



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Manejo del Hepatocarcinoma (Actualización)

Elaborado por:
Grupo de especialistas Multidisciplinarios



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA
EN EVIDENCIA (GPC-BE) No. 35
“MANEJO DEL HEPATOCARCINOMA”**

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD
COMISIÓN CENTRAL DE ELABORACIÓN GPC-BE

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 35 “Manejo del Hepatocarcinoma”
Edición 2016; pág. 86.
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada y autorizada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud
Providencia No. 1539 de fecha 06 de febrero de 2017

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión Central de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia; Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2016.

Derechos reservados-IGSS-2016

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro, a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GERENCIA

Doctor Vidal Heriberto Herrera Herrera

Gerente

Doctor Juan Carlos Lorenti Marroquín

Subgerente de Prestaciones en Salud



AGRADECIMIENTOS:

Miembros del Grupo de Desarrollo:

Dr. Manuel Antonio Gatica Figueroa

Especialista en Gastroenterología
Hospital General de Enfermedades.

Dr. Luis Fernando García

Especialista en Oncología médica
Unidad de Consulta Externa de Enfermedades
Autonomía.

Dr. Claudia Gallardo

Especialista en Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades.

Dr. Raúl Francisco Jiménez Pérez

Especialista en Cirugía Oncológica
Hospital General de Enfermedades.

Dr. José Antonio Perdomo Cuyún

Especialista en Cirugía
Hospital General de Enfermedades.

Dr. David Estuardo Porras Aguilar

Especialista en Cirugía Abdominal
Hospital General de Enfermedades.

Dr. Douglas Stuardo Leonardo Soto

Especialista en Cirugía Abdominal
Hospital General de Enfermedades.

Dr. Estuardo Paiz Josué

Especialista en Cirugía Abdominal Hospital
General de Enfermedades.

Dr. Erick Roberto Soto Solís

Especialista en Cirugía
Hospital General de Enfermedades.

Dra. Irma Gómez

Especialista en Radiología
Hospital General de Enfermedades.

Dra. Mónica González Especialista

en Medicina Interna
Hospital Juan José Arévalo Bermejo.

Dr. Ricardo Hernández

Especialista en Cuidados Paliativos
Unidad de Consulta Externa de Enfermedades Autonomía.

Licda. Roxana Arreaga Psicóloga

de Cuidados Paliativos
Hospital General de Enfermedades.

Dr. Hesler Morales

Jefe de Patología
Hospital General de Enfermedades.



Revisor 2009:

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero

Especialista en Oncología Médica
Hospital General de Enfermedades.

Revisor 2016:

Dr. Juan José Morales Fernández

Cirujano Oncólogo
Hospital Juan José Arévalo Bermejo.



**COMISIÓN ELABORADORA DE GUÍAS DE PRÁCTICA
CLÍNICA FUNDAMENTADAS EN MEDICINA BASADA EN
LA EVIDENCIA:**

Msc. Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales
Jefe del Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade
Coordinador
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Leiser Marco Tulio Mazariegos Contreras
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.



PRÓLOGO

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL IGSS

¿En qué consiste la Medicina Basada en Evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El Nivel de Evidencia Clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.
(Tabla No. 1)

Tabla No. 1 Niveles de Evidencia:

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios casocontrol, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**All or none (Todos o ninguno): Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los Grados de Recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el Nivel de Evidencia; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla No. 2)

Tabla No.2

Significado de los grados de recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia**^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **Grado de Recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

1a

A

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticos farmacológicos y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Cómo se hace el diagnóstico, 3. Terapéutica y 4. Recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

En el formato de Guías de Bolsillo desarrolladas en el IGSS, los diversos temas se editan, imprimen y socializan en un ejemplar de pequeño tamaño, con la idea de tenerlo a mano y revisar los temas incluidos en poco tiempo de lectura, para ayudar en la resolución rápida de los problemas que se presentan durante la práctica diaria.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión Central Para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, siendo así mismo aplicable, práctica y de fácil estudio.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble Institución.

Comisión Central para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

GUIA DE BOLSILLO.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	23
2. OBJETIVOS.....	25
3. METODOLOGÍA.....	27
Preguntas clave.....	27
Estrategias de búsqueda.....	28
Población diana.....	28
Usuarios.....	29
4. CONTENIDO.....	31
Definiciones.....	31
Valoración inicial del paciente.....	39
Factores de riesgo.....	35
Prevención.....	41
Vigilancia.....	41
Diagnóstico.....	33

Evaluación pronóstica.....	39
Tratamiento.....	42
5. ANEXOS.....	51
6. GLOSARIO.....	59
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	61



GUÍA DE BOLSILLO “MANEJO DEL HEPATOCARCINOMA”

Hepatocarcinoma (HC):

Se caracteriza por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales con mutaciones en el p53. (Ruán, 2013) HC es la quinta causa más común de neoplasia y la tercera causa de muerte por neoplasias en el mundo. (Noel Pin Vieito, 2014)

Diagnóstico Clínico:

Los hallazgos iniciales asociados a HC están condicionados por la función hepática subyacente así como los datos obtenidos que se relacionan al tamaño de un tumor hepático visible mediante estudios de imagen (USG, TAC, RMN). En estos pacientes asintomáticos puede detectarse un tumor en estadio precoz, por lo que los hallazgos clínicos y de laboratorio podrán no ser diferentes a los de un paciente con cirrosis hepática sin tumor.

Los hallazgos clínicos más frecuentes en estados avanzados de tumor sospechoso de HC son los siguientes:

- Deterioro clínico general con pérdida de peso
- Ictericia
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Molestias abdominales inespecíficas
- Diarrea

- Dolor óseo (en estadios avanzados con metástasis)
- Signos y síntomas asociados a cirrosis avanzada como ascitis, sangrado por várices esofágicas, encefalopatía
- Signos abdominales de hemorragia por ruptura del tumor
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia
- Eritrocitosis.

Valoración inicial del paciente en la comunidad:

1b

• La valoración del paciente con HC implica el seguimiento de pacientes con riesgo de desarrollo potencial de la neoplasia (como los pacientes cirróticos), la solicitud de estudios de seguimiento como el ultrasonido en pacientes cirróticos cada 6 meses y la decisión de la referencia a unidades de atención con mayor capacidad de resolución de los casos en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

1b

• Todo paciente con diagnóstico establecido o sospechoso de HC debe ser referido de inmediato a unidades médicas en las que se logre su atención adecuada.

Factores de riesgo:

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de HC, se puede mencionar la infección por VHB, infección por VHC, cirrosis hepática por cualquier causa, consumo de alcohol, síndrome metabólico y esteatosis hepática.

1a

Hepatitis B: Es el factor de riesgo más importante asociado o no a la aflatoxina, del 10 al 30% de los pacientes con HC asociado al VHB se desarrollan sobre hígado no cirrótico.

(Noel Pin Vieito, 2014) Los pacientes portadores de HbsAg tienen 7 veces más riesgo de desarrollar HC.

Hepatitis C: El riesgo de HC en pacientes con hepatitis C es alto cuando tienen establecido un cuadro de cirrosis, en donde la incidencia se ubica entre 2 a 8% al año. En forma prospectiva, la presencia del marcador de anti-VHC, confiere un riesgo 4 veces mayor del desarrollo de HC. (Ruán, 2013) En países industrializados, constituye junto al alcohol uno de los factores de riesgo más frecuentemente asociados a HC.^{11, 24}

2b

Cirrosis hepática: El riesgo del desarrollo de HC varía según el grado de la lesión del tejido hepático: es menor del 1% anual en sujetos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa y se incrementa del 3 al 7% anual en sujetos con cirrosis. El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y es obvio que la intensidad de la inflamación hepática relacionada con la carga vírica o el genotipo en el virus C, es la causante del proceso crónico de necrosis y regeneración que evoluciona a cirrosis. Cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (enfermedad metabólica, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune), deben de considerarse un factor de riesgo para HC. (Noel Pin Vieito, 2014)

Coinfección de HIV con Hepatitis B o Hepatitis C: Estos pacientes pueden tener una progresión más rápida del daño hepático y el padecer más rápidamente cirrosis, lo que incrementa el riesgo de HC. El desarrollo del HC en

coinfectados es más agresivo que en los pacientes monoinfectados.

1b

Alcohol: Es un factor de riesgo para el desarrollo de HC y se ha demostrado que el consumo de alcohol se asocia, hasta en un 32% de los casos con esta enfermedad. En un reporte de pacientes austríacos con HC, el alcohol fue un factor de riesgo hasta en un 35%.

Esteatosis hepática: Existen estudios que confirman la relación del padecimiento de esteatosis hepática con el incremento de enfermedad hepática crónica y HC. (Ruán, 2013)

Diagnóstico por imágenes

Ultrasonido (USG): El ultrasonido es el método diagnóstico más accesible y de bajo costo para el tamizaje en HC. Cuando se demuestre por este método un nódulo hepático, independientemente del diámetro, en un paciente cirrótico, este tiene una alta probabilidad de ser un HC. Por lo tanto es necesario realizar estudios complementarios para llegar al diagnóstico definitivo.

TAC trifásica o dinámica y Resonancia Magnética Nuclear (RMN): La vascularización hepática visible normalmente por medio de este método es mixta (arterial y venosa), mientras la del tumor hepático es arterial predominantemente, lo cual determina un patrón vascular específico que se caracteriza por una intensa captación de contraste en fase arterial (hipervascularización), seguido de

A

un lavado rápido en fase venosa portal o fase tardía, hallazgo que se ha correlacionado con la histología de HC en piezas de resección quirúrgica.

En el caso de nódulos de entre 1 y 2 cm se recomienda la realización de dos estudios de imagen que revelen la misma característica. Si el patrón no es típico o no concluyente, el diagnóstico se confirmará o descartará mediante biopsia hepática así como en pacientes no cirróticos con nódulos sospechosos.

Cuando se valore la realización de estos métodos de diagnóstico para el HC, se debe tomar en cuenta el estado general del paciente y las comorbilidades que pudiera presentar, por ejemplo pacientes con insuficiencia renal crónica no utilizar medios de contraste yodados.

En nódulos menores de 1cm se realizará seguimiento mediante ultrasonido para detectar su crecimiento cada 3 a 6 meses. (Ruán, 2013)

Exámenes de laboratorio.

Deberá efectuarse las pruebas que orienten al clínico acerca del estado general del paciente así como aquellas patologías asociadas al diagnóstico y seguimiento de las comorbilidades.

Resultan pertinentes aquellas relacionadas al funcionamiento hepático básico tales como:

- Bilirrubinas
- Transaminasas
- Fosfatasa Alcalina
- Pruebas de coagulación

2b

Valor de la titulación de Alfa Feto Proteína (AFP):

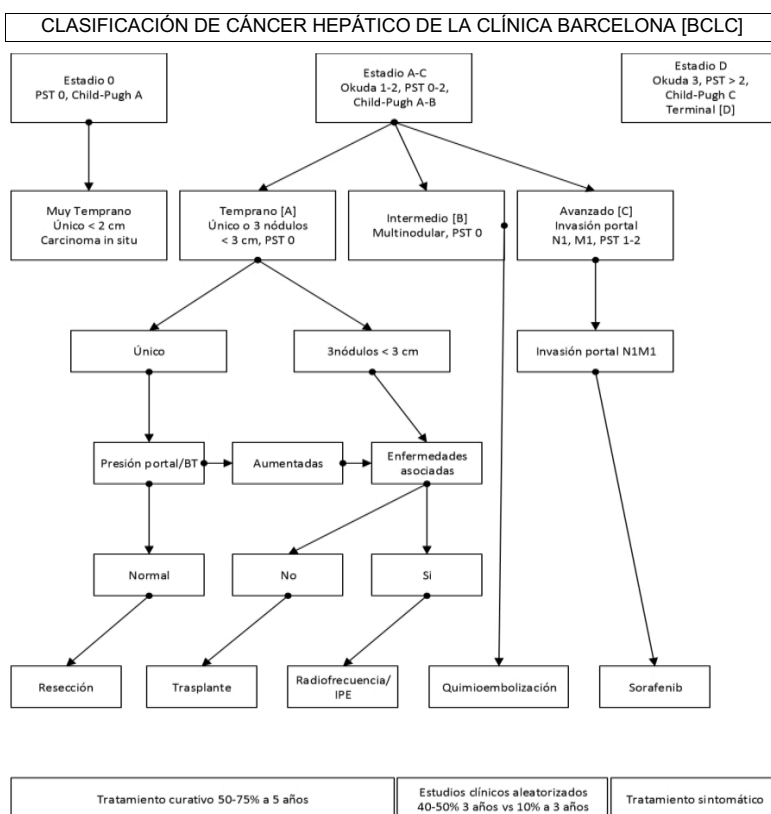
Esta prueba puede elevarse en diferentes neoplasias como el colangiocarcinoma, regeneración hepática, hepatitis B y C, así como en metástasis de origen gastrointestinal, entre otras. Pero cuando los resultados de AFP están en niveles mayores a 400-500 µg/L en pacientes con alto riesgo, esta es diagnóstica para HC. (Ruán, 2013) (Luca Cicalese, 2015)

Evaluación pronóstica:

El pronóstico de los tumores sólidos esta generalmente asociado al estadio del tumor al momento de su diagnóstico. El estadio del tumor, guiará la decisión del tratamiento, así como la expectativa de vida. Sin embargo en el caso del HC, debe considerarse la función hepática, lo cual puede afectar el pronóstico.

Aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta únicamente la extensión tumoral (TNM), la función hepática (Child Pugh), el sistema de enfermedad final hepática (MELD) o la presencia de síntomas (índice de Karnofsky) son inexactos y únicamente son útiles para detectar una enfermedad terminal.

El único modelo que une la estadificación con tratamiento y que además se ha validado es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Este incluye variables asociadas al estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas; además, establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.



Fuente: (Ruán, 2013). Modificado IGSS 2016.

Prevención:

1b

La prevención mediante la vacunación contra el VHB ha probado ser eficaz para evitar el desarrollo del HC. En países como Taiwán, donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de HC, la incidencia ha descendido debido a la implementación de la vacunación.

A

Tratamiento:

En sentido general es importante valorar la extensión y resecabilidad de la lesión, la reserva funcional de la glándula hepática, la relación con infecciones por VHB o VHC, así como la salud integral del paciente y el control de posibles comorbilidades.

B

Tratamiento médico:

Las pocas opciones de tratamiento sistémico están indicadas para aquellos casos en los que están contraindicadas las terapias loco-regionales debido a la presencia de invasión vascular o diseminación maligna extra-hepática. La quimioterapia paliativa no se recomienda de forma rutinaria ya que el HC se considera quimio-resistente, y se ha comprobado no ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad, las tasas de respuesta son bajas y no hay ventajas en la sobrevida independiente del agente simple utilizado o régimen de combinación.

Este tratamiento se convierte en una opción, en determinados casos no quirúrgicos e irresecables.

Tratamiento quirúrgico:

Resección quirúrgica curativa:

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos pacientes no cirróticos con tumores únicos, bien localizados, menores de 5 cm, con buena función hepática y sin hepatitis B o C. Los pacientes candidatos a resección quirúrgica curativa son los pacientes que se ubican en estadio 0 de la clasificación BCLC.

En aquellos pacientes con cirrosis compensada es fundamental una correcta selección de los potenciales candidatos a resección quirúrgica, con análisis del grado de reserva funcional. Los mejores candidatos son aquellos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (recuento de plaquetas superior a 100,000, gradiente de presión portal menor a 10 mmHg y ausencia de varices esófago-gástricas o de esplenomegalia).

En pacientes cirróticos descompensados, la resección quirúrgica está contraindicada, pero debe tomarse en cuenta el trasplante hepático. (Ruán, 2013)

Las resecciones anatómicas como hepatectomía extendida derecha o izquierda, ofrecen los mejores resultados, (Luca Cicalese, 2015) segmentectomias o sub-segmentectomias con margen libre de enfermedad no han demostrado que ofrezcan una sobrevida superior a la resección simple. Sin embargo desde el punto de vista oncológico es coherente

intentar efectuar resecciones anatómicas con un margen de 1cm.

En estos pacientes rigurosamente seleccionados, la mortalidad perioperatoria puede ser inferior al 3 % y la sobrevida a los 5 años podría ser superior al 50 %. La mortalidad en el paciente cirrótico aumenta al doble, el pronóstico después de resección en estadio I es de 55% de supervivencia a 5 años, de 37% en estadio II y 16% en estadio III. La supervivencia libre de recurrencia a 5 años va de 32 a 62%. (Ruán, 2013)

2b

En el tratamiento adyuvante para prevenir la recidiva del HC, se han evaluado múltiples tratamientos para prevenir la recurrencia por metástasis intrahepáticas no detectadas o las recidivas de novo, como la quimioembolización, la radiación intrahepática, la quimioterapia o la inmunoterapia, el uso de Interferón y derivados de retinoides; sin embargo la eficacia de estos no se ha reproducido consistentemente, por lo que actualmente no son recomendados.

Trasplante Hepático:

Substitución total del hígado, mediante la donación de un órgano cadavérico y/o la donación parcial de un lóbulo hepático de un donador vivo, constituye una condición curativa del HC en aquellos casos de pacientes bien seleccionados.

A

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con HC que no son candidatos óptimos

para resección quirúrgica y que no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que además presenten enfermedad múltiple, dentro de los criterios de Milán (Tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm).

Sin embargo otros criterios utilizados actualmente son los propuestos por la Universidad de San Francisco California quienes proponen los siguientes criterios para pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático: tumor único de 6.5 cm, o tres nódulos que no sobrepasen 4.5 cm y que sumados sus diámetros no sobrepasen 8 cm.

El trasplante hepático no está disponible en la república de Guatemala actualmente.

Clasificación de Child-Pugh:

Factor	1	2	3
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 2 > 3.5	2 – 3 3 – 3.5	> 3 < 3
Albúmina sérica (g/dl)	No Ausente	Controlada Moderada	Refractaria Grave
Ascitis			
Encefalopatía Hepática	< 4 < 1.7	4 – 6 1.7-2.3	> 6 > 2.3
Tiempo de protrombina (segundos prolongados) INR			
Clasificación	A	B	C
Puntos	5 – 6	7 – 9	> 9

Tabla de los estadios de enfermedad Hepática según Okuda:

Estadaje de Okuda			
	I	II	III
Tamaño tumoral > 50%	Negativo	1 o 2 (+)	3 o 4 (+)
Ascitis	Negativo		
Albúmina < 3 g/dl	Negativo		
Bilirrubina > 3 mgs/dl	Negativo		
Sobrevida media sin tratamientos (en meses	8.3	2.0	0.7

Tratamiento de elección según el estadio BCLC al momento del diagnóstico:

Estadio 0	Efectuar resección del nódulo y/o trasplante hepático
Estadio A (Nódulo único <5 cm o 3 tumores <3 cm)	Efectuar trasplante hepático
Estadio A con enfermedades asociadas	Efectuar embolización con alcohol o aplicar radiofrecuencia
Estadio B	Aplicar quimioembolización
Estadio C	Aplicar quimioterapia sistémica oral o intravenosa (de acuerdo al criterio clínico)
Estadio D	Aplicar tratamiento sintomático

**Estadíaje CLIP (Cancer of the Liver
Program Investigators):**

Puntos	
Child-Pug	
A	0
B	1
C	2
Tumor	
Único y extensión \leq 50%	0
Multinodular y extensión \leq 50%	1
Difusión o extensión	2
AFP	
< 400	0
\geq 400	1
Trombosis Portal	
No	0
Si	1

Puntos CLIP Sobrevivencia		
	1 año	2 años
0	84	65
1	66	45
2	45	17
3	36	12
4	09	0

Clasificación TNM para HC:

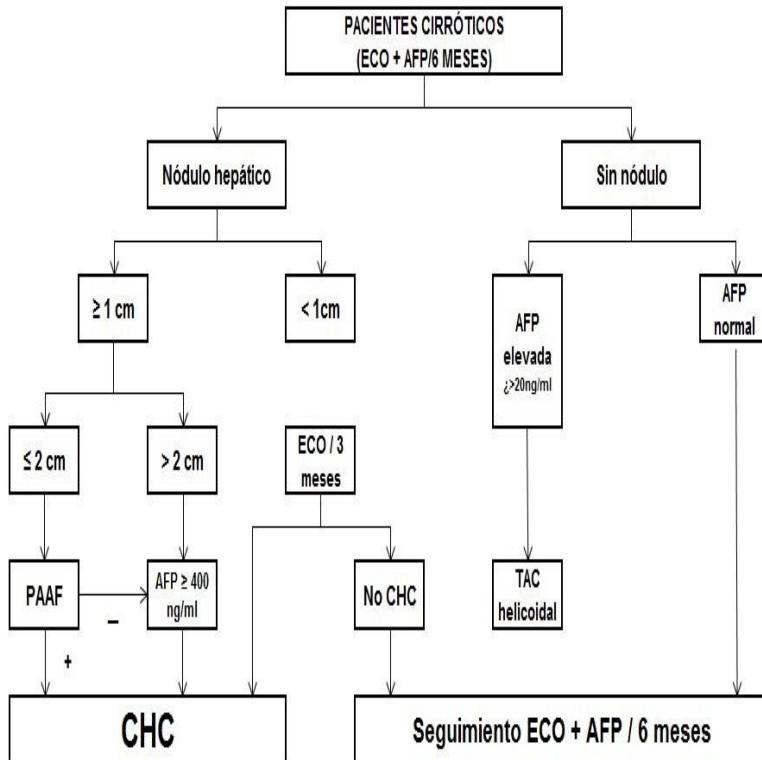
Estadíaaje TNM modificado	
Tumor	Descripción
T0	No se observa tumor
T1	Nódulo ≤ 1.9 cm
T2	1 nódulo 2-5 cm, 2 o 3 nódulos en total
T3	1 nódulo > 5 cm, varios nódulos, al menos 1 > 3 cm
T4a	4 o más nódulos de cualquier tamaño
T4b	T2, T3 o T4 además de afección portal intrahepática macroscópica o afección de las venas suprahepáticas, encontradas mediante TAC, RMN y/o USG

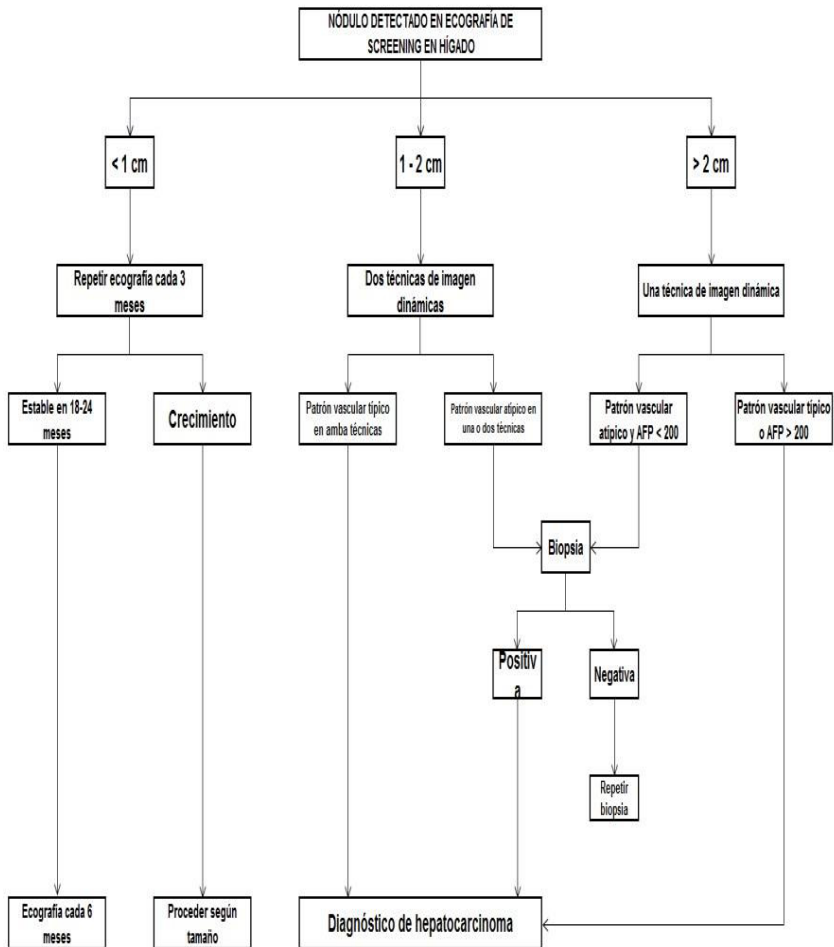
Estadio según TNM	
Estadio	Clasificación
Estadio I	T1
Estadio II	T2
Estadio III	T3
Estadio IV A 1	T4a
Estadio IV A 2	T4b
Estadio IV B	Cualquier N1, cualquier M1
<p>N1: Afección de los ganglios regionales (hilio hepático)</p> <p>M1: Enfermedad metastásica, incluyendo la porta extrahepática a la afección de las venas suprahepáticas.</p>	

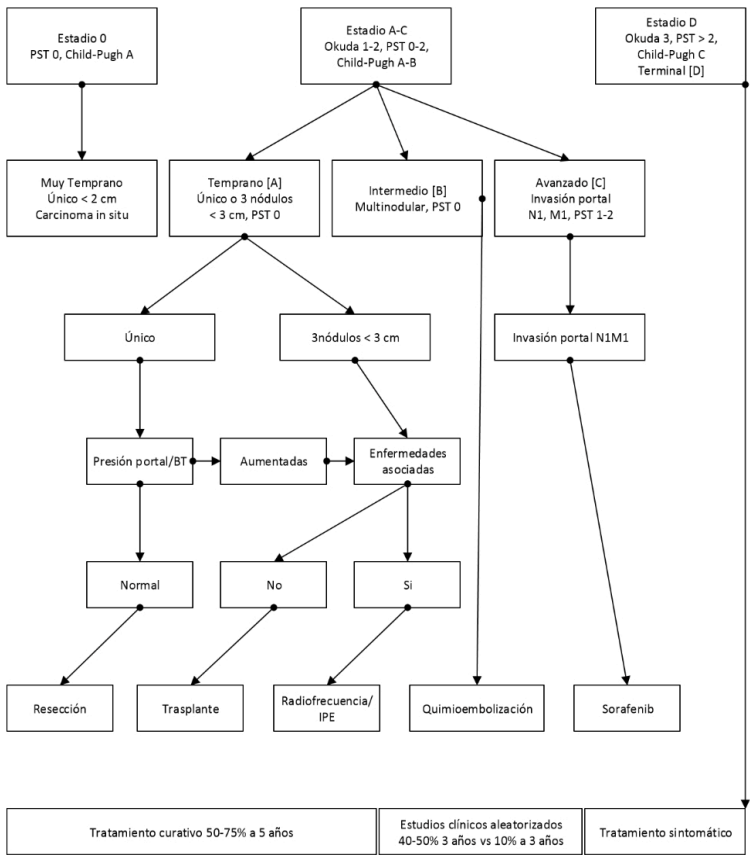
Escala de valoración funcional de Karnofsky:

100	Normal , sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales , pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo , con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse , pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional , pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención , incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido , incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave , severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo , paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo .
0	Fallecido .

**CLASIFICACIÓN DE CÁNCER HEPÁTICO DE LA CLÍNICA
BARCELONA BCLC**







GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

1. INTRODUCCIÓN

El Hepatocarcinoma (HC) es la quinta malignidad más frecuente en hombres y la séptima en mujeres a nivel mundial. (Ruán, 2013) Además ocupa el tercer lugar como causa de muerte por cáncer. (Noel Pin Vieito, 2014) Es conocido su aumento en muchos países, su distribución mundial es heterogénea y su incidencia está ligada a los factores de riesgo como el aumento en la frecuencia de infección por la hepatitis B en países asiáticos y de la hepatitis C en países occidentales. En las zonas de mayor incidencia, la infección por hepatitis C y el alcoholismo desempeñan un papel preponderante. (Ruán, 2013)

Durante los últimos años se han logrado avances en el diagnóstico temprano y el manejo del Hepatocarcinoma, particularmente en el tratamiento médico, así como la apertura de los criterios para la cirugía y el trasplante hepático, considerados estos últimos como los únicos curativos. Sin embargo estos beneficios se aplican a solo un 15% de los pacientes.

Los casos con Hepatocarcinoma no resecables o metastásicos tienen una mediana de supervivencia de pocos meses.

En Guatemala, la incidencia de HC es de 15.7/100,000 habitantes, con una mortalidad de 15.6/100,000

habitantes y es la cuarta causa de cáncer del país, siendo la tercera causa de muerte por cáncer (GLOBOCAN 2008).

Sin embargo, existen pocos estudios que muestren las pautas a seguir ante el paciente con Hepatocarcinoma y en nuestro medio el tratamiento es limitado al enfoque de los especialistas oncólogos, mientras que a nivel mundial el cuidado de estos pacientes requiere de la participación multidisciplinaria de diferentes profesionales.

Debido a ello es necesario evaluar la evidencia reciente para determinar los procedimientos e intervenciones diagnósticas y terapéuticas que han probado beneficio.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo general de la presente guía es establecer los criterios técnicos y recomendaciones basadas en la evidencia actual, sobre el cáncer hepático primario o Hepatocarcinoma, en cuanto al diagnóstico y tratamiento.

Objetivos específicos:

- Señalar cuáles son las pautas más importantes para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollo de Hepatocarcinoma.
- Establecer criterios clínicos, bioquímicos y variables fisiológicas que son de utilidad para el diagnóstico temprano de Hepatocarcinoma.
- Elegir la opción para el tratamiento efectivo, disponible actualmente en el IGSS, según la etapa del desarrollo del Hepatocarcinoma.
- Promover medidas encaminadas a la prevención del desarrollo de Hepatocarcinoma.



3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas:

- 1) ¿Cuáles son las medidas más importantes recomendadas para la prevención del desarrollo de HC?
- 2) ¿En qué grupo de pacientes se recomiendan los programas de tamizaje para la detección temprana de HC?
- 3) ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico del HC?
- 4) ¿Cuál es la utilidad actual de la quimioterapia en pacientes con HC?
- 5) ¿Cuáles son los tratamientos sistémicos recomendados para el tratamiento del HC?
- 6) ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico recomendado en los tumores únicos del hígado en pacientes no cirróticos?
- 7) ¿Qué pacientes con diagnóstico de HC se benefician con trasplante hepático?
- 8) ¿Qué pacientes con diagnóstico de HC se benefician con el tratamiento de ablación con alcohol?
- 9) ¿Qué pacientes con diagnóstico de HC se benefician con el tratamiento de ablación con Radiofrecuencia?

- 10) ¿Qué pacientes con diagnóstico de HC se benefician con el tratamiento de Quimioembolización?
- 11) ¿Qué pacientes con diagnóstico de HC deben recibir tratamiento paliativo?

Estrategia de búsqueda

Se formularon preguntas clínicas concretas. A partir de las preguntas se realizó la búsqueda de información que incluyó la revisión sistemática de documentos y estudios publicados en internet.

Las páginas que fueron consultadas fueron:

www.pubmed.com www.bjm.com

www.cochrane.org

www.clinicalevidence.com

www.medscape.com.surgery

También se consultaron otras fuentes bibliográficas como revistas internacionales, y libros de texto para conceptualizar definiciones, así como clasificaciones recientes y guías internacionales actualizadas de manejo y tratamiento.

Población diana:

Pacientes derechohabientes adultos con diagnóstico de HC que consultan a las diferentes unidades del IGSS.

Usuarios:

Personal Técnico en Salud, Médicos Generales, Especialistas en Nutrición y Trabajo Social, Médicos Residentes, Médicos Internistas, Médicos Gastroenterólogos, Médicos Radiólogos, Médicos Anestesiólogos, Médicos Oncólogos y Cirujanos Oncólogos, además de otras especialidades afines en el tratamiento del paciente con HC.

Edición, revisión y publicación:

Primera edición año 2009.

Revisión año 2016.

Publicación año 2016.



4. CONTENIDO

Hepatocarcinoma (HC):

Se caracteriza por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales con mutaciones en el p53. (Ruán, 2013) HC es la quinta causa más común de neoplasia y la tercera causa de muerte por neoplasias en el mundo. (Noel Pin Vieito, 2014)

Su causa se asocia a factores tanto externos (tabaco, organismos infecciosos, alimentación deficiente, sustancias químicas y radiación) como internos (mutaciones heredadas, hormonas, problemas inmunitarios y mutaciones debidas al metabolismo) como puede verse algunos de estos factores son modificables y eventualmente podrían prevenir el apareamiento de diversos tipos de cáncer.

En el caso de las neoplasias primarias del hígado, se pueden presentar como lesiones únicas o diseminadas en la glándula hepática. Se ha descrito que es una patología estrechamente ligada a enfermedad hepática crónica que ha degenerado hacia la cirrosis hepática. En algunas regiones del mundo como Asia y África Subsahariana se encuentra relacionada a los Virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), mientras que en Europa y América al igual que esta relación con infección viral hepática, también se asocia al consumo de alcohol, jugando además un rol importante la obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, esteatosis hepática, consumo de aflatoxinas y hemocromatosis en el apareamiento de la

enfermedad. (Ruán, 2013) (Luca Cicalese, 2015) (Noel Pin Vieito, 2014)

Historia natural de la enfermedad:

Los pacientes con HC suelen tener una evolución heterogénea, en casos de infección por virus de hepatitis B, el apareamiento del HC es menos predecible, mientras que en la mayoría de los casos asociados a enfermedad hepática crónica y avanzada secundaria a infección hepática por el virus de la hepatitis C pudo haberse establecido 20 a 30 años antes del apareamiento del HC. Un 5% de los casos no se detecta cirrosis hepática asociada al HC.

En algunos casos el tumor presenta un período de incubación largo y silente hasta que se le encuentra como una masa única, generalmente al efectuar un USG hepático. Sin embargo es posible que se encuentren múltiples masas de tamaño y crecimiento variables, que pueden ser metástasis locales del mismo tumor o varios tumores individuales que se desarrollan simultáneamente.

El tamaño del tumor es importante para decidir el manejo y tratamiento de la enfermedad.

Deberán vigilarse con cuidado a los pacientes con factores de riesgo para HC, especialmente aquellos con diagnóstico de cirrosis independiente de su etiología, antecedentes familiares de HC, así como los infectados por hepatitis B y C.

Diagnóstico de HC:

Diagnóstico Clínico:

Los hallazgos iniciales asociados a HC están condicionados por la función hepática subyacente así como los datos obtenidos que se relacionan al tamaño de un tumor hepático visible mediante estudios de imagen (USG, TAC, RMN). En estos pacientes asintomáticos puede detectarse un tumor en estadio precoz, por lo que los hallazgos clínicos y de laboratorio podrán no ser diferentes a los de un paciente con cirrosis hepática sin tumor.

Los hallazgos clínicos más frecuentes en estados avanzados de tumor sospechoso de HC son los siguientes:

- Deterioro clínico general con pérdida de peso
- Ictericia
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Molestias abdominales inespecíficas
- Diarrea
- Dolor óseo (en estadios avanzados con metástasis)
- Signos y síntomas asociados a cirrosis avanzada como ascitis, sangrado por várices esofágicas, encefalopatía

- Signos abdominales de hemorragia por ruptura del tumor
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia
- Eritrocitosis.

Valoración inicial del paciente en la comunidad:

La valoración del paciente con HC implica el seguimiento de pacientes con riesgo de desarrollo potencial de la neoplasia (como los pacientes cirróticos), la solicitud de estudios de seguimiento como el ultrasonido en pacientes cirróticos cada 6 meses y la decisión de la referencia a unidades de atención con mayor capacidad de resolución de los casos en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

Todo paciente con diagnóstico establecido o sospechoso de HC debe ser referido de inmediato a unidades médicas en las que se logre su atención adecuada.

En la consulta externa general o de especialidades:

El HC tiene relevancia clínica por la elevada mortalidad que representa como consecuencia de la cirrosis hepática. Toda vez que el médico de enfermedad común sospeche el diagnóstico de HC, se recomienda que el paciente sea enviado al especialista en oncología, quien realizará los estudios de extensión de la enfermedad y una evaluación pronóstica. Con esto, es posible elegir el

tratamiento más adecuado, así como evaluar su respuesta y establecer su expectativa de vida.

En el hospital:

Idealmente, el tratamiento del paciente con HC debe surgir del consenso por un grupo de especialistas que incluyan al médico internista, gastroenterólogo, oncólogo, cirujano abdominal, cirujano oncológico, radiólogo, patólogo, miembros de las unidades de nutrición, infectólogo, psicólogo y especialista en cuidados paliativos quienes decidirán, en base a las características del paciente estudiado, el tratamiento óptimo a establecer según sea el caso que se presente para discusión individualizada en la “clínica de tumores” del IGSS.

Factores de riesgo:

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de HC, se puede mencionar la infección por VHB, infección por VHC, cirrosis hepática por cualquier causa, consumo de alcohol, síndrome metabólico y esteatosis hepática.

Hepatitis B: Es el factor de riesgo más importante asociado o no a la aflatoxina, del 10 al 30% de los pacientes con HC asociado al VHB se desarrollan sobre hígado no cirrótico. (Noel Pin Vieito, 2014) Los pacientes portadores de HbsAg tienen 7 veces más riesgo de desarrollar HC que las personas sin infección. (Ruán, 2013) La incidencia anual en estos pacientes es de 0.5%, el cual incrementa con la edad y en los casos conocidos

con cirrosis la incidencia es de 2.5% al año. Por todo lo anterior se recomienda la vacunación contra el VHB.

1a

Hepatitis C: El riesgo de HC en pacientes con hepatitis C es alto cuando tienen establecido un cuadro de cirrosis, en donde la incidencia se ubica entre 2 a 8% al año. En forma prospectiva, la presencia del marcador de anti-VHC, confiere un riesgo 4 veces mayor del desarrollo de HC. (Ruán, 2013) En países industrializados, constituye junto al alcohol uno de los factores de riesgo más frecuentemente asociados a HC.^{11, 24}

2b

Cirrosis hepática: El riesgo del desarrollo de HC varía según el grado de la lesión del tejido hepático: es menor del 1% anual en sujetos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa y se incrementa del 3 al 7% anual en sujetos con cirrosis. El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y es obvio que la intensidad de la inflamación hepática relacionada con la carga vírica o el genotipo en el virus C, es la causante del proceso crónico de necrosis y regeneración que evoluciona a cirrosis. Cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (enfermedad metabólica, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune), deben de considerarse un factor de riesgo para HC. (Noel Pin Vieito, 2014)

3a

Coinfección de HIV con Hepatitis B o Hepatitis C: Estos pacientes pueden tener una progresión más rápida del daño hepático y el padecer más rápidamente cirrosis, lo que incrementa el riesgo de HC. El desarrollo

del HC en coinfectados es más agresivo que en los pacientes monoinfectados.

Alcohol: Es un factor de riesgo para el desarrollo de HC y se ha demostrado que el consumo de alcohol se asocia, hasta en un 32% de los casos con esta enfermedad. En un reporte de pacientes austríacos con HC, el alcohol fue un factor de riesgo hasta en un 35%.

Esteatosis hepática: Existen estudios que confirman la relación del padecimiento de esteatosis hepática con el incremento de enfermedad hepática crónica y HC. (Ruán, 2013)

1b

Diagnóstico por imágenes

Ultrasonido (USG): El ultrasonido es el método diagnóstico más accesible y de bajo costo para el tamizaje en HC. Cuando se demuestre por este método un nódulo hepático, independientemente del diámetro, en un paciente cirrótico, este tiene una alta probabilidad de ser un HC. Por lo tanto es necesario realizar estudios complementarios para llegar al diagnóstico definitivo.

TAC trifásica o dinámica y Resonancia Magnética Nuclear (RMN): La vascularización hepática visible normalmente por medio de este método es mixta (arterial y venosa), mientras la del tumor hepático es arterial predominantemente, lo cual determina un patrón vascular específico que se caracteriza por una intensa captación de contraste en fase arterial (hipervascularización), seguido de un lavado rápido en fase

A

venosa portal o fase tardía, hallazgo que se ha correlacionado con la histología de HC en piezas de resección quirúrgica.

En el caso de nódulos de entre 1 y 2 cm se recomienda la realización de dos estudios de imagen que revelen la misma característica. Si el patrón no es típico o no concluyente, el diagnóstico se confirmará o descartará mediante biopsia hepática así como en pacientes no cirróticos con nódulos sospechosos.

Cuando se valore la realización de estos métodos de diagnóstico para el HC, se debe tomar en cuenta el estado general del paciente y las comorbilidades que pudiera presentar, por ejemplo pacientes con insuficiencia renal crónica no utilizar medios de contraste yodados.

En nódulos menores de 1cm se realizará seguimiento mediante ultrasonido para detectar su crecimiento cada 3 a 6 meses. (Ruán, 2013)

Exámenes de laboratorio.

Deberá efectuarse las pruebas que orienten al clínico acerca del estado general del paciente así como aquellas patologías asociadas al diagnóstico y seguimiento de las comorbilidades.

Resultan pertinentes aquellas relacionadas al funcionamiento hepático básico tales como:

- Bilirrubinas
- Transaminasas

- Fosfatasa Alcalina
- Pruebas de coagulación

Valor de la titulación de Alfa Feto Proteína (AFP):

2b

Esta prueba puede elevarse en diferentes neoplasias como el colangiocarcinoma, regeneración hepática, hepatitis B y C, así como en metástasis de origen gastrointestinal, entre otras. Pero cuando los resultados de AFP están en niveles mayores a 400-500 µg/L en pacientes con alto riesgo, esta es diagnóstica para HC. (Ruán, 2013) (Luca Cicalese, 2015)

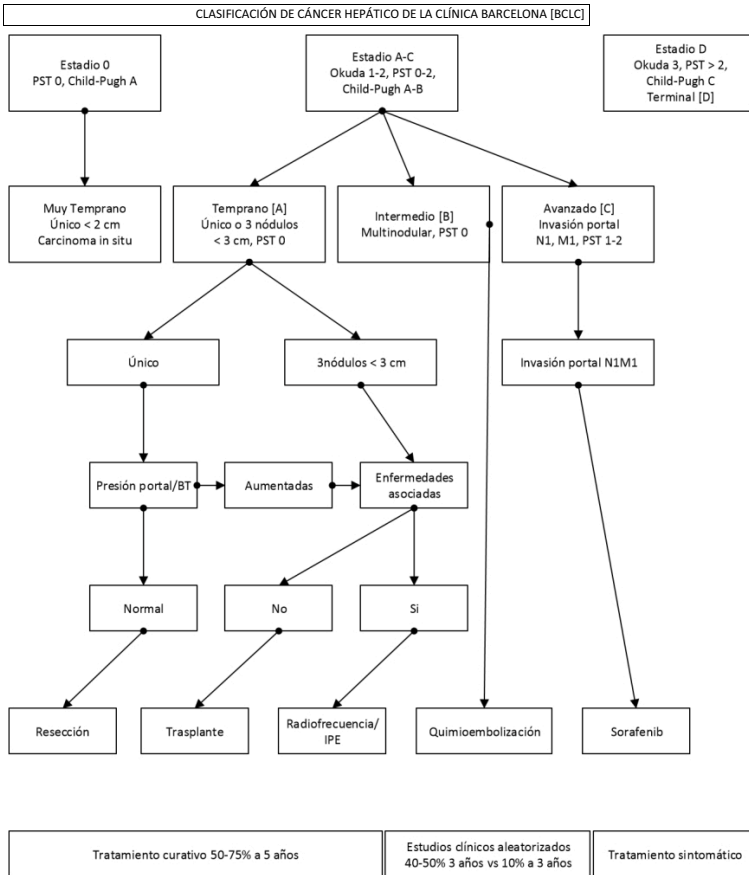
Evaluación pronóstica:

El pronóstico de los tumores sólidos esta generalmente asociado al estadio del tumor al momento de su diagnóstico. El estadio del tumor, guiará la decisión del tratamiento, así como la expectativa de vida. Sin embargo en el caso del HC, debe considerarse la función hepática, lo cual puede afectar el pronóstico.

Aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta únicamente la extensión tumoral (TNM), la función hepática (Child Pugh), el sistema de enfermedad final hepática (MELD) o la presencia de síntomas (índice de Karnofsky) son inexactos y únicamente son útiles para detectar una enfermedad terminal.

El único modelo que une la estadificación con tratamiento y que además se ha validado es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Este incluye variables asociadas al

estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas; además, establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.



Fuente: (Ruán, 2013). Modificado IGSS 2016.

Prevención:

Resulta relevante la prevención de las patologías que conllevan el riesgo de cirrosis hepática ya que es obvio que la intensidad de la inflamación hepática es la causante del proceso crónico de necrosis y de regeneración que finalmente establecen los cambios hacia la cirrosis. Por tanto cualquier enfermedad que pueda potencialmente dar lugar a la cirrosis (hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmune) deben considerarse como factores de riesgo para el apareamiento de HC.

La prevención mediante la vacunación contra el VHB ha probado ser eficaz para evitar el desarrollo del HC. En países como Taiwán, donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de HC, la incidencia ha descendido debido a la implementación de la vacunación.

Si el factor de riesgo ya ha sido adquirido, la opción preventiva es evitar la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis, mediante la administración del tratamiento antiviral, así como el abandono de los hábitos que implican aumento en el riesgo de desarrollar HC.

Vigilancia:

El objetivo de la vigilancia para HC es disminuir la mortalidad a partir de la enfermedad hepática ya instalada. Considerando que el principal factor de riesgo es la cirrosis, deben considerarse candidatos a vigilancia todos los sujetos con cirrosis, independiente de la etiología.

1b

La única oportunidad de tratamiento que mejore la supervivencia global ante la presencia de HC es en los tumores pequeños (menores de 2 cm), por lo tanto se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis hepática. Un estudio prospectivo y aleatorizado, efectuado en China demostró que la vigilancia basada en la aplicación de USG y AFP cada 6 meses, aumentaba la supervivencia de los sujetos bajo seguimiento.

A

El tiempo de intervalo entre la realización del ultrasonido debe ser cada 3 a 6 meses por 2 años y después de cada año, y AFP si se encuentra elevada al inicio cada 3 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses. ^(Ruán, 2013)

B

Tratamiento:

En sentido general es importante valorar la extensión y resecabilidad de la lesión, la reserva funcional de la glándula hepática, la relación con infecciones por VHB o VHC, así como la salud integral del paciente y el control de posibles comorbilidades.

Tratamiento médico:

Las pocas opciones de tratamiento sistémico están indicadas para aquellos casos en los que están contraindicadas las terapias loco-regionales debido a la presencia de invasión vascular o diseminación maligna extra-hepática. La quimioterapia paliativa no se recomienda de forma rutinaria ya que el HC se considera quimio-resistente, y se ha comprobado no ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad, las tasas de respuesta son bajas y no hay

ventajas en la sobrevida independiente del agente simple utilizado o régimen de combinación.

Este tratamiento se convierte en una opción, en determinados casos no quirúrgicos e irresecables.

Tratamiento quirúrgico:

Resección quirúrgica curativa:

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos pacientes no cirróticos con tumores únicos, bien localizados, menores de 5 cm, con buena función hepática y sin hepatitis B o C. Los pacientes candidatos a resección quirúrgica curativa son los pacientes que se ubican en estadio 0 de la clasificación BCLC.

En aquellos pacientes con cirrosis compensada es fundamental una correcta selección de los potenciales candidatos a resección quirúrgica, con análisis del grado de reserva funcional. Los mejores candidatos son aquellos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (recuento de plaquetas superior a 100,000, gradiente de presión portal menor a 10 mmHg y ausencia de varices esófago-gástricas o de esplenomegalia).

En pacientes cirróticos descompensados, la resección quirúrgica está contraindicada, pero debe tomarse en cuenta el trasplante hepático. (Ruán, 2013)

Las resecciones anatómicas como hepatectomía extendida derecha o izquierda, ofrecen los mejores resultados, ^(Luca Cicalese, 2015) segmentectomias o sub-segmentectomias con margen libre de enfermedad no han demostrado que ofrezcan una sobrevida superior a la resección simple. Sin embargo desde el punto de vista oncológico es coherente intentar efectuar resecciones anatómicas con un margen de 1cm.

En estos pacientes rigurosamente seleccionados, la mortalidad perioperatoria puede ser inferior al 3 % y la sobrevida a los 5 años podría ser superior al 50 %. La mortalidad en el paciente cirrótico aumenta al doble, el pronóstico después de resección en estadio I es de 55% de supervivencia a 5 años, de 37% en estadio II y 16% en estadio III. La supervivencia libre de recurrencia a 5 años va de 32 a 62%. ^(Ruán, 2013)

2b

En el tratamiento adyuvante para prevenir la recidiva del HC, se han evaluado múltiples tratamientos para prevenir la recurrencia por metástasis intrahepáticas no detectadas o las recidivas de novo, como la quimioembolización, la radiación intrahepática, la quimioterapia o la inmunoterapia, el uso de Interferón y derivados de retinoides; sin embargo la eficacia de estos no se ha reproducido consistentemente, por lo que actualmente no son recomendados.

Trasplante Hepático:

A

Substitución total del hígado, mediante la donación de un órgano cadavérico y/o la donación parcial de un lóbulo hepático de un donador vivo, constituye una condición

curativa del HC en aquellos casos de pacientes bien seleccionados.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con HC que no son candidatos óptimos para resección quirúrgica y que no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que además presenten enfermedad múltiple, dentro de los criterios de Milán (Tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm).

Sin embargo otros criterios utilizados actualmente son los propuestos por la Universidad de San Francisco California quienes proponen los siguientes criterios para pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático: tumor único de 6.5 cm, o tres nódulos que no sobrepasen 4.5 cm y que sumados sus diámetros no sobrepasen 8 cm.

El trasplante hepático no está disponible en la república de Guatemala actualmente.

B

Sin embargo en diferentes estudios observacionales han demostrado que el tratamiento en lista mediante ARF (ablación por radiofrecuencia) o TACE (Quimioembolización), disminuye la tasa de exclusión.

Ablación:

Consiste en modificar la temperatura intratumoral, con el propósito de lograr la necrosis parcial o total de la neoplasia, o la reducción de su tamaño. Para su utilización se debe considerar que el mejor resultado se obtendrá en aquellos

casos donde el tumor es único, menor de 4 cm y la medición de la escala de Child Pugh es A o B. (Ruán, 2013)

El procedimiento tiene morbilidad de 2.2 a 11% y mortalidad de 0.3 a 0.8%. (Ruán, 2013)

□ Ablación con Radiofrecuencia (ARF):

Este tipo de Ablación consiste en modificar la temperatura intratumoral. Esta posee mayor capacidad ablativa y obtiene mayor tasa de respuesta que la ablación con alcohol, en tumores mayores de 5 cm con menor número de sesiones.

Presenta mayor número de efectos secundarios. No se recomienda para tumores subcapsulares ni adyacentes a la vesícula biliar, el hilio hepático o cerca de los vasos sanguíneos.

En tumores menores de 5cm la ablación tanto por APA y ARF presentan una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica.

La ablación con radiofrecuencia es posible realizarla en Guatemala en centros de radiología intervencionista.

□ Ablación Percutánea con Alcohol (APA):

Es el tratamiento de elección de aquellos pacientes afectados con HC en estadio inicial, en los que la resección quirúrgica no es posible. Se utiliza en pacientes con estadio inicial de la clasificación BCLC. También se puede considerar como una

opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático.

Se recomienda en pacientes cuando la radiofrecuencia no es recomendable, como el hilio hepático, grandes vasos o adyacentes a la vesícula biliar. Tiene una alta tasa de recurrencia en tumores mayores de 5 cm, incluso 38% en tumores de 3 cm. (Ruán, 2013)

La ablación con alcohol de HC es posible realizarla en Guatemala en centros de radiología intervencionista y transoperatoriamente dependiendo de los hallazgos quirúrgicos.

Quimioembolización:

Comprende la inyección de un agente quimioterapéutico (Doxorrubicina, Cisplatino, Epirubicina o Mitomicina C) con o sin Lipiodol o un material pro-coagulante en la arteria hepática, este último favorece la retención intratumoral de la quimioterapia, se utiliza principalmente en HC irresecable o inoperable no susceptible a otros tratamientos como radiofrecuencia y sin evidencia de enfermedad extrahepática. (Ruán, 2013)

B

Para su utilización los pacientes deben tener una función hepática preservada (Child A o B no descompensada) dado que la isquemia podría ocasionar un daño importante en el hígado potencialmente sano.

La trombosis de la vena porta, Child Pugh C e ictericia son contraindicaciones para su uso. Mortalidad < 5%. (Ruán, 2013)

A

Así mismo, es el único tratamiento que ha mostrado beneficio en términos de sobrevida en pacientes con HC en estadio intermedio, tumores mayores de 5 cm y menores de 10cm o tumores multinodulares, sin invasión vascular o extra hepática, con función hepática conservada, preferentemente pacientes Child A.

Se ha logrado una tasa de sobrevida en metaanálisis y estudios aleatorios comparando TACE con manejo médico muestra beneficio en la supervivencia de 82 y 63%, comparado con un grupo control de 63 y 27% a uno y dos años respectivamente. (Ruán, 2013)

No se ha llegado a un consenso aun de cuál es el mejor agente quimioterapéutico o embolizante, pero actualmente se está utilizando el uso de esferas de alcohol polivinilo cargadas con algún medicamento utilizado en quimioterapia (se sugiere alguno de familia de las atrasaclinas). Estas esferas liberan lentamente la quimioterapia una vez en contacto con la sangre, con lo que el paso de esta a la circulación sistémica se reduce y minimiza los efectos secundarios. (Ruán, 2013)

Actualmente han aparecido otros tratamientos locoregionales potencialmente útiles que se encuentran aún en estudio, como la radioembolización. (Ruán, 2013)

Los efectos secundarios pueden variar desde: fiebre, íleo y dolor abdominal (colecistitis aguda, abscesos) hasta la muerte en algunos casos.

La quimioembolización es posible realizarla en Guatemala en centros de radiología intervencionista.

Terapia sistémica:

El estudio europeo SHARP demostró un beneficio en supervivencia estadísticamente significativo con la administración de Sorafenib (inhibidor de la Tirosinasa) en pacientes con HC avanzado.

La tasa de respuesta objetiva reportada fue de 2%.

No se ha demostrado mejoría en hepatitis B o C ni en Child Pugh B o C.

Seguimiento.

La American Association for the Study of Hepatic Diseases (AASLD) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugiere lo siguiente:

- Hacer ultrasonido cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada año
- AFP (si se encuentra elevada al inicio) cada 3 meses por 2 años y luego cada 6 meses.
- No se recomienda el uso rutinario de TAC



5. ANEXOS

Clasificación de Child-Pugh:

Factor	1	2	3
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 2 > 3.5	2 – 3 3 – 3.5	> 3 < 3
Albúmina sérica (g/dl)	No Ausente	Controlada Moderada	Refractaria Grave
Ascitis			
Encefalopatía	< 4	4 – 6	> 6
Hepática Tiempo de protrombina (segundos prolongados)	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
INR			
Clasificación	A	B	C
Puntos	5 – 6	7 – 9	> 9

Tabla de los estadios de enfermedad Hepática según Okuda:

Estadaje de Okuda			
	I	II	III
Tamaño tumoral > 50%	Negativo	1 o 2 (+)	3 o 4 (+)
Ascitis	Negativo		
Albúmina < 3 g/dl	Negativo		
Bilirrubina > 3 mgs/dl	Negativo		
Sobrevida media sin tratamientos (en meses)	8.3	2.0	0.7

Tratamiento de elección según el estadio BCLC al momento del diagnóstico:

Estadio 0	Efectuar resección del nódulo y/o trasplante hepático
Estadio A (Nódulo único <5 cm o 3 tumores <3 cm)	Efectuar trasplante hepático
Estadio A con enfermedades asociadas	Efectuar embolización con alcohol o aplicar radiofrecuencia
Estadio B	Aplicar quimioembolización
Estadio C	Aplicar quimioterapia sistémica oral o intravenosa (de acuerdo al criterio clínico)
Estadio D	Aplicar tratamiento sintomático

**Estadía CLIP (Cancer of the Liver Program
Investigators):**

		Puntos	
Child-Pug			
A		0	
B		1	
C		2	
Tumor			
Único y extensión ! 50%		0	
Multinodular y extensión ! 50%		1	
Difusión o extensión		2	
AFP			
< 400		0	
" 400		1	
Trombosis Portal			
No		0	
Si		1	
Puntos CLIP		Sobrevivencia	
		1 año	2 años
0		84	65
1		66	45
2		45	17
3		36	12
4		09	0

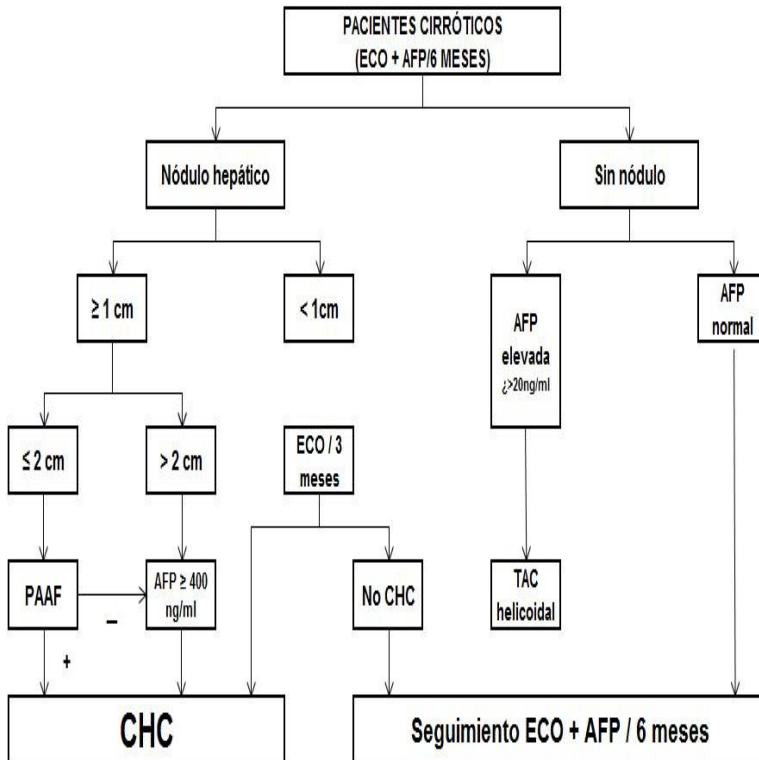
Clasificación TNM para HC:

Estadaje TNM modificado	
Tumor	Descripción
T0	No se observa tumor
T1	Nódulo ! 1.9 cm
T2	1 nódulo 2-5 cm, 2 o 3 nódulos en total
T3	1 nódulo > 5 cm, varios nódulos, al menos 1 > 3 cm
T4a	4 o más nódulos de cualquier tamaño
T4b	T2, T3 o T4 además de afección portal intrahepática macroscópica o afección de las venas suprahepáticas, encontradas mediante TAC, RMN y/o USG
Estadio según TNM	
Estadio	Clasificación
Estadio I	T1
Estadio II	T2
Estadio III	T3
Estadio IV A 1	T4a
Estadio IV A 2	T4b
Estadio IV B	Cualquier N1 , cualquier M1
N1: Afección de los ganglios regionales (hilio hepático) M1: Enfermedad metastásica, incluyendo la porta extrahepática a la afección de las venas suprahepáticas.	

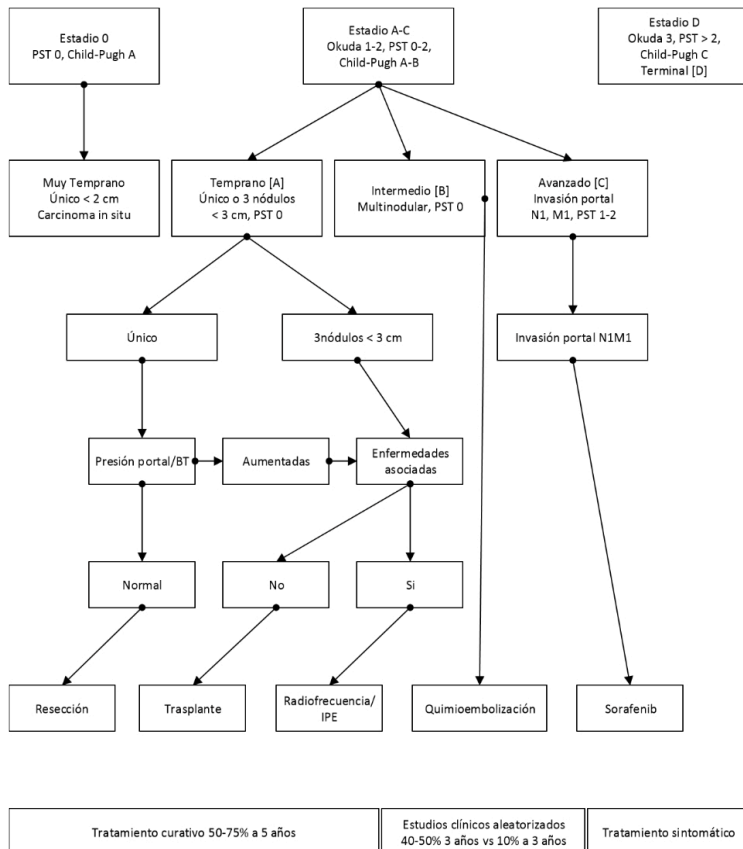
Escala de valoración funcional de Karnofsky:

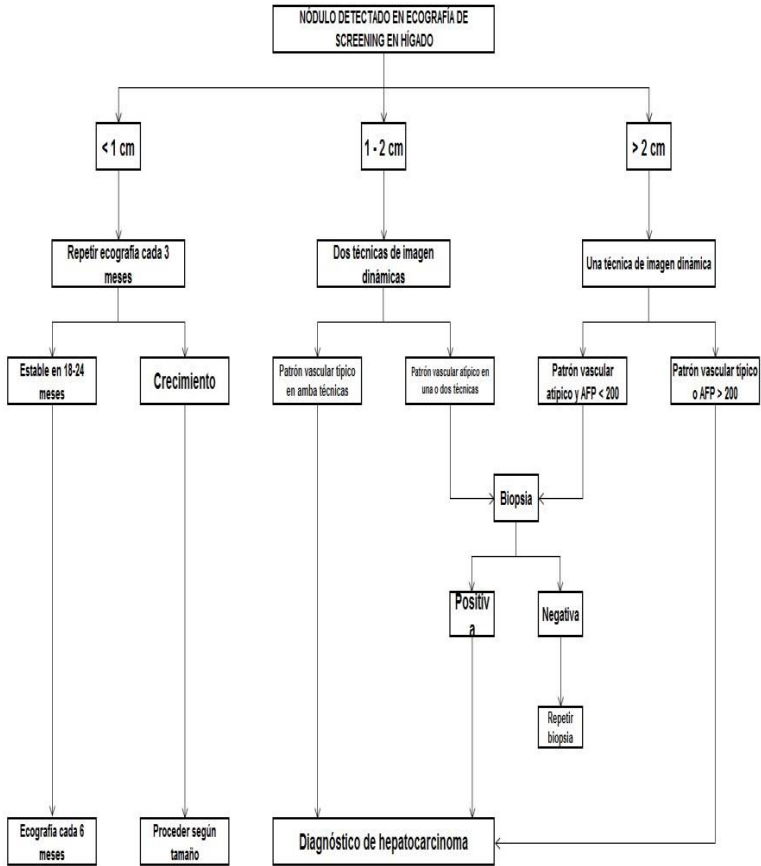
100	Normal , sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales , pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo , con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse , pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional , pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención , incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido , incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave , severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo , paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo .
0	Fallecido .

**CLASIFICACIÓN DE CÁNCER HEPÁTICO DE LA CLÍNICA
BARCELONA [BCLC]**



Fuente: (Ruán, 2013). Modificado IGSS 2016.





6. GLOSARIO:

AFP	Alfa Feto Proteína.
Anti-HVC	Anticuerpo para el virus de la hepatitis C.
APA	Ablación Percutánea con Alcohol.
ARF	Ablación con Radio Frecuencia.
BCLC	“Barcelona Clinic Liver Cáncer”
ECO	Ecocardiografía o ultrasonido.
HCC, CHC	Hepatocarcinoma (cáncer hepático)
MELD	“Model for End Stage Liver Disease”.
PAAF	Punción con Aspiración con Aguja Fina.
PS	“Physical Status”
Rf	Radio frecuencia
RMN, RM	Resonancia magnética nuclear
TAC, TC	Tomografía Axial Computarizada
TACE	“Trans Arterial Embolization/Chemoembolization”.
TNM	T: tamaño del tumor; N: afectación o no de los ganglios linfáticos regionales; M: presencia o no de metástasis a distancia.



7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Barbara L, et al. Hepatology. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. 1992 Jul;16(1):132-7.
2. Barr ML, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines. Transplantation. 2006;81(10):137385.
3. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129-1133.
4. Beasley RP. Hepatitis B as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1982;2:21S-26S.
5. Beaugrand M, et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2005;25(2):20111
6. Belghiti H, et al. Seven-Hundred forty seven hepatectomies in the 1990s: An update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191(1):38-46.
7. Bismut H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. J Hepatol. 2000;32(1 suppl):208-24.

8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
9. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2010;July:1-35.
10. Bruix, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):179-88.
11. Burrel M, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38(4):1034-42
12. Chang MH, et al. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336 (2): 1855-9.
13. Degos F, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47:131-136.
14. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicaciones de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):82-91.
15. Fattovich G, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidencia and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 suppl 1)S17-26.

16. Forner A, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97-104.
17. Ghassan K, et al. Phase II study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 24:4293-4300.
18. Hassan MM, et al . Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus.
19. Hwang S, Moon D. and Lee S. Liver transplantation and conventional surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *Transplant International*. 2010; (23): 723-727.
20. Heachcote EJ. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127 (5 Suppl 1): S294-302. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1206-13.
21. Ikeda K, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatoellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. 2000;32(2): 228-32.
22. Lai Ec, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998;133(2):183-8.

23. Lau WY, et al. Adjuvant intraarterial iodine-131-labelled Lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9155):797-801.
24. Liaw YF, et al. Lamivudine for patients with Chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
25. Livraghi T, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82-9.
26. Llovet JM, Schwartz M, and Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2009;10:35-43.
27. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-37.
28. Llovet JM. *N Engl J Med*. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. 2008;359(4):378-90.
29. Lo CM, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.

30. Niederau C, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695.
31. Pineda JA, et al. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):779-89.
32. Pouti M, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004(17):2285-93.
33. Salem R, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres: tumor response and survival. *J Vas Interv Radiol*. 2005;(12):1627-39.
34. Sandhu DS, et al. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *ExpertRev Gastro enterol Hepatol*. 2008;(1):8192.
35. Schöniger-Hekele M, et al. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;12(8):941-8.
36. Shimada M. et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002<,37:154-160.
37. *Transplant International* ISSN 0934-0874.
38. Wu CC. et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg*. 1995;82(1):122-6. www.thelancet.com/oncology Vol.10 january 2009.
39. Yeo W, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha- 2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;(20):15328
40. Yu JS, et al. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: Usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:597-604.
41. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417-22.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org