

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ABORDAJE TERAPÉUTICO Y FACTORES DE PRONÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS
CON CARCINOMA HEPATOCELULAR A NIVEL MUNDIAL**

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable junta directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Edras Samuel Hernández Musús

Médico y Cirujano

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que el estudiante:

1. **EDRAS SAMUEL HERNÁNDEZ MUSÚS** 201500470 3667994010115

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ABORDAJE TERAPÉUTICO Y FACTORES DE PRONÓSTICO EN PACIENTES
ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR A NIVEL MUNDIAL**

Trabajo asesorado por el Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco y revisado por el Dr. Erwin Manuel Rivera Bolaños, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora
Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano

Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. EDRAS SAMUEL HERNÁNDEZ MUSÚS 201500470 3667994010115

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**ABORDAJE TERAPÉUTICO Y FACTORES DE PRONÓSTICO EN PACIENTES
ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR A NIVEL MUNDIAL**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 29 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. EDRAS SAMUEL HERNÁNDEZ MUSÚS



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**ABORDAJE TERAPÉUTICO Y FACTORES DE PRONÓSTICO EN PACIENTES
ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR A NIVEL MUNDIAL**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor

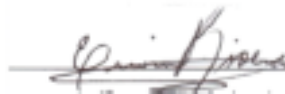
Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco



Abel Sánchez
Médico en Gastroenterología
y Endoscopia Digestiva
Cédula: 11,156

Revisor

Dr. Erwin Manuel Rivera Bolaños
Reg. de personal 1999027



Dr. Erwin Manuel Rivera Bolaños
MSc. Pediatría
Colegiado 3840

DEDICATORIA

Dedico esta monografía en primer lugar a Dios por darme vida, salud y ayuda para poder culminar esta carrera, en segundo lugar, a mis padres: les agradezco el apoyo, amor, comprensión y compromiso durante mi formación académica; en tercer lugar, a mi hermano por su apoyo incondicional; en cuarto lugar, a mis amigos: por su ayuda brindada durante la carrera y apoyo moral; a mis pacientes que me han enseñado a tratarlos de forma especial y con amor a cada uno; a mi novia por apoyarme en esta última etapa de la carrera; además a los docentes que me han ayudado en la formación académica; y finalmente a los doctores, quienes me apoyaron por realizar este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en a Dios por darme la oportunidad de estudiar, ayuda, provisión, fortaleza y amor brindados a lo largo de la duración de la carrera, a mis padres y hermano, quienes que han sido un pilar para mi desarrollo profesional y moral, aprecio su esfuerzo realizado durante mi formación; agradezco a mis amigos por su ayuda; a mis familiares que me han ayudado de forma directa o indirecta; a mi novia y su familia por brindarme apoyo: a mis docentes por sus enseñanzas, a mis doctores por el apoyo para realizar este trabajo.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	i
Objetivos.....	iii
Métodos y técnicas	iv
Contenido temático	
Capítulo 1: Características epidemiológicas de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular	1
Capítulo 2: Clasificación del carcinoma hepatocelular	27
Capítulo 3: Tratamiento de carcinoma hepatocelular en paciente adulto	35
Capítulo 4: Factores pronóstico del carcinoma hepatocelular en paciente adulto	46
Capítulo 5: Análisis de la información	62
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	70
Referencias bibliográficas	71
Anexos	86



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La idea para realizar este estudio surgió durante la práctica electiva en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt al observar la alta prevalencia de hepatopatías crónicas en pacientes atendidos en esta unidad, lo cual esto es un factor para desarrollar carcinoma hepatocelular.

La idea se formuló al solicitar mi apoyo y asesoría. La primera actividad consistió en la búsqueda de información y de artículos para establecer una idea más clara y presentarla con base científica para proponer la siguiente monografía: *Abordaje terapéutico y factores de pronóstico en los pacientes adultos con carcinoma hepatocelular a nivel mundial*, está comprende cinco capítulos en los que se abordan generalidades desde epidemiología, factores de riesgo, características clínicas, proceso fisiopatológico, diagnóstico, clasificación, tratamiento y factores de pronóstico de la enfermedad.

Esta monografía se redactó de tal forma que sea inteligible para el lector y que a la vez puede despertar el interés por comprender cada dato presentado en ella.

Es muy satisfactorio finalizar el proceso de asesoría, para que este texto sea entregado como trabajo de graduación y permita culminar los estudios del autor como médico y cirujano. Es un gusto haber conocido y asesorado durante este proceso al futuro médico.

Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco
Jefe Unidad Gastroenterología Hospital Roosevelt
Asesor

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado es una patología que ha mostrado una alta incidencia a nivel mundial, en el período de 1975 al 2014 se encontraba en los primeros diecisiete cánceres más frecuentes, para el año 2009 al 2013 se encontró en el puesto número once en hombres y número dieciocho en mujeres. En 2018 el cáncer de hígado fue el séptimo cáncer más diagnosticado y la segunda causa de mortalidad a nivel mundial.^{1,2}

A nivel mundial el Carcinoma Hepatocelular (CHC, por sus siglas en inglés) es el tipo de cáncer que representa hasta el 80% de todos los cánceres de hígado, y este es el segundo más agresivo a nivel mundial seguido del cáncer de páncreas y tiene una supervivencia a los 5 años del 18%.^{2,3}

El CHC se desarrolla en un contexto de enfermedad hepática crónica secundario a infecciones por VHB, VHC, consumo de alcohol, enfermedad por hígado graso, tabaquismo, cirrosis, toxinas ambientales como la aflatoxina B1, factores metabólicos y predisposición genética. El proceso fisiopatológico implica varias etapas. El proceso inicia con nódulos de regeneración característicos de la cirrosis que promueven un ambiente idóneo para la creación de hepatocitos displásicos, lo cual ocasiona una lesión que va progresando y creando una inestabilidad genética en el tejido hepático. La hepatocarcinogénesis inicia por la activación de los protooncogenes que inhiben la diferenciación y promueven la proliferación celular. En un hepatocito normal, los niveles de los protooncogenes son bajos, incluso no medibles. La estimulación de la expresión por factores externos activa la expresión de los protooncogenes. En muchos pacientes, la cirrosis precede al CHC no importando la etiología.^{6, 7}

Las manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo del estadio del CHC, por lo que síntomas y signos de cirrosis como fatiga, ascitis, pérdida de peso, hemorragia digestiva, edema, anorexia, prurito, dolor abdominal y alteraciones en la piel son evidentes.⁸

En pacientes con factores de riesgo que puedan desarrollar CHC el método diagnóstico utilizado es por estudio de imágenes como: la tomografía axial computarizada (TAC, por sus siglas en inglés) o resonancia magnética (RM, por sus siglas en inglés) dinámica con medio de contraste. Si las lesiones observadas cumplen con las imágenes características de CHC se puede realizar el diagnóstico radiológico sin necesidad de una biopsia hepática. La biopsia está indicada en pacientes que no presentan factores de riesgo y con hepatopatías congénitas.⁹

El tratamiento principal para el CHC es la resección quirúrgica y el trasplante hepático; sin embargo, en la mayoría de CHC se realizan diagnósticos tardíos, con una supervivencia de 6 a 20 meses, posterior al diagnóstico, existen en la actualidad diferentes abordajes terapéuticos como; el trasplante hepático, la ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas y crioablación, ablación percutánea con etanol o ácido acético, electroporación irreversible, quimio embolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés) y embolización blanda, radio embolización transarterial (TARE, por sus siglas en inglés), radioterapia y radioterapia estereotáctica, quimioterapia sistémica, con agentes citotóxicos y terapias dirigidas molecularmente y la más novedosa, inmunoterapia.⁴

El pronóstico del paciente con CHC depende de su estadio y el abordaje terapéutico realizado. Los factores asociados con un mal pronóstico en pacientes con CHC se relacionan a nivel socioeconómico bajo, niveles altos de alfafetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés), pacientes con enfermedades metabólicas como diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, recurrencia del CHC temprana posterior a recesión quirúrgica y resistencia a tratamientos sistémicos. Los factores de buen pronóstico están relacionados con; los niveles bajos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), el uso de medicamentos en pacientes con CHC como aspirina, metformina y estatinas se correlacionan a un mejor pronóstico.^{4,5,8}

En relación con el abordaje terapéutico y los factores de pronóstico del CHC en pacientes adultos, el objetivo de esta monografía es responder la pregunta de investigación: ¿cuál es el abordaje terapéutico y factores pronóstico en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular a nivel mundial? Se buscó información en bases de datos, posterior a la búsqueda y selección de la información se aplicaron criterios inclusión y exclusión para responder esta pregunta. Se realizó un fichero bibliográfico para organizar la información seleccionada. Posterior a la lectura de la bibliografía seleccionada, se analizó la información y se redactó esta monografía.

Este trabajo de investigación está conformado por cinco capítulos: en el primero se describe aspectos generales de la epidemiología, etiología, patología, características clínicas y métodos diagnóstico del CHC; en el segundo expone las clasificaciones del CHC; en el tercero se presenta los diferentes abordajes terapéuticos para pacientes con CHC; en el cuarto se detalla los factores de pronóstico dividido en factores adecuados e inadecuados en pacientes con CHC; el quinto capítulo es un análisis de la información presentada en capítulos previos con un comentario personal. Se espera tener un alcance informativo para el lector y comunidad científica con la información presentada de forma organizada y actualizada.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir el abordaje terapéutico y factores de pronóstico en los pacientes adultos con carcinoma hepatocelular a nivel mundial.

Objetivos específicos:

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes adultos con carcinoma hepatocelular a nivel mundial.
- Describir las clasificaciones del carcinoma hepatocelular en el paciente adulto.
- Detallar el tratamiento del carcinoma hepatocelular en el paciente adulto.
- Enunciar los factores de pronóstico en el paciente adulto con carcinoma hepatocelular.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: monografía de compilación

Diseño: descriptivo

Descriptores: Para la búsqueda y recolección de la bibliografía se aplicaron descriptores en ciencia de la salud español (DeCS) y su homólogo en inglés (MeSH), se realizó una búsqueda avanzada con el operador y el descriptor correcto por medio de los filtros descritos en la tabla 1.

Fuentes de información:

Para la búsqueda de información se consultaron bases de datos: Uptodate, Pubmed, HINARI. El gestor de referencias bibliográficas para la realización de esta monografía fue Zotero.

Selección del material: para la elaboración de esta monografía se consultó literatura médica relacionada con el tema, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, se recopiló información en inglés y español, con predominancia en inglés de los últimos 6 años con un período de 2015 a 2021, también se tomaron en cuenta artículos relevantes para este estudio que la fecha de publicación correspondiera a los últimos 10 años, que estuvieran disponibles el texto completo y de libre acceso. En cada fuente se identificó las palabras clave de acuerdo con el capítulo en redacción. Se elaboró un fichero bibliográfico con las fuentes seleccionadas.

Análisis de la información

Previo al análisis de las fuentes bibliográficas, se organizó la literatura con base en tipo de estudio, título, DeCS y MeSH. Posteriormente se filtró de todos los artículos médicos seleccionados por medio filtros indicados, se consultó bibliografía de América, África, Asia, Europa, no se tomaron en cuenta bibliografía del Medio Oriente.

Para el análisis de esta investigación se seleccionaron varias fuentes con el objeto de comparar críticamente su contenido. Se presentó la información al asesor, quien indicó que era relevante para el estudio. El procesamiento de la información se efectuó para responder la pregunta de investigación y complementarla con conceptos generales para comprender más el tema. Posteriormente, se redactó cada capítulo. El revisor ayudó a ordenar el análisis de forma lógica y clara, mediante el contraste de diferentes bibliografías.

Seguidamente, se desarrolló un análisis de los artículos médicos epidemiología para la redacción de cada capítulo. Como primer paso, se consultaron datos regionales y nacionales con el fin de consolidar la epidemiología a nivel mundial, luego se describe la etiología, los datos clínicos y métodos de diagnóstico del CHC a nivel global; el segundo paso, implicó el análisis

comparativo de diversas bibliografías para poder establecer las clasificaciones que hay de CHC a nivel mundial y demostrar las similitudes que existen entre cada una de ellas; el tercer paso, consistió en la consulta de la bibliografía actualizada sobre el abordaje terapéutico del CHC a nivel mundial; el cuarto paso fue el análisis de estudios médicos en los cuales se evidenciaba el pronóstico del paciente, a través del cual se obtuvo un consolidado de información global para valorar críticamente la información procesada y redactar el cuarto capítulo; el quinto paso produjo un comentario personal con base en la bibliografía.

Para la redacción de este trabajo se utilizó Word con la extensión de Zotero para facilitar la gestión bibliográfica. El alcance de esta monografía es informativo para la comunidad médica; se espera motivar a más personas para investigar este tema a nivel nacional y profundizar en los aspectos que no se abordaron en este trabajo.

CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

SUMARIO:

- **Epidemiología**
- **Etiología**
- **Fisiopatología**
- **Características clínicas**
- **Diagnóstico**

En este capítulo se abordan aspectos epidemiológicos sobre el carcinoma hepatocelular, se describe la incidencia a nivel mundial y regional del CHC, así también, se explica la etiología y proceso fisiopatológico de esta enfermedad. Por otro lado, se incluye las características clínicas y métodos diagnóstico del CHC.

1.1. Epidemiología

El cáncer de hígado es un problema muy importante para el sistema de salud a nivel mundial, se registró más de un millón de casos por cáncer de hígado provocando 829 000 muertes en el año 2016.¹⁰ Para el 2018 el cáncer de hígado se colocó en el quinto lugar de los cánceres más frecuentes en el mundo y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer en hombres.⁵

Dentro de los canceres de hígado el CHC representa el 80 % siendo otros tipos de cáncer hepático; el colangiocarcinoma intrahepático, el hepatoblastoma y el angiosarcoma, los cuales no son frecuentes en comparación al CHC. A nivel mundial la incidencia de CHC en hombres, es mayor que en mujeres, por cada cuatro casos de CHC en hombres se reporta uno en mujeres, sin embargo, esta relación puede variar según el área geográfica.¹²

La tasa de incidencia más alta de cáncer hepático a nivel mundial corresponde a los continentes de Asia y África.¹³ Asia representa el 72 % de todos los cánceres de hígado a nivel mundial y China representan el 47 % de Asia.³

En Asia la epidemiología del CHC ha mostrado variaciones, en el 2008 la tasa de incidencia estandarizada por edad (ASR, por sus siglas en inglés) en hombres fue de 35.5 por 100 000. En 2012 fue de 31.9 por 100 000, la disminución de la ASR se debe a

implementación de políticas en prevención de salud.¹⁴ En 2018 la tasa de mayor incidencia de CHC a nivel mundial corresponde a Mongolia, según datos de GLOBOCAN con una ASR de 93.7 por 100 000 habitantes siendo 117 para hombres y 74.1 para mujeres, la tasa de incidencia de cáncer de hígado en Mongolia es superior a cualquier otro país.³

En la región de Asia y el pacífico especialmente Corea del Norte, Corea del Sur, Indonesia y Vietnam la tasa de CHC en hombres es hasta cuatro veces mayor que la de mujeres. En Asia y el pacífico como Hong Kong la tasa específica por edad más alta corresponde a las personas con edad mayor a 75 años, esta tasa es similar a los países de occidente. En África la tasa por edad más alta en hombres corresponde en un rango entre 60 y 65 años, para las mujeres corresponde un rango de edad entre 65 y 75 años.¹²

Los principales factores de riesgo para CHC son las infecciones crónicas que afectan al parénquima hepático, las infecciones más prevalentes a nivel mundial son por el virus de hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), alimentos que estén contaminados con toxinas ambientales como aflatoxinas, el consumo de alcohol, tabaco, obesidad y factores metabólicos como la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)¹⁵

Las medidas de prevención primaria para el cáncer de hígado han sido mediante la vacunación contra la hepatitis B, la cual ha mostrado ser factible en la reducción de la incidencia, desde al año de 1982 se inició con esta medida preventiva. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacuna contra el VHB en los esquemas de inmunización, para 2016 más de 186 países implementaron dicha vacuna en sus esquemas nacionales logrando una cobertura del 80 % con dosis completa. La vacunación contra el VHB ha reducido la tasa de prevalencia de VHB en consecuencia la reducción de la incidencia de CHC. Esta medida preventiva la reducido la incidencia de CHC a edades más tempranas en regiones geográficas de alto riesgo de CHC como Asia.¹⁵

1.1.1 Región geográfica

1.1.1.1 Asia

Las áreas geográficas con mayor incidencia de cáncer hepático es Asia, según datos de GLOBOCAN para 2020 Asia presenta 656 992 casos nuevos de cáncer hepático, con una tasa de incidencia de 11.6 por 100 000 habitantes.¹⁶

Mongolia es el país con más tasa de incidencia de cáncer hepático a nivel mundial, según registros de la OMS su tasa de incidencia para 2018 es del 40.1 % y una tasa de mortalidad de 44.5%.¹⁷ Mongolia es el país con mayor prevalencia de VHB, VHC, VHC. Tiene una incidencia

alta del mundo de CHC con 78,1 por 100 000 lo que equivale a 3.5 veces más que China, donde la principal causa de muerte por cáncer es CHC el 44 % para hombres y el 42 % para mujeres.¹⁸

En Japón, el CHC es el cuarto cáncer más común para hombres y mujeres, dentro de todos los cánceres en Japón el CHC es el tercero en hombres, el quinto para mujeres. En los últimos 22 años la ASR de CHC ha aumentado de 29.2 por 100 000 habitantes a 41.9 por 100 000 para 1987 Japón contaba con una alta tasa alta de CHC, sin embargo, su incidencia radica en la alta prevalencia de VHC que representa el 79 % de los casos de CHC a diferencia de muchos de los países del continente asiático .¹² Para 2020, de acuerdo con los datos reportados por la OMS, el cáncer hepático en Japón representa el 4.8% de morbilidad. ¹⁹

En China, el cáncer de hígado es el segundo cáncer más frecuente, seguido del cáncer de pulmón y la tasa de incidencia de CHC es de 40 para hombres y 15.3 para mujeres por 100 000 habitantes. Factores ambientales como la aflatoxina (25 % de la población), el consumo de alcohol (15.7 % de la población), tabaco (13.9 % de la población), infecciones por VHB que contribuye el 63.9 % y el VHC el 27.3 % de casos de CHC.¹² El cáncer de hígado para 2020 representaba el 9.2 % de casos y una mortalidad del 12.9 %. ²⁰

En Hong Kong, el cáncer hepático es el quinto cáncer más incidente para 2018 y reportaron 1742 (5.1 %) casos nuevos de cáncer hepático, siendo la tercera causa de muerte según los registros de OMS de 2020.²¹ La incidencia de CHC aumenta con la edad, la tasa más alta se relaciona con mayores de 75 años, en los últimos 25 años la tasa de incidencia ha disminuido por medidas preventivas como la vacunación para el VHB.¹²

En la República de Corea, el cáncer hepático representa el quinto cáncer más frecuente con una incidencia de 6.4 % y una mortalidad del 14 % para 2018.¹³ En Corea la ASR es de 46.5 por 100 000 habitantes, 45 por 100 000 en hombres y 12 por 100 000 en mujeres, la tasa incidente aumenta con la edad, el pico máximo de incidencia se presenta a los 55 años.¹² De 16,178 casos de cáncer de hígado primario en 2014, 12 058 eran hombres y 4 120 mujeres con una proporción hombre mujer de 2.9: 1 para 2014 y ocurre con mayor frecuencia en la edad entre 50 y 59 años, las mujeres presentaron más prevalencia de ser diagnosticadas con CHC a mayores edades en comparación con los hombres. ²²

En Singapur, el cáncer hepático representa el quinto lugar de cánceres con una incidencia de 5.3 % para 2018 .²³ En un estudio comparativo de dos cohortes (Cohorte 1:1988-2002; Cohorte 2: 2003-2016) Goh GB *et al.* Los pacientes fueron identificados en una base de registros que se empezó desde 1988 de forma estandarizada, atendidos en el Hospital General de Singapur. En este estudio se demostró una relación de incidencia entre hombres y mujeres presentando una

disminución de 5.2:1 en la cohorte uno a 3.9:1 en la cohorte dos, la etiología del CHC por VHB presentó una disminución de 76.5% a un 68.2%, sin embargo, la etiología no infecciosa aumento de un 14.4% a 25%. ²⁴

1.1.1.2 Europa

Europa es el segundo continente a nivel global de incidencia de cáncer hepático, según datos de la GLOBOCAN para 2020 reportaron 87 630 casos nuevos, con una ASR de 11.6 por 100 000 habitantes. ⁹

En 1970 España, Italia y Dinamarca ocuparon los primeros tres lugares en mortalidad por CHC, para 2010 Italia, Francia y Luxemburgo ocuparon los primeros tres lugares en mortalidad por CHC, lo que hacía evidente la carga del CHC sobre el sistema de salud europeo. ²⁵

Pimpin L, *et al.* En un proyecto denominado HEPAAHEALTH de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) investigó datos sobre prevalencia, mortalidad, en bases de datos nacionales e internacionales sobre enfermedad hepática en 35 países de la región europea de la Organización Mundial de la Salud los cuales son: Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Kazajistán, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza, Reino Unido, Uzbekistán. En este estudio se describe que la incidencia de cáncer hepático aumenta con un gradiente de norte a sur, y de oeste a este, siendo los países de sureste con mayor incidencia de cáncer hepático. El gradiente de incidencia norte-sur de cáncer hepático varía desde el norte con 2 casos por 100 000 habitantes hasta 15 casos por 100 000 habitantes. ²⁶

El análisis de tendencia de 1970 a 2015 demostró que los países en los que ha habido una disminución de mortalidad asociada con la afección hepática corresponden a la región del sur y oeste de Europa: Austria, Croacia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Portugal, Eslovenia, España y Suiza. Los países de la región del este y norte: Bulgaria, Estonia, Finlandia, Hungría, Kazajistán, Letonia, Lituania, Rumania y el Reino Unido presentaron un aumento. Un grupo de países mantuvo un nivel alto: Eslovaquia y Uzbekistán. Otro grupo de países mantuvieron un nivel bajo: Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Islandia, Irlanda, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia, Serbia y Suecia. A nivel global del continente de Europa se observó una creciente tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la mayoría de los países del año 1970 al 2015. ²⁶

La etiología del cáncer hepático en Europa está asociada con a infecciones crónicas por VHB, VHC, consumo de alcohol. Los países con mayor prevalencia de VHB y VHC son los de la región del este y sur.²⁶

En Rumania, el cáncer hepático ocupa el sexto cáncer a nivel nacional con una incidencia de 4.1 % y una mortalidad de 6.2 %.¹⁹ Esto demuestra una disminución en la incidencia ya que para 2012 se reportó una incidencia en hombres de 9.2 % y mujeres de 3 %. La contribución del consumo de alcohol para la incidencia de CHC en Rumania está documentada. En Rumania se reporta una prevalencia de VHB del 5.6 % de su población y 3.5 % de VHC.²⁷

En Italia la incidencia de cáncer hepático según datos de la OMS para 2020 es de 3.0 % con una mortalidad del 6 %.²⁸ Respecto del CHC Italia ha tenido cambios epidemiológicos con el tiempo, la incidencia de CHC alcanza su punto máximo en la edad de 70 y 74 años, la edad media de incidencia ha aumentado conforme el tiempo, ya que para los años 2004-2008 la edad media era de 66 años, para los años 2014-2018 la edad media fue de 68 años.²⁹

1.1.1.3 África

Para 2020 el continente de África según datos de la OMS reportó 70 542 casos nuevos de cáncer hepático con una ASR de 8.8.¹⁶

Una de las principales causas de CHC en África se debe a la prevalencia de infecciones crónicas por VHB, bajo nivel económico, un sistema de salud deficiente. La infección por VHB es más frecuente en africanos negros que son residentes de la región África subsahariana, sin embargo, esta no es frecuente en otras áreas de África. Aproximadamente 650 millones de personas que viven en la región África subsahariana 65 millones están infectados de forma crónica por VHB. Del total de fallecidos anualmente por VHB que son alrededor de 1.5 millones, 255 000 ocurren en África subsahariana.³⁰

Según Kew M, *et al.* Los registros de CHC son subestimados, esto se debe a que muchos de los casos de CHC no son registrados y solo son diagnosticados solo con niveles altos α -feto proteína o hallazgos ecográficos sin tener el diagnóstico histológico. La incidencia en África Occidental y meridional son más elevadas siendo la tasa más alta en Mozambique con 112.9 por 100 000 de la población por año entre los hombres y 30.8 por 10 000 en las mujeres.³¹

La supervivencia por CHC en África es mala siendo de 6 meses o menos, con una progresión mala en comparación con otras regiones del mundo, el tiempo medio en zonas rurales por CHC es de 11 semanas desde el inicio de los síntomas, el tiempo puede llegar a ser hasta 6 semanas desde el diagnóstico.³¹

1.1.1.4 Norte América

Para 2020 la OMS reportó 46 599 casos nuevos de cáncer hepático con una ASR de 8.8 por cada 100 000 habitantes según datos de OMS.¹⁶

Aly A, *et al.* En una revisión sistemática de literatura en los Estados Unidos (EE. UU, por sus siglas en inglés) se estimó que el cáncer hepático y de vías biliares provocó más de 42 000 casos nuevos y más de 31 000 muertes en 2019. La relación entre hombres y mujeres fue notable, ya que los hombres mostraron aproximadamente dos o tres veces más casos nuevos y muertes que las mujeres. Más del 70 % de los casos de cáncer hepático se debe a factores modificables como hepatitis viral, el alcohol, el tabaquismo y la obesidad. El CHC representa el 75-85 % de todos los cánceres hepáticos.³²

Ha J, *et al.* En un estudio realizado en EE. UU. Llevo a cabo la estratificación por raza/etnia, en la cual observó una mayor incidencia en hispanos y negros, aunque a nivel mundial las personas asiáticas son las que mayor incidencia de CHC.³³

Kim D, *et al.* Describe que la causa más frecuente de CHC en EE. UU, se debe a infecciones crónicas por VHC, siendo la infección por VHC en negros estadounidenses y hepatitis alcohólica en estadounidenses blancos, datos analizados desde el 2007 al 2016 demostraron 99 753 muertes se atribuyen a CHC, siendo los hombres el grupo más afectado, con la raza la distribución fue de 15.8% no hispanos, asiáticos no hispanos 7.4 %.³⁴

Sun J, *et al.* Describe la infección crónica por (VHB) como una causa importante de cáncer de hígado a nivel mundial. En EE. UU causa aproximadamente el 9% de los casos de cáncer hepático, Un estudio realizado en Norte América demostró aumento de la incidencia en personas mayores de 50 años, lo que ha mostrado cambios en la estructura de edad en la población de Norte América, este estudio evidenció que el aumento de la incidencia podría deberse al aumento de consumo de alcohol, enfermedad de hígado graso no alcohólica.³⁵

1.1.1.5 Latinoamérica y el caribe

La Región de América Latina una región con más de veinte millones de kilómetros cuadrados de superficie, con una gran variedad de cultura, nivel socioeconómico y dentro del mismo país presentan desigualdades económicas.³⁶

En la región de Latinoamérica y el Caribe la OMS para 2020 reporta 39 495 casos nuevos de cáncer hepático con una ASR de 4.8 por cada 100 000 habitantes.¹⁶

A diferencia de las otras regiones mencionadas que se han realizado estudios prospectivos que analizan aspectos epidemiológicos de los pacientes con CHC. Brasil reportó las primeras tres causas de CHC en dicho país siendo el consumo de alcohol (36 %), infección por VHB crónica (35 %) y VHC (25 %).³⁷

Fassio E, *et al.* en un estudio prospectivo realizado en América Latina donde analizaron las características epidemiológicas de pacientes con CHC para determinar su etiología. Se determinó que en pacientes de América Latina la incidencia fue mayor en hombres con un 72.5 %, con una relación de hombres y mujeres de 2.6 la cual presenta una media de edad de 64 años esto al momento de diagnóstico de CHC. La CHC fue asociada con cirrosis subyacente esto con un 85.4 % de los casos. La etiología más frecuente fue infección crónica por VHC con un 37.9 %, la segunda causa de CHC fue el consumo crónico de alcohol y la tercera causa más frecuente fue la cirrosis criptogámica. Respecto del sexo no se demostró diferencia a nivel mundial, la relación por etiología varía sexo, relación hombre y mujer para hepatitis C fue de 1.5 mientras para 15.3 para cirrosis alcohólica, para infección por hepatitis B fue de 5.5.³⁷

Sandoval L, *et al.* en un estudio realizado en Guatemala la media de edad para pacientes fue de 66.31 años siendo 68.73 para pacientes con cirrosis y 63.9 pacientes no cirróticos, en este estudio no se mostró diferencia entre consumo de alcohol, consumo de tabaco, diabetes, obesidad, ni antecedentes familiares de cáncer hepático.³⁸

1.2 Etiología

1.2.1 Virus Hepatitis B

A nivel mundial se ha reportado 250 millones de personas infectadas por el VHB lo cual correspondería a un 3.61 % de la población mundial. Un 25 % de las personas puede desarrollar cáncer hepático o cirrosis si no recibe un tratamiento oportuno para la infección de VHB.³⁹

La infección crónica VHB puede causar una hepatitis aguda que puede llegar a progresar sin un tratamiento adecuado a hepatitis crónica, cirrosis y posterior al CHC. La tasa de prevalencia de VHB más alta a nivel mundial corresponde a continente de Asia y África. Para 2010 se reportaron 786 000 muertes por VHB de los cuales contribuyeron a CHC 341 400 muertes y cirrosis 312 400 muertes.⁴⁰

Para 2016 la OMS estima más de 27 millones de personas tienen infección crónica por VHB a nivel mundial, el VHB se transmite de madre a hijo durante el parto, contacto con sangre o líquidos corporales.⁴¹

En áreas endémicas por VHB, los pacientes con CHC son positivos en un 80% para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Asia con la mayor incidencia de CHC la tasa de infección crónica por VHB se encuentra con una variación entre 0.6 por 100 sin cirrosis y 3.7 por 100 personas con cirrosis, siendo más prevalente en las personas que tienen cirrosis.⁴²

En Europa y Estados Unidos la tasa de incidencia varía de 0.3 por 100 personas sin cirrosis a 2.2 personas con cirrosis. Un 10 al 20 % de personas con infección crónica por VHB pueden desarrollar CHC sin tener cirrosis, el tiempo de la infección por VHB tiene un efecto para el desarrollo de VHB siendo las infecciones crónicas las más asociadas a CHC, la carga viral.⁴²

1.2.2 Virus Hepatitis C

A nivel mundial la OMS estima 71 millones de personas con infección crónica por hepatitis C, para 2016 se reportaron 399 000 personas fallecieron por infección de VHC asociado a cirrosis y CHC. El mecanismo de transmisión es por contacto con sangre, prácticas sexuales y contacto con sangre como el uso de drogas intravenosas.⁴³

Las regiones más afectadas según datos de OMS para 2015 son las del Mediterráneo Oriental, con una prevalencia del 2.3 % de su población y Europa con una prevalencia del 1.5 %, El diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado puede curar el 95 % de los casos por infección de VHC esto puede reducir el riesgo de cirrosis y CHC.⁴³

El VHC puede inducir a CHC teniendo una tasa muy alta de mortalidad, para 2010 y 2017 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), reportó un aumento de tres veces de infecciones agudas por VHC asociado al consumo de opioides. La incidencia de CHC relacionado a VHC en pacientes con cirrosis es de 12 % por año.⁴²

El VHC se replica en el citoplasma por lo que puede generar una infección crónica progresando a hepatitis crónica, cirrosis hepática y CHC. EL VHC tiene siete genotipos de los cuales el genotipo 1 (y sus subtipos 1a y 1b) es el más prevalente a nivel mundial.⁴⁴

Los casos de CHC por VHC se asocia a mutaciones dentro del hepatocito, las proteínas del VHC promueven la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la transformación. Una sobreexpresión de proteínas centrales como la NS3 y NS5A promueve la supresión de genes supresores de tumores como TP53, TP73 y RB1.⁴²

La cirrosis hepática se relaciona con una infección crónica por VHB, la tasa anual de incidencia de CHC en pacientes con cirrosis relacionada a VHB es de 2.3 %. La tasa anual de incidencia de CHC en pacientes con cirrosis hepática asociada con infección crónica por VHC es de 4.5 %.⁴²

1.2.3 Enfermedad De Hígado Graso

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) son las principales causas de hepatitis que pueden progresar a CHC. La incidencia de CHC por EHNA se encuentra con una variabilidad del 2.4 % con un periodo de 7 años y el 12.8 % en 3 años. El CHC diagnosticado en pacientes no cirróticos asociado a NAFLD/NASH presentan mayor carga tumoral y un inicio tardío.⁴²

La esteatosis hepática por sí sola no es factor determinante para CHC, para el desarrollo de CHC es necesario un proceso inflamatorio crónico. Esta inflamación se presenta a nivel lobulillar, ya que los ácidos grasos libres (AGL) provenientes del tejido graso provocan esteatosis hepática y por la activación de linfocitos intrahepáticos y macrófagos desencadenar el proceso de inflamación lobulillar.⁴²

1.2.4 Estilos de vida

El consumo de alcohol puede desencadenar enfermedad hepática alcohólica (ALD, por su sigla en inglés) esta enfermedad altera el metabolismo hepático, promoviendo la progresión de esteatosis hepática, fibrosis, cirrosis y posterior CHC. Un consumo de 10g por día de alcohol aumenta el riesgo de CHC.⁴²

El consumo de alcohol mayor a 60g al día y hepatitis viral puede provocar un sinergismo el cual aumenta al doble la posibilidad a desarrollar CHC. La obesidad con un índice de masa corporal (IMC, por sus siglas en español) mayor a 30 en conjunto con el consumo de alcohol más de 4 veces por semana al año aumenta la incidencia de CHC.⁴²

1.2.5 Carcinógenos ambientales

Las aflatoxinas son un grupo de metabolitos que se encuentran en hongos, la aflatoxinas o micotoxinas son producidas por un hongo A. flavus del género Aspergillus, fueron descubiertas en 1960 en una epidemia de “la enfermedad de Turquía X” con la muerte de pavos que al momento de resultados post mortem se observó inflamación intestinal y necrosis hepática. Existen 4 tipos de aflatoxinas siendo: aflatoxina B1, B2, G1 Y G2.⁴⁵

En la actualidad muchos países regulan la cantidad de aflatoxina B1 (AFB1, por sus siglas en inglés) así como otros tipos de aflatoxinas, el límite aceptable para AFB1 es de 0 a 40 partes por millón para el consumo de alimentos para humanos, ya que es permitido niveles mayores para alimento de animales.⁴⁵

Las aflatoxinas se encuentran en cereales, maíz molido, nueces en la región de agricultura en regiones geográficas como África, América del sur y en algunas partes de Asia. La AFB1 forma de ácido desoxirribonucleico (ADN, por sus siglas en inglés) con el ADN hepático, esto genera un efecto carcinogénico aumentando hasta 70 veces el riesgo de desarrollar CHC en regiones con alta exposición de aflatoxina.⁴²

1.2.6 Inflamación

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina que activa la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la proteína de la cinasa de la N-terminal de c-Junio (JNK). El TNF α es una citocina que favorece a la formación de tumores, la expresión del receptor tipo uno para esta citocina (TNF tipo I), Yang YM, *et al.* en estudios observacionales en ratos describe la eliminación de los receptores TNF tipo I disminuye la incidencia de CHC.⁴⁶

1.2.7 Predisposición genética

La enfermedad autosómica recesiva consecuencia de una mutación en el gen SERPINA1 que provoca deficiencia de alfa 1-antitripsina (AAT, por sus siglas en inglés) el gen SERPINA1 codifica un inhibidor de serina proteasa la cual inhibe la elastasa de neutrófilos. La deficiencia de AAT presenta una razón de posibilidad de 20 para desarrollar CHC.⁴²

La enfermedad de Von Gierke causada por el almacenamiento de glucógeno tipo I, conduce a una disminución progresiva de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa almacenando el glucógeno en el hígado de forma expediente provocando formación de adenomas hepáticos entre la segunda y tercera década de vida, muchos de estos pacientes desarrollan CHC.⁴²

En pacientes con hemocromatosis el riesgo a desarrollar CHC es hasta 20 veces mayor que una persona sana. La tirosinemia hereditaria tipo I una enfermedad causada por la deficiencia enzimática que afecta la vía catabólica de la tirosina afectando principalmente el metabolismo hepático, elevando los niveles de transaminasas, desarrollando cirrosis microvascular que progresa a microvascular y posteriormente CHC.⁴²

1.2.8 Factores metabólicos

El hipotiroidismo es una enfermedad endocrina que es causada por niveles bajos de hormonas tiroides, el hipotiroidismo primario es caracterizado por niveles bajos de tiroxina (T4) libre en sangres y niveles altos de hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés). Los mecanismos por los cuales se relaciona el hipotiroidismo con HCH es la asociación con EGNA y NAFLD. En el hipotiroidismo se presenta alteración con los lípidos como dislipidemia, síndrome metabólico, resistencia a insulina, estrés oxidativo, acción directa sobre la TSH.⁴⁷

El hipotiroidismo tiene alteraciones metabólicas que interactúan con factores de riesgo para el CHC, la TSH elevada se asocia a tumores hepáticos de mayor tamaño, pacientes con niveles elevados de T4 presentaron niveles mayores de Proteína C reactiva (PCR, por sus siglas en inglés) esto refleja un efecto de campo inflamatorio lo que ayuda a la progresión del tumor lo que acelera la progresión del CHC. ⁴⁸

El CHC presenta un predominio en hombres a nivel mundial, este predominio de CHC en hombres se ha relacionado con efectos de los receptores de andrógenos (AR, por su sigla en inglés) estos receptores promueven la replicación viral del VHB y el CHC inducido por el VHB. Variaciones en la AR pueden ocasionar resistencia a tratamiento terapia con antiandrógenos en pacientes con CHC. ⁴⁹

1.3 Fisiopatología

Para desarrollar cáncer es necesario un proceso de varias etapas en el cual las células normales son transformadas en células cancerosas invasivas por un estado preneoplásico. La característica más clara para el desarrollo de cáncer es: proliferación celular descontrolada, inmortalidad celular, inestabilidad genética y metástasis, que es la capacidad de alterar tejidos locales y distales. ⁶

Las células cancerosas poseen estimulación autocrina, esto hace autosuficientes a las células, ya que producen señales de crecimiento, permaneciendo insensibles a las señales inhibitoras de crecimiento y apoptosis, las células cancerosas son capaces de realizar angiogénesis que es la formación de nuevos vasos sanguíneos. ⁶

El resultado de mutaciones genéticas en el ADN provoca una inestabilidad genética, estas mutaciones pueden ser de línea germinal o por mutaciones espontáneas de las células somáticas. En la mayoría de los cánceres las mutaciones del ADN ocurren en células somáticas por múltiples factores endógenos, ambientales, infecciones virales y dieta. El proceso de formación del cáncer tiene tres etapas principales: inicio, promoción y progresión. ⁶

El proceso de hepatocarcinogénesis es un proceso largo de varias etapas en la cual intervienen factores genéticos y ambientales. La cirrosis precede al CHC en la mayoría de las pacientes no importando su etiología ya sea por infección viral, factores de estilo de vida o metabólicos. Los nódulos de regeneración que se producen durante la cirrosis crean un ambiente favorable para el cambio de hepatocitos normales en hepatocitos displásicos ocasionando una lesión displásica que progresa en CHC posterior a inestabilidad genética y epigenética. ⁶

Los protooncogenes y genes supresores de tumores son categorías de genes principales que están alterados en el cáncer, un desequilibrio de la inactivación y activación de estos dos tipos de genes son un papel clave para el desarrollo de cáncer. ⁶

Los protooncogenes activan a las células para prevenir la apoptosis, inhibe la diferenciación y evita que las células entren en el ciclo de proliferación. En una célula sana los protooncogenes se encuentran en niveles muy bajos lo que no permite su expresión. Factores externos como irradiación ionizante, daño físico y sustancias químicas pueden ocasionar alteraciones genéticas activando protooncogenes en oncogenes. Los protooncogenes más comunes en el cáncer de Hígado inducido por infección crónica por VHB es el N-ras y proteína X, mientras para la infección crónica por VHC la proteína HBx que ha sido denominada como oncoproteína viral. ⁷

La oncoproteína viral HBx del VHB se ha asociado a actividades múltiples en la vía de traducción de señales celulares, alteraciones en la reparación del ADN, apoptosis y la genética, procesos celulares y diferentes factores del huésped. ⁷

1.3.1. Inflamación en CHC

El proceso de hepatocarcinogénesis es un desarrollo secuencial desde una lesión en el parénquima hepático hasta formar hepatocitos displásicos y como resultado una neoplasia hepática, este proceso involucra la interacción de varios mecanismos como el cambio de microambiente, hipoxia, estrés oxidativo, activación de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, factores que afecten el ADN. El 90 % de los CHC están relacionados a una lesión que activa proceso de inflamación hepática. ⁶

Una lesión hepática persistente secundaria a infección crónica por VHC, VHB, exposición aflatoxinas, alcohol provocan muerte en hepatocitos y simultáneamente una regeneración de hepatocitos, este proceso promueve una proliferación desregulada en los hepatocitos obteniendo como resultado final un proceso inflamatorio hepático. ⁶

El medio ambiente favorable para mutaciones genéticas en los hepatocitos es creado por células inflamatorias las cuales liberan citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, prostaglandinas y factores de crecimiento. Una alteración de la vigilancia inmunitaria puede ocasionar una alteración de la vía apoptótica creando hepatocitos inmortales. ⁶

La expresión de Interleucina 6 (IL-6, por sus siglas en inglés) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) en un contexto de inflamación crónica favorecen la transformación neoplásica, el TNF- α promueve el crecimiento de tumores hepáticos y la

recurrencia de CHC. Una sobreexpresión de TNF- α estimula la activación de células progenitoras hepáticas (CPH, por sus siglas en inglés) promoviendo el CHC. ⁶

El factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B, por sus siglas en inglés) encargado de respuesta inflamatoria y muerte celular, independiente de la etiología del CHC el NF- κ B puede desarrollar daño hepático progresando a fibrosis que posteriormente evoluciona a CHC. ⁶

El factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α , por sus siglas en inglés) presenta un relación con la hepatocarcinogénesis al ser un polipéptido que estimula la proliferación y transformación celular, en una célula normal sin alteraciones genéticas los niveles de TGF- α son bajos, la regulación positiva del TGF- α se debe a un ambiente de inflamación crónica hepática por la liberación de citocinas y quimiocinas, esta reacción estimula una regeneración de hepatocitos dando lugar a una displasia y consecuente CHC. ⁶

1.3.2. Eventos moleculares del CHC

En el desarrollo de CHC conlleva diversos cambios genéticos y epigenéticos durante las fases de iniciación, promoción y progresión. Los tipos de lesiones genéticas más frecuentes se encuentran acortamiento de los telómeros, copiar variante de número, pequeñas deleciones y variantes de un solo nucleótido, modificación epigenética. ⁶

1.3.3. Acortamientos de telómeros

La expresión genética puede estar alterada consecuente a mutaciones puntuales o aberraciones cromosómicas, Alteraciones en el cromosoma por deleciones en 1p, 4q, 5q, 6q, 8p, 13q, 16q y 17p o amplificaciones en 1q (58 % -78 %), 6p, 8q, 17q y 20q son las más frecuentes en el CHC. Alteraciones en el número de cromosomas ocurre con una pérdida del 25 %-40 % y ganancia del 30 % a 55 %, respecto de las amplificaciones se puede presentar aumento en las regiones 6p21 que codifican VEGFA y 11q13 que codifican la ciclina D1. ⁶

1.3.4. Copiar variantes de números

Las mutaciones genéticas afectan principalmente en los genes supresores de tumores de tumores y los protooncogenes. En una célula normal, los genes supresores de tumores son responsables de la inhibición de la proliferación celular, apoptosis, impiden la diferenciación terminal, estas acciones previenen el crecimiento tumoral. Un fenotipo mutante de los genes supresores de tumores más comunes como p53, pRb, p21 y PTEN los cuales son genes recesivos ocurre por la pérdida de la función de ambos alelos. ⁴⁴

Un mecanismo contrario a los genes supresores de tumores es realizado por lo protooncogenes los cuales controlan la proliferación celular, en una célula normal los niveles son bajos. El proceso de carcinogénesis es iniciado por la activación de un protooncogén en un oncogén. Los protooncogenes son genes dominantes por lo que la mutación de un solo alelo lo necesario para crear un fenotipo mutante. Los protooncogenes más comunes para cáncer en humanos son los genes Ras, c-fos, c-erb2 y c-mycson ⁶

1.3.5. P53

El gen TP53 que codifica a la proteína P53 es un supresor de tumores que codifica un factor de transcripción de unión al ADN y la transformación oncogénica, este gen se localiza en el cromosoma 17p y es el encargado de regular la progresión del ciclo celular, la apoptosis y reparación del ADN, también es conocido como el guardián del genoma. La proteína P53 está formada por dos dominios de transactivación N-terminales, posee un dominio rico en prolina conservado, un dominio de unión de ADN central y un terminal C el cual codifica señales de localización nuclear y un dominio de oligomerización necesario para la actividad transcripcional.⁵⁰

En células normales los niveles de proteína P53 son bajos, este proceso es regulado por el DMD2 el cual funciona como ligasa de ubiquitina p53 para facilitar su degradación, la ubiquitinación consiste en añadir ubiquitinas a proteínas blanco para regular la expresión genética. La P53 se estabiliza en respuesta de estrés celular como daño en el ADN, activación excesiva de oncogenes. El mecanismo de activación depende del estimulante de activación, en caso de daño de ADN promueve la fosforilación de P53 bloqueando la degradación regulada por DMD2, mientras si es estímulo de activación es sobreexpresión de oncogenes induce la supresión tumoral de ARF para inhibir la regulación de DMD2. ⁵⁰

La característica más estudiada de P53 es la capacidad de promover a las células a una muerte celular programada “apoptosis”, p53 es crucial para este proceso específicamente en la fase G1 que es inducido por daño en el ADN. ⁵⁰

La progresión a CHC es producida principalmente por la pérdida de P53 independiente a su etiología, se ha observado en un 30-60 % de pacientes con CHC mutaciones en P53, una mutación muy frecuente de P53 es la transversión de Guanina a T en el codón 249, que es el cambio genético de una Purina en este caso Guanina (G, por su sigla en inglés) por una Pirimidina como la Timina (T, por su sigla en inglés). Es poco frecuente mutaciones en P53 asociadas a CHC transversión de Guanina a Citosina (C, por sus siglas en inglés). ^{6, 51}

El estrés oxidativo puede causar mutaciones en el P53 principalmente una transversión de G:C a T en el codón 249, también se han observado transversión de G:C a T: A adenina (A,

por su sigla en inglés) en el codón 250, esto aumenta hasta doscientas veces el riesgo a desarrollar CHC. ⁶

La exposición a AFB1 puede desencadenar mutaciones genéticas en la expresión de P53, una transversión de p53 de G a T puede inactivar las funciones de P53, la cantidad de riesgo es de forma proporcional a la cantidad de AFB1 ingerida en la dieta, en las regiones de Asia y África que hay una alta contaminación por AFB1 se han reportado un rango del 50 % a 100 % de casos de CHC transversión en P53 de G a T. ⁶

La AFB1 puede desencadenar el proceso de CHC sin un ambiente previo de cirrosis, otro factor importante es la infección crónica por VHC que interactúa por medio de la proteína NS5A secuestrando la membrana perinuclear inactivando la P53, al estar suprimida la P53 se desregula la apoptosis y con ello toda la respuesta al estrés celular. ⁶

1.3.6. Proteína retinoblastoma

El primer gen supresor de tumores identificado molecularmente fue el gen susceptible a retinoblastoma (RB1, por sus siglas en inglés), una mutación a este gen ocurre en las retinoblastomas y en múltiples tipos de cáncer. El producto del gen RB1 es la proteína de retinoblastoma (pRB, por sus siglas en inglés) es encargado de regular la transcripción y regula de forma negativa la proliferación celular. ⁵²

La pRB es una proteína que está asociada con la cromatina la cual limita la transcripción de genes en el ciclo celular, esto lo realiza principalmente por medio de interacciones con el factor de transcripción E2F que regulan genes necesarios para la fase S de la síntesis de ADN. La actividad de la pRB está controlada por quinasas dependiente de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés), el RB1 se encuentra en células inactivas en forma activa, esto se debe a detención del ciclo celular mediada por puntos de control, una hiperfosforilación de pRB en la transición de la fase de síntesis de ADN de G1/S activa la inhibición de pRB, E2F y permite el paso a la siguiente fase del ciclo celular. ⁵²

Una mutación en RB1 o mutaciones genéticas que alteren la fosforilación de la pRB permite que las células puedan salir del ciclo celular provocando un estado proliferativo y como consecuente una progresión oncogénica. ⁵²

La pRB controla la actividad de diferentes CDK involucradas en ciclo celular específicamente la transición la fase G1/S, Una expresión alterada de varias CDK como: p16 INK4A, p21 WAF1 / C1P1 y p27 Kip1, ocurren en un 90 % de casos de CHC. ⁶

1.3.7. Proteína RAS

La familia de proteínas llamadas RAS codificadas por genes RAS, son responsables de proliferación y muerte celular, estas desempeñan un papel causal en el cáncer. Las RAS actúan como interruptores binarios que puede variar su estado activo unido a guanosina trifosfato activo (GTP, por sus siglas en inglés) o guanosina difosfato inactivo (GDP, por sus siglas en inglés) la familia de RAS actúa como interruptor al activar o desactivar traducción de señales, personas enfermas relacionadas con RAS como el cáncer, mutaciones en los genes RAS hacen que estas proteínas estén siempre activas, toda interacción que realizan estas proteínas a nivel de membrana celular, la familia Ras (H-ras, K-ras, N-ras) estos genes transducen señales miogénicas a proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK1, por sus siglas en inglés) MEK1 y MEK2 a través de serina / treonina quinasas Raf1 de esta forma promueven la diferenciación celular y el crecimiento celular. Una mutación genética puntual en el codón 12 de N-ras, 13 de H-ras, 61 y 64 de K-ras activa a los protooncogenes de la familia RAS. En CHC se ha mostrado que hasta un 30 % de los pacientes con CHC pueden presentar mutación en RAS.⁶

53

1.3.8. Proteína del protooncogén MYC

La familia del protooncogén c-myc participa en el proceso de oncogénesis, su papel para estimular la proliferación celular, crecimiento celular y apoptosis, El gen c-myc se encuentra en el cromosoma 8 (8q24.12-q24.13), este ejerce fuertes acciones de transcripción implicado en controlar la apoptosis y la diferenciación celular. Una inducción de este factor de transcripción promueve proliferación y transformación celular al activar genes que induzcan el crecimiento celular como ornitina descarboxilasa (ODC1) y CDC25A y también los genes E2F1, E2F2 y E2F3.⁵⁴

En las células hepáticas la expresión de c-myc es baja o incluso niveles no detectables, en huellas hepáticas anormales hay sobreexpresión de c-myc por medio de amplificación de genes en 40-60 % en CHC o por hipometilación del promotor. En etapas iniciales de CHC se ha observado sobreexpresión de c-myc, se ha mostrado su relación con la progresión en la conversión maligna de nódulos hepáticos displásicos preneoplásicos de alto grado celular en las células cancerosas. El genotipo c-myc CC es más frecuente en CHC en comparación a otras hepatopatías crónicas. Es conocido que la infección crónica por VHC se asocia a CHC, la expresión de c-myc está activada por infección por VHC, la expresión de c-myc está aumentada en tejido hepático infectado por VHC.^{6, 54}

1.3.9. Protooncogén C-FOS

El protooncogén c-fos es importante para poder realizar la activación de proteína activadora 1 (AP-1, por sus siglas en inglés) esta proteína es encargada de promover la

proliferación, diferenciación y muerte celular. Es necesaria c-fos en todas las fases del ciclo celular y una sobreexpresión de c-fos se ha detectado en CHC, las células hepáticas con sobreexpresión de c-fos pueden crecer en carencia de factores de crecimiento. ⁶

1.3.10. Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR Erb1 o HER1, por sus siglas en inglés) pertenece a la familia de tirosina quinasas receptoras ErbB que también comprende ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o pueden ser denominadas HER2, HER3 y HER4. Estos receptores realizan una función clave en el control del ciclo celular, específicamente la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular. Actúan en la vía de señalización fosfoinositido 3-quinasa (PI3K, por sus siglas en inglés) / AKT/ MAPK / ERK, PLCγ y JAK /STAT. ⁵⁵

Muchas neoplasias malignas presentan alteraciones de miembros de la familia ErbB, con mayor frecuencia EGFR y ErbB, los niveles de ErbB son altos en células malignas y estos niveles promueve la agresividad del tumor. El mecanismo molecular de señalización de ErbB es por medio de fosforilación de PI3K activando la vía de señalización AKT. Una alteración en la endocitosis y en el tráfico intracelular son características del desarrollo y progresión del cáncer.⁵⁵

Una sobreexpresión de ErbB1 se detecta en un 68 % de los casos de CHC, ErbB3 en un 61%, ErbB2 en 21% de los casos de CHC, Un tumor más agresivo está relacionado con una sobreexpresión de ErbB1 y ErbB3, estas sobreexpresiones presentan altos índices de proliferación, metástasis, una mala diferenciación celular y tamaño tumoral. ⁶

1.3.11. CHC inducido por virus

El VHB es un virus ADN que pertenece a la familia de Hepadnaviridae, luego de una lesión por infección crónica por VHB se lesionan los hepatocitos, necro inflamación crónica, fibrosis hepática y finalmente, cirrosis hepática. En la cirrosis se aumenta la tasa de recambio celular en los hepatocitos, se acumula alteraciones genéticas lo que provoca aberraciones cromosómicas, se activa el proceso de oncogénesis y se inactivan los genes supresores de tumores. ⁶

En un escenario no cirrótico la integración del genoma del VHB en el gen del huésped provoca un reordenamiento cromosómico esto aumenta la inestabilidad genómica. En este proceso de inestabilidad están involucrados diferentes genes como los RAS, RAF, MAPK, ERK y JNK. el VHB por medio de HBx actúa directamente en genes supresores de tumores como el P53, esto supresión de control del ciclo celular, por lo que la reparación de ADN y la muerte celular programa estará alterada, si hay presencia de AFB1 y VHB la probabilidad a desarrollar CHC puede ser hasta 10 veces mayor que un paciente expuesto solo a uno de estos factores. ⁶

El virus de la hepatitis C pertenece a una familia de Flaviviridae es un virus ácido ribonucleico (ARN, por sus siglas en inglés) este no se puede integrar al genoma huésped, el VHC puede causar cirrosis. Un ciclo continuo de muerte y regeneración hepatocelular estimula al sistema inmunológico y así comenzar el proceso de hepatocarcinogénesis, este ciclo provoca acumulación de alteraciones genéticas. Las proteínas centrales del VHC como el NS5A Y NS3 estos pueden provocar un estrés oxidativo y en respuesta a este estrés oxidativo se activan señales NF- κ B y MAPK, esto regula la producción de citocinas inflamatorias y todo el proceso de inflamación.⁶

En pacientes infectados por VHC hay aumento de apoptosis de los hepatocitos esto como respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales como mecanismo histoinmune para eliminación viral. Un sinergismo entre el consumo de alcohol y la infección por VHC puede regular una baja expresión del Bcl-2 un protooncogén que inhibe la apoptosis al bloquear las caspasas dependientes para el proceso de muerte celular programada.⁶

1.3.12. Vías de señalización en CHC

1.3.12.1. Vía Wnt / β -catenina

La transición epitelio-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) es importante para promover potencial metastásico a las células cancerosas epiteliales, Una activación anormal de la vía de señalización Wnt se considera el inicio de EMT. La vía corriente abajo conocida como Wnt / β -catenina puede activarse con la unión de proteínas Wnt a sus receptores de células transmembrana, la proteína β -catenina es importante en esta vía de señalización, esta proteína es controlada su estabilidad por la molécula de factor de células T / factor de unión al potenciador linfoide-1 (TCF / LEF-1, por sus siglas en inglés).⁵⁶

La unión de Wnt a su receptor permite la acumulación de β -catenina, luego trasfiere la β -catenina al núcleo activando factores de transcripción como la ciclina D, importante para el ciclo celular. Un 20 % al 40 % de los CHC presentan alteración en esta vía de señalización. Una de las mutaciones más frecuentes ocurre en el N-terminal de la β -catenina que causa la activación transcripcional constitutiva de los complejos β -catenina / TCF. Otras alecciones de la vía de señalización Wnt / β -catenina es por el gen frizzled-7, AFB1 y el VHC.⁶

1.3.12.2. Vía RAS / RAF / MAPK

La vía de señalización RAS/RAF/MAPK es encargada de regular la proliferación, diferenciación, angiogénesis y supervivencia celular. Esta vía es activada por un proceso de factores de crecimiento que realizan una fosforilación y activación de complejos moleculares

conocidos como GRB2 / SHC / SOS, que desencadena la vía RAF / MEK / ERK. En la vía de señalización RAF / MEK / ERK las señales importantes para regular se debe a GTPasa RAS y la serina / treonina quinasa RAF, la regulación intermedia es por medio de mitógeno / proteína quinasas extracelulares MEK1 y MEK 2, el proceso final de esa vía es la fosforilación de ERK1 y ERK2, que son encargados de regular el ciclo celular. Una fosforilación aumentada de MEK1 y MEK2 aumenta siete veces al tejido hepático a desarrollar CHC, se ha observado una activación vía Ras / Raf / MAPK en pacientes con CHC. ⁵⁷

1.3.12.3. Vía de señalización PI3K / AKT / MTOR

En la vía de señalización PI3K / AKT / mTOR es una familia de enzimas que al unirse a factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) y Factor de Crecimiento Epitelial (EGF, por sus siglas en inglés) y citocinas al receptor. Al activarse PI3K produce un segundo mensajero lipídico fosfoinositol trifosfato (PIP3, por sus siglas en inglés) este activa AKT / proteína quinasa B (PKB, por sus siglas en inglés) lo que produce una fosforilación de proteínas citoplasmáticas y regula la actividad celular. Un aumento de la actividad de AKT se correlaciona con recibidas temprana con CHC, hasta un 23% de pacientes con CHC puede presentar aumento de la fosforilación de AKT. La fosforilación de MTOR es correlacionado con aumento de expresión quinasa p70 S6 en un 45% de los pacientes con CHC. ⁵⁷

1.3.12.4. Vía JAK / STAT

La vía JAK / STAT es activada por varias citocinas, hormonas y factores de crecimiento, esta encarga de la proliferación celular, diferenciación y muerte celular programada. En esta vía se realiza una fosforilación de la familia JAK la cual consta de 4 miembros siendo Jak 1,2,3 y TyK2. La activación de la vía JAK / STAT es regulada por tres familias de proteínas que realizan la función de inhibición siendo las proteínas inhibidoras de STAT activadas (PIAS, por sus siglas en inglés), las fosfatasa que contienen SH2 (SHP, por sus siglas en inglés) y los supresores de la señalización de citocinas (SOCS, por sus siglas en inglés). En el CHC se ha observado mutación funcional en la familia de JAK que provocan la activación de la vía JAK/STAT. En el CHC se ha observado activación de STAT3 correlacionado con fenotipo tumoral agresivo. ^{6, 57}

1.3.12.5. Vía ubiquitina-proteasoma

La degradación de proteínas en las células es lograda por ubiquitina-proteasoma logra por medio de pasos activación de la enzima activadora de ubiquitina (E1) y múltiples enzimas conjugadoras de ubiquitina (E2) y ligasas de ubiquitina (E3). En el CHC varias proteínas relacionadas con el cáncer interactúan con enzimas de la vía ubiquitina-proteasoma demostrando que funcionan como supresores de tumores, la ubiquitina ligasa murina E3 doble minuto 2 (MDM2

por sus siglas en inglés) y BRCA1 regulan los niveles de p53, una subunidad del proteasoma 26S se ha sobre expresado de forma rutinaria en HCC, la sobreexpresión de anquirina fosforila pRb que provoca la liberación de factores de transcripción como E2F lo cual promueve mayor división celular en el CHC.⁵⁷

1.3.13. Epigenética

Los ácidos ribonucleicos no codificantes (ncARN, por sus siglas en inglés) son transcriptores que se traducen en proteínas, los ARN no codificantes producen ARN potencialmente funcionales. Los ncARN se pueden subdividir en dos tipos siendo de infraestructura y reguladores, los ncARN de infraestructura en combinación con los ARN ribosómicos son encargados de la traducción de proteínas y empalme con el ARN mensajero (ARNm, por sus siglas en inglés). Los ncARN reguladores son importantes en la epigenética al modificar otros ARN y se pueden clasificar en cortos si está conformado por menos de treinta nucleótidos y largos si su conformación es mayor a doscientos nucleótidos, los ncARN cortos y largos están implicados en la regulación de heterocromatina, modificación de histonas, dirección de metilación del ADN. Los ncARN largos (lncRNA, por sus siglas en inglés) participan en la progresión del CHC, implicados en la progresión tumoral, migración, alteración de la muerte celular programada, tumorigénesis y metástasis del CHC.⁵⁸

1.4. Características clínicas

Existen diferentes tipos de presentación clínica para pacientes con CHC, en muchos de los pacientes la sintomatología no se correlaciona con tumor hepático, en especial con pacientes que se ha diagnosticado en etapa temprana. Como se ha descrito anteriormente el CHC ocurre en un proceso de inflamación del parénquima hepático crónico. La cirrosis hepática está presente en un 90 % de los casos de CHC en pacientes del occidente.¹

En pacientes con enfermedad hepática avanzada pueden presentar síntomas y signos clínicos de cirrosis, los síntomas pueden ser inespecíficos como anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga, síntomas y signos de compresión hepática como la ictericia por aumento de bilirrubinas, prurito por aumento de fosfatasa alcalina, signos de hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía hepática caracterizada por alteración de la personalidad, la conciencia, la cognición y la función motora. Al examen físico se puede observar pacientes con ictericia, angiomas de araña, ginecomastia, ascitis, esplenomegalia, puede presentar eritema palmar, dedos en palillo de tambor, asterixis.⁸

Los pacientes con cirrosis compensada pueden estar asintomáticos o pueden presentar síntomas no específicos, los pacientes con cirrosis no compensada pueden presentar síntomas

de comprensión hepática, la aparición de hematomas, edema en miembros inferiores, diarrea que puede ser de diferentes causas en pacientes con cirrosis como alteración de motilidad, sobrecrecimiento bacteriano, alteración en la permeabilidad intestinal, déficit de ácidos biliares, entre otras. En mujeres se puede presentar alteración del ciclo menstrual esto puede ser secundario a alteraciones de niveles de testosterona, estradiol, prolactina y la hormona luteinizante. Los hombres con cirrosis hepática pueden presentar hipogonadismo afectando en su impulso sexual, infertilidad, impotencia.⁸

En el examen físico del paciente con cirrosis se puede apreciar alteraciones en la piel como ictericia la cual es evaluable al examen físico hasta que la bilirrubina sea mayor de 2 a 3 mg / dL, angiomas o telangiectasia de arañas que son lesiones vasculares conformada por una arteriola central afectada por vasos más pequeños, se encuentran más en extremidades inferiores, los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar agrandamiento de la glándula parótida que es debido al consumo de alcohol, al examen físico de tórax se puede observar ginecomastia esta puede ser debido al aumento de producción de androstenediona en las glándulas suprarrenales. El abdomen de un paciente con cirrosis hepática depende del grado de la enfermedad, sin embargo, los hallazgos característicos de cirrosis son ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, cabeza de medusa, murmullo Cruveilhier-Baumgarten.⁸

Ascitis es la acumulación de agua en el abdomen se encuentra principalmente en cirrosis hepática, sin embargo, puede encontrarse en otras patologías como causas malignas como CHC, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades del páncreas y síndrome nefrótico. Al examen físico se puede realizar percusión la cual si presenta matidez en el flanco tiene menos del 10 % de ser ascitis.⁵⁹

La presencia de hepatomegalia puede ser indicativo de enfermedad hepática, sin embargo, si no se presenta no excluye enfermedad hepática, la cirrosis puede tener el hígado en tamaño normal, aumentado o disminuido. A la palpación de un hígado con cirrosis la consistencia es sólida y nodular, el tamaño normal del hígado es de 21 a 23 cm en horizontal y de 14 a 17 cm en vertical, la hepatomegalia puede ser ocasionada también por diabetes tipo I y tipo II por la acumulación de glucógeno en los hepatocitos secundaria por la gluconeogénesis estimulada por la insulina.⁶⁰

La cabeza de medusa observable en la pared abdominal en la cirrosis hay un aumento de la presión portal, la sangre del sistema portal se deriva a las venas periumbilicales y la vena umbilical lo que da como apariencia a una cabeza de medusa. El murmullo Cruveilhier-Baumgarten es un zumbido venoso que se pueden auscultar en pacientes con hipertensión portal. La hipoglucemia inducida por tumor (HIT, por sus siglas inglés) como respuesta de necesidades

metabólicas de tumor generalmente ocurre en pacientes con CHC avanzado dando como resultado la producción tumoral del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2, por sus siglas en inglés).⁵⁷

La hipercalcemia puede presentarse en metástasis ósea o en caso de ausencia de metástasis se puede observar secundaria a proteínas, la diarrea puede estar presente en pacientes con CHC esta puede ser secundaria a secreción de polipéptido intestinal vasoactivo, gastrina y péptidos con inmunorreactividad similar a prostaglandina.⁶¹

En pacientes con CHC pueden presentar manifestaciones cutáneas, estas no son frecuentes en todos los pacientes con CHC, El pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa superficial similar al pénfigo vulgar, a diferencia que rara vez afecta las membranas mucosas.⁶¹

En el CHC puede haber sangrado intraperitoneal por la ruptura del tumor hepático, esta puede estar asociada a otros síntomas como dolor abdominal, hipotensión y disminución de los valores de hemoglobina, la fiebre puede ser otra presentación clínica cuando se asocia a proceso de necrosis tumoral central, puede presentar ictericia obstructiva cuando hay una invasión a las vías biliares, compresión del conducto hepático o incluso en procesos de hemólisis.⁶¹

La diseminación metastásica extrahepática del CHC se presenta en un 50 % de los pacientes, el pulmón es el órgano con mayor número de casos de metástasis por CHC, la presentación clínica de CHC en etapas iniciales corresponden al tumor primario, las manifestaciones extrahepáticas por metástasis son posteriores.⁶²

1.5. Evaluación diagnóstica de CHC

La vigilancia en pacientes con alto riesgo a desarrollar CHC como pacientes con infecciones crónicas por VHB, VHC, hígado graso no alcohólico, consumo de alcohol, exposición a AFB1, cirrosis hepática, antecedente de CHC familiar, son necesario medidas de diagnóstico oportuno para un tratamiento adecuado y un mejor pronóstico.⁹

1.5.1. Ecografía

La ecografía es un método práctico que ofrece varias ventajas como su facilidad de operación, resultado en tiempo real, no invasiva y portabilidad. La ecografía en escala de grises puede identificar lesiones quísticas, parenquimatosas, benignas o malignas, la ecografía en escala de grises puede detectar metástasis a nivel hepático o abdominal puede identificar invasión a vasos intrahepáticos y conductos biliares.⁹

Una ecografía con Doppler color puede identificar el aporte sanguíneo que presenta una lesión y se puede realizar una relación con los vasos intrahepáticos que son de referencia para lesiones. La ecografía con medio de contraste ayuda a visualizar cambios hemodinámicos de una lesión hepática valorando la perfusión microvascular de tumores intrahepáticos. La ecografía intraoperatoria tiene alta sensibilidad para detectar micro tumores y permite coordinar durante el tratamiento quirúrgico.⁹

1.5.2. Elastografía

La elastografía de ondas de corte puntual por imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI, por sus siglas en inglés), ya que muchas de las lesiones malignas del hígado son fibróticas permite a ARFI medir la lesión hepática utilizando áreas de medición pequeñas, por otro lado, la elastografía de deformación conocida como elastografía en tiempo real mide la rigidez relativa del tejido. La elastografía de onda de corte bidimensional en tiempo real (RT-2D-SWE, por sus siglas en inglés) proporciona imágenes de elastografía en tiempo real, también permite medir la rigidez absoluta en la región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) esto hace que la RT-2D-SWE ofrezca mayores ventajas para evaluar lesiones focales en hígado y se ha observado una relación baja lesión / rigidez hepática en pacientes con CHC.⁶⁰

1.5.3. Tomografía computarizada y resonancia magnética

La tomografía computarizada (TC, por sus siglas en inglés) con medio de contraste dinámico y la resonancia magnética (RM, por sus siglas en inglés) multimodal son métodos para el diagnóstico de CHC utilizados en primera línea. El patrón “realce y lavado” es un criterio para poder diagnosticar CHC a partir de imágenes dinámicas con medio de contraste de RN y TC, el patrón homogéneo “realce” en la fase arterial y “lavado” en la fase venosa portal.⁹

En el sistema del Sistema de datos e informes de imágenes del hígado (LI-RADS por sus siglas en inglés) a las lesiones > 10 mm visibles en el examen multifásico se le asigna un código de categoría el cual va relacionado con su probabilidad de ser benigno, CHC, u otra lesión maligna. La probabilidad de CHC y otra lesión maligna según categoría de LI-RADS 1 corresponde a un 0 % de CHC, LI-RADS 2 tienen una probabilidad del 11 % de CHC, LI-RADS 3 tiene 33 % de CHC, LI-RADS 4 tiene una probabilidad media de CHC del 80 %, LI-RADS 5 tiene una probabilidad de 96 % con un intervalo del 95 % a 99 % de CHC. LI-RADS M se utiliza para lesiones malignas, pero no sugestivas de CHC.⁶¹

Del 5 % al 10 % de pacientes con CHC se pueden encontrar con isointensos o hiperintensos debido a la sobreexpresión de OATP1B3 que ocurre en el proceso de la

hepatocarcinogénesis, el HCC hepatobiliar isointensos o hiperintensos está relacionado con la vía de señalización Wnt / β -catenin.⁹

1.5.4. Angiografía por sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (DSA, por sus siglas en inglés) procedimiento invasivo en donde se canaliza la arteria hepática, este método de estudio permite visualizar vasos sanguíneos, número, tamaño del tumor hepático. Se puede utilizar para valorar infiltración en la vena porta o para el tratamiento de hemorragia por ruptura tumoral.⁹

1.5.5. Imágenes de medicina nuclear

La tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada (PET/CT, por sus siglas en inglés) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG, por sus siglas en inglés) permite realizar una estadificación del tumor al poder observar ganglios linfáticos y metástasis, permite visualizar la recurrencia del tumor. Una característica del PET es evaluar la respuesta terapéutica, provee de orientación de la delineación del tumor para poder realizar radioterapia o biopsia por punción.⁹

La tomografía computarizada por emisión de fotón único / tomografía computarizada (SPECT-CT, por sus siglas en inglés) un estudio utilizado para pacientes con sospecha de metástasis ósea en pacientes con carcinoma de hígado, este estudio permite visualizar el cuerpo completo y evaluar el sitio de lesión.⁹

La tomografía por emisión de positrones / resonancia magnética (PET / RM, por sus siglas en inglés) la resonancia magnética por su capacidad de identificar tejidos blandos ofrece referencia anatómica para las mediciones de PET, se puede realizar una exploración por TEP del metabolismo de la glucosa tumoral al utilizar un trazador de fludesoxiglucosa radiactiva (FDG, por sus siglas en inglés).⁶⁵

1.5.6. Biopsia hepática

La biopsia hepática no suele ser necesaria en pacientes con lesiones hepáticas que cumplan con criterios de diagnóstico por imagen en CHC. A los pacientes que se realizara tratamiento quirúrgico no se recomienda toma de biopsia preoperatoria. En caso no se presenten imágenes típicas la biopsia proporcionará un diagnóstico patológico definitivo. La biopsia nos proporciona datos sobre etiología y naturaleza de la lesión.⁹

La biopsia hepática debe realizarse por medio de un estudio de imagen como TC, se recomienda utilizar aguja de 18G o 16G, se debe evaluar si paciente presenta riesgo de

hemorragia, se puede utilizar agujas coaxiales para guiar la punción y evitar la rotura del tumor. La toma de tejido debe ser tanto del tumor como del tejido hepático adyacente, las lesiones con un diámetro ≤ 2 cm pueden presentar falsos positivos por lo que un diagnóstico negativo por biopsia no se debe excluir CHC se debe seguir con vigilancia.⁹

1.5.7. Biomarcadores

La alfafetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) un biomarcador de gran relevancia para el CHC se utiliza para diagnóstico y seguimiento en respuesta a un tratamiento guiado. Niveles de AFP en sangre mayor a 20 ng / ml es altamente sugestivo de CHC previo a la exclusión de embarazo, hepatopatía crónicas o activas, tumores en gónadas y gastrointestinal, la AFP un valor predictivo negativo (VPN) del 97,7 % y un valor predictivo positivo (VPP) del 25 % esto hace que la AFP sea un biomarcador útil para la exclusión de CHC, pero con limitación para un diagnóstico precoz.⁶⁶

El punto de cohorte más sensible para de AFP para CHC fue de > 20 ng /ml (60 %), en comparación a otros puntos de cohorte como: > 100 ng / ml, > 200 ng / ml y > 400 ng / ml. El uso combinado de AFP con la ecografía se respalda para un diagnóstico temprano de CHC.⁶⁶

1.5.8. Diagnóstico

La combinación de lesión de mayores de 1 cm en la ecografía y AFP > 20 ng / ml se deberá realizar el procedimiento para diagnóstico de CHC. Se debe aplicar criterios estrictos sobre imágenes multifásicas para permitir el diagnóstico no invasivo de CHC en pacientes de alto riesgo. Se debe aplicar los criterios de imagen para diagnóstico por imagen a los diagnósticos no invasivos para CHC siendo para TC y RM con medio y multifásica las siguientes características: una lesión mayor a 1cm, presente un hiperreales en la fase arterial, un cambio de lavado, umbral de crecimiento y apariencia de la cápsula.⁵⁹

En pacientes con hepatopatía crónica como cirrosis se debe realizar el diagnóstico de CHC por biopsia, no se puede realizar mediante estudios de imagen en pacientes sin cirrosis aun presentando características de CHC. Para distinguir el grado de CHC en la histología se puede emplear marcadores histológicos como GPC3, HSP70 y GS.⁶⁴

El diagnóstico patológico debe describir la distancia entre tumor y margen incisal y afectación del margen incisal, también identificar tamaño, número, color y textura de los tumores; además, se debe describir la relación con los vasos sanguíneos y los conductos biliares. El diagnóstico microscópico ha de establecer la diferenciación celular del tumor según criterios de OMS para 2019 o de Edmondson-Steiner, la morfología celular que son cuatro tipos principales

para CHC siendo: micro trabecular, macro trabecular, pseudoglandular y compacto. Se debe reportar el tipo de cambio graso, células claras, grado y rango de necrosis tumoral y patrón de crecimiento del CHC. Para el examen de inmunohistoquímica se deben utilizar marcadores de los hepatocitos incluyen arginasa-1 (Arg-1, por sus siglas en inglés), parafina de hepatocitos 1 (Hep, Par1 por sus siglas en inglés), glipicano-3 (GPC-3, por sus siglas en inglés), AFP, antígeno carcinoembrionario policlonal (pCEA, por sus siglas en inglés) y CD10.⁶⁴

Los micro ARN (miARN por sus siglas en inglés) son una clase de ARN no codificantes monocatenarios con una longitud de 19-24 nucleótidos. El microarray de miARN demostró que el miARN oncogénico miR-21 es el miARN más sobre expresado en el HCC, la presencia de un miR-221 siendo uno de los 12 miARN que poseen un valor diagnóstico significativo para CHC. Los ARN que interactúan con los testículos debilitados inducidos por el elemento P (piRNA por sus siglas en inglés) implicados en la modulación de la proliferación celular, apoptosis, metástasis e invasión.⁵⁸

CAPÍTULO 2: CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

SUMARIO

- Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM)
- Clasificación Okuda
- Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)
- Barcelona Clinic Liver Cáncer (BCLC)
- Estadificación francesa
- Sistema de pronóstico Hong Kong Liver Cáncer (HKLC)
- Sistema ITA.LI.CA
- Puntuación MESH
- Sistema de estadificación del cáncer de hígado de China (CNLC)

En este capítulo se aborda los diferentes sistemas de clasificación del CHC, siendo importante para determinar el tratamiento adecuado y el pronóstico del paciente.

El CHC representa una de las principales causas de muerte por cáncer. Este tipo de carcinoma se diferencia de otras neoplasias debido a que el pronóstico no se basa únicamente en el estadio del tumor, sino en conjunto con el nivel de la función hepática debido a la cirrosis hepática que se desarrolla.⁶⁷

El tratamiento para el carcinoma hepatocelular se ha ido desarrollando, incluye terapias que son curativas tales como resección quirúrgica, trasplante hepático y radiofrecuencia, así como terapias paliativas que incluyen quimioembolización transarterial, alcoholización percutánea, radio embolización, Sorafenib, entre otras.⁶⁸

Para determinar el pronóstico y el tratamiento adecuado se han creado distintos sistemas de clasificación para el CHC, las cuales se basan en el tamaño del tumor, ganglios afectados y metástasis a otros órganos, así como la capacidad funcional del hígado.⁶⁹

Los sistemas de estadificación estándar se centran en las características morfológicas del tumor, mientras que las puntuaciones pronósticas incluyen todos los aspectos que afectan la supervivencia del paciente. Estas herramientas deben ser fáciles de aplicar, reproducibles y transportables para poder ser utilizados en forma general.⁷⁰

Los factores principales que se relacionan con el pronóstico de los pacientes con CHC

son: agresividad tumoral, el grado de disfunción hepática y el estado general del paciente. Para conocer la agresividad del tumor, se ha reportado que está íntimamente relacionado con niveles de alfa-feto proteína. Los marcadores para evaluar la función hepática son albúmina, bilirrubinas y tiempo de protrombina y los signos clínicos como ascitis, encefalopatía, hipertensión portal, disfunción renal.^{68,70}

También se han utilizado sistemas de puntuación para conocer la función hepática como Model for End-Stage Liver Disease (MELD, por sus siglas en inglés), el cual posee 4 variables como factores pronósticos: la bilirrubina, creatinina sérica, INR de tiempo de protrombina y la causa de cirrosis. También se utiliza la escala de Child-Pugh, la cual es utilizada para pronóstico, así como la necesidad de trasplante hepático, esta escala incluye como variables la bilirrubina total, albúmina sérica, INR o tiempo de protrombina, presencia de ascitis y encefalopatía hepática.^{70,71}

2.1. Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM)

El sistema de clasificación TNM establece la extensión del tumor y la combinación de las tres variables sirve para definir el estadio de la enfermedad. Se utiliza principalmente en tumores sólidos y brinda información para el pronóstico del paciente. El sistema se basa en la evaluación del tumor, los ganglios linfáticos regionales y la metástasis a distancia.⁷²

La “T” evalúa las características del tumor y la extensión de este, se identifica con la numeración del 0-4, en la cual el T0 indica que no hay tumor, mientras que T1-T4 describen el tamaño y la invasión del tumor a tejidos adyacentes. La “N” señala la presencia de tumor en los ganglios linfáticos regionales. La clasificación N0 indica que no hay diseminación a estos nodos, mientras que N1-N3 indica un grado de diseminación, mientras mayor sea el número significa que se encuentra más distal. La “M” describe si hay metástasis a distancia del tumor primario, esto ocurre cuando el tumor se disemina más allá de los ganglios regionales. Se clasifica como M0 si no hay metástasis y como M1 si hay metástasis.⁷²

Al agruparse estas características, se crean las etapas del CHC. La etapa I se divide en A y B, se diferencian por el tamaño de tumor, siendo en la etapa IA menor a 2 cm (T1a) y en la IB mayor a 2 cm (T1b), ambos sin invasión a vasos sanguíneos. La etapa II, incluye un solo tumor que mide más de 2 cm y que ha invadido vasos sanguíneos o más de un tumor sin que ninguno pase de los 2 cm (T2). La etapa III se subdivide en A y B, la diferencia se encuentra en las características del tumor, IIIA existe más de un tumor y alguno mide más de 5 cm (T3), IIIB el tumor se ha extendido hacia la rama principal de la vena hepática o la vena porta (T4). La etapa IV, se clasifica en IVA en la cual puede ser cualquier tipo de tumor que se haya propagado a

ganglios regionales, pero sin metástasis y la etapa IVB el cáncer se ha propagado a otros órganos.⁷²

2.2. Clasificación Okuda

La clasificación Okuda se propuso el año 1984, fue la primera clasificación que combina las características tumorales, tamaño mayor al 50 % y la función hepática, por presencia de ascitis y niveles de albúmina y bilirrubina sérica mayor a 3mg/dl, en tres etapas para pronóstico. La etapa I, comprende un tumor menor a 50 %, con niveles de albúmina y bilirrubinas menores a 3 mg/dl sin ascitis. La etapa II se comprende por 1 o 2 factores positivos y la etapa III incluye de 3 a 4 factores positivos.^{67,70}

El pronóstico de la etapa I es más favorable con una supervivencia de 8.3 meses, mientras que las etapas II y III el pronóstico para pacientes con hepatocarcinoma no tratado es de una supervivencia de 2 meses y 0.7 meses respectivamente. Una de las desventajas de este sistema de clasificación es que solo incluye etapas avanzadas de la enfermedad, ya que su variable dicotómica con respecto al tamaño del tumor no es aplicable en pacientes en etapas tempranas o quienes están iniciando del etapa avanzada. Además, no incluye variables como invasión vascular o metástasis, por lo que en la actualidad se ha abandonado su uso.^{67,70}

2.3. Cáncer of the Liver Italian Program (CLIP)

El puntaje del programa italiano de Cáncer de Hígado (CLIP, por sus siglas en inglés) fue creada en 1998, a través de un estudio de cohorte retrospectivo, en esta se incluye tanto las características del tumor (morfología, alfafetoproteína y trombosis de la vena porta) como la función hepática, la cual es evaluada con la escala de Child-Pugh.^{67,70}

La escala de Child-Pugh incluye cinco parámetros (bilirrubina, albúmina sérica, INR/tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática) que se miden de 1-3, siendo el 3 el más severo. El daño hepático se clasifica según la sumatoria de los puntos, clase A de 5-6 puntos, clase B de 7-9 puntos y clase C de 10-15 puntos.^{70,73}

Los pacientes reciben puntuaciones de 0 a 6, siendo los pacientes con mejor pronóstico los CLIP-0 y el peor pronóstico es el CLIP-6. Una de las desventajas que se evidenció con este sistema es que no toma en cuenta el estado clínico del paciente y es poco sensible para estadificar a los carcinomas tempranos, los cuales se verían beneficiados por tratamientos curativos.^{67,70}

2.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

En 1999, en el Hospital Clinic Provincial de Barcelona, un grupo de hepatólogos reportaron que, en etapas tempranas del CHC, la ausencia de hipertensión portal clínica y la bilirrubina con valores <1 mg/dl se relacionaban con mejor pronóstico para resección quirúrgica. Esta clasificación se divide en 5 categorías o etapas, las cuales se asocian a un tratamiento específico para cada una de ellas. La etapa BCLC 0, o muy precoz se distingue por tener una lesión única menor o igual a 2 cm, sin presencia de síntomas y con una clasificación Child Pugh A, el tratamiento con estos pacientes es el curativo.⁶⁶

En la etapa precoz, BCLC A, se incluye a los pacientes con una o tres lesiones menores a 3 cm, Child-Pugh A-B y que no presenten síntomas. El tratamiento de elección en esta etapa es la resección quirúrgica, si el paciente tiene una lesión única con ausencia de hipertensión portal y niveles normales de bilirrubinas, sino el tratamiento será trasplante hepático orto tópico o ablación por radiofrecuencia, si en dado caso no se cumplen por criterios para trasplante.⁶⁶

La etapa intermedia, BCLC B, se incluye a los pacientes con lesiones grandes, únicas o múltiples que no tengan metástasis ni invasión intravascular, Child-Pugh A-B, que no cumplan con los criterios para trasplante hepático y sean asintomáticos. El tratamiento de elección para esta etapa es la quimio embolización transarterial.⁶⁶

La etapa avanzada, BCLC C, incluye pacientes sintomáticos, con Child-Pugh A-B y metástasis extrahepática e invasión intravascular, el tratamiento es paliativo con Sorafenib. La etapa terminal, BCLC D, son pacientes sintomáticos con Child-Pugh C, en los que no se ha demostrado beneficio con ningún tratamiento.⁶⁶

La principal característica de esta clasificación y que se considera ventaja en comparación con las otras es que incluye las características del tumor, así como la capacidad funcional hepática, lo cual es de los rasgos más importantes en esta patología. Otra ventaja es aplicabilidad de esta, ya que solo requiere examen físico, un estudio de imagen y laboratorios de uso común.⁶⁶

2.5. Estadificación francesa

Esta clasificación separa a los pacientes en tres estadios, dependiendo del estado funcional del paciente, la bilirrubina, fosfatasa alcalina y alfafetoproteína sérica y la obstrucción de la vena porta en estudios de imagen.⁶⁷

Incluye la escala de Karnofsky, la cual fue creada para valorar el estado funcional en pacientes oncológicos que recibían quimioterapia en 1948. La puntuación de esta escala va de 0-100, en donde 100 representa a una persona normal, sin quejas de la enfermedad mientras

que puntuaciones más bajas representan disminución en la funcionalidad del paciente siendo 0 la muerte.⁷⁴

La estadificación francesa asigna una puntuación a cada parámetro, del 0 al 3, el índice de Karnofsky igual o mayor a 80 es igual a 0 puntos mientras que una el índice menor a 80 es igual a 3 puntos en la escala. La bilirrubina sérica menor a 50 $\mu\text{mol/l}$ es igual a 0 puntos, si es igual o sobrepasa 50 $\mu\text{mol/l}$ se brinda una puntuación de 3. La fosfatasa alcalina menor a 2 es igual a 0, si es igual o mayor que 2 se le agrega 2 puntos. Los niveles de alfafetoproteína sérica menores a 35 $\mu\text{g /l}$ son igual a 0 y si es igual o mayor a 35 $\mu\text{g /l}$ tiene una puntuación de 2. Por último, si existe obstrucción portal se suma 1 punto.⁶⁶

Al tener la puntuación de cada parámetro se realiza la sumatoria, puntuación de 0 es igual al estadio A, quienes tienen una supervivencia más alta comparada con el estadio B, quienes van de 1 a 5 puntos, los pacientes en este estadio tienen riesgo intermedio de muerte, y finalmente, una puntuación igual o mayor a 6 corresponden al estadio C y poseen los peores rangos de supervivencia.⁶⁶

2.6. Sistema de pronóstico Hong Kong Liver Cancer (HKLC)

El cáncer hepático representa el cuarto cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer en Hong Kong, esto se relaciona por la alta prevalencia de infección por hepatitis B en este país. El sistema de clasificación de cáncer de hígado de Hong Kong es un esquema de pronóstico que se realizó en 2014, fue aplicado en una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma celular relacionado con infección por hepatitis B.⁷⁵

Los parámetros que se evalúan en este sistema son el estado funcional, la escala de Child-Pugh, el estado del tumor basado en los criterios de Milán, la invasión intravascular y metástasis. El sistema puede utilizarse tanto como pronóstico, así como estadificación para determinar el tratamiento por utilizar.⁷⁶

2.7. Sistema ITA.LI.CA

El sistema ITA.LI.CA creado en 2017, se realizó con 5000 pacientes de una cohorte italiana multicéntrica. Este sistema intenta abordar las deficiencias de los sistemas de estadificación pasados y ha logrado ser más específico para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer hepático.⁷⁷

La mayoría de los pacientes del estudio tenían infección por hepatitis C, con buen estado funcional y el 75 % tenían cirrosis hepática compensada. Las variables utilizadas se seleccionaron de los sistemas de estadificación previos y con base en revisiones literarias, los autores crearon

un sistema que usa una puntuación pronóstica basada en la carga tumoral (categorías 0, A, B1-3, C), el estado funcional, escala de Child-Pugh y los niveles de alfafetoproteína.⁷⁷

El sistema con el que se compara principalmente es el BCLC, ya que es el ampliamente aceptado por la Asociación Estadounidense para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL). Las principales diferencias entre el sistema ITA.LI.CA y el BCLC, es la subclasificación del estadio B en 1 al 3, el cual se evalúa dependiendo la carga tumoral del paciente, otra diferencia es la clasificación de la metástasis intrahepática o extrahepática, se ha reportado que el pronóstico en pacientes con metástasis intrahepáticas es mejor que en aquellos con metástasis extrahepáticas, y finalmente el uso de AFP, este marcador sérico tiene una gran ayuda diagnóstica ya que se puede utilizar cuando existe invasión vascular oculta, metástasis a distancia o la agresividad del tumor.⁷⁷

El estado funcional en este sistema es el desarrollado por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés), la clasificación va de 0 a 5 puntos, siendo 0 una persona totalmente activa, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad, 1 significa restricción es actividades físicamente extenuantes pero capaz de realizar trabajos, 2 es un paciente ambulatorio incapaz de realizar actividad laboral, 3 capaz de autocuidado limitado, 4 completamente discapacitado y 5 es muerto.⁷⁴

El estadio 0, incluye un tumor con diámetro menor a 2 cm, único, sin metástasis, estado funcional de la ECOG de 0 puntos, escala de Child-Pugh de 5 y niveles de alfafetoproteína menor o igual a 1000 ng/mL. El estadio A, comprende un tumor único de 2-5 cm de diámetro o 2-3 tumores que no pasen los 3 cm de diámetro, sin metástasis ni invasión vascular, Child-Pugh de 6 puntos y estado funcional de 1 punto. El estadio B1, tumor único mayor a 5 cm o 2-3 tumores con diámetro menor o igual a 5 cm, no metástasis ni invasión vascular, Child Pugh de 7 y estado funcional de 2 puntos. El estadio B2, incluye 2-3 nódulos mayores a 5 cm de diámetro o más de 3 nódulos menores a 5 cm de diámetro, sin invasión vascular o metástasis, Child-Pugh de 8 puntos y alfafetoproteína mayor a 1000 ng/ml. El estadio B3, más de 3 nódulos con diámetro mayor a 5 cm, sin invasión vascular o cualquier diámetro y nódulos con presencia de invasión vascular hepática, Child-Pugh de 9, alfafetoproteína mayor a 1000 ng/ml. Y el estadio C, cualquier número de nódulos y diámetro, con invasión vascular extrahepática o metástasis, Child-Pugh de 10 a 15 puntos y estado funcional de 3-4.⁷⁰

En relación con esta estadificación, recomiendan el uso de las siguientes terapias, para el estadio 0 al B2, son recomienda el trasplante hepático siempre utilizando los criterios de Milán para seleccionar a los pacientes. Del estadio B2 al B3, se recomienda el trasplante hepático o la resección quirúrgica. El estadio C, se recomienda terapia local o terapia sistémica.⁷⁰

Para su validación externa se utilizaron datos de una cohorte taiwanesa con más de 2600 pacientes, en la que la causa primaria de la enfermedad era la infección por hepatitis B. Borzio, *et al.* en el año 2018 realizó nuevamente una validación externa en 1508 pacientes en un estudio de cohorte multicéntrico independiente. Se ha descrito que este sistema es más efectivo que los sistemas pasados y funciona de manera adecuada en pacientes que necesitan estadificación luego de una recurrencia del carcinoma hepatocelular.^{70,77}

2.8. Puntuación MESH

Esta puntuación fue propuesta en el año 2016, se realizó utilizando datos e 3182 pacientes en forma prospectiva. La puntuación va de 0 a 6 puntos, lo cuales combina los criterios de Milán, características del tumor, así como invasión vascular, la escala de Child-Pugh, el estado funcional y pruebas serológicas en las que se incluye AFP y ALP.⁷⁰

Los criterios de Milán se utilizan para valorar el trasplante hepático en el CHC, estos son presencia de nódulo único igual o menor 5 cm de diámetro o presencia de 2 a 3 nódulos, que no superen los 3 cm de diámetro, sin presencia de invasión vascular macroscópica.^{68,70}

El sistema de puntuación MESH para CHC brinda únicamente datos pronósticos, no propone tratamientos ni recomendaciones para el seguimiento de los pacientes. Los factores pronósticos se valoran con puntuaciones de 0 y 1, en relación con características del tumor, si se incluye en los criterios de Milán es igual a 0 sino es 1 punto, presencia de invasión vascular o metástasis es igual a 1 punto, escala de Child Pugh mayor o igual a 6 es igual a 1 punto, alfafetoproteína mayor o igual a 20 ng/ml es igual a 1 punto, fosfatasa alcalina mayor o igual a 200 UI/l es igual a 1 punto y el estado funcional de ECOG mayor o igual a 2 se le suma 1 punto.⁷⁰

2.9. Sistema de estadificación del cáncer de hígado de China (CNLC)

En China, el cáncer hepático representa el segundo cáncer más letal. La principal causa de CHC en este país es la infección crónica por el VHB, mientras que en el occidente se relaciona más con la infección de VHC y consumo de alcohol. Basado en los sistemas de estadificación locales y las experiencias en el manejo y vigilancia de pacientes con hepatocarcinoma celular, en el 2017 se estableció el CNLC y se actualizaron en el 2019.⁷⁸

Este sistema toma en cuenta la salud general del paciente, la carga tumoral y la función hepática. La diferencia con el sistema BCLC es que el CNLC admite nuevas opciones de tratamiento, las cuales son más agresivas para etapas avanzadas del CHC.⁷⁰

En relación con el estado del tumor, cada etapa de BCLC 0, A, B y C se divide en dos subclasificaciones en el sistema CNLC, las cuales son Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa y IIIc. El estadio Ia,

corresponde a tumor único menor a 5 cm, sin invasión vascular ni metástasis, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; el estadio IB, tumor único mayor a 5 cm o 2 a 3 nódulos menores o igual a 3 cm, sin invasión vascular, ni metástasis, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; estadio IIa son 2 a 3 nódulos mayores a 3 cm, sin invasión vascular ni metástasis, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; estadio IIb más de 4 nódulos, sin invasión vascular ni metástasis, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; estadio IIIa existe invasión vascular, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; el estadio IIIb ya hay metástasis, sin invasión vascular ni metástasis, estado funcional de 0-2, escala de Child-Pugh A-B; y el estadio IV que incluye un estado funcional de 3-a, escala de Child-Pugh C, con o sin invasión vascular o metástasis.^{70,78}

Para los pacientes en estadio temprano las opciones de tratamiento incluyen la resección hepática, la ablación y el trasplante orto tópico de hígado que se determinan con base en la función hepática y ubicación anatómica. En este modelo, se sugiere la resección en los pacientes con estadios Ia, Ib y IIa y se puede considerar en algunos pacientes con estadios IIb y IIIa. La ablación se recomienda en los estadios Ia y Ib con más de 1 nódulo, también se considera como terapia alternativa en estadios IIa. La quimio embolización transarterial se recomienda en estadios IIb y en IIa con radiación y como terapia alternativa en conjunto con ablación para los estadios Ib y IIa. Radioterapia corporal esterotáctica para estadios Ia y Ib y como terapia alternativa en estadio IIIb. La terapia sistémica se recomienda para estadio IIIb y en conjunto con la quimio embolización transarterial en estadios IIb y IIa.^{70,78}

CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTE ADULTO

SUMARIO

- **Resección quirúrgica**
- **Trasplante hepático**
- **Ablación por radiofrecuencia**
- **Ablación percutánea con etanol**
- **Quimioembolización transarterial (TACE)**
- **Electroporación irreversible**
- **Radioembolización transarterial (TARE)**
- **Quimioterapia sistémica**
- **Inmunoterapia**

En este capítulo se describe el abordaje terapéutico en los pacientes con CHC adultos. El tratamiento del CHC debe ser un abordaje multidisciplinario para obtener mejores resultados, en este capítulo se detalla los tratamientos curativos, así mismo, tratamientos innovadores para la actualidad.⁴

3.1. Resección quirúrgica

Medida terapéutica recomendada en pacientes con CHC sin hipertensión portal clínica significativamente, la cual se define como una presión venosa hepática superior a 10 mmHg, la cual se detecta al examen físico con la presencia de ascitis o esplenomegalia y con estudios complementarios, se puede evidenciar varices esofágicas y un recuento de plaquetas de 100 000 junto a la esplenomegalia.^{4,79}

Incluso en pacientes que no cumplen criterios para resección quirúrgica según la clasificación clínica de cáncer hepático en Barcelona (BCLC), se han observado mejores resultados en comparación de otros tratamientos, como la embolización o tratamiento loco regionales y sistémicos. Sin embargo, siempre se debe valorar el estadio de la enfermedad para iniciar el procedimiento quirúrgico, idealmente en estados intermedio y avanzado de la enfermedad.⁴

El potencial curativo de este método terapéutico es alto, pero la probabilidad de recurrencia CHC es de aproximadamente el 70 % después de la resección quirúrgica. Por su

capacidad curativa, se considera el pilar del tratamiento para pacientes con este tipo de cáncer en estadio temprano, incluso para lesiones hepáticas que no permiten trasplante. Una de las ventajas que proporciona este tratamiento quirúrgico es la disponibilidad del tejido para su análisis patológico, ya que, por este medio se predice el riesgo de recurrencia.^{4,80}

En pacientes que presentan muchos síntomas y cuentan con una función hepática relativamente conservada, se puede realizar una cirugía paliativa, con lo cual obtendrá alivio sustancial y una mejor calidad de vida. Cucchetti A. *et al.* mencionan que la supervivencia después del procedimiento quirúrgico aumentó, debido a la mejora de la técnica quirúrgica, mayor precisión en la detección de recurrencias en estadios iniciales y disponibilidad de enfoques potencialmente curativos, aun en pacientes que ya no son candidatos a terapéuticas quirúrgicas.^{4,80}

Según Cucchetti A. *et al.* no está definida la técnica con mejores resultados para la resección, entre la forma anatómica y la no anatómica. Con base en la gran mayoría de recurrencia del CHC secundario a la metástasis subclínica, originadas en el tumor primario por medio de invasión vascular microscópica y diseminación periférica por vías intrasegmentarias, lo cual está vinculado con un mal pronóstico.⁸⁰

En los pacientes con lesiones tumorales y metástasis, es preferible la extirpación sistemática del segmento hepático irrigado por vasos porta tumorales, prácticamente la unidad funcional por medio de una técnica anatómica. Sin embargo, en la práctica se prefiere una técnica no anatómica, en pacientes cirróticos, con la finalidad de dejar una porción funcional más grande, ayudando a disminuir el riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria.⁸⁰

Otra técnica quirúrgica es la resección parcial, la cual está contraindicada en pacientes con hipertensión portal, presión portal superior a 10 mmHg, recuento de plaquetas en suero menor de 100 000 por milímetro cúbico. Chedid M. *et al.* describieron en 543 pacientes con CHC en que se realizaron una hepatectomía parcial, los factores de riesgo asociados a la descompensación clínica y hemodinámica eran la hipertensión portal, la extensión de la resección hepática y un puntaje MELD superior a 9.⁷⁹

Después de una resección parcial, debe quedar un volumen hepático entre el 20 % y el 40 %, para evitar el riesgo de falla hepática, así también, se debe tomar en cuenta la edad avanzada, esteatosis hepática, quimioterapia previa con oxaliplatino, hepatitis viral crónica y hemorragia transoperatoria, ya que aumenta el deterioro del paciente en relación con la función hepática.⁷⁹

En pacientes con clasificación Child-Pugh A, que se someten a una resección parcial, se debe conservar al menos el 50 % del volumen hepático inicial. En las resecciones se aconseja un margen de al menos 2 cm, en pacientes con CHC.⁷⁹

El riesgo de insuficiencia hepática y muerte es elevado en pacientes con clasificación Child-Pugh C, por tanto, no es aconsejable someterse a un procedimiento quirúrgico de resección hepática, la única opción válida para este grupo población es el trasplante hepático.⁷⁹

Por otra parte, existe la vía laparoscópica para la realización de la resección hepática, aunque únicamente se realiza en un pequeño número de hospitales a nivel mundial. En pacientes con CHC la supervivencia global a los 5 años después del procedimiento quirúrgico oscila entre 50 % y 60 %. Lo cual es similar a lo obtenido con la técnica abierta, pero únicamente en pacientes con cirrosis. Sin embargo, este abordaje tiene ventajas como menos disección peritoneal, menor insulto quirúrgico, menor hemorragia, disminuye la probabilidad de insuficiencia hepática posterior, menos adherencias posquirúrgicas y ascitis mínima.⁸⁰

La complicación de mayor importancia después del procedimiento quirúrgico es el desarrollo de insuficiencia poshepatectomía, siendo la principal causa de mortalidad perioperatoria.⁸⁰

3.2. Trasplante hepático

Tratamiento definitivo para CHC. Tiene la capacidad de eliminar el tumor junto con el hígado enfermo, el cual tiene una funcionalidad alterada y un potencial para desarrollar carcinoma metacrónico, carcinogénesis. Esta medida terapéutica es ideal para paciente con disfunción hepática en estadios tempranos, con alguna contraindicación medica con relación con la resección quirúrgica.^{4,79}

Para los pacientes con CHC, se puede aplicar los criterios de Milán, por este medio se puede determinar la carga tumoral optima en donde el trasplante hepático alcanzaría un éxito del 70 % o superior, lesión única de hasta 5 cm o hasta tres lesiones de 3 cm cada una.^{4,79} También se pueden aplicar criterios de selección ampliados para identificar las situaciones y los pacientes ideales para recibir un trasplante hepático. Los más utilizados son los criterios ampliados propuestos por la Universidad de California en San Francisco, los cuales mencionan un nódulo único de 6.5 cm o tres lesiones, la mayor superior a los 4.5 cm y una sumatorio de diámetro mayor de 8 cm, estos criterios han permitido una adecuada tasa de éxito posttrasplante hepático.⁴

Luego de evaluar a los pacientes con CHC y tras cumplir con los criterios de Universidad California, se debe iniciar terapia local o locorregional, para disminuir el estadio tumoral y alcanzar

los criterios de Milán. En el caso de una reducción de tamaño de la masa hepática, el resultado del trasplante será favorable tanto a corto como largo plazo.⁴

Se puede realizar un trasplante hepático en aquellos pacientes con CHC que estén cursando por una enfermedad hepática crónica avanzada, siempre y cuando no presente metástasis a distancia o ganglionar. En pacientes que presenten lesiones mayores de 5 cm, se asocia a invasión vascular microscópica, lo cual les confiere un mal pronóstico.⁷⁹

En un estudio retrospectivo, donde participaron 187 pacientes con CHC, cumpliendo con una reducción de tamaño tumoral y luego se sometieron al trasplante hepático, se describió un éxito del 58 % y una supervivencia a los 5 años luego del trasplante de un 80 %. En aquellos pacientes con CHC, que la suma del tamaño de la lesión no exceda a 7 criterios, puede recibir terapia neoadyuvante como embolización mecánica o química. Esto con la finalidad de disminuir el tamaño de la lesión, al momento de alcanzar los criterios de Milán y ser parte de la lista de espera para trasplante hepático.^{4,79}

3.3. Ablación por radiofrecuencia

Método de tratamiento potencialmente curativo, que puede ser utilizado en pacientes con CHC en estadios tempranos de la enfermedad, el cual induce necrosis tumoral, ya que suministra calor directamente a los tumores.^{4,79}

Esta técnica terapéutica consiste en la introducción de una aguja orientada, por imagen o por cirugía abierta o laparoscópica, al nódulo del CHC. La aguja está conectada a un generador de radiofrecuencia y las ondas que produce se transforman en calor dentro del parénquima hepático, el calor se conduce de manera homogénea por todo el tejido hepático, la cápsula o los tabiques del tumor pueden no generar una barrea de conducción. Una contraindicación es la presencia de vasos principales o ramas biliares en cercanías del tumor. Existen 3 tipos de electrodos, el de perfusión, expandible de múltiples etapas y refrigerados internamente.^{79,80,81}

Al momento de alcanzar temperaturas elevadas intraparenquimatosas, se promueve la coagulación, lo que desencadena necrosis, es una técnica segura y puede alcanzar resultados similares a los de resección quirúrgica de pacientes en estadios iniciales, incluso las tasas de supervivencia son similares a los 3 años.⁷⁹ Según Shiina S. la tasa de supervivencia a los 5 y 10 años después del procedimiento terapéutico es del 60.2 % y 27.3 %, respectivamente y una tasa de progresión tumoral local de 27 %.⁸¹

Así también esta medida terapéutica se puede utilizar en pacientes con lesiones tumorales de hasta 5 cm, previo al trasplante hepático o únicamente como terapia paliativa. Los resultados

obtenidos por ablación por radiofrecuencia son mejores con respecto de la supervivencia del paciente, únicamente en casos de CHC menor de 2 cm.⁷⁹

3.4. Ablación percutánea con etanol

Método terapéutico utilizado en pacientes con CHC en entornos con poco recurso económico y tratamiento frecuentemente utilizado en países con altos valores económicos, en pacientes con nódulos tumorales adyacentes a grandes vasos intrahepáticos o conductos biliares, esto para disminuir el riesgo de lesión por calor en estos órganos por radiofrecuencia o ablación por microondas.^{4,79}

Tian, G. *et al.* compararon la eficacia de las estrategias de tratamiento del CHC, en el cual reportaron que el uso de PEI se relacionó con una supervivencia más corta que con las otras terapias. La razón por la cual esta terapia es menos eficaz se piensa que es porque las lesiones suelen tener una cápsula gruesa por tal motivo el etanol no se distribuya adecuadamente a los tejidos.⁸²

La supervivencia secundaria a la ablación percutánea con etanol corresponde al 38 % al 60 % a los 5 años. Shiina S. *et al.* describieron que la tasa de supervivencia en pacientes con CHC tras recibir inyección de etanol, fue del 49 %, 17.9 % y 7.2 % a los 5, 10 y 20 años, respectivamente. Y que el porcentaje de progresión fue del 6 % al 31 %, lo cual estaba vinculado directamente proporcional con el tamaño del tumor.^{81,82}

3.5. Quimio embolización transarterial (TACE)

Opción terapéutica que puede ser utilizada en pacientes con CHC en estadio intermedio. También forma parte del tratamiento locorregional más utilizado en los pacientes en espera para trasplante hepático, con la finalidad de evitar la progresión tumoral. La TACE está conformada en dos pasos, primero consiste en infundir de manera intraarterial agentes quimioterapéuticos citotóxicos, en combinación de partículas que embolizan la arteria que irriga el tumor, lo cual culmina en necrosis tumoral por vía isquémica.⁴

Las opciones farmacológicas más frecuentemente utilizadas son la doxorubicina, epirubicina o cisplatino. Según Yan J. *et al.* este tratamiento mejora la supervivencia global de pacientes con CHC no resecable.⁴

La TACE se debe realizar cada 8 a 12 semanas y este procedimiento se debe interrumpir en casos de: complicación grave, evidencia de insuficiencia hepática, enfermedad progresiva, enfermedad extrahepática, descompensación con niveles de bilirrubina superior a los 50 umol por litro, ascitis incontrolable con diuréticos o encefalopatía hepática.⁸³

El uso de sustancias quimioterapéuticas en TACE genera incertidumbre, dado que la embolización transarterial (TAE, por sus siglas en inglés), es decir únicamente el proceso mecanismo de obstrucción arterial con perlas de plástico, ha generado resultados similares. Yang J. *et al.* menciona que, en un ensayo controlado aleatorio de 101 pacientes, divididos en dos grupos, uno de 50 y otro de 51, donde el primer grupo recibió TACE y el segundo TAE, no se mostró diferencia con respecto de la supervivencia libre de progresión, efectos adversos y supervivencia general.⁴

Según Yan J. *et al.* la supervivencia global de un paciente con CHC luego de recibir TACE es de 21 meses, menor de los 30 a 40 meses descritos en estudios anteriores. De manera general, la gravedad de la disfunción hepática y la extensión tumoral, son las variables que limitan la supervivencia de los pacientes con cáncer, tratados con TACE. También refieren que en pacientes con una clasificación Child-Pugh A, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 23% y 13% los de clase B. Esta medida terapéutica está contraindicada en pacientes con clasificación Child-Pugh C.⁷⁹

Según Lo M. *et al.* la supervivencia de 2 años en pacientes con CHC que recibieron TACE es aproximadamente el doble, en comparación de aquellos que únicamente reciben tratamiento sintomático. Por otra parte, en pacientes con trombosis venosa portal, estaba contraindicado el uso de esta terapéutica, se consideraba que aumentaba el riesgo de insuficiencia hepática, sin embargo, Leng J. *et al.* mencionan que se puede realizar TACE en pacientes con trombosis venosa portal de forma segura, una vez exista una reserva hepática adecuada y circulación sanguínea colateral alrededor de la obstrucción venosa porta.^{83,84}

3.6. Electroporación irreversible

La electroporación irreversible es una forma novedosa, no térmica de ablación tumoral que no se ve afectada por el disipador de calor y que disminuye el daño colateral dependiendo de su mecanismo de acción. Esta terapia se basa en pulsos cortos de energía de alta frecuencia que induce poros en la bicapa lipídica de las células, lo que conlleva a la apoptosis.⁸⁵

La selección de los pacientes para recibir esta terapia incluye a los pacientes que serían susceptibles para recibir terapia local, pero que por la localidad del tumor puede causar disipación del calor o daño a las estructuras adyacentes. La disipación de calor se refiere a la incapacidad de alcanzar altas temperaturas que conlleven a la muerte celular (60°C) y en caso contrario, cuando se alcanzan temperaturas altas puede causar daño a estructuras como conductos o vesícula biliar.^{85,86}

El sistema comercial que está disponible para esta terapia es NanoKnife, el sistema permite el uso de 6 electrodos monopolares que se alojan en una sonda de calibre 19, se puede colocar de manera percutánea o quirúrgica para sujetar el tejido en el cual se trabajará. Después de colocar el electrodo bajo la guía de tomografía o ultrasonido, la carga eléctrica se calcula en relación con los algoritmos presentados por NanoKnife. Este procedimiento debe ser realizado bajo anestesia general, parálisis y sincronización cardíaca para evitar arritmias y contracciones musculares.⁸⁵

Los reportes consideran que el uso de esta terapia es mejor en tumores pequeños y las complicaciones asociadas no son distintas a la de una ablación estándar. El ultrasonido juega un papel importante, tanto en la terapia como en el seguimiento para evaluar la erradicación completa del tumor. Sin embargo, aún se necesitan más investigaciones para conocer la eficacia y seguridad de esta alternativa terapéutica.^{85,86}

3.7. Radioembolización transarterial (TARE)

Tratamiento locorregional, con utilidad primaria para pacientes con CHC no resecable, lo cual genera una reducción del estadio, previo por realizar un trasplante hepático o ablación lobular. Este procedimiento genera una hipertrofia del lóbulo no afectado como mecanismo compensador, facilitando la resección quirúrgica tumoral.⁴

La TARE es un tipo de braquiterapia con funcionalidad intratumoral, la cual se administra por medio de microesferas radiactivas cargadas con el isótopo itrio-90. Dicho isótopo es un emisor de rayos beta en las arterias que suministran el flujo arterial al tumor hepático, por este método se pueden alcanzar mayor dosis de radiación, en comparación del haz externo.⁴

Este método terapéutico para el CHC tiene poco efecto embólico, en comparación del TACE, por lo cual se recomienda en pacientes con trombosis venosa porta o invasión tumoral. Se considera también como una opción terapéutica para cáncer hepatocelular en estadios avanzados.⁴

3.8. Quimioterapia sistémica

La terapia sistémica que se utiliza actualmente en pacientes con CHC se basa en inhibidores de la tirosinasa (TKI, por sus siglas en inglés) e inmunoterapia. En 2008, se aprobó el uso del primer medicamento, sorafenib, en pacientes con estadios intermedios y avanzados y con una escala de Child-Pugh A. Este medicamento paso 10 años siendo el único disponible de primera línea, hasta que en 2018 se aprobó el uso de lenvatinib.⁴

La terapia sistémica se creó inicialmente para los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, en la que no es posible la resección, se propuso esta terapia como tratamiento paliativo, pero actualmente se ha estudiado para su aplicación preoperatoria. Se han realizado investigaciones sobre el uso de sorafenib en pacientes con trombosis de la vena porta sometidos a trasplante hepático, sin embargo, los estudios han sido pequeños para poder recomendar su uso.⁸⁷

El mecanismo de acción del sorafenib actúa en contra del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidor de la tirosina multikinasa. En pacientes con CHC en estadio C de la clasificación BCLC, con trombosis venosa portal, metástasis extrahepáticas y estado funcional EGOG 1 o superior, el sorafenib aumenta la supervivencia global en 2 meses, en comparación del placebo.^{83, 88}

En la quimioterapia citotóxica convencional, se utiliza doxorrubicina o combinaciones a base de doxorrubicina, sin embargo, por el potencial tóxico que presenta este fármaco, limita su uso en pacientes con cirrosis hepática. Pero también existen otros esquemas a base de oxaliplatino y 5-fluorouracilo y leucovorina, conocida como terapia FOLFOX4, con resultados similares al esquema de doxorrubicina.⁸³

3.9. Inmunoterapia

En los últimos años se ha notado un interés en la inmunoterapia para pacientes con cáncer, se han estudiado distintos agentes que pueden beneficiar al sistema inmunológico para responder a los cánceres en desarrollo. Debido a la escasez de opciones terapéuticas en los pacientes con CHC, es necesario el desarrollo de estas terapias en relación con los hallazgos inmunológicos del paciente.⁸⁹

3.9.1 Inmunobiológica

3.9.1.1 Inmunobiología hepática

El hígado, además de las funciones que realiza normalmente, tiene un papel importante en la regulación del sistema inmune. Debido a su anatomía, el doble suministro de sangre tanto sistémica arterial como portal lo convierte en receptor único para exposición a los patógenos intestinales. Sus sinusoides están cargadas con células inmunitarias especializadas como las células de Kupffer, las células endoteliales sinusoidales hepáticas, las células *Natural Killer* (NK, por sus siglas en inglés) y las células T innatas.⁸⁹

Existe una parte de las células hepáticas que es sensibilizada por los patógenos, pero también es inmunorreguladora cuando se expone a los antígenos no patógenos que llegan al

hígado por la vena porta. Estos incluyen productos de la degradación bacteriana, células dañadas, nutrientes inocuos o componentes tóxicos o patógenos. La tolerancia inmune del hígado ha desarrollado la capacidad para adaptarse al entorno de exposición de antígenos, lo cual se manifiesta con las bajas tasas de rechazo en aloinjertos de hígado.⁸⁹

3.9.1.2 Inmunobiología en la enfermedad hepática crónica

En los pacientes con cirrosis, existe un proceso inflamatorio activo el cual es mediado por el sistema inmune mientras más avanza y se va descompensando este proceso se vuelve sistémico. Sin embargo, la actividad del sistema inmune depende exclusivamente de la patología causante de la cirrosis. Además del daño en la estructura hepática, este también afecta la función reticuloendotelial lo que conduce a una vigilancia inmunitaria deficiente.⁸⁹

3.9.1.3 Inmunobiología del CHC

El proceso inflamatorio que se desarrolla con la cirrosis conlleva al daño de ADN hepatocelular, el estrés del retículo endoplásmico y posterior necrosis del hepatocito que conduce a la formación de nódulos displásicos y, por último, cáncer. Las infecciones por VHC y VHB también desarrollan una respuesta inflamatoria la cual por medio de sus propiedades carcinogénicas promueven el cambio neoplásico en el ADN del hepatocito.⁸⁹

El ciclo de inmunidad del cáncer comienza con la captación y presentación de neoantígenos liberados de las células tumorales necróticas por las células dendríticas. Luego de esto, le siguen 7 pasos: 1. Liberación del antígeno tumoral, 2. Captación y presentación del antígeno tumoral por las células dendríticas, 3. Cebado y activación de las células T, 4. Migración de las células T al tumor, 5. Células T invaden el tumor, 6. Reconocimiento de las células cancerosas por las células T y 7. Ataque a las células tumorales por las células T, que conduce a la muerte de las células cancerosas y la liberación de antígenos tumorales adicionales.⁹⁰

El 25 % de los pacientes con CHC tiene niveles altos de infiltración linfocitaria. Estos linfocitos son conocidos como linfocitos infiltrantes de tumores, los cuales son un componente importante de los tumores sólidos ya que se utilizan como respuesta inmune para mediar la reacción antitumoral. Sin embargo, estos linfocitos son insuficientes para controlar el crecimiento tumoral, disminuyendo la respuesta inmunitaria por medio de la secreción del TFG- β , así como la liberación de interleucina- 10 y la expresión de ligandos que inhiben tanto a las células T como a las NK.⁸⁹

3.9.2 Estrategias actuales

La inmunoterapia se basa en dos principios fundamentales, 1. Capacidad de aumentar la respuesta inmunitaria actual; 2. La necesidad de estimular nuevas o diferentes vías de respuesta inmunitaria. En el primer principio se busca estimular la respuesta inmunitaria existente que está siendo inhibida por factores del microambiente como los receptores inhibidores de células T, especialmente la proteína programada 1 (PD-1) de la muerte celular y el antígeno 4 linfocito T citotóxico (CTLA-4) o citocinas supresoras como el TFG- β , dentro de este apartado se incluyen los inhibidores de puntos de control. Las terapias dirigidas a moléculas expresadas por el carcinoma se incluyen en la segunda categoría.⁸⁹

3.9.2.1 Inhibidores de puntos de control

3.9.2.1.1 Receptor de muerte programada 1

Esta proteína es expresada en las células inmunitarias, especialmente en las células T CD8 y CD4, células B, NK, células T reguladoras y células dendríticas. La regulación es positiva después de la activación de las células T y cuando se une a PD-L1 (o PD-L2) en las células diana, inhibe las respuestas de las células T efectoras. Por lo que al inhibir o bloquear su acción es un objetivo claro de la inmunoterapia. El medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) es el Nivolumab, un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4, que se une a este receptor.⁸⁹

3.9.2.1.2 Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos

El CTLA es otra molécula que se une a la membrana y controla la respuesta inmune. Compite para unirse a la molécula CD28, lo que conduce a una estimulación y secreción de la IL-10, además de ser un mediador para la regulación de la respuesta inmune por parte de las células T reguladoras. En el 2011, ipilimumab, fue el primer inhibidor de CTLA-4 aprobado por la FDA.⁸⁹

3.9.2.1.3 Factor de crecimiento transformante β

Esta es una molécula que se une a la membrana y se asocia con un conjunto de células T reguladoras que suprimen la respuesta inmune por parte de las células CD4+ en el tumor, promoviendo así el crecimiento de este. Debido a esto, se considera que puede funcionar como posible terapia junto con el PD-1, sin embargo, aún continúa en estudios.⁸⁹

3.9.2.1.4 Gen de activación de linfocitos

El gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), es una proteína de membrana que se une al mismo ligando, MHC-II. Esta proteína suprime la actividad de las células T y la liberación de citrinas, además tiene un papel importante en la regulación positiva en el agotamiento de las

células T durante una infección viral o cáncer. Se ha planteado el uso de LAG-3 y PD-1 para inducir la regresión del tumor. Esta terapia aún continúa en ensayos, sin embargo, se tienen altas expectativas para su uso en el cáncer hepático.⁸⁹

3.9.2.2 Transferencia de células adoptivas

Esta terapia tiene como propósito mejorar la evolución clínica del CHC mediante la administración pasiva de linfocitos. Se han estudiado las células NK, células asesinas inducidas por citocinas (CIK) y las células T receptoras de antígenos quiméricos.¹² Las células NK, tienen la capacidad de matar células sin necesidad de ser activadas previamente, son parte de la defensa del huésped contra la infección y en el desarrollo de tumores. En los modelos murinos, las células NK expandidas tienen un efecto tóxico potenciado contra las células del CHC, reduciendo su crecimiento y mejorando así la supervivencia.⁸⁹

El otro grupo de células que se ha estudiado como otra opción terapéutica son las células CIK, al incubar monocitos con IL-1, IL-2, IFN- γ y el anticuerpo monoclonal contra el marcador de células T CD3, se ha reportado que inhiben el crecimiento del tumor. Se ha estudiado como terapia coadyuvante después de la resección quirúrgica. Los primeros ensayos realizados en pacientes después de la resección curativa mostraron resultados prometedores con una disminución de la recurrencia, pero sin mejorar la sobrevida.⁸⁹

CAPÍTULO 4 FACTORES PRONÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTE ADULTO

Sumario:

- **Factores De Mal Pronóstico**
- **Factores De Buen Pronóstico**

En este capítulo se aborda los factores de pronóstico en pacientes con CHC, estos factores pueden ser de mal pronóstico, tales como comorbilidad por enfermedades crónicas, factores epidemiológicos, factores tumorales, por otro lado, se aborda factores de buen pronóstico, tales como la respuesta posterior a un tratamiento.

4.1. Factores de mal pronóstico

4.1.1 Región de incidencia

La supervivencia en general es mayor en países con baja incidencia de CHC, las regiones con alta incidencia de CHC tienen peor pronóstico. El pronóstico es peor en regiones menos desarrolladas, la tasa de incidencia y mortalidad es mayor en estas regiones.¹³

Una gran proporción de VHB se encuentra en países de ingresos bajos, en África la tasa de vacunación contra VHB se mantiene por debajo del 10 % de la cobertura, la supervivencia de pacientes del continente de África es menor esto se debe a una falta de diagnóstico temprano y que no fueron tratados, reduciendo su supervivencia a menos de 3 meses. Pertenecer a una región alta incidencia, un sistema de salud desfavorable es un factor de mal pronóstico.³

4.1.2 Nivel socioeconómico

Seydel G, *et al.* describen la enfermedad por hígado graso NAFLD como una de las causas más frecuentes de CHC en los países desarrollados, los cuales poseen mejor sistema de salud en prevención, reflejando una disminución en la prevalencia de VHB y VHC. Un nivel económico más alto acompañado de conductas occidentales puede empeorar el problema de obesidad. Para la enfermedad EHGNA no se posee tratamiento esto hace necesario la educación en salud a la población en países desarrollados.⁹¹

Beutler B D, *et al.* describe la comparación de pronóstico en dos grupos diferentes de pacientes con CHC, un grupo atendido por el sistema de salud del gobierno y otro grupo tratado por seguro médico privado, los recursos económicos bajos se asocian a una supervivencia inferior, los pacientes que son atendidos por servicio de salud de gobierno tienen menor

posibilidad de ser sometidos a una terapia curativa en comparación a los pacientes que cuentan con seguro privado. Los pacientes atendidos por el gobierno pueden presentar con mayor probabilidad complicaciones de presentar enfermedad hepática descompensada y otras comorbilidades, dificultad para acceder a especialistas, presentar enfermedad metastásica, experimentar una menor calidad de vida, presentar una mayor tasa de mortalidad. Los pacientes de la red hospitalaria de gobierno tienen menos probabilidad a un tratamiento curativo y las personas que logran acceder a este tratamiento tienen menos probabilidad de acceder a un tratamiento costoso como la TACE y el trasplante hepático. Dentro del grupo de los pacientes atendidos por el gobierno, las personas con menor ingreso económico tienen menor supervivencia en comparación con los pacientes atendidos por el gobierno con mayor ingreso económico.⁹²

4.1.3 Biomarcadores

Muchos de los pacientes con CHC presentan una hepatopatía crónica o cirrosis por lo que la evaluación de la función hepática, la hipertensión portal y las complicaciones son factores que influyen en el pronóstico y supervivencia del paciente. Los factores pronósticos son variables basales de la paciente asociada de forma independiente con un mal resultado clínico.⁶⁶

Piñero F, *et al.* opina que los niveles altos de AFP mayor a 1000 ng / ml en etapas iniciales de CHC está asociada con una mayor tasa de recurrencia y peor pronóstico de supervivencia, la AFP esta correlacionada con una mala diferenciación celular en el CHC y con la invasión microvascular. La AFP es utilizada para seleccionar pacientes para trasplante hepático.⁶⁶

Piñero F, *et al.* explica que en etapas intermedias de CHC la AFP está asociada con la progresión tumoral y menor tasa de respuesta ante un tratamiento como la quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés) con niveles mayores a 400 ng/ ml. Los valores altos de AFP se han asociado con malos resultados clínicos en pacientes con tratamiento con sorafenib, por otro lado, pacientes con niveles altos de AFP presentan criterios de respuesta para ramucirumab, la AFP se utiliza para poder seleccionar el tratamiento sistémico. La Alfa-feto proteína LP-3 (AFP-L3, por sus siglas en inglés) es un biomarcador asociado con invasión de tumores vasculares, tumores des diferenciados, recurrencias en CHC y una supervivencia a nivel global más pobre. Posterior a tratamiento quirúrgico los niveles elevados de AFP-L3 se asocian a recurrencia temprana del tumor. Niveles de AFP-L3 elevados posterior a tratamiento quirúrgico de resección tumoral se asocia con tumores mal diferenciados en comparación al biomarcador Des-γ-carboxi protrombina (DCP, por sus siglas en inglés).⁶⁶

Piñero F, *et al.* describe la asociación de AFP, AFP-L3 y CDP, está asociado con menor supervivencia global, tumores de mayor tamaño y la invasión al sistema vascular, la combinación de estos biomarcadores posterior a un abordaje quirúrgico la supervivencia es menor en comparación con la presencia de solo 1 o dos de estos biomarcadores. El CDP se ha asociado con tumores mal diferenciados, de gran tamaño y con invasión vascular. Se relaciona niveles altos de CDP con hipoxia tumoral, los pacientes con niveles altos de CDP presentan menor supervivencia y mayor riesgo de recurrencia de CHC posterior a una resección hepática.⁶⁶

Tingting M D, *et al.* realizó un metaanálisis de 12 estudios que incluyeron 2117 casos para estimar la asociación entre el nivel de osteopontina (OPN, por sus siglas en inglés) y la supervivencia en pacientes CHC. La OPN realiza un trabajo fundamental en la tumorigénesis y la metástasis. La OPN es una fosfoproteína que desempeña varias funciones y es expresada por diferentes tipos celular como los linfocitos T, macrófagos y osteoclastos. Los niveles de OPN aumentados se relacionan con un mal pronóstico en CHC, una sobreexpresión de OPN se encuentra en tumores sólidos como el CHC y promueve la metástasis.⁹³

Zhang X, *et al.* en su estudio se analizaron numerosos datos de RNA-Seq de TCGA y se identificaron tres genes impulsores siendo la proteína diana transmembrana 88 (TMEM88, por sus siglas en inglés) funciona como proteína de unión desordenada, el ligando 14 de quimiocinas CC (CCL14 por sus siglas en inglés) que pertenece a la familia de quimiocinas CC su función principal sobre el control de las células inmunes atrayendo y activando leucocitos, El gen familia 3 del dominio de lectina tipo C, miembro B (CLEC3B, por sus siglas en inglés) que codifica la tetranectina en humano, los genes TMEM88, CCL14 y el CLEC3B son estables y disponibles para predecir la supervivencia y el tiempo de palindromía del CHC. Recientemente el TMEM88 se seleccionó como biomarcador de pronóstico de HCC en este estudio.⁹⁴

Zhang J, *et al.* en un ensayo clínico utilizando un patrón "mRNA-miRNA-lncRNA" para valorar los RNA como valores pronóstico y diagnóstico, describe los genes asociados con OS y los genes asociados al gen factor C de replicación (RCF por sus siglas en inglés) de los cuales los 6 genes siendo: CLEC3B, DNASE1L3, PTTG1, KIF2C, XPO5 y UBE2S han demostrado ser biomarcadores de pronóstico en CHC, nueve lncRNA SNHG1, SNHG12, LINC00511, HCG18, FGD5-AS1, CERS6-AS1, NUTM2A-AS1, SNHG16 y ASB16-AS evidenciaron ser de mal pronóstico en pacientes con CHC promoviendo el desarrollo del cáncer y la inhibición del P53.⁹⁵

En un ensayo clínico que utilizaron técnicas de resonancia de plasmón de superficie y análisis de matriz de fosfocinasa humana para validar la relación entre los objetivos del genipósido y la hepatocarcinogénesis. Zhang C, *et al.* describen la angiogénesis y la diseminación tumoral como procesos que están interconectados en el proceso asociados a la muerte por

cáncer. El CHC es un cáncer hipervascular por lo que el proceso de angiogénesis es fundamental para el crecimiento y su diseminación. Uno de los tratamientos dirigidos para el CHC es un enfoque antiangiogénico, esto se logra al bloquear la expresión de la familia de ligandos y receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). El VEGF es un factor importante en las anomalías estructurales y la función vascular, esto promueve la angiogénesis y diseminación tumoral a distancia del CHC.⁹⁶

Chesnokov M S, *et al.* explican la correlación entre estos cambios y las características clínico-patológicas del tumor. La producción de VEGF facilita el reclutamiento de endotelios y mejora la permeabilidad vascular al interactuar con los receptores de tirosina quinasa de membrana KDR y FLT-1, la familia de VEGF está conformada por cinco factores siendo el más importante el VEGFA en el proceso de la angiogénesis, la angiogénesis genera un mayor suministro de nutrición y de células metastásicas de HCC, niveles elevados de VEGF se asocian con estadios avanzados de CHC, escasa supervivencia de los pacientes y alta tasa de recurrencia de CHC.⁹⁷

Ngo M H, *et al.* describen en su revisión la señalización desregulada de IGF / IGF-1R en CHC. La señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por sus siglas en inglés) en pacientes con CHC, presentan un aumento de la expresión de factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 y 2 (IGF-1 / IGF-2, por sus siglas en inglés), esta secreción está regulada por la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), luego de recibir señales que estimulen la secreción de GH los hepatocitos sintetizan IGF-1, niveles de IGF-1 son altos en diferentes tipos de cáncer como el de próstata, mama y colon. La expresión de IGF-2 en CHC a diferencia del IGF-1 está regulada por mecanismos epigenéticos. Un hígado sano carece de IGF a pesar de ser el productor principal de IGF-1, en hígados con lesiones se ha observado receptores de IGF, una sobreexpresión de los receptores para el IGF-1 (IGF-1R, por sus siglas en inglés) es un marcador de mal pronóstico para pacientes con CHC. La expresión de Proteína de unión al octamer 4 (OCT4, por sus siglas en inglés) mediada por IL-6-DNMT3b se correlaciona con la recidiva temprana del tumor y el mal pronóstico de los pacientes con CHC.⁷⁴

Chauhan R, *et al.* describen la glypican-3 (GPC3, por sus siglas en inglés) como un potente biomarcador tisular de CHC, la GPC3 puede eliminar factores de crecimiento del hepatocito (HGF, por sus siglas en inglés) y el VEGF, la GPC interactúa con Wnts estimulando su activación promoviendo la proliferación de células en el CHC, la eliminación de Wnt puede inhibir la proliferación de CHC, por lo que el GPC3 es un biomarcador dirigido para abordaje terapéutico. La sobreexpresión de glucoproteína asociada a tumor 72 (TAG-72, por sus siglas en inglés), fosfoproteína 73 localizada en Golgi (GP73, por sus siglas en inglés), enzimas como la α -

1-fucosidasa y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés) en CHC indican mal pronóstico y una baja supervivencia. La glicoproteína 73 (GP73, por sus siglas en inglés) se expresa en gran parte del tumor hepático del CHC, durante el daño hepático por una hepatitis crónica, hepatitis autoinmune el GP73 se expresa de forma aumentada, la GP73 se utiliza como biomarcador de pronóstico temprano en CHC.⁷⁵

La proteína de choque térmico 70 (HSP70, por sus siglas en inglés) regulada por el factor de choque térmico 1 (HSF-1, por sus siglas en inglés) en respuesta a calor, estrés. El complejo HSF-1 y HSP70 se relacionan con la invasión y metástasis tumoral por medio de la activación de la vía de señalización β -catenina en pacientes CHC, el complejo HSF-1 / HSP70 es un biomarcador de pronóstico para el CHC. La alfa-l-fucosidasa (AFU, por sus siglas en inglés) una enzima liposomal puede diagnosticar al 85 % de los pacientes con CHC 6 meses antes de la detección por ecografía, su valor aumenta con el daño del parénquima hepático por hepatitis crónica, cirrosis, CHC. La AFU es un biomarcador pronóstico para determinar la recuperación a largo plazo y supervivencia a cirugía.⁹⁹

Zheng W, *et al.* en un ensayo clínico donde evaluaron la regulación molecular entre Clusterina secretora (sCLU, por sus siglas en inglés) y el eje AKT / GSK-3 β / β -catenina por medio de Western Blot, PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR, por sus siglas en inglés) e inmunofluorescencia, evaluaron la expresión de sCLU y β -catenina por medio de inmunohistoquímica en tejido CHC. La expresión de sCLU una glicoproteína sulfatada localizada en el gen 8p21 se correlaciona con propiedades de las células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) cumpliendo diferentes funciones, el sCLU se relaciona con el transporte de lípidos, la cascada de complementos, la inmortalidad celular, el reciclaje de membranas, la adhesión celular y la apoptosis. El sCLU promueve la metástasis, la quimiorresistencia y el crecimiento tumoral de las células del CHC.¹⁰⁰

Suceveanu A, *et al.* describe en un ensayo clínico en el cual por medio de inmunohistoquímica evaluaron la sobreexpresión de Survivin-1, Tag-72 y HERC5 como biomarcadores tisulares en tejido de CHC. Survivin-1 es una proteína anti apoptótica localizada en el gen p53 y se ha encontrado su sobreexpresión en pacientes asiáticos hasta el 70 % en CHC mostrando mutaciones en la P53. La TAG-72 se considera un biomarcador para un mal pronóstico para todos los carcinomas a nivel global, con aplicaciones en el CHC. La proteína ligasa 5 de ubiquitina E3 (HERC5, por sus siglas en inglés) contiene un dominio HECT y RLD, esta proteína realiza la función de ligando activando la quimiotaxis y la inflamación local por medio de linfocitos T, el HERC5 es un biomarcador de mal pronóstico al asociarse con una baja supervivencia en CHC independiente de la etapa de CHC.¹⁰¹

Los niveles altos de expresión de KI-67 una proteína nuclear relacionada con la proliferación celular del CHC, KI-67 un biomarcador que indica mayor gravedad y diseminación de CHC. La parafina de hepatocitos 1 (HepPar1, por sus siglas en inglés) es un anticuerpo monoclonal, la HepPar1 una sobreexpresión en la mayoría de los tumores de CHC, se utiliza para diferenciar entre CHC y neoplasia hepática.¹⁰¹

Wang L, *et al.* en un estudio prospectivo, opina que las células tumorales circulantes (CTC, por sus siglas en inglés) como células con un papel fundamental en la metástasis del CHC. Los pacientes con CHC recurrente posterior a un tratamiento quirúrgico como la resección tumoral del CHC en los cuales se evidenciaron niveles altos de CTC se correlacionaron con mal pronóstico y recaída en pacientes con CHC.⁷⁸

El factor de crecimiento Midkine (MDK, por sus siglas en inglés) también conocido como el factor 2 promotor del crecimiento de neuritas (NEGF2, por siglas en inglés) actúa en la viabilidad, migración y diferentes actividades celulares. En las células del CHC el MDK actúa en diferentes factores, la progranulina que es un activador de la vía de señalización PI3K / Akt, NKD2 que regula negativamente la vía de señalización Wnt- β -catenina-TGF, LTBP3 y LTBP4. En las células del CHC con niveles de MDK altos presentan una tasa de anoikis más baja, anoikis es un término griego para referirse a la apoptosis de las células secundario a la pérdida de su unión a la matriz extracelular circundante (MEC, por sus siglas en inglés). Una sobreexpresión de MDK se asocia a mal pronóstico en pacientes con CHC.¹⁰³

Xie J, *et al.* en un ensayo clínico que identificó la expresión de ANGPT2 en exosomas derivados de CHC mediante inmunotransferencia. Las angiopoyetinas son una familia de factores secretados que comprenden angiopoyetina-1, angiopoyetina-2 (ANGPT1 / ANGPT2, por sus siglas en inglés). La ANGPT2 actúa en la fosforilación de Tie2 inducida por ANGPT1 para promover la angiogénesis y romper la estabilidad vascular. La sobreexpresión de ANGPT2 está asociada con el desarrollo y pronóstico del CHC al promover la angiogénesis y aumentar en gran proporción el tamaño del tumor, los niveles de ANGPT2 son biomarcadores de mal pronóstico al promover la progresión maligna del CHC.⁹⁹

Las angiopoyetinas son una familia de factores secretados que comprenden angiopoyetina-1, angiopoyetina-2 (ANGPT1 / ANGPT2, por sus siglas en inglés). La ANGPT2 actúa en la fosforilación de Tie2 inducida por ANGPT1 para promover la angiogénesis y romper la estabilidad vascular. La sobreexpresión de ANGPT2 está asociada con el desarrollo y pronóstico del CHC al promover la angiogénesis y aumentar en gran proporción el tamaño del tumor, los niveles de ANGPT2 son biomarcadores de mal pronóstico al promover la progresión maligna del CHC.¹⁰⁴

Zhang J, *et al.* en un estudio de cohorte midieron los niveles de receptores de estrógenos (ER, por sus siglas en inglés) y wtER3 correlacionando con las características clínico-patológicas. Los estrógenos intervienen en la progresión del CHC, los dos receptores clásicos de estrógeno son el receptor de estrógeno alfa (Era, por sus siglas en inglés) y beta (ERb, por sus siglas en inglés) siendo el receptor alfa el más predominante en los hepatocitos. La presencia de transcripción de receptores de estrógenos en CHC no pueden ser tratados quirúrgicamente. La expresión de ERa36 se identifica más en tumores hepáticos primarios. Una regulación a la baja de wtERa condujo a la menor supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad en el CHC primario.¹⁰⁵

Xiang Y, *et al.* describen en un ensayo clínico la correlación de la expresión de la proteína regulada por fosforilación de tirosina de unión a calcio (CABYR, por sus siglas en inglés) con las características clínicas y su impacto pronóstico por medio de qRT-PCR y transferencia Western. La CABYR es codificada por el gen localizado en cromosoma 18q11.2, esta proteína está conformada por 6 variaciones siendo: a, b, c, d, e y f. Una sobreexpresión de CABYR-a / b que se correlaciona con el tamaño del tumor, la proliferación y crecimiento tumoral. Los pacientes con niveles altos de CABYR-a / b presentan peor pronóstico en comparación con pacientes con niveles más bajos.¹⁰⁶

4.1.4 Hepatitis B y C

La infección por VHB es la principal causa de CHC a nivel mundial, en especial en regiones África subsahariana y Asia oriental que son las regiones más prevalentes de VHB a nivel mundial. La resección quirúrgica del tumor en CHC es el pilar del tratamiento, Wang M, *et al.* En un estudio prospectivo en que se correlacionó la infección crónica de VHB y la resección hepática. La recurrencia posterior a un abordaje quirúrgico es un obstáculo para la recuperación de los pacientes, la recurrencia se divide en temprana y tardía siendo 2 años el valor corte. El VHB produce la proteína X la cual puede actuar como un transactivador en varios genes celulares para el desarrollo del CHC. Una alta carga de ADN de VHB previo a cirugía se asoció a recurrencia temprana de CHC como consecuencia a la respuesta inflamatoria del VHB.¹⁰⁷

Bielen R, *et al.* en un estudio retrospectivo de 15 hospitales correlaciona pacientes con VHC con terapia antiviral de acción directa (AAD, por sus siglas en inglés) demostrando su eficacia terapéutica, sin embargo, se presenta una alta tasa de recurrencia e incidencia de CHC en pacientes tratados con AAD. Se ha demostrado una alta tasa de recurrencia temprana posterior a resección quirúrgica y ablación por radiofrecuencia después de 24 meses de seguimiento en pacientes con VHC.¹⁰⁸

4.1.5 Cirrosis hepática

El CHC se desarrolla principalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica como fibrosis y cirrosis hepática. Un diagnóstico temprano de CHC se complica si el paciente tiene como enfermedad subyacente la cirrosis hepática. En la fibrosis hepática se provoca hipoxia tisular por el aumento de resistencia del flujo sanguíneo en los capilares sinusoidal, se obtiene después a el aumento de la resistencia, el síndrome de obstrucción sinusoidal.¹⁰⁹

Wang D, *et al.* describieron los HIF-1 un regulador de la homeostasis del oxígeno en el cáncer, están conformados por dos subunidades denominadas subunidad alfa y beta (HIF-1 α / HIF-1 β , por sus siglas en inglés) la subunidad beta se expresa constitutivamente y es insensible a cambios de niveles de oxígeno, la subunidad alfa directamente regulada. El HIF-1 α se asocia con el proceso de tumorigénesis, alteración del metabolismo, angiogénesis, transición epiteliomesenquimatosa (EMT, por sus siglas en inglés), metástasis, la proliferación y supervivencia celular.¹⁰⁹

La sobreexpresión de HIF-1 α es más frecuente en CHC que en hepatitis crónica, la carcinogénesis requiere un mayor aporte de oxígeno para la proliferación tumoral. La expresión de HIF-1 α es de mal pronóstico en pacientes con cirrosis aumentando la mortalidad.¹⁰⁹

Dai X, *et al.* en un estudio para la correlación de la expresión de proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1, por sus siglas en inglés) y factores inducibles por hipoxia 1 (HIF-1, por sus siglas en inglés) en tejido de CHC. Los pacientes con alta expresión de Proteína programada 1 (PD1, por sus siglas en inglés) de la muerte celular y niveles de HIF-1 α en el tejido tumoral tienen mayor riesgo de recurrencia de CHC, metástasis y muerte. Se correlaciona niveles altos de PD1, HIF-1 α , AFP y niveles bajos de albúmina con un peor pronóstico en pacientes con CHC en comparación con sobreexpresión de uno solo.¹¹⁰

Dong b, *et al.* analizó la expresión y el valor pronóstico de TRIM14 con factores clínico-patológicos, supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia por medio de qRT-PCR, análisis de transferencia Western e inmunohistoquímica en CHC. La familia de las proteínas de motivos Tripartitos (TRIM, por sus siglas en inglés) siendo TRIM14 un miembro de esta familia caracterizado por su papel en la proliferación, angiogénesis tumoral, crecimiento e invasión tumoral. La sobreexpresión de TRIM14 se correlaciona con el tamaño del tumor, número de lesiones, invasión tumoral, estadio de TNM y estadio siendo un factor de mal pronóstico la sobreexpresión, los niveles de TRIM14 no se correlaciona con edad, sexo, etiología del CHC por lo que hace un biomarcador valioso.¹¹¹

4.1.6 Función hepática

En un metaanálisis Ping S, *et al.* describen la correlación entre el nivel de fosfatasas alcalinas (ALP, por sus siglas en inglés) sérico previo al tratamiento y el pronóstico en pacientes con CHC. Las ALP pertenecen a la familia de las metaloenzimas, cataliza la hidrólisis de ésteres de fosfato orgánicos en un estado alcalino con baja especificidad de sustrato. La ALP es codificada por 4 genes siendo 3 genes específicos de tejidos localizados en 2q37y se expresa en intestino, placenta y células germinales, 1 gen de específico de tejido se localiza en 1p36.12 que se expresa en osteoblastos, hepatocitos, riñones y placenta. Las células cancerosas presentan mayor actividad de ALP, esta se asocia a procesos no malignos con la inflamación, la inflamación contribuye al inicio y progresión del cáncer. Los niveles altos de ALP en pacientes con CHC están asociados a mal pronóstico y es considerado como un biomarcador de metástasis tumoral especialmente a nivel óseo.⁸⁸

Johnson P, *et al.* en un ensayo clínico desarrolló un modelo simple para evaluar la función hepática, basado en 1313 pacientes con CHC de todas las etapas, evaluando los niveles de bilirrubina y albúmina. Los niveles de albúmina y bilirrubina (AL/BI, por sus siglas en inglés) posterior a una resección hepática en pacientes con CHC en grado 2 de AL/BL presentan mayor riesgo a presentar morbilidades postoperatorias, se ha descrito los niveles de AL/BL en pacientes con cirrosis como factores de pronóstico, en este ensayo clínico se tomaron en cuenta diferentes etiologías de CHC evidenciando niveles de AL/BL en pacientes no cirróticos como un factor pronóstico.¹¹³

4.1.7 Diabetes mellitus

Su Y, *et al.* en un estudio prospectivo de 3.182 pacientes con CHC compararon la supervivencia de pacientes diabéticos y no diabéticos. Se ha demostrado la asociación entre diabetes *mellitus* (DM, por sus siglas en inglés) y una mayor incidencia de CHC, la DM interviene en el proceso carcinogénesis del CHC y es un factor de pronóstico, la DM empeora el pronóstico de CHC en los pacientes. La DM produce un mal pronóstico en pacientes con enfermedad tratable y tamaño tumoral menor a 5 cm, se demostró una menor supervivencia en pacientes con cirrosis y DM en CHC. En diabetes *mellitus* tipo 2 hay un aumento de la resistencia a la insulina dando como resultado hiperinsulinemia la cual podrían regular el aumento de la producción de IGF-1, los niveles altos de IGF-1 actúan inhibiendo la muerte celular programada y estimulando la proliferación celular. Los pacientes con DM presentan un crecimiento celular acelerado y un peor pronóstico. La DM se relaciona a complicaciones multisistémicas, esto hace que la mortalidad de pacientes con CHC diabéticos se deba a causas por complicaciones de DM.¹¹⁴

Ming H, *et al.* evaluaron la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) en pacientes con hipertensión y diabetes en CHC, otro aspecto evaluado fue la supervivencia de los medicamentos para la diabetes. La gluconeogénesis hepática se reduce en el CHC a través de la activación mediada por interleucina 6 stat3 (IL-6-Stat3, por sus siglas en inglés) del microARN-23a que suprime la glucosa-6-fosfatasa (G6P, por sus siglas en inglés) y el factor de transcripción coactivador 1 alfa (PGC-1a, por sus siglas en inglés) promoviendo el crecimiento y la proliferación del CHC manteniendo un alto nivel de glucólisis necesaria para las células cancerosas. El uso de Metformina en pacientes con CHC tratados con sorafenib empeora el pronóstico, esto como consecuencia por los mecanismos antitumorales de la metformina superpuestos con Sorafenib.¹¹⁵

4.1.8 Enfermedad renal

Yeh H, *et al.* describe el síndrome hepatorenal (HRS, por sus siglas en inglés) con o sin cirrosis como una causa de enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés) en CHC, el CHC con alta carga tumoral causa hipertensión portal y HR, La CKD aumenta el riesgo de muerte en pacientes con cáncer, en pacientes con CHC estadios avanzados el pronóstico empeora, los pacientes con CHC que reciben hemodiálisis tiene mayor probabilidad de muerte en comparación de pacientes sin hemodiálisis. Respecto del tratamiento de resección quirúrgica los pacientes con cualquier grado de lesión renal preoperatoria se asocian con el aumento de mortalidad y morbilidad postoperatoria.¹¹⁶

La lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) es una de las complicaciones más frecuentes posterior al trasplante hepático como consecuencia a cambios hemodinámicos durante el procedimiento, la hemorragia y el estrés pueden desencadenar esta lesión a nivel renal. Los pacientes con lesión renal aguda posterior al trasplante presentan mal pronóstico aumentando la mortalidad post operatoria.¹¹⁶

Una de las complicaciones menores de la ablación por radiofrecuencia es el daño en tejido renal, los pacientes con CKD en diálisis presentan peor pronóstico posterior a la ablación por radiofrecuencia en comparación a pacientes sin diálisis.¹¹⁶

4.1.9 Recidiva temprana posterior a trasplante

Hong S, *et al.* en un estudio retrospectivo describen la supervivencia media posterior al trasplante hepático fue 11.7 meses, un 14.1 % de los pacientes con trasplante hepático sobrevivió más de 3 años incluso después de la recidiva, si se desarrolla recidiva posterior a trasplante hepático se puede optar por un abordaje terapéutico al realizar resección quirúrgica. Se mostró que la resección posterior de la recidiva después de 6 meses post trasplante y la afectación

multiorgánica al detectar la recidiva por primera vez son factores pronósticos para la supervivencia después de la recidiva. La combinación de inmunosupresores con la agresividad del CHC recurrente temprano posterior a un trasplante hepático presenta mal pronóstico con una supervivencia pobre. Los tumores agresivos en CHC son caracterizados por ser tumores grandes, multifocales, poca diferenciación celular y con invasión vascular ¹¹⁷

El tamaño del tumor del hígado explantado siendo mayor a 5 cm, recidiva primaria y daño multisistémico son factores de mal pronóstico en paciente que presentan recidiva temprana. El daño multiorgánico presente al momento de diagnóstico de la recurrencia del CHC es un factor de mal pronóstico y disminuye la tasa de supervivencia en pacientes que se realizaron trasplante hepático.¹¹⁷

4.1.10 CHC recurrente posterior a TACE

Rebonato A, *et al.* en un estudio retrospectivo en pacientes con CHC no aptos para resección quirúrgica que se sometieron a TACE. La quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés) es uno de los mejores abordajes terapéuticos para el CHC. La mediana de supervivencia global en pacientes con CHC posterior a TACE fue de 28 meses. Niveles altos de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) y la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés) se asocian con metástasis y un mal pronóstico en pacientes con CHC recurrente posterior a TACE.⁹⁴

4.1.11 ARN no recombinante

Manna D, *et al.* argumentan que los pacientes con CHC no resecable son abordados con tratamiento dirigido con quimioterapia, inmunoterapia. Los pacientes con CHC desarrollan resistencia a la quimioterapia y radioterapia convencionales, el CHC por la pérdida de la función hepática son susceptibles a toxicidad inducida por fármacos por lo que la terapia basada en genes ofrece un mejor abordaje terapéutico. Una sobreexpresión de micro ARN (miARN, por sus siglas en inglés) está asociada con la resistencia a sorafenib regulando las vías de señalización de MAPK y PI3K / AKT y modulando la muerte celular programada y la autofagia. El KRAS aumenta en pacientes con CHC y activa la vía de señalización RAF / ERK y PI3K / AKT, el miR-622 está regulado positivamente en pacientes con CHC, la resistencia a Sorafenib se relaciona con regulación positiva de KRAS y regulación negativa de miR-622.⁵⁸

El homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN, por sus siglas en inglés) es un regulador negativo de la vía de PI3K / AKT y múltiples micro ARN. Una sobreexpresión de miR-21 está asociada a una resistencia a Sorafenib, el miR-21 se dirige a PTEN que da como resultado la activación de AKT.⁵⁸

En la recurrencia de CHC se ha identificado el papel de una sobreexpresión de miR-216a el cual regula de forma positiva la vía de señalización TGF- β y PI3K / AKT. La sobreexpresión de miR-222, miR-93 y miR-494 dirigido a PTEN aumenta la resistencia a tratamiento con Sorafenib. La medición de niveles de miR-221 previo a tratamiento con sorafenib se ha asociado con mayor progresión del CHC siendo un factor de mal pronóstico.⁵⁸

El objetivo del miR-221 es la caspasa-3 esto le posee de resistencia a la apoptosis inducida por Sorafenib. El miR-122 se dirige al IGF-1R y está relacionado con la activación de la vía de señalización del IGF, una alteración en la expresión de miR-122 aumento de los niveles de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) esto le otorga resistencia a sorafenib.⁵⁸

La doxorrubicina un compuesto de antraciclina para el tratamiento sistémico en CHC su mecanismo de acción es inhibir la topoisomerasa II lo que produce como respuesta la inhibición de la proliferación tumoral. El ARN no codificante largo pseudogén 1 del miembro 3 de la familia A de la isomerasa disulfuro de proteína (PDIA3P1, por sus siglas en inglés) sus niveles de expresión se correlacionan con la supervivencia, el PDIA3P1 induce a la resistencia de doxorrubicina al unirse a miR-125a / by miR-124 posterior a la unión se dirige a TRAF6, lo que lleva a la activación de la vía NF- κ B. Las células SMMC-7721 una célula del CHC son resistente al 5-fluorouracilo (5-FU, por sus siglas en inglés) al presentar niveles elevados de miR-193a-3p. En las células Hep3B con sobreexpresión de miR-200a-3p se asoció con resistencia a 5-FU, doxorrubicina y cisplatino y fosfatasa 6 de especificidad dual dirigida (DUSP6, por sus siglas en inglés).⁵⁸

Pan W, *et al.* en un estudio de cohorte de 2009 al 2017 se analizó tejido de CHC por medio de qRT-PCR y transferencia Western estudiando la expresión de GAS8-AS1 o GAS8 y su correlación con el pronóstico en CHC. La expresión del GAS8-AS1 o GAS8 un ARN no codificante largo con niveles bajos en CHC se correlaciona con un mal pronóstico. La hiperactivación de GAS8 dependiente de GAS8-AS1 actúa inhibiendo la conversión maligna de los hepatocitos suprimiendo el desarrollo y progresión del CHC. Los lncRNA interactúan en la a pluripotencial, diferenciación, proliferación y neurogénesis de las células madre y oncogénesis en el CHC. Varios lncRNA intervienen en el comportamiento del CHC. Siendo destacados el 3 expresado por la madre (Meg3, por sus siglas en inglés), la transcripción 1 del adenocarcinoma pulmonar asociado a metástasis (MALAT-1, por sus siglas en inglés) y el cáncer de hígado altamente regulado al alza (HULC, por sus siglas en inglés). Una sobreexpresión de lncRNAUC001kfo se correlaciona con invasión macrovascular, aceleración proliferativa, y metástasis de la célula del CHC. La α -SMA una isoforma de actina que se encuentra predominantemente en las células del músculo

liso vascular, la expresión de niveles de α -SMA se correlaciona positivamente con lncRNAUC001kfo y desempeña una función en la medición de la regulación de metástasis.⁹⁶

4.1.12 Modificaciones del ADN

Yousef M, *et al.* exponen en su revisión los ADN metiltransferasas (DNMT), que son proteínas catalíticas conocidas por su acción de metilación del ADN, las aberraciones en la metilación del ADN se contribuyen fundamentalmente al inicio y progresión del CHC, esto puede ocasionar anomalías en genes supresores de tumores o activar los protooncogenes desencadenando el proceso de tumorigénesis. Los DNMT son proteínas que se divide en dos categorías, siendo las principales de mantenimientos DNMT1 y DNMT de novo DNMT3a y DNMT3b. El DNMT3b que actúa en la hepatocarcinogénesis se asocia con la hipometilación de los promotores los cuales regulan la expresión de 22 genes supresores de tumores. El DNMT3b presenta una sobreexpresión hasta 4 veces su valor normal en el CHC y se correlaciona con un mal pronóstico de la enfermedad. En pacientes CHC asociado a infección crónica por VHB, el gen de la proteína 1 asociada a metástasis normalmente silenciado (MTA1, por sus siglas en inglés) desarrollo una sobreexpresión mediante el reclutamiento de DNMT3a y DNMT3b, lo que ocasiono la hipometilación de su promotor y aumentó la disposición metastásica del tumor.⁹⁷

4.2 Factores de buen pronóstico

4.2.1 Biomarcadores

Los niveles bajos de VEGF se asocian a mejor pronóstico con una mayor supervivencia, en comparación con pacientes con niveles altos. La combinación de VEGF con CLIP se denomina estadificación V-CLIP. Los pacientes con niveles plasmáticos elevados de IGF-1 tienen una mejor supervivencia que aquellos con niveles bajos. La combinación de niveles plasmáticos de IGF-1 a CLIP se ha denominado estadificación I-CLIP la cual demostró la una mejoría significativamente en la estratificación pronóstica de los pacientes con CHC avanzado.²

Feng G, *et al.* en un ensayo clínico que evaluaron la expresión de receptor de estrógeno 1 acoplado a proteína G (GPER1, por sus siglas en inglés) en tejido con CHC por medio de qRT-PCR, Western blot, estimulación hormonal, se demostró que el GPER1 puede promover en los hepatocitos la proliferación la cual es dependiente de estrógenos activando la señalización de AKT, el complejo mTOR 2 (mTORC2, por sus siglas en inglés) la actividad esta modulada por su subunidad SIN1, una sobreexpresión de SIN1 predice un buen pronóstico tanto en pacientes masculinos como femeninos con CHC que están libres de infección por el virus de la hepatitis y que informan un bajo consumo de alcohol.⁹⁸

4.2.2 Abordaje terapéutico en hepatitis B y C

Wang M, *et al.* en un estudio prospectivo en pacientes con infección crónica por VHB que se sometieron a resección hepática abierta con abordaje terapéutico para CHC la terapia antiviral en pacientes con VHB 90 días previo al abordaje quirúrgico para el CHC se asocia a menor invasión vascular y menor recurrencia temprana en los próximos 6 meses, 1 año y 2 años posterior a la cirugía.¹⁰⁷

Bielen R, *et al.* en un estudio retrospectivo en 15 hospitales en pacientes con VHC lograron alcanzar una respuesta viral sostenida (RVS, por sus siglas en inglés) mejorando significativamente el resultado del paciente al prevenir el desarrollo de cirrosis descompensada y CHC. Los pacientes tratados por resección de hígado o ablación por radiofrecuencia como abordaje terapéutico en CHC primario desarrollaron recurrencia. En este estudio retrospectivo se observó que los pacientes con trasplante hepático no han mostrado reincidencia de CHC por VHC tratados con AAD y alcanzando una RVS, la aparición o recurrencia de CHC sigue siendo una posibilidad por lo que una vigilancia es necesaria.⁸⁴

4.2.3 Metformina

Hsieh M, *et al.* en un estudio de cohorte detallan las funciones de la metformina y su impacto en el CHC. La metformina tiene un impacto directo al activar la proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK, por sus siglas en inglés) inhibiendo el crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación celular, la metformina realiza un efecto antitumoral al reducir los niveles de insulina sérica reprimiendo la vía de señalización I / IGF-1 / PI3K / Akt / mTOR. El uso de metformina se ha descrito como un factor de buen pronóstico en pacientes con DM y CHC.¹¹⁵

4.2.4 Estatina

McGlynn K, *et al.* en un estudio de casos y controles evaluaron la asociación de estatinas con cáncer de hígado. Se describe el uso de inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa ha disminuido el riesgo de cáncer de hígado en general. El uso de atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina y cáncer de hígado fueron estadísticamente significativos caso contrario para pravastatina, fluvastatina y cerivastatina que no alcanzaron significación estadística, el uso de estatinas reduce el riesgo para desarrollar CHC en pacientes con hepatopatía crónica como hepatitis viral, cirrosis, hepatitis autoinmune, pacientes con diabetes.⁹⁹

Yang S, *et al.* en un estudio retrospectivo de 820 pacientes con CHC tratados con resección primaria evaluaron la supervivencia general y la supervivencia libre de recurrencia con el uso de estatina de al menos 3 meses antes de la recurrencia del CHC. El uso de estatinas se asocia significativamente con la reducción de recurrencia de CHC posterior a la resección. El uso de estatinas en pacientes con VHC y VHB mostró un efecto quimiopreventivo en la reducción de recurrencia en CHC. El efecto quimiopreventivo es la reducción de metabolitos posteriores de la vía del mevalonato, estos metabolitos interfieren con la diferenciación de las células cancerosas, muerte celular programada y proliferación celular, las estatinas pueden reducir la degradación proteasoma, regula la invasión vascular disminuyendo la angiogénesis al disminuir la producción de VEGF, las estatinas ejercen un efecto antiinflamatorios e inmunomoduladores al disminuir la expresión de factores de inflamación como IL-6 y TNF- α .¹⁰⁰

4.2.5 Aspirina

Ricciotti E, *et al.* Describe en una revisión el efecto quimioprotector de la aspirina. La aspirina actúa como antiinflamatorio no esteroideo (AINE, por sus siglas) inhibiendo la ciclooxygenasa 1 y 2 (COX 1/COX 2 por sus siglas en inglés) reduciendo la síntesis de prostanoide, en dosis baja 75 a 100 mg puede actuar como antiplaquetario, la COX 1 se expresa en las plaquetas, se requieren dosis más altas 650-1,300 mg para actuar como analgésico y antiinflamatorio causando la acetilación de COX2. La aspirina ha mostrado en pacientes con alto riesgo como cirrosis alcohólica, infección por VHB y VHC la reducción a desarrollar CHC con el uso de 1,5 o más comprimidos de aspirina de 325 mg por 5 años o más años de uso por semana, luego de los 8 años se ha demostrado la pérdida de beneficio de la aspirina para prevenir el desarrollo de CHC.¹²⁴

En pacientes con CHC posterior a tratamiento con quimioembolización transarterial se ha demostrado que el uso de aspirina en dosis baja se asocia con un mejor pronóstico y supervivencia en general. En pacientes con CHC asociado a VHB sometidos a resección hepática la aspirina ha mostrado una reducción del 23 % en el riesgo de recurrencia del HCC y una reducción del 43 % en la mortalidad general. La aspirina como tratamiento adyuvante ha mostrado en pacientes con CHC una reducción de la mortalidad a 2 y 4 años. La combinación de sorafenib y aspirina ha mostrado una prolongación de supervivencia general en pacientes con CHC.¹⁰¹

4.2.6 Hipertensión inducida por sorafenib

Hsieh M, *et al.* en un estudio de cohorte, comentan el rol de la hipertensión y diabetes en el pronóstico de CHC. El Sorafenib inhibe de la vía de señalización VEGF estimulando aumento

de la presión arterial, la hipertensión arterial (HTA por sus siglas en inglés) inducida por sorafenib en respuesta a tratamiento se asocia a un mejor pronóstico.¹¹⁵

4.2.7 Recidiva tardía posterior a trasplante

Hong S, *et al.* en un estudio retrospectivo comenta los diferentes factores pronósticos en la recurrencia de CHC posterior a trasplante hepático. En pacientes con recidiva tardía el tumor es menos agresivo, en este caso el uso de mTORi posee efector antitumorales estimulando la inhibición del crecimiento celular y la angiogénesis por lo que hace que sea un factor de buen pronóstico.¹¹⁷

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

El Carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer de hígado más prevalente a nivel mundial y está representando una carga para los sistemas de salud, y, según datos de GLOBOCAN la incidencia de este está en aumento y se proyecta un crecimiento constante hasta el año 2040, donde los hombres serán los más afectados a nivel mundial por dicho cáncer.^{2,11,12}

En relación con la epidemiología, los países de Asia poseen mayor prevalencia de cáncer en hígado, el hombre posee mayor incidencia de cáncer hepático en comparación con las mujeres, respecto la edad puede variar según la región geográfica. Respecto de los países de Asia Mongolia es el país con mayor incidencia de cáncer hepático.^{15,18}

En Europa es muy interesante la distribución de incidencia según región y datos obtenidos por HEPAHEALTH se observa un crecimiento de la región norte a la sur con una variación de 2 a 15 casos por 100 000 habitantes. Por otro lado, las regiones con menor incidencia de cáncer hepático a nivel mundial como: África, Norteamérica, Latinoamérica.^{8,26,46,31}

Respecto de la etiología del CHC, el cáncer hepático se desarrolla en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas como: hepatitis por VHC, VHC, cirrosis, enfermedad por hígado graso, contaminantes ambientales como la aflatoxina. Otro aspecto importante respecto de la etiología del CHC se relaciona a predisposiciones genéticas como: AAT, enfermedad de Von Gierke, hemocromatosis, las alteraciones metabólicas como: hipotiroidismo se relacionan al desarrollo de CHC.^{39,42,46,47}

El proceso fisiopatológico se describe como una enfermedad progresiva, las características principales son: proliferación celular descontrolada, inmortalidad celular, inestabilidad genética y metástasis. El resultado de mutaciones en el ADN provoca una inestabilidad genética estas mutaciones pueden ser estimuladas por factores externos como la exposición a infecciones virales, carcinógenos ambientales, estilos de vida. El proceso del inicio para formar el cáncer hepático llamado hepatocarcinogénesis es un proceso largo que se logra con la interacción de factores genéticos y ambientales. Los protooncogenes son fundamentales para el desarrollo de la carcinogénesis, pues estos inhiben la diferenciación y proliferación celular.^{6,7}

El proceso de inflamación crónica en los hepatocitos posterior a la liberación de IL-6, TNF- α favorece la transformación neoplásica, NF- $\kappa\beta$ expresado de forma crónica puede progresar a fibrosis que posteriormente desarrollará CHC. El TGF- α se aumenta en un ambiente de inflamación crónica hepática por lo que libera citocinas y quimiocinas, las cuales convierten los

hepatocitos normales en hepatocitos displásicos. Los tipos de lesión genética más frecuente es el acortamiento de telómeros como la delección en 1p, 4q, 5q, 6q, 8p, 13q, 16q y 17p o amplificaciones en 1q, copiar variante de número como fenotipos mutantes de los genes supresores de tumores más comunes como p53, pRB, p21 y PTEN los cuales son genes, pequeñas delecciones y variantes de un solo nucleótido, modificación epigenética.⁶

En los hepatocitos normales los niveles de P53 son bajos, la característica de la P53 es la capacidad para inducir a las células a una muerte celular programada llamada apoptosis, una de las características del CHC es la pérdida de la función del P53 por mutación siendo la más frecuente en CHC una transversión G:T en el codón 249. Mutaciones en la PRB permite que las células salgan del ciclo celular provocando una proliferación descontrolada e inmortalidad celular. Las proteínas RAS actúan como interruptor que puede mantener activa la proliferación celular y hasta un 30% de los casos de CHC presentan mutación en RAS.^{6,51,53,}

El VHB lesiona a los hepatocitos provocando necrosis inflamatoria crónica, fibrosis hepática y finalmente cirrosis. El VHB por medio de HBx actúa directamente en genes supresores de tumores como el P53 alterando la apoptosis. Las proteínas centrales del VHC como el NS5A Y NS3 estos pueden provocar un estrés oxidativo y en respuesta a este estrés oxidativo se activan señales NF- κ B y MAPK que regulan el proceso de inflamación. Las vías de señalización para las carcinogénesis más estudiadas en el CHC son: Wnt / β -catenina, RAS / RAF / MAPK, PI3K / AKT / MTOR, JAK / STAT. Los ncARN son importantes en la regulación epigenética al modificar otros ARN que participan en la progresión tumoral, migración tumoral, apoptosis, tumorigénesis y metástasis del CHC.^{6,53,54,55,58}

Entre las características clínicas del CHC los pacientes pueden ser asintomáticos o no, en estadios avanzados el CHC en pacientes con hepatopatía crónica como cirrosis, las manifestaciones clínicas suelen relacionarse a cirrosis por lo que ascitis, encefalopatía hepática, ictericia, pérdida de peso, anorexia, debilidad, fatiga pueden estar presentes. Algunos pacientes presentan síntomas de síndrome paraneoplásico. Las características clínicas del CHC depende del estadio que se encuentra, muchos pacientes consultan por problemas con falla hepática evidenciando un nivel avanzado de CHC, no hay un patrón clínico específico para el CHC, sin embargo, las características clínicas que presentan se correlacionan a las encontradas en pacientes con hepatopatía crónica.⁵

Respecto del diagnóstico en pacientes con factores de riesgo como hepatopatía crónica por cirrosis, infección, alcoholismo, obesidad, entre otros factores el abordaje diagnóstico se inicia con imágenes dinámicas y con medio de contraste por TAC o RM, hallazgos radiológicos lesiones mayor de 1 cm, patrón realce y lavado, LI-RADS es un sistema para correlacionar sus

características radiológicas con CHC, siendo LI-RADS 5 una lesión con una probabilidad del 99 % de ser CHC. El biomarcador utilizado para diagnóstico de CHC es la AFP en sangre mayor a 20 ng/ml/l es altamente sugestivo de CHC. La combinación de lesión de mayores de 1 cm en la ecografía, características de CHC en TC o RN y AFP > 20 ng /ml pueden realizar el diagnóstico de CHC. La biopsia hepática está indicada en pacientes sin factores de riesgo, hepatopatías congénitas y para evaluación de tratamiento por inmunoterapia. El diagnóstico de CHC se realiza por medio de imágenes dinámicas con medio de contraste intravenosos, en pacientes con factores de riesgo se evidencia la importancia de seguimiento y medidas preventivas, se debe llevar un seguimiento constante y realizar estudios de imágenes para realizar un diagnóstico oportuno. Se han descrito nuevos métodos de diagnóstico no invasivos para el CHC, como la elastografía hepática, dejando los métodos invasivos como la biopsia hepática para casos especiales como la hepatopatía congénita, reduciendo las complicaciones posteriores a toma de biopsia.⁹

Se han descrito diferentes clasificaciones para el CHC, las cuales se basan en el tamaño del tumor, ganglios afectados y la diseminación tumoral a tejidos lejanos, la clasificación ayuda a determinar el abordaje terapéutico y pronóstico de los pacientes con CHC. La estadificación aborda características morfológicas, mientras las puntuaciones de pronóstico incluyen factores que pueden afectar la supervivencia del paciente.^{67,68,70}

La clasificación TNM establece la extensión del tumor, se utiliza en tumores sólidos, la T evalúa el tumor y se clasifica de 0 a 4, la N describe la afección a ganglios para N0 no hay afección a ganglios mientras que N3 indica un grado de diseminación, la M señala metástasis. La clasificación Okuda una clasificación en tres etapas el CHC esta clasificación se aplica en etapas avanzadas de CHC esto por la variable del tamaño del tumor. La clasificación CLIP incluye características del tumor y función hepática evaluada por la escala de Child-Pugh, los pacientes con CLIP-0 tienen un mejor pronóstico y los de CLIP-6 presentan peor pronóstico. En pacientes con BCLC A la resección quirúrgica es el pilar del tratamiento. La clasificación francesa la cual se divide en tres estadios, evaluando la función hepática, la bilirrubina, ALP, AFP y estudios por imagen que evalúe la vena porta.^{67,70,72}

El sistema de pronóstico de HKLC evalúa el estado funcional del paciente, la escala de Child-Pugh, criterios de Milán, invasión intravascular. El sistema ITA.LI.CA que es muy similar al BCLC con la diferencia de la clasificación del estadio B en 1 al 3, para el estadio 0 al B2 se recomienda el trasplante hepático, el estadio B2 al B3 se recomienda trasplante hepático o resección quirúrgica, para el estadio C se recomienda terapia sistémica. La puntuación de MESH solo brinda datos pronósticos. El CNLC es un sistema que toma en cuenta el estado de salud

general del paciente las diferencias entre el sistema BCLC y el CNLC varia en el abordaje terapéutico, el CNCL permite nuevos abordajes terapéuticos. La clasificación del CHC es fundamental para el abordaje terapéutico. Con base en el estadio se realiza el tratamiento, el sistema de clasificación puede variar según el Centro Hospitalario, siendo los más utilizados los criterios de Milán y BCLC.^{77,78}

En el tratamiento del CHC independiente de su estadio, se debe realizar un abordaje terapéutico multidisciplinario para obtener un resultado favorable, desde un apoyo psicológico hasta abordajes oncológicos. El pilar del tratamiento del CHC es la resección quirúrgica, se emplea en pacientes sin hipertensión portal clínica y esta es seleccionada por criterios de BCLC, a pesar de ser un método curativo la recurrencia del CHC es del 70 %, una de las ventajas de la resección es la disponibilidad de tejido para inmunohistoquímica.^{4,79,80}

La técnica de la resección varía según la agresividad del tumor y características clínicas, se recomienda una resección sistemática del segmento hepático, otra técnica es la resección parcial la cual no se realiza en pacientes con hipertensión portal para evitar complicaciones postoperatorias por la descompresión y afectar la hemodinamia del paciente, otra técnica utilizada en pequeños número de hospitales a nivel mundial es una resección por vía laparoscópica con resultados similares a los de una resección abierta.^{79,80}

El trasplante hepático es descrito como el tratamiento definitivo para CHC el cual alcanzó un éxito del 70 % o superior en lesiones únicas de pequeño tamaño, al momento de la evaluación si no cumple con criterios de Milán, se puede iniciar terapia locorregional para disminuir el estadio y poder alcanzar los criterios.^{4,79}

La ablación por radiofrecuencia es un método que se puede utilizar en estadios tempranos, es un abordaje por cirugía abierta y laparoscópica, un método que utiliza radiofrecuencia y ondas que son transformadas en calor, si hay invasión vascular no se recomienda este abordaje, la ablación tiene una supervivencia de 5 a 10 años tras el procedimiento.⁸¹

En la ablación percutánea con etanol utilizado en hospitales con pocos recursos económicos, una de las desventajas de este abordaje es la presencia de cápsula gruesa en los tumores haciendo que el etanol no se distribuya, la tasa de supervivencia tras al procedimiento es de 49 % a los 5 años.⁸²

La TACE se utiliza en estadios intermedios del CHC, se utiliza como tratamiento locorregional, este abordaje consiste en infundir agentes quimioterapéuticos de forma intraarterial

y partículas que embolizan la arteria que suministra los nutrientes necesarios para el crecimiento tumoral.⁸⁴

La electroporación irreversible es un abordaje que consta de pulsos cortos de energía de alta frecuencia que induce poros y estimula la muerte celular programada, una técnica con menor daño colateral por el uso de calor a diferencia de otras técnicas.⁸⁵

La TARE utilizada en CHC no resecable, un tratamiento locorregional el cual ayuda a disminuir la estadificación tumoral, es una braquiterapia intramural isótopo itrio-90, se recomienda en pacientes con trombosis en la vena porta por su bajo efecto embolítico.⁴

Respecto de la quimioterapia sistémica, el Sorafenib utilizado en estadios intermedios y avanzados del CHC, el sorafenib actúa sobre los receptores endoteliales, otros agentes quimioterapéuticos son doxorrubicina, o combinaciones a base de doxorrubicina. Otro esquema utilizando la terapia FOFLOX4 conformada por oxiliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorin.⁸³

La inmunoterapia tiene un abordaje en relación con los hallazgos inmunológicos de los pacientes, las estrategias utilizadas por la Inmunobiología se basan en inhibidores de puntos de control celular, los cuales van dirigidos a: receptor de muerte programada 1, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, factor de crecimiento transformante β , gen de activación de linfocitos. El abordaje terapéutico en CHC con mejor resultado es el trasplante hepático, sin embargo, este tratamiento no es ofrecido para la población en general esto se debe a diversos factores como el nivel económico, la región de incidencia ya que hay países que no realizan trasplante hepático. Los tratamientos locioregionales pueden reducir el estadio y poder incluirlo a un tratamiento quirúrgico, en la mayoría de pacientes con estadios avanzados el tratamiento se basa en quimioterapia o radioterapia, en países con bajo nivel económico no pueden ofrecer trasplante hepático o resección quirúrgica por los costos generados por el procedimiento, nuevas opciones inmunológicas se han presentado para el tratamiento del CHC demostrando buenos resultados, sin embargo estos tratamientos no pueden ser accesibles para las personas con bajo nivel económico y un sistema de salud bajo.⁸⁹

La región de incidencia es un factor de pronóstico, los países con alta incidencia de CHC presentan un peor pronóstico en comparación a los países de menor incidencia. En los países desarrollados, la obesidad es muy frecuente por lo que NAFLD es una de las principales causas de CHC siendo de mal pronóstico asociado con obesidad. Los pacientes que son atendidos por el sistema de salud gubernamental tienen peor pronóstico en comparación a los de un sistema privado, los pacientes que logran tener un tratamiento ofrecido por el gobierno tienen poca probabilidad de acceder a un tratamiento costoso como la TACE, los pacientes con menor ingreso

económico tienen peor pronóstico y menos supervivencia en comparación a otros grupos con mayor ingreso.^{91,92}

La AFP mayor a 1000 ng /ml es un factor de mal pronóstico, en pacientes en etapas iniciales y niveles altos de AFP se correlaciona con alta tasa de recurrencia y menor supervivencia. Los niveles de AFP-L3 se correlaciona con recurrencia de CHC, un mal pronóstico con una supervivencia menor. Los niveles elevados de AFP-L3 posteriores a tratamiento de resección se correlaciona con tumor mal diferenciado. La sobreexpresión de OPN se correlaciona con mal pronóstico al promover la metástasis en CHC.^{90,93}

EL SNHG1 promueve el desarrollo de cáncer de hígado al inhibir la expresión de p53 mediante la unión a DNMT1, NHG12 facilitó la tumorigénesis y la metástasis al dirigirse a miR-199a / b-5p en el carcinoma hepatocelular. Niveles elevados de VEGF son factores de mal pronóstico, al ser un tumor altamente vascularizado el CHC una sobreexpresión de VEGF se asocia con anomalías estructurales y función vascular permitiendo la diseminación a distancia.^{95,96}

La sobreexpresión de TAG-72, GP73, HGF se correlaciona con baja supervivencia. La formación del complejo HSF-1 y HSP70 se relacionan con la invasión y metástasis tumoral en CHC. La expresión de sCLU promueve metástasis y quimiorresistencia en el crecimiento tumoral. La sobreexpresión de Survivin-1, Tag-72 y HERC5 se correlacionan con un mal pronóstico en pacientes con CHC al promover mutaciones en P53 y promover la proliferación celular. Las CTC se describe como el principal factor para la metástasis en CHC, por lo que la sobreexpresión de CTC se correlaciona con metástasis y recurrencia posterior a tratamiento quirúrgico en CHC. Los niveles de MDK elevados se han correlacionado con disminución de anoikis siendo un mal pronóstico en CHC.^{99,100}

Los niveles elevados de ANGTP2 promueven la angiogénesis, el aumento del tamaño tumoral y la progresión maligna del CHC. La expresión de ER puede identificar niveles de ERa36 en tumores primarios, una regulación al alta de WnERa puede mejorar la supervivencia de pacientes en CHC, niveles bajos de WtERA se correlacionan con un peor pronóstico. Los niveles de CABYR se correlaciona con el tamaño, proliferación y crecimiento tumoral. La infección crónica por VHB y VHC presentan alta tasa de recurrencia posterior a un tratamiento quirúrgico como la resección hepática. La expresión de HIF-1alfa se correlaciona con metástasis, tumorigénesis, angiogénesis secundaria a estímulo de hipoxia en pacientes con cirrosis hepática.^{104,105,106}

La expresión de TRIM14 se correlaciona con el tamaño del tumor, el número de lesiones, estadio del CHC. Los elevados niveles de ALP se asocian con mal pronóstico y son sugestivo de

metástasis ósea. Los niveles elevados de AL/BL en pacientes, posterior a la resección presentan mayor morbilidad post operatoria. Los pacientes diabéticos con CHC tienen peor pronóstico en comparación con los no diabéticos, el uso de metformina puede asociarse con resistencia con Sorafenib. El HRS es una de las causas de CKD en pacientes con CHC, una complicación posterior al trasplante hepático es AKI.^{111,112,113}

Los pacientes con recidiva de CHC posterior al trasplante hepático, se correlaciona con la agresividad del CHC, el daño multiorgánico al momento de diagnóstico de recidiva es un factor de mal pronóstico. La PLR y NLR se asocian con metástasis y un mal pronóstico en pacientes posterior al TACE. Las aberraciones en la metilación del ADN pueden alterar la expresión de genes supresores de tumores y activar los protooncogenes lo que aumenta la metástasis tumoral en CHC.^{117,121}

Los factores que han mostrado ser de buen pronóstico como el uso de aspirina, metformina, hipertensión inducida como respuesta a tratamiento por Sorafenib, tratamiento antiviral previo a un abordaje quirúrgico en pacientes con infección crónica con VHC, VHC. Los factores de pronóstico descritos a lo largo de esta revisión bibliográfica son, la región geográfica mostrando mal pronóstico en regiones con alta incidencia de hepatopatías crónicas, el nivel socioeconómico bajo se ha correlacionado con un mal pronóstico, factores tumorales como la agresividad, tamaño, han demostrado ser de mal pronóstico y muchos han desarrollado resistencia a tratamientos como la quimioterapia. Son pocos los factores de buen pronóstico que se describen en CHC, la mayoría de ellos se relacionan a la respuesta desarrollada ante el abordaje terapéutico.^{115,116,123,124}

CONCLUSIONES

El cáncer hepático es una enfermedad de alta carga al sistema de salud mundial, la región de Asia representa la mayor incidencia del cáncer hepático y se desarrolla en un contexto de inflamación hepática crónica, el proceso fisiopatológico varía, según su etiología, las características clínicas varían el estadio del CHC predominando un patrón de cirrosis, el diagnóstico se realiza por medio de estudio de imágenes dinámicas y biomarcadores.

Se describen diferentes sistemas de clasificación que ayudan a establecer el abordaje terapéutico y pronóstico en pacientes con CHC, sin embargo, cada uno ha demostrado su relevancia para la clasificación del CHC, el sistema de clasificación utilizado puede variar el centro hospitalario.

El abordaje terapéutico debe ser un tratamiento individualizado y multidisciplinario tomando en cuenta todas las características del paciente y las propias del CHC, el tratamiento de primera elección es el trasplante hepático, la resección quirúrgica es un pilar para el tratamiento curativo del CHC, nuevos abordajes como la TACE, TARE, TAE, pueden utilizar como tratamiento locorregional para disminuir la estadificación, en estadios avanzados se puede realizar un abordaje con quimioterapia sistémica y la inmunoterapia está dirigida a puntos de control del ciclo celular.

En el CHC se pueden describir diversos factores de mal pronóstico, la mayoría de estos factores se correlacionan con el estado de salud general del paciente, la agresividad del tumor, la respuesta al tratamiento y el daño a diferentes órganos

RECOMENDACIONES

En países de bajo nivel socioeconómico y personas con hepatopatías crónicas se identificó el riesgo a desarrollar CHC en pacientes con infección por VHC, VHB, hígado graso, DM2, por lo que se recomienda la promoción de salud en estilos de vida saludables y el tamizaje de enfermedades como: VHC,VHB, DM2.

En la actualidad se cuenta con tratamientos inmunológicos en CHC, sin embargo, no se localizó estudios sobre dicho abordaje en países de bajos recursos económicos, por lo que se recomienda investigaciones sobre medicamentos inmunológicos como tratamiento de CHC en países de bajo recurso económicos.

Al realizar esta investigación se identificó, la escasez de estudios sobre la caracterización epidemiológico, caracterización clínica, abordaje terapéutico y pronóstico de pacientes adultos con CHC en Guatemala, por lo que se motiva a los estudiantes de diferentes áreas médicas de realizar futuras investigaciones para aportar a la comunidad científica datos actualizados y relevantes a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival. *J Natl Cancer* [en línea]. 2017 Sept [citado 6 Ago 2021];109 (9). Disponible en: t.ly/u9EI
2. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Can Cancer* [en línea]. 2020 Jul [citado 29 Jun 2021];147 (2): 317-330. Disponible en: t.ly/i7nk
3. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends. *J Hepatol* [en línea]. 2020 Feb [citado 29 Jul 2021];72 (2): 250-261. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986771/>
4. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *NatRevGastroenterolHepatol* [en línea]. 2019 Oct [citado 6 Ago 2021];16 (10): 589-604. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813818/>
5. Pérez LM, López SA, Fajes JLH, Martín LC. Carcinoma hepatocelular. *Form Medica Contin* [en línea]. 2020 [citado 6 Ago 2021]; 13 (12):653-665. Disponible en: t.ly/PwZy
6. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Said Ahmed T, Ashraf M, Hammouda D. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanisms and targeted therapies. *Medicina (Kaunas)* [en línea]. 2019 Ago [citado 19 Jul 2021];55 (9): 526. Disponible en: t.ly/6vUO
7. Chen C, Wang G. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy. *World J Hepatol* [en línea]. 2015 Jul [citado 20 Jul 2021]; 7 (15):1964-1970. Disponible en: t.ly/ln2J
8. Schwart J M, Carithers R L, Sirlin C. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma [en línea]. Waltham, MA: UptoDateInc; 2021 [citado 4 Mar 2021]. Disponible en: t.ly/XpL3
9. Zhou J, Sun H, Wang Z, Cong W, Wang J, Zeng M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition). *LiverCancer* [en línea]. 2020 Dic [citado 29 Jul 2021];9 (6): 682-720. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7768108/>

10. Giannitrapani L, Zerbo M, Amodeo S, Pipitone E, Galia M, Li Cavoli TV, et al. The changing epidemiology of hepatocellular carcinoma: experience of a single center. *BioMed Res Int* [en línea]. 2020 Feb [citado 28 Jun 2021];1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/5309307/>
11. Global Cáncer Observatory [en línea]. France: CancerTomorrow, Inc [actualizado 2021 ,citado 28 Jun 2021]. Disponible en: shorturl.at/g1257
12. Zhu RX, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the asia-pacific region. *GutLiver* [en línea]. 2016 May [citado 29 Jul 2021];10 (3): 332-339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849684/>
13. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin LiverDis* [en línea]. 2015 May [citado 29 Jul 2021];19 (2): 223-238. Disponible en: t.ly/liAI
14. Goh GB, Chang PE, Tan CK. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in asia. *BestPract Res Clin Gastroenterol* [en línea]. 2015 Dic [citado 29 Jul 2021];29 (6): 919-28. Disponible en: t.ly/YVrA
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [en línea]. 2018 Nov [citado Jun 2021];68 (6): 394-424. Disponible en: t.ly/bujh
16. Global Cáncer Observatory [en línea]. France: cáncer today, [actualizado 2021 ,citado 28 Jun 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
17. World Health Organization. Cáncer Mongolia 2020 country profile. [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-mng-2020>
18. Baatarkhuu O, Gerelchimeg T, Munkh-Orshikh D, Batsukh B, Sarangua G, Amarsanaa J. Epidemiology, genotype distribution, prognosis, control, and management of viral hepatitis b, c, d, and hepatocellular carcinoma in mongolia. *Euro J Hepatol* [en línea]. 2018 Jun [citado 29 Jun 2021];8 (1): 57-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024043/>

19. World Health Organization. Cáncer Japan 2020 country profile. [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-jpn-2020>
20. World Health Organization. Cáncer China 2020 country profile [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-chn-2020>
21. Hospital Authority . Top ten cancers [en línea]. Hong Kong: Hong Kong Cancer Registry; 2020 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www3.ha.org.hk/cancereg/topten.html>
22. Kim BH, Park J-W. Epidemiology of liver cancer in south Korea. Clin Mol Hepatol [en línea]. 2018 Mar [citado 29 Jun 2021];24 (1): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875192/>
23. World Health Organization. Cáncer Singapore 2020 country profile [en línea]. Ginebra: OMS ; 2020 [citado 29 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-sgp-2020>
24. Goh GB, Li JW, Chang P, Chow K, Tan C. Deciphering the epidemiology of hepatocellular carcinoma through the passage of time: a study of 1,401 patients across 3 decades. HepatolCommun [en línea]. 2017 Jun [citado 29 Jun 2021];1 (6): 564-571. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678902/>
25. Ascione A, Fontanella L, Imparato M, Rinaldi L, De Luca M. Mortality from cirrhosis and hepatocellular carcinoma in western europe over the last 40 years. Liv Int[en línea]. 2017 Ago [citado 2 Jul 2021];37 (8): 193-201. Disponible en: t.ly/Lpn5
26. Pimpin L, Cortez H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol [en línea]. 2018 Sept [citado 29 Jun 2021];69 (3): 718-35. Disponible en:t.ly/7rOw
27. Valean S, Chira R, Dumitrascu D. Epidemiological trends in digestive cancers in romania, 1955–2012, compared to alcohol consumption. Correlationorcoincidence? ClujulMed [en línea]. 2018 Oct [citado 29 Jun 2021];91 (4): 376-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296719/>
28. World Health Organization. Italy 2020 country profile [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 29 jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-ita-2020>

29. Garuti F, Neri A, Avanzato F, Gramenzi A, Rampoldi D, Rucci P, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liv Int* [en línea]. 2021 Mar [citado 2 Jul 2021];41 (3): 585-597. Disponible en: t.ly/RxXy
30. Jaquet A, Tchounga B, Tanon A, Bagny A, Ekouevi DK, Traore HA, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in West Africa, a case-control study. *Int J Cancer* [en línea]. 2018 Ago [citado 13 Jul 2021];143 (4): 869-877. Disponible en: t.ly/AbXe
31. Kew M. Epidemiology of HBV infection and HBV-related hepatocellular carcinoma in Africa: natural history and clinical outcome. *ISBT Sci Ser* [en línea]. 2006 Sept [citado 13 Jul 2021];1 (1): 84-88. Disponible en: t.ly/Az4u
32. Aly A, Ronnebaum S, Patel D, Doleh Y, Benavente F. Epidemiologic, humanistic and economic burden of hepatocellular carcinoma in the USA: a systematic literature review. *Hepat Oncol* [en línea]. 2020 Sept [citado 13 Jul 2021];7 (3). Disponible en: t.ly/qymt
33. Ha J, Yan M, Aguilar M, Bhuket T, Tana MM, Liu B, et al. Race/ethnicity-specific disparities in cancer incidence, burden of disease, and overall survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* [en línea]. 2016 Ago [citado 14 Jul 2021];122 (16): 2512-2523. Disponible en: t.ly/KmtB
34. Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, et al. Changing trends in etiology-based and ethnicity-based annual mortality rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* [en línea]. 2019 Mar [citado 14 Jul 2021];69 (3):1064-1074. Disponible en: t.ly/stQx
35. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA* [en línea]. 2021 Feb [citado 14 Jul 2021];4 (2). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776529>
36. Piñero F, Ponichik J, Ridruejo E, Silva M. Hepatocellular carcinoma in Latin America: diagnosis and treatment challenges. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2018 Oct [citado 14 Jul 2021];24 (37): 4224-4229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175763/>
37. Fassio E, Díaz S, Santa C, Elisa Reig M, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study.

Ann Hepatol [en línea]. 2010 Ene [citado 14 Jul 2021];9 (1): 63-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119316813>

38. Sandoval L F, Manuel G. Hepatocarcinoma in instituto guatemalteco de seguridad social contrasting global epidemiology. GastrointHepatolDigDis [en línea]. 2018 Oct [citado 14 Jul 2021];1: 1-4. Disponible en: <https://www.scivisionpub.com/pdfs/hepatocarcinoma-in-instituto-guatemalteco-de-seguridad-social-contrasting-global-epidemiology-507.pdf>
39. Osawa M, Akuta N, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Prognosis and predictors of hepatocellular carcinoma in elderly patients infected with hepatitis B virus. J Med Virol [en línea]. 2017 Dic [citado 17 Jul 2021];89 (12): 2144-2148. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1002/jmv.24890
40. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b and c infections: a review. Int J Mol Sci [en línea]. 2019 Mar [citado 17 Jul 2021]; 20 (6): 1-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470669/>
41. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 17 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
42. Li S, Saviano A, Erstad DJ, Hoshida Y, Fuchs BC, Baumert T, et al. Risk factors, pathogenesis, and strategies for hepatocellular carcinoma prevention: emphasis on secondary prevention and its translational challenges. J Clin Med [en línea]. 2020 Nov [citado 17 Jul 2021];9 (12): 1-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7760293/>
43. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C. [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 17 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
44. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C virus: viral quasispecies and genotypes. Int J Mol Sci [en línea]. 2018 Dic [citado 17 Jul 2021];19(1):23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795974/>
45. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. FoodChemToxicol [en línea]. 2019 Feb [citado 17 Jul 2021]; 124:81-100. Disponible en: [t.ly/nbwg](https://doi.org/10.1016/j.foodtox.2019.02.011)

46. Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Semin LiverDis* [en línea]. 2019 Feb [citado 17 Jul 2021]; 39 (1): 26-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616367/>
47. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 Jun [citado 19 Jul 2021]; 20 (11): 1-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600657/>
48. Pinter M, Haupt L, Huckle F, Bota S, Bucsics T, Trauner M, et al. The impact of thyroid hormones on patients with hepatocellular carcinoma. *PLoSOne* [en línea]. 2017 Ago [citado 19 Jul 2021]; 12 (8): 1-13. Disponible en: [t.ly/x3Gz](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178888)
49. Kanda T, Takahashi K, Nakamura M, Nakamoto S, Wu S, Haga Y, et al. Androgen receptor could be a potential therapeutic target in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers* [en línea]. 2017 May [citado 19 Jul 2021]; 9 (5): 1-6. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/9/5/43>
50. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. *Cell* [en línea]. 2017 Sept [citado 21 Jul 2021]; 170 (6): 1062-1078. Disponible en: [t.ly/PTT5](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.038)
51. Kurt IC, Zhou R, Iyer S, Garcia SP, Miller BR, Langner LM, et al. CRISPR C-to-G base editors for inducing targeted DNA transversions in human cells. *NatBiotechnol.* [en línea] 2021 Ene [citado 23 Jul 2021]; 39 (1): 41-46. Disponible en: [t.ly/XChO](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0600-9)
52. Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev* [en línea] 2016 Jul [citado 23 Jul 2021]; 30 (13): 1492-1502. Disponible en: [t.ly/x2Ac](https://doi.org/10.1101/gad.270001)
53. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and their regulators in human disease. *Cell* [en línea]. 2017 Jun [citado 26 Jul 2021]; 170 (1): 17-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555610/>
54. Koutb F, Abdel-Rahman S, Hassona E, Haggag A. Association of C-myc and p53 gene expression and polymorphisms with hepatitis C (HCV) chronic infection, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) stages in Egypt. *AsianPac J CancerPrev* [en línea]. 2017 [citado 26 Jul 2021]; 18 (8): 2049-2057. Disponible en: [t.ly/DNoj](https://doi.org/10.1593/ajcp.150917)
55. Liu Y, Calmel C, Desbois-Mouthon C, Sobczak-Thépot J, Karaïskou A, Praz F. Regulation of the EGFR/ErbB signalling by clathrin in response to various ligands in hepatocellular

carcinoma cell lines. J Cell Mol Med [en línea]. 2020 Jul [citado 27 Jul 2021]; 24 (14): 8091-8102. Disponible en: t.ly/BO8g

56. Wang H, Wang J, Shi X, Ding Y. JUB induces epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. Int J Clin ExpPathol [en línea]. 2018 Mar [citado 28 Jul 2021]; 11 (3): 1374-1382. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958140/>
57. Dimri M, Satyanarayana A. Molecular signaling pathways and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. Cancers [en línea]. 2020 Feb [citado 29 Jul 2021]; 12 (2): 2-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072513/>
58. Manna D, Sarkar D. Non-coding RNAs: regulating disease progression and therapy resistance in hepatocellular carcinoma. Cancers [en línea]. 2020 May [citado 4 Ago 2021]; 12 (5): 1-27. Disponible en: t.ly/ng0E
59. The Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. Clin Mol Hepatol [en línea]. 2018 Sept [citado 29 Jul 2021]; 24 (3): 230-277. Disponible en: t.ly/dlbn
60. He F, Antonucci L, Yamachika S, Zhang Z, Taniguchi K, Umemura A, et al. NRF2 activates growth factor genes and downstream AKT signaling to induce mouse and human hepatomegaly. J Hepatol [en línea]. 2020 Jun [citado 29 Jul 2021]; 72 (6): 1182-1195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054878/>
61. Rana P, Kim B. A Unique Case of IGF-2 induced hypoglycemia associated with hepatocellular carcinoma. Case Rep. Endocrinol[en línea]. 2019 Oct [citado 29 Jul 2021];19 : 1-5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crie/2019/4601484/>
62. Helal T, Radwan NA, Shaker M. Extrahepaticmetastases as initialmanifestationsofhepatocellular carcinoma: anegyptianexperience. DiagnPathol [en línea]. 2015 Jun [citado 29 Jul 2021]; 10(82): 1-8 Disponible en: t.ly/bzXg
63. Grgurevic I, Bokun T, Salkic NN, Brkljacic B, Vukelić-Markovic M, Stoos-Veic T, et al. Liver elastography malignancy prediction score for noninvasive characterization of focal liver lesions. LiverInt[en línea]. 2018 Jun [citado 29 Jul 2021]; 38 (6): 1055-1063. Disponible en: t.ly/30Jj
64. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american

- association for the study of liver diseases. *Hepatology* [en línea]. 2018 Abr [citado 29 Jul 2021]; 68 (2): 723-750. Disponible en: [t.ly/BeL2](https://doi.org/10.1002/hep.24252)
65. Hectors SJ, Wagner M, Besa C, Huang W, Taouli B. Multiparametric FDG-PET/MRI of Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience. *Contrast Media Mol Imaging* [en línea]. 2018 Oct [citado 29 Jul 2021]; 18: 1-10 Disponible en: [t.ly/buZS](https://doi.org/10.1002/cmami.1215)
 66. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells* [en línea]. 2020 Jun [citado 29 Jul 2021]; 9 (6): 1-27. Disponible en: [t.ly/p0PD](https://doi.org/10.3390/9060127)
 67. Duseja A. Staging of hepatocellular carcinoma. *J Clin ExpHepatol* [en línea]. 2014 Ago [citado 10 Ago 2021]; 4 (3): S74-S79. Disponible en: [t.ly/0Owq](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.08.001)
 68. Díaz LA, Barrera, F. Clasificación barcelonacliniclivercancer de carcinoma hepatocelular. *GastroenterolLatinoam* [en línea]. 2015 [citado 10 Ago 2021]; 26 (1): 63-68. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n100009.pdf>
 69. Martinez-Mier G, Esquivel-Torres S, Medina Granados JP, Luna-Castillo M, Castillo-Chiquete R, Calzada-Grijalva JF, et al. Presentación, clasificación y evolución de los pacientes con carcinoma hepatocelular en un centro de Veracruz, México. *RevGastroenterol Mex* [en línea]. 2014 Jul [citado 10 Ago 2021]; 79 (3): 171-179. Disponible en: [t.ly/FpPI](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.07.001)
 70. Vitale A, Farinati F, Finotti M, Di Renzo C, Brancaccio G, Piscaglia F, et al. Overview of prognostic systems for hepatocellular carcinoma and ITA.LI.CA external validation of MESH and CNLC classifications. *Cancers* [en línea]. 2021 Abr [citado 10 Ago 2021]; 13 (7): 1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037197/>
 71. Sanhueza E, Contreras J, Zapata R, Sanhueza M, Elgueta F, López C, et al. Evaluación comparativa entre MELD y Child-Pugh como escalas pronósticas de sobrevida en pacientes con cirrosis hepática en Chile. *RevMedChil*[en línea]. 2017 Ene [citado 10 Ago 2021]; 145 (1): 17-24. Disponible en: [t.ly/1gxU](https://doi.org/10.5330/RMChil.16089)
 72. Rosen RD, Sapra A. Clasificación TNM. En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021, [citado 10 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
 73. Cai X-R, Chen Z-H, Liu M-M, Lin J-X, Zhang X-P, Chen J, et al. Modified CLIP score with the albumin-bilirubin grade retains prognostic value in HBV-related hepatocellular carcinoma patients treated with trans-catheter arterial chemoembolization therapy. *J Cancer* [en línea].

- 2018 Jun [citado 10 Ago 2021]; 9 (13): 2380-2388. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036717/>
74. Simcock R, Wright J. Beyond performance status. Clin Oncol. [en línea]. 2020 Sept [citado 10 Ago 2021];32 (9): 553–561. Disponible en: t.ly/356J
75. Cheung TT-T, Kwok PC-H, Chan S, Cheung C-C, Lee A-S, Lee V, et al. Hong Kong consensus statements for the management of unresectable hepatocellular carcinoma. LIC [en línea]. 2018 Ene [citado 10 Ago 2021]; 7 (1): 40-54. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/485984>
76. Freitas LB, Longo L, Santos D, Grivicich I, Álvares-da-Silva MR. Hepatocellular carcinoma staging systems: Hong Kong liver cancer vs Barcelona clinic liver cancer in a western population. World J Hepatol [en línea]. 2019 Sept [citado 10 Ago 2021]; 11 (9): 678-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783400/>
77. Parikh ND, Singal AG. The ITA.LI.CA staging system: a novel staging system for hepatocellular carcinoma. PLOS Medicine [en línea]. 2016 Abr [citado 10 Ago 2021]; 13 (4): 1-4. Disponible en: t.ly/Rokh
78. Xie D-Y, Ren Z-G, Zhou J, Fan J, Gao Q. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights. HepatobiliarySurgNutr [en línea]. 2020 Ago [citado 10 Ago 2021]; 9 (4): 452-463. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423548/>
79. Chedid MF, Kruel CR, Pinto MA, Grezzana-Filho T, Leipnitz I, Kruel CD, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. ArqBrasCirDig [en línea]. 2017 Oct [citado 11 Ago 2021]; 30 (4): 272-278. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793147/>
80. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. World J Gastroenterol [en línea]. 2012 Nov [citado 11 Ago 2021]; 18 (44): 6398-6408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508634/>
81. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, et al. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. Can J GastroenterolHepatol [en línea]. 2018 Jun [citado 11 Ago 2021]; 2018: 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008833/>

82. Tian G, Yang S, Yuan J, Threapleton D, Zhao Q, Chen F, et al. Comparative efficacy of treatment strategies for hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* [en línea]. 2018 Oct [citado 11 Ago 2021]; 8 (10): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196801/>
83. Chan SL, Chong CCN, Chan AWH, Poon DMC, Chok KSH. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: review and update at 2016. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2016 Ago [citado 11 Ago 2021]; 22 (32): 7289-7300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997643/>
84. Leng J-J, Xu Y-Z, Dong J-H. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery* [en línea]. 2014 Ago [citado 11 Ago 2021]; 86 (10): 816-820. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ans.12803>
85. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* [en línea]. 2017 Mar [citado 11 Ago 2021]; 4: 49-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357069/>
86. Sugimoto K, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Kasai Y, Itoi T. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: the role of ultrasonography. *Ultrasonography* [en línea]. 2020 Jul [citado 11 Ago 2021]; 39 (3): 229-237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315300/>
87. Zhang T, Zhang L, Xu Y, Lu X, Zhao H, Yang H, et al. Neoadjuvant therapy and immunotherapy strategies for hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 11 Ago 2021]; 10 (6): 1658-1667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339264/>
88. Piñero F, Thompson M, Marín JI, Silva M. Lenvatinib as first-line therapy for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is the current evidence applicable to these patients? *World J Transplant* [en línea]. 2020 Nov [citado 11 Ago 2021]; 10 (11): 297-306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708877/>
89. Johnston MP, Khakoo SI. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2019 Jun [citado 11 Ago 2021]; 25 (24): 2977-2989. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6603808/>

90. Kudo M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* [en línea]. 2020 Abr [citado 11 Ago 2021]; 12 (5): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281246/>
91. Seydel GS, Kucukoglu O, Altinbas A, Demir OO, Yilmaz S, Akkiz H, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol* [en línea]. 2016 Sept [citado 4 Ago 2021]; 15 (5): 662-672. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119306271>
92. Beutler BD, Ulanja MB, Krishan R, Aluru V, Ndukwu ML, Hagen MM, et al. Sociodemographic characteristics as predictors of outcomes in hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Control* [en línea]. 2020 Sept [citado 4 Ago 2021]; 27: 1-11. Disponible en: t.ly/bM4m
93. Tingting S. Peng L. Diwen S. Qingao B. Guoqiang L. Prognostic value of osteopontin in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2018 Oct [citado 31 Jul 2021]; 97 (43): 1-9 Disponible en: t.ly/gdD8
94. Zhang X, Wan J-X, Ke Z-P, Wang F, Chai H-X, Liu J-Q. TMEM88, CCL14 y CLEC3B como biomarcadores de pronóstico para el pronóstico y la palindromía del carcinoma hepatocelular humano. *Tumor Biol* [en línea]. 2017 Jul [citado 31 Jul 2021]; 39 (7): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1010428317708900>
95. Zhang J, Lou W. A key mRNA-miRNA-lncRNA competing endogenous RNA triple sub-network linked to diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* [en línea]. 2020 Mar [citado 31 Jul 2021]; 10 (340): 1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092636/>
96. Zhang C, Wang N, Tan H-Y, Guo W, Chen F, Zhong Z, et al. Direct inhibition of the TLR4/MyD88 pathway by geniposide suppresses HIF-1 α -independent VEGF expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Br J Pharmacol* [en línea]. 2020 Jul [citado 31 Jul 2021]; 177 (14): 3240-3257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312435/>
97. Chesnokov MS, Khesina PA, Shavochkina DA, Kustova IF, Dyakov LM, Morozova OV, et al. Shift in VEGFA isoform balance towards more angiogenic variants is associated with tumor

- stage and differentiation of human hepatocellular carcinoma. PeerJ [en línea]. 2018 [citado 31 Jul 2021]; 6: 1-17 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5993022/>
98. Ngo M-HT, Jeng H-Y, Kuo Y-C, Nanda JD, Brahmadi A, Ling T-Y, et al. The Role of IGF/IGF-1R signaling in hepatocellular carcinomas: stemness-related properties and drug resistance. Int J Mol Sci [en línea]. 2021 Feb [citado 31 Jul 2021]; 22 (4): 1-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919800/>
 99. Chauhan R, Lahiri N. Tissue-and serum-associated biomarkers of hepatocellular carcinoma. BiomarkCancer [en línea]. 2016 Jul [citado 1 Ago 2021]; 8 (Suppl 1): 37-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933537/>
 100. Zheng W, Yao M, Wu M, Yang J, Yao D, Wang L. Secretory clusterin promotes hepatocellular carcinoma progression by facilitating cancer stem cell properties via AKT/GSK-3 β / β -catenin axis. J TranslMed [en línea]. 2020 Dic [citado 1 Ago 2021]; 18 (1): 1-16. Disponible en: [t.ly/3wvS](https://doi.org/10.1186/s12944-020-00535-8)
 101. Suceveanu A-I, Micu IS, Baltatescu G-I, Petcu LC, Dobrin N, Brinzan C, et al. Overexpression of Survivin-1, TAG-72 and HERC5 in patients diagnosed with hepatocellular carcinoma in the Black Sea coast geographical area. ExpTherMed [en línea]. 2021 Mar [citado 1 Ago 2021]; 21 (3): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851649/>
 102. Wang L, Li Y, Xu J, Zhang A, Wang X, Tang R, et al. Quantified postsurgical small cell size CTCs and EpCAM+ circulating tumor stem cells with cytogenetic abnormalities in hepatocellular carcinoma patients determine cancer relapse. CancerLett [en línea]. 2018 Ene [citado 1 Ago 2021]; 412: 99-107. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383517306286>
 103. GowhariShabgah A, Ezzatifar F, Aravindhan S, OlegovnaZekiy A, Ahmadi M, Gheibihayat SM, et al. Shedding more light on the role of Midkine in hepatocellular carcinoma: new perspectives on diagnosis and therapy. IUBMB Life [en línea]. 2021 Abr [citado 1 Ago2021]; 73 (4): 659-669. Disponible en: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.2458>
 104. Xie J, Wei J, Lv L, Han Q, Yang W, Li G, et al. Angiopoietin-2 induces angiogenesis via exosomes in human hepatocellular carcinoma. J Cell CommunSignal [en línea]. 2020 Dic [citado 1 Ago 2021]; 18 (1): 1-13. Disponible en: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-020-00535-8>

105. Zhang J, Ren J, Wei J, Chong CCN, Yang D, He Y, et al. Alternative splicing of estrogen receptor alpha in hepatocellular carcinoma. BMC Cancer [en línea]. 2016 Dic [citado 1 Ago 2021]; 16 (1): 1-9. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2928-3>
106. Yu X-N, Guo H-Y, Liu T-T, Zhang G-C, Zhu H-R, Shi X, et al. Upregulated calcium-binding tyrosine phosphorylation-regulated protein-a/b regulates cell proliferation and apoptosis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. J Cell Biochem [en línea]. 2020 Abr [citado 4 Ago 2021]; 121 (4): 2938-2949. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.29538>
107. Wang M-D, Li C, Liang L, Xing H, Sun L-Y, Quan B, et al. Early and late recurrence of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. Oncologist [en línea]. 2020 Oct [citado 1 Ago 2021]; 25 (10): 1541-1551. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543359/pdf/ONCO-25-e1541.pdf>
108. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, Bourgeois S, Mulkay J-P, Vanwolleghem T, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals with and without pegylated interferon: a Belgian experience. J Viral Hepat [en línea]. 2017 Nov [citado 1 Ago 2021]; 24 (11): 976-981. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12726>
109. Wang D, Zhang X, Lu Y, Wang X, Zhu L. Hypoxia inducible factor 1 α in hepatocellular carcinoma with cirrhosis: association with prognosis. Pathol Res Pract [en línea]. 2018 Dic [citado 2 Ago 2021]; 214 (12): 1987-1992. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033818309221>
110. Dai X, Pi G, Yang S, Chen GG, Liu L, Dong H-H. Association of PD-L1 and HIF-1 α coexpression with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Transl Oncol [en línea]. 2018 Abr [citado 4 Ago 2021]; 11 (2): 559-566. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193652331730462X>
111. Dong B, Zhang W. High levels of TRIM14 are associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. ORT [en línea]. 2018 [citado 6 Ago 2021]; 41 (3): 129-134. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_karger_com/Article/FullText/485625

- 112.Sun P, Chen S, Li Y. The association between pretreatment serum alkaline phosphatase and prognosis in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2020 Mar [citado 10 Ago 2021]; 99 (11): 1-10. Disponible en: t.ly/QwxH
- 113.Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach- The ALBI grade. *J Clin Oncol* [en línea]. 2015 Feb [citado 2 Ago 2021]; 33 (6): 550-558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322258/>
- 114.Su Y-W, Liu P-H, Hsu C-Y, Lee Y-H, Hsia C-Y, Ho S-Y, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma: special emphasis from the BCLC perspective. *PLoSOne* [en línea]. 2017 Mar [citado 1 Ago 2021]; 12 (3): 1-12. Disponible en: t.ly/bVjP
- 115.Hsieh M-H, Kao T-Y, Hsieh T-H, Kao C-C, Peng C-Y, Lai H-C, et al. Prognostic roles of diabetes mellitus and hypertension in advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *PLoSOne* [en línea]. 2020 Dic [citado 1 Ago 2021]; 15 (12): 1-19 Disponible en: t.ly/2jAp
- 116.Yeh H, Chiang C-C, Yen T-H. Hepatocellular carcinoma in patients with renal dysfunction: pathophysiology, prognosis, and treatment challenges. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2021 Jul [citado 5 Ago 2021]; 27 (26): 4104-4412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311541/>
- 117.Hong SK, Lee K-W, Yoon KC, Kim H-S, Ahn S-W, Kim H, et al. Different prognostic factors and strategies for early and late recurrence after adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* [en línea]. 2019 Oct [citado 1 Ago 2021]; 33 (10): 1-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13703>
- 118.Rebonato A, Graziosi L, Maiettini D, Marino E, De Angelis V, Brunese L, et al. Inflammatory markers as prognostic factors of survival in patients affected by hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Gastroenterol Res Prac* [en línea]. 2017 Ago [citado 1 Ago 2021]; 2017: 1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2017/4164130/>
- 119.Pan Y, Qin T, Yin S, Zhang X, Gao X, Mu L. Long non-coding RNA UC001kfo promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis by targeting α -SMA. *BiomedPharmacother* [en línea]. 2017 Mar [citado 4 Ago 2021]; 87: 669-677. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332216321953>

120. Yousef MH, El-Fawal HAN, Abdelnaser A. Hepigenetics: a review of epigenetic modulators and potential therapies in hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* [en línea]. 2020 Nov [citado 4 Ago 2021]; 2020: 1-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7707949/>
121. Feng G, Cai J, Huang Y, Zhu X, Gong B, Yang Z, et al. G-protein-coupled estrogen receptor 1 promotes gender disparities in hepatocellular carcinoma via modulation of SIN1 and mTOR complex 2 activity. *Mol Cancer Res* [en línea]. 2020 Dic [citado 4 Ago 2021]; 18 (12): 1863-1875. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1mcr_aacrjournals_org/content/18/12/1863
122. McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, Graubard BI, London WT, Jick S, et al. Statin use and risk of primary liver cancer in the clinical practice research datalink. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2015 Feb [citado 1 Ago 2021]; 107 (4): 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351398/>
123. Yang S-Y, Wang C-C, Chen K-D, Liu Y-W, Lin C-C, Chuang C-H, et al. Statin use is associated with a lower risk of recurrence after curative resection in BCLC stage 0-A hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* [en línea]. 2021 Dic [citado 1 Ago 2021]; 21 (1): 1-13. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-07796-7>
124. Ricciotti E, Wangensteen KJ, FitzGerald GA. Aspirin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* [en línea]. 2021 Jul [citado 1 Ago 2021]; 81 (14): 3751-3761. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1cancerres_aacrjournals_org/content/81/14/3751

ANEXOS

Tabla 1. Herramientas de búsqueda: abordaje terapéutico y factores de pronóstico en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular a nivel mundial

DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores lógicos	Número de Resultados
Carcinoma Hepatocelular	Carcinoma, Hepatocelular	epidemiología, fisiopatología, Diagnóstico,	WITH "Carcinoma, Hepatocelular WITH Epidemiology"	732
Clasificación	Classification	Anatomía, Histología, Diagnóstico,	WITH Carcinoma, Hepatocelular WITH Classification	800
Abordaje terapéutico	Therapeutics	Tratamiento, Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía, Inmunoterapia	AND "Therapeutics AND Carcinoma, Hepatocelular"	1725
Factores de Pronóstico	Prognostic Factors	Mortalidad	AND "Prognostic Factors AND Carcinoma, Hepatocelular"	3000

Fuente: Elaboración propia consultando descriptores en ciencias de la salud en español consultados en la página:
<http://decs2007.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Tabla 2. Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo	Término Utilizado	Número De Artículos
Todos los artículos	"Carcinoma, Hepatocellular "[MeSH] "Carcinoma Hepatocelular "[DeCS] sin filtro	500
Estudios de casos y controles	"Carcinoma, Hepatocellular AND Case-Control Studies [MeSH]; "Carcinoma Hepatocelular y Estudios de casos y controles" [DeCS]	150
Reporte de caso	Carcinoma, Hepatocellular AND Case reports [MeSH]; Carcinoma Hepatocelular y Reporte de caso" [DeCS]	191
Ensayos clínicos	Carcinoma, Hepatocellular AND Clinical Tryal [MeSH]; Carcinoma Hepatocelular y ensayo clinico" [DeCS]	32
metaanálisis	Carcinoma, Hepatocellular AND Meta-Analysis [MeSH]; Carcinoma Hepatocelular y metaanálisis "[DeCS]	52
Revisión	Carcinoma, Hepatocellular AND Review [MeSH]; Carcinoma Hepatocelular y revisión" [DeCS]	300
Estudio de Cohorte	Carcinoma, Hepatocellular AND study cohort [MeSH]; Carcinoma Hepatocelular y Estudio de Cohorte "[DeCS]	350

Fuente: Elaboración propia

SIGLARIO

ASR	Tasa De Incidencia Estandarizada Por Edad	C	Citosina
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory	T	Timina
OMS	Organización Mundial De La Salud	PRB	Proteína De Retinoblastoma
CHC	Carcinoma Hepatocelular	MAPK1	Proteínas Quinasas Activadas Por Mitógenos
VHB	Virus Hepatitis B	GTP	Guanosina Trifosfato
VHC	Virus Hepatitis C	GDP	Guanosina Difosfato
NAFLD	Enfermedad Del Hígado Graso No Alcohólica	EMT	Transición Epitelio-Mesenquimal
NASH	Estetatohepatitis No Alcohólica	TCF	Molécula De Factor De Células T
AGL	Ácidos Grasos Libres	LEF-1	Factor De Unión Al Potenciador Linfoide-1
ALD	Enfermedad Hepática Alcohólica	IGF-I	Factor De Crecimiento Semejante A La Insulina Tipo I
AFB1	Aflatoxina B1	EGF	Factor De Crecimiento Epitelial
ADN	Ácido Desoxirribonucleico	PIP3	Segundo Mensajero Lipídico Fosfoinositol Trifosfato
TNFA	Factor De Necrosis Tumoral Alfa	PKB	Proteína Quinasa B
NF-KB	Factor Nuclear Kappa B	MDM2	Murina E3 Doble Minuto 2
JNK	Proteína De La Cinasa De La N-Terminal De C-Junio	ncARN	Ácidos Ribonucleicos No Codificantes
AAT	Alfa 1-Antitripsina	ARFI	Imágenes De Impulso De Fuerza De Radiación Acústica
IL-6	Interleucina 6	RT-2D-SWE.	La Elastografía De Onda De Corte Bidimensional En Tiempo Real
TGF-A	Factor De Crecimiento Transformante Alfa	TC	Tomografía Computarizada
P53	Proteína P53	RM	Resonancia Magnética
A	Adenina	AFP	La Alfafetoproteína
G	Guanina	Arg-1	Arginasa-1
Hep Par1	Parafina De Hepatocitos 1	GPC-3	Glipicano-3
piRNA	ARN Que Interactúan Con los Testículos Debilitados Inducidos Por El Elemento P	pCEA	Antígeno Carcinoembrionario Polyclonal
MELD	Model For End-Stage Liver Disease	BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CLIP	Cancer Of the Liver Italian Program	HKLC	Sistema De Pronóstico Hong Kong Liver Cancer

AASLD	Asociación Estadounidense Para El Estudio De La Enfermedad Hepática	EASL	Asociación Europea Para El Estudio Del Hígado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	CNLC	Sistema De Estadificación Del Cáncer De Hígado De China
AFP-L3	La Alfa-Fetoproteína LP-3	DCP	Biomarcador Des-F-Carboxi Protrombina
OPN	Osteopontina	RCF	Factor C De Replicación
IGF	Factor De Crecimiento Similar A La Insulina	GH	Hormona Del Crecimiento
GP73	Fosfoproteína 73 Localizada En Golgi	HGF	Factor De Crecimiento De Hepatocitos
qRT-PCR	PCR Cuantitativa En Tiempo Real	CTC	Células Tumorales Circulantes
MDK	Factor De Crecimiento Midkine	NEGF2	Factor 2 Promotor Del Crecimiento De Neuritas
MEC	La Matriz Extracelular Circundante	ANGPT1	Angiopoyetina-1
ANGPT2	Angiopoyetina-2	ER	Receptores De Estrógenos
PD-L1	Proteína De Muerte Celular Programada 1	HIF-1	Factores Inducibles Por Hipoxia 1
DM	Diabetes Mellitus	AL	Albúmina
BL	Bilirrubina	OS	Supervivencia General
PFS	Supervivencia Libre De Progresión	HRS	Síndrome Hepatorrenal
CKD	Enfermedad Renal Crónica	PGC-1a	Factor De Transcripción Coactivador 1 Alfa
AKI	La Lesión Renal Aguda	NLR	Proporción De Neutrófilos A Linfocitos
PLR	Proporción De Plaquetas A Linfocitos	miARN	Micro ARN
PTEN	El Homólogo De Fosfatasa Y Tensina	MTA1	Proteína 1 Asociada A Metástasis Normalmente Silenciado
FDA	Food and Drug Administration	TAE	Embolización Transarterial
TACE	Quimioembolización Transarteria	TARE	Radioembolización Transarterial
NK	Natural Killer	LAG-3	gen de activación de linfocitos 3
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades		