

Características Clínico - Epidemiológicas del Carcinoma Hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD

Busfíos Sánchez Carla*, Díaz Ferrer Javier*, Román Vargas Rossana**, Dávalos Moscol Milagros***, Zumaeta Villena Eduardo****.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Es objetivo de este trabajo determinar las características clínico-epidemiológicas y el tratamiento de los pacientes con este diagnóstico.

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

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

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

PALABRAS CLAVE: carcinoma hepatocelular, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-1: 17-23

SUMMARY

The hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the main causes of cancer mortality in the world. The purpose of this paper is to determine the clinical-epidemiological characteristics and the treatment of patients diagnosed with this disease.

METHOD: Longitudinal prospective study that includes patients diagnosed with HCC in the Digestive System Department of HNERM – ESSALUD between August 2007 and August 2008.

RESULTS: Thirty six (36) patients with an average age of 60.1 years were included, 61.1% were male and 69.1% suffered from cirrhosis. The average age of cirrhotic patients was 68.9 years, and of non-cirrhotic patients 40 years in average ($p < 0,001$). The most frequent associated etiology was the Hepatitis C virus, with 38.9%. Only 60% showed levels of alfafetoprotein higher than 200 ng/ml. In patients with hepatic cirrhosis 80% presented Child-Pugh B and C stage classification. 44.4% of patients with HCC were only tributary to symptomatic therapy.

CONCLUSIONS: The epidemiological pattern of the hepatocellular carcinoma is different in patients with and without hepatic cirrhosis. In the first case, the characteristics are similar to those of the low-risk groups for HCC, whereas in the second case, the characteristics are similar to those of high-risk populations. The HCC is generally associated with the hepatitis B virus and most cases are diagnosed in their advanced stages.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma, epidemiology, diagnosis, treatment.

Unidad de Hígado – Departamento del Aparato Digestivo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud – Lima – Perú

* Médico asistente de la Unidad de Hígado – Departamento del Aparato Digestivo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud

** Jefe del Servicio de Hígado y Vías Biliares – Departamento del Aparato Digestivo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud

*** Jefe de la Unidad de Hígado – Departamento del Aparato Digestivo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud

**** Jefe del Departamento del Aparato Digestivo Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de presentación más frecuente en el hígado, y constituye actualmente un problema de salud pública en el mundo, debido a que en algunos países su incidencia se ha duplicado en las últimas cuatro décadas. El CHC es la quinta causa de morbilidad por neoplasia maligna en el mundo, con una incidencia global de más de 560.000 nuevos casos al año. Además es la tercera causa más importante de mortalidad por cáncer, con aproximadamente un millón de muertes por año en el mundo¹. La prevalencia del CHC tiene marcadas variaciones geográficas, aunque más del 80% de los casos ocurren en el Sur de África y en el Este de Asia. Las regiones con menor incidencia del CHC son Norte América, Norte de Europa y Oceanía².

En el Perú, el CHC alcanza los mayores niveles de mortalidad específica de todo el continente americano, con valores de <17,7 defunciones por 100.000 habitantes³. Se informa, además, que en el Perú ocupa el tercer lugar, en orden de incidencia, entre los tumores del aparato digestivo, después de los de estómago y colon y en el 2000 ocupó el segundo lugar entre las enfermedades hepáticas después de la cirrosis hepática en el país⁴.

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

El CHC suele desarrollarse en el contexto de una inflamación crónica del hígado asociándose en más del 80% a cirrosis hepática. Las principales causas de cirrosis en pacientes con CHC incluyen a la hepatitis B, hepatitis C, enfermedad hepática alcohólica y posiblemente esteatohepatitis no asociada al alcohol. Otras causas incluyen hemocromatosis hereditaria, deficiencia de alfa 1 -antitripsina, hepatitis autoinmune, y algunas porfirias⁵.

La presentación del cuadro clínico del CHC es variada; pudiendo ser asintomático hasta en un 23% del total de casos. Sus principales manifestaciones clínicas suelen ser: dolor abdominal, pérdida de peso y disfunción hepática⁶. También se presentan, aunque con menor frecuencia, manifestaciones extrahepáticas: hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia, hipertensión arterial e hipercolesterolemia⁷.

Diversos estudios han determinado que el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis hepática puede ser establecido por la presencia de una lesión hepática mayor de 2 cm en dos técnicas de imágenes con hipervascularización arterial o, con valores de alfafetoproteína (AFP) ≥ 200 ng/ml y una imagen radiográfica típica, sin necesidad de con-

firmación histopatológica. De manera distinta, para efectuar el diagnóstico de CHC en pacientes sin cirrosis hepática se exige dicha confirmación⁸.

Una vez realizado el diagnóstico de un caso de CHC, se tiene que determinar el estadiaje; ello es esencial para definir el tipo de tratamiento a que será sometido el paciente con CHC. Los sistemas de estadiaje más utilizados son: el de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), para pacientes cirróticos⁹; y el de Okuda, para los pacientes no cirróticos.

Con relación al tratamiento de los pacientes con CHC, solo el 30% de los mismos pueden beneficiarse de un tratamiento curativo; debido, a que el diagnóstico de esta neoplasia, a pesar de la existencia de pruebas de despistaje, suele ser muy tardío. Entre las terapias curativas efectivas se incluyen: la resección hepática, el trasplante hepático y el tratamiento ablativo¹⁰. Por otro lado, entre las terapias paliativas, la única que ha demostrado mejorar la sobrevivencia del paciente, es la quimioembolización¹¹. En pacientes con CHC avanzado el tratamiento suele ser sólo sintomático.

El incremento de la incidencia del CHC que, en la última década, se ha registrado en el mundo, han despertado un gran interés en el estudio de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Lo mismo ocurre en nuestro país, por lo que se requieren mayores estudios sobre las características epidemiológicas y clínicas del CHC, así como sobre el manejo más adecuado de los pacientes con CHC. Los resultados de tales estudios, permitirán el conocimiento suficiente para definir y aplicar las acciones preventivas y asistenciales más adecuadas a las necesidades y posibilidades de los grupos más importantes de riesgo en el Perú.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar las características clínicas-epidemiológicas y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el Departamento de Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati EsSalud entre el 1ero de Agosto del 2007 y el 31 de Agosto del 2008.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, donde se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, basado en dos o más estudios radiológicos típicos de una lesión hepática mayor de 2 cm o un estudio radiográfico y nivel de AFP > 200 ng/ml para el caso de pacientes cirróticos y con confirmación histológica para los pacientes sin cirrosis, que ingresaron al Departamento de Aparato Digestivo del HNERM- EsSalud entre el 1ero agosto del 2007 y el 31 de Agosto del 2008.

Los datos fueron consignados en una ficha individual de recolección de datos sobre el paciente, elaborada ex profeso para los fines de este trabajo, en la que se registró información sobre las siguientes variables: edad, sexo, lugar de nacimiento, nivel de AFP, manifestaciones clínicas, etiología de la enfermedad hepática crónica, estadio Child Pugh, sistema de estadiaje BCLC y Okuda, resultado de la biopsia hepática y tratamiento.

El análisis de los datos se realizó a través de las siguientes pruebas estadísticas: T de Student para la comparación de variables numéricas; Chi cuadrado, para variables categóricas; y OR como medida de asociación de variables. El procesamiento de los datos se llevo a cabo con la ayuda del programa SPSS 12.0

RESULTADOS

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Se incluyeron en el presente estudio un total de 36 pacientes, los cuales tuvieron en promedio una edad de 60,1 años (desviación estándar: 19,9) con un rango de variación entre 16 y 92 años. El 61,1% de los pacientes fueron de sexo masculino y el 38,9 % fueron de sexo femenino con una relación de 1,6: 1. Encontrándose que el promedio de edad de los casos de CHC de sexo femenino era mayor al del grupo de sexo masculino sin diferencia estadísticamente significativa. Tabla 1.

TABLA 1. DISTRIBUCION DE LA EDAD SEGÚN SEXO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

SEXO	Nº	PROMEDIO EDAD	DESVIACION ESTANDAR	PORCENTAJE	P
FEMENINO	14	65,50	13,2	38,9	
MASCULINO	22	56,72	22,82	61,1	NS
TOTAL	36	60,13	19,90	100	

Del total de los pacientes, el 69,1% tenía cirrosis hepática, con una edad promedio de 68,9 años. El grupo de pacientes no cirróticos (30,9%) tenían una edad promedio de 40 años de edad. Diferencia de edad estadísticamente significativa (p<0,001). Tabla 2.

TABLA 2. EDAD DE PACIENTES CIRROTICOS Y NO CIRROTICOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

CIRROSIS	N	PROMEDIO EDAD	DESVIACION ESTANDAR	PORCENTAJE	P
SI	25	68,96	9,92	69,1	
NO	11	40,10	22,65	30,9	0,001
TOTAL	36	60,13	19,90	100	

En lo que se refiere al lugar de nacimiento de los pacientes con CHC: el 13,9% del total habían nacido en el departamento de Ayacucho. En orden de frecuencia, le siguieron los grupos de los nacidos en Ica y en Ancash, cada uno de ellos con el 11.0 del total. Tabla 3.

La etiología de la enfermedad hepática crónica más frecuente asociada a los casos de CHC estudiados, fueron en orden de magnitud: el virus de la hepatitis B, con el 38,9%; la etiología no determinada, con el 30,6%; el virus de la hepatitis crónica C, con el 16,6%; el virus de la hepatitis B asociado al virus de la hepatitis C, con 8,3% ; la ingesta de alcohol, con 2,8% ; y, también con 2,8%, la Esteatohepatitis no asociada al alcohol (NASH). Tabla 4. En el grupo de pacientes no cirróticos la hepatitis por el virus B prevaleció en más del 80%.del total de dicho grupo. Tabla 5

TABLA 3. LUGAR NACIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

LUGAR DE NACIMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
AYACUCHO	5	13,9
ANCASH	4	11,0
ICA	4	11,0
APURIMAC	3	8,3
IQUITOS	3	8,3
SAN MARTIN	3	8,3
LAMBAYEQUE	2	5,6
LIMA	2	5,6
PIURA	2	5,6
LA LIBERTAD	2	5,6
AMAZONAS	1	2,8
AREQUIPA	1	2,8
CAJAMARCA	1	2,8
CALLAO	1	2,8
CUZCO	1	2,8
HUANCAVELICA	1	2,8
TOTAL	36	100,0

TABLA 4. ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

ETIOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HEPATITIS B	14	38,9
NO DETERMINADA	11	30,6
HEPATITIS C	6	16,6
HEPATITIS B + HEPATITIS C	3	8,3
NASH	1	2,8
ALCOHOL	1	2,8
TOTAL	36	100,0

TABLA 5. PREVALENCIA DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON CIRROSIS Y SIN CIRROSIS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

CIRROSIS	HEPATITIS B NUMERO %	NO HEPATITIS B NUMERO %	TOTAL NUMERO	%	p
SI	5 20	20 80	25	100	
NO	9 81,8	2 18,2	11	100	0,001
TOTAL	14 38,9	22 61,1	36	100	

Los pacientes que tenían el antecedente de hepatitis B, el 57,1% era AgHBs positivo con AgHBe negativo; el 14,3% AgHBs positivo con AgHBe positivo; y, el 28,6% AchBc positivo solamente. Tabla 6.

TABLA 6. MARCADORES SEROLOGICOS DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

MARCADORES SEROLOGICOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
AgHBs positivo y AgHBe negativo	8	57,1
AchBc positivo	4	28,6
AgHBs positivo y AgHBe positivo	2	14,3
TOTAL	14	100,0

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Del total de pacientes, 35 pacientes tenían el dato de AFP, de los cuales solo el 60% tenían niveles mayores a 200 ng/ml. En los pacientes con CHC y cirrosis hepática el 56% tenía un nivel de AFP \geq 200; mientras que en grupo de pacientes no cirróticos este nivel se presentaba en el 70% con una diferencia estadísticamente no significativa. Tabla 7.

TABLA 7. NIVEL DE AFP EN PACIENTES CON CIRROSIS Y SIN CIRROSIS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

CIRROSIS	AFP \geq 200		AFP < 200		TOTAL		p
	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%	
SI	14	56	11	44	25	100	
NO	7	70	3	30	10	100	0,7
TOTAL	21	60	14	40	35	100	

En los pacientes con cirrosis hepática el 80% estaba en estadio Child Pugh B y C. Tabla 8.

TABLA 8. ESTADIO CHILD PUGH DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CIRROSIS HEPATICA

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
B	12	48,0
C	8	32,0
A	5	20,0
TOTAL	25	100,0

Se encontró que en el 47% de casos se hizo el diagnóstico cuando se realizaba el despistaje de CHC o como un hallazgo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: dolor abdominal, en el 33,3%; descompensación de la función hepática, en el 13,9%; y, síndrome consuntivo en el 5,6 % de los casos. Tabla 9.

TABLA 9. MANIFESTACIONES CLINICAS AL DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

MANIFESTACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ASINTOMATICO: DESPISTAJE	12	33,3
HALLAZGO	5	13,9
DOLOR ABDOMINAL	12	33,3
DESCOMPENSACION FUNCION HEPATICA	3	8,3
ASCITIS		
ENCEFALOPATIA	2	5,6
SINDROME CONSUNTIVO	2	5,6
TOTAL	36	100,0

En pacientes con CHC sin cirrosis se utilizó el sistema de estadiaje Okuda, encontrándose que el 81,8 % estaba en estadio 2 y el 18,2 % en estadio 3. Tabla 10.

TABLA 10. ESTADIO OKUDA PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR SIN CIRROSIS HEPATICA

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
2	9	81,8
3	2	18,2
TOTAL	11	100,0

Al aplicar el sistema de estadiaje BCLC en pacientes con CHC y cirrosis hepática, se encontró que: el 12% estaba en estadio temprano; el 44% en estadio intermedio; el 24% en estadio avanzado; y, por último, el 20% en estadio terminal. Tabla 11.

TABLA 11. ESTADIO BCLC PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR CON CIRROSIS HEPATICA

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INTERMEDIO	11	44,0
AVANZADO	6	24,0
TEMPRANO	3	12,0
TERMINAL	5	20,0
TOTAL	25	100,0

Fueron sometidos a biopsia hepática para la confirmación histológica pertinente, 10 de los 11 pacientes con CHC y sin cirrosis; y uno de los 25 pacientes con cirrosis hepática por no tener imágenes radiográficas típicas y AFP < 200 ng/ml. Los resultados se muestran en la tabla 12.

TABLA 12. RESULTADO DE LA BIOPSIA HEPATICA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

HISTOLOGIA DEL CHC	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CHC TRABECULAR BIEN DIFERENCIADO	9	81,8
CHC TRABECULAR MEDIANAMENTE DIFERENCIADO	1	9,1
CHC TRABECULAR INDIFERENCIADO	1	9,1
TOTAL	11	100,0

TRATAMIENTO APLICADO

El 44,4 % del total de los pacientes con CHC, solo recibieron tratamiento sintomático, debido al estadio de la enfermedad. Los pacientes que recibieron quimioembolización representaron el 22,2% de dicho total; mientras los que fueron tratados con resección hepática sola o asociada ya sea a la quimioterapia sistémica o a la quimioembolización sumaron el 19,5%. Tabla 13.

De los 8 pacientes sometidos a resección hepática solamente uno tenía asociado al CHC una cirrosis hepática. En el grupo de pacientes en estadio temprano solo a uno de ellos se le pudo aplicar tratamiento ablativo; los otros dos sólo recibieron tratamiento sintomático (uno de los dos rehusó recibir tratamiento, y el otro, aunque era tributario a trasplante hepático, tenía más de 65 años lo que contraindicaba el tratamiento). En el grupo de pacientes en estadio intermedio:

72,7% recibió quimioembolización, 18,2% tratamiento sintomático y 9,1% resección hepática. Finalmente, el total del grupo en estadio terminal sólo recibió tratamiento sintomático.

TABLA 13. TRATAMIENTO APLICADO A LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SINTOMATICO	16	44,4
QUIMIOEMBOLIZACION	8	22,2
RESECCION HEPATICA	5	13,9
RESECCION HEPATICA + QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	1	2,8
RESECCION HEPATICA + QUIMIOTERAPIA SISTEMICA + QUIMIOEMBOLIZACION	1	2,8
INYECCION PERCUTANEA DE ALCOHOL	1	2,8
QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	4	11,1
TOTAL	36	100,0

DISCUSION

El CHC constituye el 85 a 90% de todas las neoplasias primarias de hígado. Tiene importantes características epidemiológicas y clínicas, que incluyen variaciones geográficas, en el género y en la presencia de un conjunto de factores de riesgo conocidos y potencialmente prevenibles.

La distribución por edad del CHC varía según regiones, nivel de incidencia, género y, posiblemente, por etiología. En casi todas las áreas del mundo estudiadas el nivel pico de edad en el sexo femenino, es cinco años mayor que en el sexo masculino. En poblaciones de bajo riesgo el promedio de edad de los casos de CHC es de 75 años, mientras que en poblaciones de alto riesgo el promedio es menor, estas variaciones están relacionadas a las diferencias en la prevalencia de la hepatitis viral B. En los pacientes estudiados se encontró que la edad promedio fue 60,1 años; sin embargo, los pacientes con cirrosis tenían una edad promedio mayor que la observada en el grupo sin cirrosis, debido probablemente a que la mayoría de los pacientes de este último grupo estaba asociado etiologicamente a la hepatitis B, comportándose como una población de alto riesgo de CHC, tal como se menciona en la literatura. También se encontró que el promedio de edad era mayor en las pacientes mujeres que en los hombres, como ya ha sido descrito anteriormente.

En casi todas las poblaciones del mundo el CHC es más frecuente en el sexo masculino, con una relación que varía entre 2 a 4 pacientes varones por cada paciente mujer. En poblaciones europeas de mediano riesgo de CHC se ha reportado relaciones de >4 varones por una mujer; en contraste con lo registrado en poblaciones de alto riesgo, como la China, Osaka y Japón, donde dicha relación se encuentra entre 3,0 a 1 y 3,5 a 1. Registros de CHC en países de América Central y del Sur reportan las menores de esas relaciones por género: en Colombia (1,2 a 1) y en Costa Rica (1,6 a 1). En este trabajo se encontró una relación de 1,6 a 1; cifras similares a las ya reportadas por Ruiz E. y col. en el Instituto Nacional de Neoplásicas.¹²

Por otro lado, se conoce que el Perú tiene áreas geográficas con alta endemicidad para infección por virus de hepatitis B; nos estamos refiriendo a la cuenca amazónica, Madre de Dios, Abancay y Huanta. De manera concordante con este conocimiento, se encontró en nuestro trabajo que más del 40% de los pacientes tenían como lugar de nacimiento zonas hiperendémicas de hepatitis B. No obstante, llama la atención la alta proporción de pacientes que nacieron en Ancash e Ica, probablemente por las variaciones en el mapa epidemiológico peruano para el virus de la hepatitis B.

Se conoce, además, que el CHC se presenta en pacientes que padecen de una enfermedad hepática crónica, fundamentalmente una cirrosis hepática. Dato que es corroborado en el presente trabajo, cuando se halló que casi el 70% de los pacientes con CHC tenía asociada una cirrosis hepática. Las causas más frecuentes de la cirrosis son la hepatitis B, la hepatitis C, la enfermedad hepática alcohólica y el NASH. A nivel mundial el virus de la hepatitis B es la causa más importante de CHC. Estudios de casos control han demostrado que los portadores crónicos de virus de hepatitis B tienen cinco a diez veces mayor riesgo de adquirir el CHC que la población general. Dato que es corroborado en este estudio donde más del 80% de pacientes con CHC, sin cirrosis hepática, estaba asociado a hepatitis viral B, a diferencia de los pacientes con CHC y cirrosis, donde sólo el 20% tenía como etiología de la cirrosis a la hepatitis B.

También en reportes nacionales anteriores^{12,13} se ha informado de la existencia de una alta asociación del CHC con la hepatitis B. Información que también es corroborada con los datos obtenidos en el presente trabajo: cerca de 40% del total de pacientes estudiados tenían marcadores positivos para hepatitis B. De estos catorce pacientes, el 57,1% eran portadores crónicos inactivos o tenían hepatitis crónica con AgHBe negativo, en tanto el 28,6% eran AcHBc positivo, y el resto hepatitis crónica con AgHBe positivo.

El 80% de los pacientes con CHC y cirrosis hepática tenían un estadio funcional Child Pugh B y C. En este grupo de pacientes se observó un mayor grado de asociación con la aparición de neoplasias, dato no reportado en estudios nacionales anteriores.

Muchos de los pacientes con CHC son diagnosticados en estadios asintomáticos cuando son evaluados para trasplante hepático o como parte del despistaje rutinario de CHC en cirróticos. Los síntomas en la presentación inicial en una serie de 461 pacientes italianos con CHC mostró, aproximadamente, que 23% eran asintomáticos, 32% tenían dolor abdominal, 8% malasia, 8% fiebre, 8% ascitis, 8% ictericia, 6% anorexia, 4% pérdida de peso, 4% hemorragia y 2% encefalopatía¹⁴. En reportes nacionales^{12,15} el síntoma predominante fué el dolor abdominal que se relaciona con un estadio avanzado de neoplasia y con el tamaño del tumor; sin embargo, en este trabajo cerca del 50% de casos no tenían síntomas vinculados con el CHC en el momento de hacerse el diagnóstico. Ello podía ser explicado por el hecho que la mayor proporción de pacientes son cirróticos y están siendo sometidos a vigilancia periódica.

La medida de AFP puede ser útil en el diagnóstico y manejo del CHC, pudiendo encontrarse con niveles mayores a 20 ng/ml en más del 70% de casos de CHC. Sin embargo, elevaciones de 10 a 500 ng/ml y ocasionalmente a 1000 ng/ml pueden ser registrados en pacientes con enfermedades de alto grado de actividad inflamatoria, tal como la hepatitis viral crónica. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del AFP alcanza del 39% al 64%, del 76% al 91% y del 9 al 32%, respectivamente. El valor predictivo positivo se incrementa cuando el AFP es mayor de 400 ng/mL, pero a expensas de una menor sensibilidad. El AFP es útil en monitorizar la respuesta al tratamiento y en detectar la recurrencia después de tratamiento¹⁶. En este trabajo se reporta un AFP \geq 200 ng /ml, con niveles diagnósticos sólo en el 60% de casos, y mayor en el grupo de pacientes sin cirrosis hepática, tal como se describe en otros estudios¹⁷.

La revisión crítica de estudios de cohortes y de los resultados de estudios randomizados controlados han permitido el desarrollo del estadiaje BCLC y su estrategia de tratamiento. Este sistema no solo estratifica pacientes acorde al resultado esperado, sino también provee un sistema de estadiaje clínico que relaciona el estadiaje con la estrategia de tratamiento. Se ha construido incorporando la estimación del pronóstico y los avances en tratamientos potenciales con un simple y unificado propósito. Pacientes con estadio temprano (Estadio A) son óptimos candidatos para tratamiento radical. La resección es propuesta para pacientes con tumores solitarios si la concentración de la bilirrubina es normal y no hay clínica relevante de hipertensión portal. El trasplante es ofrecido a pacientes con menos de tres nódulos $<$ 3 cm o con tumores únicos $<$ 5 cm cuando la función hepática está deteriorada. Si el tiempo de espera excede a los seis meses, la resección adyuvante o los tratamientos percutáneos deben ser considerados. El donante vivo es propuesto para pacientes en lista de espera. Si la resección y el trasplante hepático no son posibles, los pacientes son evaluados para ablación percutánea. Con esta estrategia la sobrevida esperada a los cinco años de pacientes en estadio temprano debe estar en el rango entre 50 y 75%. Sin embargo sólo son diagnosticados en este estadio y son tributarios a tratamiento curativos menos del 30% de los casos de CHC en el mundo^{9,18}. Un porcentaje mucho menor ha sido encontrado y descrito en este trabajo.

Los pacientes Child Pugh A asintomáticos con tumores no invasivos grandes/ multinodulares (estadio B o intermedio) son candidatos para quimioembolización. Usualmente del 40 al 50% de pacientes se encuentran en este estadio. Porcentaje similar ha sido hallado en este trabajo, aplicándose a la mayoría de estos pacientes la quimioembolización.

De manera distinta, pacientes con tumores avanzados (estadio C o avanzado), con invasión vascular y metastasis extrahepática o deterioro físico, (status performance (PS) 1-2), son evaluados para estudios con nuevos agentes antitumorales. Finalmente, pacientes con estadio terminal (estadio D) con deterioro del estado físico (PS $>$ 2) reciben tratamiento sintomático. Similar conducta terapéutica fue seguida con esos pacientes en el presente trabajo.

La patología es el "examen de oro" para el diagnóstico del CHC, y el procedimiento de la biopsia hepática se realiza la mayoría de veces vía percutánea con guía radiográfica (ultrasonografía o tomografía helicoidal). Sin embargo, el uso rutinario de la biopsia con aguja es controversial, particularmente en aquellos casos de CHC asociada a la cirrosis hepática potencialmente curables por resección o trasplante hepático. Ello, debido a los posibles riesgos de la biopsia hepática relacionados al mismo procedimiento; como son la hemorragia y las infecciones y por la diseminación local a través del trayecto de la aguja; complicación que se describe, después del procedimiento, hasta en un 1% del total de intervenciones¹⁹. La biopsia hepática fue realizada en el grupo de pacientes que no tenían cirrosis hepática o en pacientes con cirrosis hepática que no reunieron los criterios diagnósticos ya mencionados⁸. En nuestro estudio, de las biopsias realizadas todas confirmaron el diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Como primera conclusión, debemos señalar que el patrón epidemiológico del CHC dependerá, entre otras variables, del hecho que esta enfermedad se presente en pacientes con cirrosis hepática, en tal caso dicho patrón tendrá similares características al que se encuentra en los grupos de bajo riesgo de CHC; en caso contrario las características se asemejarán a las que se presentan en poblaciones de alto riesgo. La segunda conclusión, es que la infección por el virus de la hepatitis B sigue siendo un problema de salud en nuestro medio. La tercera conclusión es que el diagnóstico se hace en la mayoría de casos en estadios muy tardíos que imposibilitan la aplicación de terapias curativas. De estas tres conclusiones, se derivan tres recomendaciones: se debe seguir aplicando el despistaje de CHC no sólo en pacientes con cirrosis hepática sino también en grupos de riesgo como los pacientes con hepatitis crónica B; se debe seguir incentivando la vacunación universal contra dicho virus y finalmente, se debe estimular mayores estudios sobre CHC en nuestro medio y en América Latina, para definir mejor las características propias de nuestra región y estudiar los grupos de mayor riesgo, garantizando su acceso a los procedimientos médicos correspondientes, de manera de posibilitar, un diagnóstico precoz y oportuno para una intervención terapéutica curativa.

BIBLIOGRAFIA

1. FERLAY J, BRAY J, PISANI P, PARKIN DM. Globocan 2000—Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world health report 2003: Shaping the future. Geneva: World health organization, 2003.
3. PARKIN DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533–543.
4. FARFANG, CABEZAS C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú 1995- 2000 *Revista de gastroenterología del Perú* 2000; 22(4)
5. FATTOVICH G Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5): S35-50.
6. BEFELER AS, DI BISCEGLIE AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1609-1619.
7. TREVISANI F Y COL. Clinical and pathologic features of CHC in young and older Italian patients. *Cancer* 1996; 77: 2223-2232
8. BRUIX J, SHERMAN M. Guías de AASLD: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236
9. LLOVET JM, BRU C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;16:329–338.
10. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM et al. Clinical Management of Hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35: 421-430.
11. LLOVET JM, BRUIX J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
12. RUIZ E, ALMONTE M, PIZARRO M et al. Infección con virus de la Hepatitis B y Hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: Estudio de casos y controles. *Revista de gastroenterología del Perú* 1998; 18 (3).
13. ARCE R. LEON J. CUELLAR L.: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B Causante del Hepatocarcinoma. *Rev Gastroen. del Perú* 1986; 6: 35-45.
14. TREVISANI F et al. Clinical and pathologic features of CHC in young and older Italian patients. *Cancer* 1996; 77: 2223-2232.
15. DONAYRE M, BUSSALLEU A, BERRIOS J. et al. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (enero 1969-abril 1997) hallazgos clínicos y de laboratorio. *Revista de gastroenterología del Perú* 1999; 19 (1).
16. TAYLOR-ROBINSON SD, FOSTER GR, ARORA S et al. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997;350:1142-1143.
17. COLLIER J, SHERMAN M. Screening for hepatocellular carcinoma [review]. *Hepatology* 1998;27:273–278.
18. BRUIX J, LLOVET JM. Prognostic prediction and treatment . strategy in HCC. *Hepatology* 2002;35:519-524.
19. ZHANG BH, YANG BH, TANG ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.