



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PABLO ANDRÉS ÁVILA ORELLANA

DIRECTOR: DR. JORGE MARCELO MAITA SUPLIGUICHA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PABLO ANDRÉS ÁVILA ORELLANA

DIRECTOR: DR. JORGE MARCELO MAITA SUPLIGUICHA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Pablo Andrés Avila Orellana portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104857677**. Declaro ser el autor de la obra: **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **16 de Noviembre de 2022**



Firmado electrónicamente por:
**PABLO ANDRES
AVILA
ORELLANA**

F:

Pablo Andrés Avila Orellana
C.I. **0104857677**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA**" realizado por **PABLO ANDRÉS ÁVILA ORELLANA** con documento de identidad **No. 0104857677**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de Noviembre de 2022

F:

Dr. Jorge Marcelo Maita Supliguicha
DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

Antecedentes: El hepatocarcinoma es una neoplasia maligna de alta prevalencia y constituye una de las principales causas de muerte por este motivo en el planeta. Puede ser de dos tipos fundamentales, el cáncer hepatocelular y el colangiocarcinoma, también existen otras variantes mucho menos frecuentes.

Objetivo: Realizar una actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma.

Metodología: Investigación de tipo revisión bibliográfica. Se realizó una revisión donde se incluyen artículos, revisiones sistemáticas, guías y literatura gris, relacionados con el manejo y tratamiento del hepatocarcinoma, publicados de 2017 a 2022. Para esto se empleó el método PRISMA y la estrategia PICO.

Resultados: Se recopilaron 60 bibliografías que describen los métodos de diagnóstico de hepatocarcinoma, los principales factores de riesgo de esta patología (consumo de alcohol, padecimiento de cirrosis, infección por VHC y VHB, entre otros), los tratamientos actuales empleados para el hepatocarcinoma y el manejo de esta enfermedad.

Conclusiones: Los métodos de diagnóstico más empleados son la ultrasonografía, la resonancia (sistema LIRADS) y la biopsia. Los principales factores de riesgo están relacionados con la presencia de cirrosis, el consumo de alcohol y la enfermedad del hígado graso en sujetos no alcohólicos y la exposición a sustancias químicas (aflatoxinas, plaguicidas). Los tratamientos se basan en la estadificación inicial del paciente, unido a su estado evolutivo y las propias características del mismo, pensando no solo en la sobrevivencia sino también en una buena calidad de vida.

Palabras clave: hepatocarcinoma, diagnóstico, factores de riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

Background: Hepatocarcinoma is a malignant neoplasm of high prevalence and is one of the main causes of death for this reason on the planet. It can be of two fundamental types, hepatocellular cancer and cholangiocarcinoma, there are also other much less frequent variants.

Objective: To perform an update on the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.

Methodology: Literature review type research. A review was made including articles, systematic reviews, guidelines and gray literature, related to the management and treatment of hepatocellular carcinoma, published from 2017 to 2022. For this, the PRISMA method and the PICO strategy were used.

Results: 60 articles were collected that describe the diagnostic methods of hepatocarcinoma, the main risk factors for this pathology (alcohol consumption, cirrhosis, HCV and HBV infection, among others), and current treatments used for hepatocarcinoma management of this disease.

Conclusions: The most commonly used diagnostic methods are ultrasonography, resonance (LIRADS system) and biopsy. The main risk factors are related to the presence of cirrhosis, alcohol consumption and fatty liver disease in non-alcoholic subjects and exposure to chemicals (aflatoxins, pesticides). The treatments are based on the initial staging of the patient, together with its evolutionary state and its own characteristics, thinking not only about survival but also about a good quality of life.

Keywords: hepatocarcinoma, diagnosis, risk factors, treatment.

INDICE

Contenido

INDICE	1
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
JUSTIFICACION	9
OBJETIVOS.....	10
Objetivo General:	10
Objetivos Específicos:.....	10
MARCO TEÓRICO	11
Sintomatología y detección.....	11
Diagnóstico.....	12
Ultrasonografía	12
Diagnóstico por Imágenes.....	14
Tratamiento.....	15
Terapias de ablación local.....	15
Quimioterapia sistémica y localizada.....	16
Terapias radiactivas	16
METODOLOGIA	17
Tipo de investigación.....	17
Fuentes de Información.....	17
Estrategia de búsqueda y recolección de datos	17
Tabla 1 Estrategia PICO.....	17
Tabla 2. Estrategia de búsqueda en las bases de datos.....	18
Criterios de elegibilidad	18
Criterios de inclusión:	18
Criterios de exclusión:.....	18
Organización de la Información	18
Análisis de la Información	18
RESULTADOS	19

Comportamiento epidemiológico y clínico con estrategia PICO	19
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA.....	26

INTRODUCCIÓN.

La IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) en 2018, reportó que el hepatocarcinoma (HC) es la sexta neoplasia maligna más frecuente y constituye la cuarta causa de muerte por este motivo en el planeta. Las cifras más altas de incidencia se localizan en Asia, en la región sudeste y en el África subsahariana. Por el contrario, las cifras más bajas se aprecian en América y valores intermedios en el continente europeo. Estas diferencias en la incidencia están estrechamente relacionadas con los factores de riesgo (1).

Según la última actualización The Global Cancer Observatory (GCO), la tasa de incidencia mundial estimada de cáncer hepático registrada en el año 2020 fue 11 casos por cada 100 mil personas. En el mismo año se registraron 905,667 casos nuevos de cáncer hepático (un 4,7%), de un total de 19,292,789 de cáncer registrados, siendo 632,320 casos en el sexo masculino. En Ecuador, en el año 2020, se registraron 915 casos nuevos de cancer hepático, ubicándose en décima posición en incidencia, en relación al sexo, la frecuencia en hombres en el año 2020 fue de 429 casos mientras que en el sexo femenino se registraron 486 casos. La mortalidad del cancer hepático en el país se encuentra en séptima posición con un total de 880 defunciones en 2020. Se estima que las tasas de incidencia entre los hombres son dos a cuatro veces mayor que en las mujeres, y las mayores diferencias de género se observan en Europa (Francia y Malta), donde las tasas entre los hombres son más de cuatro veces superiores a las de las mujeres (2,3,4).

En Ecuador, partiendo de los datos de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) - Guayaquil (período 2007 a 2019), pues de la ciudad de Cuenca no se localizaron datos recientes, cada año como promedio se diagnosticaron 72 casos nuevos de hepatocarcinoma (56% en el sexo femenino). La tasa cruda de incidencia por cada 100 000 personas es de 3.3 para las mujeres y 3.0 para los hombres. Por otra parte, la tasa cruda de fallecimientos es de 4,27 en las mujeres, por un 4.03 en

los hombres. El grupo etario más afectado son los adultos mayores que sobrepasan los 75 años (1).

El HC, puede ser de dos tipos fundamentales, el cáncer hepatocelular y el colangiocarcinoma (cáncer de vías biliares intrahepáticas), existen otras variantes mucho menos frecuentes. Se caracteriza por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales con mutaciones en el gen p53 (5).

La fisiopatología y patogenia molecular del hepatocarcinoma según han recorrido un largo camino, esperando ser traducidas completamente a la práctica clínica. El HC se diagnostica a través de criterios no invasivos y el tratamiento está determinado por la carga tumoral general y la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. Sin embargo, nueva evidencia apunta hacia la importancia de la histología y caracterizaciones moleculares que impulsan la patogénesis, lo que brinda nuevos enfoques farmacológicos (6,7).

Una investigación mostró que un aumento de una unidad en la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) entre los 7 y 13 años de edad, se asociaba a un riesgo 20-30% mayor de cáncer de hígado, así como la obesidad en la edad adultez temprana se asoció con un riesgo dos o tres veces mayor de carcinoma hepatocelular (8,9).

Existen factores que se ha demostrado promueven la prevención del HC entre la población general y los pacientes con enfermedad hepática crónica, que incluyen el consumo de café, el uso de aspirina y el empleo de metformina, con la evidencia más marcada para el uso de café (el riesgo de HC se redujo en un 40% para los consumidores de café frente a los no consumidores). La evidencia de dos estudios demostró que el empleo de estatinas se asoció con un 39 % menos de riesgo de cáncer de hígado, que fue notable en el hepatocelular pero no en el carcinoma intrahepático de las vías biliares (10,11,12).

Por otro lado, el riesgo de HC sobre todo el tipo hepatocelular seguía se incrementa en en sujetos con consumo continuado de alcohol, los que tienen edad avanzada,

infección por el virus de la hepatitis C, y marcadores de fibrosis hepática elevados (13,14).

A partir de esto, con el presente estudio, se pretende exponer información relevante actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma, por la importancia e incidencia que tiene esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

A partir de esto, con el presente estudio, se pretende exponer información relevante actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma, por la importancia e incidencia que tiene esta patología. En este sentido, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿En qué consiste el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma en la actualidad?

JUSTIFICACION

En 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el hepatocarcinoma escaló hasta el tercer lugar en cuanto a la cifra de defunciones por cáncer en el mundo, con estadísticas que superaron los 800 000 fallecimientos ese año (15).

Con bastante frecuencia los pacientes no identifican la forma precoz de esta enfermedad y asocian la sintomatología a otras causas, de ahí que se incrementen las complicaciones y con esto la morbimortalidad. Por eso, este estudio, pretende tener un efecto social, difundir la información recopilada en interés de la población.

A nivel académico, la información obtenida, será actual, confiable y veraz, recopilada de bases de datos científicas, para que los estudiantes en formación del área de medicina u otro profesional de la salud refuercen sus conocimientos sobre la temática. Los beneficiarios directos, serán los profesionales de salud y aquellos pacientes que padezcan el hepatocarcinoma en cualquier estadio o sospecha del mismo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Realizar una actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma.

Objetivos Específicos:

- Describir los métodos de diagnóstico de hepatocarcinoma.
- Determinar los principales factores de riesgo de hepatocarcinoma.
- Valorar los tratamientos actuales empleados en el cáncer hepático.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de hígado es el quinto cáncer más común en todo el mundo y la tercera causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer en general (segunda para los hombres, sexta para las mujeres) (16). Las naciones en desarrollo representan el 80% de esas muertes. Alrededor del 70-85 % de los cánceres de hígado se atribuyen al carcinoma hepatocelular (CHC), mientras que el cáncer intrahepático de las vías biliares representa el resto de los casos (17,18). En las regiones de mayor prevalencia (Asia, África subsahariana), el CHC está presente en el 50% de los casos asociados con la infección endémica por el virus de la hepatitis B (VHB). China, con 84 millones de infectados con el VHB, representa aproximadamente la mitad de la incidencia de cáncer primario de hígado en el mundo (19).

Además de la infección crónica por VHB, varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de CHC, incluida la infección por VHC, el alcoholismo y la exposición a aflatoxinas fúngicas. Clásicamente, entre el 70 y el 90 % de las incidencias de CHC se han observado con cirrosis hepática subyacente, pero la contribución de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) independiente de la cirrosis al desarrollo de CHC está aumentando considerablemente. Condiciones de estilo de vida crónicas cada vez más prevalentes, como la obesidad y la diabetes mellitus, ligada a NAFLD, por lo tanto, se sospecha que juega un papel en la transformación maligna de los hepatocitos (20).

Sintomatología y detección

El CHC se desarrolla inicialmente como nódulos de crecimiento lento (con un tiempo de duplicación estimado de 1 a 19 meses), que pueden permanecer asintomáticos durante años. El diagnóstico basado en los síntomas externos es un desafío: los síntomas graves, como dolor, malestar abdominal, pérdida de peso, fatiga, ictericia descompensatoria o ascitis, a menudo se manifiestan solo cuando la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada con múltiples nódulos hepáticos y, en ocasiones, lesiones extrahepáticas (21). Para tales pacientes, muchos tratamientos potencialmente curativos no son aplicables, a menos que la enfermedad se disminuya

con éxito. Múltiples informes científicos han instado a un programa de detección regular de CHC para grupos de alto riesgo para ayudar en la identificación temprana y mejorar el pronóstico de la enfermedad (22,23). Se ha recomendado el cribado al menos para pacientes cirróticos con infecciones por VHB/VHC, pero también han admitido la dificultad de la falta de consenso sobre los pacientes no cirróticos en riesgo. Incluso en el grupo objetivo, la logística de detección es complicada dado el número de pacientes, la claridad del diagnóstico y el conocimiento de los programas de detección entre pacientes y médicos (23).

Diagnóstico

Dado que la detección sintomática del CHC suele ser una herramienta tardía para estrategias curativas simples, la detección de grupos de alto riesgo se convierte en una estrategia necesaria. Independientemente del enfoque, existen ciertas técnicas comunes en la mayoría de los países para el diagnóstico de malignidades hepáticas.

Ultrasonografía

El examen ultrasonográfico (USG) del hígado, con su perfil no invasivo, seguro y económico, es una de las primeras pruebas para el CHC. Varios autores han recomendado la USG como una herramienta de vigilancia bianual para grupos selectos, citando una mayor posibilidad de tratamiento curativo y una mayor supervivencia (24), y avances como los agentes de contraste de microburbujas para la USG mejorada con contraste han aumentado el valor diagnóstico en términos de caracterización de lesiones focales del hígado (25). Pero si bien se ha informado que es sensible en la detección de tumores incluso asintomáticos, factores como el tiempo de duplicación de la lesión y la experiencia del médico en la interpretación de la exploración son críticos para el éxito (20).

Diferentes estudios metaanalíticos sugieren que una combinación de los hallazgos de la USG con manifestaciones clínico-patológicas y otros biomarcadores, como la expresión de p16 y la alfafetoproteína sérica (AFP), pueden tener una mayor

sensibilidad para el CHC en etapa temprana con respecto a la USG sola (26,27). En un análisis retrospectivo de 250 pacientes, Schwarze *et al.*, mostró que la USG con contraste demostró una precisión notable en comparación con la RM como estándar de diagnóstico de oro (28) Pero incluso conociendo los beneficios de la detección temprana, sigue requiriendo de un gran esfuerzo en términos de implementación para países con recursos de salud pública limitados.

Alfafetoproteína sérica y otros biomarcadores

Considerada como un análogo fetal de la albúmina sérica debido a su abundancia en el plasma fetal, la AFP se ha relacionado con el CHC, desde que se comparó la AFP sérica entre pacientes con HCC, otras neoplasias malignas y otros trastornos hepáticos (27). Descubrieron que los niveles de AFP eran máximos en CHC, superando los 400 ng/ml según el estadio y la diferenciación de las células tumorales. Varias pautas de práctica han sugerido AFP sérica alta (≥ 200 ng/ml) como herramienta de detección en combinación con USG como marcador de pronóstico junto con el volumen del tumor (29,30) o para monitorear la respuesta del tumor a la terapia (31).

De acuerdo con las pautas de 2019 pertinentes al sistema de estadificación del cáncer de hígado de China (CNLC), la AFP sérica junto con la USG es obligatoria para la vigilancia (32). Sin embargo, otros estudios sostienen que la variación en la AFP sérica entre las poblaciones y las diferentes etapas de la enfermedad, limitan la utilidad de la AFP sérica como ayuda para el diagnóstico, el pronóstico o el seguimiento del tratamiento (33,34). En general, la AFP no se recomienda como marcador de diagnóstico confirmatorio en CHC pequeños, ya que su aumento observado durante la regeneración tisular y la necroinflamación reducen su especificidad como ayuda de detección en poblaciones de alto riesgo (29).

También se han estudiado otros marcadores séricos como la des-gamma-carboxiprotrombina (DCP) y el glypi-can-3 (GPC3). En instancias seleccionadas, éstas mostraron un mejor desempeño que AFP para el diagnóstico de HCC, pero se debe considerar la logística de implementación antes de recomendarlos para la detección masiva (20).

Diagnóstico por Imágenes

La USG, como se describió anteriormente, es la única técnica de diagnóstico no invasiva recomendada como herramienta de detección para CHC. Otras técnicas de formación de imágenes no radiactivas, como la tomografía computarizada (TC) y la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM), no pueden desempeñar esta función en la actualidad debido a su disponibilidad limitada y al factor de coste. Se recomienda como una herramienta de estadificación y diagnóstico posterior a la selección de primera línea, que muestra un valor predictivo positivo casi absoluto, especialmente para grupos de alto riesgo sin una necesidad adicional de confirmación por histopatología (29).

Las imágenes de perfusión por TC o RM también se pueden utilizar para monitorizar la respuesta a los procedimientos de tratamiento locorregional. Por lo que, estas técnicas forman el baluarte de la confirmación/pronóstico basado en imágenes de las neoplasias malignas hepáticas (35).

La biopsia de tejido conlleva un posible riesgo de hemorragia y posible metástasis en el trayecto de la aguja, pero las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sugieren que estos riesgos son poco frecuentes y no afectan la progresión de la enfermedad ni la supervivencia global (SG) (36). La biopsia de tejido puede tener un papel en la selección de pacientes para la terapia dirigida. La biopsia también se realiza después de la resección/trasplante para evaluar el linaje de células tumorales para la investigación con fines de pronóstico (37).

Estadificación y pronóstico del CHC:

Primeramente, antes de hablar sobre las estrategias de tratamiento, es importante enfatizar que la selección de enfoques específicos depende completamente del pronóstico del paciente individual. Para el CHC, además de la clasificación del tumor (considerando la morfología, la invasión portal y el nivel de AFP), el daño cirrótico y la función hepática de reserva juegan un papel importante en la determinación de la(s) línea(s) adecuada(s) de terapia.

Existen varios sistemas para el pronóstico del CHC, entre ellos Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), etc. Según la

estadificación y las características demostradas de la lesión tumoral y la función hepática, se puede adaptar un régimen de tratamiento específico al paciente.

Múltiples informes han nombrado a BCLC como el sistema de estadificación más utilizado. Una de sus características más destacadas es la combinación del pronóstico del tumor con la estrategia de tratamiento, haciendo recomendaciones específicas para cada etapa. Este sistema proporciona un pronóstico general del paciente basado en tres criterios principales (20):

- Estadificación del tumor a partir de la morfología, invasión portal, metástasis y compromiso hepático.
- Evaluación del estado funcional (PS) del paciente en una escala de 0 a 4 basada en el bienestar y la motilidad.
- Clasificación de la función hepática de A-C en Child-Pugh (C-P), un sistema de puntos que rastrea los parámetros bioquímicos, la cinética fisiológica y los factores clínicos.

Tratamiento

Terapias no radiactivas. Resección quirúrgica/trasplante

La resección quirúrgica es el tratamiento principal para los pacientes en estadio 0 de BCLC, por lo general un nódulo único de 2 cm de diámetro con cirrosis subyacente ausente o mínima, que no se encuentra cerca de ningún -vasos hepáticos. El éxito en términos de remisión posterior al tratamiento dependería en gran medida de la estadificación inicial. Incluso con una selección estricta existe un riesgo significativo de recurrencia (70%) a los 5 años después de la resección debido a una enfermedad hepática subyacente; se puede solicitar una repetición de la sección si cumple con los criterios de elegibilidad (38).

Terapias de ablación local.

Las terapias de ablación pueden servir como una alternativa masiva a la resección y el trasplante en casos elegibles. Los tipos principales son: la ablación química con administración percutánea de etanol/ácido acético para crear un ambiente citotóxico en el tejido tumoral y la ablación por radiofrecuencia o microondas, con electrodos localizados en el tejido que generan calor para una necrosis significativa. Las terapias

de ablación son mínimamente invasivas, económicas en comparación con las opciones quirúrgicas y de terapia embólica y pueden repetirse con menor probabilidad de efectos adversos. La efectividad depende de la estadificación (29).

Quimioterapia sistémica y localizada

La quimioterapia es una modalidad útil en situaciones clínicas específicas que involucran CHC no resecable. La quimioterapia para el CHC se divide en dos categorías: quimioterapia convencional/sistémica, con administración sistémica de fármacos terapéuticos, y quimioembolización transarterial, en la que el fármaco se encapsula en un medio embolizante que queda atrapado en la vasculatura que alimenta el tumor, liberando una dosis objetivo más alta con toxicidad reducida para el tejido normal circundante (20).

Quimioterapia sistémica La quimioterapia sistémica con agentes como el tamoxifeno y la doxorrubicina, ha tenido durante mucho tiempo una eficacia limitada en el CHC, y en informes anteriores se la descartó por no tener ningún beneficio en la SG. Los medicamentos más nuevos han demostrado ser útiles en grupos específicos de pacientes (20).

Terapias radiactivas

Con salvedades, la radiación es una herramienta terapéutica útil para los cánceres de hígado. Las terapias radiactivas o basadas en radiación para el HCC se dividen en dos categorías: radioterapia de haz externo (EBRT), con rayos X/radiación gamma/haces de protones y radioterapia interna selectiva (SIRT)/transarterial. radioembolización (TARE), utilizando emisiones beta de radioisótopos terapéuticos.

Existen variadas técnicas terapéuticas para el hepatocarcinoma (y las metástasis hepáticas): cirugía, ablación locorregional por medios físicos/químicos, terapia embólica con fármacos que destruyen las células o radiación, terapia de haz externo y quimioterapia sistémica. Estos no son necesariamente competidores, sino un conjunto de herramientas entre las cuales el médico supervisor debe elegir la implementación óptima o una combinación de las mismas (20).

METODOLOGIA

Tipo de investigación

Revisión bibliográfica de tipo descriptivo sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma.

Fuentes de Información

Se buscó información relacionada con el diagnóstico, factores de riesgo, y tratamiento del hepatocarcinoma, revisando las publicaciones de diferentes sitios de búsqueda como: PubMed, UpToDate, Springerlink, DOAJ, Scielo, Science Direct, Elsevier, MedLine, principalmente indexadas en Scopus o Scimago; y literatura gris publicada en los diferentes repositorios universitarios tanto nacionales como internacionales.

Estrategia de búsqueda y recolección de datos

Para la búsqueda de información y recolección se emplearon las bases de datos, utilizando artículos, referencias de artículos relacionados sobre el tema, así como metaanálisis y literatura gris, en español o inglés. Se emplearon los operadores booleanos OR, AND, NOT, a partir de las palabras claves hepatocarcinoma, diagnóstico, factores de riesgo, tratamiento, para el idioma español; y hepatocarcinoma, diagnostic, risk factors, treatment, en inglés. Se aplicaron la metodología PRISMA 2020 y la estrategia PICO.

Tabla 1 Estrategia PICO.

Pregunta de Investigación	¿En qué consiste el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma en la actualidad?		Palabras Clave
Estrategia PICO	P: Paciente	Pacientes que padecen hepatocarcinoma	Hepatocarcinoma/Carcinoma hepatocelular
	I: Intervención	Diagnóstico y Tratamiento	Ultrasonografía/ Imagenología Quimioterapia/Radioterapia/
	C: Comparación	Métodos de diagnóstico y modalidades de tratamiento	Diagnóstico, factores de riesgo, tratamiento
	O: Outcomes Resultados		Diagnóstico/Factores de riesgo/Tratamiento

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en las bases de datos.

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	FILTROS
MedLine/PubMed	Hepatocarcinoma/ Diagnóstico/ factores de riesgo/ tratamiento	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.
Springerlink/Science Direct	Hepatocarcinoma/ Diagnóstico/ factores de riesgo/ tratamiento	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro o.
Scielo/DOAJ	Hepatocarcinoma/ Diagnóstico/ factores de riesgo/ tratamiento	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.
Dialnet/UpToDate	Hepatocarcinoma/ Diagnóstico/ factores de riesgo/ tratamiento	Idiomas inglés y español. Contenido íntegro.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios científicos sobre hepatocarcinoma publicados en los últimos cinco años.
- Estudios científicos aplicados en humanos.

Criterios de exclusión:

- Estudios científicos no concluyentes.
- Estudios científicos que no provengan de fuentes oficiales.

Organización de la Información

Luego de recogidos el material bibliográfico que cumplió los criterios de elegibilidad, se procedió a elaborar tablas de datos de cada uno de ellos, que contienen los siguientes aspectos: autor, año de publicación, título, tipo de estudio, muestra y resultados; según los objetivos de investigación.

Análisis de la Información

En esta etapa se analizó la información más relevante recopilada sobre la temática en el material revisado, distribuyendo los resultados y realizando luego la discusión de estos a partir de los criterios y valoraciones de los distintos autores y el aporte del autor de este estudio. En la tabla de información diseñada, se detallan los aspectos de cada publicación disponible con estrategia PICO. Para el análisis se aplicó la metodología PRISMA 2020 de las cuatro fases es decir identificación, selección, elegibilidad e inclusión.

RESULTADOS

Tabla 3. Comportamiento epidemiológico y clínico con estrategia PICO

Autor/Año	Características del paciente (P)	Características de intervención (I)	Comparación (C)	Outcomes (O)
Berrutti <i>et al.</i> (2018) (39)	20 pacientes (17 hombres y 3 mujeres) de 58 ±12.7 años.	Observacional, descriptivo de corte transversal	Diagnóstico, Factores de riesgo y Tratamiento	-30% diagnosticado con seguimiento por screening y 70% por signos de cirrosis. -70% consumo de alcohol y 15% infección con VHC. -Tratamiento (40% TACE, 10% TACE+QT, 10% Trasplante, 10% Ablación) y Paliativo 30%.
Prieto <i>et al.</i> (2022) (40)	152 pacientes con HCC (51.3% hombres y 48.7% mujeres) edad promedio 69.4 años	Descriptivo retrospectivo	Diagnóstico, Factores de riesgo y Tratamiento	-Diagnóstico por Imagenología y biopsia. -15% consumo de alcohol y 14% infección por VHC. -Tratamiento 33.7% Sorafenib, Ablación 25%, TACE 17.3%, Trasplante 10.6%, Paliativo 13.4%
Corrales <i>et al.</i> (2022) (41)	518 pacientes (68.3% hombres, 31.7% mujeres), 16 a 92 años (promedio 64.2 años)	Observacional retrospectiva	Diagnóstico y, Factores de riesgo.	-Diagnóstico principalmente por biopsia. -15.4% VHB y 5.3% VHC.
Tobar y López (2021) (42)	82 pacientes con HCC (39 hombres y 43 mujeres) (35 casos y 47 controles) Edad promedio 61 años.	Analítico retrospectivo de casos y controles, seguimiento por 75 meses	Diagnóstico, Factores de riesgo y Tratamiento	-Diagnóstico por ultrasonido, TAC contrastada y biopsia. -Cirrosis hepática resultó un factor de riesgo significativo. El Genotipo no fue estadísticamente significativo. -Tratamiento con interferón pegilado-ribavirina
Smith <i>et al.</i> (2017) (43)	461 pacientes (262 mujeres y 199 hombres), edad promedio 55.4 años	Estudio de casos y controles	Factores de riesgo	-VHB y VHC no constituyen factores de riesgo

				-Aflatoxinas B1 y Enfermedad del hígado graso no alcohólico si constituyen factores de riesgo de HCC
Bonilla (2021) (44)	159 pacientes adultos (66. % Hombres y 34% mujeres) edad promedio 68 años.	Analítico de corte transversal	Diagnóstico, Factores de riesgo y Tratamiento	-Diagnóstico por resonancia magnética usando el sistema LIRADS (79.87%). -El 95,6% cirrosis hepatitis viral B o C (25,16%), etiología alcohólica (36,48%). -Tratamiento de quimioterapia, ablación y combinación de ambas.
Swed <i>et al.</i> (2021) (45)	5 casos de HC poco frecuentes	Estudio de casos	Diagnóstico, Factores de riesgo y Tratamiento	-Diagnóstico por ultrasonido y resonancia magnética usando el sistema LIRADS. -Alcoholismo y VHB. -Tratamiento quirúrgico y adyuvante.
Vogel <i>et al.</i> (2021) (46)	931 pacientes	Observacional descriptivo	Tratamientos	-El tratamiento con lenvatinib es más efectivo que sorafenib para el HCC.
Jia <i>et al.</i> (2021) (47)	176 pacientes (100 HCC y 76 HC biliar) (122 hombres y 54 mujeres)	Observacional descriptivo	Diagnóstico y Tratamiento	-Diagnóstico por imagenología (67) y biopsia (109) -Tratamiento con TACE y EBRT
Zambrano (2021) (1)	102 pacientes (54.9% hombres y 45.1% mujeres)	Observacional descriptivo de corte transversal	Factores de riesgo, Tratamiento	-Antecedentes de colestasis (33.3%), HTA (31.4%) y cirrosis hepática (31.4%), <3% VHB o VHC. -Relación significativa con consumo de tabaco, alcohol y exposición a plaguicidas. -Tratamiento paliativo 64.7%, quimioembolización 15.7%, y quimioterapia 6.9%

DISCUSIÓN

El HC tiene una alta morbilidad y mortalidad en general. Sin embargo, el cáncer primario de hígado es una enfermedad con un curso clínico notablemente variable. Un diagnóstico oportuno y preciso es crucial para el manejo óptimo de estos pacientes, ya que generalmente tienen una respuesta deficiente a la terapia sistémica (48). Esto se explica, al menos en parte, por los varios subtipos histológicos y biológicamente distintos de cáncer de hígado que se han informado. Tal heterogeneidad de los hallazgos clínicos, las características de imagen y las características histopatológicas a menudo pueden oscurecer el diagnóstico preciso en estos pacientes (49).

Resulta esencial poder distinguir las variantes atípicas de los HC de los carcinomas metastásicos que provienen de varios otros sitios primarios, incluidos los riñones, los ovarios, los pulmones y otros órganos (50). En el estudio de Swed *et al.* (45), la variante similar a la tiroides del colangiocarcinoma intrahepático, de uno de los casos, puede malinterpretarse como enfermedad metastásica o tejido tiroideo ectópico normal (45). Sin embargo, la ausencia de una neoplasia tiroidea primaria y la falta de marcadores tiroideos como TTF-1 en el tumor hepático resultaron útiles para distinguir estas dos entidades (51).

Los criterios diagnósticos resultan de una combinación entre la clínica del paciente y las técnicas que se emplean, que pueden ser invasivas o no, aunque lo importante es arribar a un diagnóstico certero, para poder iniciar el tratamiento. El enfoque multidisciplinario es clave desde el diagnóstico inicial y la estadificación del tumor hasta la definición de la mejor estrategia de tratamiento inicial y secuencial. Los equipos sanitarios son los encargados de realizar y/o interpretar técnicas de imagen y muestras de patología, para finalmente integrar todos esos datos con el perfil médico del paciente. En este sentido, el manejo personalizado de los pacientes va más allá de los factores relacionados con el CHC y la función hepática (52).

Los factores de riesgo de esta enfermedad deben minimizarse al máximo para poder lograr un resultado positivo. En algunos países la vacunación contra el VHB ha disminuido en gran medida la incidencia de estos virus, como refieren Smith *et al* (43) y Zambrano (1) en sus estudios. Es sumamente importante controlar la enfermedad hepática subyacente y optimizar el manejo de las complicaciones de la cirrosis como como hipertensión portal y ascitis.

El tratamiento etiológico de la enfermedad hepática es un punto clave antes de iniciar el tratamiento sistémico del CHC. Se debe suspender el consumo de alcohol, controlar los factores de riesgo cardiovascular y tratar la hepatitis por virus B. Inicialmente, el beneficio de erradicar el virus de la hepatitis C era incierto en pacientes con CHC avanzado (53).

En el estudio de Yeh *et al* (54), con 168 pacientes que recibieron sorafenib mostró que la erradicación del VHC probablemente confería un beneficio en la supervivencia (54). La función también es un problema importante en el manejo terapéutico del CHC porque los pacientes con una puntuación de Child-Pugh > B7 no son elegibles para recibir tratamientos sistémicos y solo recibirán cuidados paliativos. No obstante, la puntuación de Child-Pugh puede ser difícil de estimar en pacientes con CHC avanzado porque el grado de disfunción hepática podría estar relacionado tanto con el estadio del tumor como con la afección hepática subyacente. Además, los grados de ascitis y encefalopatía son criterios subjetivos y discriminación entre leve y moderada (55).

Las variantes de tratamiento dependen en gran medida de la etapa de BCLC, que es la estadificación más empleada. La evaluación experta de toda la información clínica y sociocultural puede dar lugar a dos conceptos importantes: la migración de la etapa de tratamiento, cuando un perfil de paciente específico puede inducir un cambio de la recomendación a la opción que sería considerada prioritaria para una etapa más avanzada y la progresión intratable, que se aplica cuando el tratamiento seleccionado fracasó (56).

La estrategia de tratamiento BCLC 2022 ayuda a orientar un abordaje individualizado en la toma de decisiones clínicas, según los datos disponibles. Este modelo indica la opción que debe considerarse en primer lugar, pero, el perfil específico de un paciente

individual puede inducir un cambio en la recomendación a un tratamiento considerado prioritario para una etapa más avanzada (52).

En los estadios tempranos (BCLC 0) no hay invasión vascular o diseminación extrahepática, y la función hepática conservada y sin cáncer relacionado. El manejo de BCLC-0 varía según el acceso potencial al trasplante hepático (TH) y los perfiles específicos. Se debe considerar el potencial de TH si los pacientes cumplen los criterios para la cirugía, siendo la resección la primera opción (56).

El trasplante ofrece un mayor beneficio de supervivencia, ya que permite la extirpación tanto del tumor como del tejido hepático cirrótico. Según los estrictos criterios de Milán (lesión única de tipo BCLC en estadio A\5 cm de diámetro mínimo o hasta 3 lesiones cada una\3 cm, ausencia de invasión vascular y metástasis a distancia), el trasplante primario muestra\75% de supervivencia a los 4–5 años en un método posiblemente más rentable que los trasplantes de rescate/resección/terapia locorregional (57). Pero los criterios pueden ser tan restrictivos como para servir solo a una pequeña fracción de pacientes con CHC; en países donde la proporción de donantes a receptores es mucho más baja, es probable que el procedimiento se recomiende a pacientes en estadio intermedio con mayor riesgo (C-Pscore A/B) (29).

Cuando el TH no es factible, se puede recurrir a la ablación, como se presenta en el estudio de Prieto *et al.* (40), que se asocia con resultados de supervivencia similares a los de la resección. Los pacientes pueden recibir prioridad debido a su estado hepático en etapa terminal, mientras que la presencia de CHC muy temprano no se considera la razón para el reclutamiento y/o la asignación de prioridad.

Si los pacientes presentan una hipertensión portal de significación clínica (CSPH), la resección quirúrgica debe considerarse de riesgo significativo y el TH ofrece una mejor supervivencia a mediano y largo plazo (58). Sin embargo, los pacientes pueden no ser considerados para TH debido a cualquier característica y la ablación tiene una eficacia limitada para HCC grandes. Por lo tanto, se podría considerar la resección laparoscópica si el HCC está en la ubicación adecuada y hay un grado menor de CSPH (59,60).

Los pacientes que tienen pocas lesiones hepáticas detectadas (B3) con un diámetro más pequeño (B3 cm) pueden ser los más beneficiados, mostrando una supervivencia de 5 años del 38 al 60 % para la inyección percutánea de etanol (PEI) y del 40 al 70 % para la ablación por radiofrecuencia (RFA). En consecuencia, se recomiendan para BCLC Stage0-A con puntuación C-P A/B (29).

En los estudios recopilados, muchos pacientes presentaban un avanzado estado de la enfermedad, de ahí el empleo de técnicas más agresivas y con efectos secundarios marcados, como ocurrió en el de Vogel et al. (46), donde se compararon los resultados de los tratamientos con lenvatinib y sorafenib para el HCC, teniendo en cuenta aspectos importantes como la calidad de vida y los efectos secundarios. A pesar de que en ese estudio el lenvatinib mostró mejores resultados, se plantea que, sorafenib en ensayos de fase III es bien tolerado y eficaz para el CHC avanzado. La dosis y la duración también tienen un impacto significativo en la eficacia de la quimioterapia (20).

Jia *et al.* (47), refiere el empleo de EBRT como método de tratamiento. Se considera que, EBRT y SIRT son las principales aplicaciones de la radioterapia para el CHC. Mientras los principios de seguridad ALARA sean lo más bajos posibles para aplicaciones de radiación (52).

La utilización escalable y los beneficios medibles para el paciente en cuanto a calidad de vida y supervivencia global, deben adoptarse más ampliamente en el escenario clínico de CHC, para la seguridad y beneficio de los pacientes que es la primera prioridad.

CONCLUSIONES

- Los métodos de diagnóstico más empleados son la ultrasonografía, la resonancia (sistema LIRADS) y la biopsia, en muchos casos los pacientes acuden en estado avanzado de la enfermedad con una sintomatología que favorece el diagnóstico.
- Los principales factores de riesgo están relacionados con la presencia de cirrosis, el consumo de alcohol y la enfermedad del hígado graso en sujetos no alcohólicos y la exposición a sustancias químicas (aflatoxinas, plaguicidas). El antecedente de VHB o VHC, en algunas poblaciones si son factores de riesgo importantes, en otras donde han sido vacunadas no ocurre así.
- Los tratamientos se basan en la estadificación inicial del paciente, unido a su estado evolutivo y las propias características del mismo, pensando no solo en la sobrevivencia sino también en una buena calidad de vida. Las mismas, pueden ser dos tipos, radioactivas, las cuales incluyen la radioterapia de haz externa (EBRT), con rayos X/radiación gamma/haces de protones y radioterapia interna selectiva (SIRT)/transarterial. radioembolización (TARE), mientras la no radioactiva incluye métodos quirúrgicos, terapias de ablación, quimioterapia e inmunoterapia
- La elección de tratamiento a seguir en estos pacientes, será en base a la estadificación previa durante el diagnóstico, siendo el método quirúrgico la primera elección en terapias iniciales, mediante el trasplante hepático, se puede lograr una supervivencia de hasta el 75%, en etapas intermedias se indica el uso de radioterapia, mientras que en etapas avanzadas se deberá aplicar terapia sistémica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zambrano HE. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado atendidos en el servicio de oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la ciudad de QUITO, durante el periodo del año 2003 al 2019. Tesis de Especialista. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas; 2021.
2. Kanwal F, Kramer JR, Mapakski S. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018; 155(DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.024): p. 1828-37.
3. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*. 2020; 48(Disponible en: DOI: 10.1007/s15010-019-01345-y): p. 7-17.
4. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2021; 73(DOI: 10.1002/hep.31288): p. 4-13.
5. IGSS. Guía de práctica clínica basada en evidencia (GPC-BE). No 35 "Manejo del Hepatocarcinoma. Guía Práctica. Guatemala: IGSS Guatemala; 2017.
6. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391(: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2): p. 1301-14.
7. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34(DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.011): p. 153-9.
8. Hagström H, Tynelius P, Rasmussen F. High BMI in late adolescence predicts future severe liver disease and hepatocellular carcinoma: a national,

- population-based cohort study in 1.2 million men. *Gut*. 2018; 67(DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313622): p. 1536-42.
9. Yang B, Petrick JL, Kelly SP, Graubard BI, Freedman ND, McGlynn KA. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: the NIH-AARP cohort. *Int J Cancer*. 2017; 141(DOI: 10.1002/ijc.30737): p. 271-8.
- 10 Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2018; 38(DOI: 10.1111/liv.13872): p. 2018-27.
- 11 Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018; 4(DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4154): p. 1683-90.
- 12 Tran KT, Mc Menamin UC, Coleman HG. Statin use and risk of liver cancer: evidence from two population-based studies. *Int J Cancer*. 2020; 146(DOI: 10.1002/ijc.32426).
- 13 Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; 68(DOI: 10.1016/j.hep.2017.08-030): p. 25-32.
- 14 Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology*. 2018; 68(DOI: 10.1002/hep.29855): p. 449-61.
- 15 American Society of Clinical Oncology. Cancer.net. [Online].; 2020 [cited 2021 Agosto 23. Available from: www.cancer.net.

- 16 Mak Y, Cruz V, Chinchilla P, Torres HA, Lo Conte NK, Rice JP. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018; 2018(Disponibile en: https://doi.org/10.1200/EDBK_200939): p. 262-79.
- 17 Massarweh NN, El Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017; 24.
- 18 Maucourt D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer*. 2018; 142(Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/ijc.31280>): p. 2471-7.
- 19 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plimoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(Disponibile en: <http://www.nature.com/articles/s41575-019-0186-y>): p. 589-604.
- 20 Subramanian S, Mallia MB, Shinto AS, Mathew AS. Clinical Management of Liver Cancer in India and Other Developing Nations: A Focus on Radiation Based Strategies. *Oncol Ther*. 2021; 9(Disponibile en: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00154-4>): p. 273-95.
- 21 Chedid MF, Krueh CR, Pinto MA, Grezzana TJ, Leipnitz I, Krueh CD. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *Arq Bras Cir Dig*. 2017; 30(Disponibile en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202017000400272&lng=en&tlng=en): p. 272-8.
- 22 Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;

- 3(<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542454819300487>): p. 302-10.
- 23 Xu K, Watanabe S, Rochling FA, Zhang J, Farazi PA, Peng H. Practice, Knowledge, and Barriers for Screening of Hepatocellular Carcinoma among High-Risk Chinese Patients. *Ann Glob Health*. 2017; 83(Disponibile en: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/https://doi.org/10.1016/j.aogh.2017.02.002>): p. 281-92.
- 24 Costentin C. Le de'pistage du carcinome he'patocellulaire. *Press Medicale*. 2017; 46(Disponibile en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498216303578>): p. 381-5.
- 25 Jiang HY, Chen J, Xia CC, Cao LK, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: p. 2348-62.
- 26 Jia H, Yan D, Xiao Q, Zhang G. Correlations of ultrasonic features with severity of liver cancer and p16 expression in patients with liver cancer. *Neoplasma*. 2019; 66(Disponibile en: http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=5883&category_id=147&option=com_virtuemart): p. 149-54.
- 27 Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Metaanalysis. *Gastroenterology*. 2018; 154(Disponibile en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518301550>): p. 1706-18.

- 28 Schwarze V, Marschner C, Volckers W, De Figueireido GN, Rubenthaler J, Clevert DA. The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for evaluating hepatocellular carcinoma (HCC) juxtaposed to MRI findings; A retrospective single-center analysis of 292 patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020; 76(Disponibile en: <https://doi.org/10.3233/CH-209213>): p. 155-60.
- 29 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017; 11(Disponibile en: <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>): p. 317-70.
- 30 Sharma Y, Weaver MJ, Ludwig DR, Fowler K, Vachharajani N, Chapman WC. Serum alphafetoprotein level per total tumor volume as a predictor. *Surgery.* 2018; 163(Disponibile en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606017308048>): p. 1002-7.
- 31 Chan SL, Chan AW, Yu SC. Alpha-Fetoprotein as a Biomarker in Hepatocellular Carcinoma: Focus on Its Role in Composition of Tumor Staging Systems and Monitoring of Treatment Response. In Patel V, Preedy V. *Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications.* Dordrecht: Springer; 2017. p. 623-35.
- 32 Xie DY, Ren ZG, Zhou J, Fan J, Gao Q. Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9(Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32832496>): p. 452-63.
- 33 Carr BI, Akkiz H, Uskudar O, Yalcin K, Guerra V, Kuran S. HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels. *Clin Pract.* 2018; 15: p. 453-64.

- 34 Ko YS, Bae JH, Sinn DH, Gwak GY, Kang W, Paik YH. The Clinical Significance of Serum Alphafetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma in a Health Screening Population. *Korean J Gastroenterol*. 2017; 69(Disponible en: <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.69.4.232>): p. 232-8.
- 35 Horvat N, Monti S, Oliveira BC, Rocha CC, Giancipoli RG, Mannelli L. State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol*. 2018; 52(353-64).
- 36 Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>): p. 182-236.
- 37 Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i40/6041.htm>): p. 6041-52.
- 38 Lokesh KN, Chudhuri T, Lakshmaiah KC, Govind K, Dasappa L, Jacob LA. Advanced hepatocellular carcinoma: A regional cancer center experience of 48 cases. *Indian J Cancer*. 2017; 54(Disponible en: <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2017/54/3/526/233153>): p. 526-9.
- 39 Berrutti V, Carrere D, Faliú V, Gervás I, Graña E, Lequini N, et al. Hepatocarcinoma en el Hospital Pasteur, 2007-2016. *Ann Facultad Med*. 2018; 5(1): p. 97-107.
- 40 Prieto JE, Garzón N, Sánchez S, Prieto RG, Eslava J. Hepatocellular carcinoma: A real-life experience in a specialized center in Bogotá, Colombia. *Rev*

Colomb Gastroenterol. 2022; 37(2 Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.823>): p. 163-73.

- 41 Corrales LA, Soto A, Echeverri A, Porras J, Alfaro E, Sauma J, et al. Carcinoma hepatocelular en costa rica: incidencia y características clínicas de pacientes diagnosticados en los hospitales de tercer nivel de atención de la seguridad social. Rev Med Univ Costa Rica. 2022; 16(1 Disponible en: <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50834>).
- 42 Tobar M, López J. Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina. Med Int Méx. 2021; 37(4): p. 469-74.
- 43 Smith JW, Kroker MF, Lazo M, Rivera A, Egner PA, Wedemeyer H. Aflatoxin and viral hepatitis exposures in Guatemala: Molecular biomarkers reveal a unique profile of risk factors in a region of high liver cancer incidence. PLoS One. 2017 Dec; 12(12 Dsponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0189255>).
- 44 Bonilla AY. Descripción de las características y desenlaces clínicos en pacientes con hepatocarcinoma tratados con terapia locoregional transvascular. Descripcion retrospectiva de la experiencia en la fundación cardioinfantil. Del 2014 al 2020. Protocolo Icaros 0320. Tesis de Especialista. Bogotá: Universidad del Rosario; 2021.
- 45 Swed B, Gandarilla O, Chiu K, Halazun KH, Samstein B, Yantiss R, et al. Rare Histological Variants of Liver Cancer and Their Management: A Single-Institution Experience. Case Reports in Hepatology. 2021; 2021(Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/6654229>).
- 46 Vogel A, Qin S, Kudo M, Su Y, Hudgens S, Yamashita T. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma:

patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug; 6(8) Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00110-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00110-2): p. 649-58.

47 Jia AY, Popovic A, Mohan AA, Zorzi J, Griffith P, Kim AK. Development, Practice Patterns, and Early Clinical Outcomes of a Multidisciplinary Liver Cancer Clinic. *Cancer Control*. 2021; 28: p. 1-11.

48 Kirstein MM, Wirth TC. Multimodale therapie deshepatozellulären karzinoms. *Der Internist*. 2020; 61(2): p. 164-9.

49 Zimmerman A. Tumors and Tumor-like Lesions of the Hepatobiliary Tract: General and Surgical Pathology. 1st ed. Geneva: Springer International; 2017.

50 Chen SH, Zheng ZY, Wang HL. Thyroid-like intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2018; 26(7): p. 649-54.

51 Mittal N, Bal M, Ramadwar M, Patkar S, Goel M. Pathologic doppelgänger: thyroid? like intrahepatic cholangiocarcinoma with synchronous primary thyroid carcinoma in a young woman. *Ann Hepato-Biliary Pancreat Surg*. 2020; 24(2): p. 182-7.

52 Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer J, Burrel M, García A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022; 76: p. 681-93.

53 Werner JM, Adenugba A, Protzer U. Immune Reconstitution After HCV Clearance With Direct Antiviral Agents: Potential Consequences for Patients With HCC? *Transplantation*. 2017; 101: p. 904-9.

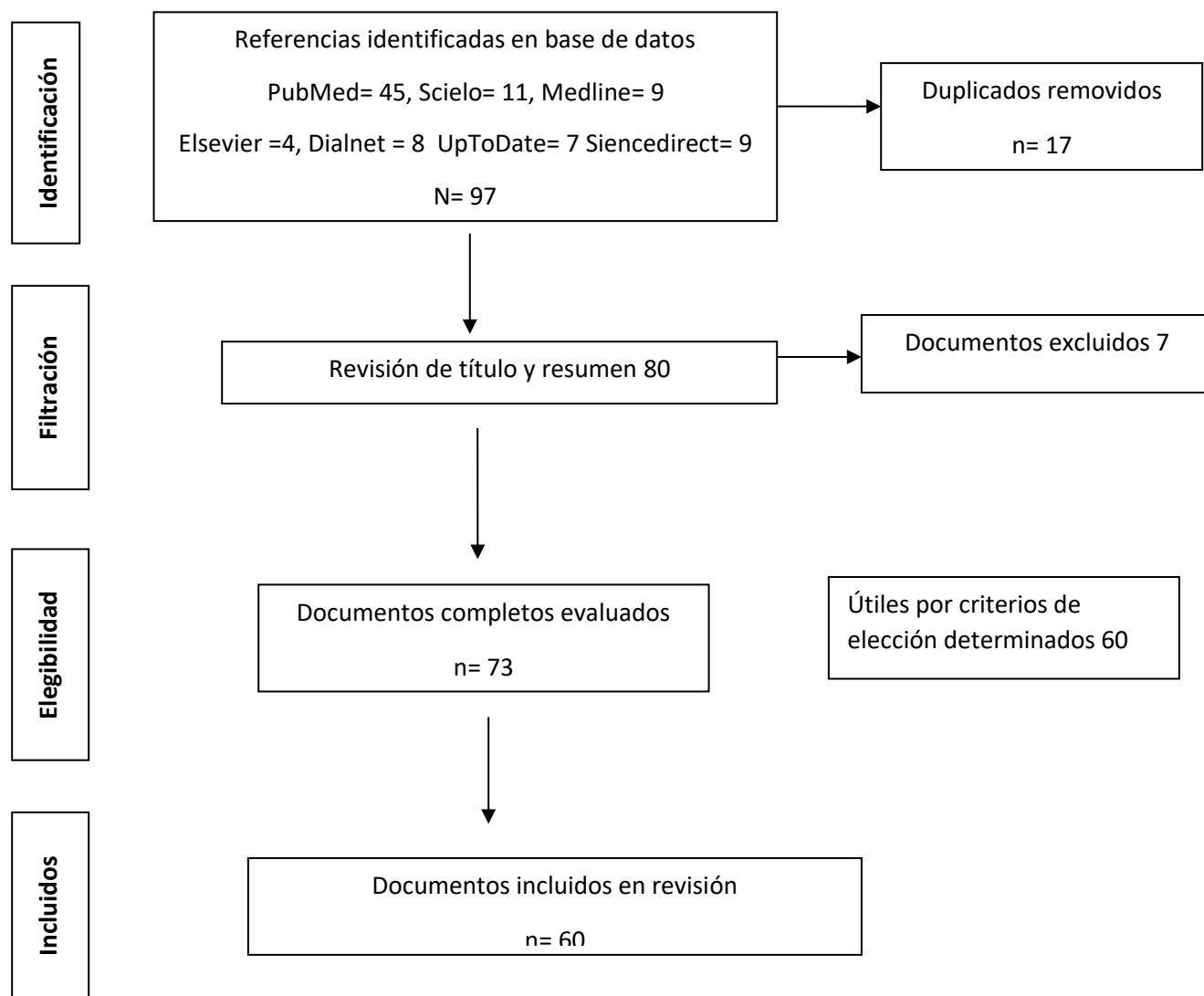
- 54 Yeh M, Kuo HT, Huang CI, Huang CF, Hsieh MY, Liang PC. Eradication of Hepatitis C Virus Preserve Liver Function and Prolong Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Limited Life Expectancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2021; 37: p. 145-53.
- 55 Falette M, Pellat A, Assaf A, Ginestet C, Brezault C, Dhonge M. Therapeutic Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Updated Review. *Cancers.* 2022; 14(Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/cancers14102357>).
- 56 Templeton AJ, Amir E, Tannock IF. Informative censoring — a neglected cause of bias in oncology trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17: p. 327-8.
- 57 Oh JH, Sinn DH, Choi GS, Kim JM, Joh JW, Kang TW. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Ann Surg Treat res.* 2020; 99(Disponibile en: <https://doi.org/10.4174/astr.2020.99.4.238>).
- 58 Berardi G, Morise Z, Sposito C, Igarashi K, Panetta V, Simonelli I. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol.* 2020 Jan; 1: p. 75-84.
- 59 Molina V, Sampson J, Ferrer J, Fondevila C, Díaz R, Calatayud D.. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc.* 2018; 22(Disponibile en: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5930-1>): p. 2345-54.
- 60 Witowski J, Rubinkiewicz M, Mizera M, Wysocki M, Gajewska N, Sitkowski M. Meta-analysis of short- and long-term outcomes after pure laparoscopic versus open liver surgery in hepatocellular carcinoma patients. *Surg*

Endosc. 2019; 33(Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S00464-018-6431-6>).

Anexos

Anexo no.1 Diagrama de Flujo

DIAGRAMA PRISMA



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Pablo Andrés Ávila Orellana portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104857677**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **16 de Noviembre de 2022**



Firmado electrónicamente por:
**PABLO ANDRES
AVILA
ORELLANA**

F:

Pablo Andrés Ávila Orellana
C.I. **0104857677**