



# Hepatocarcinoma: Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016

Br. Berrutti, Valentina  
Br. Carrère, Denise  
Br. Faliú, Valentina  
Br. Gervaz, Inés  
Br. Graña, Elisa  
Br. Lequini, Nahara  
Prof. Agda. Dra. Perendones, Mercedes.

Grupo 82

Clínica Médica "2" Hospital Pasteur.  
Ciclo de Metodología Científica II - 2017  
Facultad de Medicina - Universidad de la República

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>5</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>6</b>
Epidemiología .....	6
Etiología .....	6
Presentación clínica .....	8
Screening .....	9
Diagnóstico .....	10
Estadificación .....	10
Tratamiento .....	11
Pronóstico .....	13
Prevención del hepatocarcinoma .....	13
<b>Objetivos</b> .....	<b>15</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>15</b>
Definiciones operativas .....	16
<b>Resultados</b> .....	<b>17</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>21</b>
<b>Conclusiones y perspectivas</b> .....	<b>25</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>27</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>30</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>31</b>
Anexo 1 .....	31
Anexo 2 .....	32
Anexo 3 .....	33
Anexo 4 .....	34

## **RESUMEN**

El HCC (hepatocarcinoma) representa la quinta neoplasia a nivel mundial. Las etiologías más frecuentes son las infecciones por VHB (virus de hepatitis B) y VHC (virus de hepatitis c), y la alcohólica. En Uruguay no existen estudios epidemiológicos previos, por tal razón el objetivo de este estudio es analizar la epidemiología del HCC en una población determinada.

La muestra de estudio fue la población con diagnóstico de HCC asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre enero del 2007 y diciembre del 2016. Se relevaron las historias clínicas respetando la normativa ética.

El estudio contó con 20 pacientes con HCC. El sexo predominante fue el masculino y la media de presentación fue de  $58 \pm 12,7$  años. La etiología más frecuente fue la alcohólica. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio A y B de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) al momento diagnóstico y la principal circunstancia diagnóstica fue el debut de la enfermedad. Todos los tratamientos se encontraron disponibles en nuestro medio. No se halló asociación entre el estadio BCLC y la mortalidad, ni entre la circunstancia del diagnóstico y el estadio.

La distribución por edad y sexo de estos pacientes es concordante con la bibliografía internacional analizada. En nuestro medio predomina ampliamente la etiología alcohólica a diferencia de lo que sucede a nivel mundial donde priman las infecciones por VHB y VHC. Se destaca que el consumo de alcohol representa un problema de salud importante en Uruguay. La mayoría de los pacientes fueron captados en el debut de la enfermedad, lo que demuestra que se está llegando tarde al diagnóstico, limitando las posibilidades terapéuticas

A partir del estudio se puede establecer un perfil epidemiológico de la población con diagnóstico de HCC del centro analizado, lo que permite compararla con los datos nacionales e internacionales.

**Palabras claves:** Hepatocarcinoma, cirrosis, epidemiología.

**TITLE:** Hepatocellular Carcinoma: An epidemiological study in the polyclinic of Hepatology of the Hospital Pasteur between 2007-2016

**ABSTRACT:**

The HCC (hepatocellular carcinoma) represents the fifth neoplasm worldwide. The most frequent etiologies are HBV (hepatitis B virus) and HCV (hepatitis C virus) infections, and alcohol. There are no previous epidemiologic studies in Uruguay, therefore the objective of this study is to analyze HCC epidemiology in a determined population.

The sample studied was the population with HCC diagnose assisted in the polyclinic of Hepatology of Hospital Pasteur in the period between January of 2007 and December of 2016.

20 patients with HCC were included in the study. The predominant sex was male and the median age of presentation was  $58 \pm 12,7$  years. Alcohol was the main etiology. The majority of the patients at the time of diagnosis were in stages A and B of BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). The leading circumstance of diagnosis was the debut of the disease. All the treatments were found available in our context. There was no relationship found between the stage of BCLC and mortality, and neither between the circumstance of diagnosis and the stage at the time.

Sex and age distribution is congruent with the international bibliography analyzed. In our country alcoholic etiology frankly predominates, contrasting what happens at a global scale where HBV and HCV infections prevail. It must be pointed out that alcohol consumption in Uruguay represents a major health problem. A high proportion of patients were recruited in the debut of the disease, which means that we are still having a late diagnosis which limits the therapeutic possibilities.

From the study an epidemiological profile of this certain population with HCC can be established, which permits its comparison with the epidemiology at a national and international scale.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, epidemiology.

## **Hepatocarcinoma: estudio epidemiológico en pacientes de la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016**

Bres. Berrutti V., Carrère D., Faliú V., Gervaz I., Graña E., Lequini N., Dra. Perendones M.  
Clínica Médica “2” Hospital Pasteur.

Facultad de Medicina - Universidad de la República

### **INTRODUCCIÓN**

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario de hígado más frecuente y la quinta neoplasia a nivel mundial. Su mortalidad es muy elevada, causando en promedio entre 250.000 y un millón de muertes anuales, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Más del 90% de los HCC están asociados a cirrosis.

En Uruguay se diagnostican 100 casos anuales de HCC. A nivel nacional existe una alta prevalencia de consumo de alcohol, siendo ésta una de las principales causas de cirrosis en pacientes con HCC junto con las hepatopatías crónicas por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB) y la esteatosis hepática no alcohólica (NASH). Esta última se encuentra en ascenso por la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso.

La principal problemática de esta enfermedad es el diagnóstico tardío de la misma. Esto se da porque los pacientes se mantienen asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad lo que explica su alta mortalidad.

Se ha visto que el diagnóstico precoz conlleva una mayor supervivencia, ya que actualmente hay varios tratamientos pretendidamente curativos.

Ante lo expuesto previamente, se destaca la importancia de conocer la epidemiología del HCC, para así poder realizar un buen control y seguimiento de los pacientes con hepatopatías crónicas. A su vez, se destaca la relevancia de los métodos de screening y su impacto en el diagnóstico de HCC. <sup>(1-3)</sup>

Por todo lo mencionado anteriormente es que interesa estudiar la epidemiología de los pacientes con HCC, que son asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Epidemiología**

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario maligno de hígado más frecuente, representando entre 80 y 90% de todos los tumores hepáticos.

Es una neoplasia muy frecuente en el sureste asiático y en África subsahariana. Más del 80% del hepatocarcinoma corresponde a población asiática y africana, y los países con las tasas de incidencia más altas (20-500/100.000 habitantes) son Japón, China (donde se reportan aproximadamente la mitad del total de los casos del mundo), Corea, Taiwán, Mozambique y Nigeria. Entre las naciones con tasas de incidencia intermedia (10-19/100.000 habitantes) se encuentran los países del Mediterráneo y Brasil, mientras que el norte de Europa, Nueva Zelanda y la mayor parte de América tienen tasas de incidencia bajas.<sup>(4)</sup> Ésta marcada variabilidad en la incidencia del HCC se relaciona con la distribución de los distintos factores oncogénicos que intervienen en su desarrollo.<sup>(5)</sup>

La enfermedad se presenta mayoritariamente en el sexo masculino, con una incidencia que es entre dos y tres veces superior a la del sexo femenino. Se ha visto que en zonas de alta incidencia puede llegar a ser hasta 8 veces mayor mientras que en zonas de baja incidencia la relación parece no cumplirse tan claramente.<sup>(4)</sup>

En cuanto a la edad, lo más frecuente es que el HCC se presente entre la sexta y la séptima década de vida, aunque en zonas con alta incidencia puede tener una edad de presentación más temprana, diagnosticándose entre la tercera y la cuarta década.<sup>(3)</sup>

### **Etiología**

En el HCC se ha descrito implantación tumoral sobre cirrosis de cualquier etiología, destacándose que a mayor tiempo de evolución y mayor deterioro funcional del hígado más alto es el riesgo de que el tumor se desarrolle. Aunque con muy baja incidencia, este tipo de tumor también puede desarrollarse en hígados sin cirrosis previa.<sup>(5)</sup>

Mundialmente las etiologías predominantes de HCC son, en orden de frecuencia, las infecciones crónicas por el VHB (54%), VHC (31%) y la cirrosis alcohólica (15%). Se destaca la importancia de la NASH como factor etiológico de HCC, aunque se desconoce su prevalencia exacta.<sup>(6)</sup> Otras causas menos frecuentes pero que también predisponen su desarrollo son la

hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y otras enfermedades metabólicas hereditarias. Estas etiologías presentan una gran variabilidad en cuanto a su distribución geográfica.<sup>(7)</sup>

La infección por el virus de hepatitis B es endémica en países como Asia y África subsahariana, lo cual permite entender la alta incidencia de HCC que presentan estas regiones.<sup>(3)</sup> En contraste con esto, según datos de la OMS de julio del 2017, la prevalencia de infección por VHB en la región de las Américas es baja (0,7%) y por tanto no representa una de las principales etiologías. No se cuenta con datos específicos correspondientes a Uruguay.<sup>(8)</sup> Además, cierta evidencia sugiere que existe una asociación entre determinados genotipos del VHB y el riesgo de desarrollar HCC. Dado que en las regiones donde la incidencia de HCC es alta predomina el genotipo C, se asume que éste sea el de mayor poder oncogénico. Esto último también explica que no sea una de las principales etiologías en nuestra región debido a que no es éste genotipo el que predomina.<sup>(9)</sup>

La infección crónica por VHC constituye otra de las causas de HCC, siendo la más frecuente en las zonas de baja e intermedia prevalencia como es el caso de Uruguay.<sup>(3)</sup> En dicho país, la prevalencia exacta se desconoce pero se estima mediante tamizaje en bancos de sangre que es alrededor del 2%.<sup>(10)</sup> La etiopatogenia de este virus no está del todo aclarada pero se cree que la progresión a HCC está más relacionada con la reacción inflamatoria en respuesta al virus y no tanto con el poder oncogénico del mismo.<sup>(3)</sup> De esto surge que sólo un 4%, del 20% que evoluciona a hepatitis crónica, desarrollará HCC.<sup>(10)</sup>

En relación a la etiología alcohólica, su ingesta excesiva induce lesión hepática que puede dar lugar al desarrollo de cirrosis y consiguiente aumento del riesgo de padecer HCC.<sup>(5,11)</sup> El grado de lesión hepática está en relación no solo con el volumen sino también con la frecuencia y los patrones de consumo. Si bien se reconoce al consumo de alcohol como un problema de índole mundial, la OMS en su informe del año 2015 destaca que en las Américas el consumo de esta droga es mayor que en el resto del mundo.<sup>(11)</sup> Particularmente en Uruguay, según datos publicados en la sexta encuesta nacional sobre consumo de drogas del año 2016, el alcohol es la droga más consumida en la población. Se señala que 9 de cada 10 personas entre 15-65 años lo ha probado alguna vez en la vida, que 7 de cada 10 ha consumido en el último año y un poco más del 50% de los encuestados declara un consumo habitual. En cuanto a la frecuencia de consumo 1 de cada 7 lo hace 2 o más veces por semana y es menor en las mujeres.<sup>(12)</sup>

Existe evidencia acerca de que la combinación de alcohol e infección viral ejerce una acción oncogénica sinérgica y aumenta aún más el riesgo de desarrollar HCC. <sup>(5,6)</sup>

En muchos países, incluido Uruguay, la incidencia de NASH está en aumento debido a su relación con la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico. Su prevalencia no se conoce con exactitud pero se estima, a través de datos provenientes de estudios poblacionales, que corresponde a un 20-30% para los países occidentales y un 15% para los asiáticos.

Se ha demostrado que las cirrosis por NASH evoluciona con menor frecuencia a este tipo de carcinoma en comparación con las demás etiologías; incluso algunos autores plantean que la NASH se asocia más frecuentemente al secundarismo hepático por cáncer colorrectal que al HCC. <sup>(13-15)</sup>

Por último, se reconoce como un factor ambiental con impacto en la epidemiología del HCC a las aflatoxinas producidas por el hongo *Aspergillus flavus*. Estas toxinas se encuentran en distintos tipos de granos, cereales, frutos secos y legumbres, hallándose una alta incidencia en África subsahariana y Asia del este. Como se mencionó anteriormente, estas regiones también son regiones endémicas del VHB y se ha visto que estos dos factores pueden tener una asociación sinérgica en la generación de HCC, aumentando hasta 9 veces la incidencia de este carcinoma en pacientes portadores de VHB. En otras regiones, como EEUU, no hay evidencia de que el HCC esté relacionado con las toxinas mencionadas. <sup>(6,13)</sup>

### **Presentación clínica**

Lo más frecuente es que el HCC se presente asintomático durante años y que la aparición de síntomas corresponda a fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, dado que la mayoría se desarrolla sobre un hígado cirrótico y el HCC representa una de las causas de descompensación de la patología hepática, frecuentemente se presenta con elementos de insuficiencia hepatocítica e hipertensión portal, signos propios de una cirrosis en fase descompensada.

Otras presentaciones menos frecuentes son ictericia obstructiva, hemobilia y hemoperitoneo, las últimas dos producto de la rotura del tumor hacia el conducto biliar y la cavidad peritoneal respectivamente.

En estadíos avanzados es frecuente la aparición de dolor en hipocondrio derecho y síndrome constitucional. También puede presentar síntomas propios de los lugares donde se desarrollan

metástasis más frecuentemente como pulmón, ganglios linfáticos, huesos, glándula suprarrenal y cerebro.

En los raros casos en que se presenta sobre un hígado sano las manifestaciones clínicas son inespecíficas: dolor orgánico, pérdida de peso, masa palpable, etc.<sup>(1,4,7)</sup>

### **Screening**

Dado que se trata de una enfermedad que no presenta síntomas hasta fases muy avanzadas y que en estas circunstancias la mortalidad es elevada, es fundamental la aplicación de técnicas de screening en la población de riesgo con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz y que por tanto la aplicación del tratamiento pueda mejorar el pronóstico. De hecho, en un estadio inicial, la aplicación de tratamientos es potencialmente curativa.

Otro aspecto que apoya un programa de detección precoz para esta patología es el hecho de que se trata de una neoplasia frecuente, con alta morbi-mortalidad, donde la población objetivo es fácilmente identificable y la herramienta de cribado es inocua, de bajo costo y de fácil disponibilidad; es decir, cumple con los criterios de screening.

La estrategia recomendada es la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC.

Ellos son:

- Pacientes con cirrosis de cualquier etiología
- Historia familiar de HCC
- Pacientes en lista de espera para trasplante hepático
- Hombres asiáticos mayores de 40 años y mujeres asiáticas mayores de 50 años portadores de VHB
- Africanos mayores a 20 años

Ante un hallazgo sospechoso de HCC es necesario estudios que confirmen y descarten el diagnóstico.<sup>(1,4,7)</sup>

## **Diagnóstico**

Actualmente el diagnóstico de HCC se efectúa mediante estudios radiológicos no invasivos y/o citohistología.

Respecto a los estudios radiológicos no invasivos, la ecografía utilizada como técnica única no se considera que realice diagnóstico ya que no existe un patrón típico de HCC. Los criterios diagnósticos en estudios de imagen dinámicos (Tomografía Computada y/o Resonancia Nuclear Magnética), se basan en la mayor arterialización del HCC en comparación con el resto del parénquima hepático. Así, el patrón radiológico que valida el diagnóstico en pacientes con cirrosis es una lesión con hipercaptación de contraste en la fase arterial seguido de un aclaramiento en la fase venosa. Presenta una especificidad de casi 100% para el diagnóstico de nódulos mayores de 1cm.

El estudio citohistológico mediante biopsia hepática percutánea se reserva para aquellos pacientes en los que los estudios de imagen dinámicos no han arrojado resultados convincentes y la sospecha es alta. Esta técnica permite el diagnóstico de tumores de hasta 2 cm con una sensibilidad del 61,1% pero presenta falsos negativos en un tercio de los casos, por lo tanto no siempre establece diagnóstico.

Por último, en aquellos pacientes que no presentan los criterios típicos en las pruebas de imagen y en quienes la biopsia no es diagnóstica o genera dudas, se realiza un panel inmunohistoquímico de marcadores con el objetivo de aumentar la capacidad diagnóstica.

Existen marcadores serológicos que ayudan a complementar el diagnóstico. El más comúnmente utilizado es la alfa-feto-proteína donde los niveles mayores a 500mcg/l sugieren la presencia de HCC. <sup>(7,16)</sup>

## **Estadificación**

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples clasificaciones con el fin de guiar la toma de decisiones. A pesar de esto, el sistema de clasificación denominado Barcelona-ClinicLiverCancer (BCLC) (Anexo 1) ha logrado ser el más utilizado y aceptado por las asociaciones europea y americana de hepatología.

Dicho sistema evalúa:

- El estado general del paciente, conocido como PST (Performance Status), valorado mediante la escala ECOG (Anexo 2)
- El grado de función hepática, dado por la clasificación de Child-Pugh (Anexo 3)
- Datos propios del HCC como tamaño, número de nódulos, invasión linfática y metástasis.

En cuanto a los estadios del BCLC se reconocen:

- BCLC 0: Se define así a la presencia de tumores únicos menores de 2 cm de diámetro sin evidencia de invasión vascular o satelitosis, en pacientes que presentan un buen estado general (ECOG 0) y una función hepática aceptable (Child A).
- BCLC A: Presencia de un tumor único mayor de 2 cm o hasta 3 tumores todos ellos menores o iguales de 3 cm, en pacientes con buen estado general (ECOG 0) y una función hepática Child A o B.
- BCLC B: Incluye a los pacientes con un buen estado general (ECOG 0), en estadio funcional de Child A-B, pero con múltiples nódulos hepáticos que no permiten la posibilidad de aplicar una conducta con fines curativos.
- BCLC C: Pacientes sintomáticos asociados al tumor (ECOG 1-2), invasión macrovascular (trombosis vascular adyacente o relacionada con el tumor) o invasión extrahepática (metástasis o afectación ganglionar).
- BCLC D: Pacientes con síntomas graves relacionados al tumor (ECOG 3-4).<sup>(17)</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento del HCC se puede dividir en dos categorías: los tratamientos potencialmente curativos y los tratamientos paliativos.

En cuanto a los tratamientos curativos, el trasplante hepático es el único considerado realmente curativo ya que trata tanto al HCC como a la cirrosis hepática subyacente. Constituye el gold estándar para pacientes que se encuentran en estadio A de la clasificación BCLC pero son muy pocos quienes lo reciben. Esto es debido a la escasez de donantes que prolonga el tiempo en lista de espera y por ende los pacientes progresan en su enfermedad hepática, quedando en estadios no aptos para este tipo de tratamiento.<sup>(18)</sup> Para que esto no suceda y los pacientes

mantengan la indicación de trasplante, es una opción realizar tratamiento de neoadyuvancia con quimioembolización o ablación percutánea.<sup>(19)</sup>

Por último, es importante evaluar y de ser necesario tratar la infección por VHC y VHB previo al trasplante, ya que de no hacerlo podría provocar la reaparición de la cirrosis sobre el hígado trasplantado.<sup>(18)</sup>

La resección hepática se reserva como tratamiento curativo de primera línea para pacientes con HCC localizado y sin cirrosis. Esto se justifica ya que en caso de presentar cirrosis ésta no se estaría tratando y permanecería en el hígado como una lesión precancerosa, viéndose una recurrencia de HCC de más del 70% a los 5 años. También se pueden beneficiar, de este tratamiento, los pacientes que presentan HCC en etapas muy tempranas con ChildPugh A.<sup>(18)</sup>

Como último tratamiento curativo, la ablación se considera para aquellos pacientes con HCC estadio A (BCLC) que no se encuentran aptos para el tratamiento quirúrgico. Se utilizan 2 técnicas: una consiste en la inyección percutánea de etanol (PEI) dentro de la masa tumoral, y la otra corresponde a la ablación con radiofrecuencia (RFA). Ambas actúan produciendo necrosis coagulativa.<sup>(18)</sup> Actualmente se prefiere la RFA por sobre el PEI dado que la primera requiere menos sesiones de tratamiento, presenta tasas más altas de necrosis completa y logra mayor supervivencia a largo plazo.<sup>(19)</sup>

Dentro de los tratamientos paliativos se incluyen la RFA, PEI, embolización arterial transhepática (TAE), quimioembolización arterial transhepática (TACE) y quimioterapia.<sup>(18)</sup>

Como recomendación de primera línea para el estadio B de la clasificación BCLC se utiliza TACE.<sup>(18)</sup> Dicha técnica consiste en la obstrucción del flujo arterial al tumor mediante la inyección selectiva previa de quimioterapia. Presenta una buena tasa de respuesta, mayor al 50%, lo cual se asocia a un incremento en la supervivencia.<sup>(5)</sup>

En aquellos pacientes en quienes no se pueden realizar las terapias anteriormente mencionadas o presentan compromiso extrahepático, está indicada la quimioterapia sistémica.

Los agentes quimioterapéuticos sistémicos tradicionales (doxorubicina, gemcitabina, oxaplatino)<sup>(20)</sup> o intraarteriales, la irradiación externa, el interferón, el bloqueo androgénico o estrogénico poseen una eficacia marginal o nula y pueden asociarse a toxicidad inaceptable.<sup>(5)</sup>

Frente a esto, dada la necesidad de nuevos agentes que mejoraran la supervivencia, surgieron las terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales. Así, el Sorafenib, fue el primer agente

quimioterapéutico oral que logró mejorarla, demostrando en el estudio SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) un aumento de la misma de 7,9 a 10,7 meses comparando el Sorafenib con placebo.<sup>(20)</sup> Se trata de un inhibidor de la tirosinkinasa que actúa sobre receptores de factores angiogénicos, enlenteciendo el crecimiento tumoral.<sup>(18)</sup> En 2007 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprueba el Sorafenib como tratamiento de primera línea para los pacientes con HCC en estadios avanzados, manteniéndose vigente hasta la actualidad.

Vale destacar que en Abril de 2017 la FDA aprueba un segundo agente quimioterapéutico, el Regorafenib, como tratamiento de segunda línea para aquellos casos de HCC que dejan de responder a la terapia con Sorafenib. A través de un ensayo clínico aleatorizado (RESORCE) se demostró su beneficio en la supervivencia de éstos pacientes, siendo de 10,6 meses en comparación a 7,8 meses con placebo.<sup>(21,22)</sup>

Actualmente se encuentran en estudio múltiples drogas, incluyendo Lenvatinib, Cabozantinib, Apatinib y Tivantinib. Todas ellas en diferentes etapas de ensayos clínicos.<sup>(20)</sup>

### **Pronóstico**

Se han identificado tres pilares de los que dependerá el pronóstico. Estos son la capacidad funcional del hígado, el estadio del tumor al momento del diagnóstico y la posibilidad de aplicar un tratamiento radical.

En pacientes con falla hepática y/o tumores extensos asociados a un performance status mayor a 2 (Anexo 2), la supervivencia media es menor a 4 meses. Por otro lado los pacientes asintomáticos con nódulos únicos o hasta tres pequeños (menores a 3 cm) superan el 70% de supervivencia a 5 años tras realizarse tratamientos curativos.<sup>(13)</sup>

### **Prevención del hepatocarcinoma**

Como primer método para prevenir el HCC se encuentra la vacunación para el VHB, que ha tenido mucho éxito en la prevención de la infección por este virus y por ende, en última instancia, del HCC. En principio, la vacuna estaba recomendada para grupos de alto riesgo de infección por VHB y para mujeres embarazadas. Actualmente y desde el año 1999, en Uruguay forma parte del Certificado Esquema de Vacunación y se establece de carácter obligatorio.

El tratamiento antiviral tanto del VHB como del VHC, ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de HCC. Si bien este desciende, no desaparece, por lo que deben seguir bajo seguimiento para lograr una detección temprana de la enfermedad. <sup>(23)</sup>

Nuevamente se destaca la importancia del control y seguimiento con alfa fetoproteína y ecografía cada 6 meses de aquellos sujetos con alto riesgo de desarrollar HCC ya que ciertos estudios han demostrado una reducción de un 37% de la mortalidad respecto a los pacientes que no estaban en seguimiento. <sup>(24)</sup>

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Determinar la epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur en el período 2007-2016.

### **Específicos:**

- Determinar la distribución del hepatocarcinoma por sexo
- Determinar distribución del hepatocarcinoma por edad
- Analizar la prevalencia de las distintas etiologías de la hepatopatía crónica como responsable del hepatocarcinoma: virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, alcohol, esteatosis hepática no alcohólica, otras.
- Evaluar las circunstancias del diagnóstico: debut de enfermedad o seguimiento con técnicas screening
- Analizar la distribución de los estadios de la enfermedad en función a la circunstancia del diagnóstico
- Analizar los tratamientos que se realizaron
- Conocer la mortalidad de este grupo de pacientes

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, en el período comprendido entre el 1° de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre del 2016, inclusive.

Se consideró como población de estudio a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que fueron asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur.

El estudio incluyó en su muestra a todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, asistidos en dicha policlínica en el período analizado.

La fuente de datos utilizada fue el archivo de historias clínicas de la policlínica, para la recolección de datos se realizó una revisión de historias clínicas, valorándose aquellas que tuvieran diagnóstico de HCC y se completó una base de datos previamente creada en Microsoft Office Excel 2007 que contenía las variables del estudio (Anexo 4).

Las variables que definieron el outcome fueron estadio al momento del diagnóstico y mortalidad; mientras que las variables a relevar fueron sexo, edad, etiología, circunstancia del diagnóstico, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (según el sistema de estadificación BCLC), tratamiento recibido y mortalidad.

Las variables sexo, etiología y tratamiento realizado se catalogan como variables cualitativas medidas en escala nominal. La circunstancia del diagnóstico fue determinada como una variable cualitativa dicotómica medida en escala nominal, siendo 1-screening y 0-no screening, al igual que la mortalidad, siendo 1-fallecido y 0-no fallecido. Por último, la variable estadio de la enfermedad y la variable edad son variables cualitativa medida en escala ordinal y variable cuantitativa continua, respectivamente.

Para el análisis, no se utilizaron datos de identificación personal, siendo la muestra no identificable, anonimizada de acuerdo a las leyes vigentes en nuestro país (decreto 379/008) por lo que se resguardó, éticamente, el derecho a la confidencialidad.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Pasteur, el 22 de junio de 2017.

El análisis estadístico fue realizado en base a distribución de frecuencias (rango, media, proporciones) y pruebas de significancia estadística (Test de chi cuadrado, test exacto de Fisher), según correspondiera, considerando estadísticamente significativo un valor p menor a 0,05.

Como herramienta de análisis se utilizó el software EpiInfo 7.2.0.1

### **Definiciones operativas:**

Hepatocarcinoma: Tumor primario de hígado diagnosticado por imagen (nódulo mayor a 20 mm) de confirmación por biopsia con anatomía patológica, que habitualmente no se realiza.

Cirrosis: Paciente con elementos clínicos y/o paraclínicos de insuficiencia hepatocítica, hipertensión portal, alteraciones anatomo-morfológicas del hígado (chico, nodular, heterogéneo), fibroscan que evidencie rigidez hepática y/o confirmado por anatomía patológica que muestre fibrosis, y nódulos de cualquier tamaño.<sup>(25)</sup>

Alcoholismo: Consumo diario de al menos 1gr etanol/kg de cualquier bebida alcohólica por más de 10 años.

Hepatitis B crónica: Pacientes con antígeno de superficie del virus B (HBsAg) positivo, anticuerpo anti core (Anti-HBc) total positivo mantenido por 6 meses. La determinación del antígeno de la envoltura del virus B (HBeAg) positivo indica replicación viral y es utilizado actualmente como criterio de control del virus.

Hepatitis C crónica: PCR positiva para el virus C.

Enfermedades autoinmunes: Trastornos inflamatorios sistémicos, dado por el desarrollo y mantenimiento de anticuerpos y linfocitos T dirigidos contra autoantígenos.<sup>(26,27)</sup>

Nódulo: lesión focal intrahepática

Diagnóstico por técnicas screening: Nódulo detectado mediante ecografía abdominal en el cribado de un paciente con cirrosis hepática.

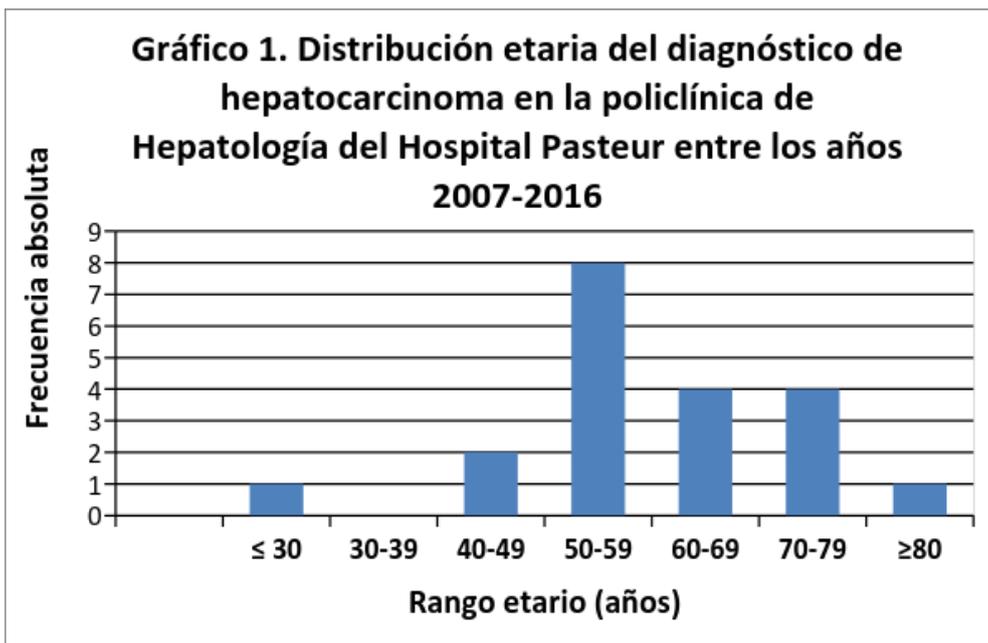
Diagnóstico por debut: Nódulo detectado en cualquier circunstancia que no sea en el contexto del screening.

## **RESULTADOS:**

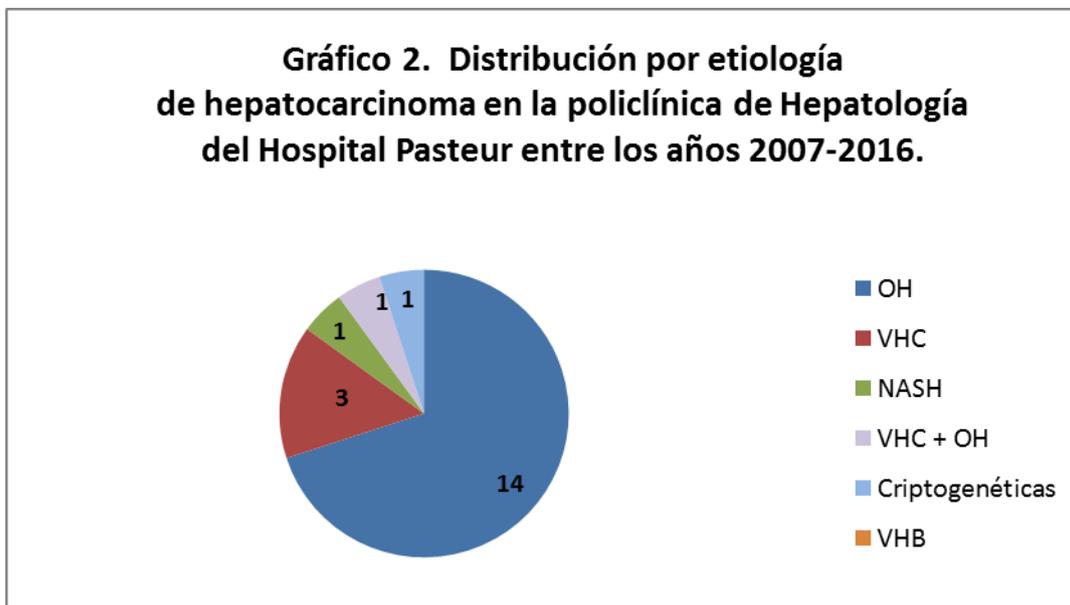
Se analizaron 20 pacientes atendidos en la policlínica de hepatología del Hospital Pasteur con diagnóstico de hepatocarcinoma realizado durante el período comprendido entre enero 2007 a diciembre 2016.

Del análisis de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas surge que 17 pacientes eran de sexo masculino y 3 de sexo femenino, lo cual corresponde a una frecuencia relativa (FR) de 0,85 y 0,15 respectivamente.

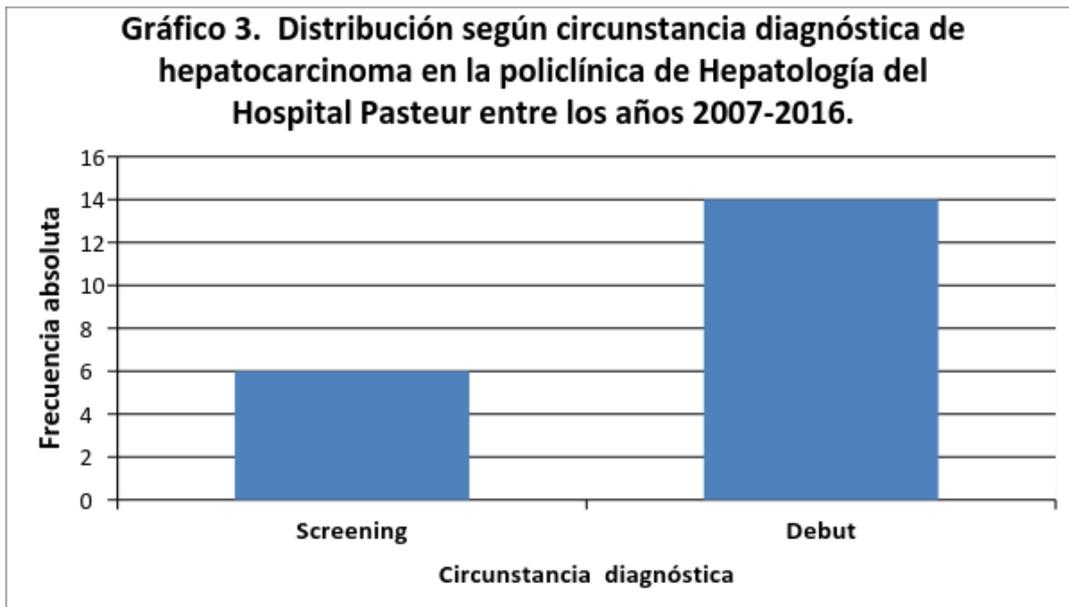
En cuanto a la distribución etaria al momento del diagnóstico (gráfico 1), el rango fue de 26 a 81 años. La media global es de  $58 \pm 12,7$  años. Relacionando el sexo con la edad de diagnóstico se observa una media de 44 años en la mujer y 61 años en el hombre.



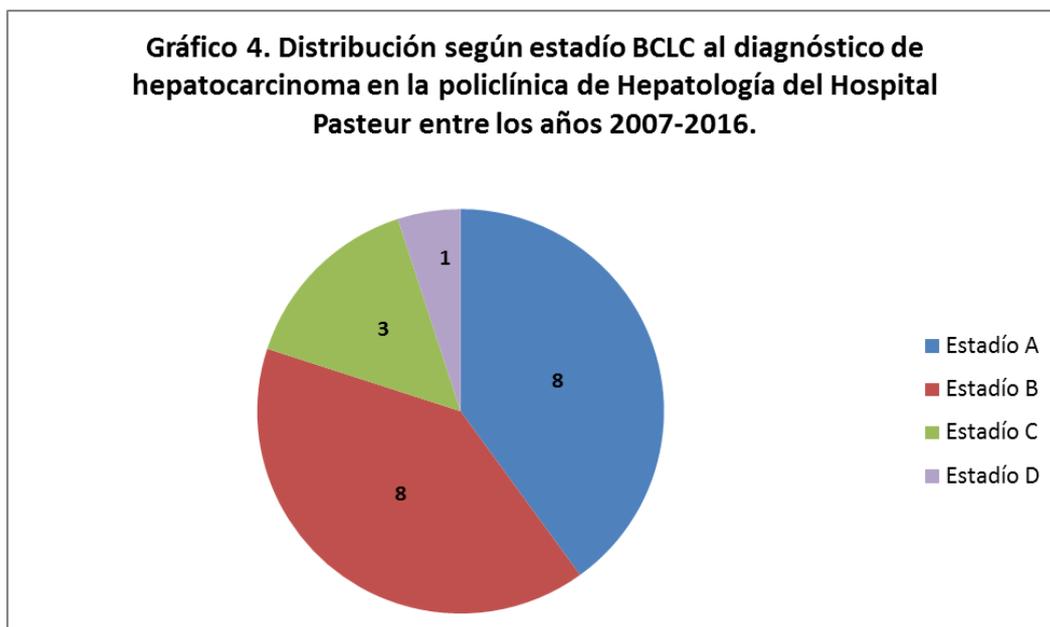
En el gráfico 2 se presentan las distintas etiologías encontradas en frecuencias absolutas.



Las circunstancias del diagnóstico se plasman en el gráfico 3. Vale destacar que el debut de la enfermedad corresponde tanto a pacientes que se presentan sintomáticos como a hallazgos paraclínicos.



Los datos obtenidos respecto el estadio BCLC al momento del diagnóstico se presenta en el gráfico 4 en frecuencia absoluta.



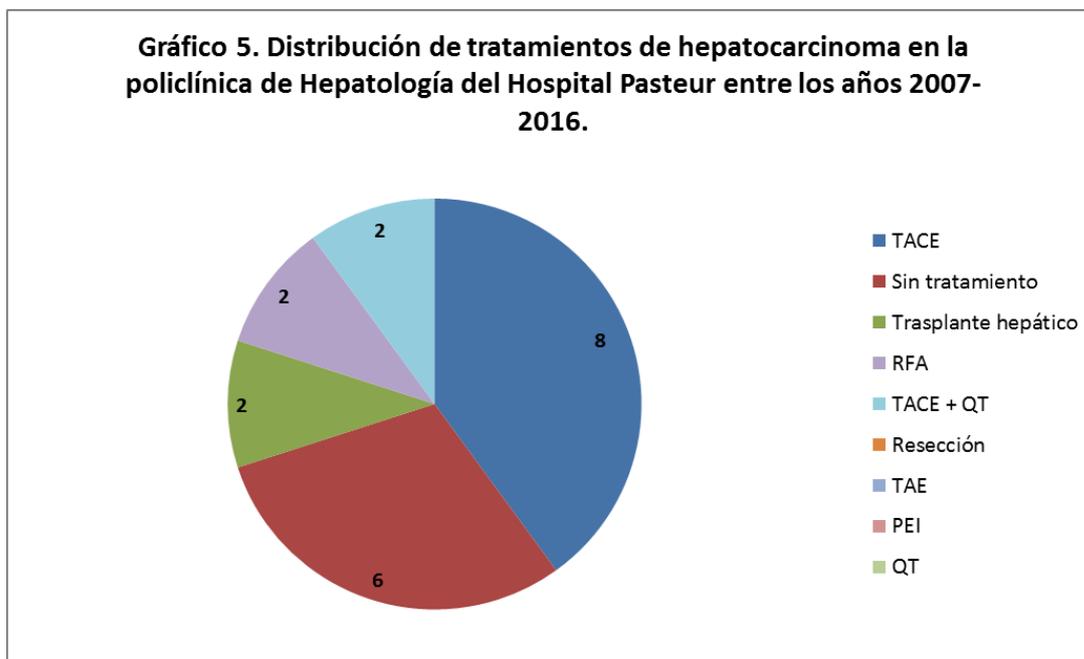
Para determinar la posible asociación entre el estadio y la circunstancia al diagnóstico se realizó un test de  $\chi^2$ , obteniéndose un valor p de 0,34 y teniendo en cuenta un nivel de significación de 0,05 se observa que no hay evidencia estadísticamente significativa. Con esto se rechaza que el diagnóstico por screening no este asociado con el estadio de la enfermedad.

CIRCUNSTANCIA DG \* ESTADIO BCLC AL DG

CIRCUNSTANCIA DG	A	B	C	D	Total
DEBUT	6	4	3	1	14
SCREENING	2	4	0	0	6
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>20</b>

Chi-square	Df	Probability
3,3333	3	0,343

La distribución de los tratamientos llevados a cabo en los pacientes analizados se presenta en el gráfico 5.



De los pacientes analizados, 9 (FR=0,45) fallecieron durante el período analizado. Puede estudiarse la asociación entre el estadio al diagnóstico con la mortalidad, a través de test de distribución de  $\chi^2$ .

	ESTADIO BCLC AL DG		
MORTALIDAD	A-B	C-D	Total
<b>VIVO</b>	9	2	11
<b>Row %</b>	81,82%	18,18%	100,00%
<b>Col %</b>	56,25%	50,00%	55,00%
<b>FALLECIDO</b>	7	2	9
<b>Row %</b>	77,78%	22,22%	100,00%
<b>Col %</b>	43,75%	50,00%	45,00%
<b>Total</b>	16	4	20
<b>Row %</b>	80,00%	20,00%	100,00%
<b>Col %</b>	100,00%	100,00%	100,00%

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	0,0505		0,822186767
Fisher exact 1-tailed		0,625386997	1

El valor p obtenido de dicha distribución usando el test exacto de Fisher es de 0,63 y teniendo en cuenta un nivel de significación de 0,05 se concluye que no hay evidencia estadísticamente significativa. Por lo que no se rechaza que la mortalidad no esté asociada con el estadio al momento del diagnóstico.

## DISCUSIÓN:

A partir de los datos obtenidos durante el periodo analizado, se recabaron 20 pacientes con HCC.

La distribución por sexo muestra un predominio del sexo masculino en una relación 5:1 y la distribución por edad una media de presentación de  $58 \pm 12,7$  años. Ambos datos concordantes con los expuestos en la bibliografía. <sup>(3,4)</sup>

En cuanto a la etiología del HCC el alcohol fue la causa más frecuente dado que se presentó en 14/20 pacientes (FR 0,7). Al analizar la bibliografía, surge que el consumo de alcohol ha dejado de ser la principal causa a nivel mundial y en consecuencia, las infecciones por VHB y VHC

han cobrado relevancia situándose dentro de los primeros lugares a nivel internacional. Esta discordancia puede ser explicada por el alto consumo de alcohol que existe en la población uruguaya.<sup>(12)</sup> El mismo es considerado uno de los actuales problemas sanitarios del país y lograr su descenso es una meta sanitaria nacional para el año 2020, al igual que sucedió con el tabaco años atrás. Para lograr tal objetivo se han planteado estrategias nacionales que apuntan a disminuir la accesibilidad y disponibilidad de las bebidas alcohólicas, reducir los daños ocasionados por los siniestros de tránsito relacionados con el consumo de alcohol y regularizar su publicidad y venta.<sup>(28)</sup>

La segunda etiología encontrada en orden de frecuencia fue la infección por VHC, presente en 3/20 pacientes (FR 0,15). Dicho dato resulta de interés ya que sigue el comportamiento referido a nivel internacional.

Es necesario destacar la poca relevancia de esta etiología en nuestro estudio si lo comparamos con la etiología alcohólica. Creemos que esto puede ser debido, por un lado, a que en Uruguay se desconoce la incidencia real de esta infección (estimándose en 2%)<sup>(7)</sup> y, por otro, que aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo del HCC por esta causa. Este último argumento surge del análisis de lo que ocurre actualmente en otras regiones, como por ejemplo en América del Norte. En ésta, predomina ampliamente el VHC como etiología del HCC y se considera que tiene relación con el pico de incidencia de infección por este virus, registrado entre los años 1950 y 1970 (generación de los “Baby Boomers”), debido al aumento de las conductas de riesgo en la población, tales como inyección parenteral, uso de drogas intravenosas, transfusiones, entre otras.<sup>(6,29)</sup>

Existe asociación de VHC y alcohol en 1/20 pacientes (FR 0,05) siendo la única asociación encontrada.

En nuestro medio, el aumento de la incidencia del VHC podría estar relacionado con el alto consumo de alcohol. Una posible explicación a esto puede ser la relación existente entre el consumo de alcohol y las conductas de riesgo. Estas últimas se refieren al consumo problemático del alcohol, al consumo concomitante de otras drogas, a la práctica de relaciones sexuales sin protección y a su vinculación con enfermedades de transmisión sexual como el VIH.<sup>(30)</sup> Estas prácticas de riesgo podrían favorecer el aumento de la incidencia de VHC. La baja prevalencia obtenida a partir de los datos puede ser debido al bajo número de pacientes. En este caso donde encontramos la combinación de dichas etiologías cabe destacar que el HCC

se presentó a una edad temprana, lo que puede ser explicado por la acción oncogénica sinérgica que ejerce la combinación de alcohol e infección por virus de hepatitis, tanto VHC como VHB.<sup>(5,6)</sup>

No se registraron casos de HCC por VHB. Esto puede estar relacionado con los distintos serotipos del VHB con distinto poder oncogénico y con diferente distribución a nivel mundial. Una posible explicación sería que nuestro país se encuentra en una zona geográfica con serotipos de VHB con bajo poder oncogénico. Esto explicaría su baja influencia en el HCC. Otro elemento que podría incidir es el desarrollo de la vacunación de VHB en nuestro medio que en un principio estuvo indicada para varios grupos de riesgo y desde 1999 pasó a integrar el plan de vacunación obligatoria, por lo que la incidencia seguramente sea menor que en otros países, incluidos los de la región.

La presencia de NASH como causa de HCC sólo se detectó en 1/20 pacientes (FR 0,05) lo cual es concordante con los datos internacionales. Si bien la NASH es una enfermedad en aumento, con un incremento entre 2 y 4 veces en las últimas décadas, la baja incidencia como causa de HCC podría explicarse porque aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo de dicho carcinoma. Otra explicación podría ser que, el alto consumo de alcohol en nuestro medio, fuese responsable del mayor número de esteatosis de etiología alcohólica respecto a las esteatosis de etiologías no alcohólicas.

En 1/20 pacientes (FR 0,05) la etiología del HCC fue criptogénica, habiendo llegado a dicha causa luego de descartar las demás. Es de importancia destacar que se trataba de un caso atípico, tanto por su etiología que no responde a las más frecuentes, como por presentarse en una paciente de sexo femenino y de corta edad (25 años).

En el marco de la circunstancia diagnóstica se constató que sólo 6/20 pacientes (FR 0,30) se encontraban en seguimiento con métodos de screening. En los restantes 14 pacientes (FR de 0,70) el diagnóstico surge en el momento en que se diagnostica la cirrosis, correspondiendo el debut de la misma. Esto demuestra que se sigue diagnosticando tarde, en la mayor cantidad de pacientes, tanto la cirrosis como el HCC. Este problema es multicausal, en lo que compete al paciente, la pertenencia a contextos socioeconómicos vulnerables es un factor de riesgo para la falta de adherencia al sistema de salud, como en el caso de nuestra población de estudio. Asimismo, la estructura del sistema de salud profundiza los problemas de diagnóstico. Esto se da por los largos tiempos de espera para realizarse los estudios, falta de comunicación continua

y permanente con el paciente para concretar de manera semestral controles en salud y explicar inadecuadamente al paciente la importancia del screening en el pronóstico de su enfermedad.<sup>(31)</sup>

En cuanto al estadio BCLC al momento diagnóstico se observó que 8/20 pacientes (FR 0,4) se encuentran en un estadio A.

Al vincular el estadio con la circunstancia diagnóstica no encontramos una asociación estadísticamente significativa. Este resultado discrepa con la bibliografía, que demuestra que con programas de screening, llevados a cabo correctamente, se ha visto un diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad.<sup>(20,32,33)</sup> El fallo en el screening se ha relacionado con tumores más avanzados en hasta un tercio de los pacientes; demostrando la relación del screening con el estadio al diagnóstico.<sup>(34)</sup> Esta desigualdad se puede deber al bajo número de pacientes que contamos para el estudio y que la mayoría (14/20) fueron detectados como debut.

En lo que refiere a los tratamientos queda demostrado que en Uruguay y en Salud Pública se encuentran disponibles los mismos recursos terapéuticos que a nivel mundial.

Se vió que el más utilizado es el TACE en 8/20 pacientes (FR 0,4). Este se utiliza en pacientes en estadios avanzados como tratamiento paliativo y como recurso para poder realizar un trasplante hepático en aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera, evitando su progresión y también para lograr un downstaging en pacientes que no cumplen con los criterios de Milán.<sup>(18,35)</sup>

En dos casos se combinó TACE con Sorafenib. Varios metaanálisis han demostrado que dicha combinación promueve un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad pero es cuestionable su efecto sobre la sobrevida de los pacientes.<sup>(36)</sup>

En cuanto a los tratamientos pretendidamente curativos, el trasplante se llevó a cabo en 2/20 pacientes (FR 0,1). Si bien existe la posibilidad de realizar trasplantes hepáticos en Uruguay, siendo uno de los países de América Latina con mayor tasa de trasplantes per cápita (5,5 por millón de habitantes)<sup>(37)</sup>, su aplicación se ve afectada por varios factores. Entre ellos se destaca el diagnóstico en estadios avanzados de la cirrosis y el HCC (colocando al paciente por fuera de los criterios de Milán para trasplante), la baja tasa de donantes, y de la mano con este punto, el avance de la enfermedad mientras se está en la lista de espera.

Dentro de las terapias ablativas la RFA se utilizó en 2/20 pacientes (FR de 0,1) mientras que el PEI no se utilizó; lo que concuerda con la bibliografía ya que el uso del PEI ha disminuido gracias a que la RFA ha demostrado mejores resultados y menos morbilidad.<sup>(19)</sup> La RFA, junto al TACE, es de los tratamientos de elección para el downstaging y para disminuir la progresión de la enfermedad en vistas al trasplante.<sup>(18)</sup> No se realizó ninguna resección hepática, esto puede estar relacionado con que los pacientes estudiados presentaron cirrosis y la resección no es de elección en estos casos, ya que se deja parénquima dañado con muy alta probabilidad de transformación maligna y, además, al estar trabajando sobre un hígado que tiene su función alterada, resecaando parte del mismo se puede provocar una insuficiencia hepática mayor.

De los pacientes captados, 9/20 fallecieron durante el período analizado (FR 0,55). La elevada mortalidad se debe principalmente al diagnóstico tardío de esta enfermedad, consecuencia de que en la mayoría de los casos permanece asintomática hasta etapas avanzadas, convirtiéndolos en tumores de pésimo pronóstico. Por esta razón es que se justifica la realización de screening en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC, teniendo como objetivo la captación en estadios precoces de la enfermedad. La evidencia sugiere que se observa un aumento en la supervivencia a 5 años, que va de 0% en pacientes sin seguimiento a un 30-40% en aquellos con screening semestral.<sup>(33)</sup>

Al relacionar el estadio BCLC al diagnóstico con la mortalidad no se halló una relación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros, en contraste con la bibliografía que indica que a menor estadio al diagnóstico se cuenta con más posibilidades terapéuticas, incluidas las pretendidamente curativas.<sup>(38)</sup> No haber podido demostrar estadísticamente dicha relación puede deberse al bajo número de pacientes que se analizaron en el trabajo.

#### **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:**

- Sexo preponderante: Masculino
- Edad prevalente: Rango etario entre 50 y 59 años
- Etiología más frecuente: Alcohólica.
- Forma de presentación: Debut de la enfermedad.
- Estadio BCLC predominantes: Estadios A y B se presentan con igual frecuencia.
- Tratamiento: Todos son posibles en nuestro medio
- Mortalidad: Elevada

- Asociación entre estadio y circunstancia del diagnóstico: No se encontró asociación.
- Relación entre estadio y mortalidad: No se encontró asociación

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma: puesta a punto del tema del internista. *Arch Med Interna*. 2014;36(2):60–7.
2. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(19):741–8.
3. Aguirre IB, Fuste LC. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *Jano*. 2010;49–59.
4. Toro AB, Sanín ML, Navas MCN. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. *Iatreia*. 2007;20(1):64–73.
5. Farreras, P. Valenti, Y. Rozman C. *Medicina interna*. 17th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2012. 314-319-348 p.
6. Villamil A. Consenso Argentino de Hepatocarcinoma 2015. 2015.
7. Carlos Rodríguez de Lope, Alejandro Forner, María Reig JB. Carcinoma Hepatocelular. In: MONTORO M, GARCÍA PAGÁN JC, editors. *Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica* [Internet]. 2a ed. Barce: Jarpyo Editores, S.A.; 2012. p. 973–86. Available from: [https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicadas/67\\_Carcinoma\\_hepatocelular.pdf](https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicadas/67_Carcinoma_hepatocelular.pdf)
8. Hepatitis B [Internet]. OMS centro de prensa. 2017 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
9. Di Bisceglie A. Hepatitis B And Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(5):56–60.
10. Colina R, María D, Mogdasy C, Cristina J, Uriarte R, Colina LR, et al. Caracterización molecular del virus de la hepatitis C en Montevideo-Uruguay. *Rev Médica Uruguaya*. 2002;18:76–82.
11. Informe de situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas [Internet]. Washington DC; 2015. Available from: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7708/9789275318553\\_esp.pdf](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7708/9789275318553_esp.pdf)
12. Ramírez J, Keuroglia L, Suárez H. VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. 2016.
13. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *HHS Author Manuscr*. 2016;19(2):223–38.

14. Botta DC, Perendones DM, Nuñez M, Nieto G, Levratto M. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. 2016;
15. Schulz PO, Ferreira FG, De Fátima Araújo Nascimento M, Vieira A, Ribeiro MA, David AI, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):913–8.
16. Parrilla P, Lnada García J. Cirugía- Manual de la asociación Española de Cirujanos. 2a ed. Panamericana EM, editor. Madrid; 2010. 657-664 p.
17. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Med* [Internet]. 2016;12(12):683–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022>
18. Mazzanti R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med.* 2016;6(1):21.
19. Ingle P V, Samsudin SZ, Chan PQ, Ng MK, Heng LX, Yap SC, et al. Development and novel therapeutics in hepatocellular carcinoma: A review. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:445–55.
20. Gosalia AJ, Martin P, Jones PD. Advances and Future Directions in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. 2017;13(7):398–410.
21. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment ( RESORCE ): a randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56–66.
22. NCI E. Regorafenib es ahora el primer fármaco aprobado por la FDA para cáncer de hígado en casi una década [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [cited 2017 Oct 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2017/fda-regorafenib-higado>
23. Programa Nacional de Vacunaciones [Internet]. MSP. 2013 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicación/programa-nacional-de-vacunaciones>
24. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(0):1–10.
25. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18131–50.
26. Aires B. Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81(4):353–7.
27. Falfán Valencia R. MHC: Polimorfismos Genéticos en autoinmunidad. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2004;17(jun):126–34.
28. Objetivos sanitarios Nacionales 2020 [Internet]. 2015. Available from:

- [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/ObjetivosSanitarios\\_web%281%29.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ObjetivosSanitarios_web%281%29.pdf)
29. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107–15.
  30. Rehm J. The Risks Associated with Alcohol use and and Alcoholism. *Alcohol Res Heal* [Internet]. 2011;34(2):135–43. Available from: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh342/135-143.htm>
  31. El-serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma : in whom and how ? *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(1):5–10.
  32. Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, Garuti F, Odaldi F, Trevisani F. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma : How best to do it ? *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8808–21.
  33. Meer S Van, Man RA De, Siersema PD, Erpecum KJ Van, Meer S Van, Siersema PD, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease : Evidence and controversies. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6744–56.
  34. Singal A, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma at Advanced Stages Among Patients in the HALT-C Trial: Where Did Surveillance Fail? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):425–32.
  35. Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, Francioso S, Giudice C Del, Tisone G, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria : Strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1694–700.
  36. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination Therapy of Sorafenib and TACE for Unresectable HCC : A Systematic Review and. 2014;9(3):1–8.
  37. Salvalaggio PR, Caicedo JC, Albuquerque LC De, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America : The State-of-the-Art and Future Trends. *Transplantation* [Internet]. 2014;98(3):241–6. Available from: [http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/08150/Liver\\_Transplantation\\_in\\_Latin\\_America\\_\\_The.3.aspx](http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/08150/Liver_Transplantation_in_Latin_America__The.3.aspx)
  38. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK, Haven N, Branch D, et al. Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Mortality. *Hepatology.* 2015;61(1):191–9.

## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar agradecemos a nuestra tutora Prof. Agda. Dra. Mercedes Perendones Paseyro por el apoyo que recibimos de su parte, quien pese a sus compromisos supo mantenerse presente a lo largo de la elaboración de éste trabajo.

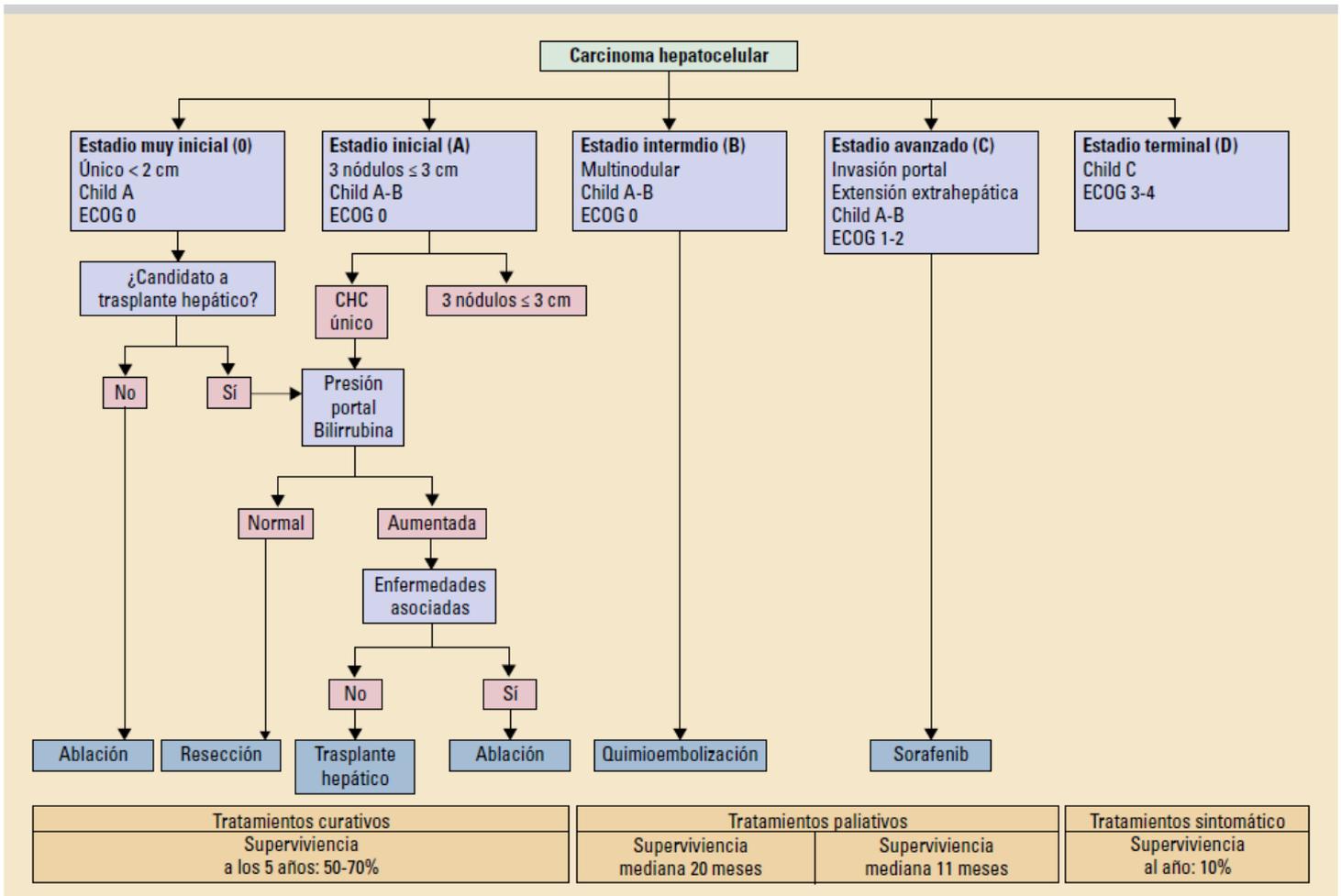
Damos las gracias también a la Dirección del Hospital Pasteur por habernos permitido el desarrollo de nuestra investigación, al personal de archivos médicos del Hospital Pasteur y a Adriana Lazo secretaria de la Clínica Médica 2 del Hospital Pasteur, por su apoyo y colaboración en el procesamiento y análisis de datos.

Por otro lado, se agradece a los docentes de la cátedra de metodología y bioética por la ayuda recibida en la confección del manuscrito y por enriquecer, con sus aportes, la presentación de esta producción.

**ANEXOS:**

**Anexo 1**

Figura 1. Esquema de clasificación pronóstica del carcinoma hepatocelular (CHC) del Barcelona ClinicLiverCancer (BCLC).



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Extraído de Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. Med [Internet]. 2016;12(12):683–92. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022>

## Anexo 2

Tabla 1. Performance Status del paciente según clasificación ECOG.

<b>Clasificación <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></b>	
<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
0	Completamente activo, capaz de hacer todo lo que hacía antes de la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en caso de actividad de esfuerzo, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria como, por ejemplo, el trabajo ligero en casa o en la oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Despierto y activo más del 50% de las horas diurnas
3	Capaz de cuidar de sí mismo de forma limitada, permanece en la cama o en la silla más del 50% de las horas diurnas
4	Completamente incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente limitado en la cama o en la silla
5	Éxito

Extraído de Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. Med [Internet]. 2016;12(12):683–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022>

### Anexo 3

Tabla 2. Clasificación Child-Pugh sobre la función hepática

<b>Clasificación Child-Pugh sobre la función hepática</b>			
<b>Parámetros</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
Ascitis	No	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

5-6 puntos: estadio A; 7-9 puntos: estadio B; 10-15 puntos: estadio C.

Extraído de Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. Med [Internet]. 2016;12(12):683–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022>

**Anexo 4**

Tabla de recolección de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1					ETIOLOGÍAS CIRROSIS						
2	PACIENTE	SEXO	EDAD	VHB	VHC	NASH	ALCOHOL	OTRAS	ESTADIO BCLC AL DG	CIRCUNSTANCIA DG	FECHA DG
3	1	M	50	0	0	0	1	0	A	DEBUT	sep-10
4	2	M	56	0	0	0	1	0	A	DEBUT	dic-10
5	3	F	62	0	0	0	1	0	D	DEBUT	sep-15
6	4	M	53	0	0	0	1	0	C	DEBUT	oct-08
7	5	M	60	0	0	0	1	0	B	DEBUT	nov-15
8	6	M	72	0	0	0	1	0	B	DEBUT	nov-16
9	7	M	55	0	0	0	1	0	A	SCREENING	dic-12
10	8	M	70	0	0	0	1	0	C	DEBUT	jul-16
11	9	M	77	0	0	0	1	0	A	DEBUT	sep-15
12	10	M	71	0	0	0	1	0	C	DEBUT	ago-12
13	11	M	46	0	1	0	1	0	A	DEBUT	ago-07
14	12	M	63	0	0	0	1	0	B	SCREENING	jun-16
15	13	M	55	0	0	0	1	0	B	SCREENING	may-15
16	14	M	55	0	1	0	0	0	A	DEBUT	jul-14
17	15	M	63	0	0	0	1	0	A	DEBUT	ene-13
18	16	F	46	0	1	0	0	0	A	SCREENING	jul-14
19	17	M	52	0	0	1	0	0	B	DEBUT	dic-12
20	18	M	51	0	1	0	0	0	B	SCREENING	jun-12
21	19	F	25	0	0	0	0	1	B	DEBUT	ene-12
22	20	M	81	0	0	0	1	0	B	SCREENING	may-12
23											
	L	M	N	O	P	Q	R	S			
	TRATAMIENTO HCC										
	TRASPLANTE HEPÁTICO	RESECCIÓN	RFA	TAE	TACE	PEI	QUIMIOTERAPIA	MORTALIDAD			
	1	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	1	0	0	1			
	0	0	0	0	1	0	0	0			
	0	0	0	0	1	0	0	0			
	0	0	1	0	0	0	0	1			
	0	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	1	0	0	1			
	0	0	0	0	1	0	1	1			
	0	0	0	0	1	0	0	1			
	0	0	0	0	0	0	0	0			
	0	0	0	0	0	0	0	1			