

Carcinoma hepatocelular en un centro público de alta complejidad en Argentina: características epidemiológicas y resultados terapéuticos

Hepatocellular carcinoma in a high-complexity public center in Argentina: epidemiological characteristics and therapeutic outcomes

Rodrigo A. Gasque^{1*}, Emilio G. Quiñónez¹, Lourdes Mollard¹, José G. Cervantes¹, Magalí Chahdi-Beltrame¹, Marcelo E. Lenz-Virreira¹, Ichiro Suzuki² y Francisco J. Mattera¹

¹Unidad de Cirugía Hepatobiliar Compleja y Trasplante Hepático; ²Servicio de Diagnóstico y Tratamiento por Imágenes. Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa mundial de muerte relacionada con el cáncer. En nuestro medio existen pocos estudios sobre su epidemiología y tratamiento. Nuestro objetivo fue caracterizar una cohorte de pacientes con CHC en un centro público de alta complejidad en Argentina durante 10 años. **Método:** Estudio retrospectivo de cohorte observacional y analítico. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CHC entre enero de 2013 y diciembre del 2022 en el Hospital El Cruce. **Resultados:** Se incluyeron 380 pacientes, el 75% eran hombres; edad promedio 57 ± 10.14 años. El 94% de los casos se asentaron sobre hígado cirrótico. Se empleó cirugía en 182 pacientes (138 trasplantes hepáticos, 44 resecciones quirúrgicas), terapias locorregionales en 121 (104 quimioembolización transarterial como terapia única y 17 asociadas) y una ablación por radiofrecuencia. Se administró tratamiento sistémico a 34 pacientes (en 17 de ellos como única terapia). La mortalidad de la serie según la Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC) fue como sigue: 0, 1/2 (50%); A, 92/220 (41.8%); B, 60/98 (61.2%); C, 21/23 (91.3%) y D, 37/37 (100%). **Conclusiones:** El CHC es un tumor complejo con mal pronóstico, por lo que la prevención y detección temprana son claves para mejorar los resultados.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Epidemiología. Trasplante hepático. Resección hepática.

Abstract

Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer-related mortality globally. In our region, there is a scarcity of studies addressing its epidemiology and treatment. The aim was to characterize a cohort of HCC patients in a high-complexity public center in Argentina over a span of 10 years. **Method:** This study employed a retrospective observational and analytical cohort design. All patients aged 18 and above, diagnosed with HCC between January 2013 and December 2022 at Hospital El Cruce, were included. **Results:** The cohort comprised 380 patients, 75% being male, average age of 57 ± 10.14 years. Cirrhotic liver was evident in 94% of cases. Surgery was employed in 182 (138 hepatic transplants, 44 surgical resections), locoregional therapies in 121 (104 sole transarterial chemoembolization, and 17 in combination), and one radiofrequency ablation. Systemic treatment was administered to 34 patients, 17 of whom received it as monotherapy. Mortal-

*Correspondencia:

Rodrigo A. Gasque
E-mail: rgasque@outlook.com

Fecha de recepción: 11-03-2024
Fecha de aceptación: 16-04-2024
DOI: 10.24875/CIRU.24000137

Cir Cir. 2025;93(3):250-258
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2024 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ity within the series according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging: 0, 1/2 (50%); A, 92/220 (41.8%); B, 60/98 (61.2%); C, 21/23 (91.3%); D, 37/37 (100%). **Conclusions:** HCC emerges as a complex tumor with an unfavorable prognosis, underscoring the pivotal role of prevention and early detection in improving outcomes.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Epidemiology. Liver transplant. Hepatic resection.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa mundial de muerte relacionada con el cáncer, la quinta en hombres y la octava en mujeres en los EE.UU., con una tasa de supervivencia a los cinco años de aproximadamente el 18%. Se espera que para 2030 fallezcan aproximadamente 41,120 personas por esta enfermedad¹. La similitud entre la incidencia y la mortalidad (830,000 muertes por año) subraya el sombrío pronóstico asociado con esta enfermedad². Las tasas de prevalencia e incidencia más altas del mundo se encuentran en los continentes asiático y africano. En Argentina representa la novena causa de muerte por cáncer en hombres y la décima en mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada entre 2007-2011 de 4.3 y 2.3 respectivamente².

El diagnóstico de CHC alcanza su máximo en personas entre 60 y 70 años, y afecta predominantemente a hombres^{3,4}. La incidencia varía según la región geográfica y etnia, lo que se atribuye en gran medida a la prevalencia (y al grado y tiempo de exposición) de los principales factores de riesgo. La mayoría de los pacientes con CHC tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica como consecuencia de infecciones crónicas asociadas al virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el abuso de alcohol o la esteatohepatitis alcohólica (EHA), y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) o la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La obesidad, la diabetes *mellitus* y el consumo de nicotina también se han asociado al aumento en la incidencia de CHC, al igual que otras enfermedades menos frecuentes como la hemocromatosis o la tirosinemia hereditaria tipo 1.

La prevalencia de los factores de riesgo varía a nivel mundial, con una predominancia de VHB en Asia, VHC en Japón, y EHGNA, EHNA y alcohol en Europa y América del Norte. En la mayoría de los casos, el riesgo de desarrollar CHC es multifactorial e incluye factores demográficos (edad, sexo y etnia), gravedad y actividad de la enfermedad hepática subyacente (etapa y grado de fibrosis, actividad inflamatoria y tratamiento), metabólicos (diabetes y obesidad) y relacionados con el consumo de exotóxicos

(alcohol, tabaco y otras drogas). La incidencia global de CHC relacionado con las hepatitis virales ha disminuido desde la década del 2000 debido a la implementación de programas de vacunación neonatal contra el VHB y la disponibilidad de tratamientos antivirales altamente efectivos para el VHB y el VHC^{5,6}.

Está bien establecido que la enfermedad hepática crónica predispone a la formación del CHC, por lo tanto, su prevención reduce la población en riesgo. El efecto de esta estrategia se ha demostrado claramente en Taiwán, donde la introducción de un programa nacional de vacunación contra el VHB para recién nacidos en 1984 resultó en una reducción del 35.9% en la incidencia de CHC en menores de 30 años⁷⁻⁹. Aunque no hay una vacuna equivalente para el VHC, la creación de antivirales de acción directa ofrece la posibilidad de erradicar el VHC^{10,11}. Mientras tanto, las enfermedades hepáticas no alcohólicas asociadas a la obesidad están emergiendo como factores de riesgo dominantes, haciendo urgente la implementación de políticas de salud pública para enfrentar esta transición epidemiológica. Actualmente existen pocos datos que respalden la eficacia de programas de vigilancia del CHC en este subgrupo de pacientes.

A diferencia de muchos otros tipos de tumores comunes, las opciones terapéuticas para el CHC se limitan, en su mayoría, a estudios de cohortes. Los abordajes quirúrgicos, como el trasplante hepático, la resección hepática y la ablación por radiofrecuencia (ARF), han demostrado los mejores resultados en términos de supervivencia a largo plazo¹²⁻¹⁴. En cuanto a los tratamientos no curativos, la quimioembolización transarterial y el tratamiento sistémico son los únicos que han demostrado mejorar la supervivencia^{15,16}. La investigación epidemiológica en relación con el CHC resulta crucial para comprender la distribución, causas y factores de riesgo de esta patología en nuestra población. En Latinoamérica, la información sobre la prevalencia, incidencia y factores de riesgo del CHC sigue siendo limitada debido a la ausencia de bases de datos nacionales o regionales. Este enfoque es vital para establecer medidas preventivas y generar estrategias de control y vigilancia.

El objetivo de este estudio fue caracterizar una cohorte de pacientes diagnosticados con CHC en un centro público de alta complejidad en Argentina durante un periodo de 10 años. Los objetivos secundarios fueron describir las características demográficas, etiológicas y clínicas de la población, modalidades diagnósticas y terapéuticas implementadas, supervivencia y mortalidad relacionada con el CHC.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una base de datos de carga prospectiva de cohorte observacional y analítico. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CHC entre enero de 2013 y diciembre del 2022 en el Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce en Argentina. Se excluyeron los casos con historias clínicas incompletas o con datos faltantes que hicieron imposible el diagnóstico de CHC. Los datos del estudio fueron cargados y procesados bajo estricta confidencialidad, según lo establecido por las leyes 25.326 de Protección de Datos Personales y 26.529 de Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud del Código Civil Argentino. Se obtuvo la aprobación del Comité de Docencia e Investigación de nuestra institución. Se seleccionaron aquellos casos con CHC confirmado y con seguimiento o tratamiento en la institución.

Los datos utilizados se obtuvieron a partir del Sistema de Gestión Hospitalaria (SIGEHOS[®]) desarrollado por la Dirección General de Sistemas Informáticos del Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el sistema de historia clínica electrónica de internación Galileo (NOEMALIFE[®]). Se revisaron manualmente las historias clínicas electrónicas para la recolección, carga y validación de los datos.

Para el diagnóstico de CHC se utilizaron estudios por imagen o análisis anatomopatológicos. Se utilizó el sistema *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS)¹⁷ para los estudios por imágenes de corte transversal de alta calidad (tomografía computarizada [TC] multicorte abdominopélvica trifásica o resonancia magnética nuclear abdominal contrastada con gadolinio) en pacientes con hepatopatía de base. La estadificación se completó con TC de tórax y centellograma óseo en caso de fuerte sospecha clínica. Se diagnosticó cirrosis hepática según análisis de biopsias de tejido hepático o a partir de las manifestaciones clínicas de su descompensación. Se empleó la clasificación de Child-Pugh y MELD (*Model for End*

Stage Liver Disease) para establecer el pronóstico de la cirrosis hepática.

Se emplearon los criterios de Milán¹⁸ para la selección de candidatos a trasplante hepático y los estadios de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)¹⁹ para clasificar a los pacientes y orientar el abordaje terapéutico.

Todos los pacientes fueron discutidos en ateneo interdisciplinario. Siguiendo los lineamientos establecidos por la guía de la BCLC se aplicaron las diferentes estrategias terapéuticas según estadios de la enfermedad, hepatopatía de base y condiciones generales de los pacientes (intención curativa, no curativa o paliativa). Se calculó supervivencia global según estadios BCLC.

Se analizaron distintas variables demográficas, etiológicas y clínicas relacionadas con el CHC. La recolección y tabulación de los datos se realizaron en Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington[®]). El análisis estadístico se realizó utilizando la plataforma MedCalc Versión 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Bélgica[®]).

Se estimaron las tasas de mortalidad relacionadas con el CHC según el método de Kaplan-Meier para los diferentes estadios, calculando la prueba de Mantel-Cox para contraste de las diferentes curvas. Se utilizó según necesidad la prueba de chi-cuadrado para explorar variables categóricas (intervalo de confianza del 95% [IC95%]; grado de significación [p] ≤ 0.05).

Resultados

Se analizaron en total 572 historias clínicas electrónicas (HCE), de las cuales el 71.7% presentaron CHC. Luego de eliminar aquellas HCE duplicadas y con datos insuficientes o incompletos para ser incluidas en la muestra final, se obtuvieron 380 pacientes.

El 75% de nuestra población era de sexo masculino, con una edad promedio de 57 ± 10.14 años (rango: 16-86, moda y mediana: 57). El 97.4% de los pacientes eran argentinos. El 94% de los casos se asentaron sobre hígado cirrótico. Los datos demográficos y características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La infección crónica por el VHC y el VHB y el abuso de alcohol fueron las causas más frecuentes de enfermedad hepática (46.5 y 32.2%, respectivamente). La categoría «criptogénica» (correspondiente a la tercera causa en nuestra serie) se aplicó a los casos sin antecedentes significativos de consumo de alcohol, marcadores negativos de hepatitis viral y sin estudios que confirmen otros posibles factores

Tabla 1. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con CHC entre 2013 y 2022 (n = 380)

Características	n = 380	%
M/F	286/94	75.3/24.7
Edad promedio (años)	56.7 ± 10.1	
Nacional/extranjero	370/10	97.4/2.6
Hepatopatía subyacente	357	93.9
Etiología de la hepatopatía		
VHC	157	44
Alcohol	115	32.2
Criptogénica	27	7.6
EHNA	18	5
Hepatitis autoinmune	14	3.9
Cirrosis biliar primaria	10	2.8
VHB	9	2.5
Síndrome de Alagille	2	0.6
Cirrosis biliar secundaria	2	0.6
Hemocromatosis	2	0.6
Colangitis esclerosante primaria	1	0.3
Genotipo VHC		
No determinado	92	58.6
1A	23	14.6
1B	16	10.2
1C	1	0.6
2A	3	1.9
3A	19	12.1
4A	3	1.9
Comorbilidades mayores	242	63.7
Tamaño tumoral		
< 5 cm	139	
≥ 5 cm	53	
Alfafetoproteína		
< 8 ng/ml	158	41.6
≥ 8 ng/ml	222	58.4

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

etiológicos. En 18 pacientes (5%) se identificó a la EHNA/EHNA como causa de la cirrosis. Ciento cuarenta y dos (40.3%) de los 353 pacientes con enfermedad hepática subyacente fueron seguidos bajo un programa de vigilancia y diagnosticados bajo esa estrategia. Los pacientes restantes fueron diagnosticados a partir de la clínica y/o hallazgos imagenológicos asociados con el tumor o patología hepática de base (muchos de ellos derivados desde otros centros a nuestra institución).

Al momento del diagnóstico, 203 (53.4%) fueron clasificados como Child-Pugh en estadio A, 116 (30.5%) en estadio B y 61 (16.1%) en estadio C (Tabla 2). Estadios BCLC al momento del diagnóstico: 0, 2 (0.5%) casos; A, 220 (58.2%) casos; C, 23 (5.8%) casos y D, 37 (9.7%) casos.

Tabla 2. Estadio BCLC al momento del diagnóstico (n = 380)

Child-Pugh	BCLC
A: 53.4 (n = 203)	0: 0.5 (n = 2)
B: 30.5 (n = 116)	A: 58.2 (n = 220)
C: 16.1 (n = 61)	B: 25.8 (n = 98)
	C: 5.8 (n = 23)
	D: 9.7 (n = 37)

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Classification.

De los 23 pacientes que no presentaban hepatopatía de base, se destacan casos como: paciente de sexo masculino de 30 años con polineuropatía amiloide familiar (amiloidosis hereditaria autosómica dominante caracterizada por el depósito sistémico de material amiloide en tejidos, especialmente en nervios periféricos, ocasionada por una variante mutada de la transtirretina, cuyo único tratamiento efectivo es el trasplante hepático, órgano de síntesis de esta) en cuyo explante se halló un CHC bien diferenciado de 1 cm; otro paciente de sexo masculino de 34 años portador de adenomatosis hepática en quien se realizó una segmentectomía VI videolaparoscópica, cuya anatomía patológica reveló un CHC bien diferenciado de 2 cm y que se negó a ser inscripto en lista de espera para potencial trasplante hepático, y 2 pacientes con CHC variante fibrolamelar (dos mujeres, una de 18 años en estadio avanzado que realizó tratamiento sistémico y otra de 16 años sometida a hepatectomía derecha por un gran tumor de 10 x 12 cm).

En la tabla 3 se exponen todos los tratamientos instaurados. Se realizó tratamiento quirúrgico en 182 pacientes (incluyendo 138 trasplantes hepáticos y 44 resecciones quirúrgicas). Se instauraron terapias loco-regionales en 121 casos (104 bajo quimioembolización transarterial como terapia única y 17 asociadas a diferentes tratamientos sistémicos) y una ARF. Se administró tratamiento sistémico a 34 pacientes (17 de ellos como única terapia).

De las 44 resecciones quirúrgicas, 36 (81.8%) se realizaron por vía convencional. Treinta y un procedimientos (70.5%) fueron resecciones menores (≤ 2 segmentos hepáticos)¹⁰⁸. Las hepatectomías mayores siempre se realizaron sobre pacientes sin hepatopatía de base. Se utilizó el abordaje laparoscópico en 19 casos, con una tasa de conversión del 52%, siendo el control hemostático y la invasión vascular las causas principales. Hubo una preferencia de este

Tabla 3. Tratamientos instaurados

Tratamiento	n = 380	%
Trasplante hepático	138	36.3
TAE/TACE	104	27.4
Resección	44	11.6
Sistémico	17	4.5
ARF	1	0.3
Otros	76	20
Paliación	37	9.7
Pérdida de seguimiento	22	5.8
TACE + sorafenib	14	3.7
TACE + sunitib	1	0.3
TACE + levantinib	1	0.3
TACE + docetaxel + 5-FU	1	0.3

5-FU: 5-fluorouracilo; ARF: ablación por radiofrecuencia; TACE: *transarterial chemoembolization* (quimioembolización transarterial); TAE: *transarterial embolization* (embolización transarterial).

abordaje en pacientes cirróticos con una aplicabilidad del 55.2% ($p = 0.026$). La modalidad de diagnóstico más utilizada fue la TC multicorte (70.5%). El valor de alfafetoproteína (AFP) promedio al momento de la resección fue de $424 \pm 1,126.2$ ng/ml (rango: 1.3-5,404.6 ng/ml). El 84% presentaban un solo nódulo con un tamaño promedio de 47.3 mm (diámetro transversal máximo, rango: 12-200 mm). Se realizó en solo un paciente resección multivisceral: se extirpó el segmento VI junto al colon derecho por invasión por contigüidad (el examen histopatológico reveló un CHC pobremente diferenciado grado histológico 3). Casi la totalidad de los pacientes (97.7%) eran Child-Pugh A, con un MELD promedio de 11.6 ± 4.7 (rango: 5-11). La mitad de los pacientes reseçados presentó recurrencia de la enfermedad, el 86.4% (19/22) en hígado. El promedio de sobrevida libre de enfermedad fue de 16 ± 16.6 meses (rango: 2.3-74 meses). La mortalidad global del subgrupo fue del 38.6%. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 77.2, 47.7 y 13.6%, respectivamente. La recurrencia temprana estuvo relacionada con menor diferenciación celular, compromiso vascular por invasión o trombosis tumoral y mayor grado nuclear ($p = 0.05$). Según la clasificación de Dindo-Clavien, la morbilidad de la serie fue del 47.7%, siendo mayoritariamente complicaciones menores (88%). La mortalidad a 90 días fue del 6.8%. En el grupo de pacientes cirróticos, dos pacientes fallecieron debido a falla multiorgánica, y un paciente no cirrótico falleció debido a neumonía intrahospitalaria.

En cuanto a los pacientes sometidos a trasplante hepático, 113 (81.9%) cumplieron con los criterios de Milán, habiéndose otorgado puntaje suplementario en lista de espera. El 59.4% (82) de los pacientes presentaba función hepática conservada (Child-Pugh A), el 27.5% era Child-Pugh B y el 13.1% Child-Pugh C. El puntaje MELD promedio al trasplante para aquellos pacientes en quienes fueron otorgados puntos suplementarios fue de 23.6 contra 25 puntos para aquellos que no cumplían los criterios de Milán. La modalidad diagnóstica más empleada para el diagnóstico de CHC fue la TC (68%). El valor de AFP promedio al momento del trasplante fue de 62.4 ± 158.4 ng/ml (rango: 0.8-1,100 ng/ml). El 61.6% presentaban un solo nódulo con un tamaño promedio de 30.6 mm (diámetro transversal máximo, rango: 15-52 mm). El tiempo de espera promedio al trasplante fue de 10.1 ± 11 meses (rango: 1.1-58.4 meses). Discriminados por subgrupos, el tiempo de espera para aquellos con puntos suplementarios fue de 10.6 ± 11.9 vs. 8.1 ± 4.8 meses para aquellos que no los recibieron. La mortalidad del grupo fue del 30.4% (42). El 8.7% (12) de los pacientes presentaron recurrencia (4 en hígado, 4 en pulmón y 4 en huesos). El promedio de sobrevida libre de enfermedad fue de 24.7 ± 20.3 meses. Se realizó en 49 pacientes (35.5%) quimioembolización transarterial (TACE, *transarterial chemoembolization*) como terapia puente al trasplante, con un promedio de 1.2 sesiones. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 76.8, 53.6 y 23.18% respectivamente. Se logró *downsizing* o *downstaging* en el 71.4% de los pacientes. De estos, el 54.2% pudieron acceder definitivamente al trasplante hepático.

En cuanto a los 104 pacientes en que se realizó TACE como único tratamiento, la AFP promedio previo al inicio del tratamiento fue de $2,508.3 \pm 13,249.7$ ng/ml (rango: 1.3-116,903 ng/ml). El 73.5% presentaba función hepática conservada (Child-Pugh A). Ninguno de los pacientes del subgrupo presentaba función hepática gravemente deteriorada (Child-Pugh C). El puntaje MELD promedio fue de 11 ± 3.6 . La modalidad diagnóstica preferida fue la TC en el 72.5% de los casos. El promedio de nódulos LI-RADS V por paciente fue de 2.2, con un diámetro promedio del nódulo dominante de 53.5 mm y con un promedio de la suma de todos los diámetros de las lesiones de 77.2 mm. El seguimiento morfológico tumoral y la evaluación de la respuesta al tratamiento de todos los pacientes se realizó con TC. El promedio de sesiones terapéuticas fue de 1.7 (rango: 1-7). La

mortalidad de los pacientes tratados con TACE alcanzó el 85.6%. El promedio de supervivencia fue de 11.2 ± 10.7 meses.

Por último, de los 17 pacientes sometidos a tratamiento sistémico exclusivamente, el 64.7% (11) presentaban metástasis extrahepáticas al momento del diagnóstico (principalmente en huesos y pulmones). El tratamiento de elección en la mayoría de los casos fue sorafenib (76.5%, 12). En los demás casos se empleó regorafenib o lenvatinib. La totalidad de los pacientes fallecieron, con un promedio de supervivencia de 4.4 ± 4.9 meses. Según la clasificación BCLC (y analizando caso por caso de manera estricta), el 84.5% de los pacientes (321 en total) recibieron el tratamiento recomendado, mientras que el 15.5% recibió otra opción de tratamiento. La tabla 4 muestra el protocolo de tratamiento administrado de acuerdo con el estadio BCLC.

La mortalidad de la serie según la clasificación BCLC fue la siguiente: 0, 1/2 (50%); A, 92/220 (41.8%); B, 60/98 (61.2%); C, 21/23 (91.3%), y D, 37/37 (100%).

La supervivencia promedio en meses según la clasificación BCLC y sin tener en cuenta el tratamiento recibido fue de: 0, 40 meses; A, 32.9 meses; B, 15.6 meses; C, 5.9 meses, y D, 1.7 meses. En la figura 1 se observan las diferentes curvas de supervivencia según los estadios BCLC que complementa a la tabla 5. Se excluye el estadio 0 debido a que solo fueron dos pacientes, por lo cual no puede extrapolarse al gráfico. Se observaron diferencias significativas en la supervivencia según los estadios ($p < 0.0001$).

En la figura 2 se observan las diferentes curvas de supervivencia según el tratamiento instaurado. Se excluye la ARF debido a que solo fue un paciente, por lo cual no puede extrapolarse al gráfico. Se observaron asimismo diferencias significativas en la supervivencia según el tratamiento instaurado ($p < 0.0001$).

Discusión

En la presente serie de 380 casos de CHC el sexo masculino fue el más afectado (75%), lo que coincide con lo reportado por Fassio²⁰ y Calderon Novoa²¹ en sus dos series nacionales (72 y 71.4%, respectivamente). La edad al diagnóstico fue de 57 años, en contraste con los 62 y 64.7 años publicados por los autores anteriores. El principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC continúa siendo la enfermedad hepática subyacente, presente en el 93.9% de los casos (muy similar a lo publicado por Fassio, del 93%). Debido a ello, y según lo explicado

Tabla 4. Terapéutica instaurada según las guías de la BCLC

BCLC	Tipo de tratamiento
0 (n = 2)	1 ARF, 1 TH
A (n = 220)	128 TH, 40 TAE/TACE, 38 resección, 12 pérdida de seguimiento, 1 TACE + sorafenib, 1 sistémico
B (n = 98)	9 TH, 58 TAE/TACE, 1 sistémico, 5 resección, 14 TACE + sistémico, 11 pérdida de seguimiento
C (n = 23)	3 TAE/TACE, 15 sistémico, 1 resección, 1 TAE/TACE + sorafenib, 3 paliación
D (n = 37)	34 paliación, 3 TAE/TACE

5-FU: 5-fluorouracilo; ARF: ablación por radiofrecuencia; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Classification; TACE: transarterial chemoembolization (quimioembolización transarterial); TAE: transarterial embolisation (embolización transarterial); TH: trasplante hepático.

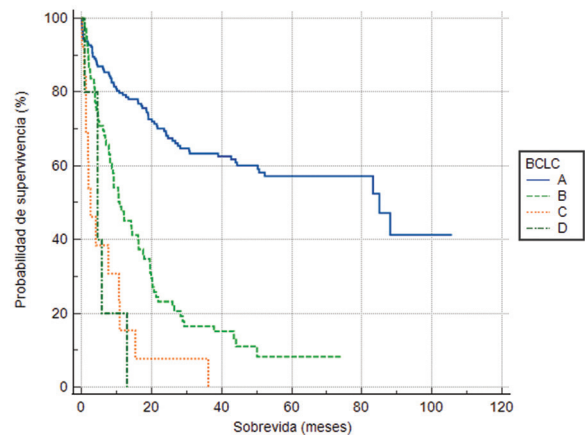


Figura 1. Supervivencia de los diferentes grupos según estadio de la Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC).

previamente, los consensos actuales recomiendan el tamizaje de CHC mediante ecografía cada dos años en pacientes con cirrosis, portadores de VHC con fibrosis avanzada (F3-F4 de la escala METAVIR) y en aquellos portadores de VHB.

Los principales factores etiológicos en nuestra cohorte fueron las hepatitis virales y el abuso de alcohol, coincidiendo con las principales causas de cirrosis reportadas en Argentina. El porcentaje correspondiente a la cirrosis criptogénica/incierta se sitúa entre medio de lo publicado por la bibliografía (5.2%²⁰ y 9.2%²¹). En 18 pacientes (5%) se identificó a la EHNA/EHNA como causa de la cirrosis. Este porcentaje es llamativo, ya que es muy dispar con aquellos publicados en la literatura (cercasas al 30%)²².

La resección quirúrgica representa la principal opción de tratamiento curativo para pacientes con CHC.

Tabla 5. Sobrevida global según los diferentes estadios BCLC

BCLC	1 año	3 años	5 años
0 (n = 2)	100%	50%	50%
A (n = 220)	67.7%	44.1%	20%
B (n = 98)	46.9%	21.4%	11.2%
C (n = 23)	21.7%	12.3%	5.2%
D (n = 37)	5.4%	0%	0%

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Classification.

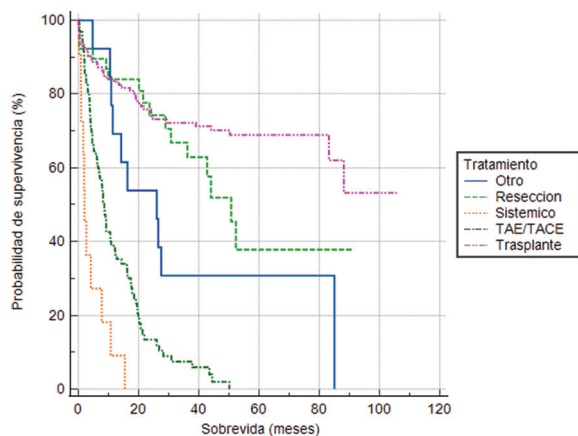


Figura 2. Supervivencia de los diferentes grupos según tratamiento instaurado.

TACE: transarterial- chemoembolization (quimioembolización transarterial); TAE: transarterial embolisation (embolización transarterial).

El manejo quirúrgico de pacientes con CHC que presentan cirrosis es complejo (debido a la alteración de la función hepática y las múltiples comorbilidades que generalmente estos presentan). El CHC en un hígado no cirrótico es menos común que su contraparte que asienta sobre hígado enfermo. En esta población, la resección hepática debería ser la primera opción de tratamiento si el tumor es técnicamente resecable^{23,24}. El objetivo de la resección hepática es extirpar completamente la lesión con márgenes adecuados (R_0)²⁵⁻²⁷. Casi la totalidad de los pacientes resecados (97.7%) presentaban función hepática conservada al momento de la cirugía. En nuestra serie, 29 pacientes resecados eran cirróticos. Los 15 restantes no presentaban cirrosis, no obstante tres de ellos poseían algún grado de fibrosis hepática asociada a infección crónica por VHC. La desventaja principal de la resección es la alta incidencia de recurrencia tumoral en el hígado, que ocurre en hasta el 80% de los

pacientes²⁸. En nuestra serie reportamos una recurrencia del 50% de los pacientes resecados, casi todos ellos (19 de 22, 86.4%) en hígado. El promedio de supervivencia libre de enfermedad fue de 16 ± 16.6 meses (rango: 2.3-74 meses), similar en lo reportado en la literatura²⁸. Por otra parte, en pacientes con CHC sometidos a trasplante hepático se puede lograr una tasa de supervivencia a cinco años del 75-80% con un bajo riesgo de recurrencia (aproximadamente del 15%). Desde la introducción de los criterios de Milán en la práctica diaria, las tasas de supervivencia después del trasplante hepático para el CHC han mejorado significativamente. Actualmente, la supervivencia global a cinco años de los pacientes dentro de los criterios de Milán alcanza tasas similares a las de las indicaciones no tumorales (65-70%)²⁹. La razón detrás de estos resultados superiores es que el trasplante hepático trata tanto al CHC con márgenes quirúrgicos más amplios, como a la cirrosis hepática subyacente (factor de riesgo clave para la recurrencia tumoral). La principal limitación de esta terapéutica es la escasez de órganos disponibles para todos los pacientes que lo necesitan, por lo que se han realizado esfuerzos para seleccionar a los pacientes con los mejores resultados esperables luego del trasplante hepático. Por otra parte, los resultados de supervivencia de nuestra serie resultan muy dispares con las medianas estimativas realizadas por los estadios de la BCLC: BCLC 0-A, 3.3 y 2.7 años (en contrapartida con lo publicado [más de cinco años]); BCLC B, 15.6 meses (vs. aproximadamente 20-30 meses); BCLC C, 5.9 meses (vs. aproximadamente 8-10 meses), y BCLC D, 1.7 (vs. aproximadamente 3 meses)²⁸⁻³⁰.

Consideramos que esto puede deberse a diversos factores: en su gran mayoría, los pacientes que son evaluados por nuestra unidad son derivados, lo que puede demorar su ingreso efectivo al sistema hospitalario. En consonancia con lo anteriormente expuesto, los pacientes iniciaron su tratamiento de manera más tardía, lo que impactó directamente en la supervivencia. Y debido a la pandemia que sufrimos a partir del año 2020, el seguimiento de los pacientes se vio gravemente afectado.

Para evitar la progresión tumoral, los pacientes reciben tratamiento mientras permanecen en lista de espera, lo que se conoce como «terapia puente». Los pacientes también pueden recibir tratamientos específicos para reducir la masa tumoral y cumplir un criterio particular para el trasplante, lo que se conoce como *downsizing* o *downstaging* (no existe traducción literal en nuestra lengua, podría ser interpretado como

«reducción de tamaño» o «reducción de estadio»³¹. Se realizó en 49 pacientes (35.5%) TACE como terapia puente al trasplante, con un promedio de 1.2 sesiones. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 76.8, 53.6 y 23.18%, respectivamente. Se logró *downsizing* o *downstaging* en el 71.4% de los pacientes sometidos a esta estrategia (49), de los cuales la mitad pudo acceder definitivamente al trasplante hepático. Esto demuestra la utilidad e importancia de este concepto para permitir a estos pacientes fuera de los criterios clásicos de trasplante una posibilidad de curación. La modalidad más comúnmente utilizada como terapia puente es la quimioembolización transarterial (la única empleada hasta el momento por nuestro equipo), aunque también puede utilizarse la ablación o la terapia radiante.

Por último, la terapia sistémica es la modalidad de tratamiento preferida para pacientes con CHC en estadio avanzado, así como para pacientes con CHC en estadio intermedio que no califican para terapias locales. La supervivencia de los pacientes tratados con agentes sistémicos ha mejorado significativamente desde el año 2017 con la introducción de nuevos agentes.

Para garantizar que los pacientes sean tratados con la terapia óptima, la toma de decisiones clínicas requiere un equipo multidisciplinario que evalúe y adapte las estrategias terapéuticas. Aunque las terapias locales siguen siendo el pilar de tratamiento en las etapas tempranas de la enfermedad, ha habido un cambio de paradigma en los pacientes con CHC intermedio. Como resultado del progreso sustancial en los tratamientos sistémicos, es obligatorio hacer una revisión crítica de la indicación de las terapias locorregionales. Los estudios han proporcionado evidencia de que la supervivencia global media con TACE es significativamente peor en poblaciones de pacientes no seleccionados (supervivencia global media < 20 meses) en comparación con pacientes seleccionados con función hepática mantenida y tumores pequeños (30-45 meses)³¹. Por lo tanto, las directrices recomiendan TACE en pacientes con enfermedad limitada al hígado, tamaño tumoral < 7 cm, sin infiltración macrovascular, función hepática preservada y un buen estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Además de identificar los candidatos óptimos para las terapias locales, no se debe perder de vista la oportunidad y momento adecuado para pasar de las terapias locales a las sistémicas.

Consideramos que este estudio tiene varias fortalezas. Cuenta con un alto número de pacientes, considerando que se trata de un solo centro con pocos

años de existencia (desde el comienzo). Al ser un centro de referencia y derivación a nivel nacional, se ha concentrado la atención de estos pacientes por un equipo especializado (teniendo en cuenta la baja prevalencia del CHC en nuestra región). Desde su concepción como unidad de alta complejidad, se contó con el trabajo multidisciplinario e interdisciplinario de varias especialidades con la fortuna de disponer de una amplia gama de opciones terapéuticas. Por otra parte, su naturaleza retrospectiva entorpece la recolección de datos, lo que podría generar errores sistemáticos como sesgos de información o clasificación. Debido a esto, varios pacientes fueron excluidos por no cumplir con los datos necesarios para la muestra o por haber sido perdidos durante el seguimiento.

Conclusiones

El CHC es un tumor complejo y agresivo que presenta mal pronóstico debido a la cirrosis donde generalmente asienta, lo que limita las opciones terapéuticas y aumenta las posibilidades de recaída. A pesar de numerosos estudios, aún presenta bajas posibilidades de curación, por lo que la prevención primaria de la cirrosis y la detección precoz del CHC son clave para mejorar los resultados.

Este estudio aborda de manera integral todas las esferas del CHC, desde su etiología hasta su tratamiento y seguimiento, y destaca tanto aspectos positivos como áreas que necesitan mejoras. Es necesario crear bases de datos prospectivas, así como políticas sanitarias para reducir la incidencia de cirrosis y CHC.

La evolución de los factores de riesgo no virales requiere estrategias innovadoras de prevención y vigilancia, y a pesar de los desafíos en el tratamiento, se están desarrollando terapias más efectivas y biomarcadores predictivos más precisos para un tratamiento personalizado. La investigación sobre el CHC sigue avanzando y hay razones para ser optimistas sobre el mejoramiento de los resultados del tratamiento en el futuro.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2023 [Internet]. American Cancer Society; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2023.html>
- Petrick JL, Florio AA, Znaor A. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2020;147:317-30.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7-33.
- Liu H, Li J, Zhu S, Zhang X, Zhang F, Zhang X, et al. Long-term trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in Hubei Province. *Sci Rep*. 2024;14(1):4924.
- Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2037512.
- Chen T, Liu J, Li Y, Wei S. Burden of disease associated with dietary exposure to aflatoxins in China in 2020. *Nutrients*. 2022;14:1027.
- Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: a prospective population study. *J Hepatol*. 2018;69:345-52.
- Dave S, Park S, Murad MH, Barnard A, Prokop L, Adams LA, et al. Comparative effectiveness of entecavir versus tenofovir for preventing hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2021;73:68-78.
- Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017;66:1444-53.
- Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*. 2013;310:974-76.
- Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology*. 2020;71:44-55.
- Dang H, Yeo YH, Yasuda S, Huang CF, Iio E, Landis C, et al. Cure with interferon-free direct-acting antiviral is associated with increased survival in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma from both east and west. *Hepatology*. 2020;71:1910-22.
- Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol*. 2013;31:3647-55.
- Jiang E, Shangguan AJ, Chen S, Tang L, Zhao S, Yu Z. The progress and prospects of routine prophylactic antiviral treatment in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2016;379:262-67.
- Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:593-604.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20.
- Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (liver imaging reporting and data system): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS management working group and future directions. *Hepatology*. 2015;61:1056-65.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*. 2021;76:681-93.
- Fassio E, Miguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39: 47-52.
- Calderon Novoa FM, Masino E, Caram L, Mauro E, Haddad L, Gadano A, et al. Epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma en un Hospital Universitario. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(5):695-707.
- Piñero F, Tanno M, Aballay Soteras G, Tisi Baña M, Dirchwolf M, Fassio E, et al. Argentinian clinical practice guideline for surveillance, diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2020;19(5):546-69.
- Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver Cancer*. 2021;10:181-223.
- Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005;92:198-202.
- Viganò L, Conci S, Cescon M, Fava C, Capelli P, D'Errico A, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: a multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J Hepatol*. 2015;63:93-101.
- Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, Wu E, Lin JD, Zhao J, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021;109:21-9.
- Ivanics T, Claassen MP, Patel MS, Rajendran L, Shwaartz C, Raschok N, et al. Long-term outcomes of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis of a high-volume North American center. *Surgery*. 2021;171:982-91.
- Ivanics T, Murillo Perez CF, Claassen MPAW, Patel MS, Morgenshtern G, Erdman L, et al. Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection. *Hepatology*. 2022;76(5):1291-301.
- Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J Gastroenterol*. 2018;24(32):3626-36.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-73.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56-66.