

Particularidades del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática

Special features of hepatocellular carcinoma in patients presenting with liver cirrhosis

Marlen Ivón Castellanos Fernández,^I Yaritza López Díaz,^{II} Yoan Antonio Sánchez Rodríguez,^{III} Sacha Lazo Del Vallín,^{IV} Julio César Hernández Perera^V

^I Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

^{II} Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

^{III} Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor. Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de I Grado en Radiología. Instructora. Investigadora Agregada. Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

^V Especialista de II Grado en Medicina Interna. Asistente. Investigador Auxiliar. Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática (CH) se ubica entre las principales causas de muerte en Cuba, una de sus complicaciones, el carcinoma hepatocelular (CHC), es responsable de la muerte en estos pacientes lo que ha motivado un incremento del interés clínico por los aspectos diagnósticos y de tratamiento. **Métodos:** Se desarrolló un estudio descriptivo, prospectivo con componente analítico, en 203 pacientes con CH, en el Instituto de Gastroenterología, en el período de 2005 a 2007. La muestra estuvo constituida por 105 hombres y 98 mujeres, de 56,4 años de edad promedio, la mayoría de causa viral y en diferentes estadios de progresión de la enfermedad. Se evaluaron las características clínicas y criterios de tratamiento en el momento del diagnóstico mediante métodos estadísticos descriptivos y el análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** La frecuencia de presentación de CHC fue del 15,5 %, la causa

más frecuente asociada fue la infección crónica por el virus de la hepatitis C, prevaleció en ambos sexos y en edades avanzadas. Predominaron las lesiones nodulares únicas mayores de 2 cm en el lóbulo hepático derecho, en el 77,7 % de los casos, asociadas a hipertensión portal. La supervivencia al año fue menor de 45 %. **Conclusiones:** El diagnóstico de la enfermedad se estableció en estadios donde las alternativas de tratamiento y curación fueron escasas. La vigilancia del CHC en los pacientes con CH es insuficiente. La supervivencia pudiera mejorar con el diagnóstico precoz y la aplicación de las opciones terapéuticas pertinentes.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, virus de la hepatitis C.

ABSTRACT

Introduction: The liver cirrhosis (LC) is located among the leading causes of death in Cuba, one of its complications, the hepatocellular carcinoma (HCC) account for the death of these patients leading to an increase of the clinical interest by the diagnostic features and of treatment. **Methods:** An analytical, prospective and descriptive study was conducted in 203 patients presenting with LC in the Institute of Gastroenterology from 2005 to 2007. Sample included 105 men and 98 women aged 56,4 as average most of viral cause and in different stages of disease progression. The clinical characteristics and treatment criteria were assessed at diagnosis using descriptive statistical methods and the survival analysis was made using the Kaplan-Meier curves. **Results:** The presentation frequency of HCC was of 15.5 %, the more frequent cause associated with the chronic infection by hepatitis C prevailing in both sexes and in advanced ages. The was predominance of nodular lesions unique greater than 2 cm in the right liver lobule in the 77.7 % of the cases, associated with a portal hypertension. The 1 year survival was less than 45 %. **Conclusions:** The diagnosis of disease was made in stages where the alternatives of treatment and cure were scarces. The surveillance of HCC in patients presenting with LC is insufficient. The survival could to improve with an early diagnosis and the application of appropriate therapeutic options.

Key words: Hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, hepatitis C virus.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) es muy elevada en el sudeste asiático y África subsahariana, mientras que en el norte de Europa y Estados Unidos las tasas reportadas son mucho más bajas.^{1,2} En la actualidad representa el 6 % de los tumores malignos y la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo.^{2,3}

El CHC es una de las causas principales de muerte en pacientes con cirrosis hepática (CH) y ello ha motivado un incremento del interés clínico por los aspectos diagnósticos y de tratamiento de esta neoplasia.⁴ La aplicación de programas de vigilancia en grupos de riesgo es vital para reducir la mortalidad ya que una vez que aparecen los síntomas, la supervivencia no supera el 10 % a los 5 años.⁵

El abordaje de la enfermedad es complejo, los tratamientos son diversos y se basan en criterios de indicación que ofrecen una posibilidad curativa o al menos paliativa, en los que se obtienen mejores índices de supervivencia en tanto más precoz sea el diagnóstico.⁶

La CH figura entre las principales causas de muerte en Cuba con tasas que han oscilado, entre 8 y 10 x 100 000 hab, en los últimos 10 años.⁷ Esta enfermedad es, después del cáncer de colon, la que mayor mortalidad aporta en la especialidad de gastroenterología y se encuentra entre los principales diagnósticos de egresos hospitalarios.^{8,9}

La necesidad de reconocer las características clínicas y los criterios de tratamiento en el momento del diagnóstico del CHC, en los pacientes con cirrosis, constituyó el objetivo central del presente estudio.

MÉTODOS

Se condujo un estudio descriptivo transversal con componente analítico, de enero 2005 a diciembre 2007 en el Instituto de Gastroenterología.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de CH (clínico, de laboratorio e histomorfológico), proveniente de las consultas de hepatología o ingresados.

Criterios de exclusión

- Las embarazadas.
- Los que se negaron a participar en el proyecto.
- Los que abandonaron el estudio, por cualquier causa, con excepción del fallecimiento.
- Los menores de 18 años.
- Los pacientes con historia de alergia conocida a los compuestos químicos de contraste utilizados en los estudios tomográficos.

A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento por escrito y el protocolo recibió la aprobación del comité de ética de investigaciones del centro.

Criterio de diagnóstico de CHC

A los efectos de la investigación, se escogieron como criterios diagnósticos de CHC, toda lesión focal hepática con patrón vascular, diagnosticada por ultrasonido con flujo Doppler y corroborada por tomografía computarizada (en fase arterial y venosa), por biopsia aspirativa con aguja fina o ambas.

Variables demográficas

- Sexo: Masculino (M)/femenino (F).
- Edad: años cumplidos.

Variables clínicas

- Causa de la cirrosis: *viral*: corroborado por la positividad de los marcadores virales para el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC); *alcohólica*: definido como el consumo diario de > 80 g de etanol en el hombre y > 60 g en la mujer por más de 10 años; *mixta* (viral más alcohólica) y *otras*: incluyó el resto de las causas asociadas al desarrollo de CH (autoinmunes, metabólicas, criptogénica).
- Estadio de progresión de la enfermedad (Child-Pugh): A, B y C.
- Tiempo de diagnóstico de la CH (≤ 5 años o > 5 años).
- Manifestaciones clínicas fundamentales: incluyó la forma clínica de presentación al momento del diagnóstico así como antecedentes de descompensación de la CH, en cualquiera de sus formas, 6 meses previos a la entrada en la investigación.

Características del nódulo

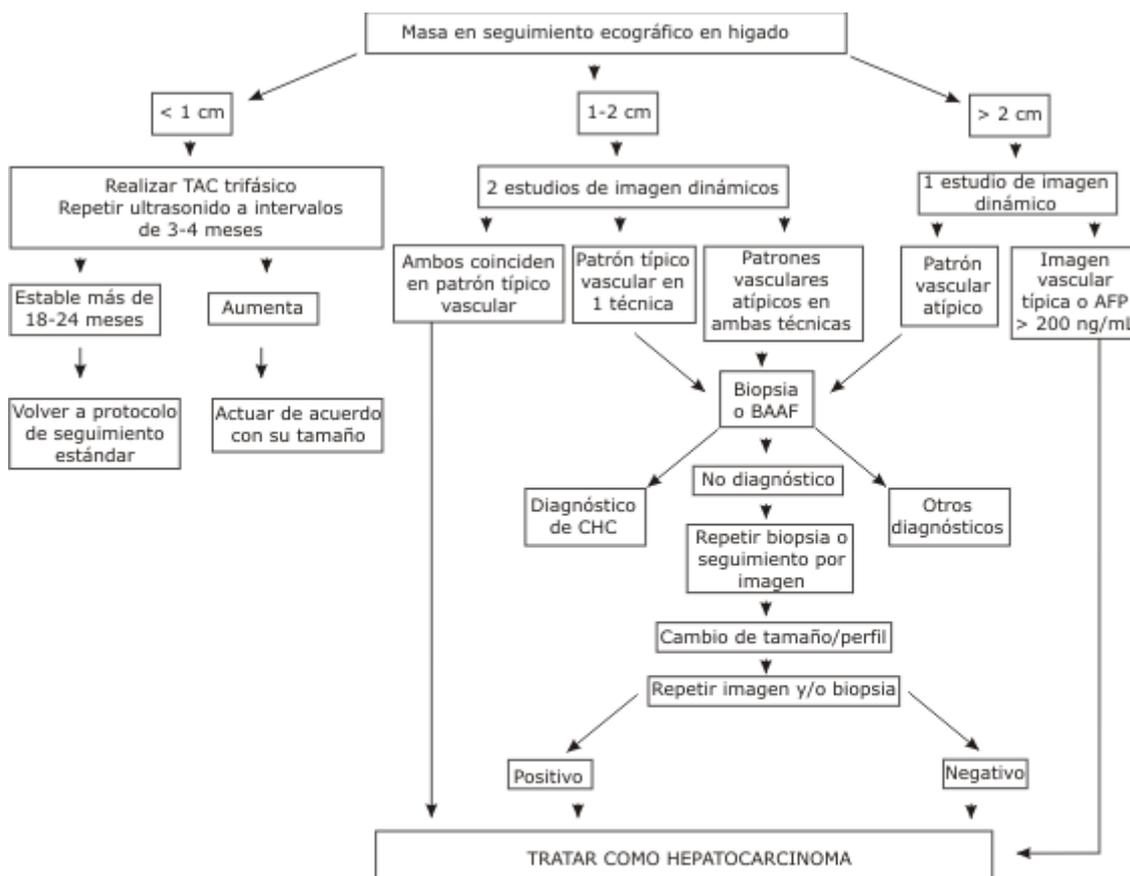
Las características de los nódulos fueron establecidas por los resultados de los informes imaginológicos: ultrasonido y tomografía axial computarizada (TAC) contrastada, para lo cual se consideró: localización, número, tamaño y presencia o no de hipertensión portal.

Valores de alfa-fetoproteína (AFP)

- Normal: < 15 UI/mL.
- Sospechosa: 15-30 UI/mL.
- Elevada: > 31 UI/mL.

Criterios de tratamiento en el momento del diagnóstico

Se estableció el estadiaje y tratamiento según el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).⁵ como se muestra en la [figura 1](#).



TAC: Tomografía axial computada. US: Ultrasonido. CHC: Carcinoma hepatocelular
Adaptado de: Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD
AASLD practice guideline. Hepatology. 2005;42(5):1217.

Fig. 1. Algoritmo diagnóstico ante un nódulo hepático.

Análisis estadístico

Los datos recaudados de cada paciente fueron vaciados a una base de datos electrónica construida sobre Microsoft Excel y transferidos al programa estadístico SPSS versión 15.0 para su posterior análisis. Se aplicaron medidas descriptivas de resumen, la media, la desviación estándar y la mediana para las variables cuantitativas, para las cualitativas las frecuencias absolutas y relativas. La fuerza de asociación se estableció mediante técnicas de análisis de tablas de contingencia basadas en la distribución de ji-cuadrado y se adoptó un nivel de significación del 5 % para denotar las diferencias como significativas. En los casos que fueron necesarios se calculó el riesgo relativo. El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meiers.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 203 pacientes con cirrosis, 105 hombres y 98 mujeres, con una edad promedio de $56,4 \pm 12,2$ años, 114 (56,2 %) en estadio de Child Pugh A, 62 (30,5 %) en B y 27 (13,3 %) en C. Se diagnosticó el CHC en 31 pacientes (15,5 %), de ellos el 54,6 % del sexo masculino, con un rango de edad entre 48 y

82 años (promedio de 65 años), superior al reportado en la proporción de pacientes sin CHC. La causa más frecuente relacionada al diagnóstico de CHC fue el VHC (67,6 %), con un riesgo relativo (RR) superior [RR: 2,24 (IC: 95 %: 1,61-3,12), χ^2 : 15,97, $p < 0,05$], seguido del VHB y el alcohol con 13 % cada uno, la mayor parte de los pacientes se encontraba en estadio de Child B (64,5 %). El tiempo de diagnóstico de la CH (tabla 1) osciló entre 6 meses y 10 años (5,1 años como promedio).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas, generales, de la población de pacientes con cirrosis y CHC

Características	Pacientes				Significado
	Con CHC n=31		Sin CHC n= 172		
	n	(%)	n	(%)	
Sexo					
Masculino	17	(54,8)	88	(51,1)	n.s.
Femenino	14	(45,2)	84	(48,9)	n.s.
Edad (años)	65,6 ± 9,7		55,3 ± 12,5		p < 0,05
Color de la piel					
Blanca	25	(80,6)	129	(75,0)	n.s.
Mestiza	2	(13,0)	19	(11,0)	n.s.
Negra	4	(6,4)	24	(14,0)	n.s.
Causa de la cirrosis					
VHC	21	(67,6)	52	(30,3)	p < 0,05
VHB	4	(13,0)	32	(18,7)	n.s.
Alcohol	4	(13,0)	31	(18,0)	n.s.
Mixta	2	(6,4)	7	(4,0)	n.s.
Otras	0	(0,0)	50	(29,0)	p < 0,05
Clasificación de Child—Pugh					
A	5	(16,1)	109	(63,4)	p < 0,05
B	20	(64,5)	42	(24,4)	p < 0,05
C	6	(19,4)	21	(12,2)	n.s.
Tiempo de diagnóstico de CH					
≤ 5 años	21	(67,7)	103	(59,9)	n.s.
> 5 años	10	(32,3)	69	(40,1)	n.s.

Fuente: Registro de datos. Población de estudio: 203 pacientes.

El 36 % de los pacientes asistió asintomático a controles periódicos en consulta externa, el 23 % refirió anorexia y 18 % tenía grados variables de ascitis (fig. 2). Se registraron 21 pacientes con complicaciones 6 meses antes a la instauración del diagnóstico, la mayoría con ascitis (41,9 %), encefalopatía hepática (16,1 %) y sangrado digestivo variceal (9,6 %).

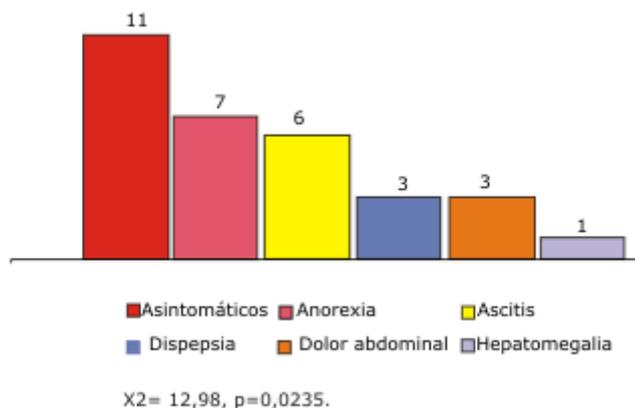


Fig. 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con cirrosis y diagnóstico de carcinoma hepatocelular .

La realización de 2 ultrasonidos anuales, como mínimo, en cada paciente permitió identificar lesiones focales sospechosas en 33 a los que se les realizó ultrasonido doppler-color y TAC abdominal, en fase arterial y venosa, para confirmar la naturaleza maligna de la lesión y completar el estudio de extensión. El diagnóstico se confirmó en 31 pacientes, los otros 2 fueron lesiones focales de 1 cm con patrón vascular atípico que requirieron la realización de biopsia aspirativa con aguja fina para esclarecer la naturaleza de la lesión. En ambos casos se excluyó el diagnóstico de CHC y se mantienen aún en seguimiento intencionado, según establecen los algoritmos.

Predominaron las lesiones nodulares únicas (58 %) en el lóbulo hepático derecho, mayores de 2 cm (66,6 %), en el 77,7 % de los casos asociadas a hipertensión portal. Otro porcentaje no despreciable de casos (35,4 %) presentaron lesiones multinodulares, entre 3 y 5 cm (72,7 %), la mayoría localizadas en el lóbulo hepático derecho, más del 50 % asociado a hipertensión portal. Solo se reportaron 2 casos con lesiones en número de 1 a 3.

Se encontraron cifras de AFP normales en 5 pacientes con CHC (16,1 %), en 3 fueron sospechosas (9,6 %) y el 74,1 % presentó cifras elevadas. La mediana de AFP entre los pacientes sin CHC fue de 22,5 UI/mL y en los afectados por el tumor esta cifra fue de 192 UI/mL. El análisis de varianza entre las medias de ambos grupos ($122,4 \pm 83,9$) con CHC y ($29,75 \pm 35,9$) sin CHC alcanzó fuerza estadística ($p < 0,05$). La evaluación de riesgo reveló una clara asociación entre CHC y los niveles elevados de AFP [RR: 5,82 (IC: 95 %: 3,36-10,08), χ^2 : 45,13, $p < 0,05$].

La estadificación diagnóstica y terapéutica de los 31 pacientes, según los criterios de BCLC, demostró que el 80,6 % de los casos se diagnosticó en fases tardías (intermedia a terminal). En estadio temprano se reportaron 6 pacientes, de ellos 4 con criterio de trasplante, 1 de resección y 1 de ablación percutánea. En los siguientes estadios se reportaron 6 pacientes en el intermedio, con criterio de quimioembolización, 13 en el avanzado (muchos con lesiones extensas e invasión vascular) y 6 en estadio terminal (en estadio Child C, con complicaciones diversas, metástasis y toma del estado general). No se reportó ningún caso en estadio incipiente o muy temprano (tabla 2).

Tabla 2. Estadificación y tratamiento recomendado, según el *Barcelona Clinic Liver Cancer* acorde a las características encontradas en los pacientes con carcinoma hepatocelular

Estadio (n)	No.	%	Tratamiento recomendado
Temprano	6	19,3)	1..... Resección 4Trasplante hepático 1..... Ablación
Intermedio	6	(19,3)	Quimioembolización
Avanzado	13	41,9	Nuevos agentes
Terminal	6	19,3	Sintomático

Durante el período de estudio fallecieron 18 pacientes con CHC (58 %); en este grupo, la mediana de supervivencia fue 9 meses y la media de 12,3 (8,9-15,8) meses diferente a aquellos sin CHC en los que se situó en 22,1 (21,3-23,0) meses. El mayor impacto en la supervivencia se evidenció al año (fig.3). (Log Rank $p < 0,05$). Ello se corresponde con las pésimas condiciones clínicas en que fueron diagnosticados y, por consiguiente, las escasas posibilidades de tratamiento curativo y/o paliativo.

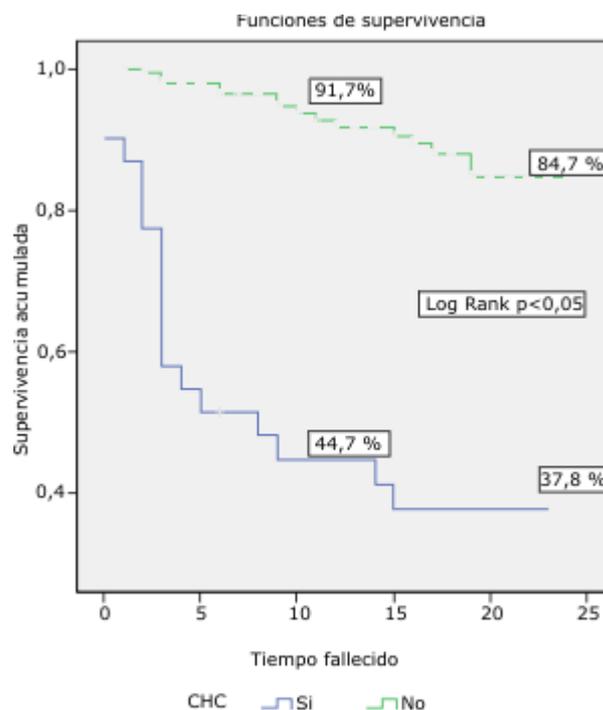


Fig. 3. Supervivencia acumulada de los pacientes con cirrosis y diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo del CHC además de la CH, incluyen los VHB y VHC, el alcohol, el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la actividad necroinflamatoria importante y el aumento de la AFP.⁵ En Cuba, el VHC es la causa más frecuente de cirrosis lo que ha sido demostrado en estudios anteriores.^{10,11} En consonancia con este hecho, no resulta casual la relación entre el

CHC y el VHC, máxime cuando esta causa constituye uno de los factores de riesgos más importantes para el desarrollo del tumor.¹²

Se plantea que el CHC es más frecuente en el hombre, sin que se conozca la razón de esta preferencia, el desarrollo del tumor tras la administración prolongada de andrógenos apoya un posible papel de estas sustancias.^{13,14}

La CH en su forma compensada, es una enfermedad que muchas veces cursa de forma silente durante un largo período y solo ante determinada eventualidad de descompensación o de forma accidental se logra realizar el diagnóstico.¹⁵ La incidencia de CHC en un grupo de pacientes con cirrosis, compensados, a los cuales se les realizó seguimiento medio de 12 años, mediante realización de ecografía abdominal y determinación de AFP anual, demostró, al finalizar dicho período, que el 25 % de la muestra desarrolló CHC, con una incidencia anual creciente de 3,4 % al año.¹⁶ En la serie que se presenta, a la mayor parte de los individuos se les diagnosticó la cirrosis en el transcurso de los últimos 5 años, muchos de ellos se mantenían asintomáticos, por lo que establecer una asociación entre el tiempo de evolución de la CH y el desarrollo de CHC fue prácticamente imposible.

La ascitis es la forma clínica de presentación más frecuente del CHC y se detecta en más del 50 % de los casos.^{15,17} Coincidentemente, fue esta la forma de descompensación registrada en la mayoría de los pacientes, evaluados en los 6 meses previos al diagnóstico de la enfermedad. Ello resulta interesante, por cuanto en el momento en el que se confirmó la presencia del tumor, el 61,2 % se encontraba en fase avanzada o terminal de la enfermedad oncoproliferativa. Lo anterior constituye una alerta e incentiva a reforzar la aplicación de los programas de vigilancia y control periódico a los pacientes con CH.

El ultrasonido tiene valor en el diagnóstico del CHC, sin embargo la sensibilidad reportada es variable ya que depende de múltiples factores entre los que se señalan la población de estudio, la experiencia del ecografista y la calidad del equipo.¹⁸ Aún si se utiliza ecografía Doppler, en las lesiones menores o iguales a 2 cm se encuentra flujo pulsátil arterial en menos del 50 % de los casos.¹⁹ La ecografía abdominal con contraste, técnica en expansión actual, parece ser más prometedora, ya que permite detectar, con alta sensibilidad, la hipervascularización arterial en los nódulos.²⁰ Esta última técnica pudiera ser instrumentada en los pacientes con alta sospecha clínica y negatividad del ultrasonido convencional.

Es imprescindible una mayor acuciosidad en el diagnóstico y sospechar la posibilidad de inserción de un CHC en un paciente con cirrosis, descompensado, fundamentalmente cuando la causa sea viral y/o alcohólica.²¹

La imagen característica del CHC por TAC abdominal contrastada es una lesión hipervascular en fase arterial (hiperdensa) con lavado rápido en la fase portal/tardía (hipodensa), la mayor sensibilidad diagnóstica se reserva para las lesiones mayores de 2 cm.^{22,23} En la serie que se presenta, ésta fue la prueba que definitivamente estableció el diagnóstico y con la que se pudo caracterizar mejor a todos los pacientes.

La AFP es diagnóstica de CHC cuando ante una masa tumoral o un tumor multifocal tiene valor superior a 200 ng/mL (equivalente a 161,3 UI/mL).²⁴ Para la pesquisa, un valor de AFP de 20 ng/mL provee una sensibilidad entre 58 y 65 %, puede tener un elevado porcentaje de falsos negativos.^{25,26} Por otro lado, la especificidad de la AFP suele ser baja ya que puede elevarse en pacientes con hepatitis crónica, sobre todo por VHC así como durante los brotes de hepatonecrosis.^{3,27}

El 74,1 % de los pacientes presentaron cifras de AFP superiores a 30 UI/mL y la mediana entre los afectos por el tumor fue de 192 UI/mL (cifra máxima de lectura por el equipo). En nuestro país, el estudio más reciente de validación de la AFP para el diagnóstico de CHC reportó para este mismo valor una sensibilidad de 68,2 % y una especificidad de 94 %.²⁸ La necesidad de contar con estudios nacionales de validación de la AFP (por tecnología SUMA) encaminados a establecer los mejores puntos de corte es indudable, no solo para el diagnóstico sino para la pesquisa del CHC.

Dado que la supervivencia de los pacientes y la elección del tratamiento dependen ambos del estadio del CHC y de la gravedad de la enfermedad hepática, una estatificación efectiva debería incorporar ambos factores, como es el caso del algoritmo diagnóstico emitido por el BCLC.⁵

Los tratamientos curativos considerados hasta la fecha son: la resección quirúrgica, el trasplante hepático y los tratamientos locales percutáneos como la inyección percutánea de alcohol y la radiofrecuencia.⁶ Estos tratamientos se restringen a aquellos pacientes que cumplen los criterios de Milán, es decir, un único nódulo menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm.²⁹ Para el resto de los pacientes que no cumplen dichos criterios se ofrece un tratamiento paliativo con quimioembolización o con nuevos agentes quimioterápicos, o bien realizar tratamiento sintomático para los pacientes con una enfermedad terminal, deterioro de la función hepática y una mala calidad de vida.⁵

La resección hepática quirúrgica es el tratamiento de elección en los enfermos de cirrosis con excelente función hepática y sin hipertensión portal. Dado el avance en las técnicas quirúrgicas y la correcta selección de candidatos, la cirugía ocasiona solo 1-2 % de mortalidad transoperatoria, con una supervivencia del 70 % a los 5 años, de ahí la importancia que tiene la detección precoz del tumor.⁵ Desafortunadamente, menos del 20 % de los pacientes de esta serie tenían posibilidades de tratamiento curativo al momento del diagnóstico.

El tratamiento percutáneo se indica en los CHC de pequeño tamaño no candidatos a resección, por pobre función hepática, ni a trasplante. Las lesiones pequeñas presentan rangos de supervivencia similares mediante la resección quirúrgica. Es una técnica fácil, con bajo costo y pocas complicaciones (2 %) con una supervivencia a los 5 años del 27-60 % y una recurrencia a los 5 años superiores a 70-80 %. Dentro de las modalidades más utilizadas se encuentra la alcoholización, de poco uso en nuestro medio, y la radiofrecuencia.²⁷ Solo 2 pacientes del estudio (6,4 %) con comorbilidad, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus, presentaron contraindicación del trasplante hepático y de la resección quirúrgica.

La quimioembolización ha demostrado buenos resultados y su uso se ensaya en Cuba desde la década de los 80, más recientemente coadyuvado con terapias inmunes como los anticuerpos monoclonales, denominada inmunoquimioembolización, con los que se han obtenido resultados favorables. La existencia y acceso a estas alternativas terapéuticas resultan atractivos si se considera que una parte no despreciable de los pacientes de este estudio se beneficiaron con este proceder.^{29,30}

La supervivencia del paciente con CHC varía según el estadio en que se diagnostique y el tratamiento que se ofrece en cada caso; en la fase inicial, la supervivencia oscila entre 50 y 75 % a los 5 años, en el intermedio 50 % a los 3 años, y en los estadios avanzado y terminal, la supervivencia al año no supera el

30 y 10 %, respectivamente.³ La supervivencia al año resultó ser baja y las características clínicas de los pacientes impidió en su mayoría ofrecer un tratamiento curativo o al menos paliativo. Se puede inferir, con estos resultados, que existen fallas en el cumplimiento de la vigilancia que requiere este tipo de paciente o en la acuciosidad diagnóstica para la detección precoz del tumor, lo cual es vital en aras de ofrecer las mejores opciones de tratamiento.

Se concluyó que la frecuencia de presentación de CHC en la población con cirrosis resultó ser elevada. La vigilancia del CHC en los pacientes con CH no fue óptima y el diagnóstico se estableció por lo regular en estadios donde las alternativas de tratamiento y curación fueron escasas. La supervivencia pudiera mejorar con el diagnóstico precoz y la aplicación de las opciones terapéuticas pertinentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55: 74-108.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S5-16.
3. Ramírez M, Guzmán O, Domper F, Hernández A, Olmedo J, Santa E. Actualización del diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. *Rev ACAD.* 2008;24(2): 29-37.
4. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53(5): 744-9.
5. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. AASLD practice guideline. *Hepatology.* 2005;42(5): 1208-36.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical Management of Hepatocellular carcinoma: Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol.* 2001; 35: 421-30.
7. Zacca E. Anuario estadístico de salud 2008 [Libro en Internet]. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2008 [Acceso: 2 de mayo de 2009]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5003=anuario&tag5021=e&tag6000=I&tag5013=GUEST&tag5022=2008>
8. Zacca E. Anuario estadístico de salud 2009 [Libro en Internet]. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2009 [Acceso: 27 de abril de 2010]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2010/04/anuario-2009e3.pdf>
9. Estadísticas de salud en Cuba. Anuario estadístico 2007 [base de datos en Internet]. Cuba: Biblioteca virtual en salud [Acceso: 2 de mayo de 2009]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5003=anuario&tag5021=e&tag6000=B&tag5013=GUEST&tag5022=2007>

10. Samada M, Castellanos M, Vilar E. Historia natural y complicaciones de la cirrosis hepática. En: Hernández JC, Samada M, editores. *Hepatología* 2006. Ciudad de La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 113-21.
11. Castellanos M, Santana S, García E, Rodríguez de Miranda A, Barreto J, López Y et al. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. *Nutr Hosp.* 2008;23:54-60.
12. El-Seraq HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001;5(1):83-107.
13. _____. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Arroyo V, Sánchez A, Fernández J, Fornis X, Ginés P and Rodes J. *Advances in the therapy of liver disease.* Barcelona: Ed. Ars; 2007. p. 159-70.
14. Rigamonti C, Andorno S, Maduli E, Capelli F, Boldoni R, Sartori M. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12):1445-51.
15. Sherlock S, Dooley J. Malignant Liver Tumours. En: Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system.* 11 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p.537-51.
16. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004;126:1005-14.
17. Forner A, Varela M, Bianchi L, Bruix J. Detección precoz del carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 1):5-8.
18. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005;234:961-7.
19. Kumada T, Nakano S, Toyoda H, Hayashi K, Kiriya S, Sone Y et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. *Liver Int.* 2004;24:425-31.
20. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol.* 2004;41:421-6.
21. Taylor S. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(27):4300-8.
22. Choi BI. The current status of imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:20-5.
23. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38:1034-42.

24. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34:570-5.
25. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1535-8.
26. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alphafetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:3208-11.
27. García M. Etanolización del hepatocarcinoma. *Rev ACAD.* 2007;30(3):103-8.
28. Hernández JC, Samada M, Cruz Y, Howland I, Roque A, Ramos L, et al. Diagnóstico de hepatocarcinoma y determinación de alfa-fetoproteína por SUMA. En: Hernández JC, Samada M, editores. *Hepatología 2006.* Ciudad de La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 164-73.
29. 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 cirrosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
30. Ugarte JC, Ugarte D. Avances imagenológicos en el diagnóstico de los tumores hepáticos. Experiencia del CIMEQ. En: Hernández JC, Samada M, editores. *Hepatología 2006.* Ciudad de La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 174-83.

Recibido: 14 de septiembre de 2010.

Aprobado: 2 de noviembre de 2010.

Dra. *Marlen Ivón Castellanos Fernández.* Instituto de Gastroenterología, calle 25 entre H e I, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: mcastell@infomed.sld.cu