

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE
EL PERÍODO 2009 – 2012**

TESIS

Presentada por:

BACH. CINTHIA ALEXANDRA RAMAL ALVAREZ

Para optar el Título Profesional de:

Médico – Cirujano

TACNA – PERÚ

2013

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPACOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE
EL PERÍODO 2009 – 2012

TESIS

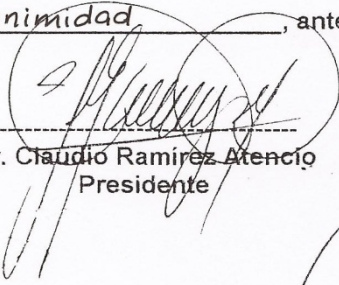
Presentada por:

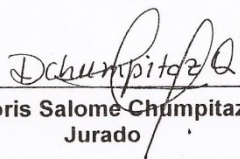
BACH. CINTHIA ALEXANDRA RAMAL ALVAREZ

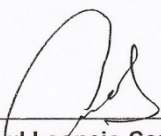
Para optar el Título Profesional de:

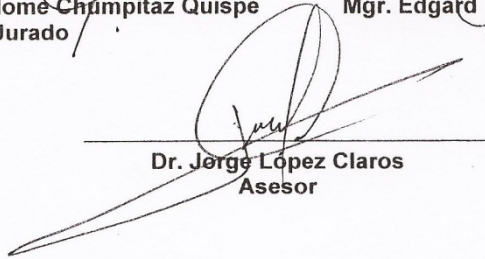
MÉDICO CIRUJANO

Aprobado por Unanimidad, ante el siguiente jurado:


Dr. Claudio Ramirez Atencio
Presidente


Dra. Doris Salome Chumpitaz Quispe
Jurado


Mgr. Edgard Leoncio Carpio Olín
Jurado


Dr. Jorge Lopez Claros
Asesor

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy.

A mis padres, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, por su incondicional apoyo mantenido a través del tiempo, por la motivación constante, pero más que nada, por su amor.

A mi hermano Eduardo, por ser el ejemplo de un hermano mayor, por estar conmigo y apoyarme siempre.

A mis maestros, por sus enseñanzas, por su gran apoyo y motivación durante la carrera.

A mis amigos, de quienes también aprendí, por compartir los buenos y malos momentos.

Y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.

CONTENIDO

DEDICATORIA	i
RESUMEN	iv
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	01

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción del problema.....	02
1.2. Formulación del problema.....	04
1.3. Justificación e importancia	05
1.4. Objetivos	06
1.4.1. Objetivo General.....	06
1.4.2. Objetivos Específicos	07

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio.....	08
2.1.1. Nacionales	08
2.1.2. Internacionales	15

2.2. Bases teóricas	19
---------------------------	----

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo y Diseño de la investigación.....	70
3.2. Población	70
3.3. Operacionalización de variables	71
3.4. Técnicas e instrumentos para recolección de datos	77
3.5. Procesamiento y análisis de datos.....	77

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

DISCUSIÓN.....	137
CONCLUSIONES	149
RECOMENDACIONES.....	151
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153
ANEXOS.....	158

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo.

Objetivo: Determinar las características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante y su Manejo Quirúrgico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2009 – 2012.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, que incluye a todos los pacientes hospitalizados en el HNGAI - Lima, que fueron sometidos a resecciones hepáticas, durante los años 2009-2012, con el diagnóstico de Hepatocarcinoma gigante.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes con el diagnóstico de Hepatocarcinoma Gigante, que se presentó con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino (57.1%). La edad promedio de presentación fue de 53.4 años. Asimismo, se presentó con mayor frecuencia en pacientes con infección por virus de Hepatitis B (81%), provenientes de zonas endémicas de este virus, sin cirrosis (76.2%), en estadio A de la

clasificación de ChildPugh (90.5%), con niveles altos de Alfa-fetoproteína, con una media de 9,661.1 ng/ml.

La forma de presentación fue un tumor único, grande, con una media de 15.1cm, con dolor abdominal como síntoma más frecuente (95.2%), en estadios tempranos de la enfermedad, Estadío I (71.4%), según la estadificación TNM – AJCC.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio, nos muestran que el patrón del HCC Gigante en el Perú, es similar al HCC de áreas de alta incidencia.

En nuestra serie el gran tamaño del HCC determinó que la hemihepatectomía y la hepatectomía extendida se efectuaran en la mayoría de los casos.

Palabras Clave: Hepatocarcinoma Gigante, características clínico epidemiológicas, manejo quirúrgico, Perú

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major cause of cancer mortality in the world.

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics of patients with Giant hepatocellular carcinoma and their Surgical Management in Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital during the period from 2009 to 2012.

Methods: It's an Observational, descriptive and retrospective study, which includes all patients hospitalized in the HNGAI - Lima, who underwent hepatic resection during the years 2009-2012, with the diagnosis of Giant Hepatocarcinoma.

Results: We included 21 patients diagnosed with Giant HCC, which occurred more frequently in female patients (57.1%). The average age at presentation was 53.4 years. Also occurred more frequently in patients infected with hepatitis B virus (81%), who came from endemic areas for this virus, without cirrhosis (76.2%) in stage A of the Child Pugh

classification (90.5%), with high levels of alpha-fetoprotein, with a mean of 9661.1 ng / ml.

The presentation was a single large tumor, with an average of 15.1cm, with abdominal pain as the most common symptom (95.2%), in early stages of the disease, stage I (71.4%), according to the TNM - AJCC staging.

Conclusions: The results of this study, shows that the pattern of Giant HCC in Peru, is similar to HCC in high incidence countries.

In our series the large size of HCC determined that the hemihepatectomy and the extended hepatectomy were made in most cases.

Keywords: Giant Hepatocarcinoma, epidemiological and clinical characteristics, surgical management, Peru

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma es un tumor maligno hepático causante de la muerte anual de entre 250,000 y un millón de personas en el mundo. Es la sexta neoplasia más frecuente y ocupa el cuarto lugar entre las causas de mortalidad relacionadas con el cáncer. Es la neoplasia primaria de hígado más frecuente, y constituye actualmente un problema de salud pública en el mundo, debido a que en algunos países su incidencia se ha duplicado en las últimas cuatro décadas. ⁽¹⁾

El hepatocarcinoma suele desarrollarse en el contexto de una inflamación crónica del hígado asociándose en más del 80% a cirrosis hepática. Las principales causas de cirrosis en pacientes con hepatocarcinoma incluyen a la hepatitis B, hepatitis C, enfermedad hepática alcohólica y posiblemente esteatohepatitis no asociada al alcohol. ⁽²⁾

El incremento de la incidencia del hepatocarcinoma que, en la última década, se ha registrado en el mundo, han despertado un gran interés en el estudio de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El hepatocarcinoma es una neoplasia maligna primaria, que constituye actualmente un problema de salud pública en el mundo, debido a que en algunos países su incidencia se ha duplicado en las últimas cuatro décadas.

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el sexto cáncer más común en el mundo, el tercer cáncer digestivo y la cuarta causa de muerte por cáncer. Cada año se diagnostican aproximadamente 626,000 casos nuevos y debido a su pésimo pronóstico el número de muertes (598,000) es casi igual a la incidencia. El 82 % de los casos se presenta en países en vías de desarrollo, donde la tasa de incidencia es de hasta 37.9 por 100,000 habitantes (China).

El HCC en el Perú no es infrecuente, Lima es la ciudad que tiene la incidencia más alta del continente americano.

En el Perú, el hepatocarcinoma alcanza los mayores niveles de mortalidad específica de todo el continente americano, con valores de <17,7 defunciones por 100.000 habitantes. Se informa, además, que en el Perú ocupa el tercer lugar, en orden de incidencia, entre los tumores del aparato digestivo, después de los de estómago y colon y en el 2000, ocupó el segundo lugar entre las enfermedades hepáticas después de la cirrosis hepática en el país. ⁽³⁾

El patrón clínico del hepatocarcinoma difiere entre los países de alta y baja incidencia, en los países de alta incidencia la enfermedad debuta de manera aguda y agresiva en adultos jóvenes. Al momento del diagnóstico el tumor generalmente es gigante (mayor de 10 cm), los niveles séricos de alta feto proteína (AFP) son muy elevados, y además el 60-90% de los hepatocarcinoma están asociados a VHB. Por el contrario en los países de baja incidencia el hepatocarcinoma se presenta de forma insidiosa e indolente en pacientes de avanzada edad, y no produce niveles elevados de AFP, se asocia frecuentemente a cirrosis hepática.

El incremento de la incidencia del hepatocarcinoma que, en la última década, se ha registrado en el mundo, han despertado un gran

interés en el estudio de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Lo mismo ocurre en nuestro país, por lo que se requieren mayores estudios sobre las características epidemiológicas y clínicas del hepatocarcinoma, así como sobre el manejo más adecuado de los pacientes con hepatocarcinoma. ⁽⁴⁾

Los resultados de tales estudios, permitirán el conocimiento suficiente para definir y aplicar las acciones preventivas y asistenciales más adecuadas a las necesidades y posibilidades de los grupos de riesgo en el Perú.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Por lo tanto, el presente estudio plantea la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante y cuál es el Manejo Quirúrgico que se les dio en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2009 – 2012?

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

El presente estudio aborda un problema de interés actual en medicina. El Hepatocarcinoma supone la quinta neoplasia más frecuente en hombres y la séptima en mujeres, con una incidencia anual estimada en 5,7% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y una mortalidad prácticamente equivalente, representando así la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo.

En nuestro medio el hepatocarcinoma constituye un problema de salud de creciente magnitud, y su prevalencia experimentará previsiblemente un incremento notable en individuos ancianos a lo largo de las próximas décadas, circunstancia condicionada por la expectativa vital de la población.

El hepatocarcinoma en el Perú no es infrecuente, Lima es la ciudad que tiene la incidencia más alta del continente americano (4.78 x 100,000), además desde que el factor de riesgo más importante para HCC en nuestro país, es el estado de portador crónico del virus de la

hepatitis B y esta infección es endémica en muchos departamentos, es probable que la incidencia de esta neoplasia sea aún mayor. ⁽³⁾

En el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen se ha visto la aparición de Hepatocarcinoma Gigante en personas adultas, sin comorbilidades, practicándoles cirugía electiva.

Por lo antes expuesto, es de importancia y de relevancia el presente estudio ya que los resultados permitirán ampliar el conocimiento sobre esta patología y nos permitirá tomar decisiones dirigidas a la prevención de complicaciones en pacientes con riesgo.

1.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.4.1. Objetivo General

- Determinar las características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante y su Manejo Quirúrgico en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2009 – 2012.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Describir las características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante hospitalizados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 2009 al 2012.
- Detallar el tipo de Manejo Quirúrgico en pacientes con Hepatocarcinoma Gigante en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2009 – 2012.
- Determinar la frecuencia de Resección hepática por Hepatocarcinoma en pacientes hospitalizados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el período 2009 – 2012.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

2.1.1. NACIONALES

2.1.1.1. “CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU TRATAMIENTO EN EL DEPARTAMENTO DEL APARATO DIGESTIVO DEL HNERM ES-SALUD” LIMA - PERÚ 2009 ⁽⁵⁾

Los autores realizaron un estudio para determinar las características clínico-epidemiológicas del Carcinoma Hepatocelular y el tratamiento de los pacientes con este diagnóstico, en el HNERM de ES-SALUD.

Fue un estudio prospectivo longitudinal que incluye a pacientes con diagnóstico de HCC en el Departamento del Aparato Digestivo del HNERM- EsSalud entre agosto del 2007 y Agosto del 2008.

Se incluyeron 36 pacientes con edad promedio de 60,1 años. El 61,1% fueron varones, y el 69,1% tenía cirrosis. La edad promedio fue de 68,9 años, siendo en los pacientes no cirróticos 40 años ($p < 0,001$). La etiología asociada más frecuente fue el virus de hepatitis B con 38,9%. Únicamente el 60% tuvo niveles de alfa-fetoproteína mayores a 200ng/ml. En los pacientes con cirrosis hepática, el 80% estaba en estadio Child-Pugh B y C. El 44,4 % de los pacientes con HCC solo fue tributario a terapia sintomática.

Concluyeron los autores en que el patrón epidemiológico del carcinoma hepatocelular es diferente entre pacientes con cirrosis hepática y sin cirrosis. En el primer caso sus características son similares a los grupos de bajo riesgo para HCC; mientras que en el segundo, las características se asemejan a las que se presentan en poblaciones de alto riesgo. El HCC está generalmente asociado al virus de hepatitis B y la mayoría de casos son diagnosticados en estadios avanzados.

2.1.1.2. “RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA POR HEPATOCARCINOMA. ANÁLISIS DE 232 RESECCIONES CONSECUTIVAS” LIMA - PERÚ 2007 ⁽³⁾

Se realizó un análisis en 232 pacientes consecutivos con HCC resecados entre enero de 1990 y Diciembre del 2006 en el departamento de abdomen del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

La sobrevida global y libre de enfermedad fue calculada por el método de Kaplan-Meier, los factores pronósticos fueron evaluados utilizando análisis univariado y multivariado (Cox). Como resultado se tuvo que, la media de edad fue 36 años, 44.2 tuvieron infección por virus de la hepatitis, solo el 16.3% tuvo cirrosis. La media de AFP fue de 5,467 ng/ml. la mediana del tamaño del HCC fue 15 cm.

La mayoría de pacientes tuvo una resección hepática mayor (74.2% tuvo 4 o más segmentos resecados).

La morbilidad y mortalidad post operatoria fue de 13.7% y 5.3% respectivamente. Después de una media de

seguimiento de 40 meses el 53.3% de los pacientes presentó recurrencia.

La sobrevida global a 1, 3 y 5 años fue de 66.5%, 38.7% y 26.7% respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue de 53.7%, 27.6% y 19.9%. En análisis multivariado, la presencia de múltiples nódulos ($p < 0.000$), la cirrosis ($p < 0.001$) y la invasión vascular macroscópica ($p < 0.001$) fueron factores independientes asociados a una pobre sobrevida.

En este estudio se concluyó que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el hepatocarcinoma y puede realizarse en el Departamento de Abdomen del INEN con baja morbi-mortalidad y adecuada sobrevida.

2.1.1.3. “HEPATITIS B Y HEPATITIS C COMO FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOCARCINOMA EN EL PERÚ: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”. LIMA – PERÚ 2002

(2)

Los autores realizaron un estudio de casos y controles de 136 pacientes con Cáncer Primario de hígado (CPH) y 136

controles apareados por edad y sexo. La exposición a VHB y VHC fue evaluada mediante Anti core HB (AcHBc) y Antígeno Australia (AgHBs) y Anti-HCV respectivamente.

De los pacientes con CPH, 63.2% fueron positivos para AgHBs y 0.73% para Anti-HCV; de los controles, 4.4% fueron positivos para AgHBs y 0.73% para Anti-HCV. La edad media de los pacientes con CPH negativos para AgHBs fue significativamente mayor que la edad de los pacientes con CPH positivos para AgHBs (35.4 vs 29.4 años, $P < 0.0001$).

Los pacientes con AgHBs tiene 36.26 veces más riesgo de desarrollar CPH que los pacientes AgHBs negativos (intervalo de confianza 95%: 15.31-90.7).

La infección con HCV no es riesgo para el desarrollo del CPH (RR 1, intervalo de confianza 95%: 0.062-16.152)

Se observó una relación causal entre Hepatitis B infantil y CPH. Estos resultados indican que el estado de portador de AgHBs es un factor de riesgo para CPH en el Perú. Se enfatiza en la transmisión vertical o perinatal de la Hepatitis B y el rol profiláctico de inmunización pasiva más vacunación en

la infancia y la vacunación de grupos de alto riesgo para Hepatitis B.

2.1.1.4 “CARCINOMA PRIMARIO DE HÍGADO EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA: HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO” LIMA - PERÚ 1999 ⁽⁶⁾

En este trabajo se estudió a 60 pacientes con el diagnóstico de hepatocarcinoma corroborados con biopsias hepáticas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre 1969 y 1997, para establecer la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio de esta entidad.

Los casos estudiados de hepatocarcinoma primario fueron 60, el grupo de edad más afectado fue el de 60 a 69 años, 23.33%, siguiéndole el grupo de edad entre los 20 y 29 años, 20.00%. El promedio de edad fue de 45 años. El 56.66% eran varones, el 43.33% mujeres. El 56.66% procedía de la Costa, el 30.00% de la Sierra y el 13.33% de la Selva. La ingesta crónica y excesiva de alcohol figuró como antecedente en el 25% de los casos. El tiempo de enfermedad aparente fue de 7

semanas en promedio. Los síntomas predominantes al ingreso fueron: sensación de masa abdominal (81.66%), baja de peso (81.66%), dolor en el hemiabdomen superior (80.00%) y anorexia (60.00%). El signo predominante fue la hepatomegalia en el 95.00% de los casos. La sobrevida, en los que se pudo hacer seguimiento, fue menor de seis meses en el 86.84%, menor o igual a un año en el 94.73%, estando todos fallecidos a los dos años. El tiempo de sobrevida promedio, post diagnóstico, fue de seis meses.

La transaminasa glutámico oxalacética, la fosfatasa alcalina y las globulinas séricas estuvieron elevadas en más del 70.00% de los pacientes. Se detectó hipoglicemia en 32.00% de los casos. El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fue positivo en el 45.00% y la alfa feto proteína en el 19.00% de los pacientes a los que se les hizo estos exámenes. Este estudio nos muestra que en dicho hospital y probablemente en el Perú, esta enfermedad es diagnosticada en un estadio muy avanzado, siendo el pronóstico de vida muy pobre.

2.1.2. INTERNACIONALES

2.1.2.1. “COMPARISON OF CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS AND OUTCOMES AFTER RESECTION IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED IN THE UNITED STATES, FRANCE AND JAPAN”. 2003 ⁽⁷⁾

En este estudio se compararon las características de los pacientes y del tumor, daño hepático subyacente y los resultados quirúrgicos de 586 pacientes que se sometieron a la resección del HCC de una base de datos multi-institucional.

Los resultados fueron: 169 pacientes fueron tratados en los Estados Unidos, 187 en Francia, y 230 en Japón. El tamaño medio del tumor en los pacientes tratados en los Estados Unidos fue de 8 cm, en comparación con 6 cm y 3,5 cm en Francia y Japón, respectivamente ($P < 0,001$), 20%, 38%, y 74% de pacientes en los Estados Unidos, Francia y Japón, respectivamente, tenían serología positiva para hepatitis C ($P < 0,001$). Además, el 65% de los pacientes en Japón tenía

fibrosis severa / cirrosis en el hígado adyacente en comparación con el 52% y el 23% de los pacientes en Francia y Estados Unidos, respectivamente ($P < 0,001$). No se encontró asociación entre el sitio de tratamiento y 30 días ($p = 0,4$) o mortalidad a 1 año ($P = 0,3$). La supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados en los Estados Unidos, Francia y Japón no fue estadísticamente diferente (31% vs 31% vs 41%, respectivamente, $p = 0,3$).

Aunque la etiología del CHC y las características clínico-patológicas de los pacientes tratados en centros occidentales y orientales varían ampliamente, la sobrevida a 5 años post resección es similar.

2.1.2.2. “HEPATOCARCINOMA EN HÍGADO NO CIRRÓTICO” CHILE – 2012 ⁽⁸⁾

El Carcinoma Hepatocelular (HCC), tumor hepático primario más frecuente, se presenta en general en hígados cirróticos. Un porcentaje menor se desarrolla en pacientes sin cirrosis, en los cuales deben buscarse otras etiologías.

Los autores presentan un caso clínico y las características anatomopatológicas de una paciente con hepatocarcinoma en hígado no cirrótico tratada en dicho centro. Mujer de 62 años, con historia de dolor abdominal y baja de peso. Estudio por imágenes revela masa hepática de aproximadamente 8 cm de diámetro mayor, en segmentos II, III y IV, sugerente de HCC.

Los resultados: Se realiza hepatectomía izquierda. Evoluciona de forma satisfactoria en el postoperatorio. La biopsia muestra un HCC moderada a pobremente diferenciado. El tejido no tumoral es normal, con gránulos intracitoplasmáticos Pas y Pas diastasa (+). Inmunohistoquímica identifica gránulos intracitoplasmáticos de antitripsina, con lo que se confirma la sospecha diagnóstica de déficit de α -1 antitripsina.

2.1.2.3. “CARCINOMA HEPATOCELULAR GIGANTE PEDICULADO CON HEMANGIOMA CON CARACTERÍSTICAS DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL” GRECIA 2011 ⁽⁹⁾

Los autores presentaron el caso de un paciente que fue admitido en el hospital con signos de obstrucción intestinal,

presentaba además una masa palpable en la fosa ilíaca derecha. El ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética mostraron una masa encapsulada y características de hemangioma en el hígado.

Laboratorio: Los exámenes revelaron elevada a-fetoproteína (> 800 ng/ml) y antígenos tumorales de 125 (> 51.2 U/ml). Con un posible diagnóstico de hemangioma gigante, se procedió a intervenir quirúrgicamente. Durante la intervención, el tumor gigante pediculado, fue descubierto en la superficie inferior del lóbulo derecho del hígado, ubicándose en forma libre en la cavidad abdominal en la fosa ilíaca derecha.

El aspecto macroscópico del tumor era compatible con hemangioma hepático. La resección del tumor se realizó a una distancia de seguridad, incluyendo el pedículo. El resto del hígado parece normal.

Histopatológicamente el examen reveló grado II y III HCC (según la clasificación Edmondson-Steiner) con configuración nodular, necrosis central, y la infiltración de la cápsula. Por

debajo de la cápsula del tumor, fue reconocido tejido residual de un hemangioma cavernoso. Los márgenes de resección estaban libres de tejido neoplásico.

Conclusión: Esta presentación poco común de un P-HCC gigante combinado con un hemangioma con características de obstrucción intestinal, confirmó las dificultades en el diagnóstico de casos similares, que requirió tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, los pacientes se benefician de la resección quirúrgica debido a que tanto la cápsula y el pedículo previenen la invasión vascular, lo que mejora el pronóstico.

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1. GENERALIDADES

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la neoplasia maligna que se origina en los hepatocitos maduros, ⁽³⁾ causante de la muerte anual de entre 250,000 y un millón de personas en el mundo.

Es la sexta neoplasia más frecuente, el tercer cáncer digestivo y ocupa el cuarto lugar entre las causas de mortalidad relacionadas con el cáncer. Es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. ⁽¹⁾

Los carcinomas hepatocelulares con diámetros de ≤ 5 cm, 5-10 cm, y ≥ 10 cm son considerados como HCC pequeños, grandes y **gigantes** respectivamente. Sin embargo, los de diámetro mayor a 20 cm son extremadamente raros.⁽¹⁰⁾

A. EPIDEMIOLOGÍA

El HCC es de presentación universal, pero la incidencia tiene variaciones geográficas. Son regiones de alta incidencia geográfica (entre 15 y 100 casos por 100.000 habitantes y año) el sureste de Asia y el África subsahariana, ⁽¹⁾ siendo el tumor maligno más común en Asia, especialmente en China. ⁽¹⁰⁾ Son regiones de mediana incidencia (entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes y año) los países del área mediterránea. Son regiones de baja incidencia (menos de 3-5 casos por 100.000 habitantes) el norte de Europa, Australia y América. Estas variaciones geográficas van en paralelo a factores

raciales o genéticos y a factores ambientales. ⁽¹⁾ Ver Anexo N° 02.

La mayor carga de la enfermedad (85%) se presenta en países en desarrollo, con las tasas más altas de incidencia reportadas en las regiones donde la infección con el virus de Hepatitis B (VHB), es endémica. ⁽¹¹⁾

En aquellos países cuya incidencia va ligada etiopatogénicamente al virus de la hepatitis C (VHC) y a la esteatohepatitis no alcohólica, la incidencia parece ir en aumento. La alta incidencia de infección por VHC entre los años 1960 y 1990 hace prever un aumento de la incidencia del HCC en los próximos años, sobre todo si tenemos en cuenta el periodo de 20 a 30 años que transcurre entre la infección por virus y el desarrollo de cirrosis y HCC. ⁽¹⁾

El carcinoma hepatocelular relacionado a infección con el virus de Hepatitis C (VHC) se ha convertido en la causa de muerte relacionada a cáncer de más rápido aumento en Estados Unidos, y durante las dos décadas pasadas, la incidencia de

carcinoma hepatocelular en Estados Unidos se ha triplicado, mientras que la tasa de supervivencia a 5 años se mantuvo por debajo de 12%. El mayor incremento en los casos de carcinoma hepatocelular se ha visto en los hispanos y blancos entre los 45 y 60 años de edad. ⁽¹¹⁾

Es más frecuente en varones con una proporción de entre 2:1 y 6:1, dependiendo del área geográfica. ⁽¹⁾ El cáncer de hígado es la quinta causa más común de cáncer en hombres y la séptima en mujeres.

La edad de presentación más frecuente es entre la sexta y la séptima décadas de la vida, salvo en las zonas de alta incidencia donde la edad de presentación es más temprana, en la tercera y la cuarta décadas de la vida. El carcinoma hepatocelular rara vez ocurre antes de los 40 años y alcanza un pico aproximadamente a los 70 años de edad. ⁽¹¹⁾

Los HCC pueden aparecer en pacientes jóvenes (variante fibrolamelar) o en pacientes añosos (de novo o no fibrolamelar). En relación a los primeros, la relación por sexo es

similar y ocurre antes de los 40 años, además la variante fibrolamelar es muy frecuente en los HCC de hígados no cirróticos; en pacientes en la séptima década de vida, se observa generalmente la presencia de alguna hepatopatía crónica como factor etiológico dentro de las cuales se puede mencionar las infecciones virales, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, el déficit de α -1 antitripsina (AT), entre otras. A pesar de esto se estima que en un 10% de estos pacientes no se logra identificar un factor etiológico. ⁽⁹⁾

B. ETIOLOGÍA

El desarrollo del HCC está vinculado a la existencia de cirrosis hepática de cualquier etiología, ya que la necroinflamación crónica asociado a procesos regenerativos, condicionaría la aparición de mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral. A pesar de lo anterior, existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad. Este porcentaje varía entre un 10 y un 55%. ⁽⁸⁾

a) Factores de Riesgo:

La distribución de los factores de riesgo entre los pacientes con hepatocarcinoma es muy variable, dependiendo de la región geográfica y el grupo étnico. La mayoría de estos factores de riesgo conducen a la formación y progresión de cirrosis, la cual está presente en 80 a 90% de los pacientes con carcinoma hepatocelular. El riesgo acumulado a los 5 años para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis fluctúa entre 5 y 30%, dependiendo de la causa (con el riesgo más alto entre aquellos infectados con VHC), grupo étnico o región (17% en Estados Unidos y 30% en Japón) y el estado de la cirrosis (con el riesgo más alto entre los pacientes con enfermedad descompensada). ⁽¹¹⁾

Los factores de riesgo más conocidos son:

– La infección crónica por el virus B, al que se le atribuye cierto poder oncogénico. Este hecho explica la alta incidencia de HCC en zonas endémicas en virus B, como Asia oriental y África subsahariana. En estas zonas el riesgo relativo de

desarrollar un HCC es mucho más alto en los portadores crónicos de HbsAg positivo y aún mayor en los portadores HbeAg positivo de forma concomitante. ⁽¹⁴⁾ Otros factores que cobran relevancia son la carga viral del virus B en sangre, la edad elevada del paciente, la existencia de cirrosis establecida y la coinfección del virus B con el virus C. Por el contrario el tratamiento del virus de la hepatitis B (VHB) con interferón o análogos de los nucleótidos reduce el riesgo de forma significativa. ⁽¹⁾

A nivel mundial, la infección crónica por VHB reúne aproximadamente 50% de todos los casos de carcinoma hepatocelular y prácticamente todos los casos infantiles. En áreas endémicas en Asia y África, donde la infección por VHB es transmitida de madre a hijo, más del 90% de las personas infectadas tienen un curso crónico, con frecuente integración del VHB con el ADN del huésped.

Aunque VHB puede causar carcinoma hepatocelular en la ausencia de cirrosis, la mayoría (70 a 80%) de los pacientes con carcinoma hepatocelular relacionado a VHB tienen cirrosis.

El riesgo de hepatocarcinoma entre las personas con infección crónica por VHB (aquellos que resultan positivos para el antígeno de superficie de Hepatitis B [HBsAg]) es superior si son varones o ancianos, presentan la infección por largo tiempo, tienen una historia familiar de hepatocarcinoma, han estado expuestos a aflatoxinasmicotoxinas, han consumido alcohol o tabaco, están coinfectados con el VHC o virus de hepatitis delta, tienen altos niveles de replicación hepatocelular del VHB (manifestado como altos niveles de ADN del VHB) o están infectados con el VHB genotipo C.

El ADN del VHB puede ser detectado también en personas con resultados de HBsAg negativos, pero la asociación con el riesgo de Hepatocarcinoma no está claro en estos casos. ⁽⁴⁾

El Perú tiene áreas geográficas con alta endemicidad para infección por virus de hepatitis B: cuenca amazónica, Madre de Dios, Abancay y Huanta. Diversos estudios han señalado que en dichas áreas la prevalencia de seropositividad para el antígeno de superficie es de 10-20%. Adicionalmente, debe señalarse que la alta tasa de migración interna (factores políticos, violencia y terrorismo, condiciones socioeconómicas)

ha hecho que población con alta prevalencia de infección por virus B se movilice a zonas de baja endemicidad (principalmente ciudades costeñas), con lo que el mapa epidemiológico peruano para hepatitis B debe haber variado en los últimos años. ⁽¹⁵⁾

– La infección crónica por el VHC. Es la causa más frecuente en las zonas de baja e intermedia prevalencia como Estados Unidos, Europa y el área mediterránea. El riesgo relativo de desarrollar un HCC es mucho más alto en los pacientes positivos para VHC afectos de cirrosis o fibrosis avanzada. Sin embargo, también puede ocurrir en portadores sanos del virus C. El mecanismo etiopatogénico no está aclarado, pero parece radicar más en la reacción inflamatoria contra el virus de los hepatocitos, que en el poder oncogénico del virus. Algunos marcadores de inflamación involucrados son: las células CD68+, la 8-hidroxideoxiguanina ADN y la proteína 4-hidroxinonenal. El incremento producido en los depósitos hepáticos de Fe, incrementaría a su vez las reacciones oxidativas intracelulares. ⁽¹⁾

El riesgo estimado de carcinoma hepatocelular es 15 a 20 veces mayor en personas infectadas con VHC a comparación de los que no presentan la infección, con la mayor parte del exceso de riesgo limitado a aquellos con fibrosis hepática avanzada o cirrosis. La infección por VHC que se produjo en un gran número de adultos jóvenes en Japón en los años 20, en el sur de Europa en los años 40 y en América del Norte en los años 60 y 70 (con los casos en Norteamérica resultantes del uso de agujas contaminadas por usuarios de drogas endovenosas y de transfusiones sanguíneas). Los marcadores de infección por VHC se encuentran en 80 a 90% de pacientes con carcinoma hepatocelular en Japón, 44 a 66% en Italia, y 30 a 50% en Estados Unidos. Se ha pronosticado que los casos de carcinoma hepatocelular continuarán incrementándose en Estados Unidos en las próximas dos a tres décadas. Los factores de riesgo para hepatocarcinoma en las personas infectadas con VHC incluyen edad avanzada en el momento de la infección, sexo masculino, coinfección con VIH o VHB, y probablemente diabetes u obesidad. ⁽¹¹⁾

Respecto a la infección por virus de la hepatitis C (HVC), la prevalencia nacional en donantes de sangre, es de 0.25 – 0.8%, aunque en poblaciones de alto riesgo como pacientes en diálisis llega hasta 80%. A diferencia de otros países donde la drogadicción endovenosa es frecuente, en nuestro país predomina la adicción por aspiración, por lo que esta vía de infección es rara.

En tal sentido, en el Perú las rutas de infección probables serían la vía transfusional sobre todo en aquellos casos que recibieron transfusión antes de que existiesen los exámenes serológicos adecuados en los bancos de sangre. ⁽⁴⁾

– Las toxinas ambientales como la aflatoxina y las aguas contaminadas. En zonas rurales de Asia oriental y África, existen dos contaminantes relacionados con el desarrollo del HCC. Uno es la aflatoxina, que es una micotoxina que contamina los granos de algunos cereales, legumbres y frutos secos como el maíz, la soja y los cacahuetes. El otro, es la toxina procedente de algas azulverdosas (microcystin), que contaminan el agua. Algunos estudios han involucrado la

existencia de una cierta predisposición genética al encontrar en los pacientes afectos mutaciones del gen supresor tumoral p53.

(14)

– Enfermedad hepática alcohólica. El consumo excesivo y prolongado de alcohol (definido como el consumo diario de 40 a 60g de alcohol, con una bebida estándar conteniendo 13.7 g. ó 0.6 oz.) es un factor de riesgo bien establecido para hepatocarcinoma, independiente (con el riesgo incrementado por un factor de 1.5 a 2) y en combinación con la infección por el VHC y en menor medida con la infección por VHB. ⁽¹¹⁾

A nivel mundial, la causa principal de cirrosis es el consumo crónico de alcohol, y el Perú no escapa a esta realidad. Datos epidemiológicos adicionales señalan que el consumo de alcohol se ha incrementado, sobre todo en adolescentes, y que la edad de inicio para el consumo ha disminuido. (CEDRO). ⁽⁴⁾

– La esteatohepatitis no alcohólica y la diabetes mellitus. En varios estudios realizados en países occidentales, 30 a 40% de pacientes con carcinoma hepatocelular no tenían infección

crónica con VHB o VHC, sugiriendo la presencia de otras causas de la enfermedad. Algunos de estos pacientes eran más propensos a tener características clínicas o bioquímicas de enfermedad de hígado graso (obesidad) o síndrome metabólico (ej. Diabetes tipo 2). En estudios de cohorte basados en poblaciones de Estados Unidos, Escandinavia, Taiwán y Japón, el hepatocarcinoma fue 1.5 a 2 veces más frecuente de desarrollarse en personas obesas que en no obesos. Varios estudios de casos y controles y algunos estudios de cohortes, han mostrado que, en promedio, el hepatocarcinoma es dos veces más probable de desarrollarse en pacientes con diabetes tipo 2 comparado con aquellos sin esta condición. La enfermedad hepática grasa no alcohólica, la cual está presente en hasta 90% de todas las personas obesas y en hasta 70% de todos los pacientes con diabetes tipo 2, se ha propuesto como un posible factor de riesgo para carcinoma hepatocelular.

Debido a la escasez de información, actualmente disponible, que muestre una asociación directa entre la progresión de la enfermedad hepática grasa y el carcinoma hepatocelular, la

estimación del riesgo no está clara. Sin embargo, dada la altísima prevalencia de síndrome metabólico en Estados Unidos, incluso pequeños incrementos en el riesgo relacionado a obesidad o diabetes pueden convertirse en un gran número de casos de carcinoma hepatocelular. ⁽⁵⁾

– Cirrosis hepática de otro origen. Los pacientes afectados de hepatopatía crónica o cirrosis hepática de cualquier etiología (hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, algunas porfirias y la enfermedad de Wilson), tienen un riesgo más elevado de padecer HCC. ⁽²⁾

Varios estudios de casos y controles y de cohortes realizados en Japón y el sur de Europa han mostrado que el consumo de café está asociado con un riesgo reducido de carcinoma hepatocelular. El mecanismo de este posible efecto protector no se ha establecido. El consumo de café también se ha asociado con niveles de reducidos de insulina y un riesgo reducido de diabetes tipo 2. ⁽¹¹⁾

C. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El tiempo que transcurre entre la infección viral y el desarrollo del HCC dura muchos años, inclusive décadas, durante los cuales el paciente solo presenta alteraciones enzimáticas o leves fluctuaciones en los niveles séricos de la AFP producidos por la hiperplasia celular. (Fases de Iniciación, promoción y progresión).⁽¹⁶⁾

Una vez que se forman los primeros focos microscópicos de HCC, el crecimiento es exponencial y si no es tratado produce la muerte del paciente en aproximadamente 18 meses, durante este periodo de rápido crecimiento el HCC tiene una fase asintomática y otra sintomática.

La fase asintomática del HCC dura aproximadamente 9 meses y va desde la aparición de las primeras células malignas hasta que el tumor mide aproximadamente 5 cm. De diámetro, durante este lapso solo hay una elevación de los valores séricos de AFP.

Cuando el diámetro del HCC es mayor a 5 cm. el paciente empieza a presentar molestias vagas e imprecisas las cuales se acentúan cuando el tumor mide alrededor de 9cm. o el paciente tiene 15 meses de evolución, a partir de ese momento la sobrevida media es de solo tres meses en promedio. ⁽³⁾

Puesto que la mayoría de HCC se desarrollan sobre un hígado cirrótico, el paciente puede padecer los síntomas propios de la cirrosis. La descompensación de un cirrótico debe hacer pensar en la aparición de un HCC entre otras causas de descompensación. Un porcentaje mínimo de pacientes, cuyo HCC se desarrolla sobre un hígado sano, puede presentar síntomas inespecíficos del tipo dolor, pérdida de peso, masa palpable, etc. ⁽⁶⁾

La presentación del cuadro clínico del HCC es variada; pudiendo ser asintomático hasta en un 23% del total de casos. Sus principales manifestaciones clínicas suelen ser: dolor abdominal, pérdida de peso y disfunción hepática. También se presentan, aunque con menor frecuencia, manifestaciones

extrahepáticas: hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. ⁽⁵⁾

Han sido descritas en la literatura otras presentaciones más raras, como son: ictericia obstructiva cuando la tumoración comprime la vía biliar; hemobilia si la tumoración se rompe hacia el conducto biliar; hemoperitoneo si se rompe hacia el peritoneo; dolor óseo o disnea si la presentación es metastásica; fiebre si el HCC es grande y presenta necrosis central tumoral, etc.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas diversos secundarios a síndrome paraneoplásico. Los más frecuentemente descritos son: hipoglucemia producida por gran metabolismo energético del tumor y secreción de sustancias semejantes a la insulina; eritrocitosis por secreción de eritropoyetina; hipercalcemia por secreción de proteínas relacionadas con la paratormona; diarrea acuosa por secreción de péptidos intestinales vasoactivos del tipo de prostaglandinas, y síntomas cutáneos diversos (dermatomiositis, pénfigo, queratosis seborreica, pitiriasis,

porfiria cutánea tarda, etc.). En ocasiones puede presentar síntomas propios de los lugares a los que metastatiza más frecuentemente (pulmón, ganglios linfáticos, huesos, suprarrenal y cerebro).⁽¹⁹⁾

D. DIAGNÓSTICO

a. Pruebas de imagen

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se puede realizar con la ayuda de estudios de imágenes no invasivos, especialmente en centros especializados. El diagnóstico de sospecha se realiza habitualmente mediante las pruebas de imagen:

- Ecografía. La imagen ecográfica puede ser hipoecoica, isoecoica o hiperecoica. La sonografía puede identificar con una precisión razonable la presencia de defectos en el hígado, sean estos únicos o múltiples, sólidos o quísticos.⁽¹²⁾ Se le atribuye una sensibilidad del 60% y una especificidad del 97%. Las nuevas tecnologías

ecográficas con contraste son muy prometedoras en la mejoría del diagnóstico.

- Tomografía computarizada (TC) abdominal. Se le atribuye una sensibilidad del 68% y una especificidad del 93%. La hiperintensidad en fase arterial con hipointensidad en fase portal y venosa permite el diagnóstico en tumores > 2 cm. En HCC menos vascularizados < 2 cm la dificultad diagnóstica puede ser mayor.
- Resonancia magnética (RM) abdominal. Tiene la ventaja de no requerir contraste nefrotóxico, por lo que estaría indicada en pacientes con insuficiencia renal o pacientes con alergia a los contrastes. El patrón de captación es de hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1. Se le atribuye una sensibilidad de 81% y una especificidad del 85%. Las nuevas técnicas de angiorresonancia trifásica consiguen una alta sensibilidad al detectar nódulos de hasta 10 mm. Se le atribuye una mayor precisión en

diferenciar el HCC de los nódulos displásicos, el hemangioma y la esteatosis focal.

- Angiografía. Es una técnica que ha dejado de utilizarse para el diagnóstico puro. Sigue siendo utilizada para tratamiento en casos de quimioembolización o para control de un hemoperitoneo secundario a rotura de HCC.
- Angiografía combinada con TC o RM abdominal. Es muy invasiva y no parece obtener mejores resultados que el TC o la RMN.
- Gammagrafía con tecnecio-99m marcado con una anti alfa-fetoproteína. Es una técnica con limitada experiencia.
- La tomografía por emisión de positrones (PET)-TC. El papel de la PET-TC en el diagnóstico del HCC es incierto. El HCC acumula cantidades variables de 18F-fluorodesoxiglucosa lo que limita su sensibilidad al 55-

65% con muchos falsos positivos y negativos. En cambio, tiene mejor sensibilidad para detectar metástasis a distancia siempre que sean > 1 cm. Así, en las metástasis pulmonares tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 84%; en las metástasis ganglionares, una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%. ⁽¹⁾

En pacientes con cirrosis y una masa hepática focal mayor de 2 cm de diámetro, el diagnóstico puede ser establecido en base a la presencia de características imagenológicas típicas mostrando áreas de realce arterial precoz y lavado tardío (menor realce que el resto del hígado) en la fase venosa o tardía del estudio tomográfico de cuatro fases (las cuatro fases son: sin contraste, arterial, venosa y tardía) o en el estudio dinámico de resonancia magnética con contraste. Estos cambios radiológicos se relacionan con la gran vascularidad en el carcinoma hepatocelular, suministrada por la arteria hepática.

Para las lesiones de 1 a 2 cm de diámetro, los hallazgos descritos en tomografía y resonancia magnética se recomiendan para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. En estos pacientes un nivel de alfa fetoproteína de 400 ng/ml o mayor es también altamente predictivo de hepatocarcinoma.

La biopsia guiada con imágenes debería ser considerada para las masas hepáticas focales con características imagenológicas atípicas o hallazgos en tomografía y resonancia magnética no concordantes, o para lesiones detectadas en ausencia de cirrosis. Un resultado de biopsia negativo, aunque tranquilizador, no descarta la enfermedad maligna; el nódulo debe ser aún más estudiado en intervalos de 3 a 6 meses hasta que desaparezca, se haga más grande, o muestre características que ayudan al diagnóstico de hepatocarcinoma. El riesgo de siembra del tumor en el trayecto de la aguja después de la biopsia en pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular es baja (2.7%).

La evaluación precisa de los nódulos hepáticos menores de 1 cm es difícil, si se realizan imágenes solas o imágenes más

biopsia; estas lesiones son probablemente mejor monitorizadas con el uso de ecografía en intervalos de 3 a 6 meses por 1 a 2 años. ⁽¹¹⁾ Ver Anexo N° 03.

b. Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos ayudan a complementar el diagnóstico por la imagen. El más conocido es la alfa-fetoproteína. Es una glucoproteína que se produce durante la gestación por el hígado fetal y el saco vitelino. Su elevación en la edad adulta sugiere la presencia de tumores de origen gonadal o la presencia de hepatopatía crónica y/o hepatocarcinoma. Niveles por encima de 500 mcg/l son diagnósticos de HCC. ⁽¹³⁾

Diversos estudios han determinado que el diagnóstico de HCC puede ser establecido por la presencia de una lesión hepática mayor de 2 cm en dos técnicas de imágenes con hipervascularización arterial o, con valores de alfa fetoproteína (AFP) ≥ 200 ng/ml y una imagen radiográfica típica, sin necesidad de confirmación histopatológica. ⁽⁵⁾

La medida de AFP puede ser útil en el diagnóstico y manejo del HCC, pudiendo encontrarse con niveles mayores a 20 ng/ml en más del 70% de casos de HCC. Sin embargo, elevaciones de 10 a 500 ng/ml y ocasionalmente a 1000 ng/ml pueden ser registrados en pacientes con enfermedades de alto grado de actividad inflamatoria, tal como la hepatitis viral crónica. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del AFP alcanza del 39% al 64%, del 76% al 91% y del 9 al 32%, respectivamente. El valor predictivo positivo se incrementa cuando el AFP es mayor de 400 ng/mL, pero a expensas de una menor sensibilidad. El AFP es útil en monitorizar la respuesta al tratamiento y en detectar la recurrencia después de tratamiento. ⁽¹⁷⁾

Los niveles de alfa-fetoproteína no se correlacionan con el tamaño, el estadio o la prognosis tumoral. Una variante histológica del HCC, el HCC fibrolamelar, no se acompaña de elevación de la alfa-fetoproteína. Otros marcadores serológicos, que no han superado a la alfa-fetoproteína, son los perfiles reactivos de la lecitina, la desgammacarboxiprotrombina, las isoenzimas de la

gammaglutamiltranspeptidasa, el factor de crecimiento beta-1 urinario, las moléculas-1 de adhesión intercelular circulantes y la alfa-L-fucosidasa sérica. ⁽¹⁾

La bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico pirúvica (GPT), transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y la excreción de bromosuftaleína son los test de función hepática más frecuentemente usados. Estos tests suelen ser normales en enfermedad no avanzada. ⁽²¹⁾

c. Histología

El Hepatocarcinoma gigante está constituido por células gigantes (multinucleadas o pleomórficas) en más del 50%. Las células gigantes multinucleadas son frecuentes en los hepatocarcinomas típicos de grado III y IV y ocasionalmente pueden comprender una parte extensa del tumor. En estos tumores, las células multinucleadas pueden tener aspecto benigno, con abundante citoplasma y muchos núcleos pequeños (tipo osteoclastoma), o ser bizarras, con grandes núcleos pleomórficos que contienen múltiples nucléolos, con escaso citoplasma (tipo pleomórfico). En este último tipo, las

células no son tan grandes como las del tipo osteoclastico, presentan mayor variación en su forma y tamaño y a menudo son fagocíticas.

El origen de estos tumores es discutido. Algunos autores apuntan hacia las células de Kupffer, mientras que otros están a favor del origen hepatocelular. ⁽⁸⁾

Existe una amplia gama de HCC, desde “bien diferenciados” (hepatocitos similares a los hepatocitos sanos) a “pobrementemente diferenciados” (con células gigantes anaplásicas y multinucleadas). Los de gran tamaño pueden tener necrosis central. La confirmación diagnóstica, en casos de duda, se realiza mediante biopsia percutánea. ⁽²⁰⁾

d. Biología molecular

Cada vez están cobrando más importancia los estudios de biología molecular. Se han estudiado numerosos marcadores para el diagnóstico precoz del HCC mediante las señales genéticas. Incluso existen diferentes marcadores moleculares que nos permitirían clasificar los HCC de acuerdo con el

mecanismo de activación que utilicen: la vía de la Wnt-catenina, la vía de la proliferación (asociada a alteraciones de los cromosomas), u otras vías. ⁽¹⁾

Aunque se han usado análisis genómicos para identificar posibles biomarcadores pronósticos, los resultados requieren validarse. Se han asociado significativamente los altos niveles séricos y tisulares de factor de crecimiento endotelial vascular, con pobre supervivencia, pero la utilidad de este biomarcador en la práctica clínica no está clara. ⁽¹¹⁾

E.VIGILANCIA

Las recomendaciones para el diagnóstico de HCC están publicadas en la guía de la Sociedad Americana para Estudio de Enfermedades hepáticas (AASLD). Ver Anexo N° 03.

Se aconseja el screening del HCC en los siguientes casos:

- Varones asiáticos \geq 40 años y mujeres asiáticas \geq 50 años portadores del VHB.
- Pacientes cirróticos con VHB.
- Historia familiar de HCC.

- Africanos > 20 años.
- Pacientes cirróticos por alcohol, VHC, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria o cualquier hepatopatía inflamatoria como deficiencia de alfa-1-antitripsina, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune.
- Pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

Se aconseja el seguimiento mediante prueba de imagen y alfa-fetoproteína de la siguiente manera:

- Los nódulos < 1 cm deben ser seguidos con ecografía cada 3-6 meses. Si no hay crecimiento en dos años, se debe volver al seguimiento habitual.
- Los nódulos entre 1 y 2 cm por ecografía, deben ser estudiados con otras dos pruebas: TC, RM o ecografía con contraste. Si las pruebas son típicas de HCC (hipervascular en fase arterial y lavado en las fases portal y venosa) en dos pruebas, el nódulo debe ser considerado HCC. Si las pruebas no son concluyentes deben ser biopsiados.

- Los nódulos > 2 cm con estudio de imagen sugestivo de HCC o una alfa-fetoproteína > 200 ng/ml no necesitan ser biopsiados. En caso contrario o en nódulos que aparecen sobre hígado sano, sí se requiere biopsia.
- Cuando las biopsias no son diagnósticas, los nódulos deben ser seguidos con ecografía o TC cada 3-6 meses. Si el nódulo crece y no es característico de HCC, es necesario repetir la biopsia. ⁽²¹⁾

Un ensayo randomizado, controlado, de cerca de 19 000 pacientes infectados con VHB en China, demostró que la vigilancia que consiste en la medición de los niveles de alfa-fetoproteína sérica y ecografía cada 6 meses, estuvo asociada con una reducción de 37% en la mortalidad relacionada a carcinoma hepatocelular. Sin embargo, otro ensayo randomizado, controlado, que involucró pacientes VHB-positivos en China, mostró que la vigilancia no era beneficiosa. No hay información de ensayos randomizados, acerca de la vigilancia en pacientes con VHC o en pacientes con cirrosis.

Se recomienda ecografía hepática combinada con dosaje de los niveles de alfa fetoproteína sérica cada 6 a 12 meses como vigilancia para carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis o fibrosis hepática avanzada, independientemente de la causa.

Debido a que el hepatocarcinoma es raro en pacientes con fibrosis hepática leve o ausente, la vigilancia no está recomendada para este grupo.

Con un punto de corte de 20 ng/ml, los niveles séricos de alfa fetoproteína (AFP) tienen baja sensibilidad (25 a 65%) para la detección de hepatocarcinoma y son por lo tanto considerados inadecuados como el único medio de vigilancia. Además en más de un 20 % de los casos la AFP no se eleva, y más del 60% de los tumores de menos de 4 cm presentan niveles de AFP normales. La ecografía tiene una sensibilidad de aproximadamente 65% y una especificidad de más de 90% para una detección temprana.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética no se recomiendan generalmente para la vigilancia de hepatocarcinoma (a diferencia del diagnóstico y estadiaje); su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para este propósito no se conocen y su uso está asociado con un alto costo, así como a posibles riesgos (radiación, reacción alérgica al medio de contraste, nefrotoxicidad por TAC y dermatopatía fibrosante nefrogénica por el uso de gadolinio en RMN en pacientes con insuficiencia renal).⁽²¹⁾

F. TRATAMIENTO

Existen varios enfoques potencialmente curativos o paliativos de tratamiento del carcinoma hepatocelular. La elección del tratamiento es dirigida por el estadio del cáncer, los recursos disponibles y el nivel de experiencia profesional.

Se han desarrollado numerosos sistemas de estadiaje para el carcinoma hepatocelular y han sido validados en diversos grados. El estadiaje según “Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)” ha sido propuesto como el medio de acceso estándar

para el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular. Este sistema de estadiaje, es una herramienta útil de acceso que incorpora información del estado de performance del paciente, número y tamaño de los nódulos, síntomas de cáncer y función hepática determinada por el sistema de clasificación de Child-Pugh. El sistema de puntuación de Child-Pugh usa cinco medidas clínicas de enfermedad hepática. A cada medida se le asigna una puntuación de 1 a 3 puntos, el último indica el compromiso más severo. La puntuación de las cinco medidas se suma para determinar la gravedad general de la enfermedad, una suma de 5 a 6 puntos indica enfermedad clase A, 7 a 9 puntos clase B, y 10 a 15 puntos clase C o enfermedad más grave.⁽¹⁹⁾

El carcinoma hepatocelular en **estadios muy tempranos** es actualmente difícil de diagnosticar, partiendo de que se presenta como una lesión única, asintomática, que mide menos de 2 cm de diámetro, sin metástasis vascular ni a distancia. La resección quirúrgica en estos casos se asocia con una tasa de supervivencia total de 90%.

Para los pacientes que presentan hepatocarcinoma en **estadio temprano**, que tienen la función hepática parcialmente preservada (clase A o B del sistema de Child-Pugh), con un nódulo solitario de hepatocarcinoma que mide menos de 5 cm de diámetro, o no más de tres nódulos, midiendo cada uno menos de 3 cm de diámetro, la terapia de elección es regida por la gravedad de la disfunción hepática, el grado de hipertensión portal y el estado del paciente con respecto a comorbilidades. La resección quirúrgica debe ser considerada para pacientes con tumores solitarios y sin hipertensión portal. Por otro lado, el tratamiento más apropiado para los pacientes con carcinoma hepatocelular en estadios tempranos es el trasplante de hígado, el cual se ha asociado con una tasa de supervivencia a 5 años de hasta 75%. Si no es posible el trasplante, la siguiente mejor opción es la ablación local.

Los pacientes con cirrosis compensada, sin síntomas relacionados a hepatocarcinoma y sin invasión vascular, pero con lesiones grandes o multifocales, son considerados dentro del **estadio intermedio** del carcinoma hepatocelular. En estos pacientes, la quimioembolización transarterial (TACE) mejora la

tasa de supervivencia a 2 años entre 20 a 25% comparado con una terapia más conservadora.

Los pacientes con síntomas leves relacionados al cáncer, invasión vascular, o diseminación extrahepática son considerados dentro del **estadío avanzado** de la enfermedad y no son candidatos adecuados para terapias radicales. La TACE ha incrementado la tasa de supervivencia entre candidatos bien seleccionados, pero el tratamiento de primera elección para pacientes en este estadío de enfermedad es el agente quimioterápico oral: Sorafenib.

Los pacientes con enfermedad en **estadío terminal** se presentan con síntomas relacionados a disfunción hepática, extensión vascular o diseminación extrahepática. La tasa de supervivencia a 1 año para estos pacientes es menor de 10% y ellos no se benefician de las terapias mencionadas anteriormente.⁽¹¹⁾

Una conferencia de consenso entre la AJCC y la Asociación Americana de hepato-bilio-pancreática estableció en el 2002

que los pacientes considerados para cirugía (resección o trasplante) debían estadiarse de acuerdo al sistema TNM (Ver Anexo N° 04) y BCLC (Ver Anexo N° 05), mientras que los demás podían estadiarse usando el sistema CLIP (Ver Anexo N° 06). El algoritmo de tratamiento queda resumido en la figura 3. ⁽²¹⁾ Ver Anexo N° 07.

a. RESECCIÓN QUIRÚRGICA

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes sin cirrosis, que están en estadios muy tempranos de carcinoma hepatocelular.

Para los pacientes con cirrosis, la resección produce los mejores resultados cuando el tumor es pequeño (< 3 cm de diámetro), no existe hipertensión portal (gradiente de presión venosa hepática > 10 mmHg.), y el nivel de bilirrubina total es normal (\leq 1 mg/ml). El riesgo de recurrencia a 5 años del hepatocarcinoma posterior a la resección es tan alto como 70%, debido a que la enfermedad hepática crónica de fondo continúa poniendo al paciente en riesgo de desarrollar un nuevo carcinoma hepatocelular. En Estados Unidos, menos del

5% de pacientes son candidatos para resección hepática. Este enfoque es mucho más común en países asiáticos, donde hay un gran número de personas jóvenes con hepatocarcinoma relacionado a VHB, con cirrosis mínima o nula. ⁽¹¹⁾

La resección hepática es la primera opción terapéutica curativa para el HCC. Estaría indicada en:

- Tumores únicos hepáticos (en general no hay límite de tamaño como criterio de selección).
- Sin invasión vascular.
- Sin hipertensión portal.
- Con buena función hepática y bilirrubina normal.

Según el estadiaje TNM, correspondería a los pacientes en los estadios I, II, IIIA, incluyendo los casos de rotura peritoneal.

Según la reserva funcional hepática, correspondería a pacientes Child-Pugh A y en casos controvertidos algunos Child-Pugh B.

La técnica habitual consiste en movilización del hígado, seguida de control vascular y seguida de la resección. Las

nuevas armas instrumentales han revolucionado la estrategia técnica, de manera que algunos autores preconizan en primer lugar la transección hepática hasta llegar a la vena cava inferior; en segundo lugar la ligadura de los vasos del hilio hepático y de la vena suprahepática y, en tercer lugar, la movilización del hígado. No hay estudios que demuestren la ventaja de una u otra estrategia para reducir la recurrencia de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

Un aspecto importante en la resección es la cantidad y calidad de hígado que queda, que debe ser suficiente para mantener las funciones vitales del individuo. Como estrategia para aumentar el hígado remanente, algunos autores utilizan la embolización portal previa a la resección. Así, pacientes que inicialmente no son candidatos a cirugía, pueden serlo tras la embolización. Y viceversa, pacientes inicialmente resecables no lo serán por progresión de la enfermedad en el intervalo de espera existente entre los dos tiempos de esta estrategia.

La vía de abordaje puede ser transileocólica o transhepática. Para evitar el crecimiento tumoral acelerado de nódulos

existentes en el hígado remanente en casos de HCC bilobar, algunos autores asocian la quimioembolización arterial de los nódulos del hígado remanente con la embolización portal del hígado que se va a resear. En general, la embolización portal debe ser considerada en casos de volumen remanente inferior al 20% en hígado sano y < 40% en hígado cirrótico.

La mortalidad perioperatoria a 30 días tras la resección varía del 1 al 24%. Las tasas son más altas para los cirróticos (entre el 14 y el 24%) que para los no cirróticos (entre el 1 y el 7%). Las principales causas de muerte suelen ser la insuficiencia hepática que está íntimamente relacionada con las pérdidas sanguíneas superiores a 1.500 ml y las infecciones postoperatorias. Se han descrito supervivencias libres de enfermedad de entre el 32% y el 62% de los casos y supervivencia actuarial del 10 al 90% a 5 años. Esta gran variabilidad depende de factores relacionados con el tumor (tamaño, margen de resección, invasión vascular, presencia de cápsula, grado histológico, actividad de la alfa-fetoproteína, etc.) y de factores relacionados con la enfermedad de base

(estadio Child-Pugh, comorbilidad asociada, etc.), que son los más preponderantes. ⁽¹⁾

b. TRASPLANTE HEPÁTICO

Estaría indicado en pacientes no candidatos a resección que presentaran los criterios de Mazzaferro: a) tumor único ≤ 5 cm; b) tres tumores, ninguno mayor de 3 cm; c) sin invasión vascular, y d) sin metástasis ganglionares ni a distancia.

Las desventajas del trasplante son la escasez de donantes y, por tanto, el tiempo en lista de espera, lo que puede hacer progresar la enfermedad. Los diferentes sistemas de priorización de órganos según la gravedad de la hepatopatía (sistema MELD) pueden favorecer o penalizar el HCC en razón de la puntuación ponderada que se le adjudique. Para evitar la progresión del HCC en lista de espera algunos autores defienden la quimioembolización transarterial (TACE) o la radiofrecuencia (RFA), aunque no hay estudios controlados sobre sus ventajas.

El uso de neoadyuvancia en lista de espera y la opción de donante vivo son otros aspectos controvertidos del Trasplante Hepático (TH). A favor del donante vivo está la ausencia de la lista de espera y la posibilidad de planificar la estrategia. Los detractores de esta alternativa aducen motivos éticos como el riesgo vital sufrido por el donante y la necesidad de un donante cadáver como estrategia en caso de fallo del donante vivo. Otros autores van más allá, aduciendo una mayor recurrencia de la enfermedad al eliminar la selección natural que lleva implícita la lista de espera. Son necesarios estudios comparativos prospectivos para dilucidar los mejores resultados.

El TH también ha sido utilizado como estrategia de rescate en pacientes con recidiva del HCC tras la resección quirúrgica o el deterioro de la función hepática de reserva. Algunos autores afirman que los resultados son similares si se comparan con los sometidos a resección quirúrgica solo. Otros, en cambio, afirman que esta estrategia conlleva mayor mortalidad operatoria, mayor incidencia de recidiva tumoral y peor supervivencia a los cinco años que si los pacientes fueran

considerados de entrada para trasplante (no todos los pacientes resecados cumplen los criterios de trasplante tras la recidiva). La utilización del TACE para reducir el estadiaje del HCC y así cumplir los criterios de TH es otra estrategia usada.

La supervivencia actuarial tras el TH con los criterios de Mazzaferro alcanza cifras de entre el 75 y el 85% a los cuatro años, similares a otras indicaciones no neoplásicas de TH. Además, estas cifras van en constante aumento en series recientes, lo que indica una mejor selección de los candidatos a trasplante con HCC. No obstante, estas cifras hay que interpretarlas con cautela, ya que no corresponden a la supervivencia por intención de tratamiento. La supervivencia postrasplante no tiene en cuenta los pacientes en lista de espera que han muerto o han salido de la lista por progresión de la enfermedad. Cuando se compara la supervivencia del trasplante con la resección (la mejor opción de tratamiento existente hasta la fecha), ajustada por gravedad de la enfermedad, las supervivencias son semejantes.

Los factores pronósticos de peor supervivencia tras el TH son el tipo de enfermedad de base (VHC peor pronóstico que el VHB) y el grado de inmunosupresión postrasplante. La tendencia actual es usar en estos pacientes inmunosupresores con propiedades antitumorales como los inhibidores del m-TOR (rapamicina y everolimus) frente a inmunosupresores prooncogénicos como los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus). Se está investigando sobre factores pronósticos basados en datos de biología molecular. ⁽¹⁹⁾

c. RADIOFRECUENCIA

La RFA consiste en la aplicación de ondas alternantes de alta frecuencia que produce ionización de los componentes celulares con fricción y calentamiento de los tejidos por encima de 60°. Está indicado en pacientes no candidatos a cirugía con tumores < 3-4 cm y Child-Pugh A o B. También estaría indicado en pacientes con recidiva de la enfermedad tras haber sido sometidos a resección o TH.

Está contraindicado en tumores subcapsulares o en la periferia hepática por miedo a lesiones diafragmáticas o asas

intestinales cercanas. Las nuevas técnicas que permiten marcar una zona de aislamiento térmico, podrían utilizarse en estos casos. Las contraindicaciones relativas serían la trombosis portal, la enfermedad extrahepática y la coagulopatía severa o plaquetopenia < 40.000/ml.

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor y la irritación peritoneal. Menos frecuentemente se han descrito: insuficiencia hepática, perforación de colon, trombosis portal, fístula biliar, abscesos hepáticos, derrame pleural, quemaduras cutáneas, hipoxia, neumotórax, hematoma, insuficiencia renal, hemoperitoneo, siembra tumoral en el trayecto de la aguja, dolor, fiebre, etc.

La recurrencia local varía de 0 a 28%. La supervivencia actuarial a uno, tres y cinco años es del 92, el 62 y el 38%. Para mejorar estos resultados, algunos autores aplican una dosis única de doxorubicinaliposomal. Otros autores combinan la TACE con la RFA o la alcoholización, con la intención de aumentar la supervivencia.⁽²⁰⁾

d. ALCOHOLIZACIÓN PERCUTÁNEA

La PEI (percutaneous ethanol injection) produce una deshidratación citoplasmática con necrosis celular y fibrosis. Además, el alcohol afecta a las células endoteliales atrayendo plaquetas y causando trombosis e isquemia. Aunque la principal ventaja sobre el anterior tratamiento es su bajo coste y la escasa sofisticación de la técnica (solo requiere la ayuda de un ecógrafo), está siendo suplantado por la RFA. También ha sido utilizado el ácido acético en vez del alcohol, por sus menores efectos adversos.

Las indicaciones, contraindicaciones y complicaciones son superponibles a la RFA. La supervivencia a uno, tres y cinco años para pacientes Child-Pugh A con tumores < 3 cm es de 98%, 79% y 47%. Disminuye mucho a medida que aumenta el tamaño tumoral. ⁽¹³⁾

e. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL

La TACE (transarterial chemoembolization) consiste en la aplicación intra-arterial de un agente quimioterápico (doxorubicina sola o combinada con cisplatina y mitomicina C),

con o sin lipiodol y material procoagulante. El lipiodol es un aceite de contraste que tiene afinidad por las células tumorales y por tanto marca el tumor y retiene las drogas quimioterápicas fijadas. El material procoagulante se utiliza para producir oclusión y trombosis de la rama arterial correspondiente al tumor. Previamente a la aplicación de la técnica y cinco días después hay que administrar antibióticos, antieméticos y analgésicos. ⁽⁶⁾

El TACE está indicado en: a) HCC de gran tamaño no candidatos a cirugía; b) como tratamiento puente en pacientes a la espera de un TH; c) para reducir la estadificación del HCC y cumplir los criterios de TH, y d) previamente a la resección o la RFA, para aumentar la supervivencia.

Son contraindicaciones absolutas del TACE la trombosis portal, la encefalopatía y la obstrucción biliar. Serían contraindicaciones relativas la bilirrubina total > 2 mg/dl, una masa tumoral > 50% del volumen hepático, la presencia de ascitis y la existencia de insuficiencia renal o cardíaca.

Las complicaciones más frecuentemente descritas son: dolor, fiebre, elevación transitoria de las transaminasas, abscesos hepáticos, rotura tumoral, fístula biliar, insuficiencia hepática, colecistitis aguda, embolización de lipiodol al pulmón, insuficiencia renal y úlceras o hemorragias gastroduodenales por regurgitación de partículas embolizantes en la arteria coronaria o gastroduodenal.

La mortalidad relacionada con el tratamiento es de entre un 2 y un 3%. El TACE comparado con otras técnicas o con el manejo sintomático no ha demostrado aumento de la supervivencia. Como medida para mejorar los resultados, algunos autores repiten las sesiones de quimioembolización, recomendando espaciar un mes como mínimo dos sesiones. La dificultad principal es medir la respuesta del tumor a la técnica, ya que la mayoría de los tumores no disminuyen de tamaño. Es necesario medir marcadores indirectos como falta de captación de contraste o de lipiodol en la TC o RM. ⁽⁸⁾

f. RADIOTERAPIA

Aunque el HCC es un tumor radiosensible, está alojado en un órgano extremadamente radiosensible, que en su totalidad solo tolera 20 Gy. Las nuevas técnicas de radioterapia esteroatáctica, en las que los rayos no paralelos convergen en un punto, permiten administrar altas dosis de radiación en un punto sin lesionar el tejido normal circundante. Con esta técnica se podrían tratar tumores de pequeños a moderados.

Otras técnicas de radioembolización administran isótopos radiactivos (yodo-131 [¹³¹I]) vía intra-arterial, vehiculizados en lipiodol o ítrio-90 en microesferas. Se necesita más tiempo para valorar sus resultados.

g. QUIMIOTERAPIA Y OTROS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

El HCC es poco sensible a la quimioterapia, probablemente por la alta expresión de genes resistentes. Por otra parte el paciente, por lo general añoso, es poco tolerante a las drogas quimioterápicas debido a la hepatopatía de base y a toda la comorbilidad asociada que conlleva la hepatopatía crónica.

Está indicada en el HCC avanzado. Los agentes utilizados en los diferentes ensayos clínicos son: la doxorubicina sola o combinada con tamoxifen o cisplatino; el 5-fluorouracilo combinado con leucovorin; la capecitabina sola o combinada con oxaliplatino; la gemcitabina; el irinotecan; la talidomina o diversas combinaciones de todos los anteriores. El papel de la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante o adyuvante tras la resección o el TH no está establecido. La inmunosupresión requerida tras el TH facilita el crecimiento tumoral. Así el tiempo que el tumor requiere para doblar su volumen es más corto tras el trasplante que tras la resección. En este sentido, el agente más utilizado ha sido la doxorubicina aunque con malos resultados por la recurrencia del VHC de base.

La hormonoterapia basada en el tamoxifen, megestrol, octeotride y lanreotide tiene su base en la existencia de receptores hormonales en algunos HCC, pero no ha podido demostrar su eficacia.

Un fármaco aparecido en el año 2007, que hasta la fecha ha demostrado los mejores resultados, es el sorafenib. Es una

droga antimolecular dirigida contra el inhibidor de la tirosinasa, que parece tener un cierto resultado en la supervivencia. Es bien tolerado y sus principales efectos adversos son las diarreas y la afectación cutánea palmo-plantar. Otros fármacos como el 131I vehiculizado en lipiodol, el ácido poliprenoico, el alfa-interferón, el interferón beta, la inmunoterapia con linfocitos autólogos activados, las vacunas con células tumorales autólogas, el cetuximab y el bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento tumoral endotelial), el sunitinib (dirigido contra la tirosinasa y el factor de crecimiento endotelial) etc., están siendo utilizados en diversos ensayos clínicos con resultados más o menos prometedores.

h. OTRAS TÉCNICAS

La crioablación, la ablación por láser y la ablación con microondas de calor no han adquirido la indicación ni aplicabilidad de la RFA. ⁽¹⁾

G. PREVENCIÓN

a. Vacunación contra el VHB

Una vacuna del VHB segura y efectiva está disponible y debe ser administrada a todos los neonatos y personas inmunodeprimidas quienes tienen alto riesgo de infectarse. Los programas nacionales de vacunación del VHB han disminuido dramáticamente la prevalencia de infección por VHB, y ha habido una disminución concomitante en la incidencia de carcinoma hepatocelular.

b. Tratamiento antiviral

Existe evidencia moderadamente sólida de que la terapia antiviral, que controla la infección por VHB en pacientes con HbsAg positivo, y que erradica la infección por VHC en pacientes con viremia, reduce sustancialmente pero no elimina el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis viral.

En un amplio y riguroso estudio chino, pacientes con infección crónica por VHB quienes también tenían cirrosis o

fibrosis avanzada, fueron asignados al azar para recibir 100mg de lamivudina por día o placebo por hasta 5 años; la incidencia de carcinoma hepatocelular se redujo significativamente en el grupo que recibió lamivudina comparado con el grupo que recibió placebo (3.9% vs 7.4%; odds ratio, 0.49; P=0.047).

Los resultados de un estudio randomizado, controlado y varios estudios no randomizados, que involucran a pacientes infectados por el VHC pero que no tienen cirrosis, indican que, entre los tratados con una terapia basada en interferón, los que tienen una respuesta viral sostenida, presentan un reducción en el riesgo de carcinoma hepatocelular entre 57 a 75%. Otro estudio muestra que, entre los pacientes infectados con el VHC, que tienen cirrosis y que no tienen una respuesta sostenida a la terapia antiviral, el riesgo de hepatocarcinoma no se reduce significativamente con el mantenimiento de la terapia con interferón. ⁽¹¹⁾

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño del presente estudio es **observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.**

3.2. POBLACIÓN

El estudio incluyó a todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, que fueron sometidos a resecciones hepáticas, durante los años 2009-2012, con el diagnóstico de Hepatocarcinoma gigante.

3.2.1. Criterios de Inclusión

- Internado en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, sometido a resección hepática durante los años 2009-2012, con diagnóstico de Hepatocarcinoma gigante.

- Historia clínica completa.

3.2.2. Criterios de Exclusión

- o Paciente no sometido a procedimiento quirúrgico.
- o Historia clínica extraviada y/o información incompleta.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS				
Edad	Diferencia entre fecha actual y fecha de nacimiento	Número de Años	Cuantitativa	De razón
Sexo	Características sexuales secundarias	Masculino	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Femenino		
Lugar de Nacimiento	Lugar de Nacimiento	Departamentos del Perú	Cualitativa	Nominal
Lugar de Procedencia	Lugar donde reside los últimos seis meses	Departamentos del Perú	Cualitativa	Nominal

Portador Hepatitis B	Resultado de AgHBs	Negativo	Cualitativa	Nominal Politómica
		Positivo		
		No disponible		
Portador de Hepatitis C	Resultado de Anti HCV	Negativo	Cualitativa	Nominal Politómica
		Positivo		
		No disponible		
Cirrosis	Características imagenológicas o resultados en Anatomía Patológica compatibles con cirrosis	Sin cirrosis	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Cirrosis		
Ascitis	Presencia de líquido libre en cavidad abdominal, en Tomografía o Ecografía. Ausente: Ausencia de líquido libre en cavidad Leve: Presencia de escaso líquido libre en cavidad. Refractaria: Presencia de líquido libre	Ausente	Cualitativa	Nominal Politómica
		Leve		
		Refractaria		

	refractario al tratamiento.			
Encefalopatía	Signos en el examen físico neurológico característicos de encefalopatía hepática.	Ausente	Cualitativa	Nominal Politómica
	Ausente: No signos de encefalopatía hepática.	Grado I-II		
	Grado I-II: Apraxia, confusión, letargia. Grado III-IV: Asterixis, fetor hepático, hiperreflexia.	Grado III-IV		
Bilirrubinas Totales	Valor en mg/dl. mostrado en el resultado de laboratorio previo a la intervención	Valor en mg/dl.	Cuantitativa	De razón
Albúmina	Valor en g/dl. mostrado en el resultado de laboratorio previo a la intervención	Valor en g/dl.	Cuantitativa	De razón
INR	Valor mostrado en el resultado de	Valor	Cuantitativa	De razón

	laboratorio previo a la intervención			
Alfa feto proteína	Valor en ng/ml. mostrado en el resultado de laboratorio previo a la intervención	Valor en ng/ml	Cuantitativa	De razón
Clasificación de ChildPugh	Se valoran cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática (Bilirrubina total, albúmina, INR, ascitis y encefalopatía), cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo. Child A: 5 - 6 puntos Child B: 7 - 9 puntos Child C: 10 - 15 puntos	Child A	Cualitativa	Nominal Politómica
		Child B		
		Child C		
Número de tumores	Número de tumores en el reporte de tomografía abdominal	Único	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Múltiple		

Tamaño del tumor	Diámetro mayor del tumor en cm. registrado en el reporte de tomografía abdominal	Valor en cm.	Cuantitativa	De razón
Segmentos comprometidos	Segmentos hepáticos, según el esquema anatómico de Couinaud, comprometidos en el reporte de tomografía abdominal	Segmento I	Cualitativa	Nominal Politómica
		Segmento II		
		Segmento III		
		Segmento IV		
		Segmento V		
		Segmento VI		
		Segmento VII		
		Segmento VIII		
Estadificación según la clasificación TNM - AJCC	Estadio I: T1 N0 M0	Estadio I	Cualitativa	Ordinal
	Estadio II: T2 N0 M0	Estadio II		
	Estadio IIIA: T3 N0 M0 Estadio IIIB: T4 N0 M0	Estadio III		
	Estadio IIIC: Cualquier T N1 M0 Estadio IV: Cualquier T Cualquier N M1	Estadio IV		

MANEJO QUIRÚRGICO				
Tipo de resección hepática	Anotado en el reporte operatorio	Hepatectomía parcial	Cualitativa	Nominal Politómica
		Hemihepatectomía		
		Hepatectomía extendida		
Segmentos resecaados	Segmentos hepáticos, según el esquema anatómico de Couinaud, resecaados, anotados en el reporte operatorio	Segmento I	Cualitativa	Nominal Politómica
		Segmento II		
		Segmento III		
		Segmento IV		
		Segmento V		
		Segmento VI		
		Segmento VII		
		Segmento VIII		

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección de datos consistió en la revisión sistemática de las historias clínicas de todos los pacientes que fueron sometidos a resecciones hepáticas durante el periodo Enero 2009 a Diciembre 2012 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, que fueron un total de 174. De este total, se seleccionaron aquellas que tenían el diagnóstico de Hepatocarcinoma Gigante, que fueron un total de 21. Para ello se utilizó una ficha de recolección de datos. Ver Anexo N° 01.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Con los datos obtenidos, se procedió a crear la base de datos en una hoja electrónica, con la que se evaluó y graficó cada una de las variables planteadas en el presente trabajo de investigación; luego se procedió a obtener las Medidas de posición y dispersión de las variables estadísticas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero de 2009 y Diciembre de 2012 se realizaron 174 resecciones hepáticas, de las cuales 42 fueron por Hepatocarcinoma y 21 de ellas, fueron por Hepatocarcinoma Gigante.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 01

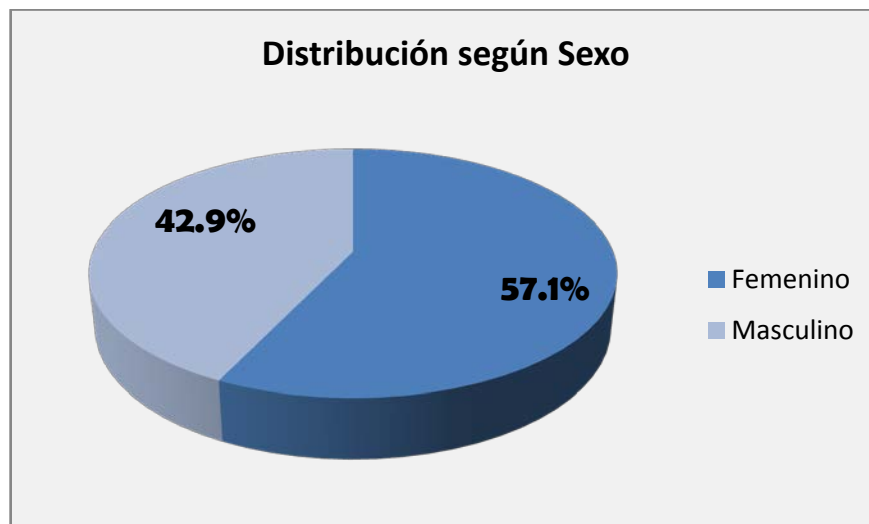
Distribución según Sexo

SEXO		
Variable	Número	%
Femenino	12	57.1
Masculino	9	42.9
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 01



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 01 y Gráfico 01, se observa que los casos de Hepatocarcinoma Gigante fueron más frecuentes en el sexo femenino, representando un 57.1% del total, mientras que en el sexo masculino, fue de un 42.9%; lo que nos indica que más de la mitad del total de casos, se presentó en mujeres.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 02

Distribución según Edad

EDAD	
Medidas	Años
Media	53.4
Mín.	29.0
Máx.	88.0
DS	21.6
Mediana	55.0

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 02, se aprecia que la edad promedio de los casos de Hepatocarcinoma Gigante, es de 53 años y la Desviación Estándar es de 22 años.

Además se observa que hay una edad mínima de 29 años y una máxima de 88 años.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 03

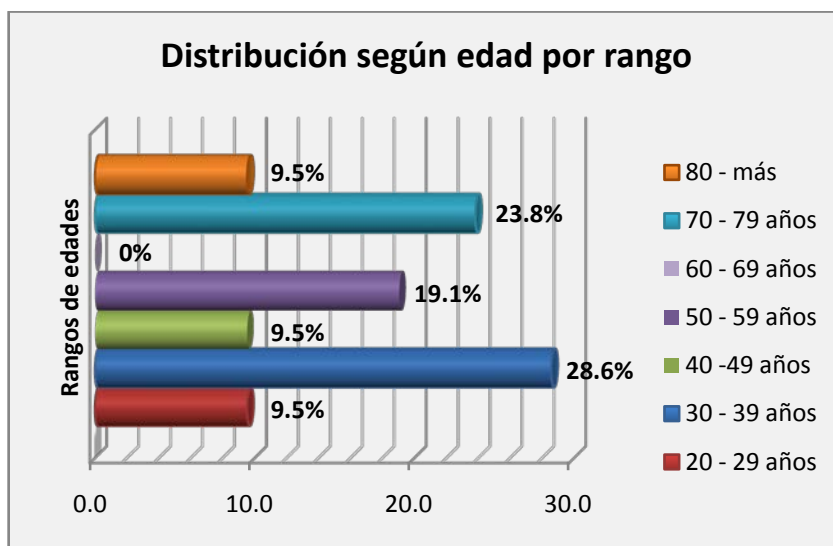
Distribución según Edad por Rango

EDAD POR RANGOS		
Rango	Número	%
20 - 29 años	2	9.5
30 - 39 años	6	28.6
40 -49 años	2	9.5
50 - 59 años	4	19.1
60 - 69 años	0	0.0
70 - 79 años	5	23.8
80 - más	2	9.5
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 02



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 03 y Gráfico 02, se observa que los pacientes más afectados con Hepatocarcinoma Gigante se ubicaron en el grupo de edad de 30 a 39 años, con un 28.6% del total; seguidos de los del grupo de 70 a 79 años, quienes representaron el 23.8%.
- En la Tabla 03 y Gráfico 02, se aprecia que uno de los porcentajes menores, pero no menos importante, fue el de 20 a 29 años (Adultos jóvenes), que representaron el 9.5% del total.
- En la Tabla 03 y Gráfico 02, se muestra que los pacientes en etapa de vida Adulta (57.2%) fueron los más afectados con Hepatocarcinoma Gigante, a diferencia de los de la etapa de Adulto Mayor que fueron afectados en menor porcentaje (33.3%).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 04

Distribución por Edad según Sexo

EDAD SEGÚN SEXO		
Medidas	Femenino	Masculino
Media	47	61.9
Mín.	29	30
Máx.	78	88
DS	19.0	22.9
Mediana	43.5	71

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 04 se aprecia que la edad promedio de los casos de Hepatocarcinoma Gigante, es de 62 años en el sexo masculino y de 47 años en el sexo femenino y la Desviación Estándar para el sexo masculino es de 23 años y para el femenino, de 19 años.
- La Tabla 04 nos indica que el Hepatocarcinoma Gigante afectó en promedio a varones en la etapa de Adulto Mayor (62 años) y a mujeres en la etapa Adulta (47 años).
- La Tabla 04 nos indica que el Hepatocarcinoma Gigante afectó a mujeres cuya edad máxima fue de 78 años y su edad mínima fue de 29 años.
- La Tabla 04 nos indica que el Hepatocarcinoma Gigante afectó a varones cuya edad máxima fue de 88 años y su edad mínima fue de 30 años.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 05

Distribución por Edad según Presencia de Cirrosis

EDAD SEGÚN PRESENCIA DE CIRROSIS		
Medidas	Con Cirrosis	Sin Cirrosis
Media	75.8	46.37
Mín.	71	29
Máx.	78	88
DS	2.9	20.0
Mediana	76	40.5

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 05, se observa que la edad promedio de los casos de Hepatocarcinoma Gigante, es de 76 años en pacientes con cirrosis y de 46 años en pacientes sin cirrosis.
- La Tabla 05 nos indica que el Hepatocarcinoma Gigante afectó a pacientes con cirrosis, cuya edad máxima fue de 78 años y la edad mínima fue de 71 años.
- La Tabla 05 nos indica que el Hepatocarcinoma Gigante afectó a pacientes sin cirrosis, cuya edad máxima fue de 88 años y la edad mínima fue de 29 años.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 06

Distribución según Lugar de Nacimiento

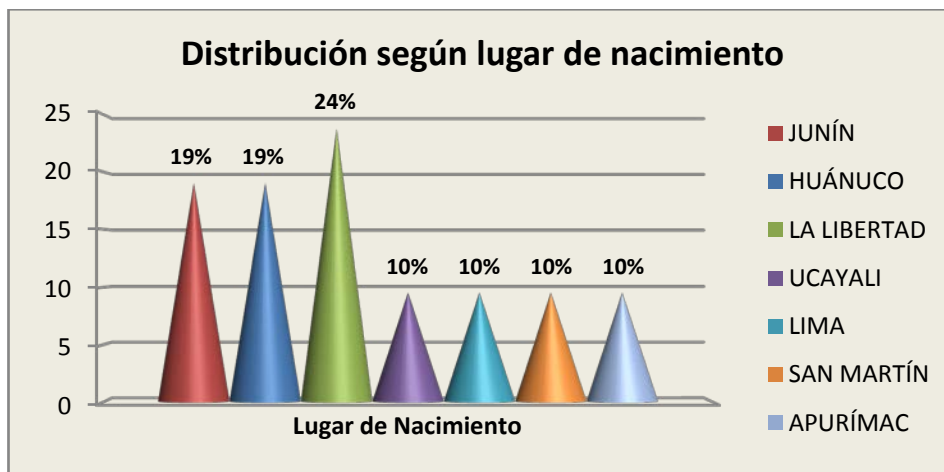
LUGAR DE NACIMIENTO		
Departamento	Número	%
Junín	4	19
Huánuco	4	19
La Libertad	5	24
Ucayali	2	10
Lima	2	10
San Martín	2	10
Apurímac	2	10
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.

ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 03



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 06 y Gráfico 03, se aprecia que los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante en su mayoría, nacieron en el departamento de La Libertad, representando a un 24% del total; seguidos por aquellos que nacieron tanto en Junín, como en Huánuco, representando cada uno a un 19% del total.

De lo que se deduce que la mayoría de pacientes nacieron en la región Norte, seguidos de los que nacieron en la región de la Sierra Central.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 07

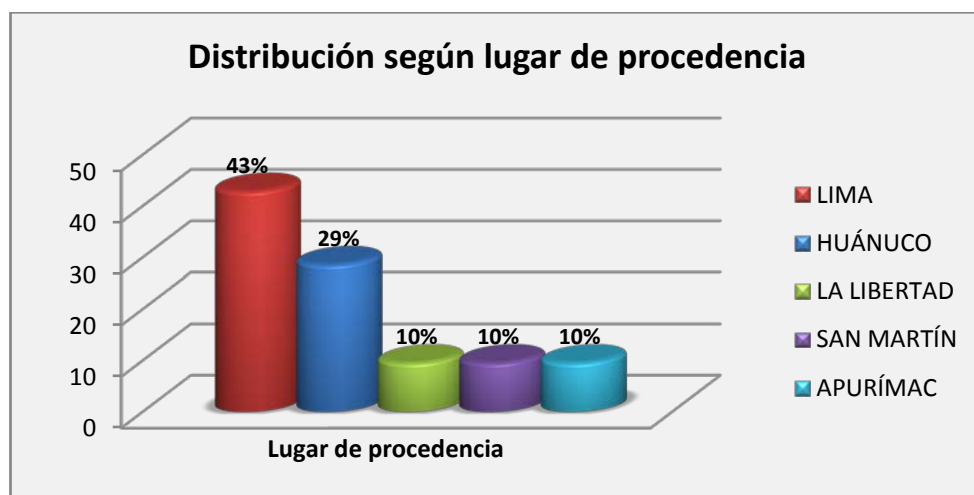
Distribución según Lugar de Procedencia

LUGAR DE PROCEDENCIA		
Departamento	Número	%
Lima	9	43
Huánuco	6	29
La Libertad	2	10
San Martín	2	10
Apurímac	2	10
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 04



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 07 y Gráfico 04, se aprecia que la mayor parte de pacientes con Hepatocarcinoma Gigante proceden de la ciudad de Lima, con un 43% (casi la mitad de pacientes); seguidos de los que proceden de la ciudad de Huánuco, con un 29% del total.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 08

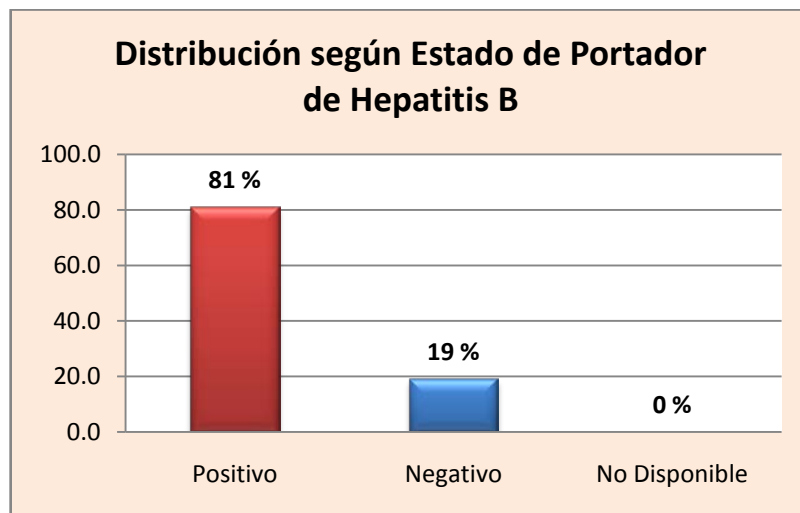
Distribución según Estado de Portador de Hepatitis B

ESTADO DE PORTADOR DE HEPATITIS B		
Variable	Número	%
Positivo	17	81.0
Negativo	4	19.0
No Disponible	0	0.0
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 05



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 08 y Gráfico 05, se aprecia que 17 casos de Hepatocarcinoma Gigante, son portadores de Hepatitis B, lo que representa el 81% del total de casos, mientras que 04 de ellos, o sea el 19% , no lo son.

Esto nos indica que la mayoría de casos, tenían como antecedente, ser portadores de Hepatitis B.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 09

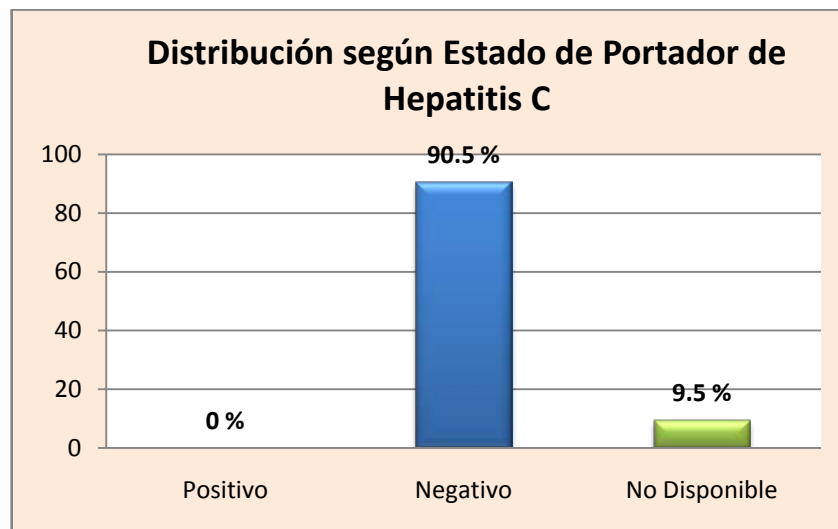
Distribución según Estado de Portador de Hepatitis C

ESTADO DE PORTADOR DE HEPATITIS C		
Variable	Número	%
Positivo	0	0
Negativo	19	90.5
No Disponible	2	9.5
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 06



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 09 y Gráfico 06, se observa que del total de casos con Hepatocarcinoma Gigante, el 90.5%, que representa casi la totalidad de casos, no es portador de Hepatitis C y un 9.5% de ellos, que son 2 casos, no tuvieron resultado disponible para Hepatitis C.
- En la Tabla 09 y Gráfico 06, se observa que ningún caso dio positivo para Portador de Hepatitis C.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 10

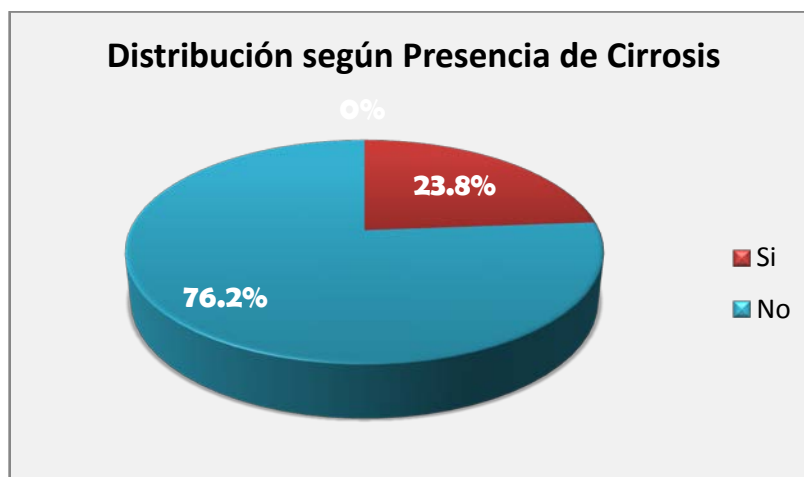
Distribución según Presencia de Cirrosis

PRESENCIA DE CIRROSIS		
Variable	Número	%
Sí	5	23.8
No	16	76.2
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 07



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 10 y Gráfico 07, se puede observar que la mayoría (16 casos), que corresponde al 76.2% no presenta Cirrosis Hepática al momento del diagnóstico de Hepatocarcinoma Gigante, y sólo un 23.8 % (5 casos), si presentó Cirrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 11

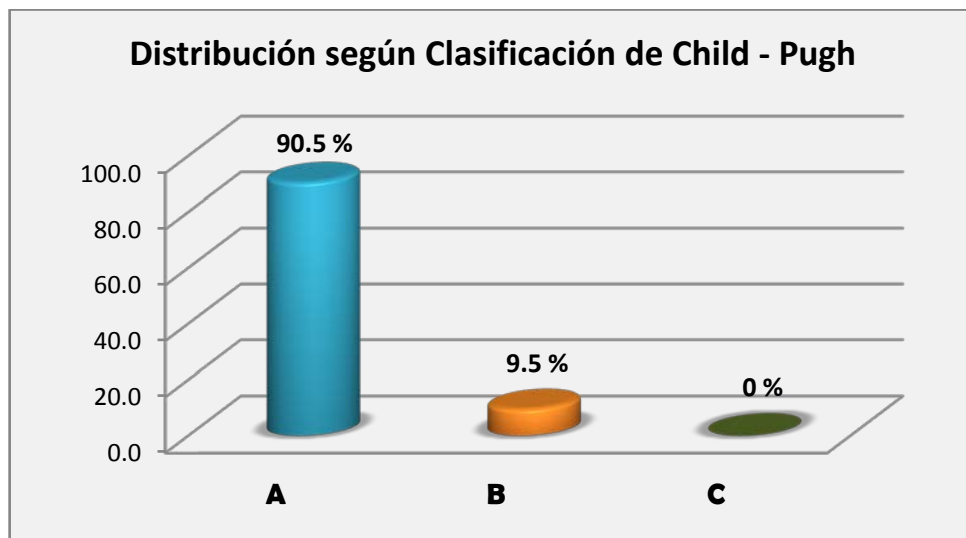
Distribución según Clasificación de ChildPugh

CLASIFICACIÓN DE CHILD - PUGH		
Estadío	Número	%
A	19	90.5
B	2	9.5
C	0	0
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 08



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 11 y Gráfico 08, se puede apreciar que el 90.5% de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante, es decir la mayoría de casos (19 casos), se ubica en el estadio A de la Clasificación de Child-Pugh; 9.5 % en el estadio B y ningún paciente se encontraba en el estadio C.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 12

Distribución según Marcador Tumoral: Alfa-fetoproteína

ALFA-FETOPROTEÍNA	
Medidas	AFP (ng/ml)
Media	9,683.5
Mín.	1.6
Máx.	63,865.0
DS	19,436.7
Mediana	250.8

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 12, se observa que el nivel más alto de AFP, fue de 63,865.0 ng/ml y el mínimo de 1.6 ng/ml, con un promedio de 9,683.5 ng/ml y una Desviación Estándar de 19,436.7 ng/ml.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 13

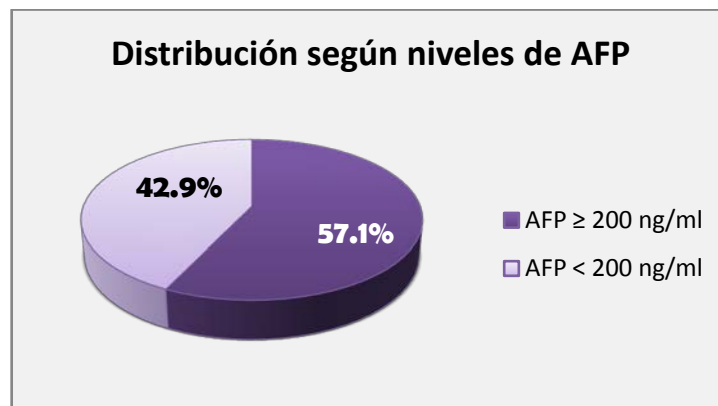
Distribución según Niveles de Alfa-fetoproteína

NIVELES DE ALFA-FETOPROTEÍNA		
Variable	Número	%
AFP \geq 200 ng/ml	12	57.1
AFP < 200 ng/ml	9	42.9
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 09



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 13 y Gráfico 09, se puede apreciar que los niveles de Alfa-fetoproteína fueron mayores a 200 ng/ml en la mayoría de pacientes con Hepatocarcinoma Gigante, representando el 57.1%; a diferencia del 42.9% de pacientes que tuvieron valores menores a 200 ng/ml.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 14

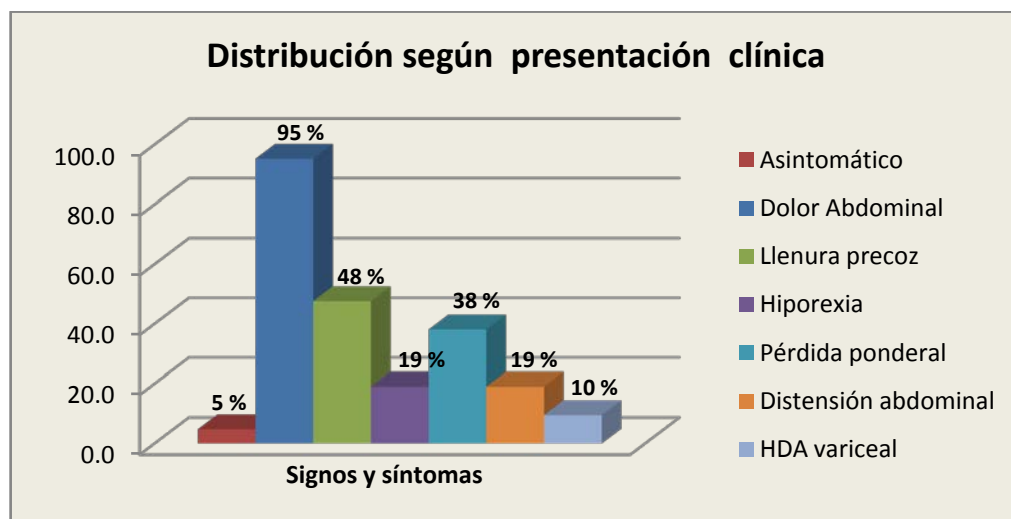
Distribución según Presentación Clínica

PRESENTACIÓN CLÍNICA		
Signos y síntomas	Número	%
Asintomático	1	4.8
Dolor Abdominal	20	95.2
Llenura precoz	10	47.6
Hiporexia	4	19.0
Pérdida ponderal	8	38.1
Distensión abdominal	4	19.0
HDA variceal	2	9.5

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 10



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 14 y Gráfico 10, se puede apreciar que en 20 casos, que representan el 95.2%, la presentación clínica del hepatocarcinoma gigante fue con dolor abdominal, seguidos de un 47.6%, que manifestaron tener sensación de llenura precoz; solo 01 paciente que representa el 4.8%, fue Asintomático.
- En la Tabla 14 y Gráfico 10, se muestra que casi el total de pacientes con Hepatocarcinoma Gigante, presentaron dolor abdominal como síntoma común en todos ellos y casi la mitad del total de pacientes, presentaron sensación de llenura precoz.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 15

Distribución según Tamaño del tumor

TAMAÑO DEL TUMOR	
Medidas	Tamaño (cm)
Media	15.1
Mín.	10.0
Máx.	30.0
DS	5.5
Mediana	14.0

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 15, se logra identificar que el tamaño promedio del tumor en pacientes con Hepatocarcinoma Gigante es de 15.1 cm; el tamaño mayor es de 30 cm y el mínimo de 10 cm, con una Desviación Estándar de 5.5 cm.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 16

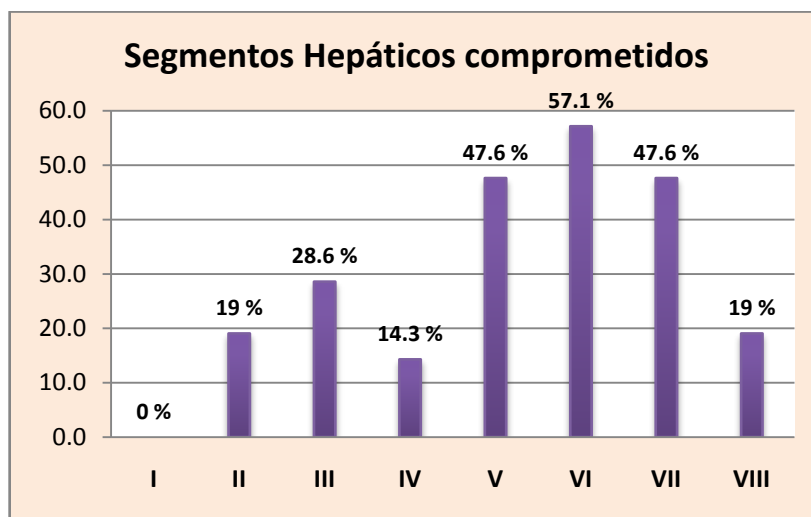
Distribución según Segmento Hepático Comprometido

SEGMENTOS COMPROMETIDOS		
Segmento Hepático	Número	%
Segmento I	0	0.0
Segmento II	4	19.0
Segmento III	6	28.6
Segmento IV	3	14.3
Segmento V	10	47.6
Segmento VI	12	57.1
Segmento VII	10	47.6
Segmento VIII	4	19.0

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 11



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 16 y Gráfico 11, se observa que el segmento VI estuvo comprometido con mayor frecuencia (57.1% de los casos), seguido de los segmentos V y VII, que representaron el 47.6% de los casos. Se puede observar que el lóbulo derecho, es el más afectado en los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante y el segmento I, no estuvo comprometido.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 17

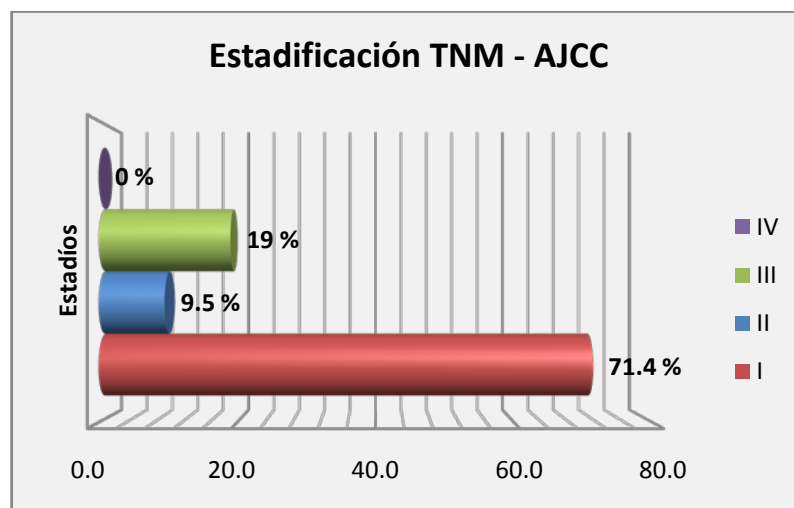
Distribución según Estadificación TNM – AJCC

ESTADIFICACIÓN TNM - AJCC		
Estadíos	Número	%
Estadío I	15	71.4
Estadío II	2	9.5
Estadío III	4	19.0
Estadío IV	0	0
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 12



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 17 y Gráfico 12, se puede apreciar que 15 casos, es decir la mayoría de los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante se encontraban en el Estadío I, que corresponde al 71.4 %, es decir en un estadío temprano de la enfermedad; seguidos por 4 casos, que corresponden al 19%, que se encontraban en el Estadío III.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 18

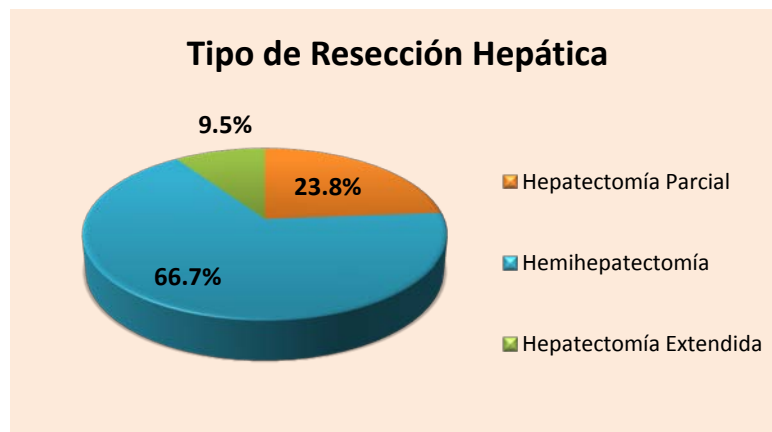
Distribución según Tipo de Resección Hepática

RESECCIÓN HEPÁTICA		
Tipo de Resección Hepática	Número	%
Hepatectomía Parcial	5	23.8
Hemihepatectomía	14	66.7
Hepatectomía Extendida	2	9.5
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 13



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 18 y Gráfico 13, se observa que el mayor porcentaje (66.7%) de pacientes con Hepatocarcinoma Gigante, fue sometido a Hemihepatectomía, es decir a una resección hepática mayor, seguido por un 23.8% a los que se les practicó Hepatectomía Parcial. Solo un 9.5% de pacientes fue sometido a Hepatectomía Extendida.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 19

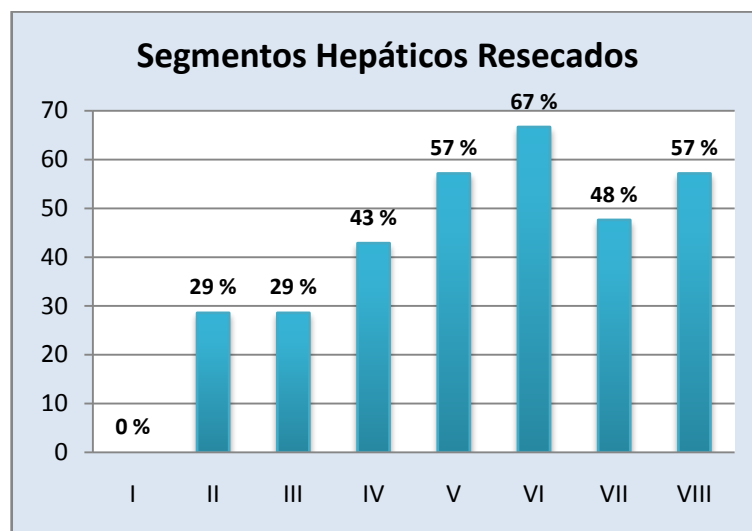
Distribución según Segmento Hepático Resecado

SEGMENTOS RESECADOS		
Segmento Hepático	Número	%
Segmento I	0	0
Segmento II	6	29
Segmento III	6	29
Segmento IV	9	43
Segmento V	12	57
Segmento VI	14	67
Segmento VII	10	48
Segmento VIII	12	57

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 14



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 19 y Gráfico 14, se aprecia que el segmento hepático que fue resecado con mayor frecuencia fue el segmento VI, con un porcentaje de 67%, coincidiendo con los resultados de la Tabla 16 y Gráfico 11, donde dicho segmento presenta compromiso con mayor frecuencia.

Los segmentos resecados con menor frecuencia, son el II y el III, con un 29% cada uno.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 20

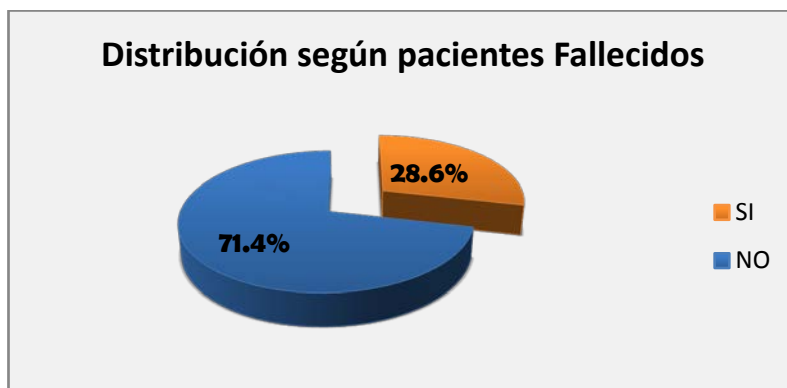
Distribución según Pacientes Fallecidos

PACIENTES FALLECIDOS		
Variable	Número	%
Sí	6	28.6
No	15	71.4
TOTAL	21	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 15



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- Se aprecia en la Tabla 20 y Gráfico 15, sobre pacientes fallecidos, que el 71,4% de pacientes con Hepatocarcinoma Gigante, no fallecieron y solo un 28.6% fallecieron.

Esto nos indica que probablemente el tratamiento quirúrgico empleado, permitió en su mayoría, aumentar la sobrevida de estos pacientes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO
QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA.
ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012**

Tabla 21

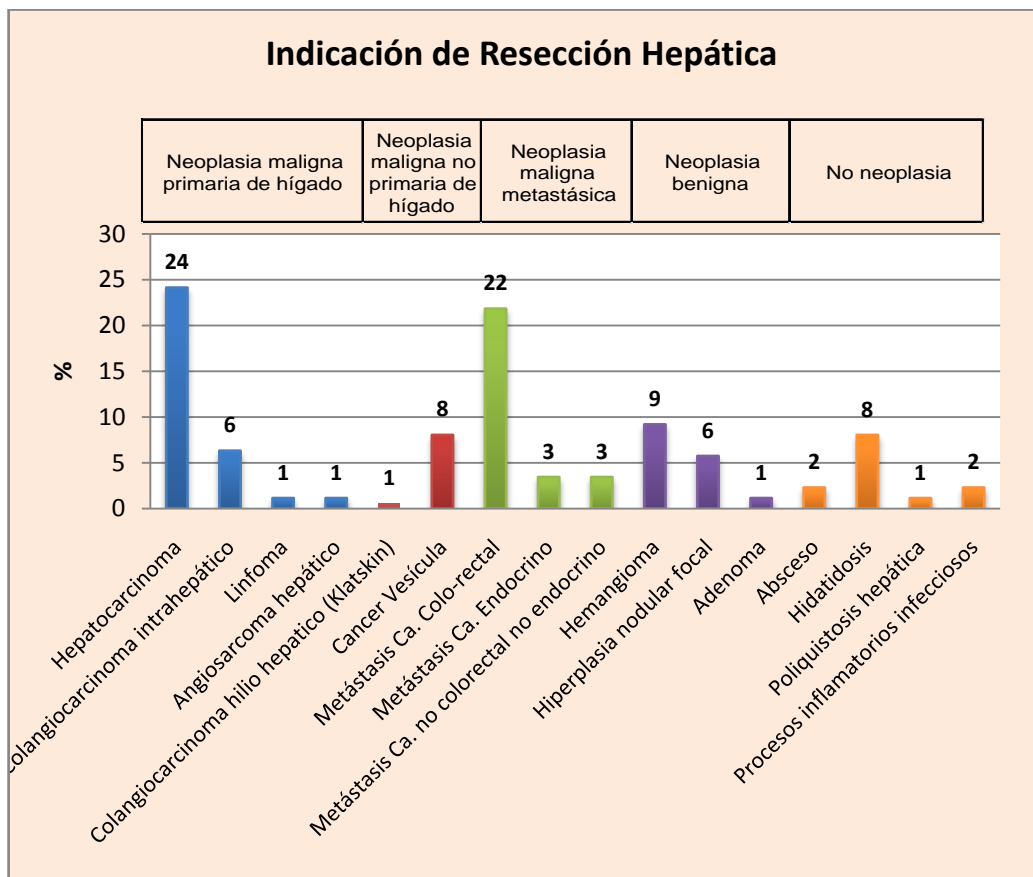
Distribución según Indicación para Resección Hepática

INDICACIÓN PARA RESECCIÓN HEPÁTICA	NÚMERO	%
Neoplasia maligna primaria de hígado		
Hepatocarcinoma	42	24.14
Colangiocarcinoma intrahepático	11	6.32
Linfoma	2	1.15
Angiosarcoma hepático	2	1.15
Neoplasia maligna no primaria de hígado		
Colangiocarcinoma hilio hepático (Klatskin)	1	0.57
Cancer Vesícula	14	8.05
Neoplasia maligna metastásica		
Metástasis Ca. Colo-rectal	38	21.84
Metástasis Ca. Endocrino	6	3.45
Metástasis Ca. no colorectal no endocrino	6	3.45
Neoplasia benigna		
Hemangioma	16	9.20
Hiperplasia nodular focal	10	5.75
Adenoma	2	1.15
No neoplasia		
Absceso	4	2.30
Hidatidosis	14	8.05
Poliquistosis hepática	2	1.15
Procesos inflamatorios infecciosos	4	2.30
TOTAL	174	100

Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y MANEJO QUIRÚRGICO DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HNGAI – LIMA. ENERO 2009 – DICIEMBRE 2012

Gráfico 16



Fuente: Historias Clínicas de la Unidad de Estadística del HNGAI- Lima

- En la Tabla 21 y Gráfico 16, se observa que la indicación más frecuente de resección hepática es por Hepatocarcinoma, con un porcentaje de 24%, seguida de Metástasis por Cáncer Colo-rectal. Asimismo, el Hepatocarcinoma constituye la primera indicación de resección hepática en neoplasia maligna primaria de hígado.

Cabe señalar, que de los 42 pacientes que tuvieron resección hepática por hepatocarcinoma, 21 pacientes tuvieron el diagnóstico de Hepatocarcinoma Gigante y la resección hepática tuvo intención curativa, 14 pacientes tuvieron resección hepática por hepatocarcinoma no gigante con intención curativa y 7 pacientes tuvieron resección hepática por hepatocarcinoma no gigante con intención paliativa.

DISCUSIÓN

El Hepatocarcinoma es una neoplasia de distribución mundial que ha duplicado su incidencia en los últimos 20 años. ⁽³⁾ Este incremento en la incidencia, puede tener varias explicaciones: probablemente la infección por VHC que se produjo en un gran número de adultos jóvenes, como resultado del uso de agujas contaminadas por usuarios de drogas y de transfusiones sanguíneas, antes de que existiesen los exámenes serológicos adecuados en los bancos de sangre, se esté manifestando en la actualidad como casos hepatocarcinoma, teniendo en cuenta el periodo de 20 a 30 años que transcurre entre la infección por virus de hepatitis C y el desarrollo de hepatocarcinoma. Otra posible explicación podría ser, que con el desarrollo de nuevas técnicas en el diagnóstico que están disponibles en la actualidad, se estén diagnosticando más casos de hepatocarcinoma.

El hepatocarcinoma se presenta en todos los países, pero con características demográficas, clínico patológicas y etiológicas diferentes.

En los países de baja incidencia el HCC comúnmente se presenta en personas de edad avanzada, con cirrosis y antecedentes de infección con

VHC, los tumores son habitualmente pequeños y los valores de AFP no son muy elevados. Por el contrario en los países de alta incidencia el HCC afecta a pacientes jóvenes, usualmente sin cirrosis, con antecedentes de infección con VHB, los niveles de AFP son muy elevados y los tumores de grandes dimensiones. ⁽¹⁶⁾

Los resultados del presente estudio, en semejanza con los estudios de Ruiz y col. ⁽³⁾⁽²⁾ y Bustíos Sánchez y col. ⁽⁵⁾, nos muestran que el patrón del HCC en el Perú es similar al HCC de áreas de alta incidencia.

En casi todas las poblaciones del mundo el HCC es más frecuente en el sexo masculino, con una relación que varía entre 2 a 4 pacientes varones por cada paciente mujer ⁽¹¹⁾. En poblaciones europeas de mediano riesgo de HCC se ha reportado relaciones de más de 4 varones por una mujer; en contraste con lo registrado en poblaciones de alto riesgo, como la China, Osaka y Japón, donde dicha relación se encuentra entre 3,0 a 1 y 3,5 a 1. Registros de HCC en países de América Central y del Sur reportan las menores de esas relaciones por género: en Colombia (1,2 a 1) y en Costa Rica (1,6 a 1). **En el presente estudio se encontró que el hepatocarcinoma gigante fue más frecuente en el sexo femenino**

(57.1%), como se observa en la Tabla 01, en contraste con los estudios de Bustíos Sánchez ⁽⁵⁾ y Ruiz y col. ⁽³⁾, donde el sexo masculino era el más frecuente, 61.1% y 60% respectivamente.

La distribución por edad del hepatocarcinoma varía según regiones, nivel de incidencia, género y, posiblemente, por etiología.

En poblaciones de bajo riesgo el promedio de edad de los casos de HCC es de 75 años, mientras que en poblaciones de alto riesgo el promedio es menor, estas variaciones están relacionadas a las diferencias en la prevalencia de la hepatitis viral. ⁽²⁾**En los pacientes estudiados en el presente trabajo, se encontró que la edad promedio de hepatocarcinoma gigante fue 53.4 años, con una desviación estándar de ± 21.6 años, como muestra la Tabla 02;** una edad inferior a la encontrada por Esnaloa y col. ⁽⁷⁾, que evaluó pacientes en Estados Unidos, Francia y Japón, y por Bustíos Sánchez y col. ⁽⁵⁾ en el HNERM, donde la edad promedio de hepatocarcinoma fue de 62.3 y 60.1 años, respectivamente; pero mayor que la encontrada por Ruiz y col. ⁽³⁾ en el INEN, donde fue de 41.4 años. Asimismo, **el grupo etario más afectado por Hepatocarcinoma Gigante en nuestro estudio, fue el de los**

Adultos, con el mayor porcentaje de casos entre los 30 a 39 años, tal como se ve en la Tabla 03.

En casi todas las áreas del mundo estudiadas, el nivel pico de edad de hepatocarcinoma, en el sexo femenino, es cinco años mayor que en el sexo masculino ⁽⁴⁾. Sin embargo, **los resultados de este estudio, como se ve en la Tabla 04, muestran que el promedio de edad era mayor en los pacientes varones (61.9 años) que en las mujeres (47 años),** hallazgos que difieren con lo encontrado por Bustíos Sánchez y col. ⁽⁵⁾ en el HNERM, donde la media de edad en pacientes varones fue de 56.72 años y en mujeres de 65.5 años.

También se encontró en este estudio, como muestra la Tabla 05, que los pacientes con cirrosis tenían una edad promedio mayor (75.8 años) que la observada en el grupo sin cirrosis (46.4 años), debido probablemente a que la mayoría de los pacientes de este último grupo estaba asociado etiológicamente a la hepatitis B, comportándose como una población de alto riesgo de HCC Gigante, tal como se menciona en la literatura. Estos datos coinciden con Bustíos Sánchez y col. ⁽⁵⁾ en el HNERM.

Por otro lado, se conoce que el Perú tiene áreas geográficas con alta endemicidad para infección por virus de hepatitis B; nos estamos refiriendo a la cuenca amazónica, Madre de Dios, Abancay y Huanta. De manera concordante con este conocimiento, **se encontró en nuestro trabajo que más del 60% de los pacientes con hepatocarcinoma gigante, tenían como lugar de nacimiento zonas hiperendémicas de hepatitis B; así como más del 45 %, como lugar de procedencia; como se ve en las Tablas 06 y 07.** Resultados que concuerdan, con lo hallado por Bustíos Sánchez y col. ⁽⁵⁾. No obstante, llama la atención la alta proporción de pacientes que nacieron en La Libertad, probablemente por las variaciones en el mapa epidemiológico peruano para el virus de la hepatitis B.

Asimismo, en reportes nacionales anteriores ⁽²⁾ se ha informado de la existencia de una alta asociación del HCC con la hepatitis B. Información que también es corroborada con los **datos obtenidos en el presente trabajo, como se ve en la Tabla 08: 81% del total de pacientes con hepatocarcinoma gigante tenían marcadores positivos para hepatitis B.** Este resultado concuerda con lo obtenido por Ruiz y col. ⁽²⁾ quienes observaron una relación causal entre hepatitis B infantil y cáncer primario de hígado, constituyendo ésta un factor de riesgo de HCC en el Perú.

Además este resultado sigue el patrón clínico del hepatocarcinoma en áreas de alta incidencia.

En contraste con el 0% de positividad para el virus de la hepatitis C, observado en la Tabla 09, dato que también coincide con el patrón de áreas de alta incidencia, ya que esta infección está presente generalmente, en áreas de baja incidencia. Este dato también concuerda con los estudios nacionales de Ruiz y col.⁽²⁾

Del mismo modo, se observó que el mayor porcentaje de pacientes con hepatocarcinoma gigante no tenían cirrosis: 76%, mientras sólo un 24 % la tenían, como se aprecia en la Tabla 10. La razón por la que los pacientes no tenían cirrosis, probablemente era debido a que la etiología del hepatocarcinoma gigante, fue la infección crónica por el virus de hepatitis B, comportándose como poblaciones de alta incidencia. A esta conclusión llegó el estudio nacional de Bustíos Sánchez y col.⁽⁵⁾

Otro hallazgo del presente estudio, fue que el 90.5% de los pacientes, tenían un estadio funcional ChildPugh A, como se ve en la Tabla 11. Esto podría explicarse porque la mayoría de pacientes no tenían cirrosis, y los que la presentaban tenían un estado funcional hepático

compensado. Estas características del HCC concuerdan con el patrón de los países de alta incidencia.

La medida de AFP puede ser útil en el diagnóstico y manejo del HCC. **En este trabajo se reportan niveles muy altos de AFP en los pacientes con hepatocarcinoma gigante, tal como se observa en las Tablas 12 y 13, siendo mayores a 200 ng/ml en 57.1% de los pacientes, con una media de 9 683.5 ng/ml y una desviación estándar de $\pm 19 436.7$ ng/ml, promedio mayor al encontrado por Ruiz y col. ⁽³⁾ en el INEN: 5 467 ng/ml, y mucho más alta que la encontrada por Esnaloa y col. ⁽⁷⁾ en EEUU, Francia y Japón: 102, 61 y 55 ng/ml respectivamente. Esto también es similar al patrón clínico de las zonas de alta incidencia de hepatocarcinoma.**

En reportes nacionales, Ruiz y col. ⁽³⁾, Donayre y col. ⁽⁶⁾, Bustíos y col. ⁽⁵⁾ se describe que en los pacientes con hepatocarcinoma, el síntoma predominante fue el dolor abdominal, que se relaciona con un estadio avanzado de neoplasia o con el tamaño del tumor. **En el presente estudio, en el que los pacientes tenían tumores ≥ 10 cm de diámetro, el síntoma más frecuente fue también el dolor abdominal, como se muestra en la Tabla 14.** Cabe señalar que a pesar de ser tumores

grandes, no se encontraron otros síntomas como fiebre por necrosis central, disnea, dolor óseo, hemobilia o síndromes paraneoplásicos. Tampoco se encontró ictericia, a pesar de tratarse de tumores gigantes, debido quizás, a que estos tumores se encontraban a nivel periférico y de esta manera no comprimían la vía biliar.

En cuanto al tamaño del tumor, **se encontró, en este estudio, que la media fue de 15.1 cm. de diámetro, con un máximo de 30 cm. y una desviación estándar de 5.5 cm., como se muestra en la Tabla 15,** valores muy similares a los encontrados por Ruiz y col.⁽³⁾ donde el promedio del tamaño del tumor fue de 15 cm. Es importante destacar, que estos tumores pudieron adquirir estas grandes dimensiones, debido a que, desde la aparición de las primeras células malignas hasta que el paciente empieza a presentar molestias vagas e imprecisas, el tumor ha alcanzado aproximadamente 9 cm. de diámetro y han pasado 15 meses de evolución. Esto, añadido a la demora en los sistemas de referencia a nivel nacional, ocasiona que los pacientes se presenten en los hospitales especializados con diámetros mayores del tumor.

En el presente trabajo, se observó que el segmento hepático VI estuvo comprometido con mayor frecuencia en los pacientes con

hepatocarcinoma gigante, como se puede apreciar en la Tabla 16, pudiendo notarse que el lóbulo hepático derecho fue el más afectado; esto último debido quizás, a que éste es el que tiene mayor irrigación, y al ser el hepatocarcinoma un tumor muy vascularizado, favorecería el desarrollo de esta neoplasia. Además se han asociado significativamente los altos niveles séricos y tisulares de factor de crecimiento endotelial vascular, con la presencia de hepatocarcinoma⁽¹¹⁾ , por lo que esta condición, promovería la formación del hepatocarcinoma en esta ubicación.

El patrón clínico descrito a nivel mundial en áreas de alta incidencia, describe a los pacientes con hepatocarcinoma, en estadíos iniciales de la enfermedad, lo que fue corroborado con este estudio, **en la Tabla 17, donde el 71.4% de pacientes se encontraron en el Estadío I de la clasificación de TNM de la AJCC,** es decir, que la mayoría de pacientes con hepatocarcinoma gigante, presentaban un tumor único de grandes dimensiones, pero sin invasión vascular, lo que brindaba condiciones de resecabilidad.

De todas las terapias utilizadas para tratar el HCC localizado sólo el THO y la resección hepática pueden curar a un paciente; no existe evidencia

convinciente que la quimioterapia sistémica mejore la sobrevida en ningún paciente con HCC.

El tratamiento quirúrgico del HCC depende del tamaño del tumor y de la función del futuro hígado remanente, existiendo una relación directa entre el diámetro tumoral y la amplitud de la resección hepática.

Cuando el HCC mide menos de 5 cm. la resección hepática, el transplante ortotópico (THO), la ablación por radiofrecuencia (ARF) o la etanolización son métodos potencialmente curativos.

Para los tumores que miden más de 5 cm. pero menos de 10 cm. la sobrevida luego de resección es menos favorable, pero otros autores, reportan una sobrevida similar a la de los tumores pequeños, por lo que la resección hepática se considera el tratamiento de elección para este tipo de HCC. ⁽³⁾

El rol de la cirugía hepática en pacientes con tumores mayores a 10 cm es controversial, ya que la resección de estos tumores es técnicamente difícil y usualmente se requiere de una resección hepática mayor. Es por ello que al comparar nuestros resultados con los de Esnaola y col. ⁽⁷⁾ se

aprecia por ejemplo que en Japón donde el HCC tiene un diámetro promedio de 3.5 cm. el 55% de los pacientes tiene una hepatectomía parcial, por el contrario **sólo el 24% de nuestros pacientes tuvo tal procedimiento; en nuestra serie el gran tamaño del HCC (15.1 cm en promedio) determinó que la hemihepatectomía y la hepatectomía extendida se efectuaran en el 76% de nuestros pacientes, tal como señala la Tabla 18.** Siendo estos resultados muy similares a otro estudio nacional de Ruiz y col. ⁽³⁾.

En cuanto a los segmentos hepáticos resecaados, **se mostró en la Tabla 19, que el segmento que se resecó con mayor frecuencia fue el VI,** lo que concuerda con la Tabla 16, en la que se observó que dicho segmento fue el más comprometido. De la misma manera, se observó que los segmentos del lóbulo hepático derecho son los más resecaados, debido al mayor compromiso de este lóbulo.

En este estudio se observó también, que **la mayoría de pacientes, 71.4%, no fallecieron, a diferencia del 28.6% que fallecieron, como se aprecia en la Tabla 20.** Esto nos indica que probablemente el tratamiento quirúrgico empleado, permitió en su mayoría, aumentar la sobrevida de estos pacientes.

En la Tabla 21, se observa que la indicación más frecuente de resección hepática en general es por Hepatocarcinoma, con un porcentaje de 24%, seguida de Metástasis por Cáncer Colo-rectal, con un porcentaje de 22%. Asimismo, el Hepatocarcinoma constituye la primera indicación de resección hepática en neoplasia maligna primaria de hígado, resultado que guarda relación con la literatura mundial, donde se menciona que el hepatocarcinoma constituye la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente.⁽¹⁾

CONCLUSIONES

PRIMERO

El Hepatocarcinoma Gigante se presentó con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino. La edad promedio de presentación fue de 53 años. Asimismo, se presentó con mayor frecuencia en pacientes con infección por virus de Hepatitis B, provenientes de zonas endémicas de este virus, sin cirrosis, en estadio A de la clasificación de ChildPugh, con niveles altos de Alfa-fetoproteína.

SEGUNDO

La forma de presentación fue un tumor único, grande, con un tamaño promedio de 15 cm, con dolor abdominal como síntoma más frecuente, en estadios iniciales de la enfermedad, Estadio I, según la estadificación TNM – AJCC; características que muestran que el patrón del HCC Gigante en el Perú, es similar al de HCC que se presenta en áreas de alta incidencia.

TERCERO

Los segmentos hepáticos comprometidos con mayor frecuencia en el Hepatocarcinoma Gigante, fueron los segmentos VI, V y VII; siendo el lóbulo derecho, el más afectado en los pacientes con Hepatocarcinoma Gigante. Del mismo modo, los segmentos hepáticos que fueron resecaados con mayor frecuencia fueron los segmentos VI, V y VIII.

CUARTO

El tipo de manejo quirúrgico para Hepatocarcinoma Gigante más frecuente, fue la hemihepatectomía, es decir una resección hepática mayor; siendo más frecuente la hemihepatectomía derecha, debido al mayor compromiso del lóbulo derecho.

QUINTO

El Hepatocarcinoma constituye la primera indicación de resección hepática en neoplasia maligna primaria de hígado. Además, constituye la indicación más frecuente de resección hepática en general.

RECOMENDACIONES

1. Establecer programas de despistaje o screening no sólo en pacientes con cirrosis hepática, sino también en grupos de riesgo como los pacientes con hepatitis crónica B, especialmente en lugares donde esta infección es endémica, para detectar el Hepatocarcinoma de manera precoz, y poder brindar tratamiento curativo.
2. Debido al incremento de casos de Hepatocarcinoma a nivel mundial y nacional, se recomienda intensificar las campañas de vacunación universal contra la hepatitis B, así como el tratamiento antiviral en los casos que lo requieran.
3. Mejorar el sistema de referencia del sistema de salud del país, para que los pacientes con Hepatocarcinoma puedan recibir tratamiento quirúrgico oportuno, en los centros especializados en cirugía de hígado.

4. Realizar estudios multicéntricos en los hospitales de referencia de nuestro país, que reciben pacientes con esta patología, sobre aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, para observar el comportamiento epidemiológico de la enfermedad y poder implementar mecanismos de prevención y tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bilbao Aguirre I., Lázaro Fernández J.L., Castells Fuste L., Charco Torras R. ***“Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras”*** Jano; Barcelona Julio-Agosto 2010; 49-59
2. Ruiz E., Almonte M., Pizarro R. y col. ***“Hepatitis B y Hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: Estudio de casos y controles”***.RevGastroenterol Perú; 2002.
3. Ruiz E., Sanchez J., Celis J., Payet E., Berrospi F., Chavez I., Young F. ***“Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por Hepatocarcinoma. Análisis de 232 Resecciones Consecutivas”***RevGastroenterol Perú; 2007; 27: 223-235
4. Bustíos Sánchez C., Dávalos Moscol M., Román Vargas R., Zumaeta Villena E. ***“Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud”***RevGastroenterol Perú; 2005; 27: 238-245

5. Bustíos Sánchez C., Díaz Ferrer J., Román Vargas R., Dávalos Moscol M., Zumaeta Villena E. ***“Características Clínico - Epidemiológicas del Carcinoma Hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD”*** Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-1: 17-23
6. Donayre M., Bussalleu A., Berrios J. y col. ***“Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: hallazgos clínicos y de laboratorio”*** Revista de gastroenterología del Perú 1999; 19
7. Esnaloa N., Mirza N., Lauwers G., Ikai I. et al. ***“Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United states, France and Japan”***. Annals of surgery. 2003; 238(5):711-719.
8. Galindo J.L., Lombardi J.J., Larenas A., Carrasco G., Sanhueza V., Sandoval R., Espinoza R., Correa M. ***“Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico”*** Santiago de Chile; Rev. Chilena de Cirugía – Scielo; Octubre 2012; Vol 64; N° 5; 472-475

9. Karatzas T., Smirnis A., Dimitroulis D. y col. **“Carcinoma hepatocelular Gigante pediculado con hemangioma con características de obstrucción intestinal”**European Journal of Medical, BMC Gastroenterología, Setiembre 2011, 11:99.
10. Ming-Chen B., Shu-Zhong C., Sheng-Qu L., Yun-Qiang T., Yin-Bing W., Xiang-Liang Z. **“Resection of a giant hepatocellular carcinoma weighing over ten kilograms”** China; World J Gastroenterol 2010; 16(11): 1422-1424
11. El-Serag H. **“Hepatocellular Carcinoma”** N Engl J Med 2011; 365: 1118-27
12. Péndola Gómez, L. **“Libro Texto de Cirugía”** Sociedad Ecuatoriana de cirugía laparoscópica; Ecuador 2002
13. Gonzalez Muñoz J. **“Tumores Primarios De Hígado: Estudio Morfológico, Clínico e Inmunohistoquímico”** Universidad Complutense De Madrid, Facultad De Medicina; Madrid; 1995

14. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. ***“Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.”*** JAMA. 2006;295:65-73.4.
15. Cabezas C. ***“Hepatitis Virales B y Delta: epidemiología y Prevención en el Perú.”*** Rev Peruana Med Exp Salud Pública 2002;19:150-161.
16. Labrecque D. ***“Neoplasias of the liver.”*** Liver and biliary diseases; Baltimore Williams & Wilkins 1992: pp 347-363.
17. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S et al. ***“Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94.”*** Lancet 1997;350:1142-1143.
18. Befeler A., Di Bisceglie A. ***“Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment.”*** Gastroenterology 2002;122:1609-1619.
19. Murray K., Carithers R. ***“Evaluation of the Patient for Liver Transplantation”***Hepatology Vol. 41, No. 6, 2005.

20. Álvarez P., Granero-Castro P. y col. "**Carcinoma hepatocelular gigante**" Revista española de Enfermedades Digestivas, Vol. 104. N.º 5, pp. 264-265, Arán Ediciones, 2012.

21. Bruix J., Morris S. "**Management of Hepatocellular Carcinoma**" Hepatology, Vol. 42, No. 5, 2005.

ANEXOS

ANEXO Nº 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº

NOMBRE: Nº HC:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS

Edad:

Sexo: Masculino
 Femenino

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Procedencia:

Portador Hepatitis B (AgHBe +):
 Negativo
 Positivo
 No disponible

Portador de Hepatitis C (Anti HCV +):
 Negativo
 Positivo
 No disponible

LABORATORIO:

FA:

TGP:

TGO:

GGTP:

BT:

Proteínas Totales:

Albúmina:

INR:

TP:

Plaquetas:

APP:

CLÍNICA:

Síntomas:
 Asintomática
 Dolor Abdominal
 Ictericidad
 Pérdida ponderal
 Otros:

Cirrosis:
 Sin cirrosis
 Cirrosis

Ascitis:
 Ausente
 Leve
 Refractoria

Encefalopatía:
 Ausente
 Grado I-II
 Grado III-IV

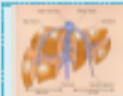
Clasificación de Child Pugh:
 Child A
 Child B
 Child C

IMÁGENES (TAC & RMN):

Nº de tumores: Único
 Múltiple

Tamaño del tumor:
 < 10cm
 ≥ 10cm

Segmentos comprometidos:



I	<input type="checkbox"/>	V	<input type="checkbox"/>
II	<input type="checkbox"/>	VI	<input type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>	VII	<input type="checkbox"/>
IV	<input type="checkbox"/>	VIII	<input type="checkbox"/>

ESTADIAJE TNM-AJCC

	PRIMARY TUMOR (T)
<input type="checkbox"/> TX	Primary tumor cannot be assessed
<input type="checkbox"/> T0	No evidence of primary tumor
<input type="checkbox"/> T1	Solitary tumor without vascular invasion
<input type="checkbox"/> T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors more than one
<input type="checkbox"/> T2a	Multiple tumors more than 5cm
<input type="checkbox"/> T2b	Single tumor or multiple tumors of any size involving major branch of the portal vein or hepatic vein
<input type="checkbox"/> T3	Tumors with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum.
<input type="checkbox"/> T4	
REGIONAL LYMPH NODES (N)	
<input type="checkbox"/> N0	Regional lymph nodes cannot be assessed
<input type="checkbox"/> N1	No regional lymph node metastasis
<input type="checkbox"/> N2	Regional lymph node metastasis
DISTANT METASTASES (M)	
<input type="checkbox"/> M0	No distant metastasis (in pathology M0 classification to complete stage group based on histology)
<input type="checkbox"/> M1	

MANEJO QUIRÚRGICO

Fecha:

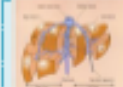
Tipo de Resección hepática:

Hepatectomía parcial:

Hemihepatectomía:

Hepatectomía extendida:

Segmentos Resecados:



I	<input type="checkbox"/>	V	<input type="checkbox"/>
II	<input type="checkbox"/>	VI	<input type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>	VII	<input type="checkbox"/>
IV	<input type="checkbox"/>	VIII	<input type="checkbox"/>

Anatomía Patológica:

ANEXO Nº 02

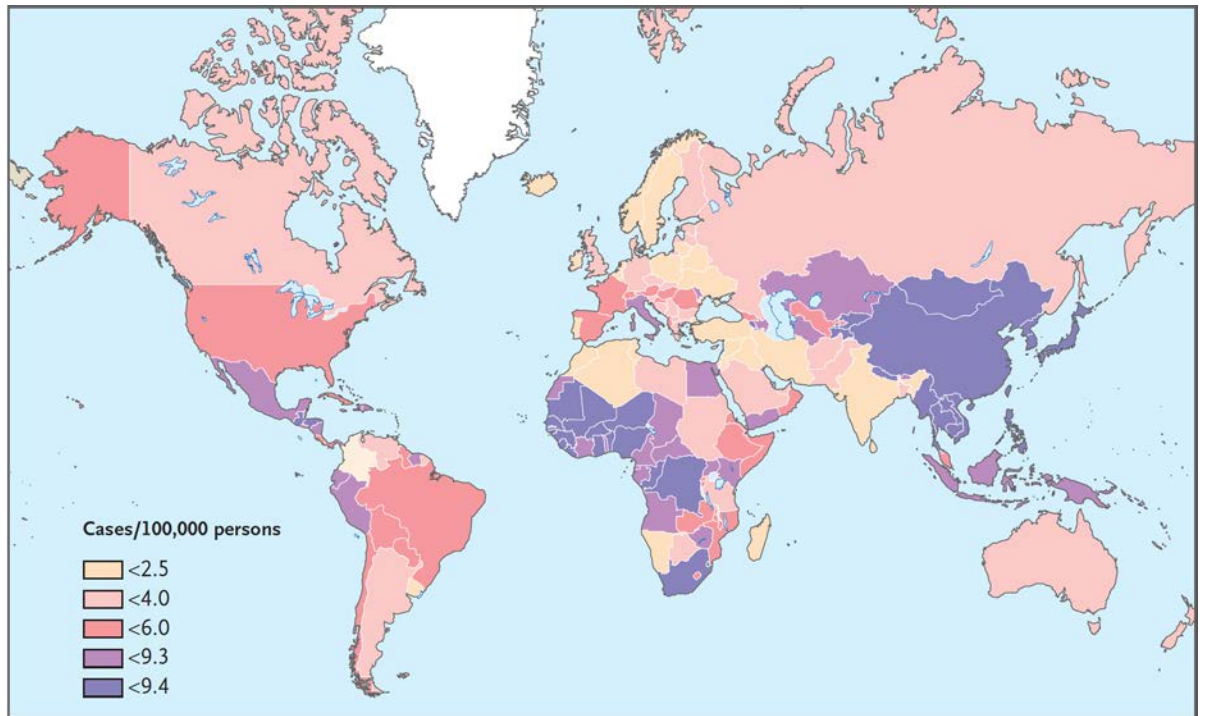


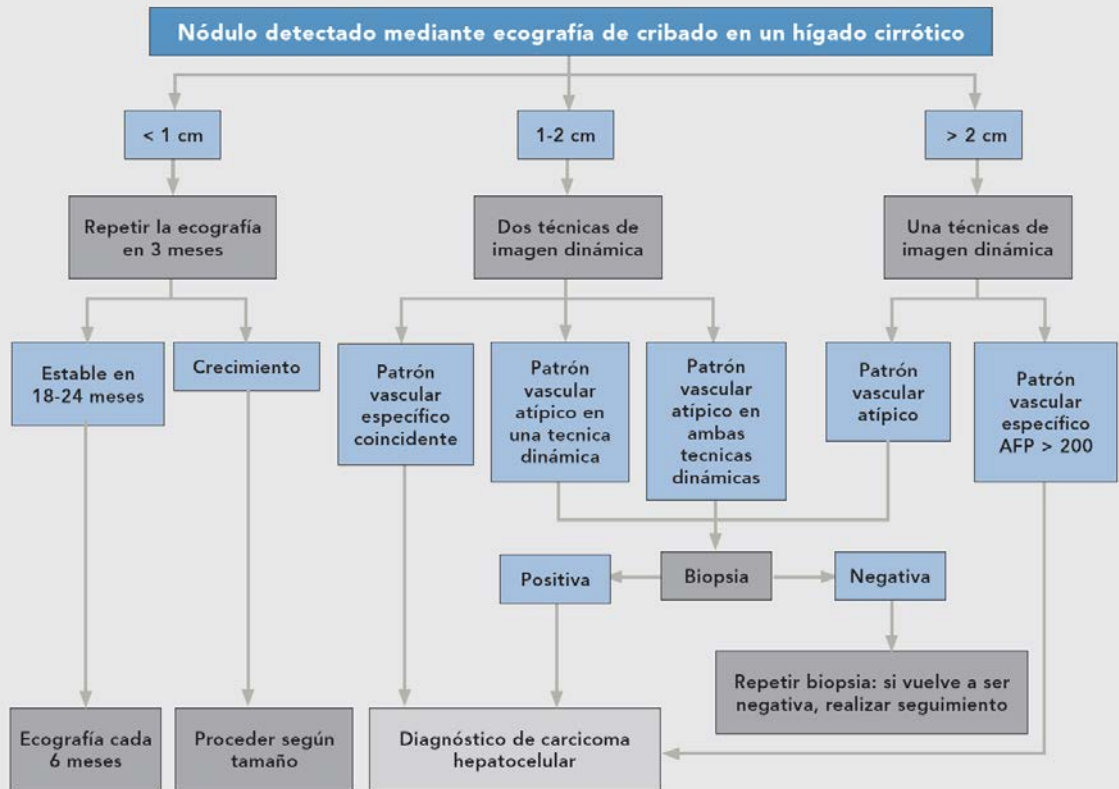
Figure 1. Regional Variation in the Estimated Age-Standardized Incidence Rates of Liver Cancer.

The incidence rates shown (numbers of cases per 100,000 persons) pertain to both sexes and all ages. Adapted from the World Health Organization.³

ANEXO Nº 03

Figura 1

Algoritmo para el manejo y seguimiento de un nódulo hepático detectado por ecografía



Adaptado de Forner et al²⁰. AFP: alfa-fetoproteína.

ANEXO N° 04

Tabla 1 Clasificación TNM para el hepatocarcinoma según el American Joint Committee on Cancer**

Estadificación TNM para el hepatocarcinoma			
Tumor primario (T)			
TX	Tumor primario que no puede ser verificado		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
T1	Tumor solitario sin invasión vascular		
T2	Tumor solitario con invasión vascular, o tumores múltiples ninguno mayor de 5 cm		
T3	Tumores múltiples mayores de 5 cm o tumor que afecta a una rama mayor portal o de venas suprahepáticas		
T4	Tumores con invasión directa de órganos adyacentes, diferente a la vesícula biliar o invadiendo el peritoneo visceral		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser verificados		
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia (M)			
MX	La metástasis a distancia no puede ser verificada		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Grado de fibrosis (F)*			
F0	Fibrosis grado 0-4 (fibrosis de nula a moderada)		
F1	Fibrosis grado 5-6 (fibrosis severa o cirrosis)		
Estadios			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

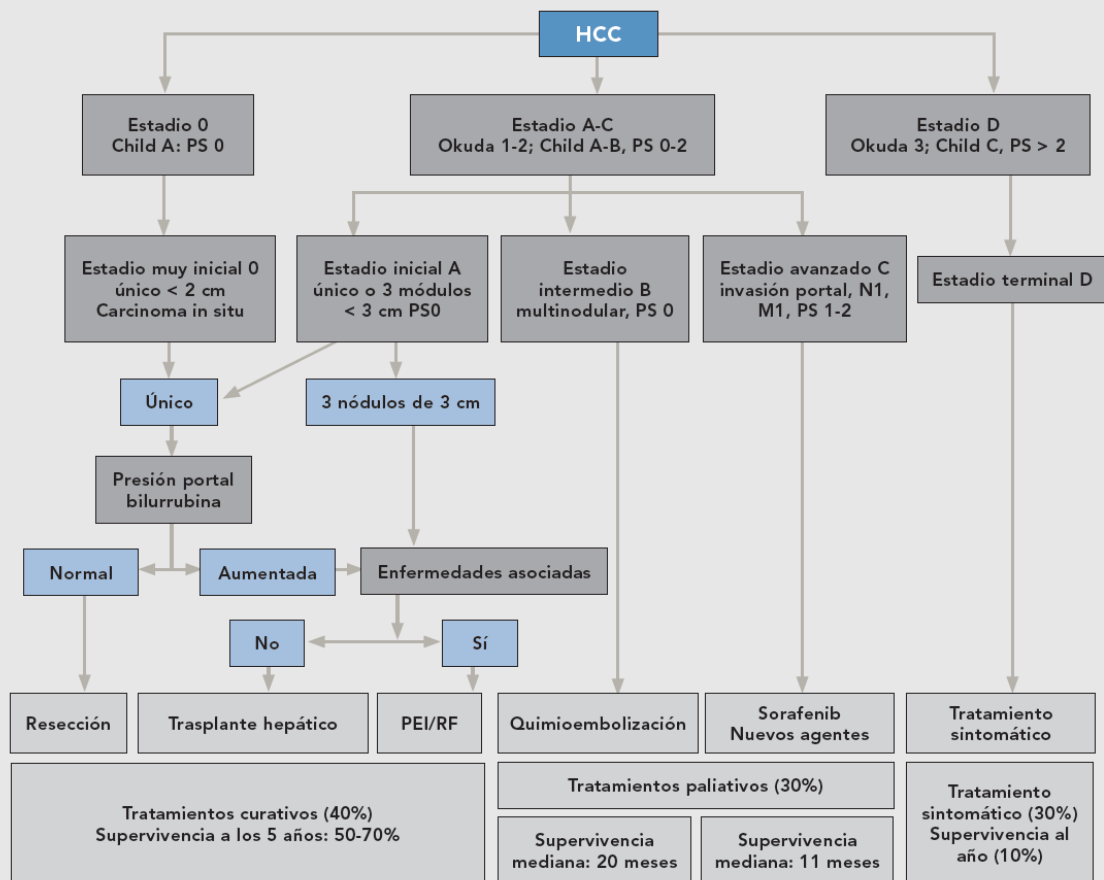
*El grado de fibrosis corresponde a la definición de Ishak²¹. El grado de fibrosis se considera en este esquema por su valor pronóstico en la supervivencia global, pero no se tiene en cuenta para la definición del estadio.

**AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.

ANEXO Nº 05

Figura 2

Sistema de estadificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*



Adaptado de Forner et al²⁰.

HCC: hepatocarcinoma; PEI: inyección percutánea de etanol; PS: capacidad funcional del sujeto (*performance status*); RF: radiofrecuencia.

ANEXO Nº 06

Tabla 2

**El sistema de estadificación CLIP
(The Cancer of the Liver Italian Program)**

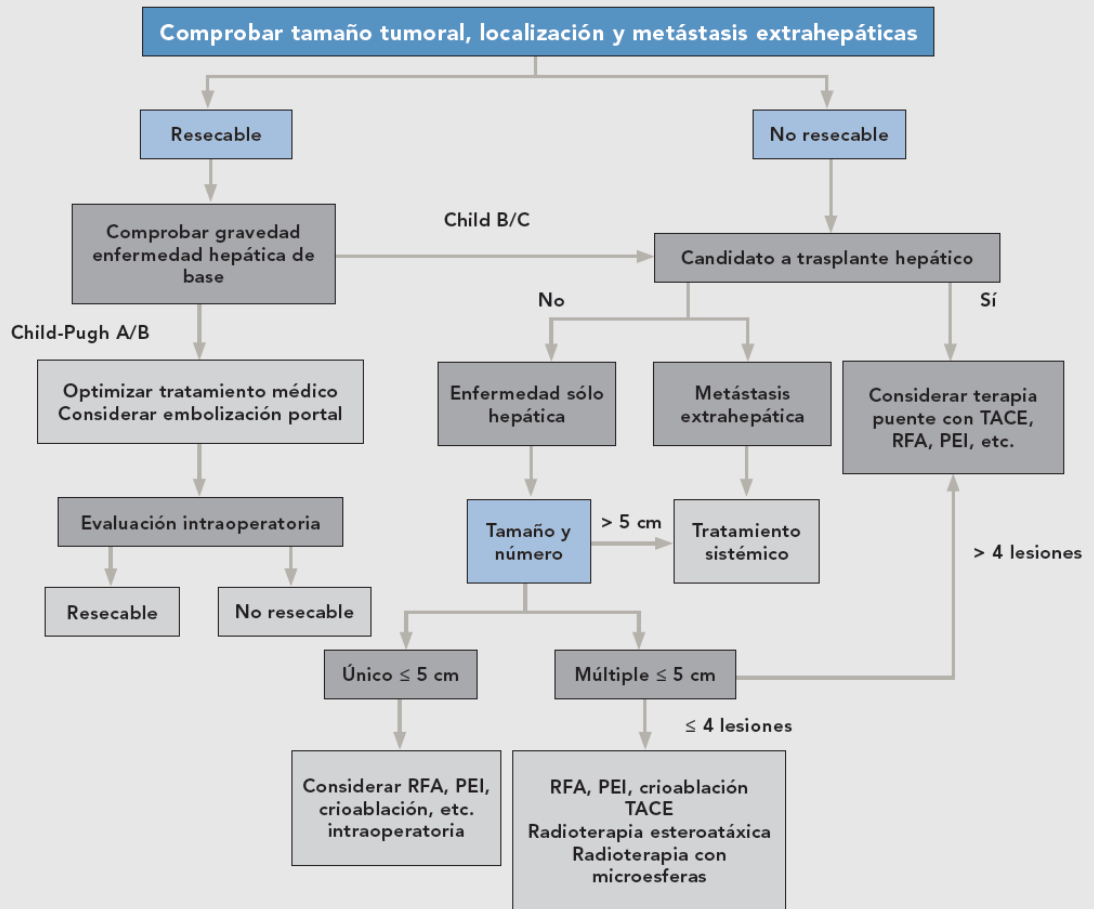
Variable	Puntuación
<i>Child-Pugh stage</i>	
A	0
B	1
C	2
Morfología tumoral	
Uninodular y extensión ≤ 50%	0
Multinodular y extensión ≤ 50%	1
Masivo o extensión > 50%	2
Alfa-fetoproteína	
< 400 ng/dl	0
≥ 400 ng/dl	1
Trombosis de la vena porta	
No	0
Sí	1

La graduación CLIP (*The Cancer of the Liver Italian Program*) se usa para predecir la supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma. La puntuación total se deriva de sumar cada uno de las subpuntuaciones. La supervivencia mediana fue de 36, 22, 9, 7, y 3 meses para puntuaciones CLIP de 0, 1, 2, 3, 4, y 6, respectivamente. La graduación CLIP ha sido validada prospectivamente²².

ANEXO Nº 07

Figura 3

Algoritmo de tratamiento tras el diagnóstico de hepatocarcinoma



Adaptado de Abdalla et al. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. Uptodate (www.uptodateonline.com)
PEI: alcoholización percutánea; RFA: radiofrecuencia; TACE: quimioembolización transarterial.