PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO, DURANTE EL PERIODO DEL AÑO 2003 AL 2019

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autor: Dr. Humberto Enrique Zambrano Arcentales

Director de tesis: Dra. Ana María Gómez Jaramillo

Director metodológico: PhD Enrique Gea Izquierdo

QUITO, 2021

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Humberto Enrique Zambrano Arcentales C.I. 1312035742, declaro bajo juramento que el presente trabajo: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO, DURANTE EL PERIODO DEL AÑO 2003 AL 2019, es de mi autoría, no ha sido presentado previamente a ningún grado a calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido revisadas en las referencias bibliográficas. A través de la presente declaración, cedemos nuestros derechos de propiedad intelectual que corresponden a este trabajo a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su normativa y reglamento institucional vigente.



Humberto Enrique Zambrano Arcentales
C.I. 1312035742

DEDICATORIA

A mis padres: Humberto Zambrano y Patricia Arcentales, por apoyo incondicional en cada momento, por sus oraciones, por sus enseñanzas tanto a nivel personal como profesional les dedico este trabajo.

Humberto Zambrano

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la sabiduría y las oportunidades que me han permitido seguir adelante.

A mis padres pilares principales en mi formación humana y profesional.

A mis directores de tesis que con su guía, experiencia y sabiduría me permitieron culminar este proyecto.

A todos mis tutores, compañeros de carrera, personal de salud de los diferentes hospitales con quienes compartí y aprendí conocimientos nuevos.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, donde tuve la oportunidad de formarme como médico especialista en medicina interna.

Humberto Zambrano

ÍNDICE

DECLARACIÓN JURAMENTADA I

DEDICATORIA II

AGRADECIMIENTO III

ÍNDICE DE TABLAS X

ÍNDICE DE GRÁFICOS XIV

LISTA DE ABREVIATURAS XVII

RESUMEN XVIII

CAPÍTULO I 24

1.1. INTRODUCCIÓN 24

CAPÍTULO II 26

2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 26

2.1.1 Definiciones 26

2.1.2. Cánceres Hepáticos Primarios 27

2.1.2.1. Epidemiología y Generalidades 27

2.1.3 Hepatocarcinoma 28

2.1.3.1 Epidemiología 28

2.1.3.2 Factores de riesgo 28

2.1.3.3 Manifestaciones clínicas 29

2.1.3.4 Diagnostico 30

2.1.3.5 Estadificación 31

2.1.3.6 Pronóstico 33

2.1.4 Colangiocarcinoma 34

2.1.4.1 Epidemiologia 34

2.1.4.2 Factores de riesgo 34

2.1.4.3 Diagnostico y Manifestaciones clínicas 34

2.1.4.4 Estadificación 35

2.1.4.5 Pronóstico 37

2.1.5 Cistoadenocarcinoma 37

2.1.5.1 Epidemiología 37
2.1.5.2 Factores de riesgo 37
2.1.5.3 Manifestaciones clínicas 38
2.1.5.4 Diagnóstico 38
2.1.5.5 Pronóstico 39
2.1.6 Hepatoblastoma 39
2.1.6.1 Epidemiología 39
2.1.6.2 Factores de riesgo 40
2.1.6.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico 40
2.1.6.4 Estadificación 41
2.1.6.5 Pronóstico 44
2.1.7 Angiosarcoma hepático 44
2.1.7.1 Epidemiología 44
2.1.7.2 Factores de riesgo 45
2.1.7.3 Manifestaciones clínicas y diagnostico 45
2.1.7.4 Estadificación 46
2.1.7.5 Pronóstico 47
CAPITULO III 49
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 49
3.2. JUSTIFICACIÓN 50
3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 50
3.4. OBJETIVOS 50
3.4.1. Objetivo general: 50
3.4.2. Objetivos específicos 51
3.5. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN 51
3.5.1. Tipo de estudio 51
3.5.2. Población y muestra 51
3.5.2.1. Población 51
3.5.2.2. Muestra 52
3.5.3. Criterios de selección 52
3.5.3.1. Criterios de inclusión 52
3.5.3.2. Criterios de exclusión 52

3.5.4. Procedimiento de recolección de muestra 52
3.5.5. Operacionalización de variables 53
3.5.6. Análisis estadístico 57
3.5.6.1. Análisis univariado 58
3.5.6.2. Análisis bivariado 58
3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS 58
3.6.1. Propósito 58
3.6.2. Procedimiento 58
3.6.3. Confidencialidad de la información 59
3.6.4. Consentimiento informado 59
CAPÍTULO IV 60
4.1. Análisis e interpretación de resultados 60
4.1.1. Análisis univariado 60
4.1.1.1. Características sociodemográficas de la población estudio 60
4.1.1.2. Comorbilidades en pacientes con cánceres hepáticos primarios 63
4.1.1.3. Grado de cirrosis hepática en los pacientes con cáncer hepático primario 63
4.1.1.4. Factores de riesgo virales asociados a cánceres hepáticos primarios 64
4.1.1.5. Antecedente familiar de neoplasia en pacientes con cáncer hepático primario 65
4.1.1.6. Exposición a carcinógenos 66
4.1.1.7. Manifestaciones clínicas 67
4.1.1.8. Tipos de cánceres hepáticos primarios 68
4.1.1.9. Estadiaje del Hepatocarcinoma según la clasificación BCLC 69
4.1.1.10. Estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático según la clasificación TNM 69
4.1.1.11. Estadiaje del Hepatoblastoma, del cistoadenocarcinoma hepatobiliar y el angiosarcoma hepático. 71
4.1.1.12. Marcador tumoral alfafetoproteína. 71
4.1.1.13. Marcador tumoral antígeno carcinoembrionario. 72
4.1.1.14. Marcador tumoral CA 19-9. 72
4.1.1.15. Marcador tumoral CA 125. 73
4.1.1.16. Tratamientos realizados a los pacientes con cánceres hepáticos primarios 74
4.1.2. Análisis bivariado 76
4.1.2.1. Relación entre la edad y el tipo de cáncer hepático primario 76

4.1.2.2. Relación entre el sexo y el tipo de cáncer hepático primario 77
4.1.2.3. Relación entre las comorbilidades y el tipo de cáncer hepático primario..... 77
4.1.2.4. Relación entre antecedentes personales y familiares de cáncer y el tipo de cáncer hepático primario 80
4.1.2.5. Relación entre factores de riesgo virales y el tipo de cáncer hepático primario ... 80
4.1.2.6. Relación exposición a carcinógenos y Hepatocarcinoma 82
4.1.2.7. Relación exposición a carcinógenos y colangiocarcinoma intrahepático 83
4.1.2.8. Relación exposición a carcinógenos y Hepatoblastoma 83
4.1.2.9. Relación exposición a carcinógenos y cistoadenocarcinoma hepatobiliar 84
4.1.2.10. Relación exposición a carcinógenos y Angiosarcoma hepático 85
4.1.2.11. Relación manifestaciones clínicas y hepatocarcinoma 86
4.1.2.12. Relación manifestaciones clínicas y colangiocarcinoma intrahepático 87
4.1.2.13. Relación manifestaciones clínicas y hepatoblastoma 89
4.1.2.14. Relación manifestaciones clínicas y cistoadenocarcinoma hepatobiliar 90
4.1.2.15. Relación manifestaciones clínicas y angiosarcoma hepático..... 91
4.1.2.16. Relación marcadores tumorales y estadiaje de hepatocarcinoma. 91
4.1.2.16.1. Relación marcador tumoral alfafetoproteína y estadiaje de hepatocarcinoma. 92
4.1.2.16.2. Relación marcador tumoral antígeno carcinoembrionario y estadiaje de hepatocarcinoma. 92
4.1.2.16.3. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje de hepatocarcinoma. 93
4.1.2.16.4. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje de hepatocarcinoma. 93
4.1.2.17. Relación marcadores tumorales y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático 94
4.1.2.17.1. Relación marcador tumoral alfafetoproteína y estadiaje colangiocarcinoma intrahepático. 94
4.1.2.17.2. Relación marcador tumoral antígeno carcinoembrionario y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático. 95
4.1.2.17.3. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático. 95
4.1.2.17.4. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático. 96
4.1.2.18. Relación marcadores tumorales y estadiaje del hepatoblastoma. 96
4.1.2.19. Relación marcadores tumorales y estadiaje del cistoadenocarcinoma hepatobiliar. 97

4.1.2.20. Relación marcadores tumorales y estadiaje del angiosarcoma hepático. 97
4.1.3. Análisis de supervivencia. 97
4.1.3.1 Supervivencia global 97
4.1.3.1.1. Supervivencia en meses 98
4.1.3.2. Supervivencia general de pacientes con cánceres hepáticos primarios 100
4.1.3.2.1. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad. 100
4.1.3.2.2. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo. 101
4.1.3.2.3. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia. 102
4.1.3.2.4. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia. 102
4.1.3.2.5. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos. 105
4.1.3.2.6. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer. 106
4.1.3.3. Supervivencia en relación a Hepatocarcinoma. 108
4.1.3.3.1. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la edad, sexo y factores demográficos. 108
4.1.3.3.2. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según las comorbilidades. 112
4.1.3.3.3. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según el grado de cirrosis hepática. 116
4.1.3.3.4. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la exposición a carcinógenos. 117
4.1.3.3.5. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC. 119
4.1.3.3.6. Supervivencia de hepatocarcinoma según el tratamiento. 120
4.1.3.4. Supervivencia en relación a colangiocarcinoma intrahepático. 122
4.1.3.4.1. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según la edad, género y factores demográficos. 122
4.1.3.4.2. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según las comorbilidades. 126
4.1.3.4.3. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la exposición a carcinógenos. 130

4.1.3.4.4. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM 133

4.1.3.4.5. Supervivencia de los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según el tratamiento. 134

4.1.3.5. Supervivencia en relación a cistoadenocarcinoma hepatobiliar, hepatoblastoma y angiosarcoma hepático. 135

CAPÍTULO V 136

5.1. DISCUSIÓN 136

CAPÍTULO VI 140

6.1. CONCLUSIONES 140

6.3. LIMITACIONES 141

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 142

ANEXOS 152

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modelo de estadificación BCLC del HCC 31

Tabla 2. Clasificación TMN de CCA intrahepático 35

Tabla 3. Estadificación del HB según el PRETEXT y criterios adicionales 42

Tabla 4. Clasificación TNM para el AH 46

Tabla 5. Comorbilidades en pacientes con cánceres hepáticos primarios. 63

Tabla 6. Grado de cirrosis hepática en los pacientes con cáncer hepático primario. 64

Tabla 7. Exposición a carcinógenos en pacientes con cáncer hepático primario. 66

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con cáncer hepático primario. 67

Tabla 9. Estadiaje del HB, del cistoadenocarcinoma hepatobiliar y el AH. 71

Tabla 10. Valores de AFP en pacientes con cánceres hepáticos primarios. 72

Tabla 11. Valores de antígeno CEA en pacientes con cánceres hepáticos primarios. 73

Tabla 12. Valores de CA 19-9 en pacientes con cánceres hepáticos primarios. 73

Tabla 13. Valores de CA 125 en pacientes con cánceres hepáticos primarios. 74

Tabla 14. Tratamientos realizados a los pacientes con canceres hepáticos primarios 75

Tabla 15. Relación entre la edad y el tipo de cáncer hepático primario 76

Tabla 16. Relación entre el género y el tipo de cáncer hepático primario 77

Tabla 17. Relación entre la hipertensión arterial y el tipo de cáncer hepático primario 78

Tabla 18. Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el tipo de cáncer hepático primario 78

Tabla 19. Relación entre la obesidad y el tipo de cáncer hepático primario 78

Tabla 20. Relación entre la cirrosis biliar primaria y los tipos de cánceres hepáticos primarios 79

Tabla 21. Relación entre antecedente de colelitiasis y los tipos de cánceres hepáticos primarios 79

Tabla 22. Relación entre hemocromatosis y los tipos de cánceres hepáticos primarios 79

Tabla 23. Relación entre la cirrosis hepática y el tipo de cáncer hepático primario 80

Tabla 24. Relación entre antecedentes personales y familiares de cáncer y el tipo de cáncer hepático primario 81

Tabla 25. Relación entre factores de riesgo virales y el tipo de cáncer hepático primario 81

Tabla 26. Relación exposición a carcinógenos y HCC 82

Tabla 27. Relación exposición a carcinógenos y CCA intrahepático 83

Tabla 28. Relación exposición a carcinógenos y HB 84

Tabla 29. Relación exposición a carcinógenos y cistoadenocarcinoma hepatobiliar 84

Tabla 30. Concentrado de relación entre carcinógenos y cánceres hepáticos primarios 85

Tabla 31. Relación manifestaciones clínicas y HCC. 86

Tabla 32. Relación manifestaciones clínicas y HCC 87

Tabla 33. Relación manifestaciones clínicas y CCA intrahepático 88

Tabla 34. Relación manifestaciones clínicas y CCA intrahepático 88

Tabla 35. Relación manifestaciones clínicas y HB 89

Tabla 36. Relación manifestaciones clínicas y cistoadenocarcinoma hepatobiliar 90

Tabla 37. Relación manifestaciones clínicas y AH. 91

Tabla 38. Relación marcador tumoral AFP y estadiaje de HCC. 92

Tabla 39. Relación marcador tumoral CEA y estadiaje de HCC. 92

Tabla 40. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje de HCC. 93

Tabla 41. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje de HCC. 94

Tabla 42. Relación marcador tumoral AFP y estadiaje del CCA intrahepático. 94

Tabla 43. Relación marcador tumoral CEA y estadiaje del CCA intrahepático. 95

Tabla 44. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje del CCA intrahepático. 95

Tabla 45. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje del CCA intrahepático. 96

Tabla 46. Supervivencia global de los pacientes con cánceres hepáticos primarios 97

Tabla 47. Supervivencia en meses de los pacientes con canceres hepáticos primarios 98

Tabla 48. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia en pacientes con cánceres hepáticos primarios 99

Tabla 49. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad 100

Tabla 50. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo 101

Tabla 51. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia. 103

Tabla 52. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia. 104

Tabla 53. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos. 105

Tabla 54. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer. 107

Tabla 55. Supervivencia de pacientes con HCC según la edad 108

Tabla 56. Supervivencia de pacientes con HCC según el sexo 109

Tabla 57. Supervivencia de pacientes con HCC según el lugar de procedencia. 110

Tabla 58. Supervivencia de pacientes con HCC según la etnia. 111

Tabla 59. Supervivencia de pacientes con HCC según las comorbilidades..... 113

Tabla 60. Supervivencia de pacientes con HCC según el grado de cirrosis hepática. 116

Tabla 61. Supervivencia de pacientes con HCC según la exposición de carcinógenos..... 118

Tabla 62. Supervivencia en HCC en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC. .. 120

Tabla 63. Supervivencia de HCC según el tratamiento. 120

Tabla 64. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el sexo..... 123

Tabla 65. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la etnia. 124

Tabla 66. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el lugar de procedencia.. 125

Tabla 67. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la edad 126

Tabla 68. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según las 126

Tabla 69. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la exposición..... 132

Tabla 70. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM..... 134

Tabla 71. Supervivencia de los pacientes con CCA intrahepático según el 134

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Edad de los pacientes al diagnóstico de cáncer hepático primario 61

Gráfico 2. Género de los pacientes con cánceres hepáticos primarios 61

Gráfico 3. Etnia de los pacientes con cánceres hepáticos primarios..... 62

Gráfico 4. Procedencia de los pacientes con cánceres hepáticos primarios..... 62

Gráfico 5. Factores de riesgo virales asociados a cánceres hepáticos primarios. 65

Gráfico 6. Antecedente familiar de neoplasia en pacientes con cáncer hepático primario..... 66

Gráfico 7. Tipos de cánceres hepáticos primarios 69

Gráfico 8. Estadiaje de HCC según la clasificación BCLC..... 70

Gráfico 9. Estadiaje del CCA intrahepático según la clasificación TNM 70

Gráfico 10. Curva de supervivencia global de los pacientes con cáncer hepático primario..... 99

Gráfico 11. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad 101

Gráfico 12. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo 102

Gráfico 13. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia 103

Gráfico 14. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia. 104

Gráfico 15. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos. 106

Gráfico 16. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer. 107

Gráfico 17. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según la edad 109

Gráfico 18. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el sexo 110

Gráfico 19. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el lugar de procedencia. 111

Gráfico 20. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según la etnia. 112

Gráfico 21. Curva de supervivencia de pacientes con HHC e hipertensión arterial. 113

Gráfico 22. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y diabetes mellitus tipo 2. 114

Gráfico 23. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y obesidad. 114

Gráfico 24. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y cirrosis hepática. 115

Gráfico 25. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y antecedente de colelitiasis 115

Gráfico 26. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el grado de cirrosis hepática. 116

Gráfico 27. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el consumo de tabaco. 117

Gráfico 28. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el consumo de alcohol. 118

Gráfico 29. Curva de supervivencia en HCC en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC. 119

Gráfico 30. Curva de supervivencia de HCC según el tratamiento. 121

Gráfico 31. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el sexo..... 122

Gráfico 32. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la etnia. 123

Gráfico 33. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el lugar de procedencia. 124

Gráfico 34. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la edad 125

Gráfico 35. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático e hipertensión arterial. 127

Gráfico 36. Curva de supervivencia de CCA intrahepático y diabetes mellitus tipo 2. 128

Gráfico 37. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y obesidad. 128

Gráfico 38. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y cirrosis hepática. . 129

Gráfico 39. Curva de supervivencia de CCA intrahepático y antecedente de colelitiasis 129

Gráfico 40. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y cirrosis biliar primaria 130

Gráfico 41. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el consumo de tabaco. 131

Gráfico 42. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el consumo de alcohol..... 131

Gráfico 43. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según la exposición a plaguicidas. 132

Gráfico 44. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM. 133

Gráfico 45. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el tratamiento. 135

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD = Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas

ACS = Sociedad Americana Contra El Cáncer

AFP = Alfafetoproteína

AH = Angiosarcoma hepático

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cáncer (Cáncer de Hígado de la Clínica de Barcelona)

CCA = Colangiocarcinoma

CEA = Antígeno carcinoembrionario

(CSP) = Colangitis esclerosante primaria

HB = Hepatoblastoma

HCC = Hepatocarcinoma

HECAM = Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

HP = Hipertensión portal

IARC = International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)

IC = Intervalo de confianza

MELD = Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal

OMS = Organización Mundial de Salud (OMS)

SIOPEL = Grupo de estudio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica y Tumor Hepático Epitelial

SPN = Síndrome paraneoplásico

PST = Performance status del ECOG.

PTH-RP = Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

PUCE = Pontificia Universidad Católica del Ecuador

RM = Resonancia magnética

SPSS = Paquete estadístico para las ciencias sociales

TC = Tomografía computarizada

TNM = Sistema de estadificación de cáncer: Tumor, Nódulo, Metástasis

RESUMEN

Introducción: Los cánceres hepáticos primarios son un grupo de neoplasias con un pobre pronóstico y elevada mortalidad; el Ecuador ocupa el lugar número 71 en el mundo en mortalidad por estos tipos de neoplasias.

Objetivo: Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la cuidad de Quito durante el período 2003 al 2019.

Materiales y método: Se planteó una metodología con enfoque observacional, de tipo descriptiva y diseño transversal. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 25.0. La población fue de 102 pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario y la muestra se constituyó por la totalidad de la población, es decir, 102 pacientes.

Resultados: de los 102 casos estudiados se encontró que la mayoría de los pacientes eran mayores de 65 años (59.8 %), hombres (54.9 %), mestizos (70.6 %) y provenientes de la Sierra (84.3 %). Aproximadamente un tercio de la población presentaba antecedentes de colelitiasis (33.3 %), hipertensión arterial (31.4 %) y cirrosis hepática (31.4 %), y menos del 3 % presentaban pruebas reactivas para hepatitis B o C. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron el dolor abdominal, la ictericia y la pérdida de peso. El HCC fue el cáncer hepático primario más frecuente (61.76 %), seguido del CCA intrahepático (33.33 %), los otros tipos de cánceres hepáticos primarios no superaron el 5 % de los casos. El HCC tuvo una relación estadísticamente significativa con la exposición al tabaco (OR: 3.400; IC 1.160 - 9.962), al consumo de alcohol (OR: 2.667; IC 1.089 - 6.529) y a la exposición a plaguicidas (OR: 0.095; IC 0.020 - 0.462). El CCA intrahepático tuvo una relación estadísticamente significativa con la exposición a plaguicidas (OR: 7.800; IC 1.951 - 31.180). La mediana de supervivencia fue de 2 meses, siendo esta menor para el sexo masculino, indígenas, antecedente de exposición a tabaco, un grado de cirrosis avanzado, un mayor estadio clínico y para el AH.

Conclusión: Los cánceres hepáticos primarios son altamente agresivos siendo diagnosticados en estadios avanzados cuando no es posible implementar una terapia con fines curativos. Esto indica la necesidad de mejorar el cribado de estas neoplasias en pacientes de riesgo.

Palabras clave: cáncer hepático primario, factores de riesgo, comorbilidades, manifestación clínica, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Primary liver cancers are a group of neoplasms with a poor prognosis and high mortality; Ecuador ranks 71st in the world in mortality from these types of neoplasms.

Objective: Clinical and epidemiological characterization of patients diagnosed with primary liver cancer treated at the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital in the city of Quito during the period 2003 to 2019.

Materials and method: A methodology with an observational approach, descriptive type and cross-sectional design was proposed. For the statistical analysis of the data, the SPSS version 25.0 program was used. The population consisted of 102 patients with a diagnosis of primary liver cancer and the sample consisted of the entire population, that is, 102 patients.

Results: of the 102 cases studied, it was found that most of the patients were older than 65 years (59.8%), men (54.9%), mestizos (70.6%) and from the Sierra (84.3%). Approximately one third of the population had a history of cholelithiasis (33.3%), arterial hypertension (31.4%) and liver cirrhosis (31.4%), and less than 3% had reactive tests for hepatitis B or C. The most frequent clinical manifestations at the time the diagnosis was abdominal pain, jaundice, and weight loss. Hepatocarcinoma was the most frequent primary liver cancer (61.76%), followed by intrahepatic cholangiocarcinoma (33.33%), the other types of primary liver cancers did not exceed 5% of cases. Hepatocarcinoma had a statistically significant relationship with exposure to tobacco (OR: 3,400; CI 1,160 - 9,962), alcohol consumption (OR: 2,667; CI 1,089 - 6,529) and exposure to pesticides (OR: 0.095; CI 0.020 - 0.462). Intrahepatic cholangiocarcinoma had a statistically significant relationship with exposure to pesticides (OR: 7,800; CI 1,951 - 31,180). The median survival was 2 months, this being lower for males, indigenous people, a history of exposure to tobacco, an advanced degree of cirrhosis, a higher clinical stage and for hepatic angiosarcoma.

Conclusion: Primary liver cancers are highly aggressive, being diagnosed in advanced stages when it is not possible to implement a therapy with curative purposes. This indicates the need to improve the screening of these neoplasms in patients at risk.

Key words: primary liver cancer, risk factors, comorbidities, clinical manifestation, survival.

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos malignos se clasifican en primarios (originados en el hígado) y secundarios (diseminados desde otro órgano) dependiendo su origen. Las neoplasias primarias del hígado incluyen al hepatocarcinoma (HCC), el colangiocarcinoma (CCA) intrahepático, la neoplasia quística mucínica del hígado, el hepatoblastoma (HB) y el angiosarcoma hepático (AH); de estas la más frecuente es el HCC (Jemal et al., 2011).

El cáncer hepático primario es la neoplasia que tiene su origen en las células hepáticas, tiene varias formas histopatológicas, en las que el HCC es por mucho el más frecuente. La etiología continúa siendo multifactorial, pero el 85 % deriva de una hepatopatía crónica con independencia de la causa, pero en especial asociación con la hepatitis B y C. Representan la primera causa de muerte en pacientes con enfermedad hepática crónica en fase de cirrosis. Su pronóstico es pobre, ubicándose como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, la sexta en mujeres y la tercera a nivel mundial (Ferlay et al., 2015).

Las neoplasias malignas secundarias del hígado se deben a metástasis de tumores primarios localizados en otros órganos. El cáncer de pulmón es la neoplasia primaria que con mayor frecuencia se ha identificado (29,6 %), seguido de los tumores de páncreas (14,8 %), colon (13,3 %), esófago (5 %) y estómago (5 %) en orden de frecuencia. Finalmente, un 30 - 35 % de los casos no se logra identificar la localización del tumor primario. (Al-Brahim, Ross, Carter, y Chorneyko, 2005) (Senra et al., 2015) (Ferran, 2007).

Esta investigación se desarrolló en el Servicio de Oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), unidad de tercer nivel, ubicada en la ciudad de Quito de la provincia de Pichincha. El objetivo principal fue la caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado.

El siguiente trabajo de investigación se encuentra conformado por 6 capítulos que se detallan brevemente a continuación:

El capítulo I, redacta la introducción de la investigación, y permite una visión general de la organización para desarrollar esta investigación.

En el capítulo II, se conceptualiza el marco teórico, donde se examina las características epidemiológicas de las neoplasias malignas primarias de hígado a nivel mundial, en latinoamérica y en el Ecuador, además de la identificación de los factores de riesgo, características clínicas, diagnóstico y tratamientos; mediante una revisión bibliográfica de revistas nacionales e internacionales, artículos científicos y libros de medicina.

En el capítulo III, se describe el planteamiento del problema, justificación, objetivos, la pregunta de investigación y la metodológica ejecutada en la investigación: variables del estudio, técnica y procesamiento de los datos estadísticos según los criterios de inclusión y exclusión, y el instrumento de recolección de datos utilizado.

El capítulo IV, contiene los resultados de la información de cada uno de los archivos médicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado, obtenida del sistema AS400 del HCAM. Los resultados se presentan mediante gráficos y tablas, permitiendo una mejor comprensión visual de los resultados obtenidos.

En el capítulo V, se discuten los resultados, se determinan consistencias o discrepancias con diversos estudios nacionales e internacionales, así como las nuevas aportaciones de la presente investigación.

En el capítulo VI, finalmente se describen las conclusiones y recomendaciones en base al cumplimiento de los objetivos específicos planteados. De igual manera, se describen las limitaciones que se encontraron en el desarrollo del estudio, y al final del trabajo se encuentran las referencias bibliográficas y los anexos con su evidencia correspondiente.

CAPÍTULO II

2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 Definiciones

Los cánceres primarios del hígado se definen como un grupo de tumores altamente agresivos que se originan a partir de las células hepáticas y con incidencia variable dependiendo su origen. Entre las neoplasias primarias malignas del hígado que se manifiestan en adultos tenemos el HCC, el CCA intrahepático, la neoplasia quística mucínica del hígado, el HB y el AH; de estas la más frecuente es el HCC (Jemal et al., 2011).

El HCC se define como un tumor maligno primario del hígado que deriva del daño crónico de los hepatocitos, que particularmente se desarrolla en cirróticos o en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, siendo la forma más frecuente (80 %) de todos los casos de cáncer de hígado. (Ferlay et al., 2015) (Tunissiolli et al., 2017).

El CCA es una neoplasia que tiene su origen en el epitelio de las vías biliares intra o extrahepáticos. Durand-Fardel (1840) fue el pionero en describir este tipo de cáncer. El CCA puede encontrase en indistintos niveles desde los canalículos hasta la ampolla de váter; se han descrito varias formas de clasificación, la más utilizada es por su ubicación anatómica, distinguiéndose el intrahepático (20 % a 25 %), el perihiliar (50 % a 60 %), el extrahepático distal (20 % a 25 %) y el multifocal (5 %). Otras formas de clasificación menos utilizadas son por el tipo histológico o por el patrón de crecimiento (San Juan, 2008).

El cistoadenocarcinoma representa menos del 5 % de todas las enfermedades quísticas del hígado y menos del 3 % de las lesiones neoplásicas, la etiología exacta continua en duda, pero teorías actuales sugieren que pueden originarse de células precursoras (endodérmicas) del tejido epitelial biliar, además de la presencia de células mucinosas. Es de suma importancia recordar que los cistoadenomas o los quistes ductales uniloculares son considerados lesiones premalignas ya que pueden evolucionar a formas de adenocarcinoma (López, 2015) (Soares et al., 2014).

El AH es una neoplasia maligna mesenquimatosa poco frecuente, que se origina del endotelio vascular o linfático, representando solo el 2 % de los tumores hepáticos primarios, sin embargo, es el tumor mesenquimatoso maligno más común del hígado (Bioulac-Sage et al., 2008).

2.1.2. Cánceres Hepáticos Primarios

2.1.2.1. Epidemiología y Generalidades

En el 2018, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), determinó al cáncer hepático como la sexta neoplasia más frecuente y la cuarta causa de defunción por malignidad en todo el mundo. En el sudeste asiático y África subsahariana se han encontrado cifras altas en incidencia, por el contrario, incidencias bajas han sido halladas en América y Europa, aunque el en el sur de este último es intermedia. Estos datos dependen mucho de los factores de riesgo asociados (Rekalde, 2019).

En el 2019 en Estados Unidos estimaciones de la Sociedad Americana Contra El Cáncer (ACS) reportó más de 42.000 casos nuevos de cáncer primario de hígado y cáncer de las vías biliares intrahepáticas (dos tercios en varones en relación a mujeres), de los cuales aproximadamente 31.780 muertes se deberán a causa de estos cánceres (American Cáncer Society, 2019). En el 2020 la OMS catalogó al cáncer de hígado como la tercera causa de fallecimientos por cáncer a nivel mundial con 830.000 defunciones (OMS, 2021)

Datos publicados por la OMS en el 2018, contemplan que las muertes por cáncer de hígado en Ecuador se estimaron en 926 en ese año (1,26 % de todas las muertes). La tasa de mortalidad por edad en promedio fue de 6,45 por 100.000 habitantes. Ecuador ocupa el lugar número 71 en el mundo (Tom LeDuc, 2021).

Los tumores malignos primarios del hígado son considerados altamente agresivos, con un pronóstico de pocos meses de sobrevida desde el diagnóstico. Son los tumores más comunes en

Asia y África, sin embargo, su incidencia ha aumentado en todo el mundo (Hewison y Kuras, 2005).

Las neoplasias primarias malignas del hígado incluyen el HCC, el CCA intrahepático, el cistoadenocarcinoma, el HB y el AH, cada uno de los cuales presenta características clínicas y epidemiológicas variables y superpuestas; de estas neoplasias la más frecuente es el hepatocarcinoma (Jemal et al., 2011).

2.1.3 Hepatocarcinoma

2.1.3.1 Epidemiología

El HCC es el tumor maligno primario más común, y su incidencia varía según el área geográfica y la edad, siendo más frecuente en los mayores de 60 años. Se ha determinado que más del 75 % de los casos de HCC suceden en países subdesarrollados. Zonas como Asia y África Subsahariana tiene una elevada incidencia, en donde pueden presentarse en 80 por cada 100 mil habitantes al año en mujeres y en más de 110 por 100 mil habitantes al año en varones (Ferlay et al., 2015).

2.1.3.2 Factores de riesgo

Aproximadamente el 90% de los HCC están asociados con uno o varios factores de riesgo conocidos. Los factores más frecuentes incluyen: hepatitis crónica por virus tipos B y C, consumo de bebidas alcohólicas, exposición a aflatoxinas, obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico y patológicas heredadas poco frecuentes como deficiencia de alfa-1-antitripsina y hemocromatosis. La cirrosis cumple un papel importante en el desarrollo del HCC, especialmente si su origen es viral, pues un tercio de estos pacientes desarrollarán esta neoplasia en algún periodo de su vida. (Llovet et al., 2012)

En el año 2012 en un análisis de 770.000 casos de HCC en todo el mundo, más del 50 % de los casos se atribuyeron a infección crónica por hepatitis B, mientras que el 20 % fue por

hepatitis C (Maucort-Boulch, Martel, Silvia, y Martyn, 2018). Se debe tomar en cuenta que la carga viral también predispone al desarrollo de esta patología, existiendo mayor riesgo en aquellos que tienen valores altos de viremia en comparación con aquellos con carga viral <10.000 copias (Chen et al., 2015).

En los pacientes con hepatopatía crónica en estadio de cirrosis, independiente de la causa etiológica, se ha demostrado que la hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión portal ≥ 10 mmHg) se asocia a un mayor riesgo de desarrollar HCC (Ripoll et al., 2009). Es por esto que las diferentes sociedades científicas recomiendan realizar el cribado de HCC en los pacientes cirróticos, con el objetivo de detectar la neoplasia en fase temprana (≤ 2 cm), asociándose a una tasa de curación elevada (Verslype, Rosmorduc, y Rougier, 2012).

2.1.3.3 Manifestaciones clínicas

Clínicamente el HCC puede presentar desde formas asintomáticas hasta formas avanzadas con hemorragias digestivas secundarias a varices esofágicas. Los pacientes con lesiones avanzadas pueden presentar una masa palpable, pérdida de peso, saciedad temprana o dolor abdominal. El HCC también se puede manifestar como síndromes paraneoplásicos (SPN) con: hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia, diarrea y trastornos electrolíticos, menos frecuente lesiones cutáneas como la dermatomiositis, el pénfigo foliáceo, el signo de Leser-Trélat o la pitiriasis rotunda (Chang, Ong, Lui y Tan, 2013).

La presencia de SPN en pacientes con HCC se asocia con una enfermedad más avanzada, demostrado por niveles significativamente más altos de Alfafetoproteína (AFP) y una etapa TNM (Sistema de estadificación de cáncer: Tumor, Nódulo, Metástasis) más avanzada en el momento del diagnóstico. Esto refleja una mayor carga tumoral en pacientes con SNP, que a su vez se traduce en una peor supervivencia (Chang et al., 2013).

Los niveles marcadamente elevados de AFP reflejan una mayor actividad biológica de los hepatocitos neoplásicos, que son capaces de producir una variedad de otras proteínas como la

eritropoyetina y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-RP), lo que resulta en eritrocitosis paraneoplásica e hipercalcemia, respectivamente (Chang et al., 2013).

Esta influencia del tumor primario y presencia de SPN se ha podido demostrar mediante el tratamiento del HCC, ya que, la resección quirúrgica o quimioembolización transarterial, anula el SNP (Chang et al., 2013). De igual manera, se ha descrito que la carga tumoral y actividad de los hepatocitos neoplásicos están relacionados con la actividad paraneoplásica, la cual se reduce de manera significativa con el tratamiento eficaz de la enfermedad y pueden reaparecer junto con la recurrencia del HCC (Attali et al., 1984).

2.1.3.4 Diagnostico

Las guías clínicas de manejo del HCC de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) del año 2010, proponen para el diagnóstico de HCC en pacientes con cirrosis, la presencia de hallazgos imagenológicos clásicos mediante tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) dinámicas, sin necesidad de confirmación histológica por biopsia (Bruix y Sherman, 2011).

El diagnóstico del HCC por imagen es posible, gracias al desplazamiento vascular que sucede durante la transformación maligna de los hepatocitos, en la que las lesiones benignas son suministradas por ramas del sistema portal, mientras que los nódulos malignos son suministrados por sangre de la arteria hepática. Este cambio se traduce en un patrón distintivo de realce marcado en la el ciclo arterial y lavado en el ciclo venoso, de la TC o RM con contraste, con una sensibilidad entre el 66 % y 82 % y una especificidad superior al 90 % para la RM y una sensibilidad entre el 50 % y 96 % y una especificidad entre el 75 % y 96 % para la TC, en el diagnóstico de HCC en pacientes cirróticos y con nódulos de diámetro mayor a 1 cm (Villanueva, 2019).

El diagnóstico histopatológico del HCC se apoya en los conceptos del grupo de consenso internacional para la neoplasia hepatocelular. Se recomienda para hígados cirróticos con nódulos no concluyentes o de apariencia atípica en los estudios de imagen. La sensibilidad de la biopsia

hepática depende de la ubicación y el tamaño del tumor y de la experiencia del operador, y puede variar entre 70 % y 90 % para todos los tamaños de tumor (Llovet et al., 2012).

El diagnóstico histopatológico es relativamente complejo para nódulos entre 1 y 2 cm. Es así que, en un estudio prospectivo, la primera biopsia se informó positiva en menos del 60 % para tumores menores de 2 cm. Por lo tanto, una biopsia tumoral positiva es útil para el diagnóstico de HCC, pero un resultado negativo no descarta un proceso maligno. El riesgo de diseminación tumoral después de una biopsia de hígado es cercana al 2,7 %, con un intervalo aproximado entre la diseminación y la biopsia de 17 meses (Llovet et al., 2012).

Establecer un diagnóstico histológico en un paciente con nódulos pequeños puede ser un desafío, pero un conjunto de marcadores de inmunotinción (glypigan 3, proteína de choque térmico 70 y glutamina sintetasa) aumenta la precisión diagnóstica. Pacientes que tienen cirrosis con nódulos de menos de 1 centímetro de diámetro deben someterse a vigilancia por ultrasonido cada 3 a 4 meses y se considerará un retorno a la vigilancia convencional si el nódulo es estable en tamaño después de 12 meses (Villanueva, 2019).

2.1.3.5 Estadificación

Para estimar adecuadamente la supervivencia, cualquier sistema de estadificación debe cuantificar no solo la carga tumoral sino también el alcance de la disfunción hepática y el estado funcional. Todos estos componentes se miden en el algoritmo de Cáncer de Hígado de la Clínica de Barcelona (BCLC por sus siglas en inglés) (tabla 1), que se introdujo en 1999 y es el sistema de estadificación más ampliamente aplicado (Forner et al., 2018).

Tabla 1. Modelo de estadificación BCLC del HCC

Estadio BCLC	*Situación tumoral*			*Situación funcional hepática*
	PST	**Estadio tumoral**	**Okuda**	
*Estadio 0: HCC muy temprano**	0	Solitario 2cm	I	No HTP y bilirrubina normal
Estadio A: HCC temprano A1	0	Solitario < 2cm	I	No HTP y bilirrubina normal

A2	0	Solitario < 2cm	I	HTP y bilirrubina normal
A3	0	Solitario < 2cm	I	No HTP y bilirrubina elevada
A4	0	Tres tumores < 3cm	I – II	Child-Pugh A-B
Estadio B: HCC intermedio	0	Multinodular	I - II	Child-Pugh A-B
Estadio C: HCC avanzado	1 - 2	Invasión vascular o extensión extrahepática	I - II	Child-Pugh A-B
Estadio D: HCC terminal	3 - 4	Cualquiera	III	Child-Pugh C

HCC: hepatocarcinoma; HTP: hipertensión portal; PST: performance status del ECOG.

*Carcinoma in situ.

Tomado de: (Colina & Ibarrola, 2001)

Este algoritmo está respaldado en las guías de práctica clínica y es el punto de referencia aceptado para la estructura de ensayos clínicos en HCC. El algoritmo clasifica a los pacientes en una de las cinco etapas y proporciona recomendaciones de tratamiento para cada etapa. La carga tumoral se cuantifica de acuerdo a la dimensión y número de los nódulos, junto con la existencia o ausencia de diseminación tumoral macrovascular o metastásica, según se evalúa con imágenes transversales (Villanueva, 2019).

Para la evaluación de la disfunción hepática, es útil la puntuación tradicional de Child-Pugh, ya que, proporciona una visión subjetiva, sin embargo, no captura adecuadamente la reserva funcional hepática. Las alternativas incluyen el Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD, por sus siglas en inglés) y el grado de albúmina-bilirrubina. Todos estos métodos de evaluación tienen limitaciones, pero es crucial distinguir a pacientes con hepatopatía más avanzada de aquellos con función hepática conservada (Villanueva, 2019).

La clasificación BCLC se divide en 5 etapas, las cuales van asociadas a una estrategia de tratamiento específica para cada una. La etapa muy temprana (BCLC 0) incluye pacientes con lesión unifocal ≤ 2 cm, asintomáticos y Child-Pugh A; ellos tienen baja probabilidad de diseminación microscópica y se benefician de terapias radicales que pueden erradicar por completo el tumor y ser curativas. Por otra parte, la etapa temprana (BCLC A) la constituyen pacientes con una o hasta 3 lesiones ≤ 3 cm, asintomáticos y Child-Pugh A-B. Tanto en los HCC con BCLC 0 o

A se recomienda tratar con resección quirúrgica, trasplante hepático ortotópico o ablación por radiofrecuencia (Díaz & Barrera, 2015).

La etapa intermedia (BCLC B) incluye pacientes con lesiones grandes únicas o múltiples con ausencia de compromiso vascular o metástasis extrahepáticas, Child-Pugh A-B y asintomáticos; en ellos se recomienda quimioembolización transarterial. La etapa avanzada (BCLC C) corresponde a pacientes Child-Pugh A-B y con algunos síntomas constitucionales que presentan invasión vascular o diseminación extrahepática; en ellos se debe considerar el uso de Sorafenib como tratamiento paliativo. Finalmente, la etapa terminal (BCLC D) incluye a pacientes sintomáticos y con Child-Pugh C, en los que no se ha demostrado beneficio de sobrevida con ningún tratamiento complementario (Díaz & Barrera, 2015).

2.1.3.6 Pronóstico

En cuanto a la sobrevida según la clasificación BCLC, los pacientes de etapa muy precoz tienen una sobrevida de un 80 - 90 % a 5 años con resección o trasplante hepático ortotópico, y 70 % con ablación. Para aquellos en etapa precoz se logra una sobrevida de 50 - 70 % a 5 años con trasplante de hígado ortotópico, resección quirúrgica o ablación en casos particulares (Llovet et al., 2012).

Por otra parte, en los de etapa intermedia se logra una mediana de supervivencia de 16 meses o del 49 % a 2 años sin tratamiento, esta supervivencia se amplía hasta 20 meses con la quimioembolización. En los catalogados en etapa tardía, tienen un pronóstico desalentador, con una mediana de supervivencia de 6 meses, o del 25% al año, que puede aumentar hasta una mediana de 9,5 meses con tratamiento con sorafenib. Finalmente, aquellos en etapa terminal alcanzan sólo 11% de sobrevida a 1 año sin tratamiento (Llovet et al., 2012).

Desafortunadamente, el diagnóstico de HCC se realiza frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada, sintomáticos y con algún grado de insuficiencia hepática. En esta etapa tardía, prácticamente no existe un tratamiento efectivo que mejore la supervivencia. Además, la

morbilidad asociada con la terapia es inaceptablemente alta. La realidad es que muchos pacientes no son examinados adecuadamente (Balogh et al., 2016).

2.1.4 Colangiocarcinoma

2.1.4.1 Epidemiologia

La neoplasia que sigue en frecuencia al HCC es el CCA, este tumor es un adenocarcinoma que se origina en las vías biliares intra y extrahepáticas. Constituye del 10 al 20 % de las neoplasias hepáticas primarias y el 3 % de los tumores malignos gastrointestinales. Ocupa el segundo puesto en frecuencia luego del HCC. La incidencia de CCA varía mucho según la región geográfica en dependencia a las variaciones en los factores de riesgo (Banales et al., 2016).

2.1.4.2 Factores de riesgo

La mayor parte de los CCA intrahepáticos son considerados como esporádicos, y son pocos los casos en los que se puede determinar algún factor asociado. De los factores de riesgo la colangitis esclerosante primaria (CSP) es el más frecuente, es así, que entre el 5 al 30 % de las personas que padecen esta patología desarrollarán CCA (Pérez et al., 2014).

Otros factores de riesgo menos comunes que se ha asociado al CCA intrahepático incluyen: la enfermedad de Caroli, los quistes del colédoco, la cirrosis biliar primaria, la colelitiasis, la colangitis recurrente por derivación bilioentérica, la hepatopatía crónica en fase cirrótica (alcohólica o nutricional), la infección por virus de la hepatitis B y C, la pancreatitis crónica, la obesidad, la diabetes, la tirotoxicosis y la exposición al humo del tabaco (Pérez et al., 2014).

2.1.4.3 Diagnostico y Manifestaciones clínicas

Para el diagnóstico adecuado del CCA intrahepático es necesaria la integración de hallazgos clínicos, de imagen, de marcadores tumorales y la evaluación histológica. El síntoma más característico y común de CCA extrahepático es la ictericia. En el caso del CCA intrahepático, la ictericia es el síntoma inicial solo en 10 - 15 % de los casos. El diagnóstico de CCA intrahepático

representa un hallazgo incidental en alrededor del 20 - 25 % de los pacientes, especialmente en etapas tempranas (Forner et al., 2019).

Los pacientes con CCA intrahepático pueden presentar síntomas distintos de ictericia, que con mayor frecuencia incluyen dolor abdominal, malestar, diaforesis nocturna, astenia, náuseas y pérdida de peso. Ocasionalmente, los pacientes asintomáticos se pueden identificar durante una evaluación por elevación inexplicable de enzimas colestásicas (Forner et al., 2019).

2.1.4.4 Estadificación

En cuanto a la estadificación del CCA intrahepático Navarroa et al. (2014), ha determinado que: "los 3 sistemas más comúnmente utilizados para estadificar el CCA son el Bismuth-Corlette modificado, el del Comité Americano de Cáncer/Unión Internacional para el Control del Cáncer clasificación TNM y la Clasificación del Centro de Cancerología Sloan-Kettering".

A partir de los años 70 se propuso la clasificación de Bismuth-Corlette modificado, enfocándose de manera exclusiva en el nivel y la expansión de la invasión tumoral sobre la vía biliar. A pesar, de que es el sistema que más se ha utilizado, no provee datos sobre el compromiso vascular, afección ganglionar, fibrosis hepática o metástasis, y aunque fue diseñada como protocolo para el tratamiento quirúrgico, en la actualidad debido a sus limitaciones ya no se utiliza para este principio en muchos centros especializados (Navarroa et al., 2014).

En cuanto a la clasificación TNM (Tabla 2), está basada en los hallazgos histopatológicos; esta se asocia usualmente a la clasificación histológica de la OMS y es la más utilizada para clasificar el estadio del tumor posterior a la resección quirúrgica. Aunque esta clasificación entra dentro del sistema estandarizado del TNM para cáncer y, debido a su uso posquirúrgico, no es útil para una valoración preoperatoria y ayudar a distinguir entre las opciones quirúrgicas. (Edge y colaboradores citado por Navarroa et al., 2014).

Tabla 2. Clasificación TMN de CCA intrahepático

TUMOR PRIMARIO

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay pruebas de tumor primario
TIS	Carcinoma in situ
T1	El tumor está restringido a la vía biliar, con extensión por encima de la capa del musculo o tejido fibroso
T2a	El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar para rodear tejido adiposo
T2b	El tumor invade el parénquima hepático adyacente
T3	El tumor invade las ramas unilaterales de la vena porta o la arteria hepática
T4	Tumor invade la vena porta principal o sus ramas bilateralmente, o la arteria hepática común, o los radicales biliares secundarios bilateralmente, o los radicales biliares secundarios unilaterales con compromiso de la vena porta contralateral o la arteria hepática
NX	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales (incluso los ganglios a lo largo del conducto cístico, la vía biliar común, la arteria hepática y la vena porta)
N2	Metástasis en la periaorta, pericava, arteria mesentérica superior o a los ganglios linfáticos de la arteria celiaca
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

ESTADIO	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tomado de: Navarroa et al., 2014

Por su parte, el Centro de Cancerología Sloan-Kettering mediante su clasificación intenta predecir si el tumo es resecable, para ello utiliza tres factores: el grado de invasión local del tumor, su ubicación en el árbol vía biliar y la existencia de compromiso de la vena porta y/o atrofia hepática lobar. Esta clasificación no está exenta de limitaciones ya que no toma en consideración la extensión ganglionar ni la presencia de metástasis, lo que le resta valor pronóstico (Molina et al., 2015).

2.1.4.5 Pronóstico

La evolución natural del CCA es muy agresiva, la media de supervivencia es de menos de 1 año, incluso después de la cirugía, aunque en los estadios tempranos puede ser potencialmente curativa. Si la opción quirúrgica no está indicada, la terapéutica estándar es la quimioterapia sistémica, en la que se incluyen pacientes con presencia de metástasis o enfermedad avanzada, teniendo en cuenta que aún con estos tratamientos la esperanza de sobrevida es baja (López, 2015).

2.1.5 Cistoadenocarcinoma

2.1.5.1 Epidemiología

Dentro de las Neoplasias quísticas mucinosas del hígado, el cistoadenocarcinoma hepatobiliar es un cáncer muy raro, con una ocurrencia menor al 3 % de los tumores hepáticos malignos. Frecuentemente no presenta comunicación con la vía biliar. La edad de presentación es muy amplia desde adultos jóvenes a pacientes ancianos (24 a 90 años), sin embargo, es una neoplasia de adultos con una media al diagnóstico cercana a la sexta década de la vida. No existe diferencia en cuanto a su prevalencia en relación al sexo (López, 2015).

2.1.5.2 Factores de riesgo

Existen varias hipótesis respecto a la etiología del cistoadenocarcinoma, algunas de ellas asumen que se originan de remanentes embrionarios ectópicos de los conductos de la vía biliar, de las glándulas peribiliares intrahepáticas o nueva aparición. Estas teorías estipulan que estos tumores tendrían su origen en los conductos biliares y serian inducidos por isquemia y ciertos carcinógenos. Sin embargo la teoría más aceptada es la transformación maligna de un cistoadenoma preexistente, ya que se ha documentado la presencia de epitelio benigno en los bloques histopatológicos resecados de un cistoadenocarcinoma (López, 2015).

2.1.5.3 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del cistoadenocarcinoma hepatobiliar es variable, manifestándose con síntomas inespecíficos como dolor y distensión abdominal (55 al 90%), y alteración de las pruebas de función hepática (20 % de los pacientes), o de forma asintomática. Debido a lo raro de estas lesiones es poco lo que se sabe respecto al pronóstico, aunque la tasa de recurrencia es baja después del tratamiento quirúrgico adecuado (5 al 10 %) (Lee et al., 2015).

2.1.5.4 Diagnóstico

El diagnóstico del cistoadenocarcinoma requiere de un buen diagnóstico diferencial que excluya las lesiones quísticas hepáticas, que clínicamente incluyen: los quistes simples, los quistes parasitarios, el quiste hepático del intestino anterior, las neoplasias quísticas mucinosas, los hemangiomas, los linfagiomas, el hamartoma mesenquimal, los tumores mucoproductores metastásicos y el teratoma mucinoso (Lee et al., 2015).

El diagnóstico requiere estudios de imagen con TC o RMN contrastadas en donde la observación de lesiones quísticas debe sospecharse por la presencia de masas grandes de aspecto quístico, multiloculares, de contenido de apariencia mucinosa y presencia de zonas polipoides o sólidas que protruyen en dirección de la luz (López, 2015).

Histopatológicamente, se caracteriza porque las lesiones tumorales se disponen en una configuración glandular y un patrón pápulo-tubular, sólido o tubular, con células columnares organizadas en capas con producción de mucina, con pérdida de la polaridad y mitosis. Poseen un estroma subepitelial cuyas características difieren en hombres y mujeres; en estas últimas es densamente celular, de tipo ovárico y con escaso colágeno, por el contrario en hombres posee mayor contenido de colágeno (López, 2015).

La inmunohistoquímica demuestra que el epitelio tumoral tiene actividad para citoqueratinas 7, 8 y 19, además de expresión de anticuerpos tumorales (CA125, CA19-9, EMA, CEA). En el estroma de tipo ovárico se expresa receptores de progesterona y estrógenos y α-

inhibina. Este fenotípico de presentación permite diferenciar la forma maligna de una benigna (Zen et al., 2011).

2.1.5.5 Pronóstico

El pronóstico depende de la invasión tumoral. En el cistoadenocarcinoma no invasivo el pronóstico es favorable con una sobrevida excelente si es factible la resección quirúrgica. Por su parte los cistoadenocarcinomas invasivos son difíciles de predecir con una supervivencia variable de entre 3 a 8 años posterior al tratamiento quirúrgico. Diferentes series de casos han documentado que luego extirpación completa del tumor se puede alcanzar una sobrevida a los 5 años entre un 65 a 70 % (López, 2015).

2.1.6 Hepatoblastoma

2.1.6.1 Epidemiología

El HB del adulto es un raro tumor poco común, pero en la infancia constituye el tumor hepático más frecuente. Se manifiesta con más frecuencia en niños menores de 3 años, con una tasa de supervivencia global con tumores no metastásicos cercana al 70 % a los 5 años. En adultos el HB es muy raro, con reportes de solo 63 casos en la literatura, con una relación hombre/mujer de 1 y una edad media al diagnóstico de 42 años. Aunque no se observan diferencias entre hombres y mujeres, algunos estudios informan una ligera predilección por el sexo femenino (Celotti et al., 2016).

Gatta et al. (2012) en su estudio sobre cánceres embrionarios en Europa encontró que la tasa de incidencia global de HB fue de 0,25 por millón, sin encontrar diferencias relevantes relacionadas al sexo en este tipo de tumor. Los autores determinaron que de 1995 al 2002 el 8 % de los HB se produjeron en adolescentes o adultos, con 167 casos en menores de 14 años versus 14 casos observados en mayores de 15 años.

2.1.6.2 Factores de riesgo

No se han identificado factores de riesgo establecidos en pacientes con HB del adulto, sin embargo, en un 25 % de los casos se ha documentado la coexistencia de cirrosis hepática e infección por hepatitis viral B o C. Se ha discutido mucho sobre el origen embriogénico del HB, es así, que se han descrito componentes mesenquimales en estos tumores que semejan características de fibrosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, angiosarcoma o rabdiomiosarcoma (Rougemont et al., 2012).

2.1.6.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En niños clásicamente el HB aparece en un hígado sano, sin antecedentes de enfermedad subyacente hepática. Se suele manifestar como una masa abdominal asintomática, lo que determina que el diagnóstico suela ser tardíamente, cuando ya existe enfermedad metastásica. El HB en niños afecta con mayor frecuencia el lóbulo derecho del hígado y la localización más común de metástasis es el pulmón. Ocasionalmente se presenta como un abdomen agudo por hemorragia intraabdominal consecuencia de la ruptura de una masa hepática (Rougemont et al., 2012).

A diferencia de lo que ocurre en niños el HB en adultos se presenta con síntomas clínicos en el 70,5 % de los casos, manifestándose principalmente con dolor en el hipocondrio derecho y asociado a una gran masa hepática. Similar a lo que ocurre en niños se ha reportado pocos casos de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por hemoperitoneo por rotura del tumor y un caso por hemorragia gastrointestinal (Celotti et al., 2016).

Se han reportado otros síntomas en adultos como lo expresa Yamazaki et al. (2004), que en su caso reporto un paciente con náuseas y pérdida de apetito que los autores suponían eran causadas por la compresión de un tumor enorme. Así mismo describieron otros síntomas recogidos en la literatura como dolor abdominal (64 %), pirexia (24 %), plenitud o distensión abdominal (20 %), náuseas, anorexia o dispepsia (20 %), pérdida de peso (8 %). De igual manera estos autores suponen que dichos síntomas no dependían propiamente del HB si no por un tumor enorme.

En adultos no se han reportado casos de diagnóstico preoperatorio sin biopsia, cirugía o autopsia. El diagnóstico por imagen del HB es un desafío ya que presenta características similares a otros tumores hepáticos como el teratoma hepático, el HCC, el carcinosarcoma y el tumor mesenquimatoso maligno, con menor frecuencia se ha diagnosticado erróneamente como aneurisma aórtico abdominal, tumor neuroendocrino y absceso amebiano hepático. De todos modos, la imagenología sigue siendo esencial en la definición de planificación quirúrgica (Celotti et al., 2016).

En niños el 90% de los pacientes aproximadamente tienen niveles séricos elevados de AFP, siendo este un marcador muy sensible para el diagnóstico, así como una herramienta útil para el seguimiento en la respuesta al tratamiento. Debe tenerse en cuenta que, de manera contraria los HB pobremente diferenciados suelen tener valores normales de AFP y peor pronóstico (De Ioris et al., 2008).

En adultos la AFP se ha encontrado elevada aproximadamente entre el 37,5 % al 71 %, pero los niveles varían ampliamente desde 30 hasta 1´873.080 ng/ml, esta variabilidad en los valores puede deberse a una diferencia de caracteres biológicos como en otros tumores (Yamazaki et al., 2004) (Wang & Liu, 2012). Por estos datos expuestos: "…ni la imagen ni los niveles séricos de AFP son útiles para establecer el diagnóstico adecuado de HB en el adulto sin biopsia ni resección quirúrgica" (Celotti et al., 2016).

El diagnóstico definitivo lo hace la biopsia, sin embargo, en el caso de una lesión sospechosa de malignidad potencialmente resecable, la biopsia no debería ser necesaria y el diagnóstico posoperatorio es adecuado (Zheng et al., 2009). La biopsia no está exenta de riesgo, así como lo indica Celotti et al: "teniendo en cuenta que los HB suelen ser de grandes dimensiones, hipervasculares y exofíticas, la biopsia es un procedimiento de alto riesgo de hemorragia o rotura tumoral" (Celotti et al., 2016).

2.1.6.4 Estadificación

Para la estadificación y estratificación del riesgo del HB se utiliza el sistema PRETEXT, diseñado por el Grupo de estudio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica y Tumor Hepático Epitelial (SIOPEL, por sus siglas en ingles). El PRETEXT permite describir la extensión tumoral previo a cualquier terapia, lo que permite comparar de manera más eficaz los estudios realizados por diferentes grupos (Roebuck et al., 2007).

El sistema de clasificación del PRETEXT está basada en la extensión de tejido tumoral en cuatro regiones del hígado según la división de Couinaud: zona derecha posterior (división 6, 7), zona anterior derecha (división 5, 8), zona medial izquierda (división 4a, 4b) y zona lateral izquierda (división 2, 3). De esta manera se asigna cada zona anatómica a un grupo (PRETEXT I, II, III o IV) determinado por el número de zonas contiguas afectadas (Meyers et al., 2014).

A la clasificación por grupos PRETEXT se incluyen ciertas características de la enfermedad por medio de una letra, estas características son: C = afectación del lóbulo caudado, E = enfermedad abdominal extrahepática, F = tumor multifocal, H = ruptura del tumor o hemorragia intraperitoneal, N = compromiso de nódulo linfático, P = compromiso de la vena porta y V = compromiso de la vena cava inferior o venas intrahepáticas (Meyers et al., 2014).

Tabla 3. Estadificación del HB según el PRETEXT y criterios adicionales

Grupo PRETEXT	**Definición**			
I	Una sección está involucrada y tres secciones contiguas libres			
II	Una o dos secciones están involucradas, pero dos secciones contiguas son libres.			
III	Hay dos o tres secciones involucradas, y no hay dos secciones contiguas libres			
IV	Las cuatro secciones están involucradas			
Criterios adicionales				
Afectación del lóbulo caudado	C	C1	Tumor que afecta al lóbulo caudado	Todos los pacientes C1 son al menos PRETEXT II
		C0	Todos los demás pacientes	
Enfermedad abdominal extrahepática	E	E0	Sin evidencia de diseminación del tumor en el abdomen (excepto M o N)	Agregue el sufijo "a" si hay ascitis, por ejemplo, E0a

		E1	Extensión directa del tumor a órganos adyacentes o diafragma	
		E2	Nódulos peritoneales	
Focalidad del tumor	F	F0	Paciente con tumor solitario	
		F1	Paciente con dos o más tumores discretos	
Rotura del tumor o hemorragia intraperitoneal	H	H1	Imágenes y hallazgos clínicos de la hemorragia intraperitoneal	
		H0	Todos los demás pacientes	
Metástasis distantes	M	M0	Sin metástasis	
		M1	Cualquier metástasis (excepto E y N)	
Metástasis en los ganglios linfáticos	N	N0	Sin metástasis en los ganglios	
		N1	Sólo metástasis en los ganglios linfáticos abdominales	
		N2	Metástasis en los ganglios linfáticos extraabdominales (con o sin metástasis en los ganglios linfáticos abdominales)	
Afectación de la vena porta	P	P0	Sin afectación de la vena porta o de sus ramas izquierda o derecha	
		P1	Afectación de la rama izquierda o derecha de la vena porta	Agregue el sufijo "a" si hay un tumor intravascular, p. Ej., P1a
		P2	Afectación de la vena porta principal	
Afectación de la vena cava inferior (VCI) y / o de las venas hepáticas	V	V0	Sin afectación de las venas hepáticas o de la VCI	
		V1	Afectación de una vena hepática pero no de la VCI	Agregue el sufijo "a" si hay un tumor intravascular, por ejemplo, V3a
		V2	Afectación de dos venas hepáticas, pero no de la VCI	
		V3	Afectación de las tres venas hepáticas y / o la VCI	

Tomado y modificado de (Roebuck et al., 2007)

En resumen el PRETEXT (tabla 3) evalúa la extensión del tumor previo a cualquier terapia de acuerdo al sistema Couinaud de segmentación, afectación vascular y metástasis evidenciada por imagen (Caicedo-rusca et al., 2017).

Para la resección quirúrgica del HB se incluyen diferentes técnicas quirúrgicas como la segmentectomía, sectionectomía y/o hemihepatectomía para los pacientes con PRETEXT I y II, se utiliza la trisectomía para PRETEXT III y IV o trasplante para lesiones con invasión de la vena porta bilobar o vena hepática y vena cava inferior o pérdida extensiva de parénquima normal (Meyers et al., 2014).

2.1.6.5 Pronóstico

El pronóstico de HB en adultos es variable en relación a la edad, es relativamente mejor en pacientes menores de 50 años en comparación a mayores de 50 años, con una supervivencia al primer año del 41,2 % versus el 10 % respectivamente (Wang & Liu, 2012). En una revisión de 4 casos de HB entre 15 y 19 años se reportó una tasa de supervivencia al primer año y al quinto año del 75 % y 25 % respectivamente (Darbari et al., 2003). En su estudio Gatta et al. (2012) encontró una supervivencia a cinco años del HB del 71 %, basado en 43 casos, sin embargo, esta supervivencia era menor a mayor edad de los pacientes.

Hasta la actualidad no se dispone de un tratamiento estandarizado para pacientes adultos con HB. Varias modalidades de tratamientos se han propuesto para este tipo de pacientes, como la quimioembolización, la quimioterapia sistémica y la terapia de radiofrecuencia, pero la cirugía se mantiene como el tratamiento de elección (De Bree et al., 2018).

2.1.7 Angiosarcoma hepático

2.1.7.1 Epidemiología

El AH es el más frecuente de los sarcomas del hígado, tiene su origen en las células del endotelio vascular y es sumamente agresivo. Su prevalencia es baja, puesto que de las neoplasias primarias del hígado constituye menos del 2 %. La incidencia se estima en 0,5 a 1 por millón de habitantes, y de 0,14 a 0,25 por millón en el mundo occidental para su prevalencia. Tiene predilección por el sexo masculino con una relación de 3 a 1 en comparación con las mujeres y suele afectar más a la sexta y séptima décadas de la vida (Bioulac-Sage et al., 2008).

2.1.7.2 Factores de riesgo

La etiología del AH es desconocida, sin embargo, en un poco menos de la mitad de los casos se ha asociado con la cirrosis alcohólica, la hemocromatosis y la exposición a plaguicidas órgano fosforados, cloruro de vinilo, arsénico inorgánico, sulfato de cobre, esteroides androgénicos y anabólicos (Deyrup et al., 2009).

2.1.7.3 Manifestaciones clínicas y diagnostico

El AH es difícil de diagnosticar ya se manifiesta con síntomas inespecíficos. Frecuentemente se presenta con signos y síntomas de hepatopatía como dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia, pruebas de función hepática alteradas. En el 15 % de los casos se presenta con abdomen agudo por hemoperitoneo secundario a ruptura tumoral, de forma más infrecuente puede manifestarse por hepatitis aguda fulminante. En casi todas las series es diagnosticado en estadios avanzados con enfermedad metastásica (Molina y Hernandez, 2003).

La inexistencia de sintomatología clínica específica o de hallazgos de laboratorio enfatiza razonablemente el valor diagnóstico de los estudios de imágenes. Desde una perspectiva morfológica, el AH aparece como múltiples nódulos, una masa dominante o un patrón mixto de una masa dominante y múltiples nódulos. La ecografía convencional se ha informado como una modalidad de imagen no específica. Sin embargo, las características específicas se revelan bajo imágenes con contraste, en las que se muestra una zona central sin realzar y realce periférico irregular tanto en el periodo arterial como venoso, y un lavado completo de fase tardía (Zhu et al., 2015) .

La RM refleja la naturaleza hemorrágica, heterogénea e hipervascular de las lesiones de AH. En las imágenes de RM ponderadas en T1, las lesiones masivas dominantes a menudo contienen áreas irregulares de alta intensidad de señal, lo que sugiere hemorragia. En las imágenes de RM ponderadas en T2, las lesiones masivas de AH revelan una arquitectura marcadamente heterogénea, con áreas focales de alta intensidad junto con áreas redondeadas o de tabique de baja

intensidad. En la RM con contraste dinámico, cada lesión revela una mejora heterogénea en imágenes de fase arterial y portal (Bruegel et al., 2013).

Es difícil diferenciar el AH del hemangioma hepático, el HCC, el CCA y el absceso hepático. La elevación de la AFP, los antecedentes de infección por hepatitis B y la cirrosis hepática, favorecen el diagnóstico de HCC. La mejora continua en la fase tardía de la RM es eficaz para distinguir al AH del HCC. Los hallazgos de imagen del AH y del hemangioma hepático a veces son similares. Sin embargo, el crecimiento rápido, la ruptura tumoral o el aumento del dolor pueden sugerir AH en lugar de hemangioma (Bruegel et al., 2013).

El diagnóstico definitivo de AH siempre se establece mediante análisis patológico. El AH tiene una naturaleza vascular, por lo tanto, la biopsia hepática puede causar sangrado. Además, debido a la alta frecuencia de necrosis y hemorragia dentro del tumor, las muestras tomadas de estas áreas pueden producir resultados falsos negativos. Por lo tanto, la biopsia hepática no quirúrgica se considera un método peligroso y poco confiable para el diagnóstico de AH. (Zhu et al., 2015).

2.1.7.4 Estadificación

La estadificación del AH se basa en la clasificación TNM (tabla 4) de los sarcomas de tejidos blandos

Tabla 4. Clasificación TNM para el AH

Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T1	El tumor está confinado al órgano
T2	Extensión del tumor al tejido más allá del órgano
T2a	Invade la serosa o el peritoneo visceral
T2b	Extensión más allá de la serosa (mesenterio)
T3	Invade otro órgano
T4	Participación multifocal
T4a	Multifocal (2 sitios)
T4b	Multifocal (3-5 sitios)

T4c	Multifocal (> 5 sitios)			
Ganglio linfático regional				
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales o se desconoce el estado de los ganglios linfáticos			
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales			
Metástasis a distancia				
M0	No hay metástasis a distancia			
M1	Metástasis a distancia			
Grado histológico				
GX	No se puede evaluar el grado			
G1	Diferenciación total, recuento mitótico y necrosis. Puntuación de 2 o 3			
G2	Diferenciación total, recuento mitótico y necrosis. Puntuación de 4 o 5			
G3	Diferenciación total, recuento mitótico y necrosis. Puntuación de 6, 7 u 8			
Estadio	T	N	M	G1, GX
IA	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
IB	T1	N0	M0	G2, G3
II	T2	N0	M0	G2, G3
IIIA	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IIIB	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

Tomado de: (Tanaka & Ozaki, 2019)

2.1.7.5 Pronóstico

De todos los cánceres hepáticos primarios es el que tiene el peor pronóstico, casi todos los pacientes fallecen antes del año, presentando un deterioro acelerado posterior al diagnóstico, con muerte por insuficiencia hepática o por hemorragia abdominal masiva. Debido a la alta frecuencia de recurrencia tumoral (77 %) y la baja supervivencia postoperatoria, el AH se considera una contraindicación para el trasplante de hígado. Existen informes de que el AH es radiorresistente, y la radioterapia generalmente no se inicia en estos pacientes (Zhu et al., 2015).

La quimioterapia, se considera una terapia paliativa eficaz para el AH no resecable. Sin embargo, debido a la rareza de esta neoplasia y la escasez de registros médicos, los artículos relacionados con la quimioterapia son pocos. Hasta la fecha, no existe un régimen de quimioterapia establecido para los estadios avanzados en este tipo de neoplasia. La elección más adecuada es

procedimiento quirúrgico combinado con radioterapia, cuando el tumor es resecable, pese a que es muy frecuente la recurrencia (Zhu et al., 2015).

En resumen, los cánceres hepáticos primarios son sumamente agresivos y de pobre pronóstico, ya que frecuentemente están asociados a hepatopatía crónica subyacente, que precede la aparición de estos cánceres; además, que suelen producir un microambiente que facilitan la transformación oncogénica, esto explica su comportamiento, dificultad en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

CAPITULO III

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el mundo, según estimaciones de la IARC, en el 2018, el cáncer de hígado es la sexta neoplasia más frecuente y la cuarta causa de defunción por cáncer. Su incidencia es variable según los territorios geográficos, y depende de la prevalencia de los factores de riesgo establecidos (Rekalde, 2019).

La ACS calculó que en los Estados Unidos se reportaron para el 2019 aproximadamente 42.030 nuevos casos (29.480 en hombres y 12.550 en mujeres) de cáncer primario de hígado y cáncer de las vías biliares intrahepáticas, de los cuales se estima que 31.780 muertes (21.600 hombres y 10.180 mujeres) serán a causa de estos cánceres (American Cancer Society, 2019).

Según datos de la OMS publicados en el 2018 sobre la mortalidad en cánceres hepáticos primarios citados por LeDuc (2018):

> Las muertes causadas por Cáncer de hígado en Ecuador llegaron a 926 durante el 2018 (1,26 % de todas las muertes). La tasa de mortalidad en promedio por edad es de 6,5 por 100 mil habitantes. Ecuador ocupa el lugar número 71 en mortalidad por cáncer hepático en el mundo.

En Ecuador según el Registro de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cancer (SOLCA) - Guayaquil del 2007 al 2019, se diagnosticaron un promedio anual de 72 casos nuevos de cáncer de hígado, siendo el 44 % en hombres y 56 % en mujeres. La tasa cruda de incidencia es de 3,0 en hombres y 3,3 en mujeres por cada 100 mil habitantes. La tasa cruda de muerte es de 4,03 en hombres y 4,27 en mujeres. Los grupos etarios con mayor afectación tanto en mujeres como hombres fueron en mayores de 75 años (Marengo, 2018).

Pese a la importancia y la alta mortalidad de este cáncer existen pocos datos sobre la epidemiología local en la ciudad de Quito, así como estudios que determinen las características propias en nuestra población, en estos tipos de cáncer.

3.2. JUSTIFICACIÓN

Los tumores malignos primarios del hígado son considerados altamente agresivos, con un pronóstico de pocos meses de sobrevida desde el diagnóstico. Son los tumores más comunes en Asia y África, y su incidencia ha aumentado en todo el mundo (Hewison y Kuras, 2005).

Debido a que en la mayoría de ocasiones estas neoplasias están asociadas con enfermedad hepática crónica, como la cirrosis o la hepatitis crónica, estos pacientes tienen alterada su funcionalidad y no son candidatos a resección hepática. Sin embargo, ciertos pacientes altamente seleccionados que padecen cirrosis con función hepática normal, pueden ser tratados exitosamente con resección hepática, pero la decisión de tratamiento sigue siendo un reto (Tabrizian y Schwartz, 2012).

Debido a estos datos, el cáncer de hígado representa un problema de salud pública por su alta morbimortalidad, la que a su vez, es consecuencia de diagnósticos tardíos en fases avanzadas de la enfermedad, pudiendo estar en relación a un desconocimiento de los síntomas y signos iniciales, lo que determina la importancia de caracterizar esta patología, conocer la epidemiología local, determinar el tipo de neoplasia más prevalente, formas de presentación y factores de riesgo relacionados a estos cánceres.

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de hígado que han sido atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín?

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. Objetivo general:

Determinar las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado, atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde 2003 hasta el 2019.

3.4.2. Objetivos específicos

- Establecer las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado.

- Identificar la presencia y que factores de riesgo están relacionados a cada tipo de cáncer primario de hígado.

- Describir las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado.

- Determinar el estadiaje de los cánceres primarios hepáticos al momento de su diagnóstico.

- Conocer el índice de supervivencia de los pacientes con cáncer primario de hígado desde el momento del diagnóstico.

3.5. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

3.5.1. Tipo de estudio

Observacional, descriptivo, individual de corte transversal

3.5.2. Población y muestra

3.5.2.1. Población

Está constituida por 102 pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de cáncer primario de hígado atendidos en el servicio de Oncología en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2003-2019.

3.5.2.2. Muestra

La muestra correspondería a 93 pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado atendidos en el servicio de Oncología del HCAM, los que serían escogidos por muestreo aleatorio simple, con un margen de error del 5 % y un nivel de confianza del 95 %. Sin embargo, se decidió trabajar con la población total de los pacientes debido al reducido tamaño poblacional.

3.5.3. Criterios de selección

3.5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico comprobado sea por imagen o histopatología de cáncer primario de hígado, atendidos en el área de oncología del HECAM.

- Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, sin límite superior de edad.

3.5.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes con diagnóstico clínico y/o histopatológico de tumores primarios de hígado no malignos.

- Pacientes con neoplasias secundarias de hígado.

3.5.4. Procedimiento de recolección de muestra

El estudio se realizó en el HECAM de la ciudad de Quito. Se recolectó los datos de cada paciente mediante la revisión de historias clínicas electrónicas en el sistema informático AS400. Se ingresó la información en el programa paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 25.0. Se revisaron 3219 historias clínicas con aparente diagnóstico de cáncer hepático primario, 90 historias clínicas por día con sus respectivos resultados de laboratorio e histopatológico, 3 veces a la semana (martes, miércoles y viernes) por 3 meses, en los horarios de 14h00 a 18h00, de los cual se obtuvo un total de 102 pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario confirmado.

3.5.5. Operacionalización de variables

Variable	**Definición conceptual**	**Definición operacional**			
		Tipo de variable	**Categoría**	**Escala**	**Indicador**
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Intervalos	1. 18 a 25 años 2. 26 a 45 años 3. 46 a 65 años 4. > de 65 años	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje Medidas de tendencia central (media, mediana y moda) Medidas de dispersión (desviación estándar)
Sexo	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Femenino 2. Masculino	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje

Etnia	Conjunto de personas que pertenece a una misma raza y, generalmente, a una misma comunidad lingüística y cultural	Cualitativa	Nominal politómica	1. Mestizo 2. Afroecuatoriano 3. Indígena 4. Blanco 5. Otros	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Lugar de procedencia	Lugar en donde el paciente se encuentra establecido definitivamente	Cualitativo	Nominal politómica	1. Costa 2. Sierra 3. Oriente 4. Región insular	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Comorbilidades	Dos o más enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativo	Nominal politómica	1. Hipertensión arterial 2. Diabetes mellitus 3. Obesidad 4. Cirrosis hepática 5. Cirrosis biliar primaria 6. Colelitiasis	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Factores virales	Antecedentes de infección viral	Cualitativo	Nominal politómica	1. Hepatitis B 2. Hepatitis C 3. VIH 4. Ninguno	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Antecedente personal de otros cánceres no hepáticos	Antecedentes personales de cánceres no hepáticos, que se podrían asociar con predisposición genética	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Antecedentes familiares de cáncer	Antecedentes familiares de cáncer, que se podrían asociar con predisposición genética.	Cualitativo	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Antecedentes personales de otras hepatopatías	Antecedentes familiares de hepatopatía, que se podrían asociar con predisposición genética.	Cualitativo	Nominal politómica	1. Hemocromatosis 2. Enfermedades de depósito 3. Ninguno	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje

Exposición a carcinógenos	Agente físico, químico o biológico capaz de producir cáncer al exponerse a tejidos vivos	Cualitativo	Nominal politómica	1. Tabaco 2. Alcohol 3. Consumo de agua no potable. 4. Plaguicidas 5. Anticonceptivos hormonales (mujeres) 6. Esteroides 7. Drogas 8. Cloruro de vinilo 9. Arsénico 10. Dióxido de torio	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Manifestaciones clínicas	Características clínicas por la cual se manifiesta determinada enfermedad	Cualitativa	Nominal politómica	1. Asintomático 2. Hemorragias digestivas 3. Ascitis 4. Dolor abdominal 5. Pérdida de peso 6. Saciedad temprana 7. Masa palpable 8. Ictericia 9. Prurito 10. Acolia y coluria 11. Distensión abdominal 12. Hepatomegalia 13. Alteración de las pruebas hepáticas 14. Abdomen agudo 15. Fiebre 16. Astenia 17. Anorexia o hiporexia 18. Náuseas y/o vomito	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Síndromes paraneoplásicos	Manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión local o compresión por una neoplasia maligna	Cualitativa	Nominal politómica	1. Hipoglicemia 2. Eritrocitosis 3. Hipercalcemia 4. Diarrea 5. Trastornos electrolíticos 6. Dermatomiositis 7. Pénfigo foliáceo 8. Signo de Leser-Trélat 9. Pitiriasis rotunda 10. Ninguno	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje

Tipo de cáncer más frecuente en nuestra población	Determinado según las características histológicas	Cualitativo	Nominal politómica	1. Hepatocarcinoma 2. Colangiocarcinoma intrahepático 3. Cistoadenocarcinoma Hepatobiliar 4. Hepatoblastoma 5. Angiosarcoma	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Estadiaje hepatocarcinoma al diagnóstico	Grado de extensión de un tumor maligno que se calcula con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias	Cualitativo	Ordinal	1. Estadio 0 2. Estadio A 3. Estadio B 4. Estadio C 5. Estadio D	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Estadiaje colangiocarcinoma intrahepático al diagnóstico	Grado de extensión de un tumor maligno que se calcula con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias	Cualitativo	Ordinal	1. Estadio 0 2. Estadio I 3. Estadio II 4. Estadio IIIA 5. Estadio IIIB 6. Estadio IVA 7. Estadio IVB	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Estadiaje Cistoadenocarcinoma Hepatobiliar al diagnóstico	Grado de extensión de un tumor maligno que se calcula con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias	Cualitativo	Ordinal	1. Estadio 0 2. Estadio I 3. Estadio II 4. Estadio III 5. Estadio IVA 6. Estadio IVB	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Estadiaje Hepatoblastoma al diagnóstico	Grado de extensión de un tumor maligno que se calcula con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias	Cualitativo	Ordinal	1. Grupo I 2. Grupo II 3. Grupo III 4. Grupo IV	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Estadiaje angiosarcoma al diagnóstico	Grado de extensión de un tumor maligno que se calcula con métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias	Cualitativo	Ordinal	1. Estadio IA 2. Estadio IB 3. Estadio II 4. Estadio IIIA 5. Estadio IIIB 6. Estadio IV	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje

Supervivencia	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	Cualitativo	Nominal dicotómica	3. Sí 4. No	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Supervivencia posterior al diagnóstico	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	Cualitativo	Discreta	1. < 1 mes 2. 1 a 2 meses 3. 2 a 4 meses 4. 4 a 6 meses 5. 6 a 11 meses 6. 1 a 3 años 7. 3 a 5 años 8. > 5 años	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Cualitativo	Nominal politómica	1. Quimioterapia 2. Resección quirúrgica 3. Trasplante hepático 4. Quimioembolización 5. Quimioterapia + resección quirúrgica 6. Quimioembolización + resección quirúrgica 7. Quimioembolización + trasplante hepático 8. Ablación por radio frecuencia 9. Tratamiento paliativo 10. No determinado	Frecuencia absoluta y relativa Porcentaje

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

3.5.6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 25.0.

3.5.6.1. Análisis univariado

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas (número de casos) y porcentajes, y se expresaron a través de gráficos de sectores. Las variables cuantitativas fueron descritas mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar), según correspondió su distribución estadística.

3.5.6.2. Análisis bivariado

Dentro del análisis bivariado las variables a relacionar fueron el tipo de cáncer hepático con los diferentes factores sociodemográficos como edad al diagnóstico, sexo, etnia, lugar de procedencia; además se analizó la relación entre factores de riesgo y la presentación de los diferentes tipos de cáncer hepático. El cruce de variables se realizó mediante tablas 2 x 2 utilizando el test de Chi-cuadrado y para validar la significancia de las pruebas se utilizó el valor p. Para valorar la intensidad de la asociación de las variables se aplicó el coeficiente V de Cramer, y para el análisis de supervivencia se empleó el estimador de Kaplan-Meier

3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS

3.6.1. Propósito

Investigar las características clínicas y epidemiológicas de la población con diagnóstico de cáncer primario de hígado y establecer la relación entre los factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad, en los pacientes atendidos en la Unidad Técnica de Oncología del HECAM.

3.6.2. Procedimiento

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes, de manera que no implica ningún riesgo para estos o el investigador. Los datos como nombres, edad, sexo, o manifestaciones clínicas se recolectarán de las historias clínicas de cada uno de los

sujetos, los que se manejará únicamente por el investigador. La información se almacenará directamente en la base de datos del programa SPSS versión 25.0. Esta base de datos será respaldada en una nube de Microsoft OneDrive, una vez que culmine la investigación se procederá a eliminar la información de dicha nube.

El protocolo de esta investigación fue presentado al departamento de Docencia e investigación del HECAM, así como al Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la PUCE, para su autorización.

3.6.3. Confidencialidad de la información

Con el fin de proteger la confidencialidad de los datos recolectados de las historias clínicas y evitar violar los derechos de cada paciente, se omitió información personal, documentos de identidad, o cualquier referencia que pudiese traducirse en la identificación de los mismos. Se limitó el acceso a los datos, ingresado los mismos a la matriz, mediante codificación, garantizándose el resguardo de la investigación y la confidencialidad, según lo estipulado en la declaración de Helsinki del 2008. La codificación se realizó mediante número de caso (caso 1, caso 2, caso 3, etc.).

3.6.4. Consentimiento informado

La investigación que se llevará a cabo no requiere consentimiento informado, ya que no se realizará la toma de muestras biológicas ni la manipulación de los participantes.

CAPÍTULO IV

4.1. Análisis e interpretación de resultados

4.1.1. Análisis univariado

4.1.1.1. Características sociodemográficas de la población estudio

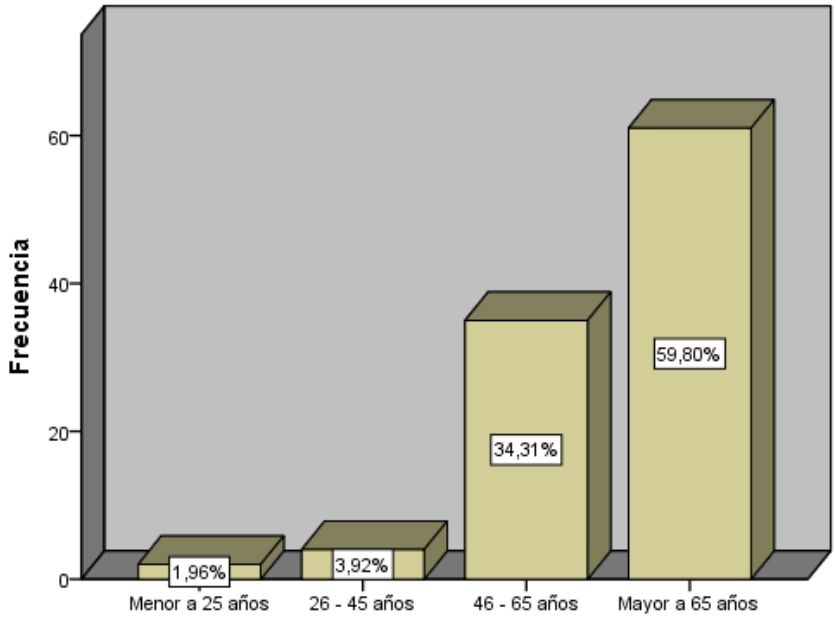
En este estudio se evidenció que el mayor porcentaje de pacientes con cáncer hepático primario se ubicaron en las edades que superaban los 65 años, lo cual representó el 59,8 % (n = 61). Aquellos ubicados en el rango de edad comprendido entre los 46 a 65 años de edad representaron el 34,3 % (n = 35). El resto de la muestra se ubicó en los menores de 25 años y los comprendidos entre los 26 a 45 años de edad, ambos rangos de edad en conjunto no superaron el 5,9 % de los casos (gráfico 1). La media de edad al diagnóstico fue de 67,14 años con una desviación estándar de 13,76 años.

En cuanto al sexo, los hombres presentaron una mayor tendencia de ocurrencia 54,9 % (n = 56) con respecto a las mujeres donde se reportó el 45,1 % (n = 46), lo cual equivale a una diferencia del 9,8 % entre ambos sexos. Los hallazgos permiten comprobar una mayor tasa de ocurrencia del cáncer hepático en los hombres (gráfico 2).

Se encontró una prevalencia significativa de cáncer hepático primario para la etnia mestiza, equivalente al 70,6 % (n =72), seguida de la etnia indígena con un 28,4 % (n = 29). Los afroecuatorianos presentaron una participación poco significativa en la muestra estudiada (gráfico 3).

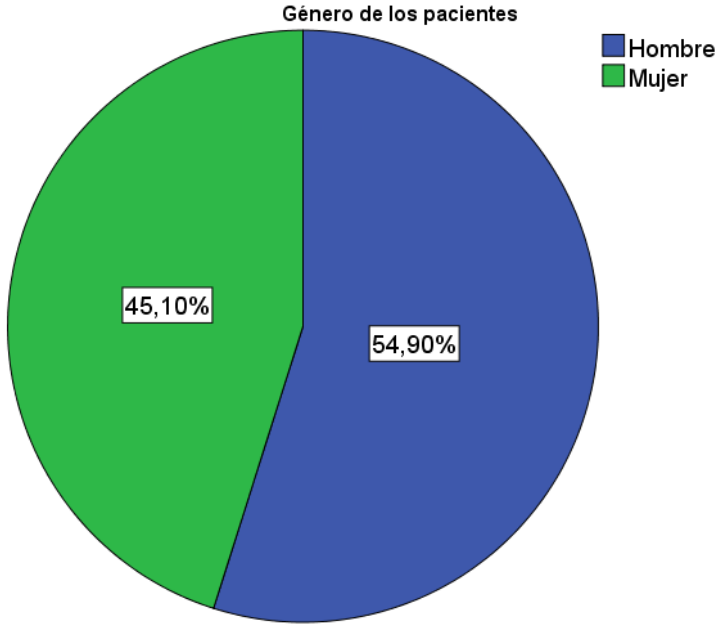
Se observó una tendencia mayoritaria del 84,3 % (n = 86) de pacientes procedentes de la Sierra en comparación a las otras regiones (gráfico 4). A este respecto la Costa participó con un 14,7 % (n = 15) y la región del Oriente solo participó con el 1 % (n = 1) de los casos.

Gráfico 1. Edad de los pacientes al diagnóstico de cáncer hepático primario



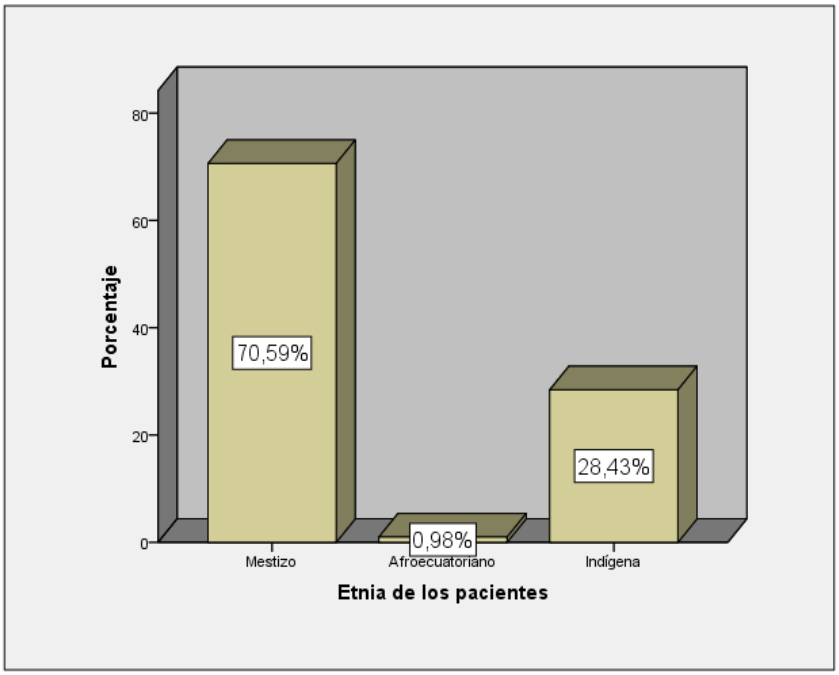
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 2. Género de los pacientes con cánceres hepáticos primarios



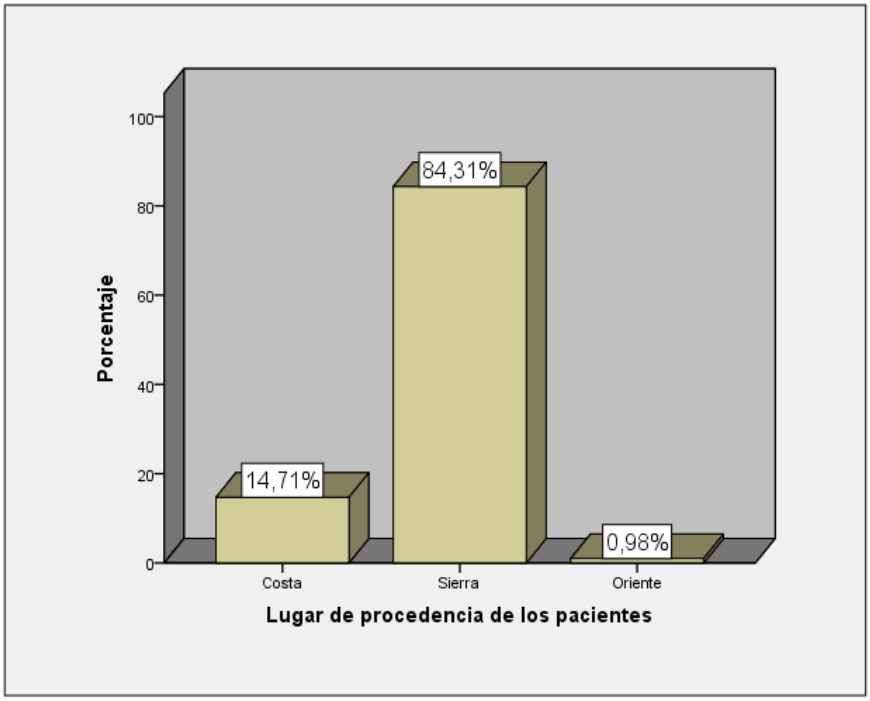
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 3. Etnia de los pacientes con cánceres hepáticos primarios



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 4. Procedencia de los pacientes con cánceres hepáticos primarios



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.2. Comorbilidades en pacientes con cánceres hepáticos primarios

Se estudió a la muestra seleccionada con padecimientos conexos al cáncer hepático. Así, el 33,3 % de la muestra evaluada (n = 34) presentó antecedentes de colelitiasis, un 32,1 % (n = 33) hipertensión arterial, un 31,4 % (n = 32) algún grado de cirrosis hepática, un 23,5 % (n = 24) diabetes mellitus tipo 2, el 14,7 % (n = 15) obesidad, el 6,9 % (n = 7) antecedentes personales de otros cánceres no hepáticos, y finalmente la cirrosis biliar primaria y la hemocromatosis se registraron con un porcentaje no significativo del 1 % para ambas entidades (tabla 5).

Tabla 5. Comorbilidades en pacientes con cánceres hepáticos primarios.

Comorbilidad	Porcentaje	Frecuencias
Colelitiasis	33,3	34
Hipertensión arterial	32,4	33
Cirrosis hepática	31,4	32
Diabetes mellitus tipo 2	23,5	24
Obesidad	14,7	15
Antecedentes de otros cánceres no hepáticos	6,9	7
Cirrosis Biliar primaria	1	1
Hemocromatosis	1	1

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020

4.1.1.3. Grado de cirrosis hepática en los pacientes con cáncer hepático primario

El grado de cirrosis en los pacientes con cáncer hepático primario se comportó de la siguiente manera: Child Pugh A un 25 %, Child Pugh B un 37,5 % y Child Pugh C un 37,5 %, lo cual evidencia una similitud entre los grados B y C, que sumados equivalen a un 75 % de la muestra (tabla 6).

Tabla 6. Grado de cirrosis hepática en los pacientes con cáncer hepático primario.

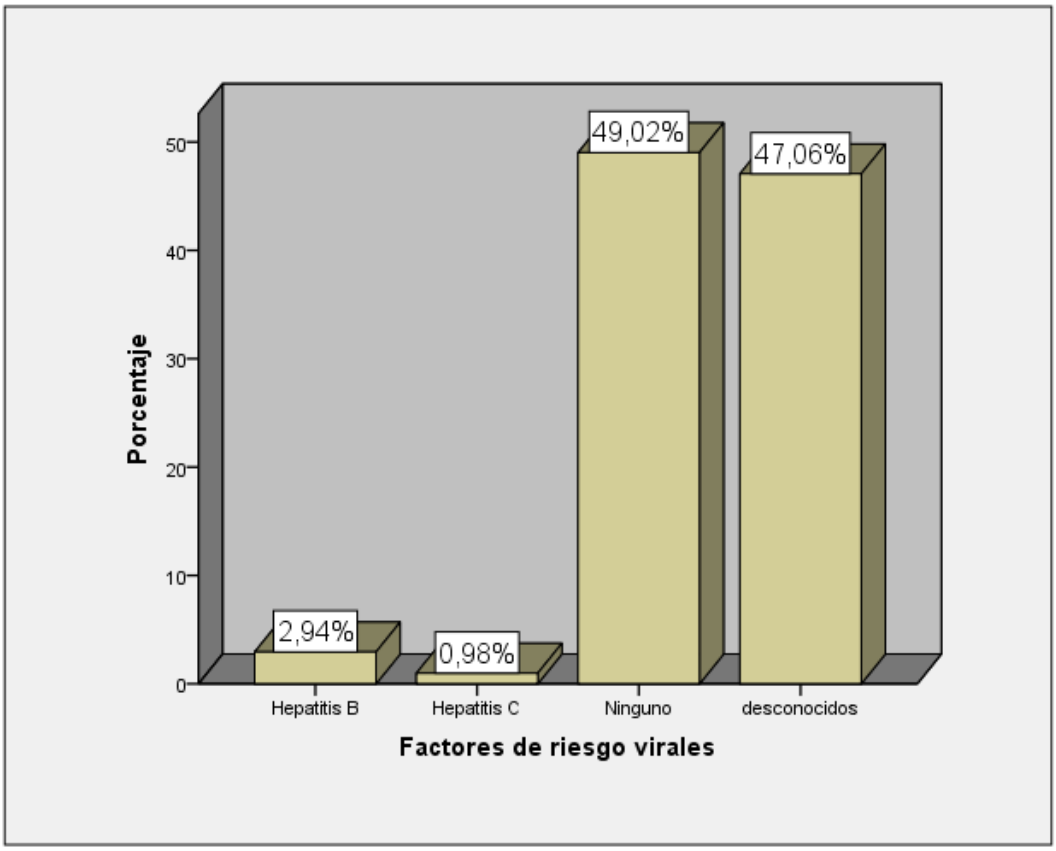
Grado de cirrosis		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Válido	Child Pugh A	8	7,8	25,0	25,0
	Child Pugh B	12	11,8	37,5	62,5
	Child Pugh C	12	11,8	37,5	100,0
	Total	32	31,4	100,0	
Perdidos	Sistema	70	68,6		
Total		102	100,0		

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.4. Factores de riesgo virales asociados a cánceres hepáticos primarios

Como factores de riesgos virales, en la muestra evaluada, únicamente la Hepatitis B y C fueron debidamente identificados, sin embargo lo hicieron en un porcentaje muy poco significativo, pues la Hepatitis B constituyó un 2,9 % de la muestra (n = 3), la Hepatitis C representó el 1 % (n = 1); el resto de los pacientes se comportó estadísticamente de la siguiente manera: 49 % (n = 50) no presentó ningún factor de riesgo viral que lo asociara al cáncer hepático y en el 47,1 % (n = 48) los factores de riesgos virales fueron desconocidos.

Gráfico 5. Factores de riesgo virales asociados a cánceres hepáticos primarios.

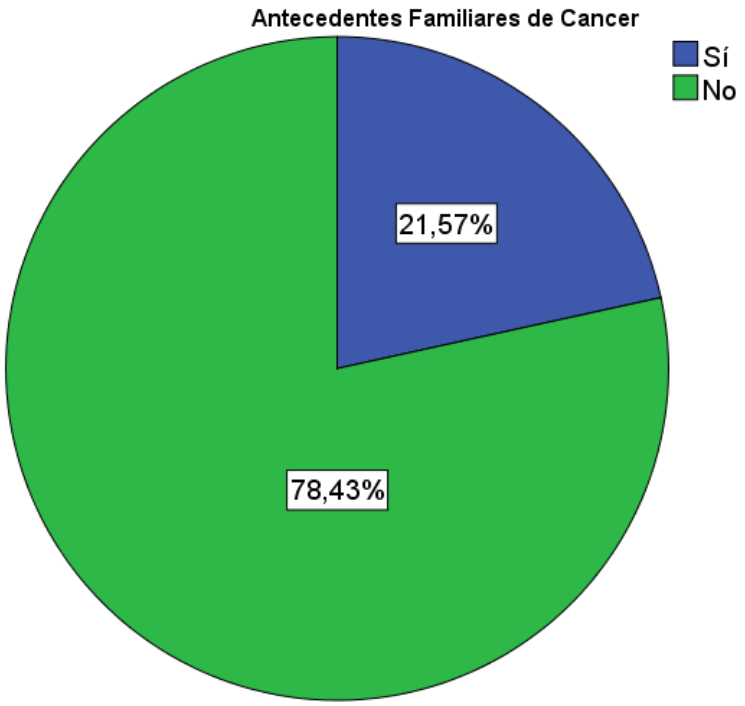


Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.5. Antecedente familiar de neoplasia en pacientes con cáncer hepático primario

Al evaluar la presencia de Antecedentes Familiares de cáncer en la muestra estudiada, se evidenció que el 21,6 % (n = 22) indicó tener familiares con cáncer en alguna etapa de su vida, sin embargo, un 78,4 % (n = 80) de los pacientes evaluados no presentó dicho antecedente.

Gráfico 6. Antecedente familiar de neoplasia en pacientes con cáncer hepático primario



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.6. Exposición a carcinógenos

En cuanto a la exposición a elementos carcinógenos los más frecuentes fueron los siguientes (en orden de prevalencia): hábito de tabaco y alcohol el 41,2 % (n = 42), exposición a plaguicidas el 7,8 % (n = 8), exposición a anticonceptivos hormonales el 2,9 % (n = 3), exposición a plaguicidas más consumo de agua no potable 2 % (n = 2). Es importante detallar que el 45,1 % (n = 46) no registra una exposición a agentes carcinógenos para padecer cáncer hepático (tabla 7).

Tabla 7. Exposición a carcinógenos en pacientes con cáncer hepático primario.

Carcinógenos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Tabaco	5	4,9	4,9
Alcohol	14	13,7	18,6
Plaguicidas	8	7,8	26,5

Anticonceptivos hormonales (mujeres)	3	2,9	29,4
Tabaco + Alcohol	20	19,6	49,0
Alcohol + Plaguicidas	2	2,0	51,0
Cloruro de Vinilo	1	1,0	52,0
Plaguicidas + consumo de agua no potable	2	2,0	97,1
Tabaco + Alcohol + Drogas	1	1,0	99,0
Ninguno	46	45,1	100,0
Total	102	100,0	

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más prevalentes en orden de frecuencia fueron: el dolor abdominal en el 67,6 % (n = 69); la Ictericia en el 57,9 % (n = 58), la pérdida de peso en el 51 % (n = 52) y la hepatomegalia en el 39,2 % (n = 40). Los de menor frecuencia en orden de mayor a menor fueron: la ascitis en el 30,4 % (n = 31), la astenia en el 27,5 % (n = 28), la anorexia o hiporexia en el 22,5 % (n = 23), la acolia y coluria en el 17,6 % (n = 18), saciedad temprana el 17 % (n = 17), distensión abdominal el 14,7 % (n = 15), el prurito y las náuseas o vomito se presentaron en igual frecuencia en un 10,8 % (n = 11), una masa abdominal palpable en el 9,8 % (n = 10), la hemorragia digestiva y la fiebre se presentaron ambos con un 6,9 % (n = 7), finalmente el abdomen agudo se presentó en el 1 % (n = 1). Un dato relevante fue que el 65,7 % (n = 67) presentó alguna alteración en las pruebas hepáticas (incluidas alteraciones en: albumina, bilirrubinas, tiempos de coagulación y transaminasas), por otro lado, un 4,9 % (n = 5) no presentó ningún tipo de síntomas al momento del diagnóstico. (Tabla 8)

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con cáncer hepático primario.

Manifestación Clínica	**Porcentaje**	**Frecuencia**
Ascitis	30,4	31

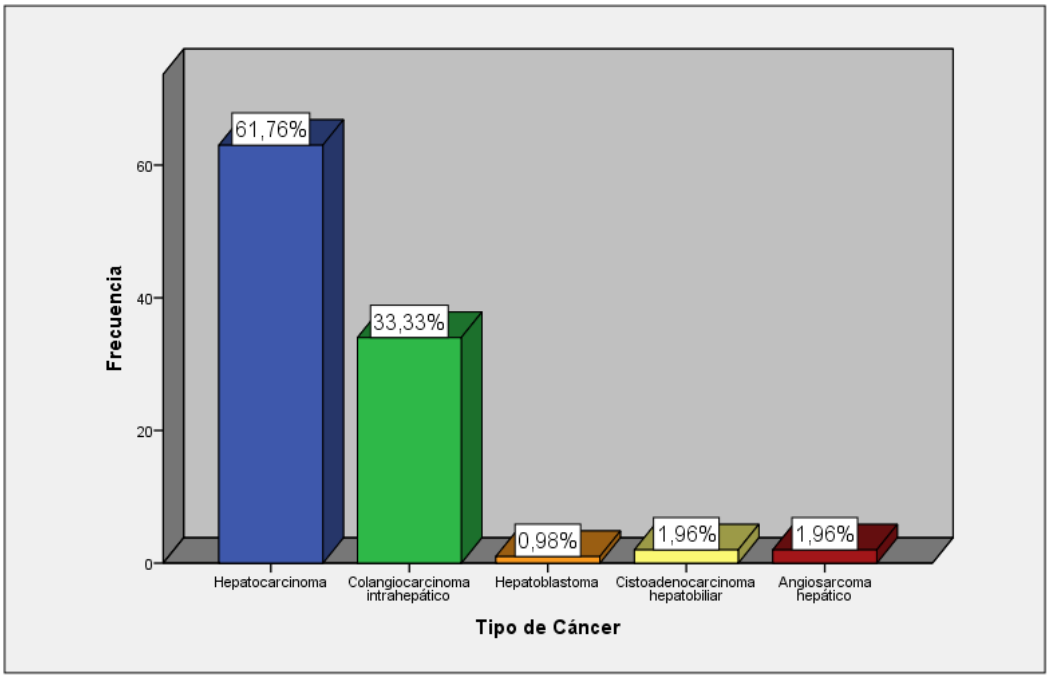
Hemorragia digestiva	6,9	7
Dolor Abdominal	67,6	69
Pérdida de peso	51	52
Saciedad temprana	17	17
Masa Palpable	9,8	10
Ictericia	57,9	58
Prurito	10,8	11
Acolia y coluria	17,6	18
Distensión Abdominal	14,7	15
Hepatomegalia	39,2	40
Abdomen agudo	1	1
Fiebre	6,9	7
Anorexia o hiporexia	22,5	23
Nauseas o vómito	10,8	11
Astenia	27,5	28
Alteración en las pruebas hepáticas	65,7	67
Asintomáticos	4,9	5

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.8. Tipos de cánceres hepáticos primarios

De forma predominante el HCC se registró en el 61,8 % (n = 63), seguido del CCA intrahepático con un 33,3 % (n = 34). Estos dos tipos de cáncer suman el 95,1 % (n = 97) de los casos registrados en las historias médicas.

Gráfico 7. Tipos de cánceres hepáticos primarios



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

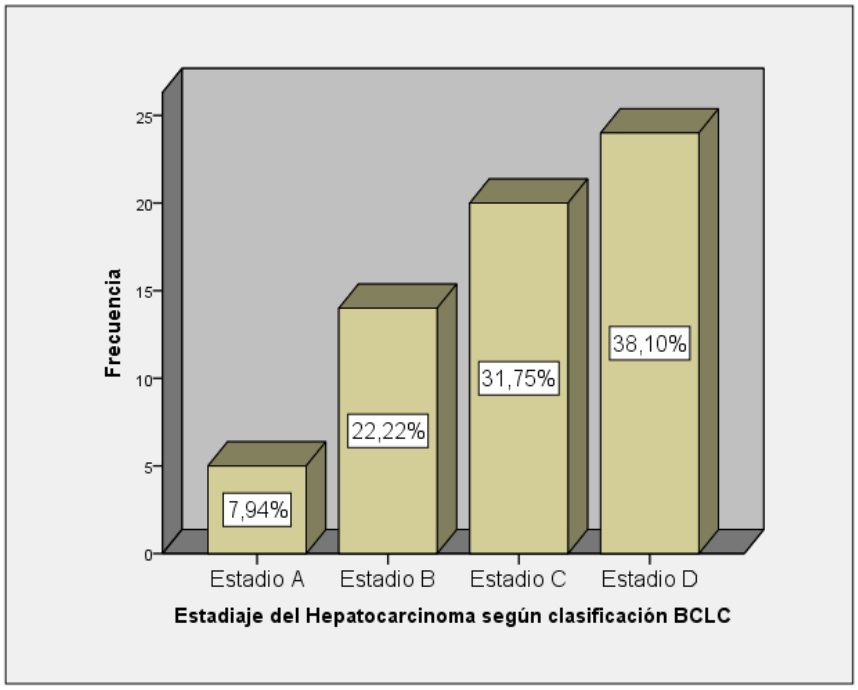
4.1.1.9. Estadiaje del Hepatocarcinoma según la clasificación BCLC

El HCC se encontró en estadios avanzados según la clasificación BCLC, ya que los estadios C y D tuvieron el mayor porcentaje de pacientes. El Estadio D se registró en el 38,10 % (n = 24) y el estadio C en el 31,75 % (n = 20). Ambos conformaron el 69,85 % (n = 44) de los casos. (gráfico 8).

4.1.1.10. Estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático según la clasificación TNM

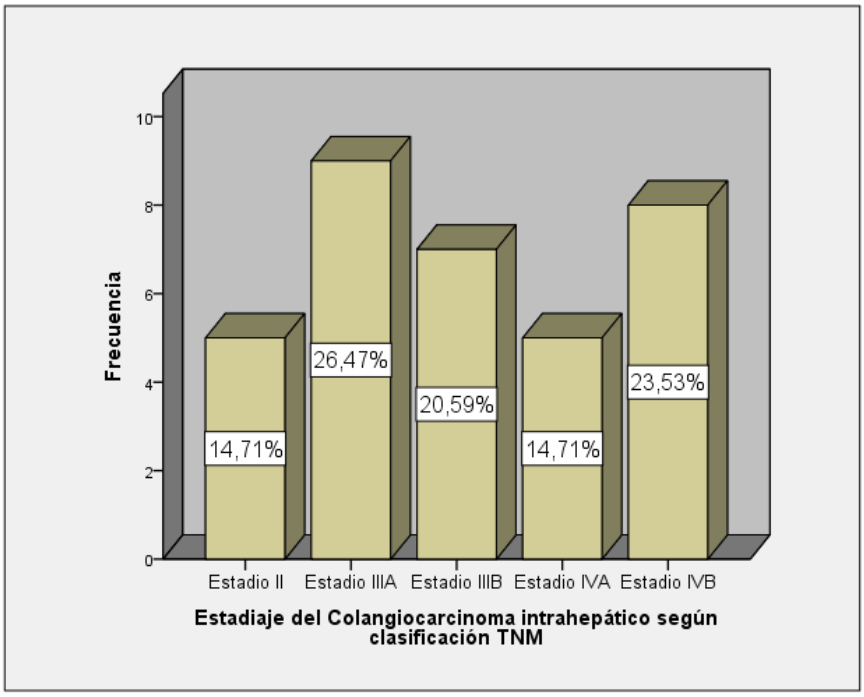
De los 34 casos encontrados de CCA intrahepático, el estadiaje según la clasificación TNM, presentó poca variación entre los estadios, es así, que los estadios IIIA y IVB son los que predominaron con el 26,47 % (n = 9) y el 23,53 % (n = 8) respectivamente, seguidos de un 20,59 % (n = 7) en el estadio IIIB. (gráfico 9).

Gráfico 8. Estadiaje de HCC según la clasificación BCLC



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 9. Estadiaje del CCA intrahepático según la clasificación TNM



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.11. Estadiaje del Hepatoblastoma, del cistoadenocarcinoma hepatobiliar y el angiosarcoma hepático.

En la muestra estudiada se encontró solo un caso de HB y en estadio avanzado (estadio III) según la clasificación PRETEXT. Para el cistoadenocarcinoma hepatobiliar se encontró solo 2 casos, ambos en estadios avanzados (IIIA y IVA) según la clasificación TNM. Finalmente, para el AH los únicos dos casos encontrados se presentaron en estadios terminales (IV).

Tabla 9. Estadiaje del HB, del cistoadenocarcinoma hepatobiliar y el AH.

Tipo de cáncer hepático primario	Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje
HB (clasificación PRETEXT)	Estadio III	1	100,0
Cistoadenocarcinoma hepatobiliar (clasificación TNM)	Estadio IIIA	1	50,0
	Estadio IVA	1	50,0
AH	Estadio IV	2	100,0

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.12. Marcador tumoral alfafetoproteína.

Los datos encontrados demostraron que solo un 44,1 % (n = 45) de los casos tenían registrados valores de este marcador tumoral en las historias clínicas electrónicas o en el registro de laboratorio. De los pacientes con niveles de registrados, la mayor parte presentó valores no elevados, ya que un 62,2 % (n = 28) tenían niveles normales. Por otra parte, se encontraron valores elevados en los siguientes porcentajes: un 20 % presentó valores entre 10 - 499 ng/mL, un 13,3 % valores mayores de 1000 ng/mL y un 4,4 % valores entre 500 - 1000 ng/mL. La media de nivel de AFP fue de 171.014,59 ng/mL con una desviación de estándar de 1 140.534,58 ng/mL.

Tabla 10. Valores de AFP en pacientes con cánceres hepáticos primarios.

	Nivel de AFP	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<10 ng/mL (normal)	28	27,5	62,2	62,2
	10 - 499 ng/mL (elevados)	9	8,8	20,0	82,2
	500 - 1000 ng/mL (muy elevados)	2	2,0	4,4	86,7
	> 1000 ng/mL (extremadamente elevados)	6	5,9	13,3	100,0
	Total	45	44,1	100,0	
Perdidos	Sistema	57	55,9		
Total		102	100,0		

Estadísticos descriptivos

N = 45	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar
Nivel de AFP (ng/mL)	0,66	7651900,00	171014,59	6,17	4,63	1140534,58

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.13. Marcador tumoral antígeno carcinoembrionario.

El análisis de casos demostró que solo un 33,3 % (n = 34) tenían anotados valores de CEA en las historias clínicas electrónicas o en el sistema de laboratorio. De los pacientes con este marcador tumoral registrado, solo un 35,3 % (n = 12) presentó niveles elevados. Aquellos con niveles elevados se comportaron de la siguiente manera: entre 6 - 10 ng/mL el 17,6 %, mayores de 100 ng/mL el 11,8 % y entre 10 - 100 ng/mL el 5,9 %. La media de nivel de CEA fue de 31,31 ng/mL con una desviación de estándar de 86,73 ng/mL (tabla 11).

4.1.1.14. Marcador tumoral CA 19-9.

Se encontró que solo un 34,3 % (n = 35) tenían registrados valores de CA 19-9. De los pacientes con este marcador tumoral descrito, el 51,5 % (n = 18) tuvieron niveles elevados, de estos, el 22,9 % (n = 8) mayores de 1000 U/mL, el 14,3 % se presentó en igual frecuencia valores entre 37 - 120 U/mL y entre 121 - 999 U/mL. La media de nivel de CA 199 fue de 287,21 U/mL con una desviación de estándar de 430,42 U/mL (tabla 12).

Tabla 11. Valores de antígeno CEA en pacientes con cánceres hepáticos primarios.

	Nivel de antígeno CEA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 5 ng/mL (normal)	22	21,4	64,7	64,7
	6 - 10 ng/mL (Elevados)	6	5,9	17,6	82,4
	10 - 100 ng/ mL (muy elevados)	2	2,0	5,9	88,2
	>100 ng / mL (extremadamente elevados)	4	3,9	11,8	100,0
	Total	34	33,3	100,0	
Perdidos	Sistema	68	66,7		
Total		102	100,0		

Estadísticos descriptivos

N = 34	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar
Nivel de CEA (ng/mL)	0,40	466,00	31,31	3,46	0,40	86,73

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.15. Marcador tumoral CA 125.

Se encontró que solo un 21,6 % (n = 22) tenían registrados valores de CA 125. De los pacientes con este marcador tumoral descrito, un 54,5 % (n = 12) presentaron niveles elevados, de estos, el 27,3 % (n = 6) entre 101 - 499 U/mL, el 22,7 % (n = 5) entre 35 - 100 U/mL, y el 4,5 % (n = 1) mayores a 500 U/mL. La media de nivel de CA 125 fue de 309,36 U/mL con una desviación de estándar de 1053,89 U/mL (tabla 13).

Tabla 12. Valores de CA 19-9 en pacientes con cánceres hepáticos primarios.

	Nivel de CA 19-9	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<37 U/mL (normal)	17	16,7	48,6	48,6
	37 - 120 U/mL (elevados)	5	4,9	14,3	62,9
	121 - 999 U/mL (muy elevados)	5	4,9	14,3	77,1
	≥1000 U /mL (extremadamente elevados)	8	7,8	22,9	100,0
	Total	35	34,3	100,0	

Perdidos	Sistema	67	65,7
Total		102	100,0

Estadísticos descriptivos

N = 35	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar
Nivel de CA 199 (U/mL)	0,60	1213,00	287,21	37,98	1000	430,42

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 13. Valores de CA 125 en pacientes con cánceres hepáticos primarios.

	Nivel de CA 125	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<35 U/mL (normal)	10	9,8	45,5	45,5
	35 - 100 U/mL elevados	5	4,9	22,7	68,2
	101 - 499 U/mL muy elevados	6	5,9	27,3	95,5
	≥ 500 U/mL externamente elevados	1	1,0	4,5	100,0
	Total	22	21,6	100,0	
Perdidos	Sistema	80	78,4		
Total		102	100,0		

Estadísticos descriptivos

N = 35	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar
Nivel de CA 125 (U/mL)	2,69	5000,00	309,36	40,06	2,69	1053,89

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.1.16. Tratamientos realizados a los pacientes con cánceres hepáticos primarios

El tratamiento médico más utilizado fue el paliativo en el 64,7 % de los casos (n = 66), lo cual representó aquellos cuidados implementados para mejorar la calidad de vida de los pacientes, de acuerdo a las circunstancias de la severidad de la enfermedad. en orden de importancia le siguen la quimioembolización en un 15,7 % (n = 16); la quimioterapia en un 6,9 % (n = 7); la resección quirúrgica con el 3,9 % (n = 4); el resto de los tratamientos de forma individual no sobrepasaron el 2,9 % de los casos

Tabla 14. Tratamientos realizados a los pacientes con canceres hepáticos primarios

Tipos de tratamientos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Quimioterapia	7	6,9	6,9
Resección quirúrgica	4	3,9	10,8
Trasplante hepático	1	1,0	11,8
Quimioembolización	16	15,7	27,5
Quimioterapia + Resección quirúrgica	1	1,0	28,4
Ablación por radiofrecuencia	1	1,0	29,4
tratamiento Paliativo	66	64,7	94,1
Quimioembolización + trasplante hepático	1	1,0	95,1
Quimioembolización + resección quirúrgica	2	2,0	97,1
No determinado	3	2,9	100,0
Total	102	100,0	

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2. Análisis bivariado

El cruce de las variables se realizó mediante tablas cruzadas, para todas ellas se aplicó la prueba de hipótesis Chi-cuadrado, ello debido a que la mayor parte de variables de estudio son categóricas, por tanto, se obtuvo el valor *p* para la verificación y el análisis. Además, para valorar la intensidad de la asociación de las variables se utilizó la medida de asociación simetría V de Cramer.

4.1.2.1. Relación entre la edad y el tipo de cáncer hepático primario

Se encontró que existe una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes al momento de diagnóstico y el tipo de cáncer hepático primario, con mayor riesgo de HHC y CCA intrahepático a mayor edad (p valor = 0,00; V de Cramer = 0,47). Para los casos de HB, cistoadenocarcinoma y AH todos se asociaron a edades menores de 65 años, teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral en estos últimos.(Tabla 15)

Tabla 15. Relación entre la edad y el tipo de cáncer hepático primario

			Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*	V de Cramer
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH			
Edad	Menor a 25 años	N° casos	1	0	1	0	0	2	0,000	0,47
		Porcentaje	1,59	0,00	100	0,00	0,00	1,96		
	26 - 45 años	N° casos	1	2	0	1	0	4		
		Porcentaje	1,59	5,88	0,00	50	0,00	3,92		
	46 - 65 años	N° casos	22	10	0	1	2	35		
		Porcentaje	34,92	29,41	0,00	50	100	34,31		
	Mayor a 65 años	N° casos	39	22	0	0	0	61		
		Porcentaje	61,90	64,71	0,00	0,00	0,00	59,81		
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102		
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100		

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.2. Relación entre el sexo y el tipo de cáncer hepático primario

En cuanto a la relación entre el sexo y el tipo de cáncer hepático primario como se observa en la tabla 16, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables. (p = 0,190).

Tabla 16. Relación entre el género y el tipo de cáncer hepático primario

			Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Sexo	Hombre	N° casos	39	15	1	0	1	56	0,190
		Porcentaje	61,90	44,12	100	0,00	50	54,90	
	Mujer	N° casos	24	19	0	2	1	46	
		Porcentaje	38,10	55,88	0,00	100	50	45,10	
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102	
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.3. Relación entre las comorbilidades y el tipo de cáncer hepático primario

Al analizar las diferentes comorbilidades de los pacientes no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cirrosis biliar primaria, antecedente de colelitiasis y hemocromatosis con los diferentes tipos de cánceres hepáticos primarios (tablas 17, 18, 19, 20, 21 y 22), sin embargo, la cirrosis hepática (tabla 23) si mostró una asociación estadísticamente significativa (p = 0,00; V de Cramer = 0,476). En el análisis por grupos se observó que el 47,62 % de los pacientes con HCC presentaba cirrosis hepática, mientras que el resto de cánceres no mostró porcentajes significativos.

Tabla 17. Relación entre la hipertensión arterial y el tipo de cáncer hepático primario

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Hipertensión Arterial	Sí	23	9	0	0	1	33	
	No	40	25	1	2	1	69	0,600
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 18. Relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el tipo de cáncer hepático primario

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	17	7	0	0	0	24	
	No	46	27	1	2	2	78	0,714
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 19. Relación entre la obesidad y el tipo de cáncer hepático primario

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Obesidad	Sí	12	3	0	0	0	25	
	No	51	31	1	2	2	87	0,601
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 20. Relación entre la cirrosis biliar primaria y los tipos de cánceres hepáticos primarios

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Cirrosis biliar primaria	Sí	0	1	0	0	0	1	0,732
	No	63	33	1	2	2	101	
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 21. Relación entre antecedente de colelitiasis y los tipos de cánceres hepáticos primarios

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Antecedente de colelitiasis	Sí	20	12	0	1	1	34	0,889
	No	43	22	1	1	1	68	
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 22. Relación entre hemocromatosis y los tipos de cánceres hepáticos primarios

		Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
		HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Hemocromatosis	Sí	1	0	0	0	0	1	0,960
	No	62	22	1	2	2	101	
Total		63	34	1	2	2	102	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 23. Relación entre la cirrosis hepática y el tipo de cáncer hepático primario

			Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*	V de Cramer
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH			
Cirrosis hepática	Sí	N° casos	30	1	0	0	0	31	0,000	0,476
		Porcentaje	47,62	2,94	0,00	0,00	0,00	30,39		
	No	N° casos	33	33	1	2	2	71		
		Porcentaje	52,38	97,06	100	100	100	69,61		
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102		
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100		

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.4. Relación entre antecedentes personales y familiares de cáncer y el tipo de cáncer hepático primario

Como se observa en la tabla 24, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los antecedentes personales de otros cánceres no hepáticos, así como en los antecedentes familiares oncológicos (tabla 24).

4.1.2.5. Relación entre factores de riesgo virales y el tipo de cáncer hepático primario

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo virales (VIH, Hepatitis B y hepatitis C) y los diferentes tipos de cánceres hepáticos primarios. Como datos importantes, de los pacientes con HCC solo un 4,76 % (n = 3) y un 1,59 % (n = 1) tuvieron hepatitis B y C reactivas respectivamente. Ningún paciente con CCA intrahepático, cistoadenocarcinoma hepatobiliar y AH tuvo hepatitis B o C reactivas. Ningún paciente presentó un valor reactivo para VIH. Como dato adicional un 47,06 % de la muestra no tenía datos de marcadores virales realizados en las historias clínicas (tabla 25).

Tabla 24. Relación entre antecedentes personales y familiares de cáncer y el tipo de cáncer hepático primario

			Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Antecedente personal de otros cánceres no hepáticos	Sí	N° casos	4	2	0	0	1	7	0,190
		Porcentaje	6,35	5,88	0,00	0,00	50	6,86	
	No	N° casos	59	32	1	2	1	95	
		Porcentaje	93,65	94,12	100	100	50	93,14	
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102	
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100	
Antecedente familiar de cáncer	Sí	N° casos	18	4	0	0	0	22	0,274
		Porcentaje	28,57	11,76	0,00	0,00	0,00	21,57	
	No	N° casos	45	30	1	2	2	80	
		Porcentaje	71,43	88,24	100	100	100	78,43	
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102	
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 25. Relación entre factores de riesgo virales y el tipo de cáncer hepático primario

			Tipo de cáncer hepático primario					Total	*p*
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH		
Factores de riesgo virales	Hepatitis B	N° casos	3	0	0	0	0	3	0,312
		Porcentaje	4,76	0,00	0,00	0,00	0,00	2,94	
	Hepatitis C	N° casos	1	0	0	0	0	1	
		Porcentaje	1,59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98	
	VIH	N° casos	0	0	0	0	0	0	
		Porcentaje	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Negati-vos	N° casos	37	11	1	0	1	50	
		Porcentaje	58,73	32,35	100	0,00	50,00	49,02	
	Descon-cidos	N° casos	22	23	0	2	1	48	
		Porcentaje	34,92	67,65	0,00	100	50,00	47,06	
Total		N° casos	63	34	1	2	2	102	
		Porcentaje	100	100	100	100	100	100	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.6. Relación exposición a carcinógenos y Hepatocarcinoma

El análisis de la relación entre HCC y la exposición a carcinógenos demostró que existe una asociación estadísticamente significativa entre la exposición al tabaco (p = 0,021) (OR: 3,400; IC 1,160 - 9,962), el consumo de alcohol (p = 0,029) (OR: 2,667; IC 1,089 - 6,529) y la exposición a plaguicidas (p = 0,001) (OR: 0,095; IC 0,020 - 0,462) con el desarrollo de HCC. Por otra parte, no se encontró asociación estadísticamente significativa para el consumo de agua no potable, consumo de drogas, exposición a cloruro de vinilo y uso de anticonceptivos hormonales en los pacientes con HCC (tabla 26).

Tabla 26. Relación exposición a carcinógenos y HCC

Variable		Condición Hepatocarcinoma								
		Si		No					IC de 95 %	
		n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Exposición a tabaco	Si n	21	33,33	5	12,82	0,021	0.229	3,400	1,160	9,962
	No n	42	66,67	34	87,18					
Consumo de alcohol	Si n	28	44,4	9	23,1	0,029	0,216	2,667	1,089	6,529
	No n	35	55,6	30	76,9					
Consumo de agua no potable	Si n	1	1,6	1	2,6	0,730	-	0,613	0,037	10,090
	No n	62	98,4	38	97,4					
Exposición a plaguicidas	Si n	2	3,2	10	25,6	0,001	0,339	0,095	0,020	0,462
	No n	61	96,8	29	74,4					
Consumo de drogas	Si n	1	1,6	0	0,0	0,625	-	-	-	-
	No n	62	98,4	39	100					
Exposición a cloruro de vinilo	Si n	1	1,6	0	0,0	0,625	-	-	-	-
	No n	62	98,4	39	100					
Uso de anticonceptivos hormonales	Si n	1	1,6	2	5,1	0,304	-	0,298	0,026	3,405
	No n	62	98,4	37	94,9					

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **OR:** Odds Ratio, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.7. Relación exposición a carcinógenos y colangiocarcinoma intrahepático

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a plaguicidas y el CCA, (p = 0,001; V de Cramer = 0.323) (OR: 7,800; IC 1,951 - 31,180). Por el contrario, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a tabaco, consumo de alcohol, consumo de agua no potable, consumo de drogas, exposición a cloruro de vinilo y uso de anticonceptivos hormonales y el CCA intrahepático (tabla 27).

Tabla 27. Relación exposición a carcinógenos y CCA intrahepático

Variable			Condición: Colangiocarcinoma intrahepático								
			Si		No					IC de 95 %	
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Exposición a tabaco	Si	n	5	14,7	21	30,9	0,077	-	0,386	0,131	1,136
	No	n	29	85,3	47	69,1					
Consumo de alcohol	Si	n	8	23,5	29	42,6	0,058	-	0,414	0,164	1,045
	No	n	26	76,5	39	57,4					
Consumo de agua no potable	Si	n	1	2,9	1	1,5	0,614	-	2,030	0,123	33,487
	No	n	33	97,1	67	98,5					
Exposición a plaguicidas	Si	n	9	26,5	3	4,4	0,001	0,323	7,800	1,951	31,180
	No	n	25	73,5	65	95,6					
Consumo de drogas	Si	n	0	0,0	1	1,5	0,477	-	-	-	-
	No	n	34	100	67	98,5					
Exposición a cloruro de vinilo	Si	n	0	0,0	1	1,5	0,477	-	-	-	-
	No	n	34	100	67	98,5					
Uso de anticonceptivos hormonales	Si	n	1	2,9	2	2,9	1,000	-	1,000	0,087	11,434
	No	n	33	97,1	66	97,1					

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **OR:** Odds Ratio, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.8. Relación exposición a carcinógenos y Hepatoblastoma

Pese a que se obtuvo un p = 0,006 para la asociación entre hepatoblastoma y la exposición de plaguicidas, al tratarse de una muestra muy reducida (1 caso) no se encontró relación estadísticamente significativa, con una prueba de Fisher tampoco significativa (0.118) (Tabla 28).

Tabla 28. Relación exposición a carcinógenos y HB

Variable			Condición Hepatoblastoma						
			Si		No				
			n	%	n	%	p	Prueba de Fisher	OR
Exposición a plaguicidas	Si	n	1	100	11	10,9	0,006	0,118	-
	No	n	0	0,0	90	89,1			

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.9. Relación exposición a carcinógenos y cistoadenocarcinoma hepatobiliar

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el cistoadenocarcinoma hepatobiliar y la exposición a carcinógenos (tabla 29).

Tabla 29. Relación exposición a carcinógenos y cistoadenocarcinoma hepatobiliar

Variable			Condición Cistoadenocarcinoma hepatobiliar							IC de 95 %	
			Si		No						
			n	%	n	%	p	Prueba de Fisher	OR	Inferior	Superior
Consumo de alcohol	Si	n	1	50,0	36	36,0	0,683	-	1,778	0,108	29,285
	No	n	1	50,0	64	64,0					
Uso de anticonceptivos hormonales	Si	n	1	50,0	2	2,0	0,000	0,058	49,000	2,196	1093,472
	No	n	1	50,0	98	98,0					

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.10. Relación exposición a carcinógenos y Angiosarcoma hepático

No se pudo realizar una asociación entre los factores de riesgo carcinógenos y el AH ya que solo constaban 2 pacientes con este tipo de cáncer y ninguno presentaba exposición a los carcinógenos previamente (tabla 30).

Tabla 30. Concentrado de relación entre carcinógenos y cánceres hepáticos primarios

			Tipo de Cáncer					Total
			HCC	CCA intrahepático	HB	Cistoadeno-carcinoma hepatobiliar	AH	
Exposición a Carcinógenos	Tabaco	n	4	1	0	0	0	5
		%	6,3%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%	4,9%
	Alcohol	n	10	3	0	1	0	14
		%	15,9%	8,8%	0,0%	50,0%	0,0%	13,7%
	Plaguicidas	n	0	7	1	0	0	8
		%	0,0%	20,6%	100,0%	0,0%	0,0%	7,8%
	Anticonceptivos hormonales (mujeres)	n	1	1	0	1	0	3
		%	1,6%	2,9%	0,0%	50,0%	0,0%	2,9%
	Tabaco + Alcohol	n	16	4	0	0	0	20
		%	25,4%	11,8%	0,0%	0,0%	0,0%	19,6%
	Alcohol + Plaguicidas	n	1	1	0	0	0	2
		%	1,6%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,0%
	Cloruro de Vinilo	n	1	0	0	0	0	1
		%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%
	Tabaco + Alcohol + Drogas	n	1	0	0	0	0	1
		%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%
	Plaguicidas + consumo de agua no potable	n	1	1	0	0	0	2
		%	1,6%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,0%
	Ninguno	n	28	16	0	0	2	46
		%	44,4%	47,1%	0,0%	0,0%	100,0%	45,1%
Total		n	63	34	1	2	2	102
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.11. Relación manifestaciones clínicas y hepatocarcinoma

Como podemos observar en las tablas 31 y 32, la mayor parte de las manifestaciones clínicas no mostró una relación estadísticamente significativa con el HCC. La excepción se encontró con la ictericia (p = 0,000) (OR: 0,154; IC 0,059 - 0,401), acolia y coluria (p = 0,000) (OR: 0,154; IC 0,059 - 0,401), ambas teniendo una relación estadísticamente significativa. Llama la atención (tabla 31) que, pese a que el 63,5 %, el 61,9 % y el 54 % de los pacientes con HCC presentó alteración de la pruebas hepáticas, dolor abdominal y pérdida de peso respectivamente, no mostraron relación estadísticamente significativa.

Tabla 31. Relación manifestaciones clínicas y HCC.

Variable			Condición Hepatocarcinoma							IC de 95 %	
			Si		No						
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Alteración de las pruebas hepáticas	Si	n	40	63,5	27	69,2	0,552	-	0,773	0,330	1,812
	No	n	23	36,5	12	30,8					
Hemorragia digestiva	Si	n	5	7,9	2	5,1	0,586	-	1,595	0,294	8,651
	No	n	58	92,1	37	94,9					
Ascitis	Si	n	22	34,9	9	23,1	0,269	-	1,789	0,722	4,431
	No	n	41	65,1	30	76,9					
Dolor abdominal	Si	n	39	61,9	30	76,9	0,115	-	0,488	0,198	1,201
	No	n	24	38,1	9	23,1					
Pérdida de peso	Si	n	34	54,0	18	46,2	0,443	-	1,368	0,614	3,048
	No	n	29	46,0	21	53,8					
Saciedad temprana	Si	n	12	19,0	5	12,8	0,412	-	1,6	0,517	4,953
	No	n	51	81,0	34	87,2					
Masa palpable	Si	n	8	12,7	2	5,1	0,212	-	2,691	0,541	13,389
	No	n	55	87,3	37	94,9					
Ictericia	Si	n	26	41,3	32	82,1	0,000	0,400	0,154	0,059	0,401
	No	n	37	58,7	7	17,9					
Acolia y coluria	Si	n	5	7,9	13	33,3	0,001	0,324	0,172	0,056	0,534
	No	n	58	92,1	26	66,7					

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **OR:** Odds Ratio, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 32. Relación manifestaciones clínicas y HCC

Variable			Condición Hepatocarcinoma								
			Si		No					IC de 95 %	
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Prurito	Si	n	4	6,3	7	17,9	0,066	-	0,310	0,084	1,139
	No	n	59	93,7	32	82,1					
Distensión abdominal	Si	n	11	17,5	4	10,3	0,318	-	1,851	0,545	6,282
	No	n	52	82,5	35	89,7					
Hepatomegalia	Si	n	29	46,0	11	28,2	0,73	-	2,171	0,923	5,108
	No	n	34	54,0	28	71,8					
Abdomen agudo	Si	n	0	0,0	1	1,0	0,202	-	-	-	-
	No	n	63	100,0	38	99,0					
Fiebre	Si	n	5	7,9	2	5,1	0,586	-	1,595	0,294	8,651
	No	n	58	92,1	37	94,9					
Anorexia o hiporexia	Si	n	13	20,6	10	25,6	0,557	-	0,754	0,294	1,936
	No	n	50	79,4	29	74,4					
Náuseas o vomito	Si	n	4	6,3	7	17,9	0,066	-	0,310	0,084	1,139
	No	n	59	93,7	32	82,1					
Astenia	Si	n	18	28,6	10	25,6	0,747	-	1,160	4,70	2,862
	No	n	45	71,4	29	74,4					

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.12. Relación manifestaciones clínicas y colangiocarcinoma intrahepático

En las tablas 33 y 34 podemos observar que la mayor parte de las manifestaciones clínicas no mostró una relación estadísticamente significativa con el CCA intrahepático. Las manifestaciones clínicas que mostraron una relación estadísticamente significativa fueron el prurito (p = 0,024) (OR: 4,148; IC 1,121 - 15,346), la ictericia (p = 0,000) (OR: 10,714; IC 3,394 - 33,825) y la acolia más coluria (p = 0,000) (OR: 7,800; IC 2,486 - 24,475). Algunas manifestaciones clínicas se presentaron con un porcentaje importante en los casos con CCA, es así que el 67,6 % presentó alteraciones de las pruebas hepáticas (p = 0,768), el 76,5 % dolor abdominal

(p = 0,178) y el 52,9 % pérdida de peso (p = 0,779), sin embargo, no mostraron relación estadísticamente significativa (tabla 33).

Tabla 33. Relación manifestaciones clínicas y CCA intrahepático

Variable			Condición CCA intrahepático							IC de 95 %	
			Si		No						
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Alteración de las pruebas hepáticas	Si	n	23	67,6	44	64,7	0,768	-	1,140	0,476	2,733
	No	n	11	32,4	24	35,3					
Ascitis	Si	n	6	17,6	25	36,8	0,048	0,196	0,369	0,134	1,012
	No	n	28	82,4	43	63,2					
Dolor abdominal	Si	n	26	76,5	43	63,2	0,178	-	1,890	0,743	4,805
	No	n	8	23,5	25	36,8					
Pérdida de peso	Si	n	18	52,9	34	50,0	0,779	-	1,125	0,493	2,565
	No	n	16	47,1	34	50,0					
Prurito	Si	n	7	20,6	4	5,8	0,024	0,223	4,148	1,121	15,346
	No	n	27	79,4	64	94,1					
Masa palpable	Si	n	1	2,9	9	13,2	0.099	-	0,199	0,024	1,638
	No	n	33	97,1	59	86,8					
Ictericia	Si	n	30	88,2	28	41,2	0,000	0,448	10,714	3,394	33,825
	No	n	4	11,8	40	58,8					
Acolia y coluria	Si	n	13	38,2	5	7,4	0,000	0,382	7,800	2,486	24,475
	No	n	21	61,8	63	92,6					

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 34. Relación manifestaciones clínicas y CCA intrahepático

Variable			Condición CCA intrahepático							IC de 95 %	
			Si		No						
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Saciedad temprana	Si	n	5	14,7	12	17,6	0,707	-	0,805	0,258	2,505
	No	n	29	85,3	56	82,4					
Distensión abdominal	Si	n	2	5,9	13	19,1	0,075	-	0,264	0,056	1,247
	No	n	32	94,1	55	80,9					
Hepatomegalia	Si	n	9	26,5	31	45,6	0,062	-	0,430	0,175	1,056

Fiebre	No	n	25	73,5	37	54,4	0,782	-	0,788	0,145	4,285
	Si	n	2	5,9	5	7,4					
	No	n	32	94,1	63	92,6					
Anorexia o hiporexia	Si	n	9	26,5	14	20,6	0,503	-	1,389	0,530	3,635
	No	n	25	73,5	54	79,4					
Nauseas o vomito	Si	n	5	14,7	6	8,8	0,367	-	1,782	0,502	6,319
	No	n	29	85,3	62	91,2					
Astenia	Si	n	9	26,5	19	27,9	0,875	-	0,928	0,367	2,348
	No	n	25	73,5	49	72,1					
Hemorragia digestiva	Si	n	2	5,9	5	7,4	0,782	-	0,788	0,145	4,285
	No	n	32	94,1	63	92,6					

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.13. Relación manifestaciones clínicas y hepatoblastoma

Se encontró un solo paciente con HB, por lo que no es posible establecer una relación estadística entre las manifestaciones clínicas encontradas y este tipo de cáncer. Nos limitaremos a comentar que las manifestaciones clínicas encontradas en este paciente fueron ascitis, dolor abdominal, hepatomegalia y astenia, además alteraciones de las pruebas hepáticas al momento del diagnóstico (tabla 35).

Tabla 35. Relación manifestaciones clínicas y HB

Variable			**Condición Hepatoblastoma**				
			Si		**No**		
			n	%	n	%	p
Alteración de las pruebas hepáticas	Si	n	1	100,0	66	65,3	0,468
	No	n	0	0,0	35	34,7	
Ascitis	Si	n	1	100,0	30	29,7	0,128
	No	n	0	0,0	71	70,3	
Dolor abdominal	Si	n	1	100,0	68	67,3	0,487
	No	n	0	0,0	33	32,7	
Hepatomegalia	Si	n	1	100,0	39	38,6	0,211
	No	n	0	0,0	62	61,4	
Astenia	Si	n	1	100,0	27	26,7	0,102
	No	n	0	0,0	74	73,3	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.14. Relación manifestaciones clínicas y cistoadenocarcinoma hepatobiliar

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los pacientes con cistoadenocarcinoma hepatobiliar y las manifestaciones clínicas. Debe tenerse en cuenta que los datos están limitados por el diminuto tamaño poblacional para este tipo de cáncer debido que en nuestra población solo se encontró dos casos con este tipo de cáncer (tabla 36).

Tabla 36. Relación manifestaciones clínicas y cistoadenocarcinoma hepatobiliar

Variable			Condición: Cistoadenocarcinoma hepatobiliar							
			Si		No				IC de 95 %	
			n	%	n	%	p	OR	Inferior	Superior
Alteración de las pruebas hepáticas	Si	n	2	100,0	65	65,0	0,302	0,970	0,930	1,012
	No	n	0	0,0	35	35,0				
Ascitis	Si	n	1	50,0	30	30,0	0,543	2,333	0,141	38,548
	No	n	1	50,0	70	70,0				
Dolor abdominal	Si	n	2	100,0	67	67,0	0,323	0,971	0,932	1,011
	No	n	0	0,0	33	33,0				
Masa palpable	Si	n	1	50,0	9	9,0	0,054	10,111	0,582	175,704
	No	n	1	50,0	91	91,0				
Ictericia	Si	n	1	50,0	57	57,0	0,843	0,754	0,046	12,405
	No	n	1	50,0	43	43,0				
Distensión abdominal	Si	n	1	50,0	14	14,0	0,155	6,143	0,363	103,966
	No	n	1	50,0	86	86,0				
Náuseas y vomito	Si	n	1	50,0	10	10,0	0,071	9,000	0,522	155,242
	No	n	1	50,0	90	90,0				

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***OR:*** *Odds Ratio,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.15. Relación manifestaciones clínicas y angiosarcoma hepático

En la tabla 37 podemos observar que se encontró una relación estadísticamente significativa entre el abdomen agudo y el AH (p = 0,000) (OR: 101,000; IC 14,366 - 710,066). El resto de manifestaciones clínicas no mostró relación estadísticamente significativa. Debe tenerse en cuenta que los datos están limitados por el diminuto tamaño poblacional para este tipo de cáncer debido que en nuestra población solo se encontró dos casos con este tipo de cáncer.

Tabla 37. Relación manifestaciones clínicas y AH.

Variable			Condición: Angiosarcoma hepático							IC de 95 %	
			Si		No						
			n	%	n	%	p	V de Cramer	OR	Inferior	Superior
Alteración de las pruebas hepáticas	Si	n	1	50,0	66	66,0	0,637	-	0,515	0,031	8,493
	No	n	1	50,0	34	34,0					
Ascitis	Si	n	1	50,0	30	30,0	0,543	-	2,333	0,141	38,548
	No	n	1	50,0	70	70,0					
Dolor abdominal	Si	n	1	50,0	68	68,0	0,590	-	0,471	0,029	7,766
	No	n	1	50,0	32	32,0					
Ictericia	Si	n	1	50,0	57	57,0	0,843	-	0,754	0,046	12,405
	No	n	1	50,0	43	43,0					
Distensión abdominal	Si	n	1	50,0	14	14,0	0,155	-	6,143	0,363	103,966
	No	n	1	50,0	86	86,0					
Hepatomegalia	Si	n	1	50,0	39	39,0	0,752	-	1,564	0,095	25,741
	No	n	1	50,0	61	61,0					
Abdomen agudo	Si	n	1	50,0	0	0,0	0,000	0,704	101,000	14,366	710,066
	No	n	1	50,0	100	100,0					
Anorexia e hiporexia	Si	n	1	50,0	22	22,0	0,348	-	3,545	0,213	59,002
	No	n	1	50,0	78	78,0					
Náuseas y vomito	Si	n	1	50,0	10	10,0	0,071	-	9,000	0,522	155,242
	No	n	1	50,0	90	90,0					

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **OR:** Odds Ratio, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.16. Relación marcadores tumorales y estadiaje de hepatocarcinoma.

4.1.2.16.1. Relación marcador tumoral alfafetoproteína y estadiaje de hepatocarcinoma.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de AFP y el estadiaje de HCC, como podemos observar en la tabla 38.

Tabla 38. Relación marcador tumoral AFP y estadiaje de HCC.

Variable			Estadiaje del HCC					p
			Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D	Total	
Niveles de AFP	**< 10 ng/mL (normal)**	n	2	6	4	7	19	0,160
		%	10,5	31,6	21,1	36,8	100,0	
	10 – 499 ng/mL (elevados)	n	0	2	3	1	6	
		%	0,0	33,3	50,0	16,7	100,0	
	500 – 1000 ng/mL (muy levados)	n	1	0	0	1	2	
		%	50,0	0,0	0,0	50,0	100,0	
	> 1000 ng/mL (extremadamente elevados)	n	0	1	4	0	5	
		%	0,0	20,0	80,0	0,0	100,0	
	Total	n	3	9	11	9	32	
		%	9,4	28,1	34,4	28,1	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.16.2. Relación marcador tumoral antígeno carcinoembrionario y estadiaje de hepatocarcinoma.

En la tabla 39 podemos observar que no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CEA y el estadiaje de HCC.

Tabla 39. Relación marcador tumoral CEA y estadiaje de HCC.

Variable			Estadiaje del HCC					p
			Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D	Total	
Niveles de CEA	**< 5 ng/mL (normal)**	n	2	4	7	3	16	0,806
		%	12,5	25,0	43,8	18,8	100,0	
	6 – 10 ng/mL (elevados)	n	1	2	1	1	5	
		%	0,0	33,3	50,0	16,7	100,0	
	10 – 100 ng/mL (muy levados)	n	0	0	0	1	1	
		%	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	

> 100 ng/mL (extremadamente elevados)	n	0	1	2	1	4	
	%	0,0	20,0	80,0	0,0	100,0	
Total	n	3	7	10	6	26	
	%	11,5	26,9	38,5	23,1	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.16.3. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje de hepatocarcinoma.

Como en los casos anteriores no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CA 19-9 y el estadiaje de HCC (tabla 40).

4.1.2.16.4. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje de hepatocarcinoma.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CA 125 y el estadiaje de HCC (tabla 41).

Tabla 40. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje de HCC.

Variable			**Estadiaje del HCC**					
			Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D	Total	p
Niveles CA 199	**< 37 U/mL (normal)**	n	1	5	5	1	12	0,520
		%	8,3	41,7	41,7	8,3	100,0	
	37 – 120 U/mL (elevados)	n	1	0	1	1	3	
		%	33,3	0,0	33,3	33,4	100,0	
	121 – 999 U/mL (muy levados)	n	0	0	2	1	1	
		%	0,0	0,0	66,7	33,3	100,0	
	≥ 1000 U/mL (extremadamente elevados)	n	0	1	2	2	5	
		%	0,0	20,0	40,0	40,0	100,0	
	Total	n	2	6	10	5	23	
		%	8,7	26,1	43,5	21,7	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 41. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje de HCC.

Variable			Estadiaje del HCC					p
			Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D	Total	
Niveles CA 125	**< 35 U/mL (normal)**	n	0	2	4	1	7	0,395
		%	0,0	28,6	57,1	14,3	100,0	
	35 – 100 U/mL (elevados)	n	1	0	1	1	3	
		%	33,3	0,0	33,3	33,4	100,0	
	101 – 499 U/mL (muy levados)	n	0	0	2	2	1	
		%	0,0	0,0	50,0	50,0	100,0	
	≥ 500 U/mL (extremadamente elevados)	n	0	1	2	1	5	
		%	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	
	Total	n	1	2	7	5	15	
		%	6,7	13,3	46,7	33,3	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.17. Relación marcadores tumorales y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático

4.1.2.17.1. Relación marcador tumoral alfafetoproteína y estadiaje colangiocarcinoma intrahepático.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de AFP y el estadiaje del CCA intrahepático, como podemos observar en la tabla 42.

Tabla 42. Relación marcador tumoral AFP y estadiaje del CCA intrahepático.

Variable			Estadiaje del CCA intrahepático					p
			Estadio II	Estadio IIIA	Estadio IVA	Estadio IVB	Total	
Niveles de Alfafetoproteína	**< 10 ng/mL (normal)**	n	2	1	1	3	7	0,592
		%	28,6	14,3	14,3	42,9	100,0	
	10 – 499 ng/mL (elevados)	n	0	1	0	2	3	
		%	0,0	33,3	0,0	66,7	100,0	
	Total	n	2	9	11	9	32	
		%	20,0	20,0	10,0	50,0	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.17.2. Relación marcador tumoral antígeno carcinoembrionario y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático.

En la tabla 43 podemos observar que no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CEA y el estadiaje del CCA intrahepático.

4.1.2.17.3. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático.

Como en los casos anteriores no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CA 19-9 y el estadiaje del CCA intrahepático (tabla 44).

Tabla 43. Relación marcador tumoral CEA y estadiaje del CCA intrahepático.

Variable			Estadiaje del Colangiocarcinoma intrahepático					p
			Estadio II	Estadio IIIA	Estadio IVA	Estadio IVB	Total	
Niveles de CEA	**< 5 ng/mL (normal)**	n	2	0	1	2	5	0,321
		%	40,0	0,0	20,8	40,0	100,0	
	6 – 10 ng/mL (elevados)	n	0	1	0	0	1	
		%	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	
	10 – 100 ng/mL (muy levados)	n	0	1	0	0	1	
		%	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	
	Total	n	2	2	1	2	7	
		%	28,6	28,6	14,3	28,6	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 44. Relación marcador tumoral CA 19-9 y estadiaje del CCA intrahepático.

Variable			Estadiaje del CCA intrahepático					p
			Estadio II	Estadio IIIA	Estadio IVA	Estadio IVB	Total	
Niveles CA 199	**< 37 U/mL (normal)**	n	0	0	0	2	2	0,473
		%	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	
	37 – 120 U/mL (elevados)	n	1	1	0	0	2	
		%	50,0	50,0	0,0	0,0	100,0	
	121 – 999 U/mL (muy levados)	n	1	0	0	1	2	
		%	50,0	0,0	0,0	50,0	100,0	

	≥ 1000 U/mL (extremadamente elevados)	n	0	1	1	1	3	
		%	0,0	33,3	33,3	33,3	100,0	
	Total	n	2	2	1	4	23	
		%	22,2	22,2	11,1	44,4	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.17.4. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje del colangiocarcinoma intrahepático.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CA 125 y el estadiaje del CCA intrahepático (tabla 45).

Tabla 45. Relación marcador tumoral CA 125 y estadiaje del CCA intrahepático.

Variable			**Estadiaje del CCA intrahepático**			
			Estadio II	Estadio IVB	Total	p
Niveles CA 125	**< 35 U/mL (normal)**	n	1	1	2	0,368
		%	50,0	50,0	100,0	
	35 – 100 U/mL (elevados)	n	1	0	3	
		%	100,0	0,0	100,0	
	101 – 499 U/mL (muy levados)	n	0	1	1	
		%	0,0	100,0	100,0	
	Total	n	2	2	15	
		%	50,0	50,0	100,0	

p: *Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.2.18. Relación marcadores tumorales y estadiaje del hepatoblastoma.

No se pudo realizar un análisis estadístico en la relación de marcadores tumorales y el estadiaje del HB ya que solo se encontró un paciente con este tipo de cáncer en nuestro estudio. De manera descriptiva el paciente se encontró en estadio III con valores de AFP ≥ 1000 U/mL y valores de CA 19-9 y CA 125 normales.

4.1.2.19. Relación marcadores tumorales y estadiaje del cistoadenocarcinoma hepatobiliar.

No se pudo realizar un análisis estadístico en la relación de marcadores tumorales y el estadiaje del cistoadenocarcinoma hepatobiliar ya que solo se encontró 2 pacientes con este tipo de cáncer, de los cuales solo uno tenía realizados marcadores tumorales. De manera descriptiva el paciente se encontró en estadio IVA con valores de AFP y de CA 19-9 normales y valores de CA 125 elevados entre 35 a 100 U/mL.

4.1.2.20. Relación marcadores tumorales y estadiaje del angiosarcoma hepático.

No se pudo realizar un análisis estadístico en la relación de marcadores tumorales y el estadiaje del AH ya que solo se encontró 2 pacientes con este tipo de cáncer, de los cuales solo uno tenía realizados marcadores tumorales. De manera descriptiva el paciente se encontró en estadio IV con valores de AFP, CEA y CA 19-9 normales y valores de CA 125 elevados entre 101 a 499 U/mL.

4.1.3. Análisis de supervivencia.

4.1.3.1 Supervivencia global

El 95,1 % (n = 97) de los casos ya han fallecido, mientras que solo el 4,9 % (n = 5) sobreviven, lo cual representa un hallazgo muy significativo con respecto a la supervivencia de este tipo de pacientes en sus diferentes modalidades de cáncer hepático (tabla 46).

Tabla 46. Supervivencia global de los pacientes con cánceres hepáticos primarios

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Pacientes vivos	5	4,9	4,9
Pacientes fallecidos	97	95,1	100,0
Total	102	100,0	

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.1.1. Supervivencia en meses

En los casos evaluados, la menor supervivencia de los pacientes se ubica en menos de 1 mes y de 1 a 2 meses con un 23,7 % y un 26,8 % respectivamente, sumando entre ambas más del 50 % del total de los pacientes fallecidos (50,5 %) y un total de 49 casos. En orden de importancia le siguen los periodos comprendidos entre 2 a 4 meses en el 15,5 % (n = 15), de 6 a 11 meses un 13,4 % (n = 13), de 1 a 3 años con un 10,3 % (n = 10), de 2 a 4 meses con un 6,2 % (n = 6), lo cual puede permitir la inferencia que como segundo bloque de supervivencia está comprendido entre los 2 meses a 3 años totalizando el 45,4 % (n = 44) de los casos estudiados. Por último, los pacientes con una supervivencia entre los 3 a 5 años y más de 5 años contemplan un 4,2 % (n = 4) en total (2,1 % respectivamente para cada intervalo de supervivencia) (tabla 47). El tiempo de supervivencia medio final fue de 7,75 meses (IC 95 %; 3.927 - 11.580) con una mediana de 2,0 meses (tabla 48).

Tabla 47. Supervivencia en meses de los pacientes con canceres hepáticos primarios

Supervivencia en meses		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Fallecidos	menor a 1 mes	23	22,5	23,7	23,7
	1 a 2 meses	26	25,5	26,8	50,5
	2 a 4 meses	15	14,7	15,5	66,0
	4 a 6 meses	6	5,9	6,2	72,2
	6 a 11 meses	13	12,7	13,4	85,6
	1 a 3 años	10	9,8	10,3	95,9
	3 a 5 años	2	2,0	2,1	97,9
	Más de 5 años	2	2,0	2,1	100,0
	Total	97	95,1	100,0	
Vivos		5	4,9		
Total		102	100,0		

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 48. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia en pacientes con cánceres hepáticos primarios

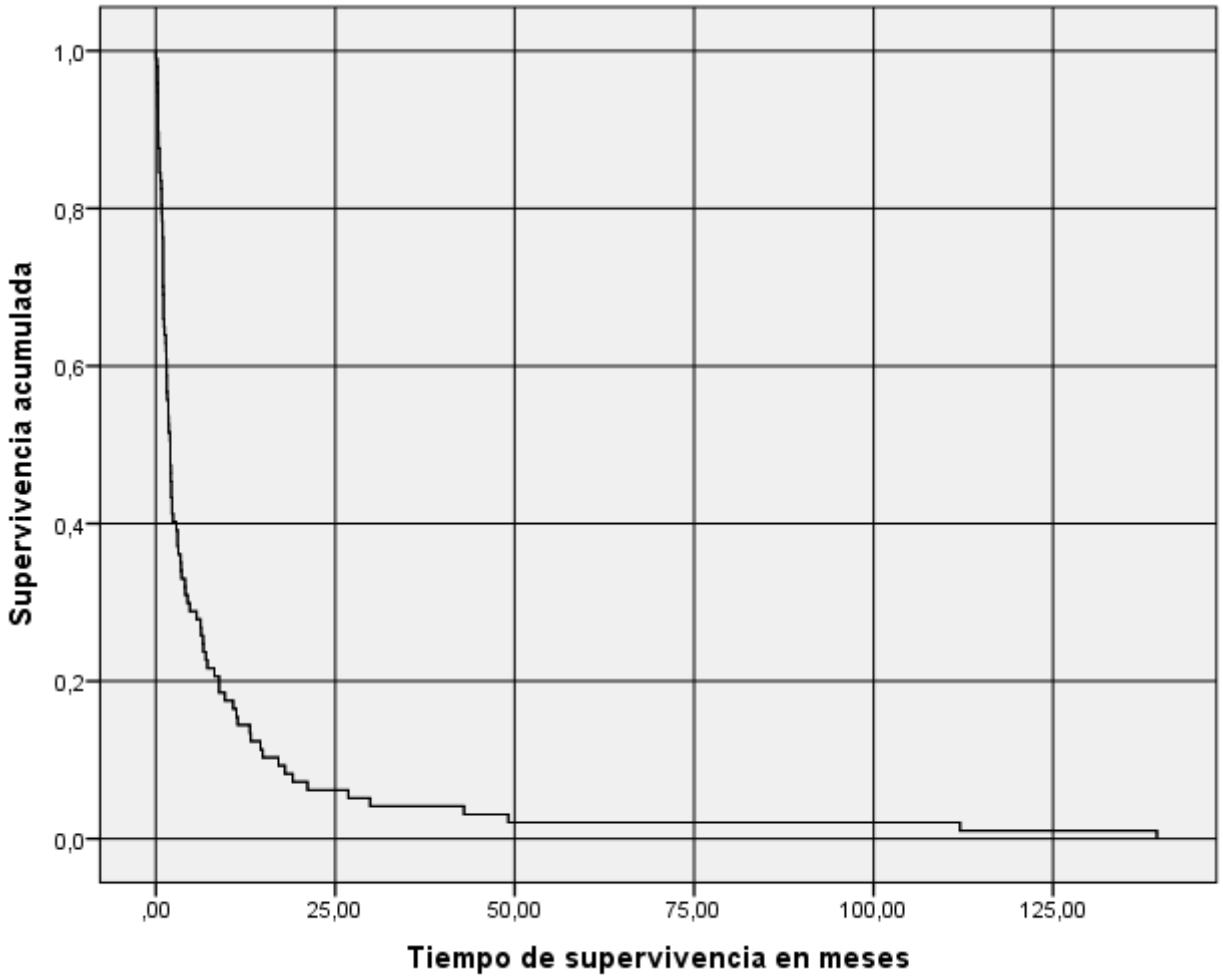
Media[a]			Mediana		
	Intervalo de confianza de 95 %			Intervalo de confianza de 95 %	
Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior
7,754	3,927	11,580	2,000	1,542	2,458

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 10. Curva de supervivencia global de los pacientes con cáncer hepático primario.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.2. Supervivencia general de pacientes con cánceres hepáticos primarios

4.1.3.2.1. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los cánceres hepáticos primarios y la edad (p = 0,918). La media de supervivencia global fue de 7,75 meses (IC 95 %; 3,927 - 11,580), con una mediana de 2,0 meses. En el análisis por edad se observó una media de supervivencia mayor en los menores de 25 años (13,91 meses), sin embargo, la frecuencia en este rango es baja, con una mediana de supervivencia de 1,0 meses. El rango de edad entre 46 - 65 presentó una media de supervivencia de 7,97 meses (IC 95 %; 1,046 - 14,892) y una mediana de 1,73 meses (tabla 49).

Tabla 49. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad

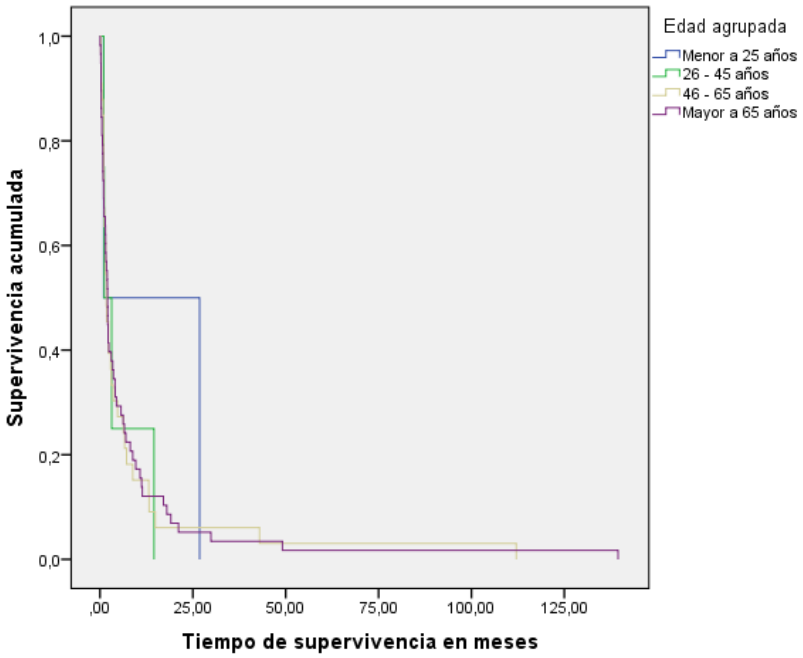
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Edad agrupada	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
< 25 años	2	13,915	,000	39,228	1,000	.	.	0,918
26 - 45 años	4	4,958	,000	11,310	1,130	,000	3,217	
46 - 65 años	33	7,969	1,046	14,892	1,730	1,008	2,452	
> 65 años	58	7,611	2,584	12,638	2,030	1,620	2,440	
Global	97	7,754	3,927	11,580	2,000	1,542	2,458	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 11. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la edad



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.2.2. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo.

La media de supervivencia en las mujeres fue mayor que en los hombres 9,41 versus 6,49 meses, con un intervalo de confianza del 95 % (tabla 50), pese a que no se encontró una relación estadísticamente significativa entre sexo y la supervivencia de los pacientes con cánceres hepáticos primarios (p = 0,983).

Tabla 50. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo

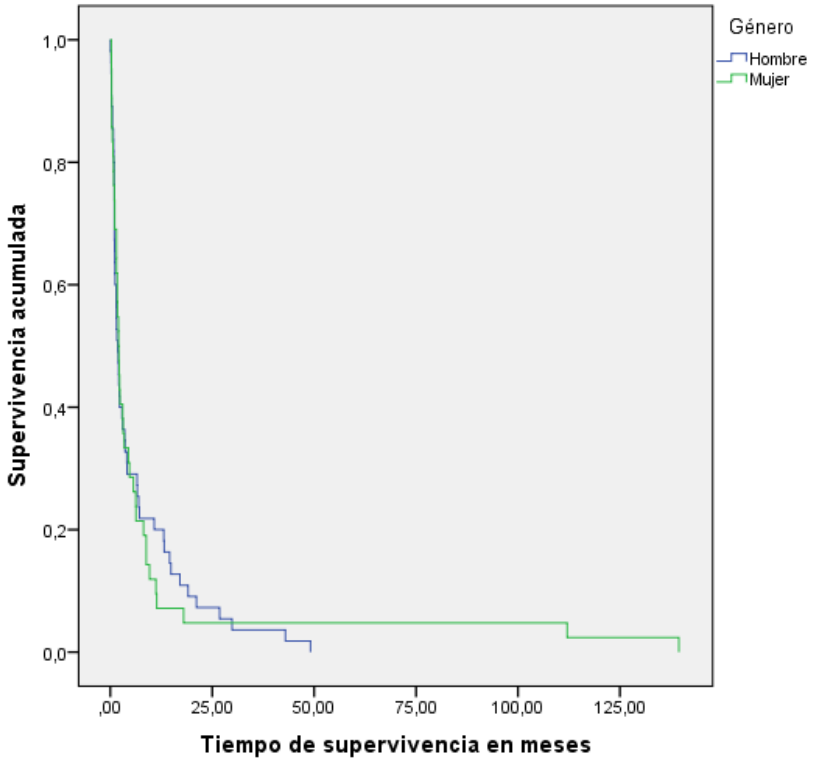
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Sexo	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,983
Hombre	55	6,489	3,735	9,244	1,800	1,136	2,464	
Mujer	42	9,409	1,307	17,511	2,030	1,458	2,602	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 12. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el sexo



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.2.3. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la etnia y la supervivencia de los cánceres hepáticos primarios (p = 0,000). La mayor supervivencia se observó en la etnia mestiza con una media de 8,84 meses (IC 95 %; 3,516 - 14,168) y una mediada de 2,17 meses (tabla 51 y gráfico 13).

4.1.3.2.4. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el lugar de procedencia de los pacientes y la supervivencia de los cánceres hepáticos primarios. La mayor supervivencia se

encontró en los procedentes de la sierra con una media de 8,49 meses (IC 95 %; 4,106 - 12,890) y una mediana de 2,03 meses (tabla 52 y gráfico 14).

Tabla 51. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia.

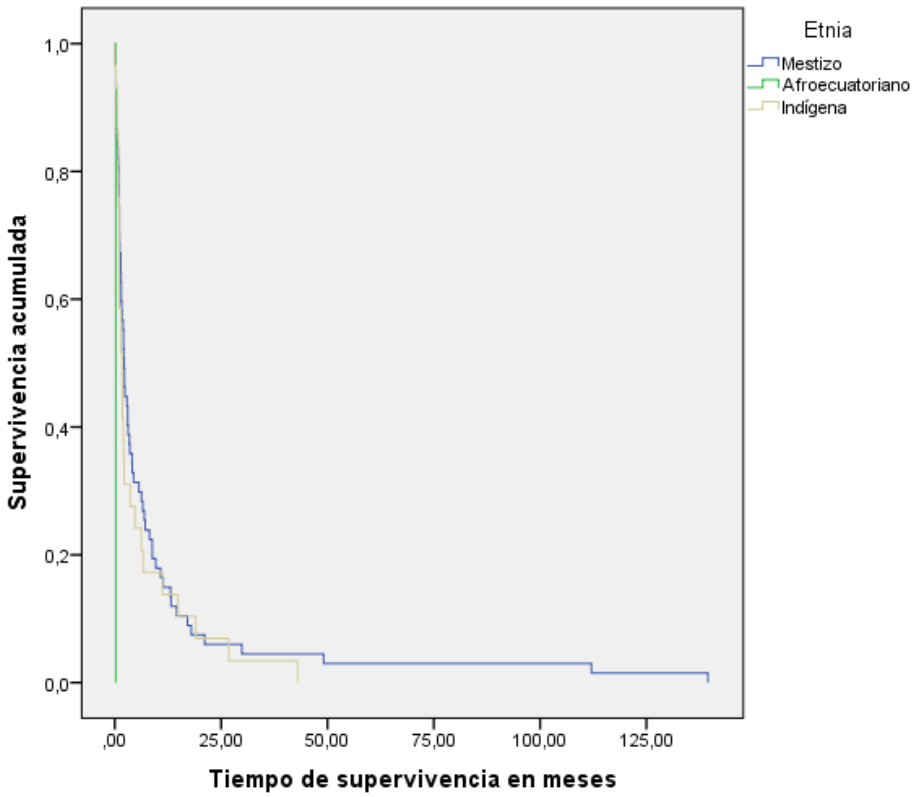
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Etnia	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,000
Mestizo	67	8,842	3,516	14,168	2,170	1,677	2,663	
Afroecuatoriano	1	,230	,230	,230	,230	.	.	
Indígena	29	5,498	2,025	8,972	1,730	,754	2,706	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 13. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la etnia



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 52. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia.

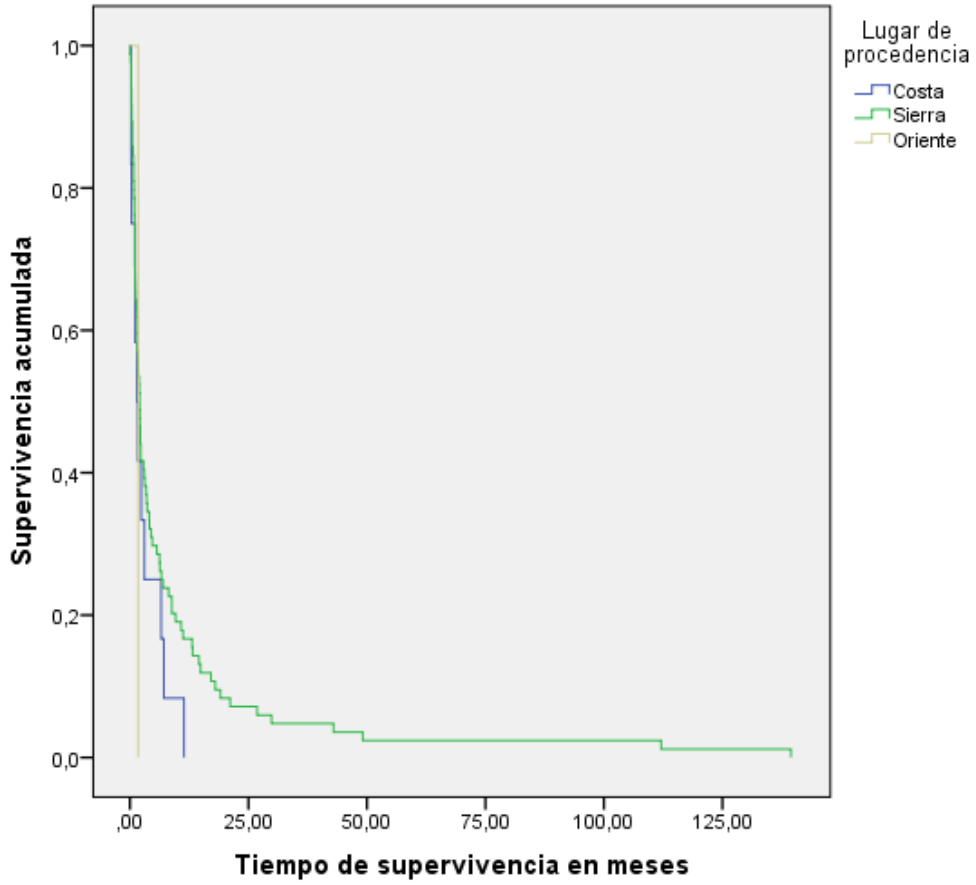
Lugar de procedencia	n	Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
		Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Costa	12	3,047	1,060	5,033	1,430	0,530	2,330	0,423
Sierra	84	8,498	4,106	12,890	2,030	1,635	2,425	
Oriente	1	1,730	1,730	1,730	1,730	.	.	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 14. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el lugar de procedencia.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.2.5. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la exposición de carcinógenos y la supervivencia de cánceres hepáticos primarios (p = 0,848). La menor supervivencia se observó en los pacientes con exposición a tabaco con 2,792 meses (IC 95 %; 0,966 - 4,618), mediana 2,270 meses y la exposición al alcohol con 5,302 meses (IC 95 %; 2,069 - 8,534), mediana de 3,030 meses (tabla 53 y gráfico 15).

Tabla 53. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos.

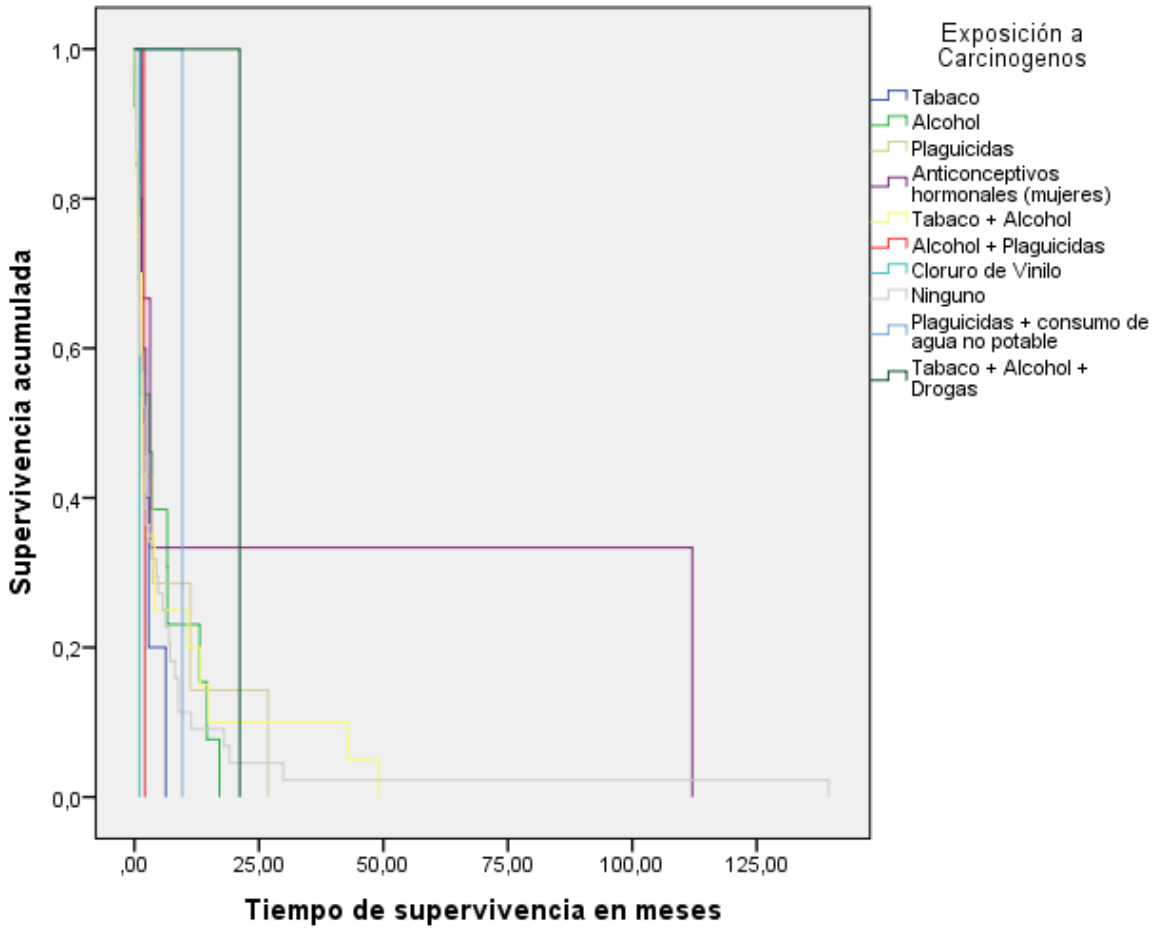
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Exposición a Carcinógenos	Fre-cuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Tabaco	5	2,792	,966	4,618	2,270	,509	4,031	
Alcohol	13	5,302	2,069	8,534	3,030	,247	5,813	
Plaguicidas	7	6,499	,000	13,707	1,730	,000	3,603	
Anticonceptivos hormonales (mujeres)	3	38,910	,000	110,613	3,130	,569	5,691	
Tabaco + Alcohol	20	7,655	1,580	13,730	1,530	1,311	1,749	0,848
Alcohol + Plaguicidas	2	2,020	1,922	2,118	1,970	.	.	
Cloruro de Vinilo	1	1,000	1,000	1,000	1,000	.	.	
Ninguno	44	7,230	,958	13,501	2,000	1,350	2,650	
Plaguicidas + consumo de agua no potable	1	9,630	9,630	9,630	9,630	.	.	
Tabaco + Alcohol + Drogas	1	21,130	21,130	21,130	21,130	.	.	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 15. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según la exposición de carcinógenos.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.2.6. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer.

Se observo una supervivencia menor en los pacientes con CCA intrahepático en relación con HCC con una media de 6,299 meses (IC 95 %; 2,781 - 9,818) vs 8,646 meses (IC 95 %; 2,703 - 14,589) respectivamente. A pesar, que no existió una relación estadísticamente significativa (p = 0,697). No se determinó dependencia para el HB, cistoadenocarcinoma hepatobiliar y AH debido a disponer de solamente uno o dos casos presentados en todos los años de estudio, lo cual limita a que se pueda obtener una estadística demostrable (tabla 54 y gráfico 16).

Tabla 54. Supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer.

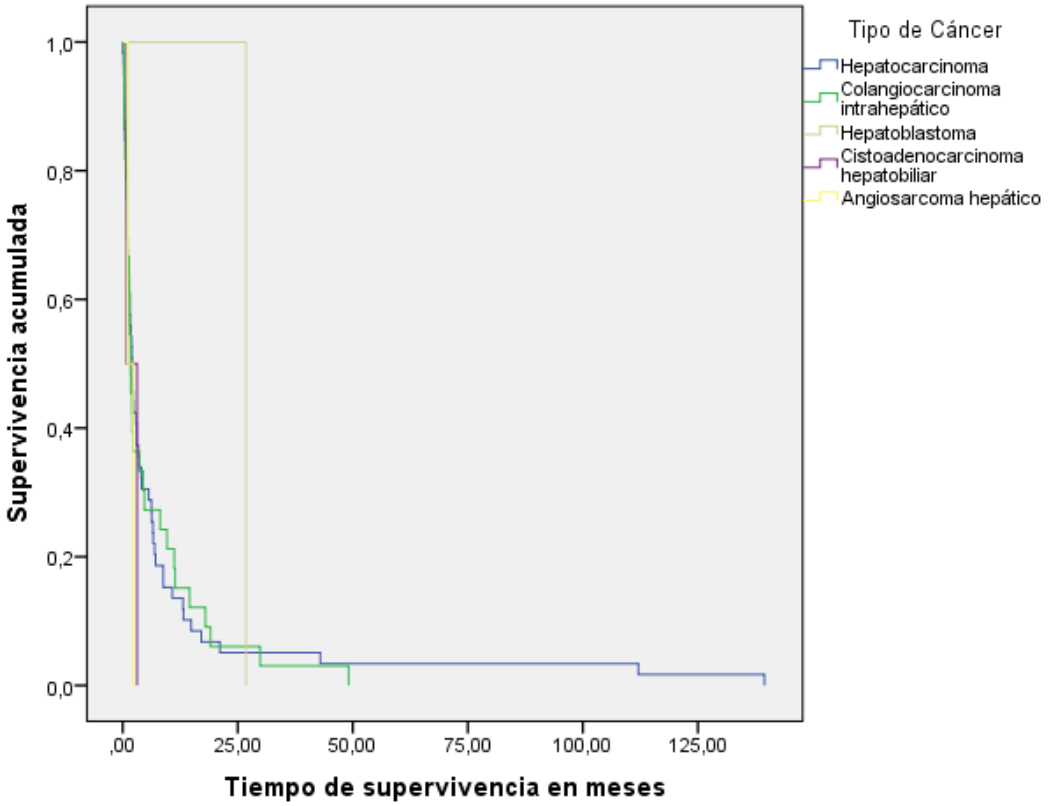
		Media			Mediana			*P*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Tipo de Cáncer	Fre-cuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
HCC	59	8,646	2,703	14,589	2,030	1,310	2,750	
CCA intrahepático	33	6,299	2,781	9,818	1,730	1,186	2,274	0,697
HB	1	26,830	26,830	26,830	26,830	.	.	
Cistoadenocarcinoma hepatobiliar	2	1,980	,000	4,234	,830	.	.	
AH	2	1,670	,494	2,846	1,070	.	.	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 16. Curva de supervivencia de pacientes con cánceres hepáticos primarios según el tipo de cáncer.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3. Supervivencia en relación a Hepatocarcinoma.

4.1.3.3.1. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la edad, sexo y factores demográficos.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con HCC y la edad, el sexo, ni el lugar de procedencia (tablas 55, 56, y 57 y gráficos 17, 18, 19). De manera descriptiva se observó una menor supervivencia en mayores de 65 años, hombres y procedentes de la costa. Por otra parte, se encontró una relación estadísticamente significativa (p = 0,000) con la etnia y la supervivencia (tabla 58), observándose una menor supervivencia en los indígenas (media de 5,24 meses; IC 95% [0,000 - 10,497]) en relación con los mestizos (media de 10,143 meses; IC 95% [2,047 - 18,240]). No se tomó en consideración a los afroecuatorianos ya que solo se encontró un paciente durante el periodo de estudio.

Tabla 55. Supervivencia de pacientes con HCC según la edad

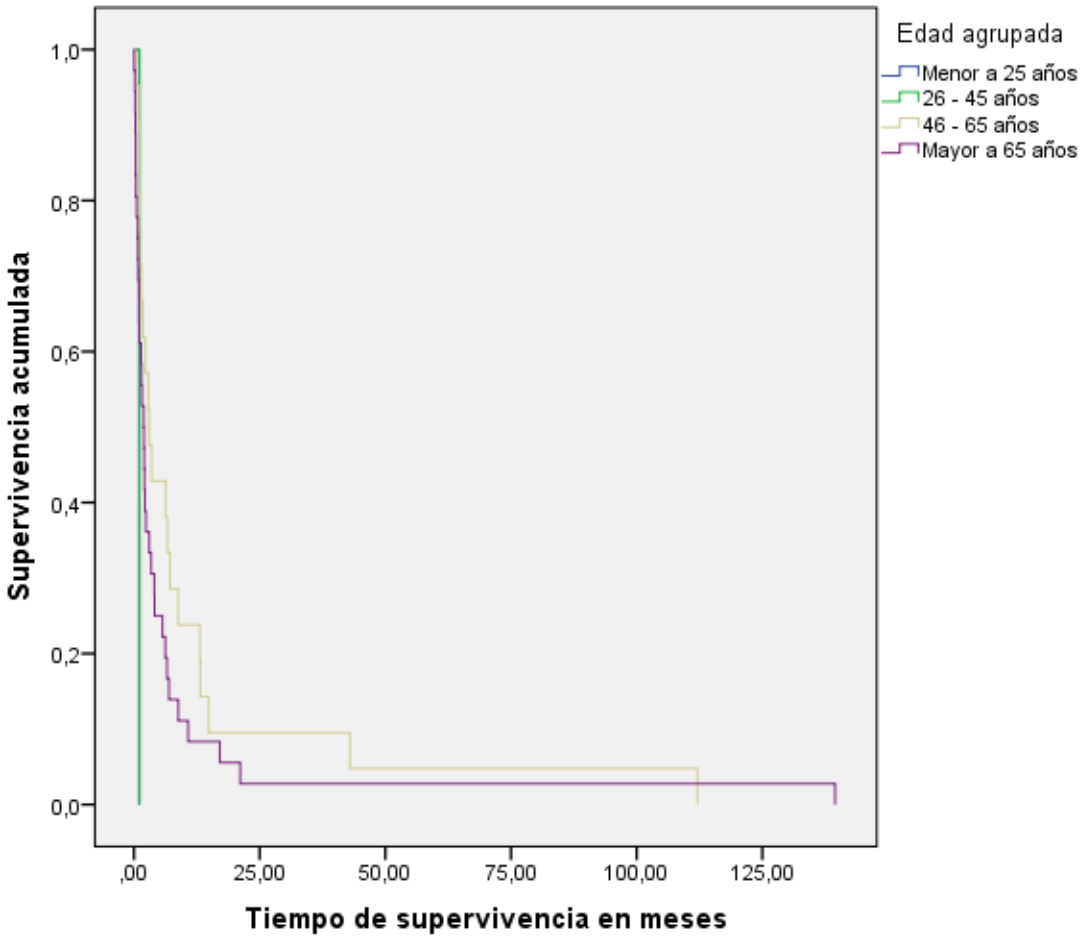
		Media			Mediana			*P*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Edad agrupada	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
< 25 años	1	1,000	1,000	1,000	1,000	.	.	0,278
26 - 45 años	1	1,130	1,130	1,130	1,130	.	.	
46 - 65 años	21	11,699	1,068	22,329	3,030	1,191	4,869	
> 65 años	36	7,286	,000	14,843	1,970	1,191	2,749	
Global	59	8,646	2,703	14,589	2,030	1,310	2,750	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 17. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según la edad



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 56. Supervivencia de pacientes con HCC según el sexo

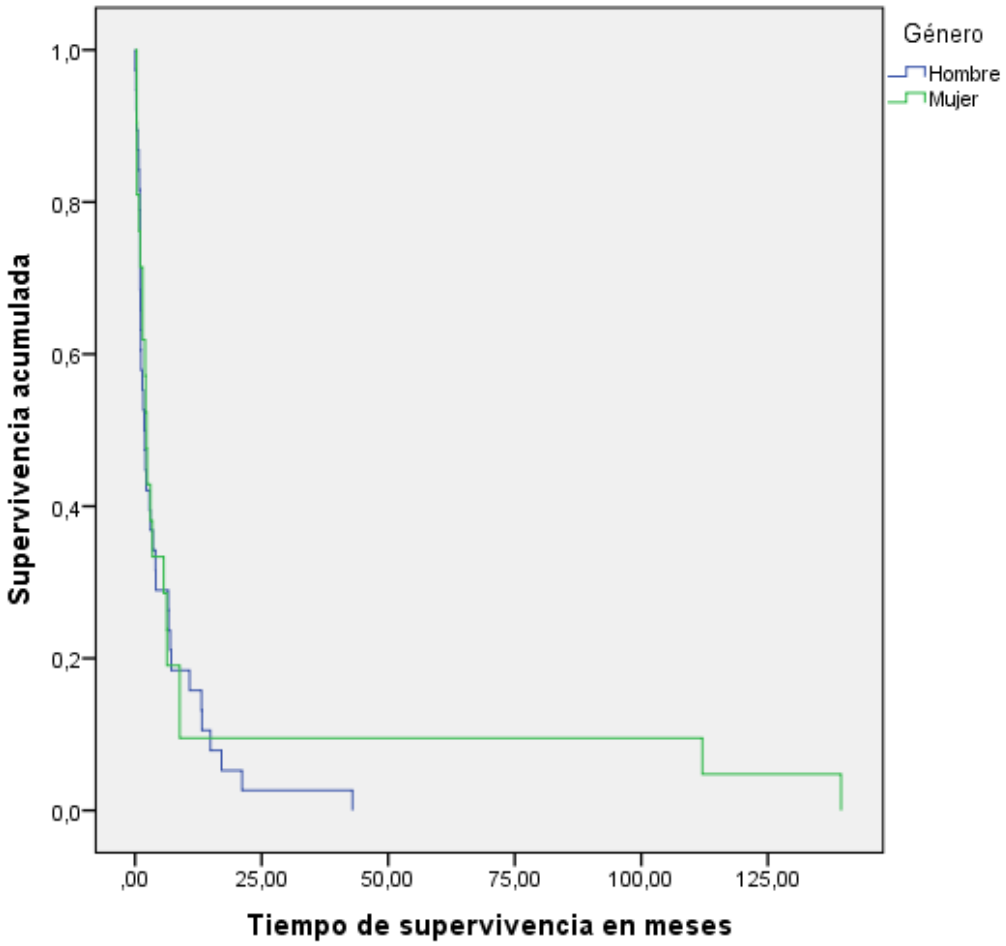
		Media			Mediana			*P*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Género	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,597
Hombre	38	5,297	2,692	7,901	1,800	,849	2,751	
Mujer	21	14,706	,000	30,647	2,270	1,672	2,868	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 18. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el sexo



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 57. Supervivencia de pacientes con HCC según el lugar de procedencia.

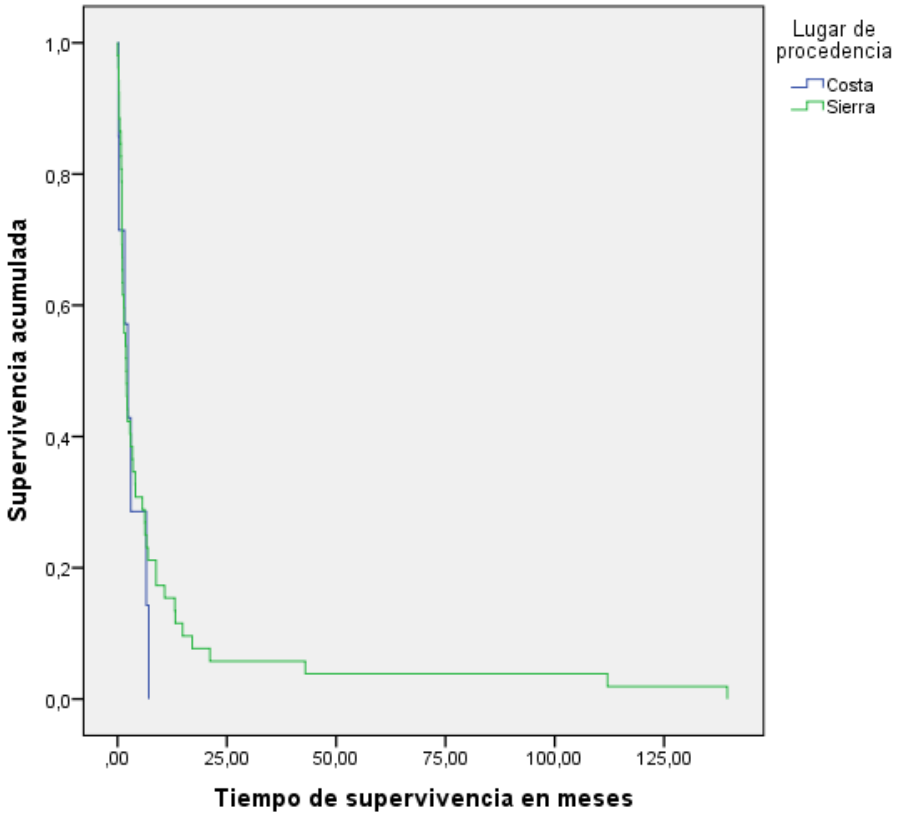
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Lugar de procedencia	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,515
Costa	12	3,051	,968	5,135	2,400	,347	4,453	
Sierra	84	9,399	2,680	16,118	2,000	1,211	2,789	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 19. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el lugar de procedencia.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 58. Supervivencia de pacientes con HCC según la etnia.

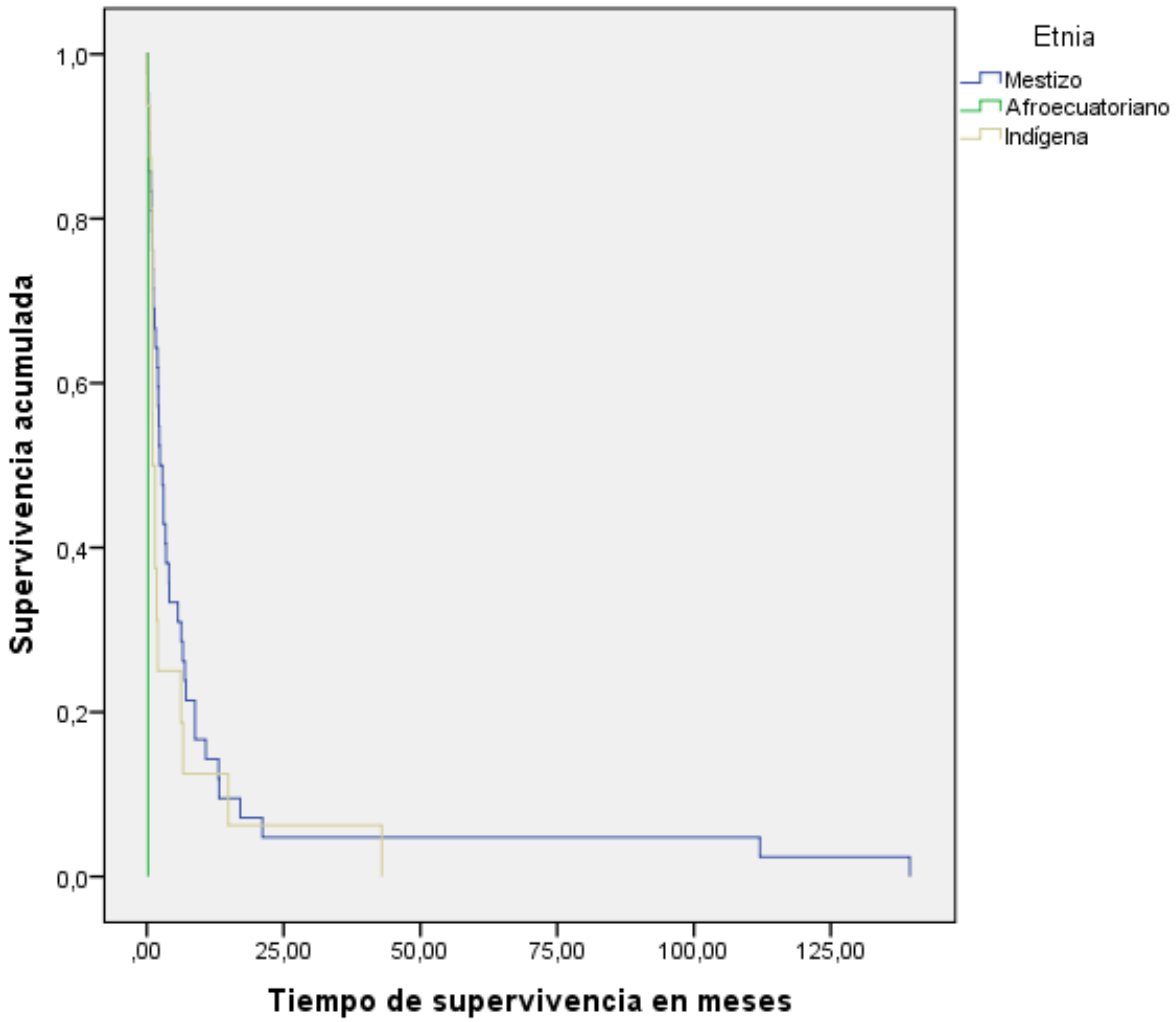
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Etnia	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Mestizo	42	10,143	2,047	18,240	2,400	1,416	3,384	0,000
Afroecuatoriano	1	,230	,230	,230	,230	.	.	
Indígena	16	5,241	,000	10,497	1,030	,377	1,683	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 20. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según la etnia.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3.2. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según las comorbilidades.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y las comorbilidades de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cirrosis hepática y el antecedente de colelitiasis (tabla 59 y gráficos 21, 22, 23, 24, 25).

Tabla 59. Supervivencia de pacientes con HCC según las comorbilidades

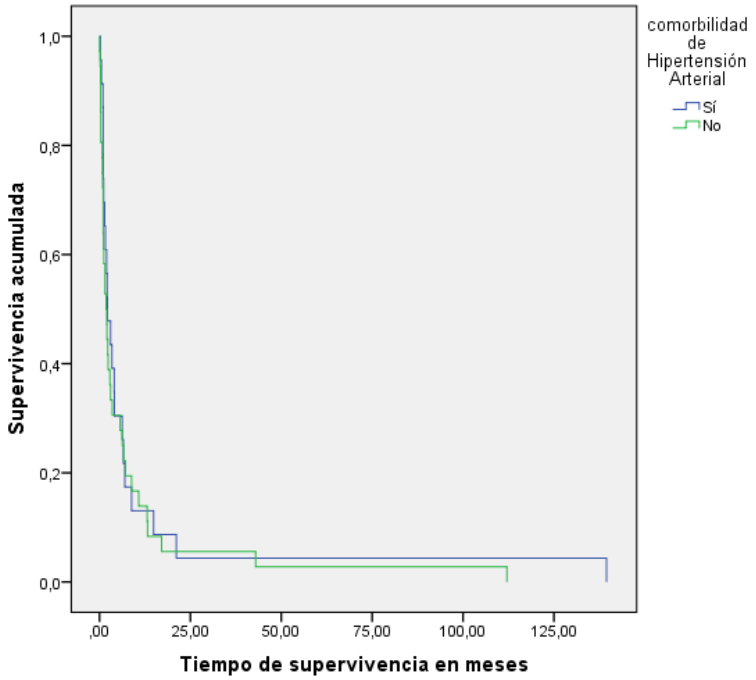
			Media			Mediana			*p*
				IC de 95 %			IC de 95 %		
Comorbilidades		Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Hipertensión	Sí	23	10,166	,000	21,866	2,170	,511	3,829	0,543
arterial	No	36	7,674	1,295	14,053	1,800	,824	2,776	
Diabetes	Sí	17	12,861	,000	28,518	2,870	,181	5,559	0,200
mellitus tipo 2	No	42	6,940	1,415	12,464	1,500	,621	2,379	
Obesidad	Sí	10	4,025	1,266	6,784	1,030	,000	2,843	0,531
	No	49	9,589	2,470	16,708	2,030	1,385	2,675	
Cirrosis	Sí	29	9,815	,239	19,392	2,170	1,115	3,225	0,712
Hepática	No	30	7,515	,236	14,795	2,000	1,195	2,805	
Antecedente de	Sí	18	16,158	,000	34,730	2,030	1,198	2,862	0,808
colelitiasis	No	41	5,348	2,915	7,781	1,970	1,129	2,811	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

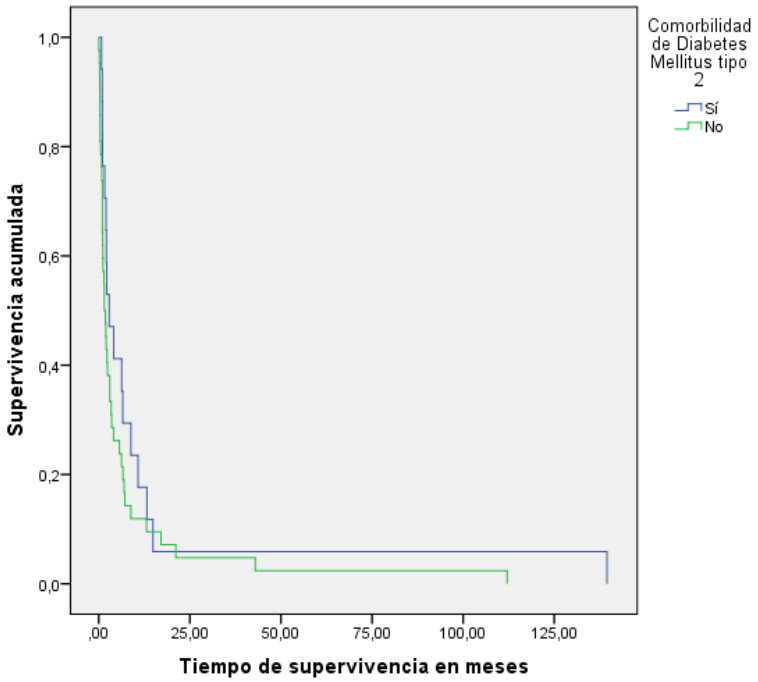
Gráfico 21. Curva de supervivencia de pacientes con HHC e hipertensión arterial.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

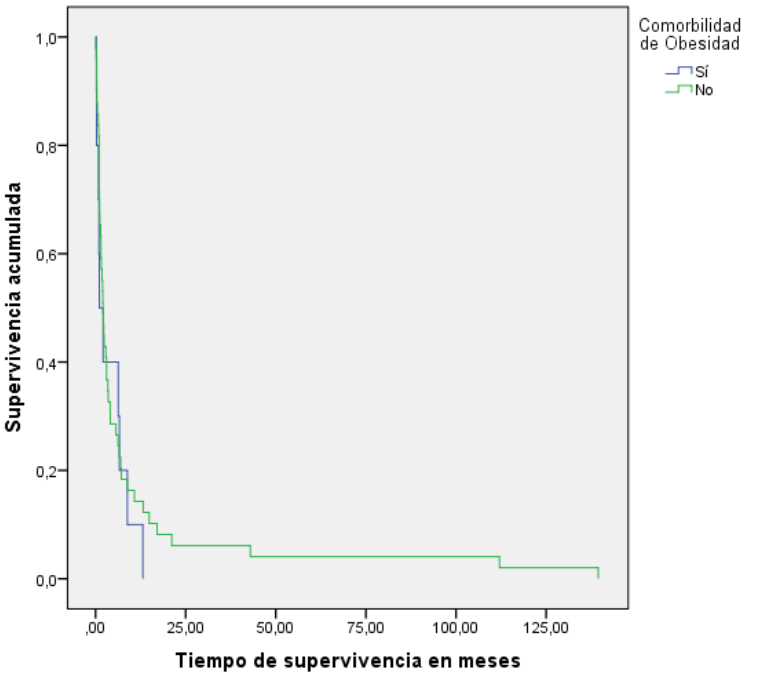
Gráfico 22. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y diabetes mellitus tipo 2.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

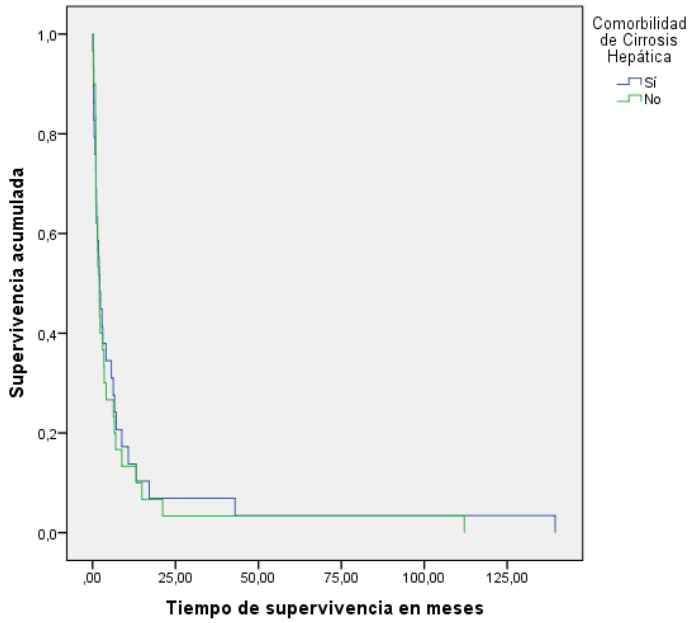
Gráfico 23. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y obesidad.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

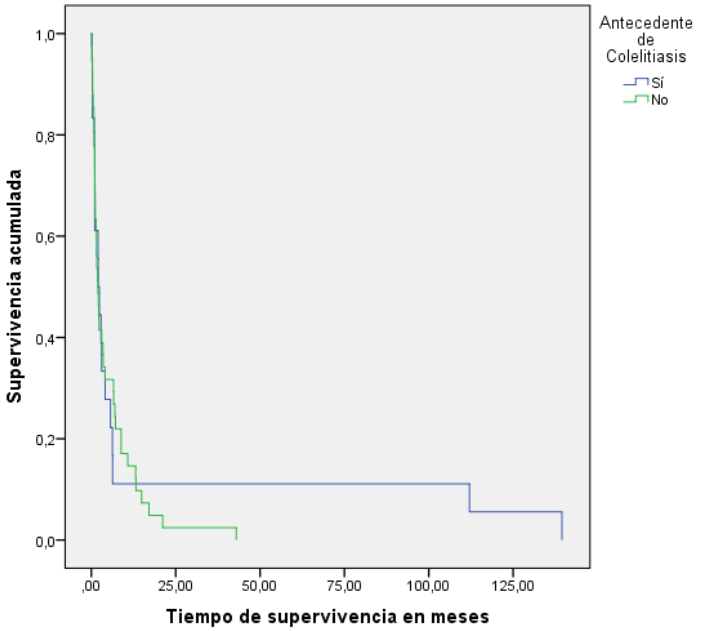
Gráfico 24. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y cirrosis hepática.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 25. Curva de supervivencia de pacientes con HCC y antecedente de colelitiasis



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3.3. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según el grado de cirrosis hepática.

Se observo que existe una menor supervivencia en los pacientes con HCC a medida que avanza el grado de cirrosis hepática con una relación estadísticamente significativa (p = 0,024) (tabla 60 y gráfico 26). De esta manera, los pacientes con cirrosis hepática Child Pugh C tuvieron una media de supervivencia de 2,12 meses (IC 95%; 0,539 - 3,710) versus los pacientes con cirrosis hepática Child Pugh A con una media de 23,47 meses (IC 95%; 0,000 - 56,176).

Tabla 60. Supervivencia de pacientes con HCC según el grado de cirrosis hepática.

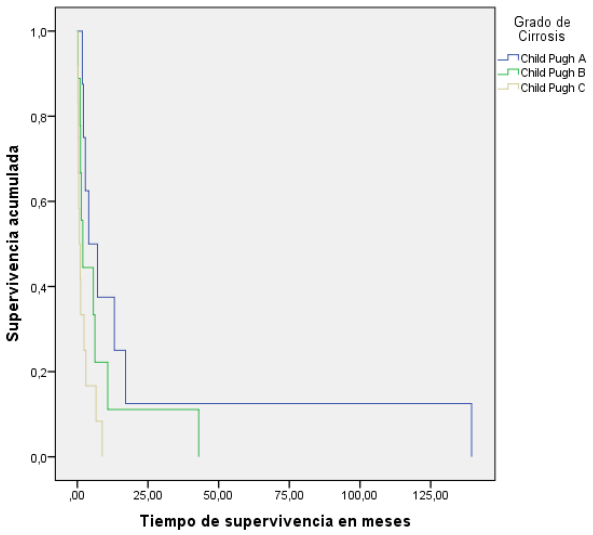
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Grado de cirrosis	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Child Pugh A	8	23,469	,000	56,176	4,070	,000	10,029	0,024
Child Pugh B	9	7,933	,000	16,795	1,970	,305	3,635	
Child Pugh C	12	2,124	,539	3,710	,770	,000	1,670	
Global	29	9,815	,239	19,392	2,170	1,115	3,225	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 26. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el grado de cirrosis hepática.



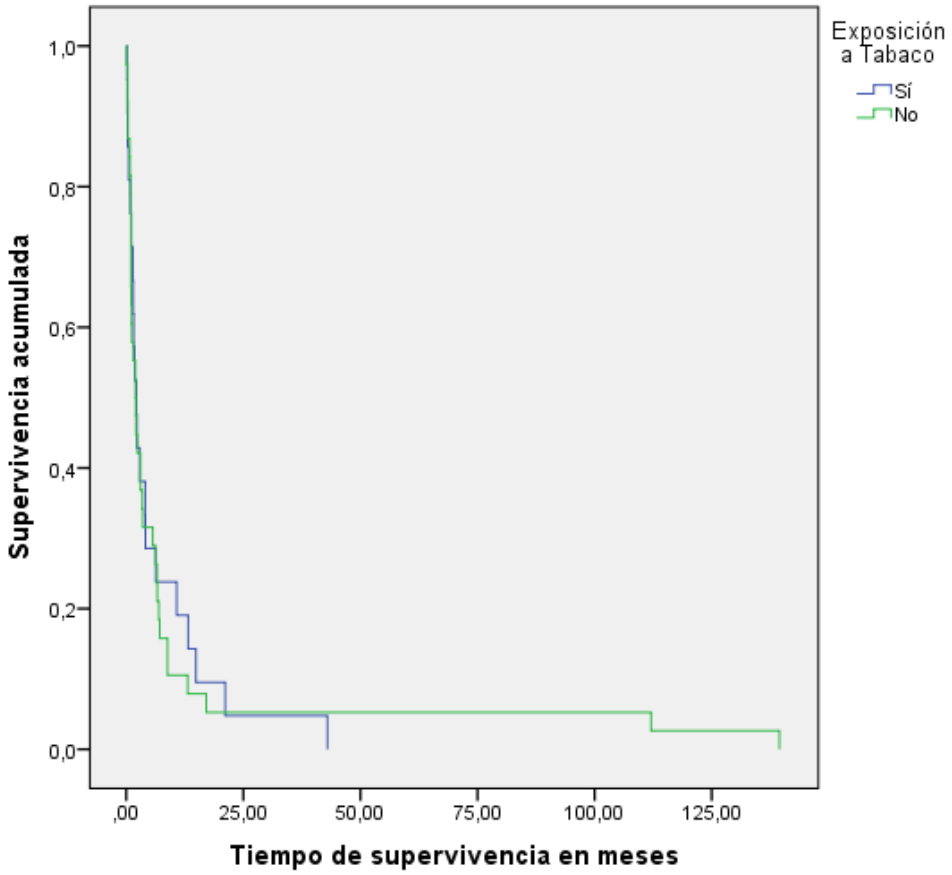
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3.4. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la exposición a carcinógenos.

No se encontró una relación estadísticamente entre la supervivencia de los pacientes con HCC y la exposición a tabaco y alcohol (tabla 61 y gráficos 27 y 28). No se realizó un análisis de supervivencia con la exposición a plaguicidas, consumo de agua no potable y consumo de drogas ya que solo 1 paciente por cada uno de los carcinógenos antes mencionados presentaba exposición.

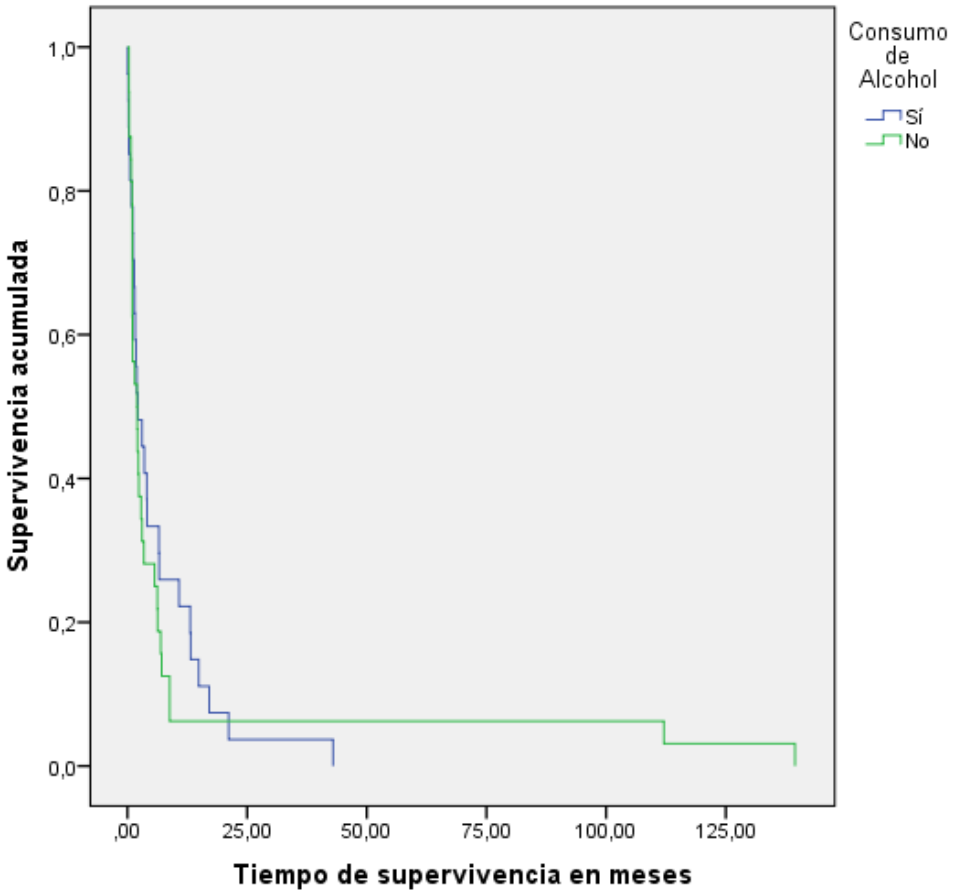
Gráfico 27. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el consumo de tabaco.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 28. Curva de supervivencia de pacientes con HCC según el consumo de alcohol.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 61. Supervivencia de pacientes con HCC según la exposición de carcinógenos

			Media			Mediana			*p*
				IC de 95 %			IC de 95 %		
Carcinógenos		Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Tabaco	Sí	21	6,388	2,060	10,716	2,170	1,168	3,172	0,862
	No	38	9,893	,954	18,833	2,000	1,094	2,906	
Alcohol	Sí	27	6,516	2,980	10,051	2,170	,084	4,256	0,542
	No	32	10,443	,000	21,032	2,000	,572	3,428	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

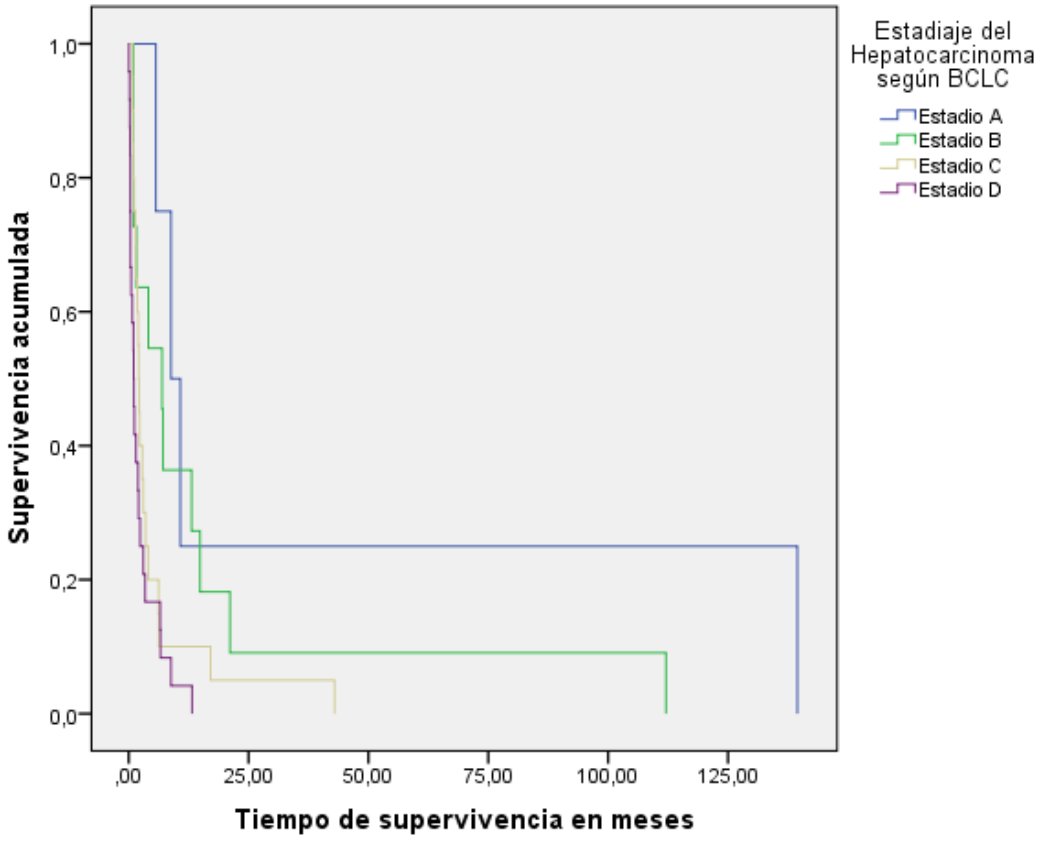
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3.5. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con HCC y el estadiaje del mismo según la clasificación BCLC (p = 0,003). Esta fue menor mientras mayor era el estadio del HCC, con una media de 41,18 meses (IC 95 %; 0,00 - 105,43) y una mediana de 8,83 meses para el estadio A y una media de 2,38 meses (IC 95 %; 1,08 - 3,69) y una mediana de 1,03 meses para el estadio D (tabla 62 y gráfico 29).

Gráfico 29. Curva de supervivencia en HCC en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 62. Supervivencia en HCC en relación con el estadiaje según la clasificación BCLC.

Estadiaje del HCC según BCLC	Frecuencia	Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
		Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Estadio A	4	41,185	,000	105,431	8,830	3,832	13,828	0,003
Estadio B	11	16,731	,000	35,828	6,970	,960	12,980	
Estadio C	20	5,200	,994	9,406	2,100	1,727	2,473	
Estadio D	24	2,388	1,080	3,697	1,030	,514	1,546	
Global	59	8,646	2,703	14,589	2,030	1,310	2,750	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.3.6. Supervivencia de hepatocarcinoma según el tratamiento.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los tratamientos instaurados a los pacientes con HCC y la supervivencia. De las modalidades de tratamientos encontradas las que tenían mayor relevancia en el análisis por el número de casos fueron la terapia paliativa y la quimioembolización. Se determino una mayor supervivencia en pacientes tratados con quimioembolización con una media de 17,082 meses (IC 95 %; 0,000 - 37,360) en comparación al tratamiento paliativo con una media de 2,879 meses (IC 95 %; 1,605 - 4,153) (tabla 63, gráfico 30).

Tabla 63. Supervivencia de HCC según el tratamiento.

Modalidades de tratamiento	Fre-cuencia	Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
		Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Quimioterapia	5	9,712	,000	25,991	1,500	1,285	1,715	0,088
Resección quirúrgica	1	112,070	112,070	112,070	112,070	.	.	
Trasplante hepático	1	5,670	5,670	5,670	5,670	.	.	

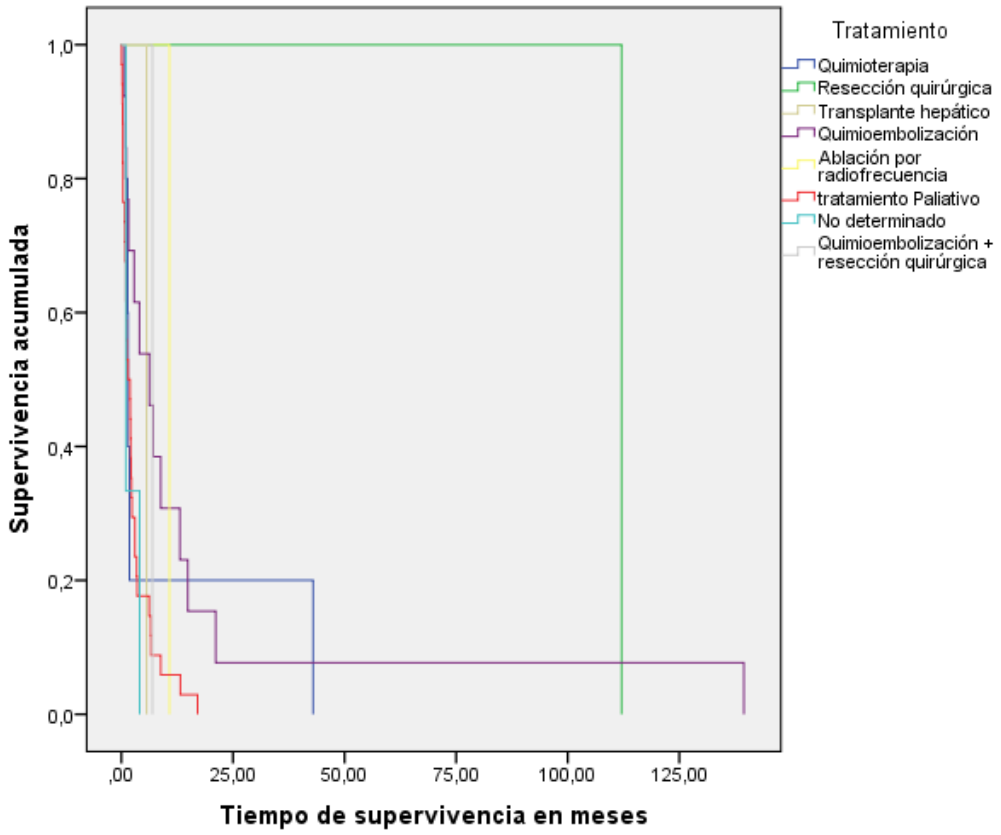
Quimioembolización	13	17,082	,000	37,360	6,300	1,250	11,350
Ablación por radiofrecuencia	1	10,770	10,770	10,770	10,770	.	.
tratamiento Paliativo	34	2,879	1,605	4,153	1,500	,171	2,829
Quimioembolización + resección quirúrgica	1	6,970	6,970	6,970	6,970	.	.
No determinado	3	2,033	,008	4,059	1,000	.	.

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 30. Curva de supervivencia de HCC según el tratamiento.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

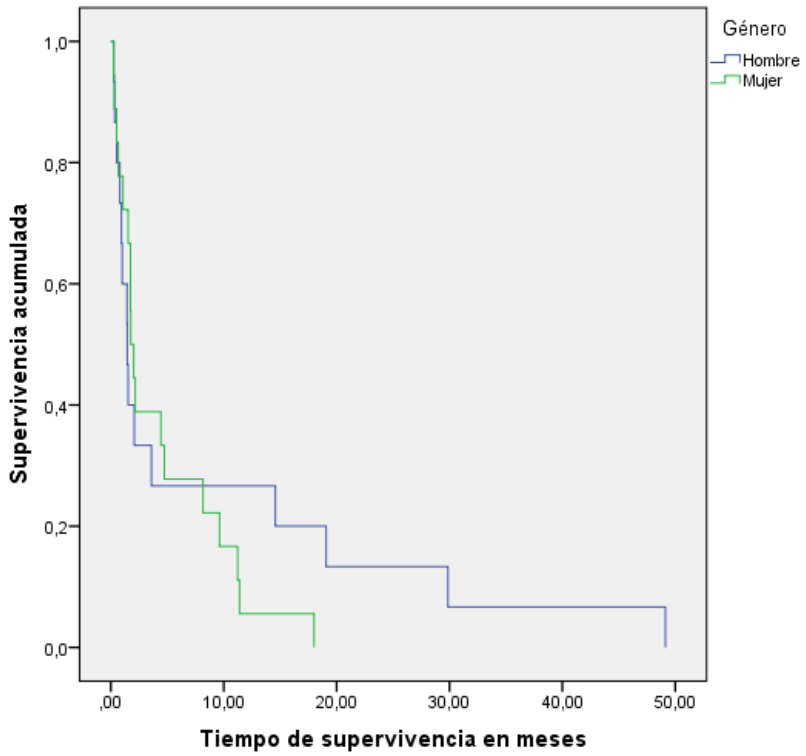
Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.4. Supervivencia en relación a colangiocarcinoma intrahepático.

4.1.3.4.1. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según la edad, género y factores demográficos.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con CCA intrahepático y el sexo, la etnia, ni el lugar de procedencia (tablas 64, 65, y 66) (gráficos 31, 32, 33). De manera descriptiva se observó una menor supervivencia en las mujeres, los indígenas y los procedentes del oriente y la costa. Por otra parte, se encontró una relación estadísticamente significativa (p = 0,042) con la edad (tabla 67 y gráfico 34), observándose una menor supervivencia entre la edades de 46 a 65 años (media de 1,46 meses; IC 95% [0,570 - 2,350]), y entre las edades de 26 a 45 años (media de 7,78 meses; IC 95% [0,000 - 21,084]), en relación con los mayores de 65 años (media de 8,144 meses; IC 95% [3,144 - 13,143]).

Gráfico 31. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el sexo



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 64. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el sexo

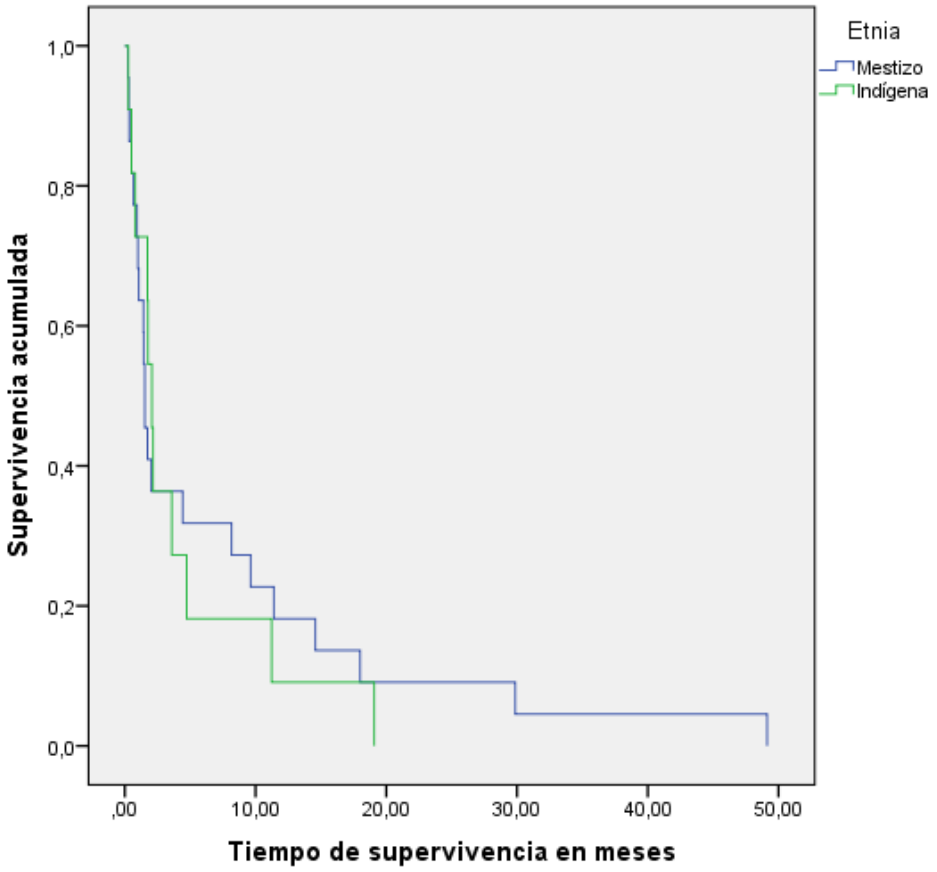
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Género	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,558
Hombre	15	8,437	1,228	15,646	1,450	,781	2,119	
Mujer	18	4,518	2,177	6,859	1,770	1,146	2,394	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 32. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la etnia.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 65. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la etnia.

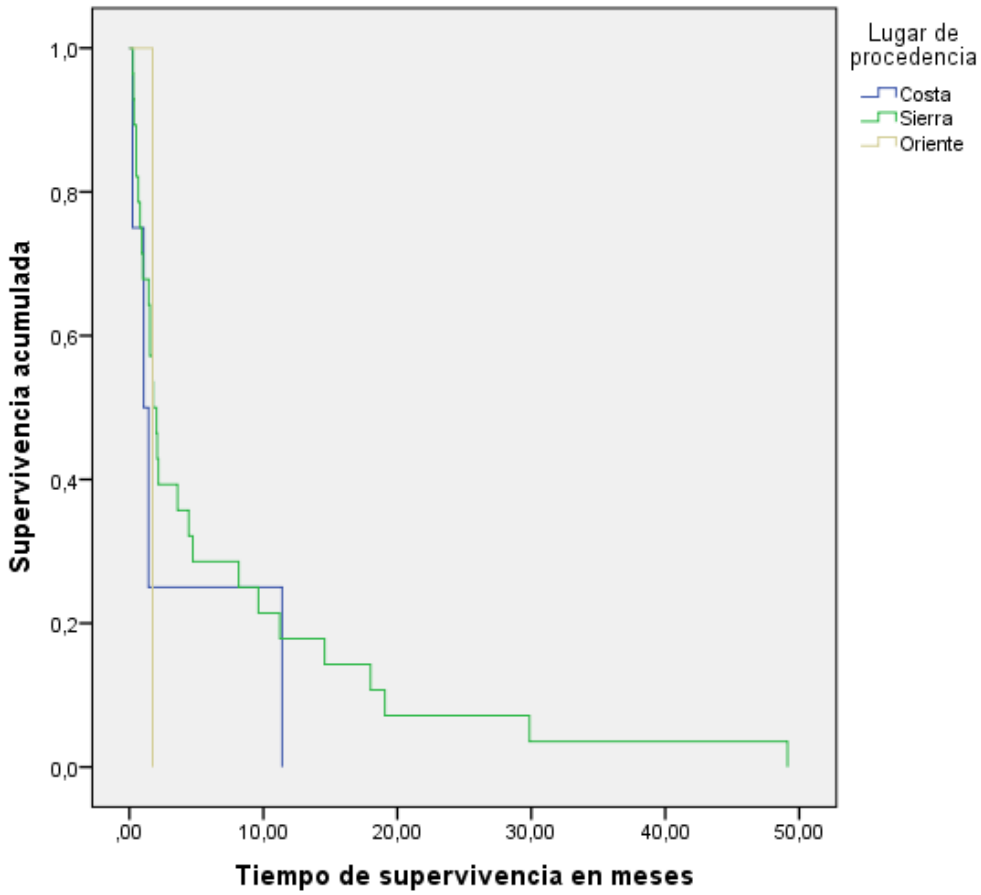
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Etnia	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,817
Mestizo	22	7,270	2,268	12,271	1,530	1,187	1,873	
Indígena	11	4,358	,952	7,765	2,070	1,595	2,545	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 33. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el lugar de procedencia.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 66. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según el lugar de procedencia.

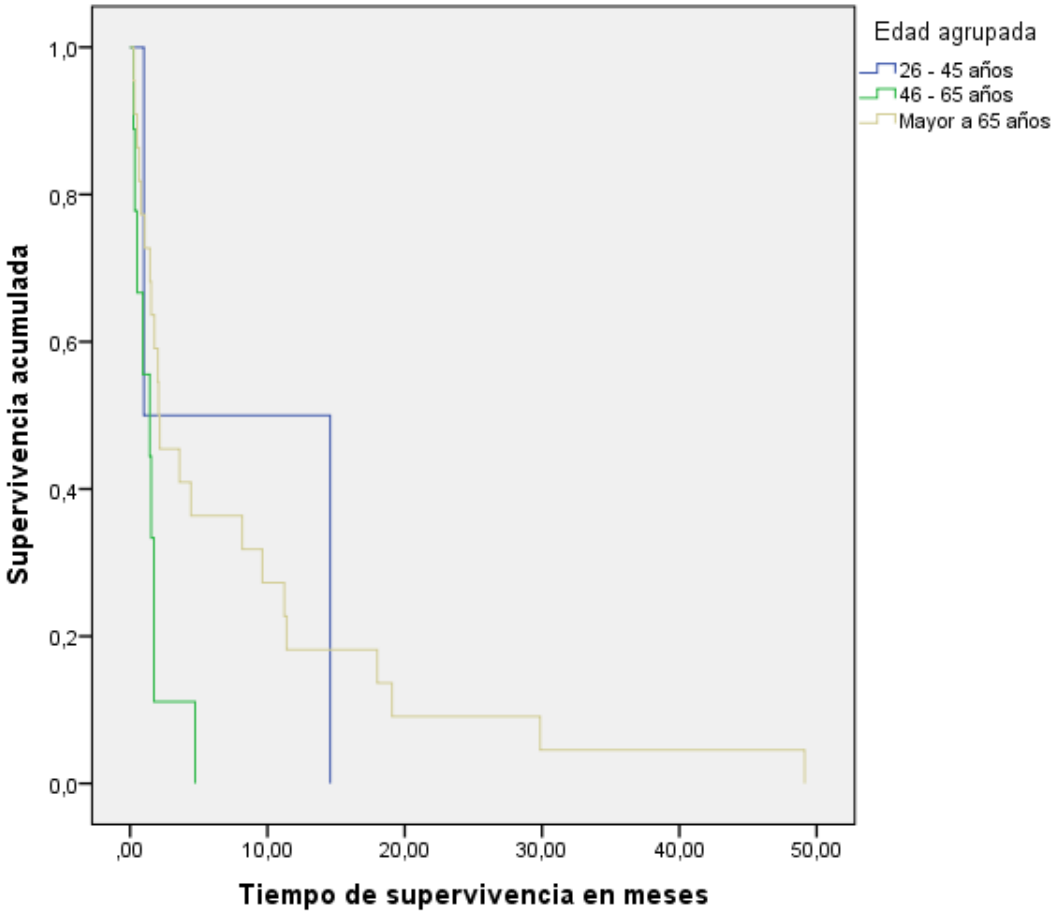
		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Lugar de procedencia	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	0,632
Costa	4	3,533	,000	8,696	1,070	,000	2,246	
Sierra	28	6,858	2,788	10,927	1,770	1,070	2,470	
Oriente	1	1,730	1,730	1,730	1,730	.	.	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 34. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la edad



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 67. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la edad

		Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
Edad agrupada	Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
26 - 45 años	2	7,785	,000	21,084	1,000	.	.	0,042
46 - 65 años	9	1,460	,570	2,350	1,430	,000	2,891	
> 65 años	22	8,144	3,144	13,143	2,070	,000	4,173	
Global	33	6,299	2,781	9,818	1,730	1,186	2,274	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.4.2. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según las comorbilidades.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y las comorbilidades de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cirrosis hepática y el antecedente de colelitiasis (tabla 68) (gráficos 35, 36, 37, 38, 39, 40). Caso contrario fue con la cirrosis biliar primaria con la cual se encontró una relación estadísticamente significativa (p = 0,000 (IC 95%; 0,230 - 0,230), sin embargo, hay que tener en cuenta que solo se encontró un paciente que satisfacía esta condición, pero fue el que tuvo la supervivencia más baja (0,230 meses).

Tabla 68. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según las comorbilidades

			Media			Mediana			*p*
				IC de 95 %			IC de 95 %		
Comorbilidades		Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Hipertensión arterial	Sí	9	5,667	,000	11,987	1,530	,858	2,202	0,916
	No	24	6,536	2,242	10,830	1,730	,866	2,594	
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	7	9,527	,000	22,770	1,530	,940	2,120	0,591
	No	26	5,430	2,561	8,299	1,770	,995	2,545	
Obesidad	Sí	3	1,173	,299	2,048	1,450	,000	3,290	0,131
	No	30	6,812	2,986	10,638	1,730	1,005	2,455	
	Sí	1	1,430	1,430	1,430	1,430	.	.	0,391

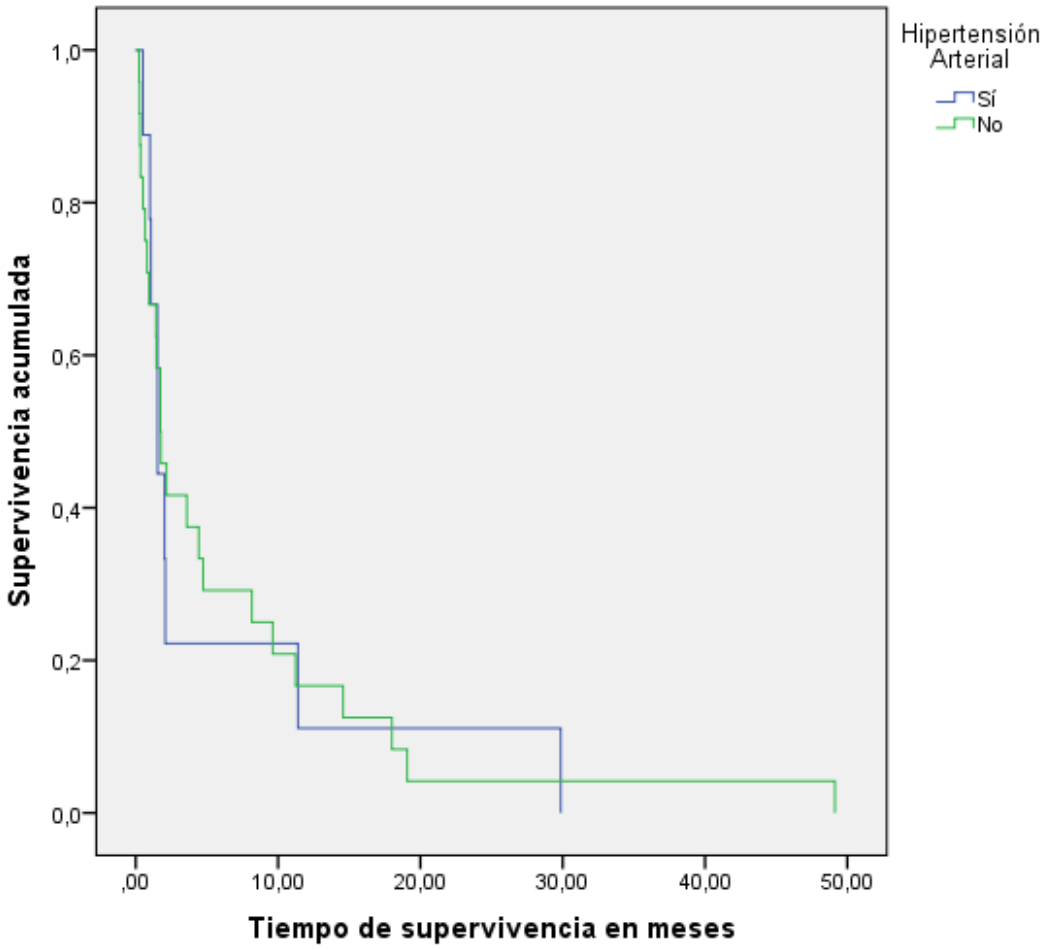
Cirrosis Hepática	No	32	6,451	2,834	10,068	1,730	1,037	2,423	
Cirrosis biliar primaria	Sí	1	,230	,230	,230	,230	.	.	0,000
	No	32	6,489	2,879	10,099	1,730	1,037	2,423	
Antecedente de colelitiasis	Sí	12	3,626	,568	6,683	1,530	1,396	1,664	0,239
	No	21	7,827	2,635	13,019	2,030	1,522	2,538	

***p:** Chi Cuadrado de Pearson, **IC:** intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

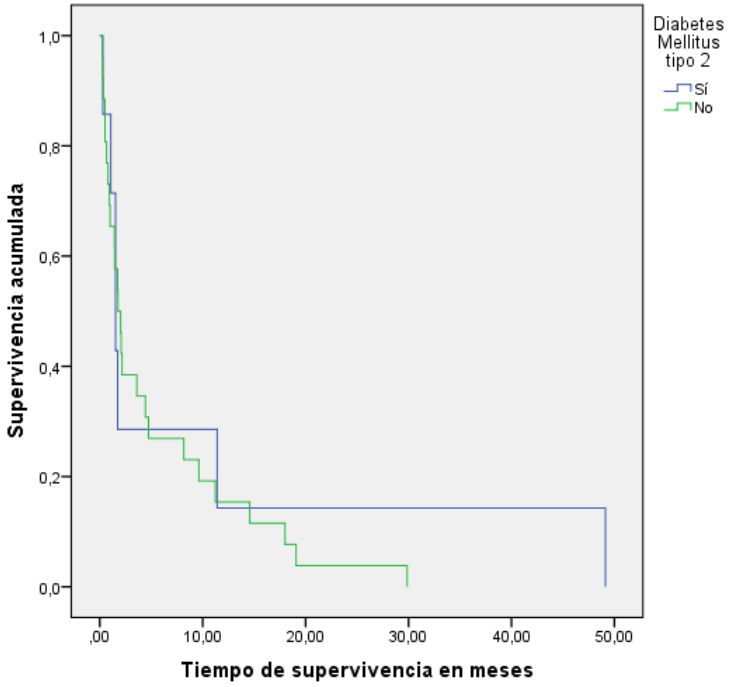
Gráfico 35. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático e hipertensión arterial.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

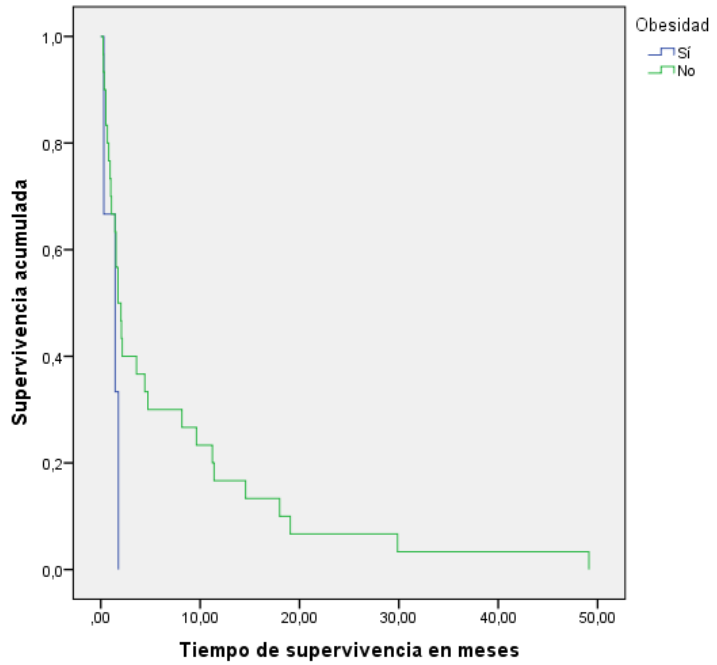
Gráfico 36. Curva de supervivencia de CCA intrahepático y diabetes mellitus tipo 2.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

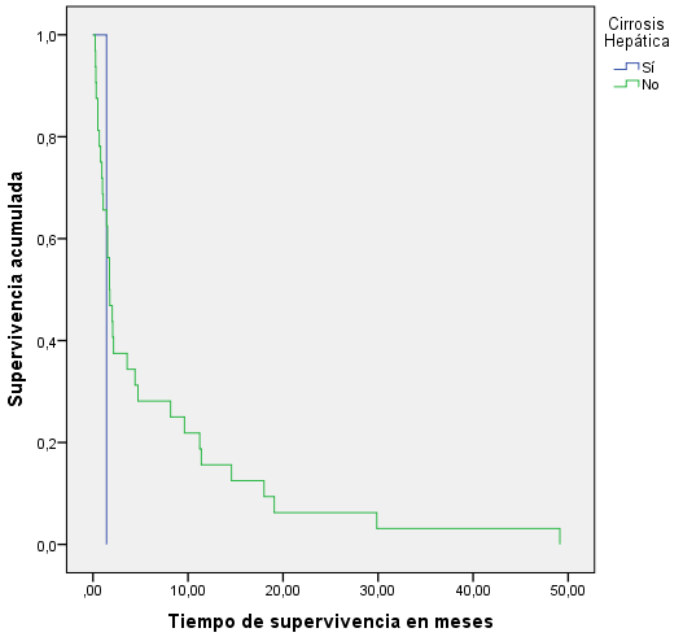
Gráfico 37. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y obesidad.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

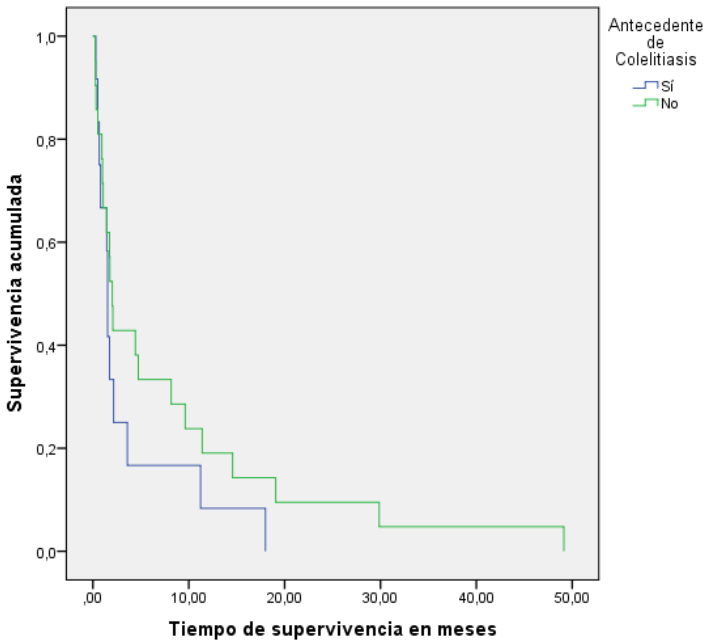
Gráfico 38. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y cirrosis hepática.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

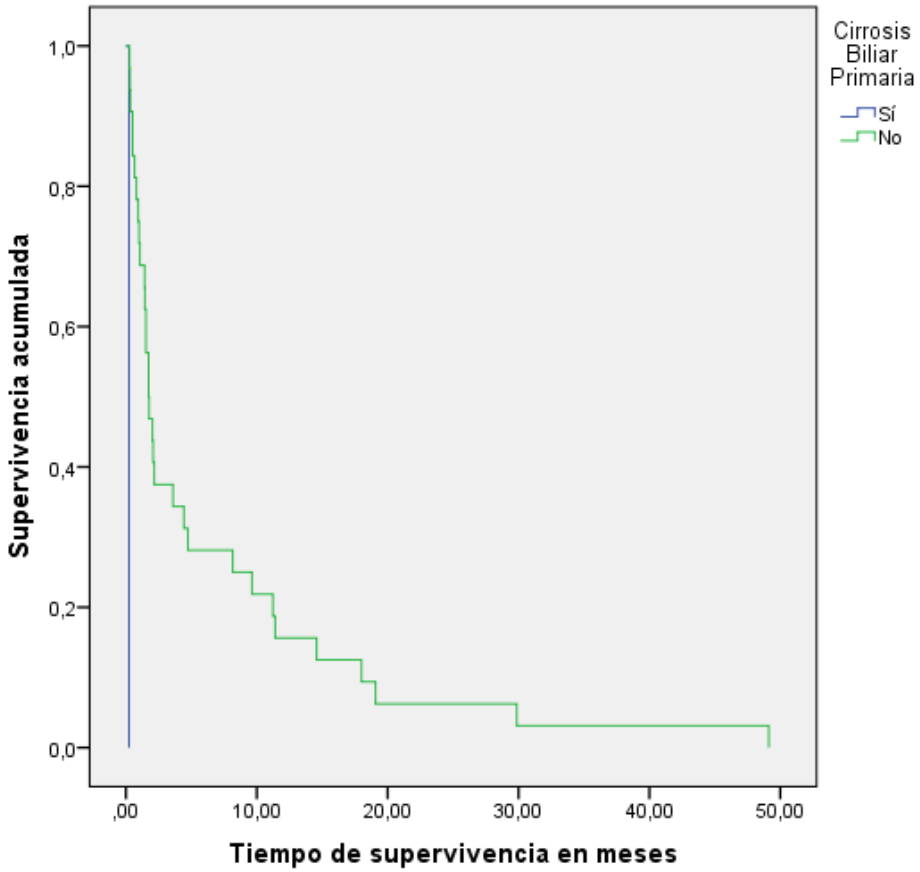
Gráfico 39. Curva de supervivencia de CCA intrahepático y antecedente de colelitiasis



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 40. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático y cirrosis biliar primaria



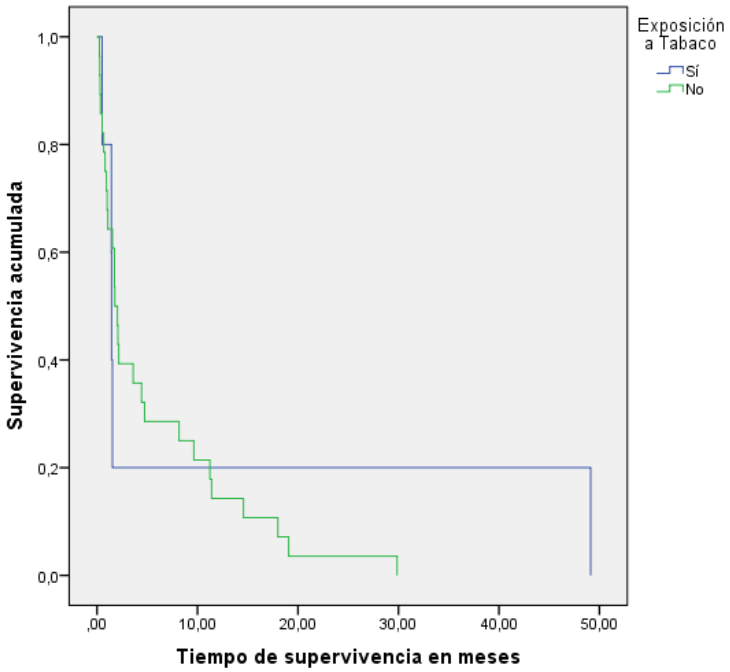
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.4.3. Supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma según la exposición a carcinógenos.

No se encontró una relación estadísticamente entre la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma y la exposición a tabaco, alcohol y plaguicidas (tabla 69) (gráficos 41, 42 y 43). No se realizó un análisis de supervivencia con la exposición a consumo de agua no potable, consumo de drogas y anticonceptivos hormonales ya que solo 1 paciente por cada uno de los carcinógenos antes mencionados presentaba exposición.

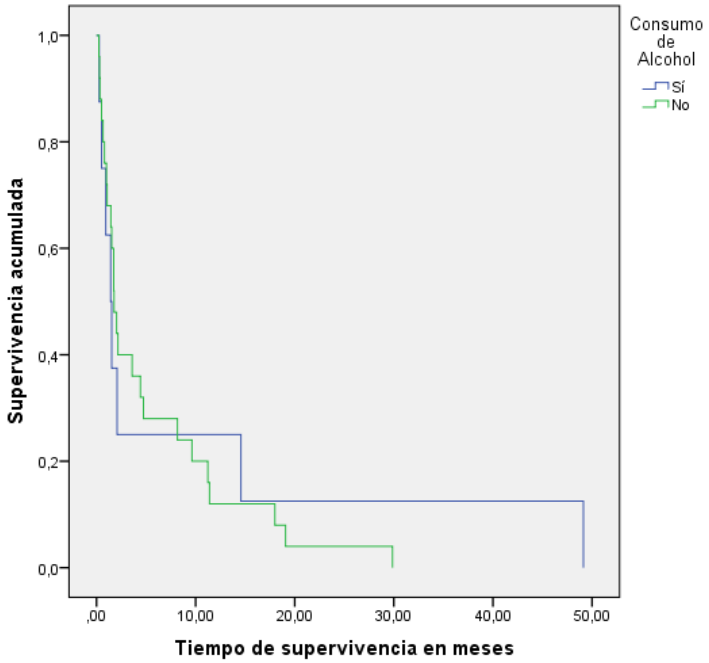
Gráfico 41. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el consumo de tabaco.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

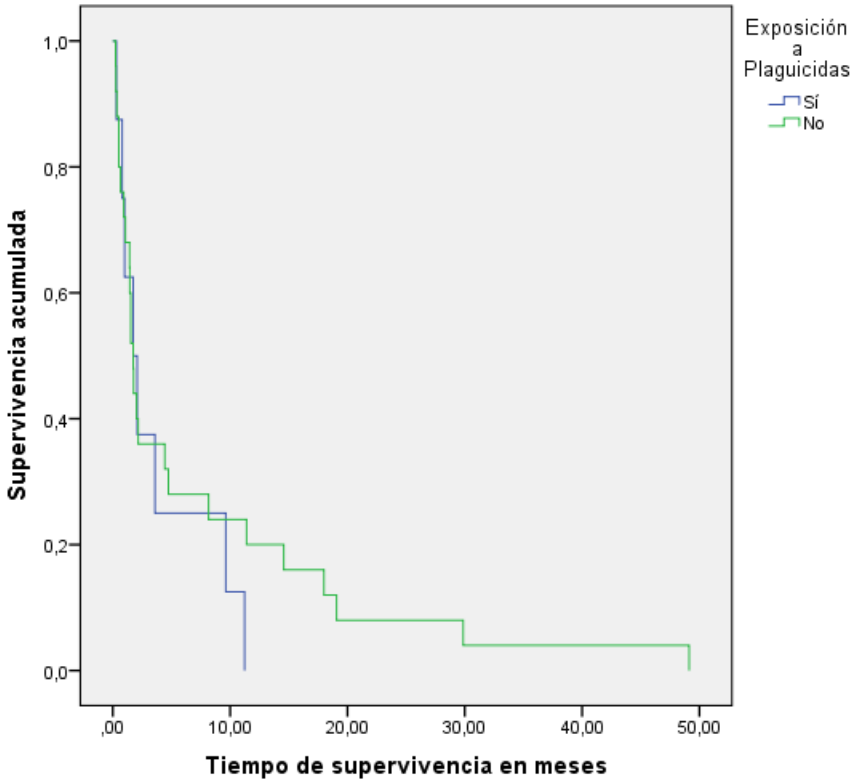
Gráfico 42. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el consumo de alcohol.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 43. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según la exposición a plaguicidas.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 69. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático según la exposición de carcinógenos

			Media			Mediana			*p*
				IC de 95 %			IC de 95 %		
Carcinógenos		Frecuencia	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Tabaco	Sí	5	10,808	,000	29,589	1,450	1,407	1,493	0,682
	No	28	5,494	2,782	8,205	1,770	1,210	2,330	
Alcohol	Sí	8	8,804	,000	20,563	1,430	,598	2,262	0,805
	No	25	5,498	2,589	8,406	1,770	1,158	2,382	
Exposición a	Sí	8	3,795	,860	6,730	1,730	,247	3,213	0,497
plaguicidas	No	25	7,100	2,566	11,635	1,730	1,338	2,122	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

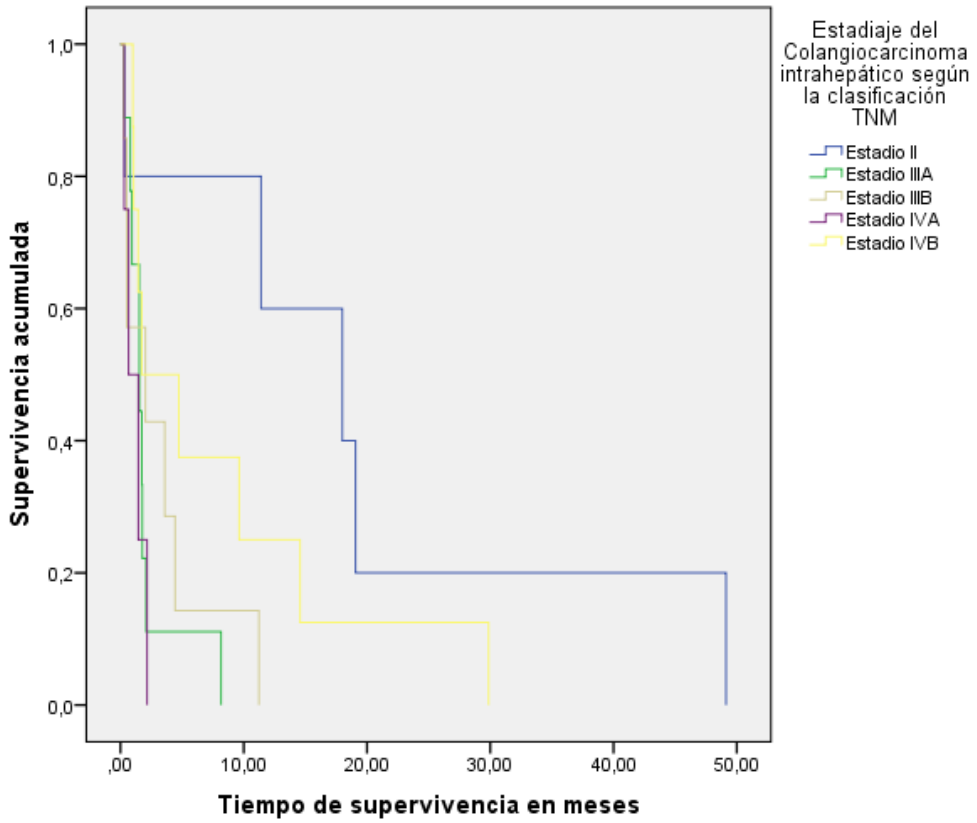
Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.4.4. Supervivencia de pacientes con colangiocarcinoma intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con CCA intrahepático y el estadiaje del mismo según la clasificación TNM (p = 0,016). De esta manera, se observó una menor supervivencia en el estadio IVA con una media de 1,148 meses (IC 95 %; 0,331 - 1,964) y una mediana de 0,670 meses en comparación con el estadio II (estadio más temprano diagnosticado en el estudio) con una media de 9,586 meses (IC 95 %; 3,703 - 35,469) y una mediana de 18 meses (tabla 70 y gráfico 44).

Gráfico 44. Curva de supervivencia de pacientes con CCA intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Tabla 70. Supervivencia de pacientes con CCA intrahepático en relación con el estadiaje según la clasificación TNM.

Estadiaje del CCA intrahepático según TNM	Frecuencia	Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
		Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Estadio II	19,586	3,703	35,469	18,000	3,829	32,171	19,586	0,016
Estadio IIIA	2,084	,547	3,622	1,530	,653	2,407	2,084	
Estadio IIIB	3,223	,343	6,103	2,030	,000	5,956	3,223	
Estadio IVA	1,148	,331	1,964	,670	,000	1,797	1,148	
Estadio IVB	8,004	1,004	15,004	1,730	,000	6,304	8,004	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.4.5. Supervivencia de los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático según el tratamiento.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los tratamientos instaurados a los pacientes con CCA intrahepático y la supervivencia (tabla 71), esto se debe posiblemente a que la mayoría de los pacientes requirieron tratamiento paliativo para este tipo de cáncer (gráfico 45).

Tabla 71. Supervivencia de los pacientes con CCA intrahepático según el tratamiento.

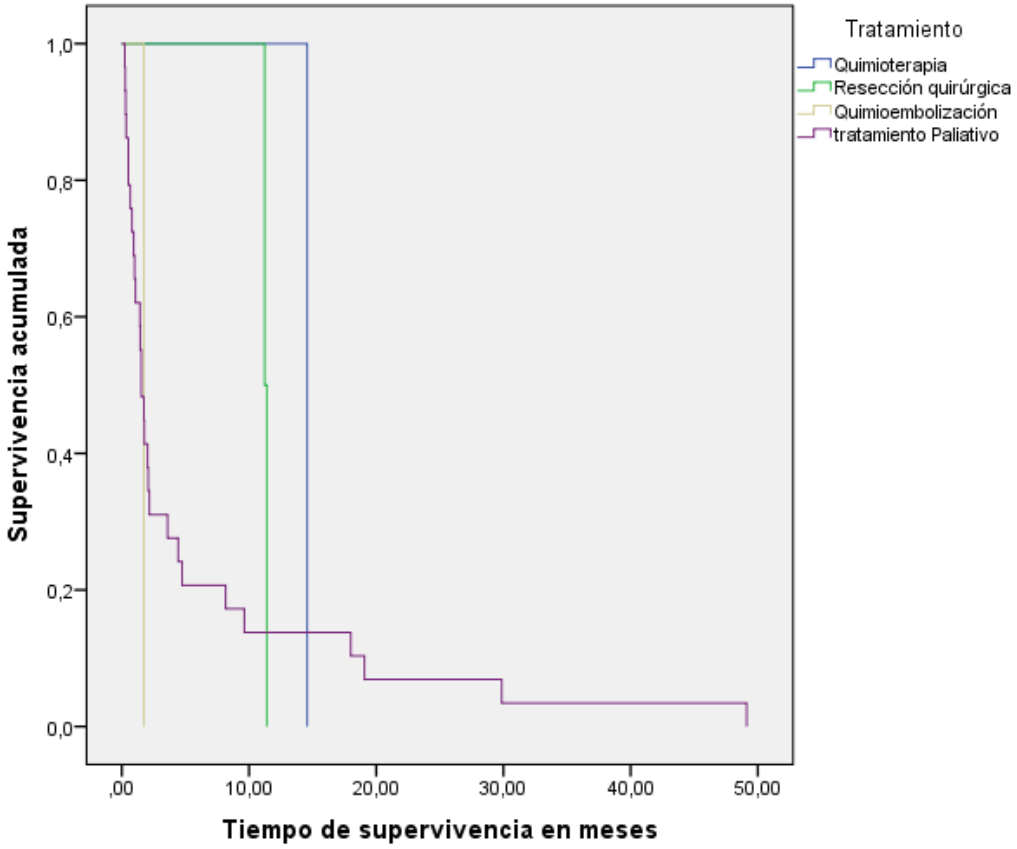
Modalidades de tratamiento	Fre-cuencia	Media			Mediana			*p*
			IC de 95 %			IC de 95 %		
		Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
Quimioterapia	14,570	14,570	14,570	14,570	.	.	14,570	0,676
Resección quirúrgica	11,315	11,148	11,482	11,230	.	.	11,315	
Quimioembolización	1,730	1,730	1,730	1,730	.	.	1,730	
tratamiento Paliativo	5,826	1,900	9,751	1,530	1,038	2,022	5,826	

p: *Chi Cuadrado de Pearson,* ***IC:*** *intervalo de confianza*

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

Gráfico 45. Curva de supervivencia de CCA intrahepático según el tratamiento.



Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital Carlos Andrade Marín

Elaborado por: Zambrano H. (2020)

4.1.3.5. Supervivencia en relación a cistoadenocarcinoma hepatobiliar, hepatoblastoma y angiosarcoma hepático.

No se determinó estadísticos sobre la supervivencia aislada para los casos de cistoadenocarcinoma hepatobiliar, HB y AH debido a disponer de solamente uno o dos casos presentados en todos los años de estudio, lo cual limita a que se pueda obtener una estadística demostrable.

CAPÍTULO V

5.1. DISCUSIÓN

El cáncer primario de hígado es el sexto tumor maligno más frecuente en todo el mundo y el tercero más común en países en desarrollo. Según el Instituto Nacional de cáncer Estadounidense, la edad media de diagnóstico fue de 64 años (El-Serag, 2002), además varios estudios prospectivos realizados en Asia y Europa occidental han señalado una edad media de presentación entre 50 y 60 años (Ahmed et al., 2008) (Gómez, 2016), lo cual es comparable con nuestros resultados ya que la media fue de 67,14 años.

Las comorbilidades existentes en los pacientes con cáncer hepático, son una importante causa de enfermedad complicada y muerte prematura. En un artículo chino publicado en Abril del 2020 con un número de pacientes bastante significativo (14,910) se encontró que la cirrosis hepática fue la asociación más prevalente (56,74 %) (Min et al., 2020), mientras que en el presente estudio ocupó el tercer lugar (31,4 %). En latinoamérica existen pocos datos sobre el tema, sin embargo, un estudio multicéntrico prospectivo (Fassio et al., 2010), en el que se analizaron pacientes latinoamericanos, la cirrosis ocupó el segundo lugar en prevalencia (20 %) con respecto a otras patologías, estos resultados son más acordes a los obtenidos en el presente trabajo, esto posiblemente por la similitud en las características sociodemográficas.

Otras comorbilidades frecuentemente asociadas a estos cánceres son la hipertensión arterial y diabetes mellitus (Min et al., 2020). La hipertensión arterial se ha considerado como un fenómeno pre neoplásico en pacientes con cánceres hepáticos, se cree que tiene relación con la regulación de angiotensina y factores endoteliales, que sumado a la presencia de Diabetes mellitus tipo 2 el riesgo de enfermedad grave aumenta considerablemente, con una prevalencia que oscila entre el 15 al 30 % para esta asociación (Hu et al., 2013). En nuestro estudio la prevalencia fue para hipertensión arterial del 31,4 % y de DM tipo 2 del 14,7 %.

Pese a que muchos estudios consideran a la hepatitis viral crónica B y C como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma y otros cánceres hepáticos

primarios (Pérez et al., 2014) (Maucort-Boulch, Martel, Silvia, y Martyn, 2018), en nuestro estudio encontramos una prevalencia baja tanto para hepatitis B y C con un 4,76 % y 1,59 % respectivamente. Estos hallazgos son comparables a los reportados por Gómez (2016) en su estudio realizado en el Ecuador, donde el porcentaje de infección por estos virus en HCC fue aún más bajo (4,1 % y 0,5 % respectivamente), esto debe posiblemente a que ambos estudios fueron realizados en poblaciones similares. Sin embargo, Fassio y colaboradores (2010) encontraron que en la población latinoamérica la causa más prevalente de cáncer hepático fue la hepatitis C (30,8 %). Estos resultados contradictorios pudieran deberse a los diferentes tamaños muestrales, pero se deberían realizar más estudios para entender esta baja relación entre los factores virales y el desarrollo de estos cánceres en el Ecuador.

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer hepático se encuentra el consumo crónico de alcohol (Hassan et al., 2002), aproximadamente del 10 al 35 % de los pacientes que consumen cantidades moderadas de alcohol desarrollan esteatosis hepática alcohólica, 10 al 20 % desarrollan cirrosis y de estos pacientes aproximadamente el 10 % evolucionan a neoplasia hepática (Purohit et al., 2013), en nuestro estudio el 36,2 % de pacientes fueron consumidores de alcohol lo que sugiere una relación importante. También se analizó el consumo de tabaco y/o la exposición al mismo encontrándose en nuestra población una prevalencia del 25,5 %, en varios estudios se descubrieron prevalencias muy variables algunos mayores (50,2 %) o menores (18,4 %) al nuestro pero todas coinciden en que el tabaco constituye un papel importante en la patogenia y mortalidad en estos cánceres (Ogimoto et al., 2004) (Siegel et al., 2012).

Como se detalla en muchas revisiones (Dimitroulis et al., 2017) (Chang, Ong, Lui y Tan, 2013), existe una diversidad considerable dentro de las manifestaciones clínicas de las neoplasias hepáticas primarias, encontrándose que algunos tipos de tumores comparten síntomas, pero la prevalencia de los mismos puede ser variable entre uno y otro; de forma global clínicamente pueden presentarse desde formas asintomáticas hasta formas avanzadas en las que el dolor abdominal, la saciedad temprana, una masa palpable, la ictérica y la hepatomegalia son los más prevalentes, además teniendo en cuenta que en estos estadios pueden coexistir síntomas de enfermedad maligna avanzada como: anorexia, náuseas, letargo y pérdida de peso. Los datos del

presente estudio revelaron que el dolor abdominal (67,6 %), la ictericia (57,9 %), la pérdida de peso (51 %) y la hepatomegalia (39,2 %) fueron las manifestaciones más prevalentes.

Algunos marcadores tumorales se han utilizado para la detección temprana de canceres hepáticos primarios, entre ellos, se ha propuesto que la AFP es el de mayor utilidad, especialmente en HCC y HB, varios autores (Zhou et al., 2006) (Barrientos et al., 2010) (Yamazaki et al., 2004) encontraron niveles séricos elevados, revelando que hasta un 70 % de estos pacientes tienen AFP elevada, lo cual contrasta con nuestros resultados ya que más del 60 % de casos estudiados tuvieron AFP en valores normales. Otros marcadores tumorales que se analizaron en el presente estudio fueron: CEA, CA 19-9 y CA 125 mismos que se encontraron elevados en un 35,3 %, 51,5 % y 54,5 % respectivamente. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el estadio tumoral y los marcadores tumorales.

En cuanto a la prevalencia de los diferentes tipos de cánceres hepáticos: En primer lugar, se encuentra el HCC en el 61,8 % (n = 63), seguido del CCA intrahepático con un 33,3 % (n = 34). Estos dos tipos de cáncer suman el 95,1 % de los casos. Estos resultados son consistentes con datos de varios estudios en los cuales el HCC es el tumor maligno primario más común con cerca del 80 % y el CCA intrahepático es el segundo más frecuente constituyendo un 10 al 20 % de los tumores primarios hepáticos (Jemal et al., 2011) (Ferlay et al., 2015) (Banales et al., 2016).

En nuestro estudio, encontramos que el diagnóstico fue realizado en la mayoría de los casos en estadios avanzos de la enfermedad, El HCC se encontró en un 69,85 % en estadios C y D y solo un 7,94 % en estadio temprano. El CCA intrahepático fue diagnosticado en un 58,83 % en estadios avanzados y menos del 15 % en estadios tempranos, consideramos estos datos de gran importancia ya que en estudios realizados en otros países, España como ejemplo (Rodríguez de Lope et al., 2017), el 45,2 % de los casos de cánceres hepáticos fueron diagnosticados a etapas tempranas lo que deja en evidencia la falta de screening y prevención de este tipo de neoplasias en nuestro medio

Finalmente, estudiamos la media de supervivencia de estos pacientes encontrándose que fue de 7,75 meses (IC 95 %; 3,927 - 11,580) con una mediana de 2 meses, la sobrevida al año del diagnóstico fue menor al 15 % y a los 5 años menor al 3 %. Estos datos concuerdan con otros

estudios en los que los pacientes con cánceres hepáticos primarios y estadios avanzados la sobrevida al año fue aproximadamente del 11 al 25 % (Llovet et al., 2012) (López, 2015) (Wang & Liu, 2012) (Zhu et al., 2015).

CAPÍTULO VI

6.1. CONCLUSIONES

Los cánceres hepáticos primarios se presentan generalmente en pacientes mayores de 65 años, con leve predilección para el sexo masculino, a excepción del HB del adulto, cuyo único caso encontrado se presentó en un adulto joven.

Si bien existe una relación estadísticamente significativa entre la cirrosis hepática y el desarrollo del HCC, no es una relación que se obtuvo con el resto de los cánceres hepáticos primarios.

Se concluye que la hepatitis B y C no son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cánceres hepáticos primarios en nuestra población, ya que menos del 3 % de los casos estudiados tuvieron estos marcadores virales positivos.

Existe una fuerte relación entre el consumo de alcohol, tabaco y exposición de plaguicidas con el desarrollo de HCC, sin embargo, esta relación no fue similar con el resto de cánceres.

Las manifestaciones clínicas en los cánceres hepáticos primarios son inespecíficas siendo el dolor abdominal, la ictericia y la pérdida de peso los síntomas más frecuentes.

Finalmente, se concluye que los canceres hepáticos primarios son altamente agresivos, siendo diagnosticados en estadios avanzados cuando no es posible implementar una terapia con fines curativos. Esto hace necesario mejorar el cribaje de estas neoplasias en pacientes de riesgo, especialmente de aquellos con cirrosis hepática, y hábitos de consumo de alcohol y tabaco como elementos carcinógenos importantes, e incluirlos en programas de seguimiento intencionado.

6.2. RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de trabajos similares en pacientes con cánceres hepáticos primarios en otros hospitales del país que cuenten con unidades de oncología, ya que, a pesar de

utilizar una cohorte prolongada, la frecuencia encontrada para estos tipos de neoplasias fue baja y se debería comprobar si se debe a una distribución de este tipo de pacientes en los diferentes hospitales del país.

Es aconsejable que todo paciente con alteración de las pruebas hepáticas (incluidos valores anormales de gamma-glutamil transferasa, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubinas, albumina, tiempos de coagulación) se someta a estudios de imagen (ecografía abdominal como primer escalón) con el propósito de descartar una neoplasia silente, ya que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan anormalidades en alguna de las pruebas hepáticas al momento del diagnóstico.

Se recomienda realizar un cribado de neoplasias primarias de hígado a pacientes de alto riesgo (mayores de 65 años, cirróticos, alcohólicos y fumadores) para diagnostico en fases tempranas donde las oportunidades de tratamientos potencialmente curativos pueden ser instaurados.

6.3. LIMITACIONES

Dificultad en la recolección de datos debido a que la información se encuentra organizada de acuerdo a codificación CIE-10 y muchos de estos códigos se encontraban digitados de manera errónea. Posiblemente la muestra hubiera sido mayor de no existir estos errores.

Un porcentaje significativo de pacientes no tenían datos sobre marcadores virales o tumorales en las historias clínicas o registros de laboratorio. Esto limitó un adecuado análisis en la relación entre estos marcadores y las neoplasias hepáticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, F., Perz, J. F., Kwong, S., Jamison, P. M., Friedman, C., & Bell, B. P. (2008). National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998-2003. *Preventing Chronic Disease*, *5*(3), 1–10.

Al-Brahim, N., Ross, C., Carter, B., & Chorneyko, K. (2005). The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin - 20-Year retrospective data from a tertiary care center. *Annals of Diagnostic Pathology*, *9*(2), 77–80. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2004.12.003

American Cancer Society. (2019). Cancer Facts & Figures 2019. *American Cancer Society*, 1–71. https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf

Attali, P., Houssin, D., Roche, A., Buffet, C., Bismuth, H., & Etienne, J. P. (1984). Hepatic arterial embolization for malignant hypercalcemia in hepatocellular carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*, *29*(5), 466–469. https://doi.org/10.1007/BF01296226

Balogh, J., Victor, D., Asham, E. H., Burroughs, S. G., Boktour, M., Saharia, A., Li, X., Ghobrial, R. M., & Monsour, H. P. (2016). Hepatocellular carcinoma- A review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, *9*(8), 41–53. https://doi.org/10.2147/JHC.S61146

Banales, J. M., Cardinale, V., Carpino, G., Marzioni, M., Andersen, J. B., Invernizzi, P., Lind, G. E., Folseraas, T., Forbes, S. J., Fouassier, L., Geier, A., Calvisi, D. F., Mertens, J. C., Trauner, M., Benedetti, A., Maroni, L., Vaquero, J., Macias, R. I. R., Raggi, C., … Alvaro, D. (2016). Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *13*(5), 261–280. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51

Barrientos, M. A., Sierra, S. N., Aristizábal, L. A. O., Maya, O. G. M., Tobón, J. J. Z., Duque, S. I. H., Arango, G. C., Navas, M. C. N., & Gutiérrez, J. C. R. (2010). Alfa-fetoproteína y gamma-glutamiltranspeptidasa en pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, *25*(1), 39–43.

Bioulac-Sage, P., Laumonier, H., Laurent, C., Blanc, J. F., & Balabaud, C. (2008). Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Seminars in Liver Disease*, *28*(3), 302–314. https://doi.org/10.1055/s-0028-1085098

Bruegel, M., Muenzel, D., Waldt, S., Specht, K., & Rummeny, E. J. (2013). Hepatic angiosarcoma: Cross-sectional imaging findings in seven patients with emphasis on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *Abdominal Imaging*, *38*(4), 745–754. https://doi.org/10.1007/s00261-012-9967-2

Bruix, J., & Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*, *53*(3), 1020–1022. https://doi.org/10.1002/hep.24199

Caicedo-rusca, L., Sabogal-niño, A., Serrano-ardila, O., Villegas-otálora, J., Botero-osorio, V., Agudelo-constante, M., Lotero-díaz, V., Dávalos-pérez, D., Manzi-tarapues, E., Aristizabal-bolaños, A. M., & Echeverri-junca, G. (2017). Hepatoblastoma: trasplante versus resección. Experiencia en un centro de trasplante latinoamericano. *Revista Mexicana de Trasplantes*, *6*, 18–28. http://www.medigraphic.com/trasplantes

Celotti, A., D'Amico, G., Ceresoli, M., Tomasoni, M., Raimondo, S., Baggi, P., & Baiocchi, G. L. (2016). Hepatoblastoma of the adult: A systematic review of the literature. *Surgical Oncology*, *25*(3), 339–347. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.07.003

Chang, P. E., ChoungOng, W., Lui, H. F., & Tan, C. K. (2013). Epidemiology and Prognosis of Paraneoplastic Syndromes in Hepatocellular Carcinoma. *ISRN Oncology*, *2013*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2013/684026

Chen, C.-J., Yang, H.-I., Su, J., Jen, C.-L., You, S.-L., Lu, S.-N., Huang, G.-T., & Iloeje, U. H. (2015). Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*, *295*(1), 65–73. http://jama.jamanetwork.com/ by a University of St. Andrews Library User on 05/19/2015

Colina, F., Ibarrola, C., López-Alonso, G., & Pérez-Barrios, A. (2007). Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma: subprotocolo de Anatomía Patológica para un protocolo general hospitalario de hepatocarcinoma. *Revista Española de Patología*, *40*(3), 147–160. http://www.patologia.es/volumen40/vol40-num3/40-3n03.htm

Darbari, A., Sabin, K. M., Shapiro, C. N., & Schwarz, K. B. (2003). Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology*, *38*(3), 560–566. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50375

De Bree, K., Westermann, A. M., Klümpen, H. J., Verheij, J., Phoa, S. S. K. S., Oomen, M., & Van Gulik, T. M. (2018). Two Cases of Hepatoblastoma in Young Adults. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, *0*(0), 1–5. https://doi.org/10.1089/jayao.2017.0125

De Ioris, M., Brugieres, L., Zimmermann, A., Keeling, J., Brock, P., Maibach, R., Pritchard, J., Shafford, L., Zsiros, J., Czaudzerna, P., & Perilongo, G. (2008). Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *European Journal of Cancer*, *44*(4), 545–550. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.022

Deyrup, A. T., Miettinen, M., North, P. E., Khoury, J. D., Tighiouart, M., Spunt, S. L., Parham, D., Weiss, S. W., & Shehata, B. M. (2009). Angiosarcomas arising in the viscera and soft tissue of children and young adults: A clinicopathologic study of 15 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, *33*(2), 264–269. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181875a5f

Díaz, L. A., & Barrera, F. (2015). Clasificaciones en Gastroenterología Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol. Latinoam*, *26*, 63–68. https://gastrolat.org/clasificacion-barcelona-clinic-liver-cancer-bclc-de-carcinoma-hepatocelular/

Dimitroulis, D., Damaskos, C., Valsami, S., Davakis, S., Garmpis, N., Spartalis, E., Athanasiou, A., Moris, D., Sakellariou, S., Kykalos, S., Tsourouflis, G., Garmpi, A., Delladetsima, I., Kontzoglou, K., & Kouraklis, G. (2017). From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(29), 5282–5294. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5282

El-Serag, H. B. (2002). Hepatocellular Carcinoma: an epidemiology review. *J Clin Gastroenterol*, *35*(152), 72–78. https://doi.org/10.1097/00004836-200211002-00002

Fassio, E., Díaz, S., Santa, C., Reig, M. E., Artola, Y. M., de Mattos, A. A., Míguez, C., Galizzi, J., Zapata, R., Ridruejo, E., de Souza, F. C., Hernández, N., & Pinchuk, L. (2010). Etiology

of hepatocellular carcinoma in Latin America: A prospective, multicenter, international study. *Annals of Hepatology*, *9*(1), 63–69. https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31681-3

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, *136*(5), E359–E386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210

Ferran, L. (2007). Metástasis hepáticas. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, *6*(5), 205–211. https://doi.org/10.1016/S1578-1550(07)75681-4

Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, *391*(10127), 1301–1314. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2

Forner, A., Vidili, G., Rengo, M., Bujanda, L., Ponz-Sarvisé, M., & Lamarca, A. (2019). Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International*, *39*(S1), 98–107. https://doi.org/10.1111/liv.14086

Gatta, G., Ferrari, A., Stiller, C. A., Pastore, G., Bisogno, G., Trama, A., Capocaccia, R., Zielonk, N., Van Eycken, E., Sundseth, H., Hedelin, G., Guizard, A. V., Bouvier, A. M., Mercier, M., Buemi, A., Tretarre, B., Colonna, M., Bara, S., Ganry, O., … White, C. (2012). Embryonal cancers in Europe. *European Journal of Cancer*, *48*(10), 1425–1433. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.027

Gómez, A. M. (2016). *DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO VIRALES Y NO VIRALES PARA EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN Y EL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO DE QUITO, DESDE EL AÑO 2003 HASTA EL AÑO 2014* [PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR]. http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/10411

Hassan, M. M., Hwang, L. Y., Hatten, C. J., Swaim, M., Li, D., Abbruzzese, J. L., Beasley, P., & Patt, Y. Z. (2002). Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, *36*(5), 1206–1213. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36780

Hewison, D., & Kuras, M. (2005). Book reviews: Book reviews. *Journal of Analytical Psychology*, *50*(3), 395–403. https://doi.org/10.1111/j.0021-8774.2005.00541.x

Hu, Y. F., Chen, T. C., Chau, G. Y., Yang, T. L., Liu, C. J., Chen, M. H., Chang, P. M. H., Chen, T. J., Hsiao, M., Huang, C. Y. F., & Chen, S. A. (2013). Baseline hypertension: New insight into the potential predictors of survival in patients with hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cardiology*, *168*(3), 2979–2981. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.106

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, *6*(2), 69–90. https://doi.org/10.3322/caac.20107.

Lee, C. W., Tsai, H. I., Lin, Y. S., Wu, T. H., Yu, M. C., & Chen, M. F. (2015). Intrahepatic biliary mucinous cystic neoplasms: Clinicoradiological characteristics and surgical results. *BMC Gastroenterology*, *15*(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0293-3

Llovet, J. M., Ducreux, M., Lencioni, R., Di Bisceglie, A. M., Galle, P. R., Dufour, J. F., Greten, T. F., Raymond, E., Roskams, T., De Baere, T., Ducreux, M., Mazzaferro, V., Bernardi, M., Bruix, J., Colombo, M., & Zhu, A. (2012). EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *56*(4), 908–943. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001

López, R. del P. (2015). Tumores hepáticos malignos no hepatocelulares. Aspectos morfológicos y estudios auxiliares de importancia útiles para el diagnóstico histopatológico. *Revista Colombiana de Gastroenterologia Gastroenterol*, *30*, 366. https://doi.org/https://doi.org/10.22516/25007440.63

Maucort-Boulch, D., Martel, C. de, Silvia, F., & Martyn, P. (2018). Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *International Journal of Cancer*, 3. https://doi.org/10.1111/1462-2920.12735

Meyers, R. L., Tiao, G., De Ville, J., Superina, R., & Aronson, D. C. (2014). Hepatoblastoma state of the art: Pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Current Opinion in Pediatrics*, *26*(1), 29–36. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000042

Min, X., Wang, W., Jiang, Y. Y., & Feng, J. (2020). Patterns of comorbidity in hepatocellular carcinoma: A network perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(9), 2–10. https://doi.org/10.3390/ijerph17093108

Molina, E., & Hernandez, A. (2003). Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Digestive Diseases and Sciences*, *48*(4), 677–682. https://doi.org/10.1023/A:1022868221670

Molina, V., Sampson, J., Ferrer, J., Sanchez-cabus, S., Calatayud, D., Pavel, M. C., Fondevila, C., Fuster, J., & García-Valdecasas, J. C. (2015). Tumor de Klatskin : Diagno preoperatoria y consideraciones quiru. *Cirugia Espanola*, *93*, 552–558. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.07.003

Ogimoto, I., Shibata, A., Kurozawa, Y., Nose, T., Suzuki, H., Iwaf, N., Sakata, R., Fujita, Y., Ichikawa, S., & Tamakoshi, A. (2004). Risk of Death and due to Hepatocellular Univariate Carcinoma Analysis of JACC among Study Smokers Data. *Kurume Medical Journal*, *51*, 71–81. https://doi.org/10.2739/kurumemedj.51.71

Pérez, J., Barbab, I. M. T., Anaya-Pradob, R., Cervantes, L. F. C., Peñab, D. S., Diazb, A. C., & Ochoa Herrera, R. (2014). Cholangiocarcinoma: a review of present challenges in diagnosis and management. *Rev. Chil. Cir*, *3*(2), 48–55. https://www.elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-colangiocarcinoma-una-revision-retos-diagnostico-X1405009914552009

Purohit, V., Rapaka, R., Oh Sang, K., & Song, B. J. (2013). Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *NIH Public Access*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.009.Roles

Rekalde, A. (2019). *Cáncer primario de hígado* (Vol. 2015). https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/2019_1_Cancer-de-higado_Bizkaia.pdf

Ripoll, C., Groszmann, R. J., Garcia-Tsao, G., Bosch, J., Grace, N., Burroughs, A., Planas, R., Escorsell, A., Garcia-Pagan, J. C., Makuch, R., Patch, D., & Matloff, D. S. (2009). Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently

of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology*, *50*(5), 923–928. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.014

Rodríguez de Lope, C., Reig, M., Matilla, A., Ferrer, M. T., Dueñas, E., Mínguez, B., F. Castroagudín, J., Ortiz, I., Pascual, S., Lledó, J. L., Gallego, A., Arenas, J. I., Aracil, C., Forne, M., Muñoz, C., Pons, F., Sala, M., Iñarrairaegui, M., Martin-Llahi, M., … Varela, M. (2017). Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Medicina Clinica*, *149*(2), 61–71. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.048

Roebuck, D. J., Aronson, D., Clapuyt, P., Czauderna, P., de Ville Goyet, J., Gauthier, F., MacKinlay, G., Maibach, R., McHugh, K., Olsen, Ø. E., Otte, J. B., Pariente, D., Plaschkes, J., Childs, M., & Perilongo, G. (2007). 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatric Radiology*, *37*(2), 123–132. https://doi.org/10.1007/s00247-006-0361-5

Rougemont, A. L., McLin, V. A., Toso, C., & Wildhaber, B. E. (2012). Adult hepatoblastoma: Learning from children. *Journal of Hepatology*, *56*(6), 1392–1403. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.028

San Juan, L. B. (2008). Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia. *Revista Medica de Chile*, *136*(2), 240–248. https://doi.org/10.4067/s0034-98872008000200015

Senra, L., Andara, M., & Noa, G. (2015). Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer Hepatic metastases as the onset cancer. *Revista Cubana de Medicina*, *54*(1), 27–39. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000100004

Siegel, A. B., Conner, K., Wang, S., Jacobson, J. S., Hershman, D. L., Hidalgo, R., Verna, E. C., Halazun, K., Brubaker, W., Zaretsky, J., Moniodis, A., Delgado-Cruzata, L., Dove, L., Emond, J., Kato, T., Brown, R. S., & Neugut, A. I. (2012). Smoking and hepatocellular carcinoma mortality. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *3*(1), 124–128. https://doi.org/10.3892/etm.2011.351

Soares, K. C., Arnaoutakis, D. J., Kamel, I., Anders, R., Adams, R. B., Bauer, T. W., & Pawlik,

T. M. (2014). Cystic neoplasms of the liver: Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, *218*(1), 119–128. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.014

Tabrizian, P., & Schwartz, M. E. (2012). Surgical Management of Hepatocellular Carcinoma. *MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE*, *79*, 223–231. https://doi.org/10.1002/msj.21307

Tanaka, K., & Ozaki, T. (2019). New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *49*(2), 103–107. https://doi.org/10.1093/jjco/hyy157

Tunissiolli, N. M., Castanhole-Nunes, M. M. U., Biselli-Chicote, P. M., Pavarino, É. C., da Silva, R. F., da Silva, R. de C. M. A., & Goloni-Bertollo, E. M. (2017). Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review of biomarkers, clinical aspects, and therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *18*(4), 863–872. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.4.863

Verslype, C., Rosmorduc, O., & Rougier, P. (2012). Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *23*(SUPPL. 7), VII41–VII48. https://doi.org/10.1093/annonc/mds225

Villanueva, A. (2019). Hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *380*(15), 1450–1462. https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263

Wang, Y. X., & Liu, H. (2012). Adult hepatoblastoma: Systemic review of the English literature. *Digestive Surgery*, *29*(4), 323–330. https://doi.org/10.1159/000342910

Yamazaki, M., Ryu, M., Okazumi, S., Kondo, F., Cho, A., Okada, T., Takayama, W., Kawashima, T., Furuki, A., & Hirata, T. (2004). Hepatoblastoma in an adult. A case report and clinical review of literatures. *Hepatology Research*, *30*(3), 182–188. https://doi.org/10.1016/j.hepres.2004.08.001

Zen, Y., Pedica, F., Patcha, V. R., Capelli, P., Zamboni, G., Casaril, A., Quaglia, A., Nakanuma, Y., Heaton, N., & Portmann, B. (2011). Mucinous cystic neoplasms of the liver: A clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile

duct. *Modern Pathology*, *24*(8), 1079–1089. https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.71

Zheng, M. H., Zhang, L., Gu, D. N., Shi, H. Q., Zeng, Q. Q., & Chen, Y. P. (2009). Hepatoblastoma in Adult: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine Research*, *1*, 13–16. https://doi.org/10.4021/jocmr2009.01.1222

Zhou, L., Liu, J., & Luo, F. (2006). Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, *12*(8), 1175–1181. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1175

Zhu, Y.-P., Chen, Y.-M., Matro, E., Chen, R.-B., Jiang, Z.-N., Mou, Y.-P., Hu, H.-J., Huang, C.-J., & Wang, G.-Y. (2015). Primary hepatic angiosarcoma: A report of two cases and literature review. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(19), 6088–6096. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.6088

American Cancer Society. (2014). *Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014.* Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer.

Gelband, H., Chien-Jen, C., Wendong, C., Franceschi, S., Hall, S. A., Thomas, W., . . . Wild, C. P. (2015). *Chapter 8 Liver Cancer in Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3).* Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.

OMS. (2021, marzo 3). *WHO | World Health Organization*. Retrieved from https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

Senra , L., Andara, M., & Noa, G. (2015). Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer. *Revista Cubana de Medicina.15;54(1).*, pp. 27-39. http://scielo.sld.cu/pdf/med/v54n1/med04115.pdf.

Tom LeDuc. (2021). *World Life Expectancy*. Retrieved Mayo 09, 2021, from https://www.worldlifeexpectancy.com/es/ecuador-liver-cancer#:~:text=Ecuador%3A%20C%C3%A1ncer%20de%20h%C3%ADgado&text=Seg%C3%BAn%20los%20%C3%BAltimos%20datos%20de,n%C3%BAmero%2071%20en%20el%20mundo.

Xiao-Min, M., Wei, W., Yu-Ying, J., & Jia, F. (2020). Patterns of Comorbidity in Hepatocellular Carcinoma: A Network Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health, 17, 3108.*, pp. 1-10. doi:10.3390/ijerph17093108.

Zhenqiu, L., Chen , S., Xianhua , M., Yanfeng , J., Li , J., Tiejun , Z., & Xingdong, C. (2020). Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017. *Cancer, Volume126, Issue10,* pp. 2267-2278.https://doi.org/10.1002/cncr.32789.

ANEXOS



Zambrano H. 2021. Servicio de Oncología del HECAM. Fotografía