para la cirrosis relacionada con el VHC B. Se ha realizado grandes esfuerzos para establecer estructura molecular y sus vías implicadas en la patogénesis del CHC.

Las anomalías que se encuentran comúnmente en las células del CHC incluyen: desregulación del ciclo celular asociada con mutaciones somáticas o pérdida de heterocigosidad en TP53, silenciamiento de CDKN2A O RB1, o sobreexpresión de CCND12; angiogénesis acompañada de sobreexpresión o amplificación de VEGF, PDGF y ANGPT23; evasión de la apoptosis como resultado de la activación de señales de supervivencia como el factor nuclear KAPPA B (NF-KB); y reactivación del TERT.

Cada vez hay más pruebas de la importancia de los microARN (mir) y las alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación, en la patogénesis del CHC. Los niveles de MIR-155 aumentan significativamente en pacientes infectados con el VHC, y la sobreexpresión de MIR-155 se asocia con la acumulación nuclear de beta-catenina mediante el aumento de la señalización WNT, lo que implica esta vía en el CHC relacionado con el VHC.

Hepatocarcinogénesis inducida por alcohol

El consumo crónico de alcohol provoca estrés oxidativo en el hígado, inflamación, cirrosis y desarrollo de CHC. El etanol es metabolizado por alcohol deshidrogenasas y citocromo P-450, produciendo acetaldehído y especies reactivas de oxígeno (ROS). El acetaldehído se une directamente a las proteínas y al ADN y daña las mitocondrias, iniciando la apoptosis. El metabolismo de P-450 conduce a la generación de ROS, lo que conduce al consumo y peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y formación de aductos de ADN, el alcohol conduce a la activación de

monocitos y la producción de citocinas inflamatorias. El estrés oxidativo promueve el desarrollo de fibrosis y cirrosis, creando un microambiente permisivo de HCC.

También puede provocar una disminución de los transductores de señal y los activadores de transcripción: activación dirigida de la señalización del interferón gamma (IFN γ) con el consiguiente daño a los hepatocitos.

Hígado graso no alcohólico enfermedad (NALFD)

El CHC está relacionado con la NAFLD, que está presente en el 30% de la población adulta general, el 90% de los adultos con obesidad mórbida (índice de masa corporal IMC ≥ 40 kg/m²) y cerca del 74% de aquellos con diabetes, el riesgo de CHC debido a NAFLD parece ser menor que el de la hepatitis c crónica. Un estudio reciente en EE.UU. informó una incidencia acumulada anual de CHC del 2,6% en NAFLD y del 4% en cirrosis por VHC de manera similar; un estudio prospectivo de 5 años de japon informó una tasa de CHC del 11,3 % entre los pacientes con cirrosis NAFLD en comparación con el 30,5 % entre los pacientes con cirrosis relacionada con el VHC. Un estudio reciente realizado en Alemania identificó la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) como la etiología más común de CHC (24%), superando a la hepatitis C crónica (23,3%), la hepatitis B crónica (19,3%) y la enfermedad hepática alcohólica (12,7%).

El ácido linoleico es un ácido graso que se acumula en la NAFLD, causa más daño oxidativo que otros ácidos grasos libres, media la pérdida selectiva de linfocitos T CD4+ y conduce a una hepatocarcinogénesis acelerada. En un modelo de ratón con CHC, el bloqueo in vivo de ROS revirtió la pérdida de células T CD4+ hepáticas inducida por NAFLD y retrasó el CHC inducido por NAFLD. La diabetes y la obesidad son factores de riesgo independientes conocidos para el CHC, y esta asociación se mantiene en la NAFLD y la EHNA asociada. El CHC puede desarrollarse en pacientes con síndrome metabólico y NAFLD en ausencia de NASH y fibrosis.

Carcinógenos químicos

Probablemente el carcinógeno químico natural ubicuo mejor estudiado y más potente es un producto del hongo aspergillus, llamado aflatoxina. El moho aspergillus flavus y las aflatoxinas se pueden encontrar principalmente en zonas cálidas y húmedas del mundo, donde cereales como el arroz se almacenan en condiciones no refrigeradas. En los meses posteriores a los monzones en el sudeste asiático, la mayoría de los cereales de las aldeas quedan cubiertos por una capa blanca de aflatoxina. Los datos sobre la contaminación de los alimentos por aflatoxinas se correlacionan bien con las tasas de incidencia de CHC en África y China.

Existe una literatura considerable sobre la hepatocarcinogenicidad de los esteroides anabólicos, aunque los estrógenos son capaces de causar CHC en roedores, no se ha demostrado una asociación epidemiológica en humanos. Los contaminantes ambientales, en particular los pesticidas e insecticidas, son carcinógenos hepáticos de roedores conocidos. En un estudio reciente de casos y controles, el consumo acumulado de tabaco a lo largo de la vida de más de 11.000 cajetillas y el origen étnico asiático fueron predictores independientes del desarrollo de CHC entre pacientes con enfermedad hepática crónica.

Adenomas

Los adenomas son tumores hepáticos benignos con potencial de transformación maligna y una incidencia de 3 a 4 por 100.000. Son más comunes en mujeres y se asocian con anticonceptivos orales, obesidad y síndrome metabólico. El veinte por ciento de los adenomas son multifocales. Los adenomas se clasifican en cinco subtipos moleculares: factor nuclear de hepatocitos-1 alfa (HNF1A) mutado, beta catenina 1 (CTNNB1), gen transductor de señal de interleucina-6 mutado, activado y no clasificados, de estos, el beta-catenina 1 subtipo tiene la mayor probabilidad de transformación maligna. Otros factores de riesgo de transformación maligna incluyen el sexo masculino, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, esteroides anabólicos, terapia con andrógenos y tumores >5 cm de diámetro.

Diagnóstico

El CHC se diagnostica mediante estudios radiológicos y diagnóstico patológico con una biopsia. Las biopsias centrales son las más preferidas debido a la arquitectura del tejido que proporciona esta técnica. Se puede realizar una biopsia central de la vena porta en pacientes con sospecha de afectación de la vena porta.

Las características morfológicas, como la invasión del estroma, ayudan a distinguir los nódulos displásicos de alto grado del CHC. La asociación estadounidense para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) y la asociación europea para el estudio del hígado (EASL) han delineado criterios no invasivos para el diagnóstico de CHC. Las pautas actuales de la EASL recomiendan lesiones >1 cm con características radiológicas características de hiperrealce arterial en dos modalidades de imagen diferentes con lavado, y no se necesita biopsia. Las pautas de la AASLD ahora se remiten al LI-RAD, encontraron una sensibilidad y especificidad de 89,1% y 100%, respectivamente, para la biopsia hepática en comparación con 64,9% y 62,8%, respectivamente, para los criterios EASL no invasivos. Existe el temor de que se produzcan hemorragias relacionadas con la biopsia y la siembra de tumores asociados con las biopsias. Sin embargo, los datos muestran que la hemorragia ocurre a una tasa de sólo el 0,4% y la siembra de tumores ocurre a una tasa baja del 1,6%. Cuando se produce la siembra, puede tratarse mediante resección local y rara vez es una causa de morbilidad y mortalidad.

Puesta en escena

Se describen múltiples sistemas de estadificación clínica para tumores hepáticos. El más utilizado es el American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metástasis (AJCC/TNM). Las características de pronóstico adverso incluyen gran tamaño, tumores múltiples, invasión vascular y diseminación de los ganglios linfáticos. En particular, las invasiones vasculares macroscópicas o microscópicas tienen profundos efectos en el pronóstico. La enfermedad en estadio III contiene una mezcla de tumores con ganglios linfáticos positivos y negativos. Los pacientes en

estadio III con ganglios linfáticos positivos o enfermedad en estadio IV tienen un mal pronóstico y pocos pacientes sobreviven un año.

El pronóstico en pacientes con CHC está influenciado por la presencia y gravedad de la enfermedad hepática subyacente. El sistema de puntuación de PUGH (CTP) se utiliza con mayor frecuencia para evaluar la cirrosis. Abarca cinco parámetros (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, ascitis clínica y encefalopatía clínica), cada uno de los cuales se califica de uno a tres según la gravedad. La limitación clave de este sistema es la falta de parámetros relacionados con el cáncer en sí. A pesar de eso, sigue incorporado en muchos ensayos clínicos de CHC como una herramienta para medir el alcance de la enfermedad hepática en las poblaciones de estudio.

Sin embargo, esta principal limitación ha sido superada por otros sistemas de puntuación, entre ellos, el primero en establecerse es el sistema de estadificación OKUDA. La puntuación del programa italiano de cáncer de hígado (CLIP) se definió y estudió prospectivamente en pacientes con CHC principalmente relacionados con el VHC. La puntuación CLIP consta de los parámetros de puntuación combinados con una evaluación subjetiva del tumor en el hígado, la presencia o ausencia de trombosis de la vena porta (PVT) y el nivel de alfafetoproteína (AFP). La adición de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a los parámetros clip (V-CLIP) ha proporcionado un pronóstico significativamente más preciso, pero aún no se ha validado prospectivamente, el sistema de puntuación del índice de pronóstico de la universidad china (CUPI) se desarrolló en pacientes con CHC principalmente relacionado con el VHB, los parámetros CUPI son bilirrubina, ascitis, AFP, fosfatasa alcalina, extensión del tumor (AJCC/TNM 5.^a EDICIÓN) y síntomas clínicos en el momento de la presentación. Un sistema de estadificación francés llamado groupe d'etude et de traitement du carcinoma hepatocellulaire (GETCH) consta de bilirrubina, puntuación de rendimiento de karnofsky, AFP, fosfatasa alcalina y PVT. otro sistema de puntuación utilizado principalmente en japon es el japan integrated puntuación de estadificación (JIS).

Otro sistema de puntuación comúnmente utilizado es el sistema de clasificación del cáncer de hígado de la clínica Barcelona (BCLC). El BCLC combina el pronóstico con la asignación del tratamiento y ha sido validado prospectivamente. Sin embargo, es menos valioso en el contexto de una enfermedad más avanzada, definida como categoría C del BCLC. En análisis retrospectivos de pacientes con CHC en estadio avanzado atendidos por oncólogos médicos, el sistema de puntuación clip fue el más informativo con respecto al resultado de este estudio específico. Población de pacientes. Más recientemente, un análisis simple de albúmina y bilirrubina (puntuación ALBI) ha mostrado un valor de pronóstico similar al de sistemas de puntuación mucho más complejos. Este sistema de puntuación ALBI simplificado también ha sido validado con grandes conjuntos de datos orientales y occidentales de pacientes sometidos a cirugía, quimio embolización o terapias biológicas sistémicas.

Biología molecular y biomarcadores

Paisaje mutacional de la genética alteraciones en el CHC

Se han documentado muchos cambios genéticos en el CHC. La mayoría de estos están relacionados con el crecimiento celular y la angiogénesis, ambos procesos importantes en la transformación, progresión y metástasis. Muchos de los cambios genéticos bien documentados en el CHC las más importantes son las moléculas oncogénicas clave, como el factor de crecimiento transformante B1 (TGFB1), MYC, el fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) /AKT y los factores de crecimiento VEGF Y FGF. La visión más integradora sobre la hepatocarcinogénesis la proporcionó un estudio reciente de THE CANCER GENOME ATLAS (TCGA) research network, los investigadores de TCGA realizaron análisis moleculares multicapa de secuenciación del exoma completo y análisis del número de copias de ADN, metilación del ADN, ARN, MICROARN y expresión proteómica en 363 casos de CHC. Mientras que el panorama mutacional de las alteraciones era comparable al de estudios anteriores, se observaron alteraciones significativas por hipermetilación en genes que probablemente resultarían en la reprogramación metabólica del CHC (ALB, APOB Y CPS1). La sub tipificación molecular integradora de cinco plataformas de datos identificó tres subgrupos de tumores asociados con distintos

rasgos de pronóstico además, los autores también revelaron posibles objetivos procesables en la señalización WNT, MDM4, mesenquimal-transición epitelial (MET), factor de crecimiento endotelial vascular a (VEGFA), leucemia de células mieloides 1 (MCL1), isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1), telomerasa transcriptasa inversa (TERT), proteínas de punto de control inmunológico, antígeno de linfocitos t citotóxicos 4 (CTLA-4), proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y ligando de proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1). Estos datos han proporcionado un inventario de objetivos potenciales para el desarrollo clínico. Los resultados de estos estudios también resaltan la justificación de las intervenciones terapéuticas basadas en la interacción tumor-microambiente (p. Ej., mediante la inhibición de moléculas de puntos de control como PD-1/PD-L1 Y CTLA-4).

El microambiente del cáncer de hígado

El CHC generalmente se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica y, en más del 80% de los casos, en un hígado preexistente con cirrosis. Investigaciones recientes han definido un eje inflamación-fibrosis-cáncer que contribuye al inicio del tumor. Una firma de 186 genes generada a partir del tejido hepático no tumoral circundante estuvo altamente correlacionada con el resultado de los pacientes en una cohorte de más de 300 CHC, consistentemente, esta firma de mal pronóstico contenía conjuntos de genes asociados con inflamación como la señalización de interferón, NF -KB y factor de necrosis tumoral α . Además, el análisis de enriquecimiento del conjunto de genes mostró que los objetivos posteriores de la IL-6 estaban fuertemente asociados con la firma de mal pronóstico, lo que confirma nuevamente la importancia de esta señalización en la hepatocarcinogénesis.

Clasificación molecular y pronóstico

Se han realizado muchos estudios para utilizar perfiles moleculares en el pronóstico del CHC. Ningún perfil molecular o sistema de clasificación ha llegado al uso clínico habitual. Recientemente se introdujo un intento interesante de clasificar el CHC combinando información fenotípica y molecular en una gran serie de 343 muestras de CHC resecados, los resultados demuestran que diferentes subtipos histológicos

están asociados con características clínicas y moleculares. Las alteraciones en CTNNB1 Y TP53 son mutuamente excluyentes y están asociadas con características morfológicas distintas. Los tumores que albergan mutaciones en CTNNB1 tienden a ser de mayor tamaño, bien diferenciados y sin características inflamatorias, mientras que los tumores con mutaciones en TP53 están poco diferenciados, son pleomórficos y muestran invasión vascular. Además, el subtipo de CHC es cirrótico mostró alteraciones en TSC1/TSC2 y más características similares a tallos, mientras que el subtipo esteatótico mostró activación frecuente de il-6/JAK/STAT. Curiosamente, un nuevo subtipo macro trabecular masivo mostró un resultado clínico deficiente, niveles altos de α -feto proteína (AFP) y amplificaciones de fgf19. Los autores concluyeron que los fenotipos del CHC están estrechamente asociados con alteraciones moleculares que pueden ayudar a traducir la comprensión actual de la biología del CHC. Los subtipos histológicos y morfológicos predicen el resultado y se correlacionan con perfiles genómicos específicos. Sin embargo, no se ha encontrado que ningún perfil genético o mutación sea un predictor de pronóstico independiente del estadio, la morfología y la histología. Aunque se han estudiado muchas alteraciones en la genómica, la epigenética y los marcadores genéticos circulantes, no se ha encontrado que ninguna sea superior a las características clínico-patológicas de los tumores y a la AFP circulante.

Alfafetoproteína

La AFP es una proteína codificada por el gen AFP en el brazo q del cromosoma 4. Es producida por el saco vitelino y el hígado fetal durante el desarrollo fetal y se cree que es el análogo fetal de la albúmina. La AFP sérica se ha estudiado ampliamente como biomarcador de CHC, ya que se encuentran niveles elevados en la circulación del 70% al 90% de los pacientes con CHC. Se ha considerado diagnóstico de CHC un umbral de 200 ng/ml si también se cumplen los criterios de imagen, también es el mejor indicador circulante de tratamiento y pronóstico efectivos. El nivel de AFP se ha asociado con el riesgo de recurrencia en pacientes sometidos a resección hepática, o ablación tumoral, los valores de AFP son útiles como herramienta de selección para el trasplante de hígado, la AFP se correlaciona

con la progresión tumoral después de la quimio embolización trans arterial (TACE), los niveles de AFP también son pronósticos después de terapias sistémicas.

Carga mutacional e inestabilidad de microsatélites

Un predictor importante de la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) en muchos cánceres, incluidos el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de colon, es la carga mutacional tumoral (TMB), la expresión de puntos de control o la inestabilidad de microsatélites, en consecuencia, el análisis de TMB por la secuenciación del exoma, de la expresión de PD1, PD-L1 o CTLA-4 mediante inmunohistoquímica o análisis de nano cuerdas son utilizado en otros tipos de tumores para determinar tratamientos. En el CHC, el TMB no ha predicho la respuesta ni a nivolumab ni a pembrolizumab. Por lo tanto, el valor de TMB como marcador predictivo de la eficacia del tratamiento con ICI en el CHC no está claro.

Tratamiento hepatocarcinoma

Hay muchas opciones de tratamiento para el CHC disponibles. La resección y el trasplante de hígado (TH) representan las opciones potencialmente curativas con mayor trayectoria. Para tumores pequeños, la ablación y la radioterapia (RT) son bastante efectivas y también pueden ser curativas.

Resección quirúrgica

Selección de pacientes

La resección hepática es el tratamiento preferido para pacientes con CHC no cirróticos. Estos pacientes generalmente tienen una función hepática normal, no tienen hipertensión portal y pueden tolerar resecciones hepáticas importantes con una morbilidad aceptable y una mortalidad baja. La selección de estos pacientes para la resección es como para otras lesiones malignas. Se debe considerar la resección cuando sea posible una resección completa del tumor preservando >30% del hígado funcional. Si el volumen potencial del hígado remanente puede ser <30%, la embolización de la vena porta (PVE) con o sin privación venosa hepática total y la lobectomía por radiación son métodos preoperatorios aceptados para aumentar el volumen potencial del hígado remanente y, por lo tanto, aumentar el número de pacientes. Elegible para resección hepática. Para los pacientes

cirróticos, el principal determinante del resultado y la selección de la terapia es el grado de disfunción hepática e hipertensión portal.

Tradicionalmente, sólo los cirróticos compensados (CTP clase a) son candidatos para la resección hepática, mientras que los pacientes con disfunción hepática significativa (CTP clase b o c) generalmente no son seleccionados para la resección debido a sus malos resultados. La hipertensión portal puede evaluarse clínicamente de forma indirecta por la presencia de esplenomegalia, várices esofagogástricas y trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$) o determinada directamente por las presiones de cuña venosa hepática (≥ 10 mmhg). Con los avances recientes en la atención perioperatoria, existe cada vez más evidencia de que la resección hepática por CHC en pacientes bien seleccionados con hipertensión portal leve es segura y logra un resultado comparable al de los pacientes sin hipertensión portal.

Existe consenso en que el volumen crítico de hígado remanente en pacientes cirróticos es $>40\%$, y se puede considerar la EVP con o sin privación venosa hepática total o lobectomía por radiación si se espera que el volumen futuro de hígado remanente esté por debajo de este umbral.⁵⁰ Un potencial la ventaja de la lobectomía por radiación es que permite controlar el tumor además de inducir hipertrofia hepática contralateral. Esta es la razón por la que otros investigadores han empleado terapias dirigidas arterialmente (ADT) secuenciales o incluso simultáneas y PVE antes de la resección quirúrgica definitiva. La combinación de ADT Y PVE produce una hipertrofia más eficiente del futuro hígado remanente que la PVE sola.

En otras partes del mundo, también se emplean pruebas dinámicas de función hepática para evaluar la idoneidad de la resección hepática. Estos incluyen la prueba de verde de indocianina (ICG) y la prueba de tecnecio-99m galactosil albúmina de suero humano con ácido dietilentriaminopentaacético (gammagrafía con tecnecio-99m galactosil de suero humano [99MTC-GSA]). Una tasa de retención de ICG 20% se consideran una contraindicación para hepatectomía mayor.

Se deben considerar las comorbilidades médicas del paciente para cualquier cirugía mayor. Algunos estudios han informado que la edad y el sexo son factores de riesgo independientes para malos resultados después de la resección del CHC. Otros estudios indican que la edad avanzada es más un sustituto de la aptitud médica y que, con una selección cuidadosa, los pacientes de edad avanzada se benefician tanto de la resección como los pacientes más jóvenes. Las comorbilidades, representadas por el grado de la sociedad estadounidense de anestesia (asa), han demostrado que se correlaciona con la supervivencia.

Resultados de la resección

Con la mejora de la selección de pacientes y la atención perioperatoria, el resultado de la resección hepática por CHC ha mejorado continuamente durante las últimas dos décadas. Muchas series grandes muestran que la resección se asocia con una tasa de mortalidad perioperatoria de < 5% y una tasa de supervivencia general de >50%. Muchos centros importantes informaron recientemente <2% incluso en pacientes cirróticos.

Los factores tumorales que más predicen el resultado son la estadificación TNM en el momento de la presentación, la invasión macro y microvascular y el número de tumores. El CHC grande tiene propensión a la invasión vascular y al crecimiento tumoral intraluminal esto se asocia con metástasis satélite intrahepáticas a través del sistema venoso portal y pequeños tumores satélite. La diseminación intraluminal a través de las venas hepáticas conduce a metástasis pulmonares.

Un factor quirúrgico pronóstico del resultado es el margen quirúrgico. No existe un tamaño de margen claro sobre el que se haya acordado universalmente, pero sí hay consenso sobre la importancia de una resección r0. La mayoría de los cirujanos prefieren un margen de al menos 1 cm. En un estudio de 225 pacientes, un margen de 1 cm se asoció con una supervivencia a 3 años del 77% frente al 21% para aquellos con márgenes <1cm. En un ensayo controlado aleatorio (ECA), un margen de 2 cm margen se asoció con una menor recurrencia y una mejor supervivencia, los estudios también han demostrado mejores resultados para las resecciones anatómicas versus no anatómicas para el CHC. En una serie de 210 pacientes, las

tasas de supervivencia a 5 años fueron del 66% para las resecciones anatómicas frente al 35% para las no atómicas, la elección del margen y el abordaje anatómico para la eliminación del cáncer deben sopesarse frente a un mejor resultado perioperatorio para la resección parenquimatosa limitada en pacientes cirróticos. Un reciente estudio multicéntrico realizado en tres continentes muestra la eficacia de la resección hepática y destaca sus deficiencias se analizaron datos de 2.523 pacientes sometidos a resección por CHC en las principales instituciones de Asia y Europa. La supervivencia a 5 años fue >60% y la supervivencia a 10 años fue del 39%. En el análisis multivariable, la edad del paciente y el riesgo de recurrencia temprana del CHC (dentro de los 2 años) fueron determinantes independientes de las posibilidades de curación. ($p < 0,001$). Sin embargo, muchos de los pacientes no estaban libres de la enfermedad, estos datos se utilizaron para ajustar modelos estadísticos de curación, para comparar pacientes libres de enfermedad. Supervivencia (SSE) después de la cirugía con la supervivencia esperada para pacientes con hepatitis crónica y/o cirrosis y la población general (emparejada por sexo, edad, raza/etnia y año de diagnóstico). El modelo de curación sugirió que en los pacientes con CHC, la resección puede lograr la misma esperanza de vida que aquellos con enfermedad hepática crónica en el 26,3% de los casos y que la población general en el 17,1% de los casos.

Trasplante alogénico de hígado para carcinoma hepatocelular

Selección de pacientes

En teoría, el trasplante de hígado (TH) es la terapia ideal para el CHC en pacientes cirróticos porque trata el cáncer y la enfermedad parenquimatosa subyacente. Sin embargo, las primeras experiencias con los trasplantes produjeron resultados desalentadores. Bismuth et fueron uno de los primeros grupos en considerar que, en la enfermedad avanzada, la probabilidad de enfermedad sistémica era tan alta que las tasas de recurrencia y, por tanto, los resultados a largo plazo, eran inaceptablemente pobres. Demostraron que los pacientes con enfermedad limitada (tumores uninodulares o binodulares <3cm) tenían resultados mucho mejores con un trasplante que con una resección (83% de supervivencia a 5 años versus 18%).

Los trabajos emblemáticos de mazzaferrro et al. han definido los criterios más utilizados para seleccionar pacientes con CHC para trasplante. Definieron los criterios de Milán para trasplante como un solo tumor <5cm o tres o menos tumores individualmente <3cm. Utilizando estos criterios de selección, los pacientes trasplantados tuvieron un resultado favorable, incluida una tasa de supervivencia actuarial a 4 años del 85 % y una tasa de supervivencia libre de recurrencia (SLR) del 92 %. La idoneidad de estos criterios para seleccionar pacientes para trasplante ha sido confirmada por numerosos estudios. Los excelentes resultados de los pacientes con CHC dentro de los criterios de Milán llevaron a muchos a explorar medidas más amplias e inclusivas. Los criterios ampliados más aceptados son los del grupo de la universidad de california en san francisco (UCSF). Informaron excelentes resultados después del trasplante para tumores solitarios $\leq 6,5$ cm, tres o menos nódulos, el más grande $\leq 4,5$ cm y un diámetro total del tumor ≤ 8 cm, los criterios de la UCSF se asociaron con una supervivencia del 90% y del 75% a 1 y 5 años, respectivamente, la mayor experiencia hasta la fecha en el uso de trasplantes para el CHC fue reportada por la universidad de california, los ángeles (UCLA), en este estudio de 467 trasplantes realizados para el CHC, la supervivencia general a 1, 3 y 5 años fue del 82%, 65% y 52%, respectivamente. Los pacientes trasplantados con tumores más allá de los criterios de la UCSF tuvieron una supervivencia a 5 años inferior al 50%.

Trasplante de hígado de donante vivo para el CHC

Debido a la escasez de hígados cadavéricos, el trasplante de hígado de donante vivo (LDLT) se utiliza cada vez más para el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada. En muchos países asiáticos con alta prevalencia de CHC, los trasplantes de seres vivos son los TH que se realizan con más frecuencia. La desventaja es el riesgo para el donante vivo, con una morbilidad de hasta el 40% y una mortalidad del 0,5%. La mayor preocupación es que el LDLT pueda fomentar los trasplantes en pacientes con una biología desfavorable (fuera de los criterios establecidos de Milán o UCSF) y representar un riesgo injustificado para dos vidas, incluido el individuo sano. Los resultados de supervivencia para todos los pacientes sometidos a LDLT son favorables y, en la mayoría de las series, son comparables

a los resultados con donantes fallecidos, dos estudios resumen aspectos esenciales de LDLT. Se examinaron tres mil cincuenta y dos pacientes de 12 centros colaborativos en Europa, Asia y estados unidos, y la LDLT disminuyó el riesgo de muerte por intención de tratar en pacientes con CHC. Un posible donante vivo evitó la muerte mientras estaba en la lista de espera, en un metaanálisis que incluyó 20 estudios y más de 9.000 pacientes, yadav et al. Encontró que los TH de rescate tenían tasas de SG a 1, 3 y 5 años superiores que los TH primarios en receptores de LDLT, estos datos indicarían que los pacientes con una opción de resección deberían tenerla como tratamiento primario incluso si se realiza un trasplante de rescate. Puede ser necesario más adelante. El retraso en el trasplante permitiría una mejor selección de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del trasplante. En los casos en que sea necesaria la LDLT, dicha estrategia también permitiría que el riesgo para el donante esté mejor justificado por la supervivencia a largo plazo del paciente receptor con CHC.

Manejo multimodal mientras se espera el trasplante

Para calificar para la lista de espera, se debe cumplir una biopsia o uno de los siguientes criterios: AFP >500 ng/ml, realce arterial seguido de un lavado venoso portal en tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (MRI), o una historia de local-tratamiento regional. Los pacientes deben ser evaluados radiológicamente para determinar el número y tamaño de los tumores para descartar enfermedad extrahepática y afectación vascular. Los pacientes con tumores <2cm o aquellos que no califican para los criterios de Milán pueden incluirse en la lista para trasplante, pero no recibirán puntos de prioridad adicionales por el tumor. El tumor debe evaluarse cada 3 meses mediante tomografía computarizada o resonancia magnética para descartar progresión de la enfermedad más allá de los criterios establecidos para reducir la probabilidad de progresión del tumor mientras se está en la lista de espera, se utilizan muchos tratamientos locales, incluidos los ADT (embolización trans arterial [TAE]; quimio embolización trans arterial [TACE].

Embolización con itrio-90 [Y90]), ablación térmica percutánea (ablación por radiofrecuencia [RFA]; ablación por microondas [MWA]), inyección percutánea de

etanol (PEI) o radioterapia corporal estereotáxica (SBRT). Para tumores pequeños y solitarios, la PEI o la RFA pueden ser opciones de tratamiento eficaces como puente hacia el trasplante. En una serie de 52 pacientes tratados con RFA, la tasa de abandono fue del 6 % a los 12 meses debido a la progresión del tumor, con una SSE a 3 años del 76 % para los 41 pacientes finalmente trasplantados, mazzaferro et al, no informaron abandonos de los pacientes tratados con RFA como puente al trasplante, con una supervivencia a 3 años del 83%. La SBRT se utiliza cada vez más en este entorno. Un estudio de la universidad de Toronto comparó los resultados de 379 pacientes tratados con SBRT, ADT y RFA como puente al trasplante y no encontró diferencias en la tasa de abandono del trasplante, complicaciones postoperatorias o supervivencia, lo que sugiere que esta nueva modalidad de tratamiento podría ser una buena opción. Alternativa a terapias más convencionales.

La ADT, que implica la embolización selectiva de los vasos sanguíneos arteriales de la hepatocarcinoma con partículas oclusivas con o sin agentes quimioterapéuticos mezclados, se utiliza a menudo para tumores más grandes. La ADT puede minimizar el abandono de la lista de espera, disminuir la recurrencia postrasplante y reducir el estadio del CHC más allá de los criterios de trasplante. Se encontró una tasa de abandono del 14 % en una serie de pacientes tratados con TACE como puente al trasplante, lo que se compara favorablemente con una tasa de abandono del 38 % para un grupo no tratado, resultados recientes de un estudio aleatorizado de fase II sugieren que la SBRT puede ser equivalente a TACE como puente al trasplante en CHC.

Adyuvante y neoadyuvante terapia

Terapia adyuvante

No hay datos de nivel 1 que respalden el uso de terapia adyuvante después de la resección o ablación curativa del CHC. Los primeros datos alentadores sobre el IFNA-2b adyuvante no fueron corroborados por un estudio posterior más extenso, un metaanálisis reciente que involucró a 2.190 pacientes sugiere que la TACE

después de la resección en pacientes con invasión microvascular puede mejorar la SG y la SLE.

El sorafenib, que se analiza detalladamente en la sección de terapia sistémica, se ha estudiado en el entorno adyuvante. En un ensayo de fase III (STORM), los pacientes fueron aleatorizados para recibir sorafenib adyuvante versus placebo después de la cirugía, ARF o inyección percutánea de alcohol con un criterio de valoración principal de RFS. En este estudio, 1.114 pacientes con CHC con una respuesta radiológica completa después de la resección quirúrgica o la ablación local fueron asignados aleatoriamente para recibir sorafenib o placebo por 4 años. No hubo diferencias en la SSR (mediana de 8,4 meses con placebo frente a 8,5 meses con sorafenib) con un HR de 0,94.100 aún se está inscribiendo un estudio de fase II, aleatorizado y controlado con placebo que evalúa si el sorafenib adyuvante puede prevenir la recurrencia del CHC en receptores de OLT de alto riesgo.

Brivanib, que también se analiza con mayor detalle en la sección terapia sistémica, es un inhibidor dual selectivo de la señalización del VEGF y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Se examinó en el entorno adyuvante después de TACE en un gran estudio de fase III, quinientos dos pacientes fueron asignados aleatoriamente a brivanib (n = 249) o placebo (n = 253). Aunque la SG no mejoró (CRI 0,90; IC del 95 %: 0,66 a 1,23; p = 0,53), sí pareció haber mejoras en el tiempo hasta la diseminación extrahepática de la enfermedad (CRI 0,64; IC del 95 %: 0,45 a 0,9) y el tiempo hasta la progresión (TTP) (HR 0,61; IC del 95 %: 0,48 a 0,77).

Dos ECA y siete ensayos no aleatorios (NRT) han evaluado la quimioterapia trans arterial preoperatoria. En estos estudios no se encontró ninguna ventaja clara en cuanto a SSE o SG. En resumen, actualmente no existe una función clara para la terapia neoadyuvante o adyuvante en el tratamiento del CHC.

[Tratamiento de la hepatitis C antes o después del tratamiento del cáncer](#)

Cabe mencionar el uso de agentes antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C. En 2014, la terapia harvoni fue aprobada en los EE.UU. Para tratar la infección por hepatitis C porque los datos mostraban que un tratamiento corto (de 2

a 3 meses) podría ser curativo. Se espera que dichos tratamientos antivirales disminuyan la necesidad de LT y resección en el futuro. Es de destacar que están surgiendo datos de que un pequeño subconjunto de pacientes que reciben tratamiento por hepatitis C después del tratamiento por CHC pueden experimentar una forma mucho más agresiva de cáncer si ocurre una recurrencia. Esta observación está siendo verificada por estudios prospectivos en curso, y también se están estudiando los mecanismos.

Elección de resección, ablación o trasplante

Aunque la resección hepática versus el trasplante de hígado como terapia primaria para pacientes con CHC pequeño y reserva hepática adecuada es un tema de acalorado debate, en la mayoría de los casos, la resección y el TOH son tratamientos complementarios y no competitivos. Varios estudios informan tasas de SG comparables para la resección primaria y el OLT primario para el CHC trasplantable. Los pacientes con enfermedad limitada tienen opciones de tratamiento potencialmente curativas. Existe consenso en que se debe reseccionar una enfermedad limitada en pacientes sin disfunción hepática subyacente, ya que esto proporciona la mejor posibilidad de curación sin la necesidad continua de inmunosupresión dictada por el trasplante. Los resultados de la resección son bastante buenos, con supervivencias a 5 años del 30% al 50%.

Trasplante de rescate

Para pacientes con enfermedad hepática terminal (ESLD) y CHC limitado, OLT es actualmente la mejor modalidad de tratamiento. Sin embargo, la OLT sólo se puede ofrecer a una pequeña proporción de pacientes debido a la escasez de órganos de donantes. Por lo tanto, la resección hepática sigue siendo la terapia quirúrgica más crítica en pacientes con CHC y cirrosis compensada (CTP clase a). Es común utilizar la resección como terapia de primera línea con trasplante de rescate para la recurrencia. La resección es esencialmente una terapia potencialmente curativa contra el cáncer. Y una terapia puente antes del TOH. En un estudio de un gran centro de trasplantes asiático, la mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron recurrencia del tumor después de la resección de un CHC pequeño todavía eran

elegibles para un trasplante de rescate. La resección primaria también permite evaluar patológicamente el tumor y el tejido hepático adyacente. Factores pronósticos patológicos. Un metaanálisis reciente examinó la eficacia y la morbilidad de la SLT para el CHC inicialmente resecable y trasplantable. Se realizaron búsquedas en PUBMED, EMBASE y la biblioteca COCHRANE para identificar estudios que compararan SLT y el trasplante primario de hígado (PLT). SLT tuvo una SG y SSE a 1, 3 y 5 años superiores en comparación con PLT. En el análisis de subconjunto de receptores de trasplante de hígado de donante fallecido (DDLTL), no hubo diferencias significativas en las tasas de SG a 1 y 3 años entre SLT y PLT. Sin embargo, para LDLT, las tasas de SG y SSE fueron superiores en el grupo SLT en comparación con el grupo PLT. El metaanálisis sugiere que la SLT tiene complicaciones posoperatorias comparables a las de la PLT. Por lo tanto, la SLT puede ser una mejor estrategia de tratamiento para pacientes con CHC recurrente y pacientes con hígado compensado, siempre que sea posible, considerando la grave limitación orgánica y la seguridad de la SLT.

Criterios de Milán ampliados para trasplantes

Los pacientes con CHC grande más allá de los criterios de Milán o UCSF tienen un resultado menos favorable que aquellos con CHC pequeño. Los pacientes en los EE.UU. que no cumplan con los criterios aceptados pueden recibir un trasplante según la puntuación del modelo fisiológico para ESLD (MELD), pero no reciben ningún punto de excepción por CHC. En un análisis de 94 pacientes con CHC que excedían los criterios de Milán, los resultados de la resección se compararon con los de OLT. La tasa de SG fue del 66 % para ambos grupos, a pesar de que el tamaño medio del tumor fue de 10 cm para el grupo de resección y de 6,4 cm para el grupo de OLT, lo que sugiere que la resección y el TOH en pacientes con CHC que superan los criterios de Milán tienen resultados similares.

Desafortunadamente, desde la publicación de los criterios ampliados de UCSF y BCLC para TH para pacientes con CHC, se han propuesto muchos criterios ampliados, resumidos en una revisión reciente. Esta revisión sistemática que cubre el período de 1993 a 2021 identificó 59 criterios de inclusión diferentes de CHC. Si

bien el campo elabora una puntuación HCC-LT “integral” ampliamente aceptada para justificar el trasplante a más pacientes, el oncólogo de un paciente con pocos y pequeños tumores debe derivar a los pacientes al cirujano de trasplantes para que evalúe la idoneidad del trasplante con las pautas locales.

Las terapias locorregional pueden reducir la etapa del CHC y, en algunos casos, desde más allá de los criterios de Milán hasta dentro de los criterios. Los investigadores informaron recientemente sobre un estudio de fase 2b y 3 que evaluó el tratamiento estándar de atención (SOC) versus LT de pacientes que se sometieron a una reducción de estadificación con terapias locorregional, quirúrgicas y sistémicas según los criterios de Milán. Se aleatorizaron cuarenta y cinco pacientes, 23 al trasplante y 22 al SOC, con resultados significativos para los pacientes en el grupo de trasplante. Específicamente, la supervivencia libre de eventos tumorales a 5 años fue del 76,8 % con el trasplante frente al 18,3 % en el grupo SOC. De manera similar, la supervivencia a 5 años fue del 77,5 % con trasplante versus el 31,2 % con SOC (HR 0,32; IC del 95 %: 0,11 a –0,92; p = 0,035) este estudio amplía los criterios actuales de TH para la enfermedad irreseccable limitada al hígado.

Terapia ablativa para localizado cáncer hepatocelular

Ablación química

Los productos químicos destruyen el tejido tumoral mediante la deshidratación directa del citoplasma, la desnaturalización de las proteínas y la consiguiente necrosis por coagulación e isquemia indirecta por trombosis vascular por daño endotelial. El uso de inyección directa de sustancias químicas como etanol absoluto o ácido acético en los tumores se ha estudiado durante mucho tiempo para el tratamiento del CHC. La ablación química es relativamente económica y se utiliza ampliamente en países en desarrollo con una alta incidencia de CHC. La evidencia de calidad moderada respalda que la RFA es superior a la ablación química para el tratamiento del CHC. La ablación química requiere más aplicaciones y, por lo tanto, ha sido reemplazada por la ablación térmica, excepto en ubicaciones anatómicas específicas, como adyacentes al árbol biliar principal, la vesícula biliar o el intestino.

Ablación por radiofrecuencia

La mayoría de los estudios sobre ablación térmica en el tratamiento de tumores hepáticos utilizan RFA. El término radiofrecuencia se aplica a todas las fuentes de energía electromagnética con frecuencias $<30\text{MHz}$, aunque la mayoría de los dispositivos disponibles clínicamente funcionan en el rango de 375 a 500 kHz. La técnica de ablación térmica del hígado mediante RFA se describió por primera vez en la década de 1990. En esta técnica, el electrodo de RF se coloca en el tumor con guía por imágenes o visualización directa en la ablación intraoperatoria. El electrodo está acoplado a un generador de RF y está conectado a tierra mediante una o varias almohadillas de conexión a tierra aplicadas en los muslos. El generador de RF produce un voltaje entre el electrodo activo (aplicador) y el electrodo de referencia (placa de conexión a tierra), estableciendo líneas de campo eléctrico que oscilan con la corriente alterna. Este campo eléctrico oscilante provoca colisiones de electrones con las moléculas adyacentes más cercanas al aplicador, lo que induce calentamiento por fricción. El calentamiento del tejido a temperaturas $>60\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduce a la muerte celular inmediata. El objetivo de la ablación es crear una zona de necrosis tisular que abarque completamente el tumor y un margen de 5 a 10 mm de parénquima normal. El volumen de ablación logrado se basa en el equilibrio energético entre la conducción de calor de la energía de RF local aplicada y la convección de calor de la sangre circulante y el líquido extracelular.

Ablación por microondas

Al igual que la RFA, la ablación por microondas (MWA) utiliza ondas electromagnéticas para producir calor. A diferencia de la RFA, la energía MW no es una corriente eléctrica y se encuentra en un rango de frecuencia mucho más alto (300 MHz a 300 GHz) los aplicadores de MW disponibles para uso clínico generalmente funcionan en el rango de 900 a 2450 MHz, los mwa crean una zona mucho más grande de calentamiento activo

El campo eléctrico que se alterna rápidamente de la antena mwa hace que las moléculas de agua giren rápidamente para alinearse con cargas electromagnéticas de polaridad opuesta. El calentamiento del tejido por microondas se produce debido

a la inducción de energía cinética en las moléculas de agua circundantes. Actualmente, hay varios sistemas MWA disponibles comercialmente en EE.UU. Y Europa que utilizan antenas rectas con puntas activas variables de 0,6 a 4,0 cm de longitud. Se requiere perfusión del eje de la antena para reducir el calentamiento conductivo de la porción no activa de la antena y evitar daños a los tejidos proximales a la punta activa.

Electroporación irreversible

La electroporación irreversible (IRE) es una tecnología de ablación eléctrica relativamente nueva y en gran medida no térmica. Es mucho menos susceptible al disipador de calor térmico que puede limitar la eficacia de los dispositivos de ablación térmica en el tratamiento de tumores adyacentes a los vasos sanguíneos y es menos probable que dañe estructuras críticas, como los principales conductos biliares. IRE utiliza grandes corrientes eléctricas de alta potencia entregadas entre pares de electrodos colocados en los tumores. Los datos sobre el tratamiento temprano del CHC se han publicado en series pequeñas de un solo centro, la más grande con 58 pacientes que informaron una supervivencia libre de progresión (SSP) a un año del 70 %.

Resultados de las ablaciones

Muchos factores afectan el éxito del tratamiento de ablación térmica para neoplasias malignas del hígado, algunos de los cuales incluyen el tamaño del tumor, la proximidad a los vasos sanguíneos, la experiencia del operador, la presencia de enfermedad hepática subyacente, enfermedad extrahepática en pacientes con neoplasias malignas del hígado secundarias, la salud general del paciente y la implementación de una clínica de tratamiento multidisciplinario.

Los tumores adyacentes a vasos sanguíneos más grandes (>3 mm) pueden recibir un tratamiento insuficiente debido al efecto de sumidero térmico, la selección adecuada del dispositivo para erradicar eficazmente los tumores adyacentes a los vasos debería mejorarse, en teoría, con fuentes de energía más activas como la mwa en comparación con la RFA.

Sin embargo, un ensayo aleatorizado de fase 2 en 152 pacientes que comparó RFA y mwa para CHC de hasta 4 cm no mostró una diferencia significativa en la progresión tumoral local (LTP) entre modalidades, en la práctica clínica, menos susceptibilidad a los efectos del sumidero de calor y un tiempo de tratamiento más rápido, particularmente con múltiples aplicadores simultáneos, son características atractivas de mwa en comparación con RFA, una serie de 459 pacientes con CHC tratados con mwa con un seguimiento real de 10 años informó una supervivencia a 10 años del 24 % con una SSR del 8,1 %.

La mayoría de los pacientes con CHC tienen hepatitis o cirrosis subyacente, lo que afecta y en ocasiones limita las opciones y los resultados del tratamiento. Los pacientes con CHC con cirrosis CTP clase C que no están en una lista de espera y no se someten a terapias dirigidas al hígado tienen una mediana de supervivencia de <4 meses. Por lo tanto, el tratamiento con ablación térmica no está garantizado ya que no mejorará la supervivencia a largo plazo.

Sin embargo, en pacientes con cirrosis CTP clase a, los resultados de la ablación térmica pueden rivalizar con la cirugía cuando los tumores son solitarios y más pequeños (<5cm) y menos numerosos (<3 tumores cada uno de menos de 3cm) en estudios retrospectivos, los datos sugieren que para los CHC pequeños (≤ 2 a 3 cm), las ARF producen resultados similares a los de las resecciones.

Se han publicado varios ensayos aleatorios que compararon la ARF y la resección hepática CHEN et al. Y HUANG et al. Compararon tumores que cumplían los criterios tumorales de Milán para trasplante. Chen et al. Compararon la resección con la ARF para tumores <5cm. La supervivencia a 1, 3 y 4 años fue del 93%, 73% y 64%, respectivamente, para la resección, y del 96%, 71% y 68%, respectivamente, para la ARF. Los autores concluyeron que la ARF fue tan eficaz como la resección quirúrgica para tratar los CHC solitarios ≤ 5 cm en términos de SG y SSE después de 4 años, sin diferencias significativas en el resultado entre los dos grupos durante el seguimiento. Basándose en una tasa de recurrencia a 5 años del 63% en el grupo de ARF y del 41% en el grupo de resección, HUANG et al. concluyeron que las resecciones quirúrgicas tienen mejores resultados que las ARF. Sin embargo, hay

que señalar que más pacientes en el grupo resecao tenían tumores <3cm. Además, la SG no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento.

En un metaanálisis reciente que incluyó 25 artículos y más de 5000 pacientes, SHIN comparó los resultados de la ablación local con los de la resección, la resección hepática mostró una SSR a 5 años significativamente mejor que la ARF en el análisis de los ECA (HR: 0,75; 95 % IC: 0,62 a 0,92; p = 0,006). El grupo de ARF mostró una recurrencia local significativamente mayor que el grupo de resección hepática tanto en los ECA como en los NRT. Además, el grupo de resección hepática mostró mejores OS y RFS que los grupos mwa o RFA más TACE.

Combinación de ADT y ablación

La combinación de ADT y ablación se ha informado para CHC de hasta 7 cm de tamaño. Existen ventajas hipotéticas para la combinación de las dos terapias locorregional. Por ejemplo, la de vascularización del tumor puede aumentar el volumen de ablación debido a una disminución del disipador de calor, y los ADT pueden tratar micro metástasis más allá del margen de ablación.

Un estudio retrospectivo que siguió a 73 pacientes con CHC solitario de hasta 7 cm durante una mediana de 134 meses no encontró diferencias significativas en la SG o la progresión de la enfermedad intrahepática entre los 40 que se sometieron a resección quirúrgica y los 33 que recibieron una combinación de embolización y ablación suaves. Sin embargo, los pacientes reseccionados tenían menos probabilidades de necesitar tratamientos de rescate.

En dos estudios prospectivos con 318 pacientes, PENG et al. Compararon TACE secuencial más RFA versus RFA sola en pacientes con CHC. Para tumores >3 y hasta 5 cm, la combinación tace más ablación mejoró la SG en pacientes con CHC recién diagnosticado y recurrente. Los tumores >5 cm no son candidatos óptimos para la ablación y pueden tratarse mejor con resección, cuando sea posible, o terapias dirigidas arterialmente que incluyen embolización suave, quimio embolización o RAE, en un estudio aleatorizado de 240 pacientes con un CHC recurrente solitario 3 cm (HR 1,72; IC del 95 %: 1,05 A 2,84) o un nivel de AFP >200

ng/ ml (HR 1,85; IC del 95 %: 1,15 a 2,96), lo que refuerza el beneficio de la resección de tumores más grandes. Tumores si es factible en candidatos a cirugía.

Terapias dirigidas arterialmente para enfermedades regionales

La AASLD, la EASL y las pautas de consenso recomiendan la terapia dirigida arterialmente (ADT) para pacientes con enfermedad BCLC B (etapa intermedia). La enfermedad en etapa intermedia incluye hígado multifocal. Tumor confinado en pacientes con función hepática conservada y buen estado funcional (ECOG 0), en la práctica, las indicaciones de ADT a menudo se extienden para incluir pacientes con BCLC C (estadio avanzado) que tienen enfermedad extrahepática limitada y/o afectación tumoral de la vena porta o un estado funcional levemente comprometido. Estas técnicas se basan en el doble suministro de sangre del hígado. Aproximadamente el 75% del flujo sanguíneo de nutrientes al hígado proviene de la vena porta, y la mayor parte del suministro del tumor proviene de la arteria hepática. Por lo tanto, podemos administrar tratamiento intraarterial de forma segura al tumor con poco efecto sobre el parénquima hepático no tumoral.

Hay tres terapias intraarteriales transcatéter primarias administradas por vía percutánea: embolización suave, TACE Y RAE.

En particular, si bien cada técnica tiene un perfil de complicaciones ligeramente diferente, ninguna es superior a otra en cuanto a os. Por lo tanto, el método utilizado en un paciente determinado está sujeto a la experiencia local y a factores relacionados con el paciente. La embolización suave se refiere al uso de partículas pequeñas ($\leq 100 \mu$) para inducir una estasis completa del suministro arterial al tumor para causar necrosis isquémica.

Por otro lado, tace implica una inyección intraarterial de agentes quimioterapéuticos, típicamente mitomicina c y/o doxorubicina, seguida de embolización de las arterias nutricias para evitar el lavado de los agentes quimioterapéuticos, con el objetivo de lograr una mayor concentración intratumoral del fármaco. En ambos casos, es probable que la mayor parte del efecto resulte de la isquemia tumoral inducida por la oclusión de los vasos arteriales rae, por otro lado, es un nombre algo inapropiado porque no emboliza el suministro del tumor,

sino que implica la administración local de itrio-90 (^{90}Y , un emisor β puro) cargado en microesferas de vidrio o resina.

Embolización suave

El estado funcional, la función hepática y el grado de hipertensión portal son criterios importantes de selección de pacientes. Se ha demostrado que la evaluación en un equipo multidisciplinario que incluye cirujanos hepatobiliares, gastroenterólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y cirujanos mejora los resultados y dirige a más pacientes al tratamiento.

La mayoría de los pacientes experimentan un síndrome post embolización de dolor, fiebre, y náuseas que pueden durar desde varios días hasta algunas semanas. En 2002, dos estudios demostraron el beneficio de tace en comparación con la mejor atención de apoyo, uno de estos ensayos se realizó en Europa y aleatorizó a 112 pacientes en tres brazos: tratamiento conservador, embolización suave con GELFOAM y tace con doxorubicina.

El análisis secuencial mostró una mejor supervivencia para tace en comparación con el tratamiento conservador. Desafortunadamente, el ensayo se detuvo antes de que se hiciera alguna declaración sobre la utilidad de la embolización suave (con GELFOAM, un precursor de los agentes bien calibrados que se usan actualmente) en comparación con el tratamiento conservador o la TACE.

Estos estudios llevaron a la adopción de tace como SOC en muchas instituciones. No se han realizado más ensayos prospectivos que comparen la tace suave y la convencional. Los datos sobre tace están limitados por la cantidad de variables en cómo se realiza el procedimiento, incluidos agentes quimioterapéuticos (dosis, número y tipo), agentes embólicos (espuma de gel versus calibrado, tamaño), nivel de embolización (sub selectiva, segmentaria, lobar) y programación (bajo demanda versus programación regular).

A principios de la década de 2000, se introdujeron las perlas embólicas liberadoras de fármacos (DEB) para superar algunas de las limitaciones de la tace convencional la quimioterapia, incluida la doxorubicina, se puede cargar en las perlas mediante

enlaces disulfuro y se elude con el tiempo una vez depositada en el tumor. Un estudio prospectivo inicial que comparó la embolización suave y la doxorubicina DEB-TACE en 84 pacientes encontró una mejoría en la PTT con DEB-TACE (42 frente a 36 semanas), pero ningún beneficio en la supervivencia.

Este estudio utilizó partículas de 100 μ a 300 μ y de 300 μ a 500 μ de tamaño, más grandes que las utilizadas normalmente para la embolización suave, particularmente porque se sabe que las partículas más pequeñas y mejor calibradas mejoran la llegada al lecho tumoral.

Un estudio aleatorizado de fase II más reciente comparó la embolización suave y la doxorubicina DEB-TACE (ambos brazos tratados con partículas de 100 μ a 300 μ) y no encontró diferencias significativas en la respuesta RECIST, la SSP o la SG entre los brazos de tratamiento. Ciento un pacientes fueron asignados aleatoriamente a embolización suave o DEB-TACE. Aunque hubo una mejora no significativa en la SSP con DEB-TACE (6,2 meses frente a 2,8 meses, $p = 0,11$), no hubo diferencias en la SG (19,6 frente a 20,8 meses, HR 1,11, $p = 0,64$). Este estudio cuestiona el uso rutinario de perlas liberadoras de doxorubicina para la quimio embolización, posteriormente, un metaanálisis de ECA que evaluaban la embolización suave, TACE, DEB-TACE y RAE evaluaron 55 ensayos con 5763 pacientes con CHC en estadio BCLC. Cada una de las ADT tuvo una mejora significativa en la SG, pero no hubo diferencias significativas en la respuesta objetiva o la SG.

Quimio embolización trans arterial

Como se mencionó anteriormente, existe evidencia de nivel I de un beneficio de supervivencia con la tace convencional en comparación con el manejo conservador, en el ensayo de Lo et al, pacientes predominantemente asiáticos con hepatitis B fueron aleatorizados a tace (cisplatino + lipiodol + gelfoam) versus control (ningún tratamiento).

La supervivencia a 2 años fue del 31% para tace frente al 11% para los controles. En el ensayo de LLOVET et al., 146 pacientes predominantemente europeos con hepatitis C o cirrosis alcohólica fueron aleatorizados a tace (doxorubicina + lipiodol

+ gelfoam). Tuvieron una supervivencia a 2 años del 63% frente al 27% del grupo control).

Tace con sorafenib versus sorafenib solo en pacientes avanzados CHC irresecable
Un estudio de fase III comparó la seguridad y eficacia de la quimio embolización selectiva (TACE) combinada con sorafenib con sorafenib solo en pacientes similares con CHC irresecable localmente avanzado. En este estudio, 339 pacientes fueron asignados aleatoriamente a sorafenib + tace (n = 170) versus sorafenib solo (n = 169). No hubo una mejora significativa en la SG con la adición de tace, con una mediana de SG de 12,8 meses con sorafenib + tace y 10,8 meses con sorafenib solo, hubo una mejora en TTP, PFS y tasa de respuesta tumoral (RR). Se han iniciado estudios de combinación de tace con terapias sistémicas más nuevas.

Terapia sistémica para carcinoma hepatocelular

Terapias de primera línea con un solo agente

Para el CHC, se han realizado muchos estudios clínicos controlados y no controlados con las principales clases de quimioterapia contra el cáncer, administradas por vía intravenosa como agente único o en combinación. Lamentablemente, las quimioterapias sistémicas no han demostrado beneficios en la supervivencia del CHC.

Se han probado muchos otros agentes no quimioterapéuticos sin éxito definitivo, incluidos los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, tamoxifeno, IFN, sandosta-estaño, megestrol, vitamina k, talidomida, interleucina-2, 131i-lipiodol y 131i-ferritina.

Dada la naturaleza vascular del CHC, que el VEGF promueve el desarrollo y la metástasis del CHC, y que los niveles elevados de VEGF se asocian con una supervivencia inferior, se han estudiado ampliamente los agentes anti angiogénicos en el contexto del CHC avanzado se cree que el efecto del sorafenib, un inhibidor multitirosina quinasa con efectos anti angiogénicos, está mediado por el bloqueo de vegfr-2/-3, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)-B y otros receptores tirosina quinasas.

La eficacia clínica de sorafenib en el CHC se informó por primera vez en un estudio multicéntrico de fase II de 137 pacientes con CHC inoperable y sin tratamiento previo sistémico y reserva hepática variable (72% CTP clase a, 28% CTP clase b), aunque solo el 2,2% de la población del estudio logró una respuesta objetiva confirmada según los criterios de la OMS, el 42% había ampliado el control de la enfermedad. Hubo una mediana de SG de 9,2 meses, lo cual fue alentador en comparación con los controles históricos posteriormente, el ensayo sorafenib hepatocelular carcinoma ASSESSMENT RANDOMIZED PROTOCOL (SHARP) inscribió a 602 pacientes (la mayoría reclutados en el hemisferio occidental) con estado avanzado de CHC y CTP clase a que no habían recibido terapia sistémica previa, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir sorafenib a 400 mg por vía oral dos veces al día (n = 299) o la mejor atención de apoyo (n = 303).

Los criterios de valoración co primarios del estudio fueron la SG y el tiempo hasta la progresión sintomática. La mediana de SG fue de 10,7 meses en el grupo de sorafenib versus 7,9 meses en el grupo de placebo (HR = 0,69; IC del 95 %, 0,55 a 0,87). Un análisis de subconjunto predefinido indicó que el beneficio de supervivencia de sorafenib era independiente del estado funcional y la carga de enfermedad. Paralelamente al ensayo SHARP, el estudio de Asia y el pacífico evaluó la eficacia y tolerabilidad de sorafenib en comparación con la mejor atención de apoyo en pacientes con CHC avanzado localizados en Asia, como se esperaba, y a diferencia del ensayo SHARP, el estudio de Asia y el pacífico se enriqueció con pacientes con CHC relacionado con el VHB (73% de la población total del estudio).

El ensayo confirmó que sorafenib, en comparación con la mejor atención de apoyo, fue tolerable y condujo a una mejora estadísticamente significativa en el control de la enfermedad, el tiempo hasta la progresión radiográfica y la SG. Sin embargo, la magnitud del beneficio de SG en el estudio de Asia y el pacífico no fue tan sustancial como la observada en el estudio SHARP: la mediana de SG fue de solo 6,5 y 4,2 meses para los pacientes que recibieron sorafenib y placebo, respectivamente. Potencialmente, la inclusión de un porcentaje mayor de pacientes con CHC diseminado extrahepático (68,7 % en Asia-pacífico frente a 53 % en SHARP) antes

de comenzar el tratamiento podría haber explicado las diferencias observadas en la mediana de SG entre los estudios de Asia-pacífico y SHARP.

Sorafenib con o sin tace en el carcinoma hepatocelular

Además del sorafenib como agente único, los investigadores también examinaron el papel de tace para mejorar la actividad de sorafenib en un estudio aleatorizado de fase III. Se asignó aleatoriamente a 338 pacientes con CHC avanzado para recibir sorafenib solo (n = 169) o sorafenib más tace (n = 169). La mediana de SG fue de 12,8 meses con sorafenib + tace versus 10,8 meses con sorafenib solo, HR = 0,91; IC del 95%: 0,69 a 1,21; p = 0,29. Estos datos confirman que tace no mejora la eficacia de sorafenib solo en el CHC avanzado.

Desde la aprobación de sorafenib, se han estudiado varios otros inhibidores de la tirosina quinasa de receptores pequeños. En su mayor parte, los resultados han sido decepcionantes, y varios estudios importantes de fase III sobre terapia anti angiogénica no lograron mejorar los resultados de supervivencia frente a sorafenib en el ámbito de primera línea, sunitinib, un inhibidor de VEGFR-1/-2 con mayor potencia que sorafenib, más un inhibidor de PDGFR-A/B, C-KIT, FLT3, RET y otras quinazas, había mostrado actividad anticancerígena en estudios de fase II, sin embargo, en un estudio aleatorizado posterior de fase III en pacientes con CHC avanzado CTP clase a, la mediana de SG para el grupo de sunitinib fue de 7,9 frente a 10,2 meses para el grupo de sorafenib (HR = 1,30; unilateral P = 0,9990; bilateral p = 0,0014).

Brivanib demostró una actividad antitumoral modesta tanto en pacientes que no habían recibido tratamiento previo como en aquellos pacientes en los que había fracasado la terapia anti angiogénica previa en estudios de fase II, en un gran estudio aleatorizado de fase III que comparó brivanib con sorafenib en pacientes con CHC avanzado sin tratamiento previo, 191 la mediana de SG con el tratamiento con brivanib fue de 9,5 meses versus 9,9 meses con sorafenib (HR = 1,06; IC del 95 %, 0,93 a 1,22; p = 0,37).

Linifanib, un inhibidor selectivo de VEGFR y PDGFR, tampoco logró mejorar la modesta ventaja de supervivencia del sorafenib en estudios de fase III, a pesar de

los primeros datos alentadores de eficacia, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF, también ha sido evaluado en estudios avanzados. Pacientes con CHC. Un estudio de fase II en CHC avanzado con enfermedad extrahepática encontró un RR general del 14% con bevacizumab en monoterapia, sin embargo, los posibles eventos adversos como arterial, los eventos tromboembólicos venosos y la hemorragia por várices inicialmente impidieron que bevacizumab pasara a ensayos en etapas posteriores.

En contraste con estos estudios negativos, el inhibidor multitirosina quinasa lenvatinib se ha mostrado prometedor como tratamiento de primera línea lenvatinib se dirige a VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR, RET y C-KIT, lenvatinib se comparó con sorafenib en un entorno de tratamiento de primera línea en un ensayo aleatorizado de fase III de no inferioridad (REFLECT).

En este estudio, 954 pacientes CTP clase a con un estadio BCLC b o c y una puntuación de estado funcional del EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP de 0 o 1 fueron aleatorizados 1:1 para recibir lenvatinib o sorafenib. La SG fue similar a la del tratamiento con sorafenib (13,6 frente a 12,3 meses; HR = 0,92; IC del 95 %, 0,79 a 1,06). Sin embargo, hubo una mejora significativa en los criterios de valoración secundarios, incluida la SLP (7,4 frente a 3,7 meses; HR = 0,66; IC del 95 %, 0,57 a 0,77), TTP (8,9 frente a 3,7 meses; HR = 0,63; IC del 95 %, 0,53 a 0,73) y RR objetivo (24,1% frente a 9,2%; ODDS ratio = 3,13; IC del 95%, 2,15 a 4,56) según los criterios RECIST modificados.

Terapias combinadas de primera línea

La adición de quimioterapia citotóxica o terapia dirigida al bevacizumab puede aumentar la actividad antitumoral. Las proporciones de respuesta con diversas combinaciones citotóxicas oscilan entre el 9 % y el 20 %, con tasas de control de la enfermedad supuestamente tan altas como el 78 %.

Bevacizumab más erlotinib puede ofrecer una actividad antitumoral mejorada con un RR del 24 % y resultados favorables para los pacientes con una mediana de SG de 13,7 meses, sin embargo, un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase II de

bevacizumab más erlotinib versus sorafenib en monoterapia no encontró diferencias en la mediana de SG entre los dos tratamientos (8,55 frente a 8,55 meses).

El ensayo SEARCH también confirmó que una combinación de erlotinib más sorafenib no proporcionó ningún beneficio adicional en el CHC. En esto en un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, se comparó la combinación de sorafenib más erlotinib con sorafenib solo en primera línea en 720 pacientes con CHC avanzado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos del estudio con respecto al criterio de valoración principal de SG (combinación 9,5 meses, sorafenib 8,5 meses; HR = 0,93; IC del 95 %, 0,78 a 1,11).¹⁹⁸. Los investigadores también han propuesto estrategias de combinación con quimioterapia citotóxica y nuevos agentes biológicos para mejorar los modestos resultados observados con sorafenib. La inhibición de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) mediante sorafenib puede restaurar la quimio sensibilidad al mejorar las vías proapoptóticas y amortiguar las vías de resistencia a múltiples fármacos (MDR). La citotoxicidad inducida por antraciclina está mediada por la quinasa proapoptótica ASK1.

La activación de MAPK inducida por el factor de crecimiento a través de FGF anula la actividad de ASK1. Por lo tanto, el bloqueo de las quinasas RAF por sorafenib podría aumentar la actividad antitumoral de la doxorubicina. Además, la activación de MAPK conduce a la inducción de la bomba MDR-1. Sorafenib disminuye la expresión del gen de la proteína MDR/casete de unión a ATP, restaurando la sensibilidad del CHC a la doxorubicina in vitro. Antes de la aprobación de sorafenib, la doxorubicina se evaluaba como monoterapia o en combinación con sorafenib en un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 96 pacientes con CTP clase a.

La SSP aumentó aproximadamente 4 meses y la mediana de SG se duplicó a favor de la terapia combinada (13,7 frente a 6,5 meses; $p = 0,006$). Sin embargo, la toxicidad cardíaca fue notable, con una mayor proporción de pacientes que recibieron la combinación que experimentaron disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (19% frente a 2%). La dosis acumulada mediana de doxorubicina se limitó

a 165 mg/m². El espectacular aumento de la supervivencia con respecto al placebo fue sorprendente; sin embargo, la falta de sorafenib como grupo de comparación limita la interpretación del ensayo. Desafortunadamente, un estudio aleatorizado de fase III de sorafenib versus sorafenib más doxorrubicina en primera línea mostró una mediana de SG de 9,3 meses para sorafenib más doxorrubicina y 9,4 meses para sorafenib (HR = 1,05; IC del 95 %, 0,83 a 1,31).

Además, un estudio de fase II de doxorrubicina más sorafenib en segunda línea después del fracaso de sorafenib no encontró ninguna mejora en la supervivencia. Por lo tanto, esta combinación no se recomienda en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado.

De manera similar, la quimioterapia combinada como gemcitabina más oxaliplatino (gemox) había demostrado previamente una eficacia potencial en el CHC, y la adición de sorafenib a gemox podría ofrecer efectos antitumorales sinérgicos. Gemox más sorafenib versus sorafenib se probó en un estudio aleatorizado de fase II (GONEXT).

En el ensayo participaron 94 pacientes con CHC avanzado. El criterio de valoración principal fue una SSP a 4 meses de ≥ 50 %. Desafortunadamente, la combinación de gemox más sorafenib dio como resultado una tasa de SSP a 4 meses de sólo el 61 % en comparación con el 54 % en el grupo de monoterapia con sorafenib. Por lo tanto, los autores no recomendaron gemox más sorafenib como posible tratamiento estándar de atención en el futuro

VI. Objetivos

Objetivo general:

Identificar el perfil clínico e imagenológico de carcinoma hepatocelular en hospital nacional rosales del periodo comprendido 1 enero 2023 al 31 diciembre 2023.

Objetivos específicos:

1. Identificar frecuencia de cáncer hepatocelular en Hospital Nacional Rosales durante el año 2023.
2. Identificar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes con cáncer hepatocelular.
3. Describir los hallazgos de imagen por TAC, USG o RNM de pacientes con diagnóstico de cáncer hepatocelular.
4. Identificar factores asociados a la mortalidad de pacientes con cáncer hepatocelular.

VII. Metodología de la investigación

Diseño

Estudio diseño

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

Población

Pacientes con carcinoma hepatocelular del hospital nacional rosales, según datos de SIMMOW se registra un total de consultas registradas 137 pacientes en el año 2023.

Muestra:

Se incluirán todos los casos del periodo de investigación en estudio, que cumplan criterio de inclusión.

VIII. Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados carcinoma hepatocelular por metodo de imagen o biopsia en el hospital nacional rosales.
2. Casos que cuenten con expedientes completos que incluyan la informacion necesaria para caracterizar caso.
3. Pacientes mayores > 18 años
4. Ambos sexos

IX. Criterios de exclusión

1. Pacientes con lesiones metastasicas a higado.
2. Expedientes incompletos o que no cuenten los estudios para corroborar el diagnostico.

X. Plan de análisis de los resultados.

- Revisión sistemática de datos de base epidemiológica del hospital rosales en el periodo 01 enero 2023 a 31 diciembre 2023.
- Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico carcinoma hepatocelular del hospital nacional rosales en el periodo 01 enero 2023 a 31 diciembre 2023.
- con la información obtenida y con el uso de programas informáticos para análisis de datos se harán representar de manera ordenada y visualmente sencilla los resultados obtenidos.
- Se tabulará la información, para luego realizar el procesamiento de la información, usando la estadística descriptiva con porcentajes, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Al momento de mostrar los datos y los resultados obtenidos, se representarán por medio de gráficas de pastel y de barras.
- Además, se realizará análisis estadístico analítico, en busca de asociación estadística de las variables.

XI. Consideraciones éticas

El protocolo de este trabajo se envía a revisión y evaluación por el comité ética, por el Hospital Nacional Rosales, se respetan las buenas prácticas clínicas y se somete a revisión por comité de ética local y, que no se realizará este estudio de investigación sin su aval, ya que es de suma importancia contar con su aprobación.

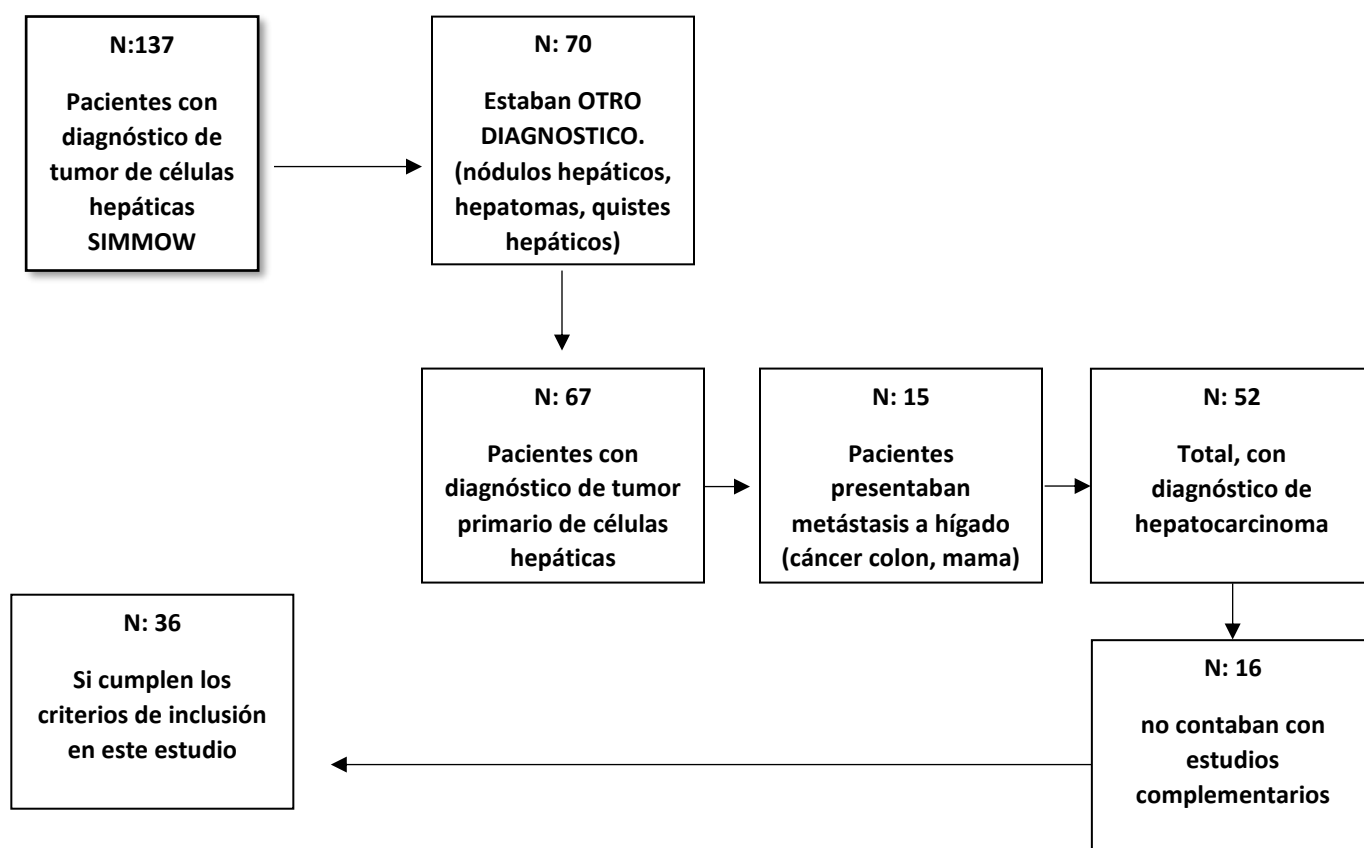
El estudio de investigación, sobre el perfil de clínico e imagenológico de carcinoma hepatocelular en el Hospital Nacional Rosales, establecerá las bases estadísticas para futuras investigaciones; se cumple con los principios de Ética en las investigaciones en salud y que se rige bajo la declaración de Helsinki, código de Nuremberg y pautas CIOMS; además se respeta la privacidad de los pacientes. Mediante el uso de expedientes, se solicitó permiso al área de ESDOMED del Hospital Nacional Rosales para revisión de dichos expedientes, no se solicitó consentimiento informado ya que es solo revisión documental.

XII. Resultados

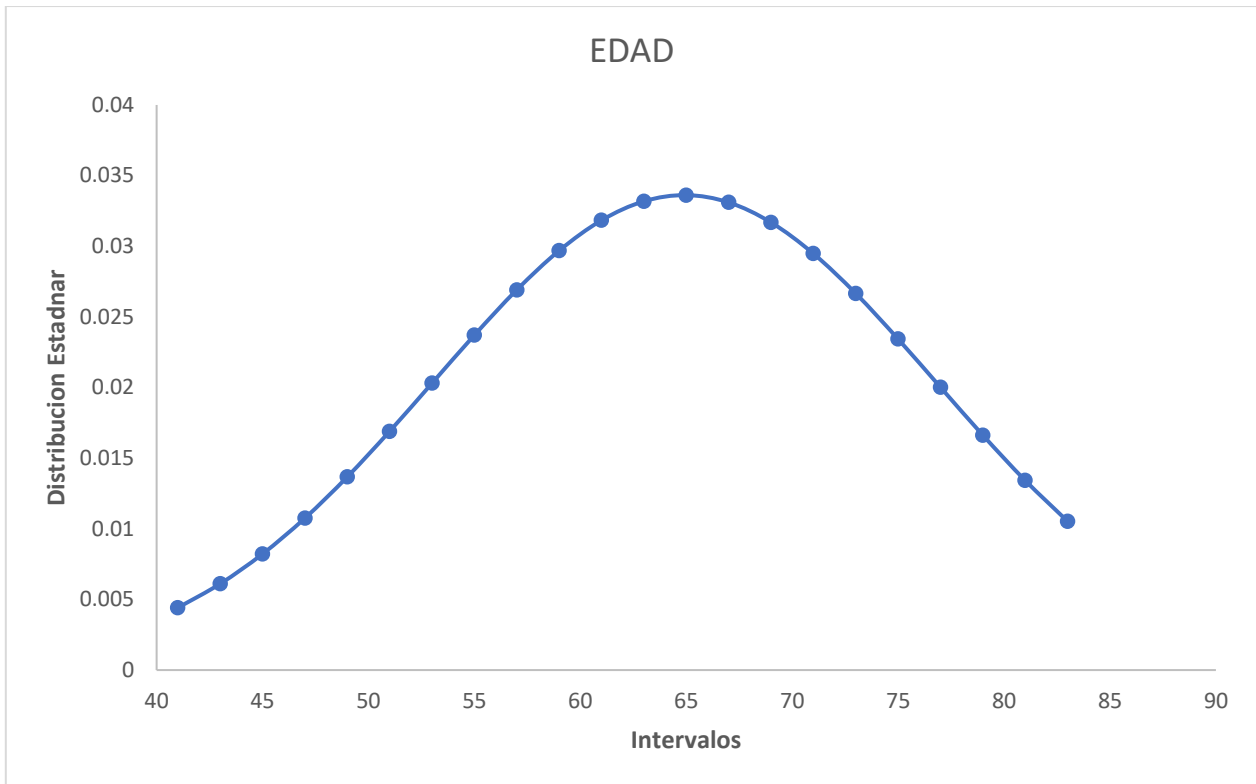
De los 137 pacientes con diagnóstico de tumor de células hepáticas según el CIE-10 del Hospital Nacional Rosales. De los cuales se excluyeron 70 pacientes mal diagnosticados (nódulos hepáticos, hepatomas, quistes hepáticos).

De los 67 pacientes restantes con diagnóstico de tumor de células hepáticas; de estos, 15 pacientes tenían metástasis a hígado; 52 pacientes con diagnóstico de tumor de células hepáticas, 16 pacientes no tenían estudios complementario diagnósticos, quedando así un total de 36 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma.

Por lo tanto, se incluyeron 36 casos con diagnóstico hepatocelular.



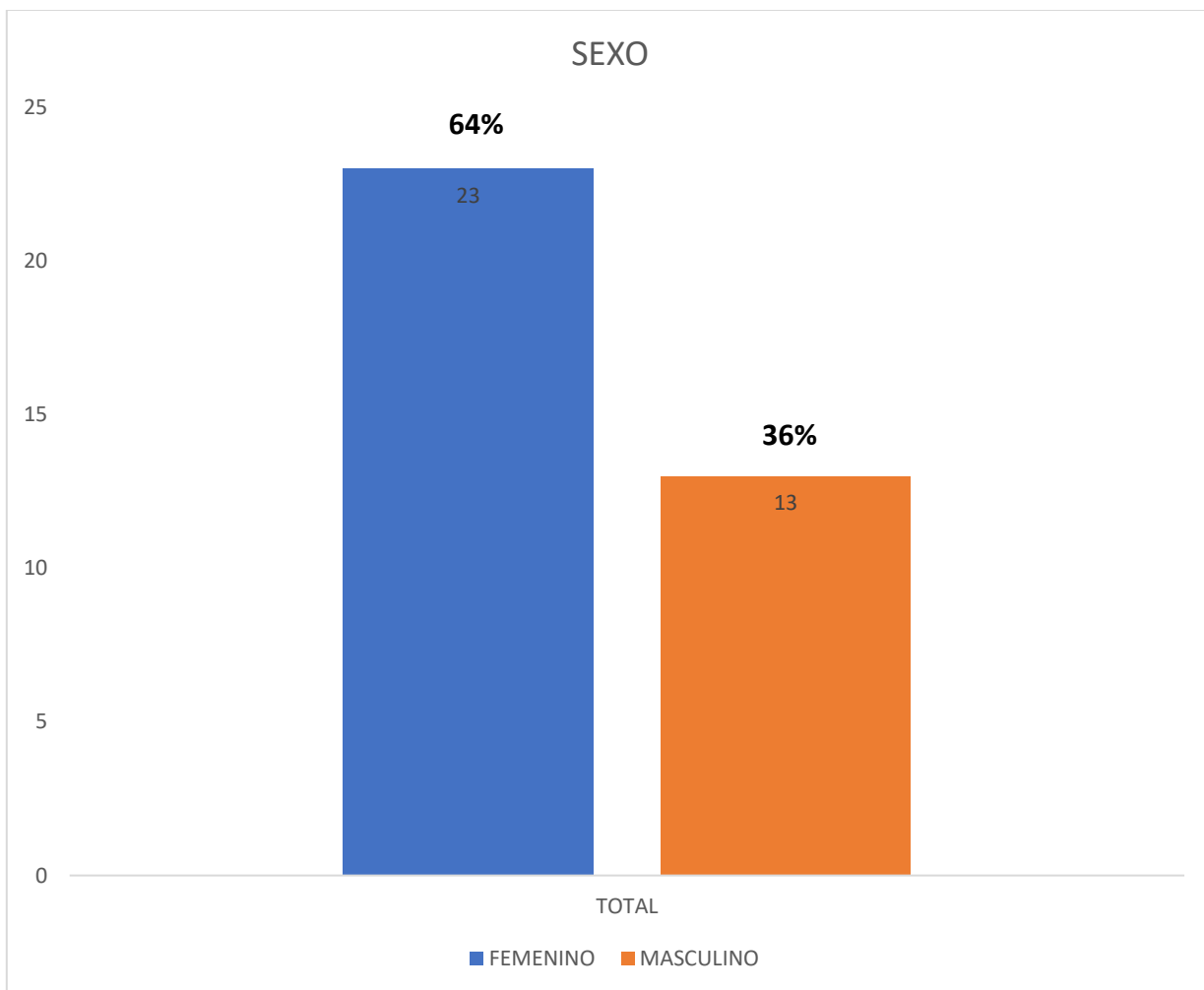
Esquema 1. Diagrama general del estudio. Se incluyeron 137 pacientes de los cuales, 36 pacientes cumplían los criterios de inclusión.



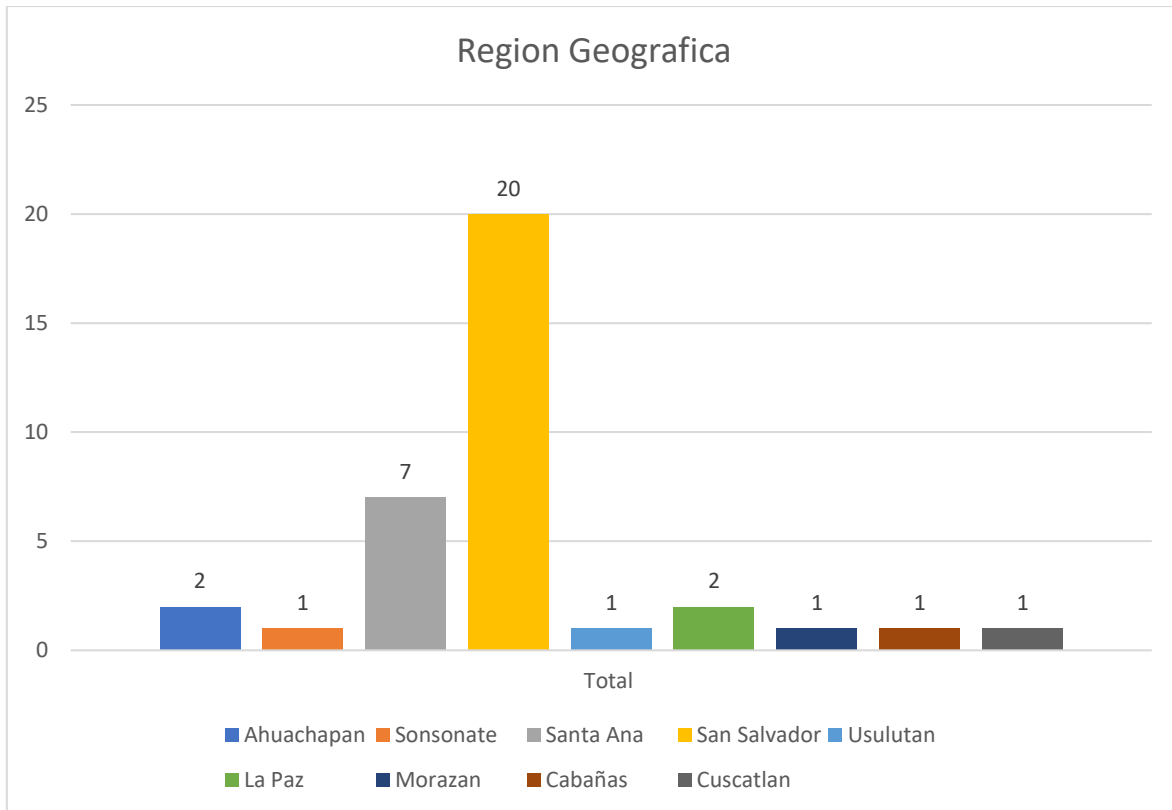
| EDAD AL DIAGNOSTICO | FRECUENCIA |
|---------------------|------------|
| 40-45 | 1 |
| 46-50 | 3 |
| 51-55 | 6 |
| 56-60 | 4 |
| 61-65 | 5 |
| 66-70 | 2 |
| 71-75 | 7 |
| 76-80 | 5 |
| 81-85 | 3 |
| TOTAL | 36 |

| PROMEDIO | DESVACION ESTANDAR | MAX | MIN |
|-------------------|--------------------|-----|-----|
| 64.9166667 | 11.86682049 | 84 | 41 |

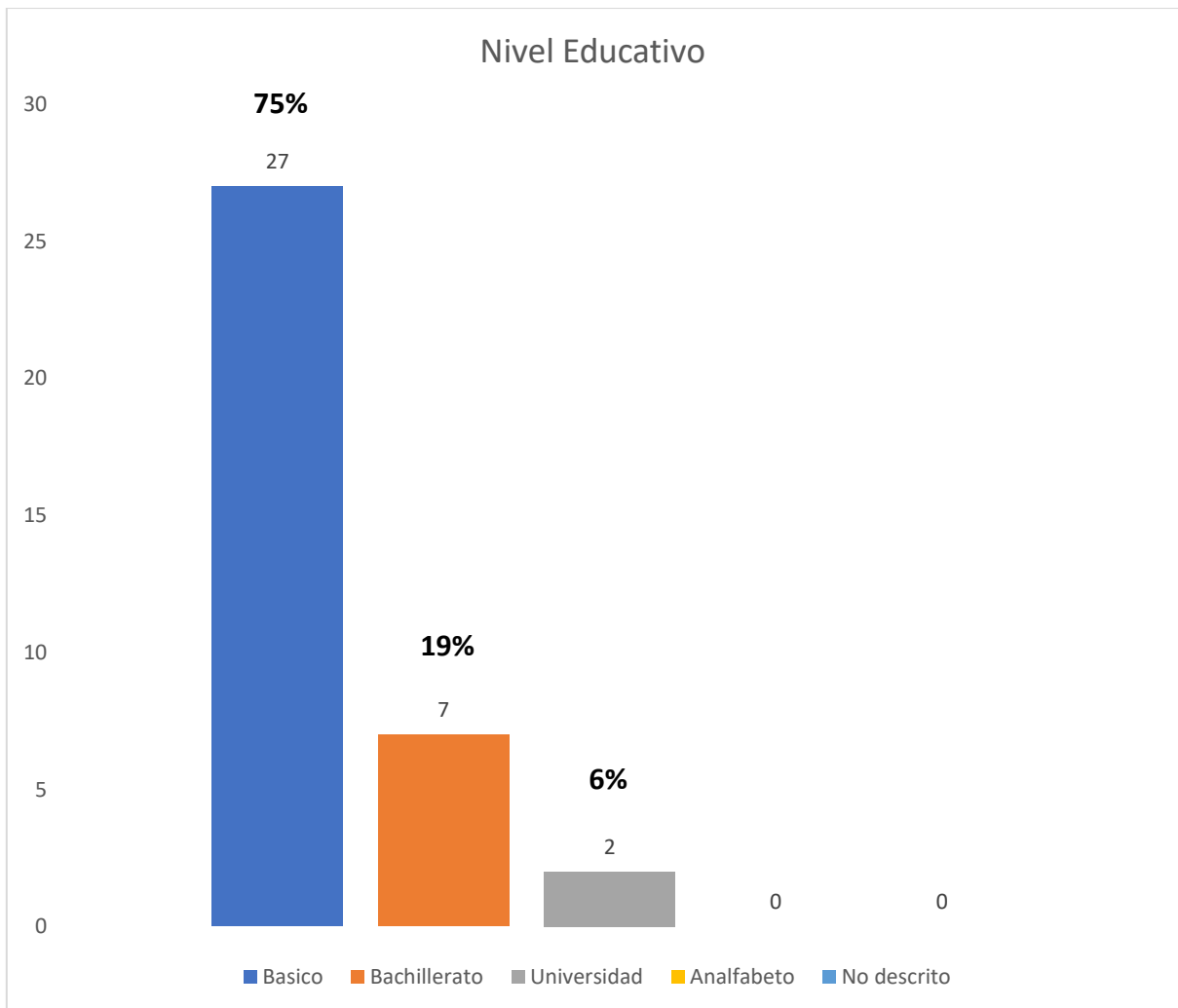
La edad promedio fue de 64 años con una desviación estándar de 11.86 %. De los 36 pacientes 23 pacientes están arriba de los 60 años (64%) y los pacientes entre los 41-60 años, 13 pacientes (36%) representar este intervalo.



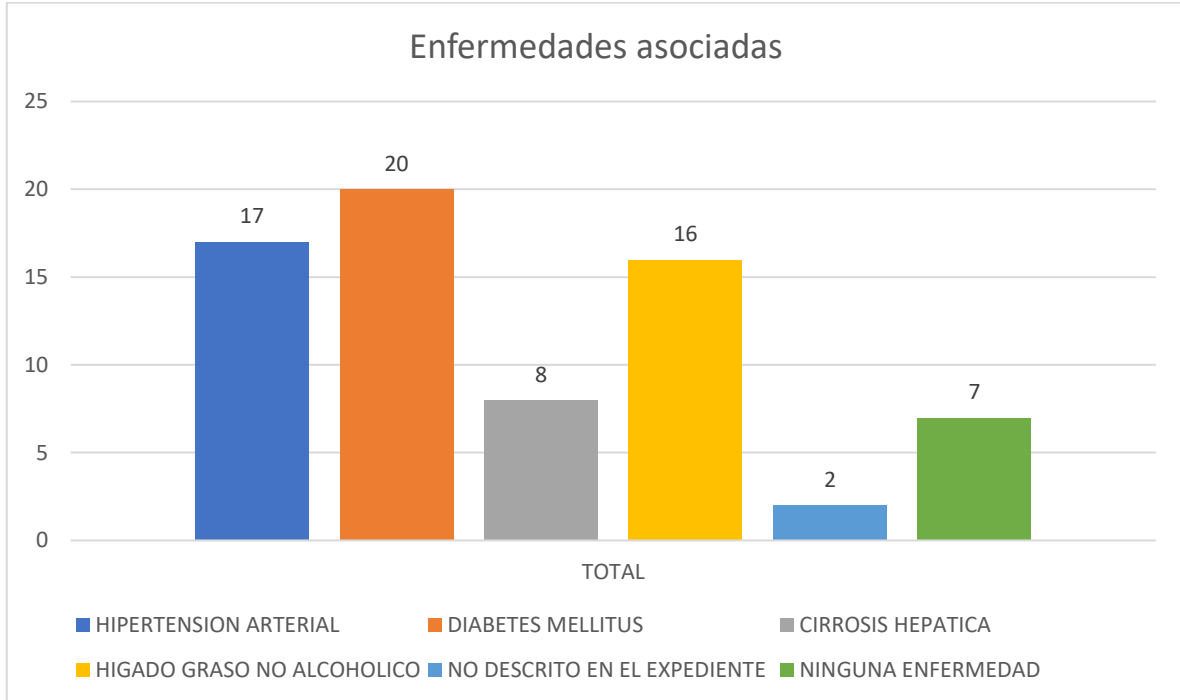
En el Hospital Nacional Rosales en el periodo comprendido de enero a diciembre 2023, los 36 pacientes que cumplieron los criterios el sexo más afectado que se encontró en esta población en el periodo comprendido de enero a diciembre 2023, es el sexo femenino con 64 % de incidencia. Mostrando una diferencia del 28% sobre el sexo masculino. **Con una relación Mujer / Hombre 1.7: 1.**



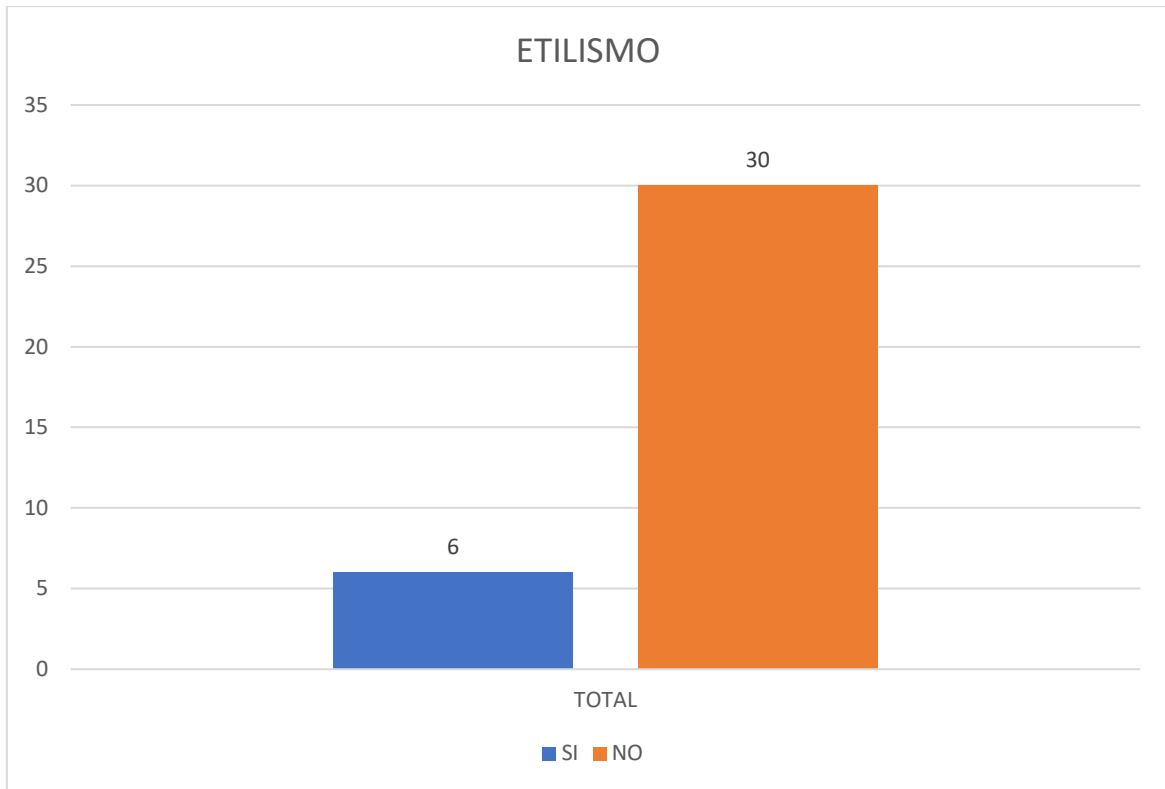
De los 36 pacientes incluidos en este estudio, evaluamos el área geográfica; se observa que la mayor cantidad de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el periodo de enero a diciembre 2023, se observa en el departamento de San Salvador representar el 55.6% de todos los casos, cabe aclarar que el hospital donde se realizó el estudio pertenece al departamento de San Salvador y es referencia nacional de tercer nivel. Lo cual podría explicar la mayor incidencia en el departamento de San Salvador.



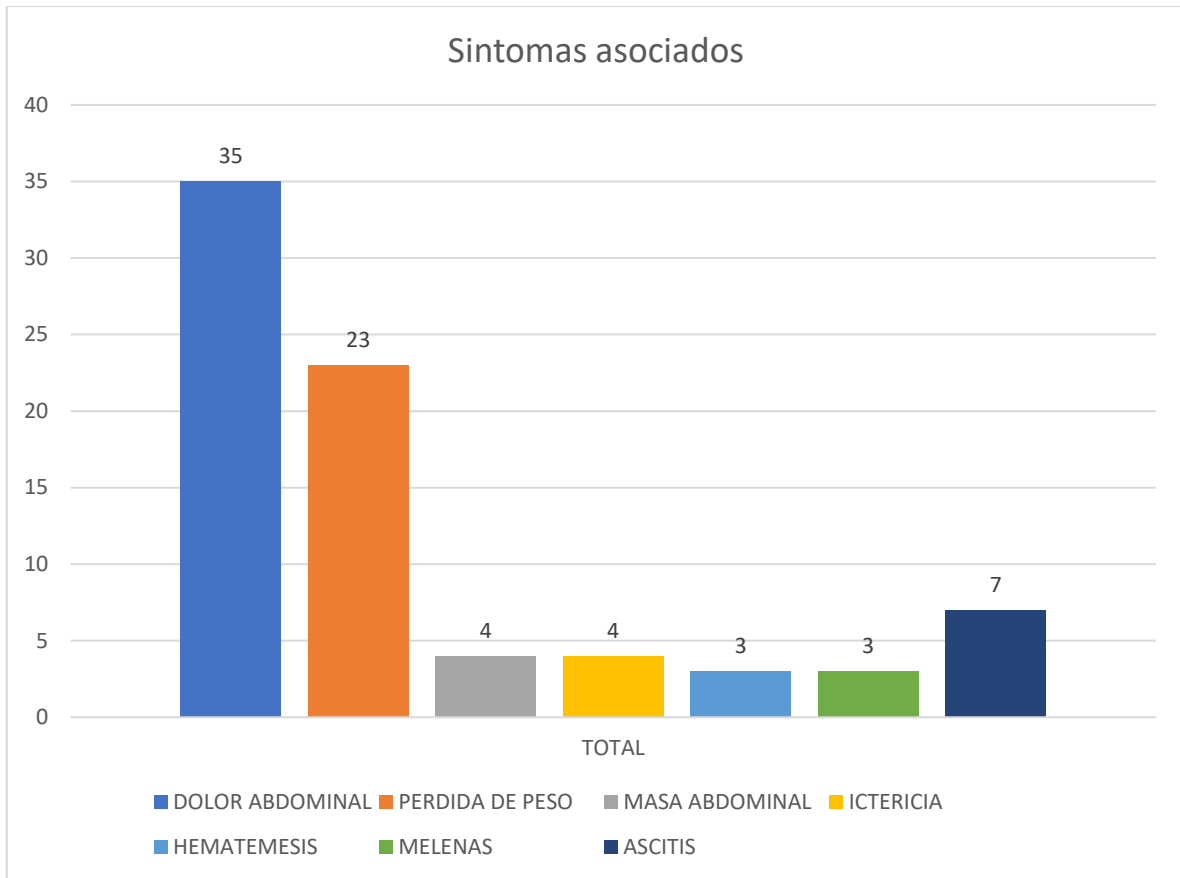
De los 36 pacientes, 75% (27) habían cursado nivel académico básico, el 19% (7) cursaron con nivel académico bachiller; el 6% (2) cursaron con nivel académico universitario.



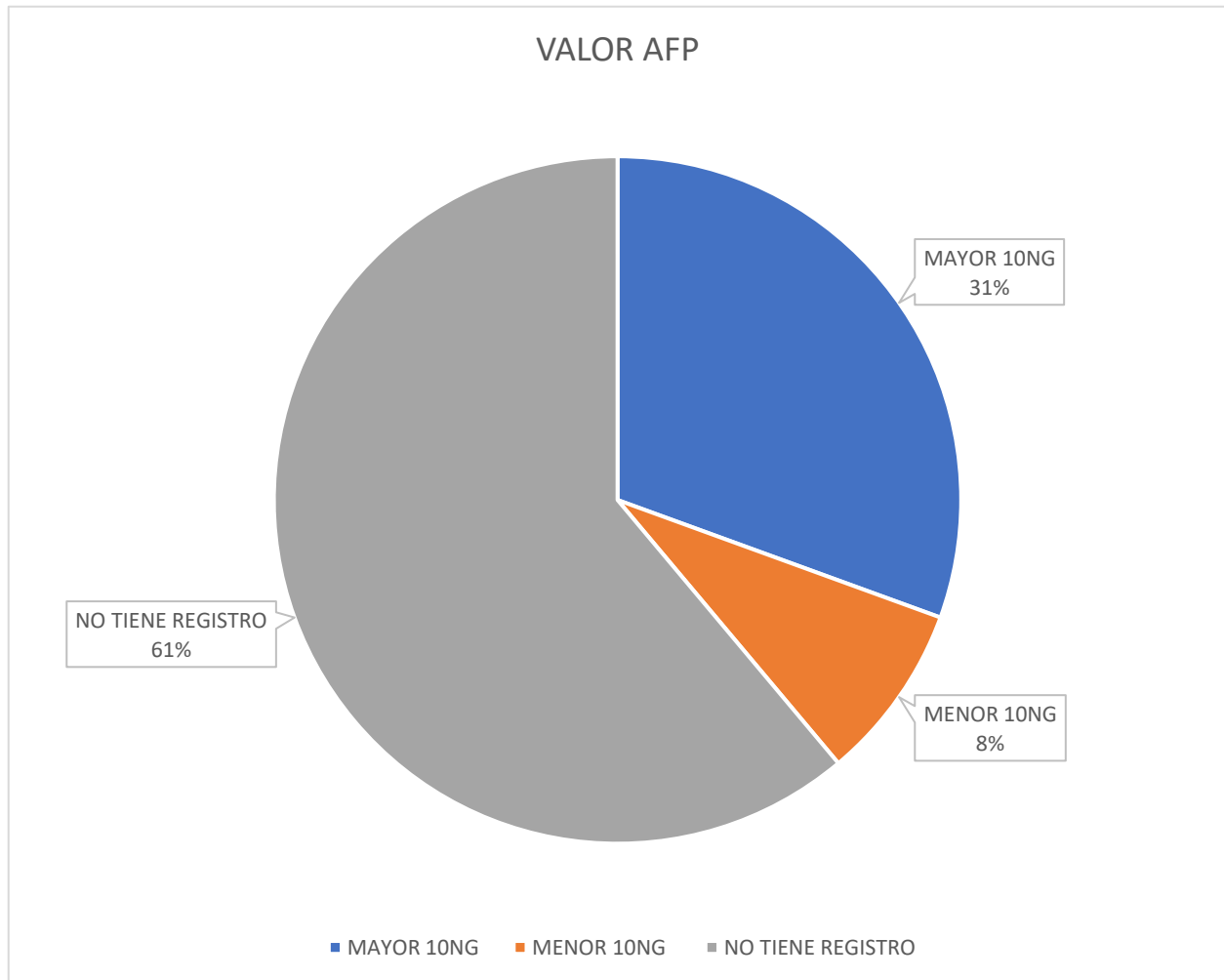
En esta variable estudiamos las enfermedades asociadas que presentaban los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Nacional Rosales en el periodo comprendido enero a diciembre 2023, donde se observa que la Diabetes mellitus representa el 56% (20); seguido de hipertensión arterial 47% (17) y el hígado graso no alcohólico 44% (16); la cirrosis hepática representa 22%. **Una relación de hígado graso / cirrosis hepática 2:1.**



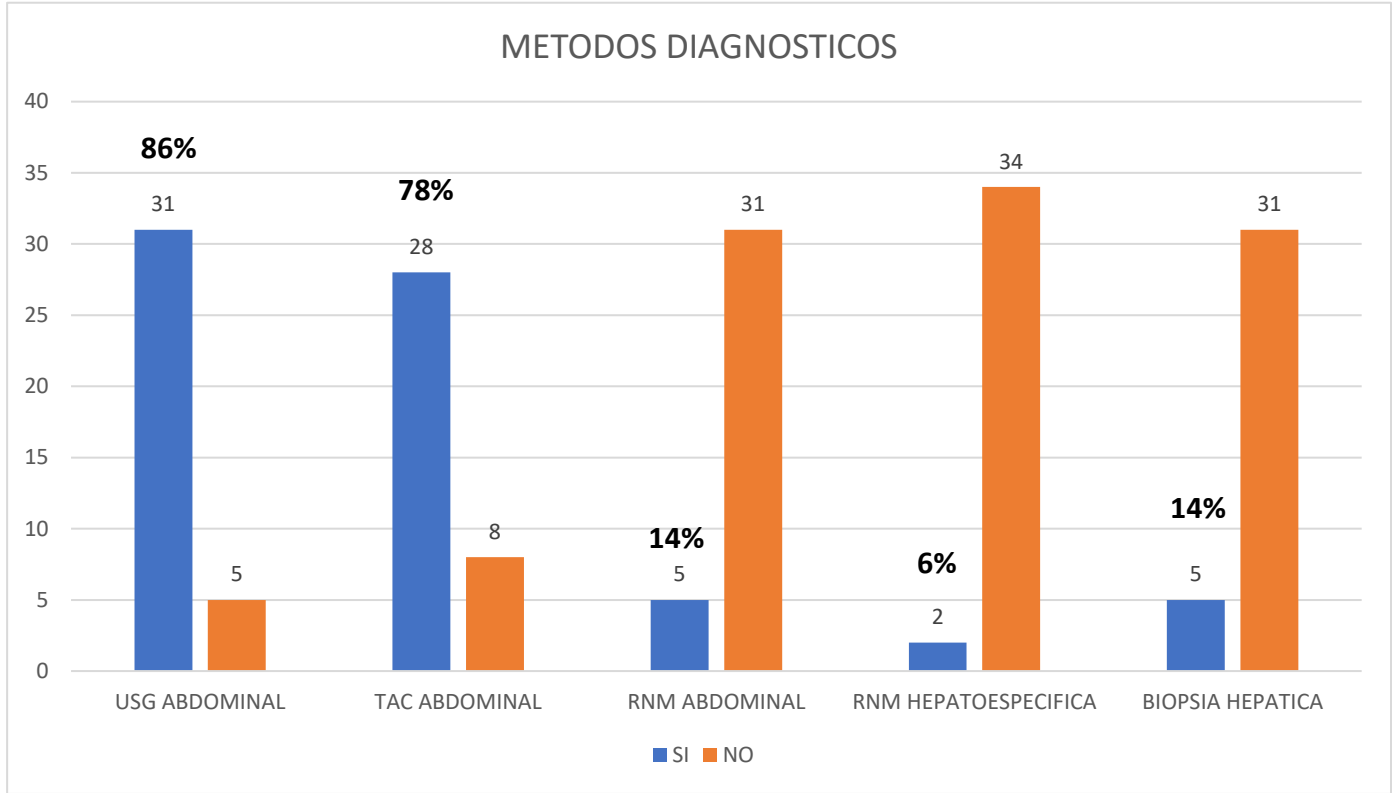
En cuanto al consumo de sustancias en los pacientes del Hospital Nacional Rosales en enero a diciembre 2023, los 36 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, la mayoría de la población no consumía alcohol, **solo el 17% (6) de ellos consumía alcohol.**



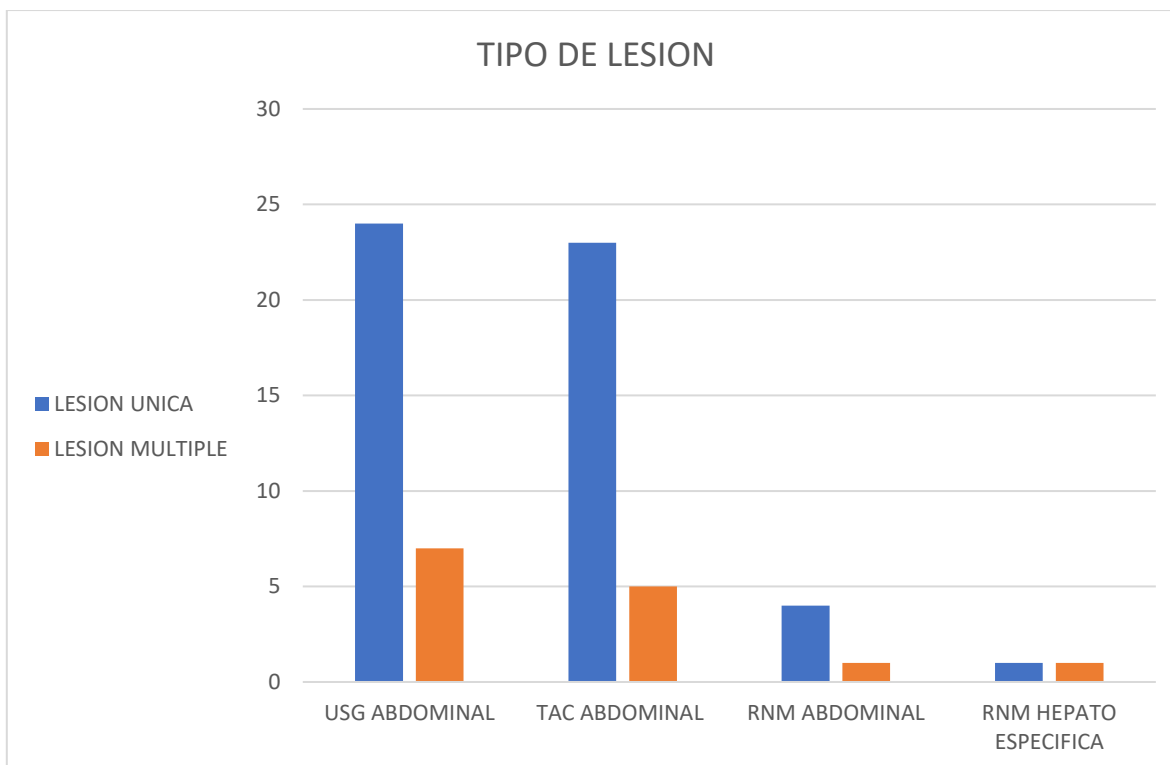
Los 36 pacientes con HCC que se incluyeron en este estudio, el motivo de consulta por el cual acudieron para atención médica, fue el dolor abdominal como síntoma principal localizado en el hipocondrio derecho representado así el 97% (35) de la población estudiada. El segundo síntoma fue perdido de peso con 64% (23) de la población. El 18% (7) presento ascitis; el 11% (7) debutaron con masa hepática e ictericia y el 8% (3) presentaron hematemesis y melenas.



Los 36 pacientes incluidos en este estudio del Hospital Nacional Rosales en el periodo comprendido enero a diciembre 2023, lo representativo de AFP es que el 61 % (22), los pacientes no tenían registro. Sin embargo, el restante el 31% (11) de los pacientes debuto con AFP mayor de 10ng/ml.



La mayoría de la población a quien se le hizo el diagnóstico de hepatocarcinoma HCC en el Hospital Nacional Rosales en el periodo enero a diciembre 2023, el método diagnóstico más utilizado fue USG abdominal el 86% (31) de los pacientes contaba con este estudio, junto con TAC abdominal representado un 78% (28). La resonancia hepatoespecífica de los 36 pacientes solo 6% (2) pacientes tenían este estudio.



USG ABDOMINAL

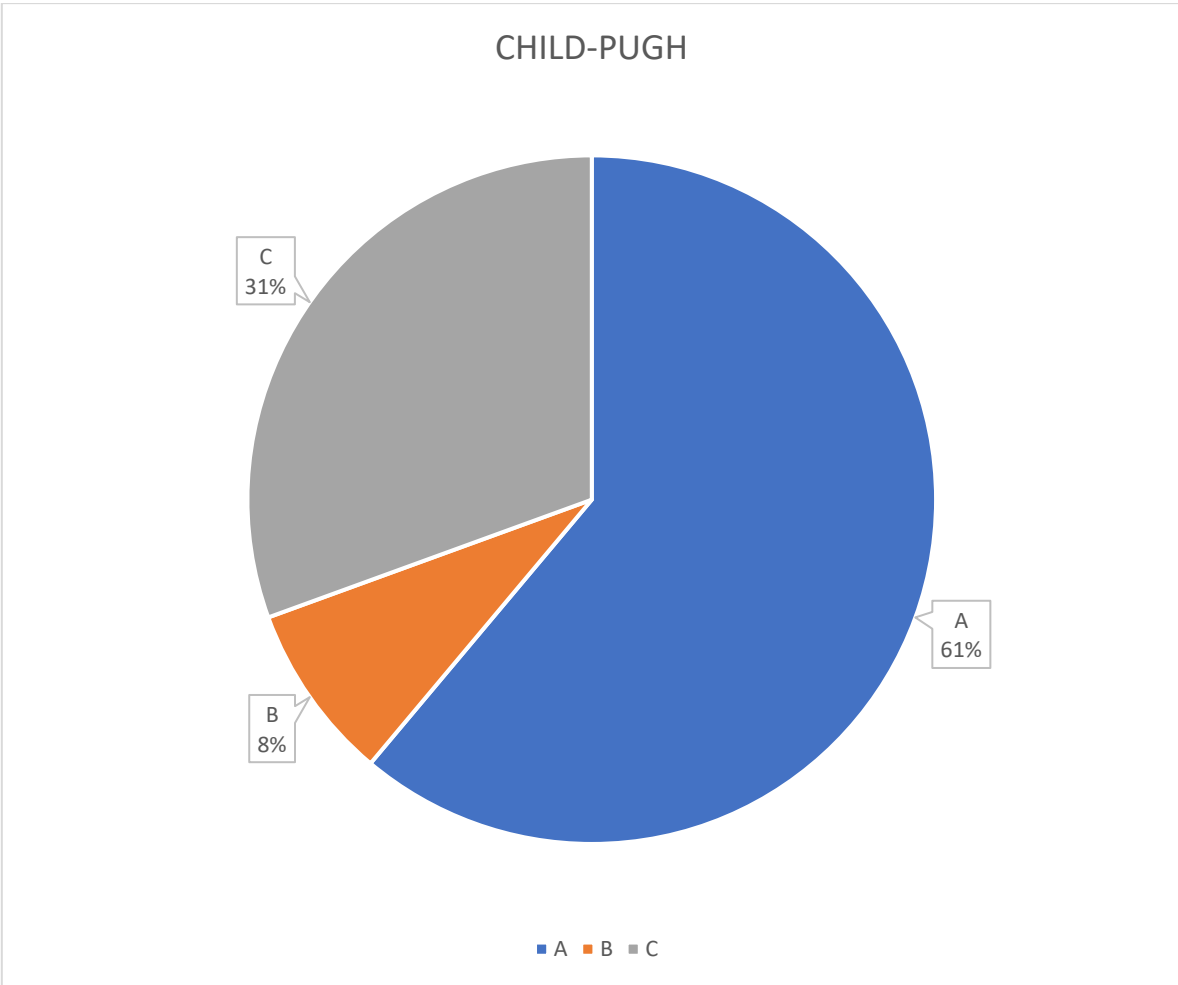
Se puede observar una relación **lesión única / lesión múltiple (3.46:1)**; de los 36 pacientes estudiados solo 31 contaba con USG abdominal de estos 77% (24) presentaron lesión única.

TAC ABDOMINAL

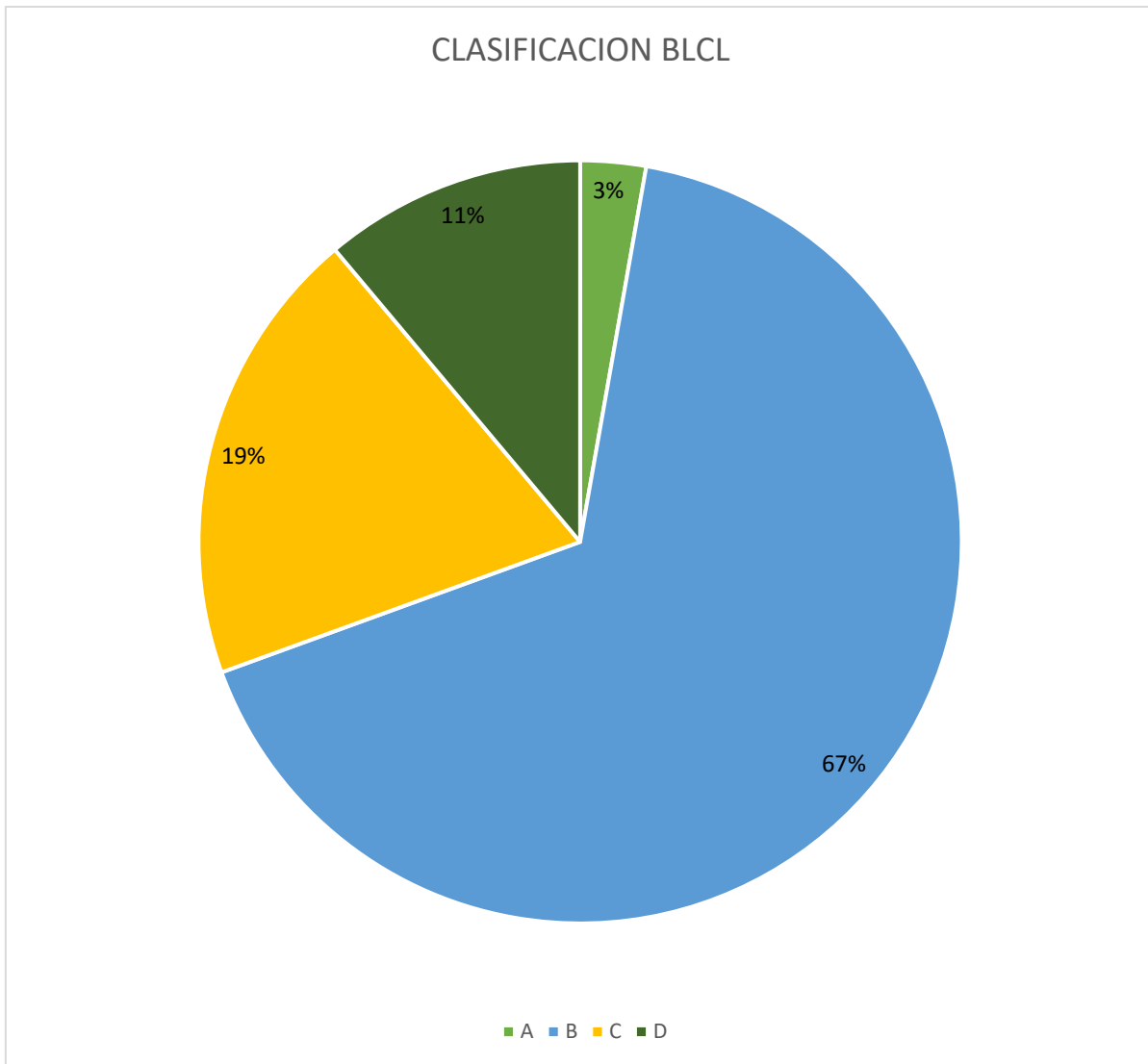
La relación **lesión única / lesión múltiple (4.6: 1)** de los 36 pacientes solo el 23 contaban con TAC abdominal, de estos 82% (23) cuentan con lesión única.

RNM ABDOMINAL

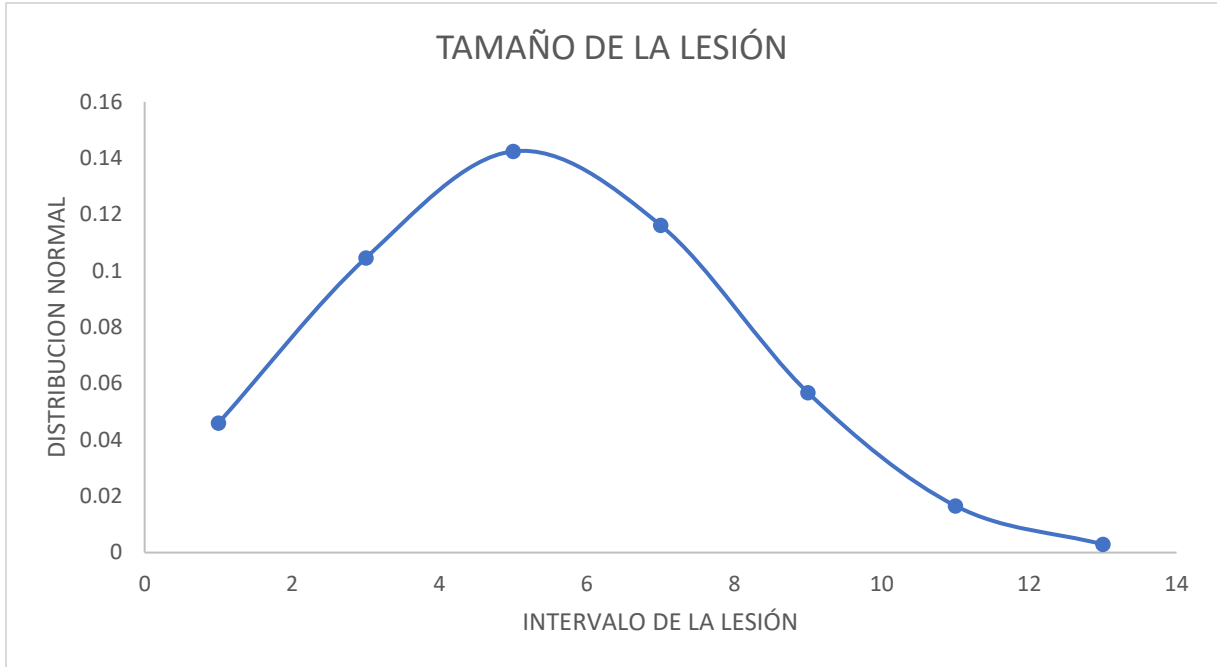
La relación **lesión única / lesión múltiple (4:1)** de los 36 pacientes solo 5 pacientes cuentan con este estudio de estos el 80% (4) cuenta con lesión única.



De los 36 pacientes con diagnóstico de Carcinoma hepatocelular HCC del Hospital Nacional Rosales en el periodo enero a diciembre 2023, la población de ese año debuto con una adecuada función hepática. El 61% que corresponde a 22 pacientes de 36 presentaron una clasificación CHILD-PUG A.



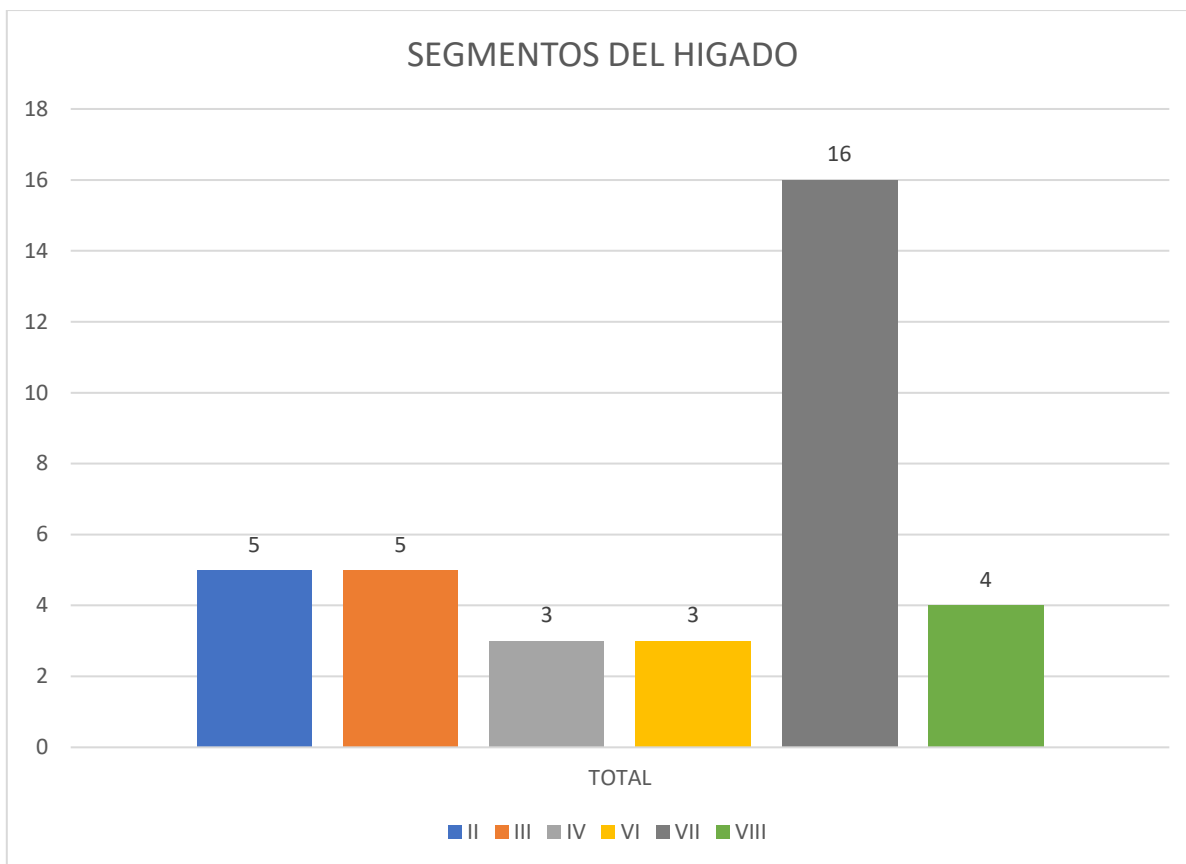
El 67% de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión del hospital Nacional Rosales en el periodo comprendido enero a diciembre 2023, debutaron con una clasificación de Barcelona BCLC tipo B, 19% de ellos debutaron con clasificación de Barcelona tipo C.



| PROMEDIO | DESVIACION ESTANDAR | MAX | MIN |
|-------------|---------------------|-----|------|
| 5.206111111 | 2.792843178 | 13 | 1.22 |

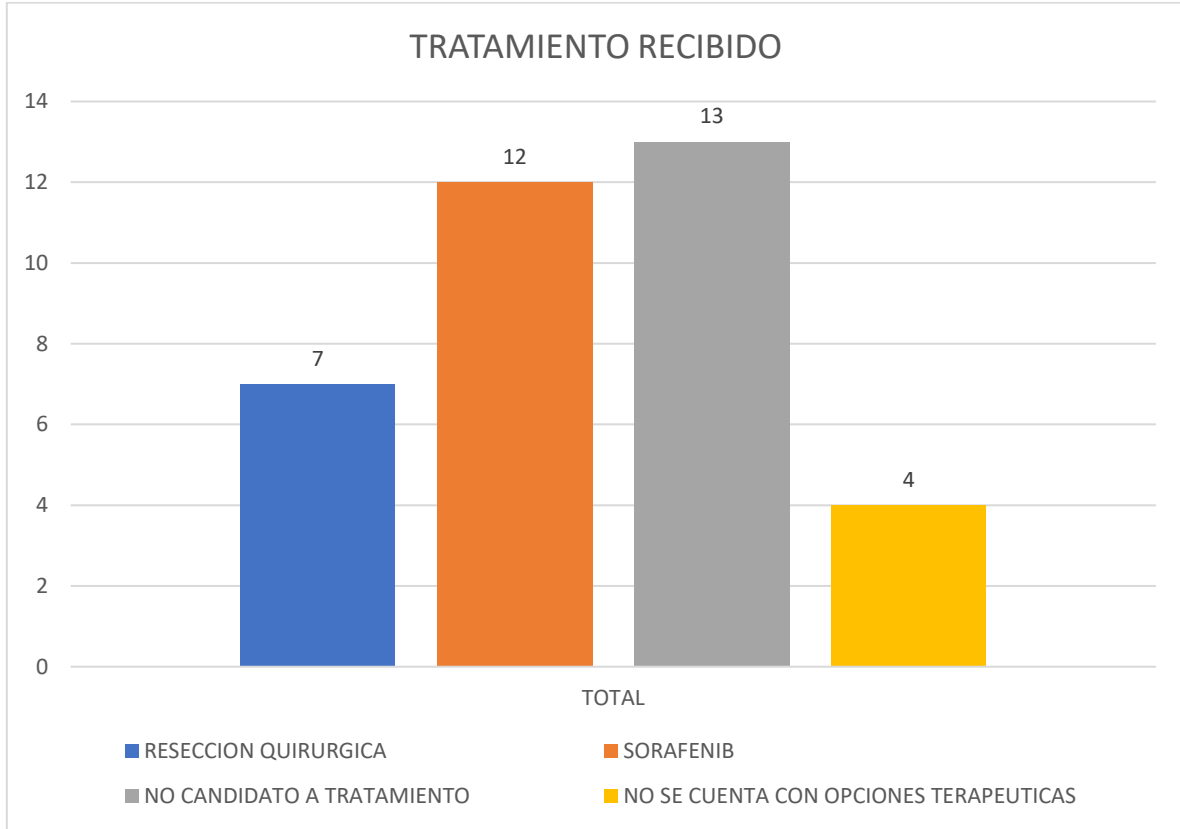
| INTERVALO DEL TAMAÑO LA LESION | DISTRIBUCION NORMAL |
|--------------------------------|---------------------|
| 1CM | 0.045956278 |
| 3CM | 0.104561256 |
| 5CM | 0.142456032 |
| 7CM | 0.116218431 |
| 9CM | 0.056774496 |
| 11CM | 0.016607936 |
| 13CM | 0.002909124 |

El tamaño promedio fue **5.20cm** con una desviación estándar de **2.79**, como la lesión de mayor tamaño 13cm y la lesión de menor tamaño 1.2cm.



| SEGMENTO HIGADO | TOTAL | % |
|-----------------|-------|------|
| II | 5 | 14% |
| III | 5 | 14% |
| IV | 3 | 8% |
| VI | 3 | 8% |
| VII | 16 | 44% |
| VIII | 4 | 11% |
| TOTAL | 36 | 100% |

El segmento VII del hígado, representa el 44% (16) donde se localizaron la mayoría de las lesiones de hepatocarcinoma, el cual está ubicado en el lóbulo derecho del hígado.



| TRATAMIENTO | TOTAL | % |
|--|-------|------|
| RESECCION QUIRURGICA | 7 | 19% |
| SORAFENIB | 12 | 33% |
| NO CANDIDATO A TRATAMIENTO | 13 | 36% |
| NO SE CUENTA CON OPCIONES TERAPEUTICAS | 4 | 11% |
| TOTAL | 36 | 100% |

El 36% de los pacientes (13) no candidatos a tratamiento lo que representa el mayor porcentaje de pacientes. El 33% de los pacientes (12) recibieron sorafenib.

XIII. Discusión

El carcinoma hepatocelular es un cáncer asociado con una inflamación subyacente. Aunque la infección por el virus de la hepatitis B o C sigue representando la mayoría de los casos de carcinoma hepatocelular, la fracción atribuible a la población debida a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) está aumentando rápidamente, en paralelo con la epidemia mundial de obesidad, y está impulsando un aumento general de la incidencia de carcinoma hepatocelular y muertes relacionadas en todo el mundo. Un estudio reciente de PFISTER et al. Sugiere que, cuando los médicos tratan el carcinoma hepatocelular, es posible que sea necesario tener en cuenta los factores etiológicos (. Llovet JM & 7:6-6.).

La edad más afectada en nuestro estudio presenta un promedio de 64.91 edad con una desviación estándar de +/-11.86, lo cual concuerda con la literatura donde describe que el carcinoma hepatocelular afecta más a los pacientes mayores de 60 años. Otro punto importante, el carcinoma hepatocelular tiene una predilección por el sexo masculino, sin embargo, en este estudio, la población más afectada fue el sexo femenino, presentando así el 64% de la totalidad con una relación 1.7: 1.

El nivel académico de nuestros pacientes que se incluyeron en este estudio era un nivel académico básico, eso es un factor importante para determinar si nuestros pacientes consultan adecuadamente; ya que los síntomas principales que se encontraron en el momento de consulta fueron: 1. Dolor abdominal a nivel de hipocondrio derecho 97%. 2. pérdida de peso 64%.

El carcinoma hepatocelular en la muestra estudiada ningún paciente tenía descrito infección del virus de la hepatitis B y C, esto puede interpretarse, o los pacientes en verdad no tenían infección del virus hepatitis B y C ó los médicos que recibieron a estos pacientes no documentaron dicho antecedente. El hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus fueron las dos enfermedades asociadas a los pacientes con carcinoma hepatocelular. El consumo de alcohol del 100% de pacientes que se incluyeron solo el 17% consumía alcohol, este dato puede concordar ya que la mayoría de los pacientes fueron féminas mayores de 60 años.

Se puede observar una relación **lesión única / lesión múltiple (3.46:1)**; de los 36 pacientes estudiados solo 31 contaba con USG abdominal de estos 77% (24) presentaron lesión única. Lo cual indica un adecuado abordaje inicial, ya que el diagnóstico de carcinoma hepatocelular inicia con una adecuada USG abdominal, hay mayor acceso a ella; estos estudios nos permiten identificar como debuta esta enfermedad, ya que nos enfrentamos a una lista de diagnósticos diferenciales, actualmente el diagnóstico de carcinoma hepatocelular se realiza con estudios de imagen TAC Abdominal, RNM abdominal y RNM hepatoespecifica, con signo de lavado arterial y venoso y la clasificación LIRADS. En nuestro estudio la totalidad de estudios reportaban el signo de lavado arterial y venoso, no así el LIRADS.

Los hallazgos en los estudios de imagen nos reportan que esta enfermedad en nuestra población debuta principalmente con lesión única, esta característica es muy importante para la clasificación de Barcelona BCLC para determinar el tratamiento. En este estudio nuestros pacientes debutaron con CHILD PUGH A 61% y un estadio B en la clasificación BCLC 67% de todos los pacientes.

El tamaño promedio fue **5.20cm** con una desviación estándar de **2.79**, como la lesión de mayor tamaño 13cm y la lesión de menor tamaño 1.2cm, siendo el segmento hepático VII el más afectado.

En nuestro instrumento de recolección de datos se incluyó factores pronostico como la sobrevida global, periodo libre de enfermedad, periodo libre de progresión, sin embargo, nuestro estudio es sobre el perfil clínico e imagenológico, realizado en 1 año, por lo tanto, no tiene significancia estadística. El 36% de los pacientes (13) no candidatos a tratamiento lo que representa el mayor porcentaje de pacientes. El 33% de los pacientes (12) recibieron sorafenib.

XIV. Bibliografia

1. Parkin dm, bray f, ferlay j, et al. Global cancer statistics, 2002. *Ca cancer j clin* 2005;55(2):74–108.
2. Llovet jm, bustamante j, castells a, et al. Natural history of untreated non-surgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62–67.
3. Yu mw, yang yc, yang sy, et al. Androgen receptor exon 1 cag repeat length and risk of hepatocellular carcinoma in women. *Hepatology* 2002;36(1): 156–163.
4. Kim wr, gores gj, benson jt, et al. Mortality and hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the united states. *Gastroenterology* 2005;129(2): 486–493
5. Chang mh, chen thh, hsu hm, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis b virus: the effect and problems. *Clin cancer res* 2005;11(21):7953–7957.
6. Beasley rp, hwang ly, lin cc, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis b virus. A prospective study of 22 707 men in taiwan. *Lancet* 1981;2(8256): 1129–1133.
7. Yuen mf, tanaka y, fong dyt, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b. *J hepatol* 2009;50(1):80–88
- . 8. Rehermann b, nascimbeni m. Immunology of hepatitis b virus and hepatitis c virus infection. *Nat rev immunol* 2005;5(3):215–229.

9. Hoshida y, toffanin s, lachenmayer a, et al. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements. *Semin liver dis* 2010;30(1):35–51.
10. Fujimoto a, furuta m, totoki y, et al. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat genet* 2016;48(5):500–509
11. Seitz hk, stickel f. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol chem* 2006; 387(4):349–360.
12. Osna na, clemens dl, donohue tm jr. Ethanol metabolism alters interferon gamma signaling in recombinant hepg2 cells. *Hepatology* 2005;42(5): 1109–1117.
13. Williams cd, stengel j, asike mi, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140(1):124–131.
14. Ascha ms, hanouneh ia, lopez r, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):1972–1978.
15. Ma c, kesarwala ah, eggert t, et al. Nafld causes selective cd4(+) t lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016;531(7593): 253–257.
16. Ertle j, dechêne a, sowa jp, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int j cancer* 2011;128(10):2436–2443.

17. Guzman g, brunt em, petrovic lm, et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch pathol lab med 2008;132(11):1761–1766.
18. Gao j, xie l, yang ws, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma– current status and perspectives. Asian pac j cancer prev 2012;13(3):743– 752.
19. Henderson be, preston-martin s, edmondson ha, et al. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. Br j cancer 1983;48(3):437–440.
20. Ha nb, ha nb, ahmed a, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a case-control study. Cancer causes control 2012;23(3):455–462.
21. Torbenson m. Hepatic adenomas: classification, controversies, and consensus. Surg pathol clin 2018;11(2):351–366.
22. Di tommaso l, franchi g, park yn, et al. Diagnostic value of hsp70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology 2007;45(3):725–734.
23. Kim th, kim sy, tang a, et al. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. Clin mol hepatol 2019;25(3):245–263.
24. Forner a, vilana r, ayuso c, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47(1):97–104.

25. Bialecki es, ezenekwe am, brunt em, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin gastroenterol hepatol* 2006;4(3):361–368.

26. Edge sb, compton cc. The american joint committee on cancer: the 7th edition of the ajcc cancer staging manual and the future of tnm. *Ann surg oncol* 2010;17(6):1471–1474.

27. Kaseb ao, hassan mm, lin e, et al. V-clip: integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. *Cancer* 2011;117(11): 2478–2488.

28. Leung twt, tang amy, zee b, et al. Construction of the chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the tnm staging system, the okuda staging system, and the cancer of the liver italian program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94(6):1760–1769.

29. Chevret s, trinchet jc, mathieu d, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'étude et de traitement du carcinome hepatocellulaire. J hepatol* 1999;31(1): 133–141.

30. Kudo m, chung h, osaki y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (clip score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the japan integrated staging score (jis score). *J gastroenterol* 2003;38(3):207–215.

31. Llovet jm, brú c, bruix j. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the bclc staging classification. *Semin liver dis* 1999;19(3):329–338.

32. Pinato dj, sharma r, allara e, et al. The albi grade provides objective hepatic reserve estimation across each bclc stage of hepatocellular carcinoma. *J hepatol* 2017;66(2):338–346.
33. Marquardt ju, andersen jb, thorgeirsson ss. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat rev cancer* 2015;15(11): 653–667.
34. Cancer genome atlas research network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell* 2017;169(7): 1327–1341.e23.
35. Greten tf, wang xw, korangy f. Current concepts of immune based treatments for patients with hcc: from basic science to novel treatment approaches. *Gut* 2015;64(5):842–848.
36. Hoshida y, villanueva a, kobayashi m, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N engl j med* 2008;359(19): 1995–2004.
37. Calderaro j, couchy g, imbeaud s, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J hepatol* 2017;67(4):727–738

I. DATOS DEMOGRAFICOS

1. Edad: _____ años.
2. Sexo: Mujer _____. Hombre: _____.
3. Área geográfica: _____.
4. Nivel Educativo: _____.

II. FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES

5. Enfermedades crónicas no transmisibles:
Hipertensión Arterial: _____. Evolución: _____. Tratamiento: _____
Diabetes mellitus: _____. Evolución: _____. Tratamiento: _____
Obesidad: _____. Evolución: _____. Tratamiento: Tratamiento: _____
Enfermedad renal crónica: _____. Evolución: _____. Tratamiento: _____
Hepatitis C: _____. Evolución: _____. Tratamiento: _____
Hepatitis B: _____. Evolución: _____. Tratamiento: _____
6. Antecedentes de abuso de alcohol:
Tiempo de consumo _____/ cantidad de consumo _____
7. Antecedente familiar de cáncer hepático: _____
8. Tabaquismo: _____. Evolución: _____. IPA: _____.
9. Enfermedad Hígado graso no alcohólico (EHGNA):
Fecha y forma de diagnóstico: _____
10. Vacunación contra virus de hepatitis B y C
Fecha: _____ Dosis: _____

I. Cuadro clínico

A. Síntoma

inicial:

B. Pérdida de peso: si: _____ no: _____

C. Tiene AFP: si: _____ no _____ valor AFP: _____

II. Métodos diagnósticos

Biopsia hepática _____

ultrasonografía:

Lesión única: si ____ n0 ____

Lesión multinodular: si ____ n0 ____

Tamaño: _____

Localización: _____

tomografía axial computarizada:

Lesión única: si ____ n0 ____

Lesión multinodular: si ____ n0 ____

Tamaño: _____

Localización: _____

resonancia magnética abdominal:

Lesión única: si ____ n0 ____

Lesión multinodular: si ____ n0 ____

Tamaño: _____

Localización: _____

Resonancia magnética hepatoespecifica

Lesión única: si ____ n0 ____

Lesión multinodular: si ____ n0 ____

Tamaño: _____

Localización: _____

III. Factores pronostico
Escala CHILD-PUGH

| Parámetros | Puntos asignados | | |
|---|------------------|----------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ascitis | Ausente | Leve | Moderada |
| Bilirrubina | <2 | 2-3 | >3 |
| Albumina | >3.5 | 2.8 a 3.5 | < 2.8 |
| Tiempo de protombina *segundos sobre el control * INR | 1-3 <1.8 | 4-6 1.8-2.3 | >6 >2.3 |
| Encefalopatía | No | Grado 1-2 | Grado 3-4 |

Tipo A: 5-6 puntos _____ tipo B: 7-9 puntos _____ tipo C: > 10 puntos _____

Clasificación BCLC

- A. estadio 0. Muy temprano
 - Lesión única < 2 cm
 - preservación función hepática
- B. Estadio a. Temprano
 - Lesión única / 3 nódulos < 3cm
 - preservación función hepática
- C. Estadio b. Intermedio
 - Multinodular
 - Preservación función hepática
- D. estadio c. Avanzado
 - Invasión portal / propagación extrahepática
 - Preservación función hepática

E. estadio d. Terminal

- Cualquier carga tumoral
- Etapa final función hepática

IV. Opciones de tratamiento

ablación por radiofrecuencia resección quirúrgica trasplante hepático

TACE Terapia sistémica No candidato a tratamiento

V. Sobrevida Global: _____

VI. Periodo libre de enfermedad: _____

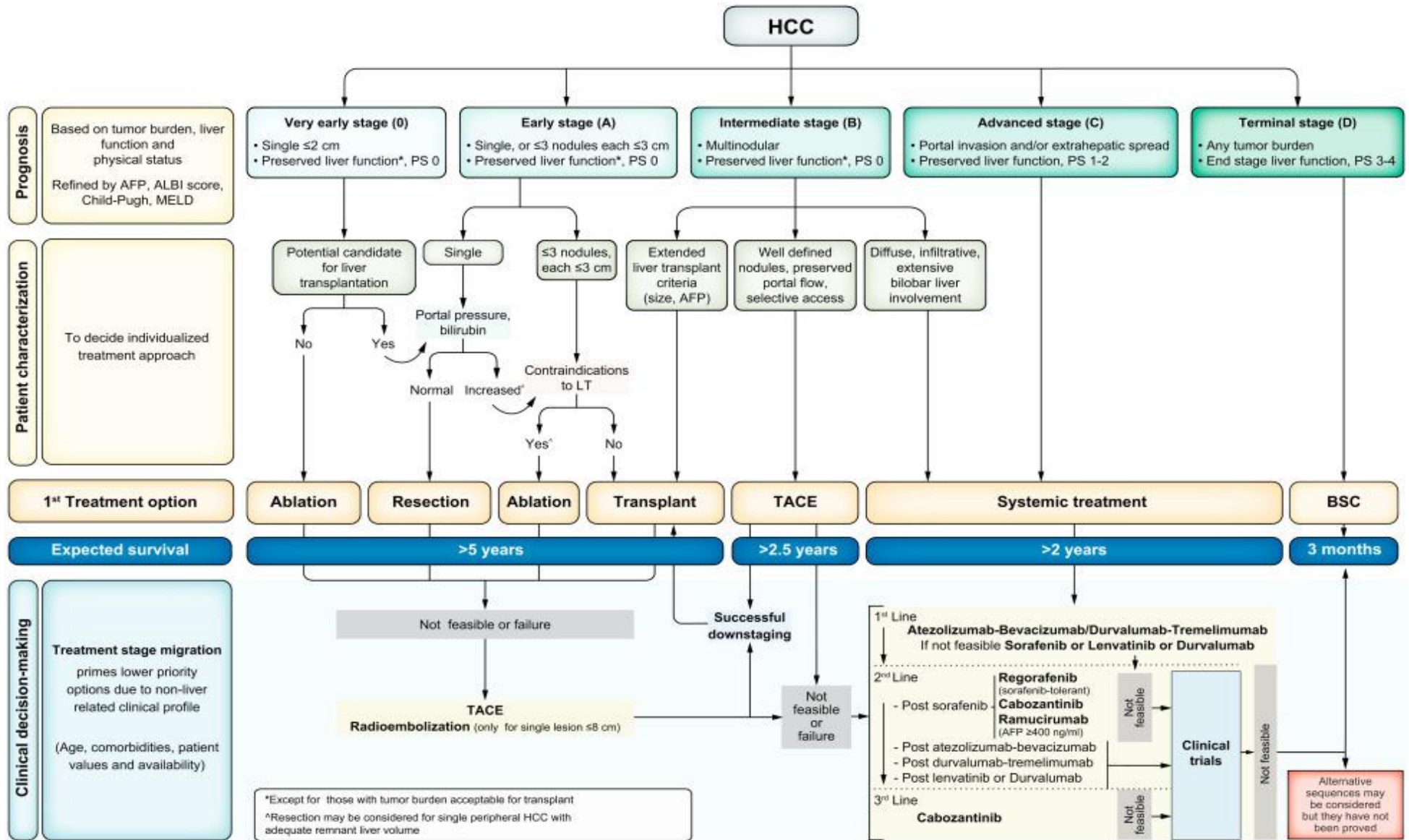
VII. Periodo Libre de progresión: _____

VIII. Complicaciones asociadas al tratamiento: _____

XV. Cronograma

| N | Actividad | Noviembre 2023 | | | | Diciembre 2023 | | | | Enero 2024 | | | | Febrero 2024 | | | | Marzo 2024 | | | | Abril 2024 | | | | Mayo 2024 | | | |
|----|---|----------------|---|---|---|----------------|---|---|---|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|------------|---|---|---|------------|---|---|---|-----------|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Reunión general para establecer el periodo de investigación y determinar cargos | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Elección de tema a investigar | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Elaboración del perfil de investigación | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Revisión y entrega de perfil de investigación | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Elaboración del protocolo de investigación | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Revisión de protocolo de investigación por comité de ética | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| 7 | Ejecución de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | |
| 8 | Tabulación, análisis e interpretación de los datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | |
| 9 | Redacción del informe final | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | | | | |
| 10 | Entrega del informe final y exposición de los resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ |

XVI. Anexos (Oncología Clínica De Vita 12edicion)



XVII. Anexos (Oncología Clínica Abelloff 12 edición)

Tabla 77.1 Clasificación modificada de Child-Pugh para valorar el grado de afectación hepática

| Criterio | 1 punto | 2 puntos | 3 puntos |
|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Bilirrubina | ≤ 2 | 2-3 | > 3 |
| Albúmina | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| INR | < 1,7 | 1,7-2,2 | > 2,2 |
| Ascitis | No | Leve | Moderada |
| Encefalopatía | No | Leve | Moderada |

La suma de los puntos de los factores de cada paciente determina la «clase» de Child-Pugh: A = 5-6 puntos; B = 7-9 puntos; C = 10-15 puntos.

INR, razón internacional normalizada, del inglés *International normalized ratio*.

De Child CG, ed. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1964; 50.