

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIO DE POSTGRADO

PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS

ALINA FORTUNY TICO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica
Para obtener el grado de
Maestra en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.404.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Alina Fortuny Tico

Registro Académico No.: 200510084

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en **Patología con Énfasis en Anatomía Patológica**, el trabajo de TESIS **PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS**

Que fue asesorado: Dr. Julio Rolando Monterroso Lavarreda

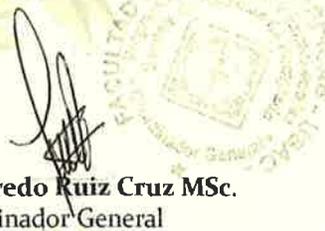
Y revisado por: Dr. Alvaro Arrivillaga Cortéz

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 23 de octubre de 2017

Doctor:

HESLER ARTURO MORALES MÉRIDA

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Patología con Énfasis en Anatomía Patológica

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dr.

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **ALINA FORTUNY TICO carné 200510084**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica, el cual se titula **"PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Alina Fortuny Tico, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. _____

Julio Rolando Monterroso Lavarreda

Asesor de Tesis

Dr. Julio Rolando Lavarreda
Monterroso Lavarreda
Médico Cirujano
Palenque
Col. 581

Ciudad de Guatemala, 23 de octubre de 2017

Doctor:

HESLER ARTURO MORALES MÉRIDA

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Patología con Énfasis en Anatomía Patológica

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dr.

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **ALINA FORTUNY TICO carné 200510084**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica, el cual se titula "**PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS**".

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Alina Fortuny Tico, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr.

MSc.

Alvaro Arrivillaga Cortéz
Revisor de Tesis

Dr. Alvaro Arrivillaga C.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 6975

A: Dr. Hesler Arturo Morales Mérida, MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 19 de Octubre 2017

Fecha de dictamen: 25 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

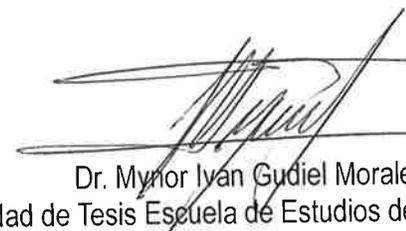
ALINA FORTUNY TICO

Título

PREVALENCIA DE CARCINOMA DE CELULAS HEPATICAS

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	i
ÍNDICE DE GRÁFICAS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	14
IV. MATERIAL Y MÉTODO	15
V. RESULTADOS	20
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	27
CONCLUSIONES	29
RECOMENDACIONES	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VIII. ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA No. 1	20
TABLA No. 2	21
TABLA No. 3	23
TABLA No. 4	24
TABLA No. 5	25
TABLA No. 6	26

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
GRÁFICA No. 1	20
GRÁFICA No. 2	22
GRÁFICA No. 3	23
GRÁFICA No. 4	24
GRÁFICA No. 5	25
GRÁFICA No. 6	26

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células hepáticas es el quinto tumor sólido maligno más común a nivel mundial y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. En Guatemala, la incidencia de carcinoma de células hepáticas es de 15.7/100,000 habitantes, con una mortalidad de 15.6/100,000 habitantes. Objetivos: conocer la prevalencia, características demográficas, variante y grado histológico más frecuente del carcinoma de células hepáticas, así como conocer la presencia de invasión vascular y cirrosis concomitante de los carcinomas de células hepáticas diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Método: estudio retrospectivo descriptivo observacional en el que se estudió la totalidad de los carcinomas de células hepáticas diagnosticados en dicho departamento desde marzo de 2011 hasta febrero de 2016. Resultados: La prevalencia del carcinoma de células hepáticas es de 0.0013. La edad media de presentación fue de 66 años, con un rango de 25 a 91 años. El sexo predominante fue el masculino con 78% (n=93). El lugar de residencia más frecuente de los pacientes fue el departamento de Guatemala, representando el 67.2% (n=80) La variante histológica más frecuente fue el patrón trabecular con 70% (n=83). El grado histológico según la clasificación de Edmondson y Steiner más frecuente fue el grado II con 54.6% (n=65). La invasión vascular se encontró presente únicamente en 26.9% de casos (n=32). En el 79.8% (n=95) de los casos, no fue posible la evaluación de parénquima hepático no neoplásico para determinar la presencia de cirrosis. Conclusiones: el carcinoma de células hepáticas diagnosticado en el IGSS presenta características demográficas e histológicas similares a las citadas en la literatura mundial..

Palabras clave: hepatocarcinoma, Guatemala

I. INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos más frecuentes en el hígado son los tumores metastásicos o secundarios y en segundo lugar el carcinoma de células hepáticas como tumor primario. (1) El carcinoma de células hepáticas es el quinto tumor sólido maligno más común a nivel mundial y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer. (2,3)

En Guatemala, la incidencia de carcinoma de células hepáticas es de 15.7/100,000 habitantes, con una mortalidad de 15.6/100,000 habitantes, es el cuarto tipo de cáncer más frecuente del país. (4). En el informe de vigilancia epidemiológica de 2015, del Centro Nacional de Epidemiología, el cáncer hepático tuvo una prevalencia en el año 2014 de 0.2 por 100,000 habitantes, ocupando el cuarto lugar, precedido de cáncer de cérvix, mama y estómago. Los departamentos con mayor número de casos fueron Guatemala central, Huehuetenango y Sololá. (5)

Un estudio que evaluó la mortalidad por cáncer en Guatemala, según datos del Registro Nacional de personas (RENAP), reportó que el carcinoma de células hepáticas fue la tercera causa de cáncer en hombres con una tasa de 10/100,000 en el departamento de Santa Rosa y la cuarta en mujeres con una tasa de 11/100,000 en el departamento de Sacatepéquez. Además, en los años 2009, 2010 y 2011 fue la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer. (6) Además según datos del Hospital Regional de Quetzaltenango sobre la incidencia de cáncer, el 9.8% corresponde carcinoma de células hepáticas. (7)

Según el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), en centroamerica se reportan las tasas de carcinoma de células hepáticas mas elevadas de América Latina, probablemente a la presencia de infección crónica por el virus de Hepatitis B o C, alcoholismo y exposición a aflatoxinas. (8)

En Guatemala los distintos centros hospitalarios tienen sus propios registros estadísticos y se conoce existe un subregistro de datos a nivel nacional a pesar del acuerdo Ministerial 517-2013 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), el cual establece la obligación a los médicos en general y especialistas de notificar trimestralmente cada año, de los casos de cáncer en el país que hayan diagnosticado, al sistema de Información Gerencial (SIGSA) y al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del MSPAS.(5).

Se ha demostrado que el pronóstico del carcinoma de células hepáticas puede ser determinado, en parte, por sus características histológicas. El método más utilizado para establecer el grado de esta lesión es el Sistema de Gradificación de Edmondson y Steiner descrito en 1954. En ese entonces los autores realizaron un estudio de 100 carcinomas hepatocelulares en 48,900 autopsias realizadas en Los Ángeles County Hospital. El grado de diferenciación se determinó en base a las características citoplasmáticas y nucleares. Actualmente este sistema de gradificación ha adquirido un rol relevante en cuanto al pronóstico de la enfermedad. (2) Además del grado histológico hay otros factores que se asocian al pronóstico como la presencia de cirrosis, invasión vascular y el tipo de patrón histológico (9) por lo que es importante reportar estos hallazgos en el informe anatomopatológico.

La institución en donde se realizó el estudio es el Hospital General de Enfermedades (HGE) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), el cual cuenta con uno de los cuatro laboratorios de patología del IGSS, estando los otros en el Hospital Juan José Arévalo Bermejo, Escuintla y Mazatenango. Además de recibir las muestras provenientes del propio hospital, el Departamento de Patología de HGE brinda servicio a distintas unidades metropolitanas, las cuales son Unidad de Consulta Externa de Enfermedades La Autonomía, Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro de Atención Médica Integral para Pensionados (CAMIP) Pamplona, CAMIP Zunil, Hospital General

de Accidentes “Ceibal”, Policlínica, y muestras de unidades departamentales, las cuales son Zacapa, Chiquimula, Sololá y Quiché. Cabe mencionar que el HGE es un hospital de tercer nivel, de referencia nacional y que por lo tanto recibe pacientes referidos de todos los departamentos de país.

El presente estudio tiene un diseño retrospectivo descriptivo observacional en el que se estudió la totalidad de los carcinomas de células hepáticas diagnosticados en dicho departamento desde marzo de 2011 hasta febrero de 2016.

Los objetivos del estudio fueron conocer la prevalencia, características demográficas, variante y grado histológico más frecuente del carcinoma de células hepáticas, así como conocer la presencia de invasión vascular y cirrosis concomitante.

Los carcinomas de células hepáticas fueron un total de 129, de los cuales 10 casos fueron excluidos debido a los criterios de exclusión. De éstos se encontró una prevalencia de 0.0013, el sexo masculino fue mas afectado con 78% (n=93), la edad media de presentación fue de 66 años. La variante histológica más frecuente fue la trabecular con 70% (n=83) y el grado según Edmondson Steiner más frecuente fue el grado II 54.6% (n=65). La presencia de invasión vascular se encontró en 26.9% (n=32). En el 79.8% (n=95) de los casos, no fue posible la evaluación de parénquima hepático no neoplásico para determinar la presencia de cirrosis. En base a estos datos se concluyó que el carcinoma de células hepáticas diagnosticados en el IGSS presentan características demográficas e histológicas similares a las citadas en la literatura mundial.

II. ANTECEDENTES

CARCINOMA HEPATOCELULAR

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al carcinoma de células hepáticas (hepatocarcinoma) como un tumor maligno derivado de los hepatocitos cuyos mayores agentes etiológicos son las infecciones por virus de hepatitis B, hepatitis C, factores dietarios y abuso crónico de bebidas alcohólicas. (10) Ver anexo A.

2.1. Epidemiología:

La incidencia anual en el mundo entero de nuevos casos de carcinoma de células hepáticas por año es de un millón de pacientes. (11)

En 1990 el carcinoma de células hepáticas representaba el 7.4% de todas las malignidades en hombres y el 3.2% en mujeres, excluyendo el cáncer de piel.

Representa en general el 70% de las neoplasias malignas hepáticas primarias. La edad de presentación más frecuente es entre la sexta y séptima década de la vida, siendo mas temprana en zonas de alta incidencia, en las que se presenta entre la tercera y cuarta década. Afecta más al sexo masculino con una relación que varía entre 2:1 y 6:1 según el área geográfica.

Las poblaciones con porcentajes menores al 40% son excepcionalmente raras como es el caso de Khon Kaen en Tailandia en donde predomina el colangiocarcinoma intrahepático. (10)

2.2. Etiología:

Entre las causas más comunes se encuentran la infección por virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, cirrosis secundaria al abuso de alcohol, cirrosis secundaria a la deficiencia de alfa 1 antitripsina y la ingestión elevada de aflatoxina. (9).

El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma posterior al diagnóstico de hepatitis B es de aproximadamente 0,5% - 1% por año, esta incidencia aumenta en casos de hepatitis C, en los cuales llega hasta 5% por año. (11)

También se ha asociado el uso de anticonceptivos orales y esteroides anabólicos. Existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad que varía entre un 10 y un 55%. (9)

En pacientes no cirróticos los tumores tienden a ser de un mayor tamaño y estadio por una detección más tardía, a diferencia de los pacientes cirróticos en los cuales la detección de los tumores es más precoz dado sus controles clínicos más estrictos. (9)

Las aflatoxinas son micotoxinas cancerígenas para el hígado, además de estar asociadas a respuesta inmune disminuida y falta de crecimiento. En Guatemala éstas constituyen un problema serio a nivel agrario y de salud pública con niveles que exceden los aprobados para consumo humano. La aflatoxina predominante en Guatemala es la aflatoxina B1 que es cancerígeno tipo I asociado a carcinoma hepatocelular. Los departamentos con niveles más altos de aflatoxinas son Peten y Suchitepéquez. (12)

2.3. Clínica:

Se puede presentar con dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, vómitos. Los síntomas muchas veces son causados por la enfermedad hepática de base, en 90% de los casos cirrosis. Los signos clínicos más frecuentes son hepatomegalia, ascitis, fiebre, ictericia y esplenomegalia.

Los datos de laboratorio están determinados por la enfermedad hepática de base. La elevación de las enzimas hepáticas y los niveles de bilirrubina no son significativos. Sin embargo niveles superiores de 500 ng/ml de alfa-feto proteína (AFP) son altamente sugestivos de carcinoma hepatocelular. Los niveles de AFP no se correlacionan con el estadio clínico de la enfermedad. (10)

2.4. Macroscopía:

La mayoría de casos se asocian a cirrosis y se presentan como un tumor expansivo con capsula fibrosa y con septos fibrosos intratumorales.

Los casos no asociados a cirrosis tienden a ser masivos y no encapsulados.

Según el estadio puede haber presencia de trombos tumorales en los tractos portales y metástasis intrahepáticas. (13)

2.5. Microscopía:

Los hepatocitos neoplásicos semejan a las células hepáticas normales. La atipia celular depende del grado de diferenciación tumoral.

Las células neoplásicas se disponen en trabéculas de dos o más células, los núcleos varían de tamaño y forma con hipercromasia e irregularidad de la membrana nuclear. Hay aumento de la relación núcleo – citoplasma. El citoplasma es eosinofílico y varía en cantidad.

Los carcinomas hepatocelulares pueden contener los productos celulares normales del hígado como glucoproteínas o bilis, grasa, cuerpos de Mallory, glóbulos de alfa-1-antitripsina y fibrinógeno. Con frecuencia se observan canalículos biliares que rodean a las células tumorales o con tapones biliares en canalículos dilatados.

Esto es de utilidad para diferenciar los tumores pobremente diferenciados de los metastásicos. Los canalículos biliares se distinguen fácilmente en los tumores bien y moderadamente diferenciados pero pueden ser inconspicuos en lesiones de alto grado. Hay pérdida de la trama de reticulina. (13)

La necrosis e invasión vascular son frecuentes. Esta última es observada en las resecciones y explantes por trasplante, aunque es inusual encontrarla en las biopsias. Las metástasis intrahepáticas ocurren en el 60% de los tumores menores de 5 cm y en más del 95% en las de mayor tamaño. La invasión del ducto biliar es rara y ocurre en menos del 5% de los casos. (13)

2.6. Patrones Arquitecturales:

En un mismo tumor se puede encontrar una mezcla de patrones arquitecturales. Solo la variante fibrolamelar tiene un significado pronóstico.

2.6.1. Trabecular: también conocido como patrón sinusoidal. Es el patrón más común. Recuerda la histología normal del hígado con formación de trabéculas. Las trabéculas tienen un grosor de 3 o más células (microtrabecular) o más de 20 células (macrotrabecular), mientras que las trabéculas normales tiene 1 o 2 células de grosor. Las trabéculas están revestidas por células endoteliales y células de Kupffer, el marco de reticulina generalmente está ausente, disminuido o distorsionado con tinción irregular en los bordes de las trabéculas. En ocasiones las trabéculas pueden estar separadas por tejido conectivo en lugar de células endoteliales. De ser el caso la tinción de reticulina muestra aumento de las fibras reticulares. (14, 15)

2.6.2. Acinar: también conocido como pseudoglandular o adenoide. La característica es la presencia de espacios glandulares o acinos revestidos por hepatocitos neoplásicos. Las estructuras acinares se forman por la dilatación o expansión de los canalículos biliares y con frecuencia tienen material biliar o proteináceo. Con menor frecuencia se forman secundario a la necrosis central de las trabéculas. Puede encontrarse este patrón en conjunto con el patrón trabecular. Debe diferenciarse morfológicamente de metástasis de adenocarcinoma. (15)

2.6.3. Sólido: también conocido como compacto. Es una variante rara, representa del 5-15% de los carcinomas hepatocelulares. Se caracteriza por agregados densos de células tumorales con ausencia morfológica de trabéculas revestidas por células endoteliales.

2.6.4. Cirrótico: representa menos del 1-2% de carcinomas hepatocelulares. Tiene áreas prominentes de fibrosis focal o difusa. Puede asociarse a otro patrón arquitectural. Se debe diferenciar del hepatocarcinoma fibrolamelar en base a las características citológicas y hallazgos clínicos. (15)

2.6.5. Pelioides: Dentro de las trabéculas se desarrollan grandes espacios quísticos llenos de eritrocitos los cuales semejan una peliosis hepática. (13)

2.6.6. Fibrolamelar: es un tipo especial de carcinoma hepatocelular reportado por Edmondson en 1956. Afecta a adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos y tiene un mejor pronóstico. (16, 17) Tiene una supervivencia media de 32 meses, siendo resecable en el 48 % de los pacientes al momento del diagnóstico. (17) Ocurre en ausencia de cirrosis. Histológicamente muestra células grandes, poligonales, poco cohesivas, de citoplasma abundante oncocítico; puede presentar bilis, glóbulos hialinos y cuerpos pálidos, los núcleos son grandes, con nucléolos prominentes. La invasión vascular de estos tumores es rara, ocurre en menos del 5% de los casos. (17)

Patrones Arquitecturales del Carcinoma Hepatocelular	
Patrón	Característica morfológica
Trabecular	Cordones gruesos de células tumorales Rodeados de células sinusoidales capilarizadas Ausencia de soporte colágeno y ausencia de estroma desmoplásico Se divide en microtrabecular y macrotrabecular dependiendo la cantidad de células
Acinar	Trabéculas con centros amplios Canalículos muy dilatados con contenido biliar
Sólido	Crecimiento trabecular muy denso que comprime los sinusoides Crecimiento en sabanas
Cirrótico	Crecimiento trabecular con abundante estroma fibroso
Pelioides	Dentro de las trabéculas se desarrollan grandes espacios quísticos llenos de eritrocitos los cuales semejan una peliosis hepática
Fuente: Rev Col Gastroenterol / 30 (2) 2015. Neoplasias hepáticas malignas: 1era parte. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. Rocio del Pilar López Panqueva. mayo 2015.	

2.7. Características y Variantes Citológicas:

Las células son poligonales, cuboidales o columnares. El citoplasma es moderado, finamente granular eosinofílico, generalmente con bordes celulares bien definidos. En comparación con los hepatocitos normales, las células neoplásicas tienen una relación núcleo – citoplasma elevada. El núcleo generalmente es redondo u oval con cromatina gruesa y un nucléolo prominente. La membrana nuclear es irregular. Las variantes citológicas reconocidas actualmente son las células claras, pleomórficas y sarcomatoide.

2.7.1. Pleomórfico (célula gigante): marcada variación en tamaño y forma nuclear y citoplasmática. Presencia de células gigantes bizarras multinucleadas o mononucleadas. Marcada falta de cohesión celular. Ausencia de patrón trabecular. Generalmente se encuentran en tumores poco diferenciados y se considera variante de alto grado. Hasta el 30% de tumores bien diferenciados contienen células gigantes multinucleadas con ausencia de anaplasia; estos se deben gradificar de acuerdo a las características nucleares generales. (18)

2.7.2. Células claras: citoplasma prominente claro secundario a la presencia de abundante glucógeno y/o grasa que se pierde en el proceso de inclusión tisular. En los casos típicos se pueden observar focos de células claras. Los carcinomas hepatocelulares compuestos predominantemente de células claras se ven en 16% de casos y en esta situación se debe descartar una metástasis de origen renal, adrenal u ovárico, lo cual puede ser de dificultad basándose únicamente en morfología a la microscopia de luz. (19)

2.7.3. Sarcomatoide (fusiforme): hasta 4% de carcinomas hepatocelulares muestran un componente sarcomatoide prominente. Hay presencia de células fusiformes o bizarras. Los casos que presentan focos de un sarcoma diferenciado (osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomasarcoma,

rabdomiosarcoma) han sido reportados como carcinosarcoma. Las áreas fusiformes pueden estar separadas de un patrón típico de carcinoma hepatocelular o puede existir una transición entre estas. La patogénesis de la transformación sarcomatoide no ha sido aclarada en su totalidad. Sin embargo, la evidencia sugiere que las células fusiformes representan una diferenciación sarcomatosa de las células epiteliales más que una combinación de sarcoma y hepatocarcinoma. (20) Estas células se observan con más frecuencia cuando el paciente ha estado sometido a tratamiento con quimioterapia preoperativa o quimioembolización. Las células son positivas para citoqueratinas (CAM 5.2 en 60% de casos) lo que sostiene su origen epitelial. Se considera una variante de alto grado. (10), (18)

2.8. Depositos Citoplásmicos e Inclusiones:

2.8.1. Cambio graso: es más frecuente en tumores menores a 2 centímetros.

2.8.2. Bilis: generalmente está presente en canalículos dilatados y acinos. Si es predominante le da un color amarillento verdoso a la lesión macroscópicamente.

2.8.3. Cuerpos hialinos de Mallory: inclusiones intracitoplasmáticas, eosinofílicas, negativas para tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Consisten en agregados de filamentos intermedios. Con tinciones de inmunohistoquímica son positivos para ubiquitina

2.8.4. Cuerpos hialinos globulares: cuerpos intracitoplasmáticos, redondos, pequeños y eosinofílicos. Son positivos para tinción de PAS. Con tinciones de inmunohistoquímica son positivos para alfa-1-antritripsina. Se pueden observar en 20% de los casos.

2.8.5. Cuerpos pálidos: presentes en 8% de casos. intracitoplasmáticos, redondos y ovoides, ligeramente eosinofílicos. Representan una acumulación de fibrinógeno.

2.9. Gradificación:

Se realiza en base al sistema creado por Edmondson- Steiner en 1954 (15). Estos investigadores originalmente definieron cuatro grados caracterizados por un aumento proporcional de la relación núcleo: citoplasma, variación de la forma nuclear, hiper Cromasia y pérdida de la arquitectura trabecular a medida que aumentaba el grado histológico. (20). Cuando hay presencia de dos o más grados nucleares en un mismo tumor se debe gradificar de acuerdo al grado histológico más alto encontrado.

El grado I consiste de pequeñas células tumorales dispuestas en trabéculas delgadas con atipia citológica mínima. El grado II consiste en células de mayor tamaño, con atipia. Puede haber presencia de estructuras glandulares. Generalmente tienen un patrón trabecular. Puede haber estructuras acinares y presencia de bilis. (15) En el grado III, los núcleos son más grandes e hiper Cromáticos que los grado II y el citoplasma es granular y acidofílico pero menos que en las células grado II. Estos se consideran moderadamente diferenciados. Frecuentemente hay ausencia de bilis. Si hay trabéculas estas son más anchas que en el grado II. (15) En el grado IV las células son dediferenciadas, con núcleos hiper Cromáticos y pérdida del patrón trabecular. Sin la presencia de un grado menor, o el conocimiento de datos clínicos y serológicos es difícil determinar morfológicamente un carcinoma hepatocelular. Por lo que se utilizan otros métodos como estudios de inmunohistoquímica. (15)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el carcinoma hepatocelular en tres grupos: bien diferenciado, moderadamente diferenciado

y pobremente diferenciado basándose en los criterios de Edmondson Steiner. (Ver anexo B).

La mayoría de carcinomas de células hepáticas corresponden al grado II y III.

En un estudio Colombiano de 5 años, se encontró que el 29% de las lesiones fueron bien diferenciadas; 36% fueron moderadamente diferenciadas, siendo esta la variedad más frecuente, y 21% de las lesiones se clasificaron como mal diferenciadas. (11)

Sistema modificado de gradificación de Edmondson Steiner para carcinoma hepatocelular	
Grado	Criterios
I	Reservado para aquellas áreas en las que la diferencia entre las células tumorales y los hepatocitos reactivos es tan mínima que el diagnóstico de un carcinoma hepatocelular se basa en la demostración de un grado más alto de carcinoma hepatocelular.
II	Atipia nuclear leve, núcleo de mayor tamaño y con más hipercromasia que las células normales. Citoplasma abundante y acidofílico. Bordes celulares bien definidos. Con frecuencia hay acinos con luces con material biliar.
III	Los núcleos son más grandes y mas hipercromáticos que en el grado II. Hay aumento de la relación núcleo/citoplasma. El citoplasma es granular y acidofílico. Los acinos no son tan frecuentes así como la presencia de bilis.
IV	Pleomorfismo nuclear marcado, marcada hipercromasia y células gigantes anaplásicas. Citoplasma varia en cantidad, con frecuencia es escaso y con poca cantidad de gránulos. Hay falta de cohesión celular y las trabéculas son escasas.
Fuente: Association of directors of Anatomic and Surgical Pathology. Final Anatomic Diagnosis Checklist. Liver neoplasm (including intrahepatic bile ducts). Ver 1.1. 11-03	

2.10. Factores Pronósticos:

Los factores pronósticos mencionados en la literatura son la configuración nodular o invasión difusa del parénquima, invasión vascular microscópica, enfermedad hepática concomitante, tamaño tumoral, presencia de cápsula, número de tumores, afectación de la vena porta, tipo histológico, características microscópicas. (19)

En un estudio multi-institucional de 425 pacientes con carcinomas hepatocelulares resecados con fin curativo los hallazgos histológicos que tuvieron un factor individual predictivo de supervivencia fue la invasión vascular, grado nuclear alto y actividad mitótica. (16)

2.11. Reporte Histológico de Carcinoma Hepatocelular:

El reporte histológico del carcinoma hepatocelular debe incluir la siguiente información dependiendo del tipo de resección o biopsia. (21,22).

Hallazgos macroscópicos:

- Tamaño y peso del espécimen
- Número de tumores
- Tamaño tumoral
- Presencia de cápsula tumoral
- Relación con el margen quirúrgico
- Características macroscópicas del parénquima hepático

Hallazgos microscópicos:

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Presencia de invasión vascular
- Presencia de cirrosis.

Ver anexo C.

III. OBJETIVOS

3.1. General:

Conocer la prevalencia del carcinoma de células hepáticas diagnosticado en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

3.2. Específicos:

- 3.2.1. Registrar las características demográficas (edad y sexo) del carcinoma hepatocelular en la población a estudio.
- 3.2.2. Conocer el origen de residencia más frecuente, de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células hepáticas.
- 3.2.3. Identificar la variante histológica más frecuente del carcinoma de células hepáticas.
- 3.2.4. Describir el grado de diferenciación más frecuente del carcinoma de células hepáticas.
- 3.2.5. Establecer la presencia de permeación vascular del carcinoma de células hepáticas en la población a estudio.
- 3.2.6. Determinar la presencia de cirrosis concomitante en carcinoma de células hepáticas en la población a estudio.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo y diseño de estudio

Retrospectivo descriptivo observacional.

4.2. Unidad de análisis

Muestras histológicas de tejido hepático enviadas al laboratorio de patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

4.3. Población y muestra

4.3.1. Universo

Muestras histológicas de tejido hepático enviadas al laboratorio de patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 1ero de marzo de 2011 al 29 de febrero de 2016.

4.3.2. Población

Pacientes a quienes se les realizó una muestra de tejido hepático en el periodo de tiempo seleccionado.

4.3.3. Muestra

Todas las muestras histológicas de tejido hepático con diagnóstico morfológico de carcinoma de células hepáticas.

4.4. Selección de sujetos a estudio

4.4.1. Criterios de inclusión:

Muestras cuyo diagnóstico sea de carcinoma de células hepáticas

4.4.2. Criterios de exclusión:

Muestras de tejido hepático con diagnóstico de proceso inflamatorio o infeccioso.

Muestras de tejido hepático con diagnóstico de otra neoplasia que no sea carcinoma de células hepáticas.

Muestras referidas equivocadamente como tejido hepático.

Muestras cuyas laminillas no se encontraron en archivo de la sección de Histología del Hospital General de Enfermedades del IGSS.

Muestras cuyas laminillas presentaron tejido no evaluable por artificio de proceso y que no cuenten con bloque de parafina o que este se encuentre deteriorado.

4.5. CARACTERIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.	Dato obtenido del informe de patología	Cuantitativa Discreta	De razón	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Dato obtenido del informe de patología	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Departamento de residencia	Lugar geográfico donde la persona, además de residir en forma permanente, desarrolla generalmente sus actividades	Dato obtenido mediante la revisión del sistema Medi IGSS	Cualitativa	Nominal	Petén Huehuetenango Quiché Alta Verapaz Izabal San Marcos Quetzaltenango Totonicapán Sololá Chimaltenango Sacatepéquez Guatemala Baja Verapaz El Progreso Jalapa Zacapa Chiquimula Retalhuleu Suchitepéquez Escuintla Santa Rosa Jutiapa
Variante histológica	Clasificación de una neoplasia según el patrón de crecimiento arquitectural y las características citológicas	Dato obtenido mediante la revisión de laminillas	Cualitativa	Nominal	Trabecular Acinar Solido Cirrótico Fibrolamelar Pelioides Células pleomórficas Células claras Cambio sarcomatoide
Grado Histológico	Clasificación de una neoplasia según la diferenciación arquitecturales y/o citológicos	Dato obtenido mediante la revisión de laminillas	Cualitativa	Nominal	I II III IV
Invasión vascular	Penetración de células tumorales en la luz de un vaso arterial o venoso	Dato obtenido mediante la revisión de laminillas	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente No evaluable
Cirrosis	Nódulos hepatocitarios regenerativos circunscritos por fibrosis	Dato obtenido mediante la revisión de laminillas	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente No evaluable

4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1. Técnica y procedimientos:

Se revisó la base de datos del Sistema Integrado de Gestión del Seguro Social (SIGSS) la cual contiene los especímenes quirúrgicos ingresados en el periodo del 1ero de marzo de 2011 al 29 de febrero de 2016 para seleccionar todas las muestras hepáticas (biopsia trucut, biopsia incisión, biopsia escisión, resección), de éstas se escogieron aquellas con diagnóstico de carcinoma de células hepáticas. Se buscó en el archivo de la sección de histología las laminillas de los casos seleccionados. Se revisaron en el microscopio de luz todas las laminillas, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión y se llenó la boleta de recolección de datos. Además, en el Sistema Medi IGSS, se realizó la búsqueda por afiliación para recolectar los datos referentes al departamento de residencia del paciente.

4.6.2. Instrumentos

Se realizó una boleta de recolección de datos, la cual se llenó en base a los datos obtenidos mediante la revisión del informe anatomopatológico, de las laminillas en el microscopio de luz y del sistema Medi IGSS.

4.7. Plan de procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Plan de procesamiento:

Se elaboró una base de datos en el programa Excel 2010, en base a los datos obtenidos mediante la boleta de recolección de datos.

4.7.2. Plan de análisis:

Después de recolectados los datos utilizando la boleta de recolección se analizó cada una de las variables a estudio. En la variable edad se calcularon medidas de tendencia central. En la variable sexo y departamento de residencia

se calcularon frecuencias. La variante histológica se clasificó según patrón histológico y/o citológico de acuerdo a las variantes aceptadas por la OMS en trabecular, acinar, sólido, cirrótico, fibrolamelar, pelioide, pleomórfico, células claras o sarcomatoide. El grado histológico se catalogó según el Sistema modificado de Gradificación de Edmondson Steiner en I, II, III o IV. La invasión vascular se clasificó como presente, ausente o no evaluable. La presencia de cirrosis se clasificó como presente, ausente o no evaluable. De la variante histológica, grado histológico, invasión vascular y cirrosis se calcularon frecuencias y porcentajes.

4.8. Alcances y límites:

Este trabajo es únicamente descriptivo, por lo que únicamente se realizó la caracterización histológica del carcinoma de células hepáticas diagnosticado en la institución.

4.9. Aspectos éticos de la investigación:

Debido a que se trabajó únicamente con informes anatomopatológicos, laminillas y datos del sistema digital de la institución, este es un estudio ético Clase I, el cual no involucra contacto directo con paciente, manejo de información vulnerable, ni exposición del paciente a aspectos experimentales. Para mantener la confidencialidad de los datos del paciente se le asignó un número a cada caso en la base de datos, con el cual se le identificó en el resto del estudio.

V. RESULTADOS

En base a la metodología empleada, se encontraron un total de 129 casos diagnosticados con carcinoma de células hepáticas en el periodo de tiempo a estudio, de los cuales 10 no se tomaron en cuenta en base a los criterios de exclusión, quedando un total de 119 casos, en base a los que se encontraron los siguientes resultados.

TABLA 1

Distribución de Sexo del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Sexo	Número de Casos	Porcentaje
Masculino	93	78%
Femenino	26	22%
Total	119	100%

GRÁFICA 1

Distribución de Sexo del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

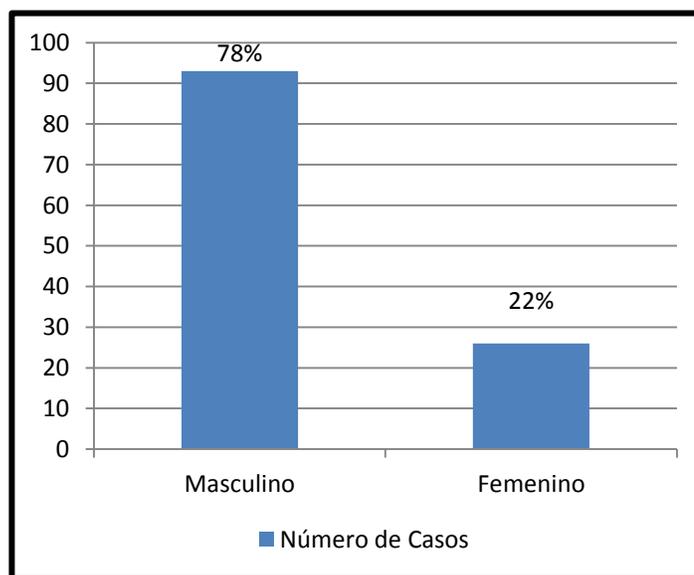


TABLA 2

Distribución del Departamento de Residencia del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Departamento	Número de Casos	Porcentaje
Petén	2	1.7%
Huehuetenango	1	0.8%
Quiché	1	0.8%
Alta Verapaz	5	4.2%
Izabal	2	1.7%
San Marcos	2	1.7%
Quetzaltenango	5	4.2%
Totonicapán	0	0%
Sololá	2	1.7%
Chimaltenango	3	2.5%
Sacatepéquez	1	0.8%
Guatemala	80	67.2%
Baja Verapaz	0	0%
El Progreso	1	0.8%
Jalapa	0	0%
Zacapa	2	1.7%
Chiquimula	1	0.8%
Retalhuleu	1	0.8%
Suchitepéquez	5	4.2%
Escuintla	4	3.4%
Santa Rosa	1	0.8%
Jutiapa	0	0%
TOTAL	119	100%

GRÁFICA 2

Distribución del Departamento de Residencia del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

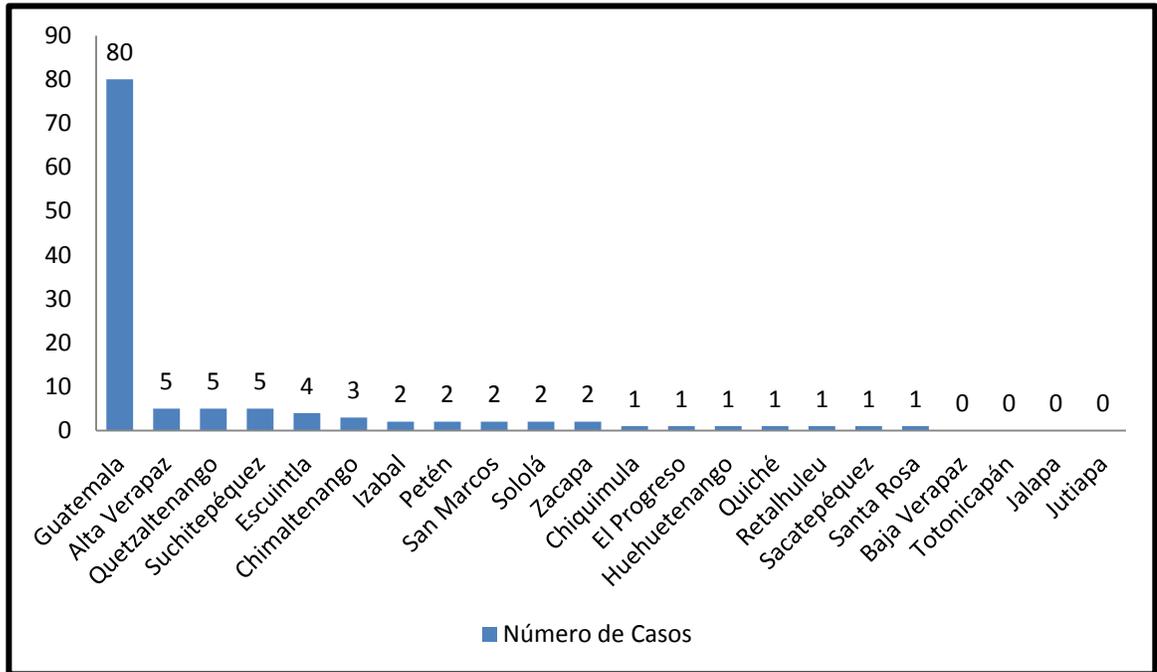


TABLA 3

Distribución de la Variante Histológica del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Variante Histológica	Número de Casos	Porcentaje
Trabecular	83	70%
Acinar	9	7.5%
Sólido	18	15%
Cirrótico	0	0%
Fibrolamelar	0	0%
Pelioide	0	0%
Células Pleomórficas	0	0%
Células Claras	9	7.5%
Cambio Sarcomatoide	0	0%
Total	119	100%

GRÁFICA 3

Distribución de la Variante Histológica del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

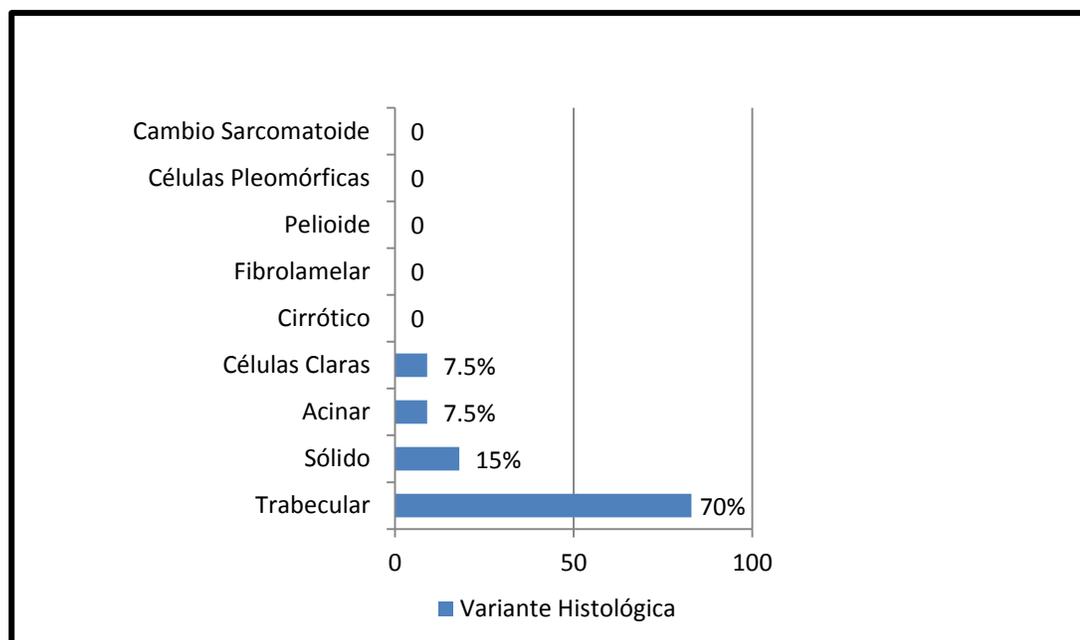


TABLA 4

Distribución del Grado Histológico del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Grado Histológico	Número de Casos	Porcentaje
I	0	0%
II	65	54.6%
III	46	38.7%
IV	8	6.7%
Total	119	100%

GRÁFICA 4

Distribución del Grado Histológico del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

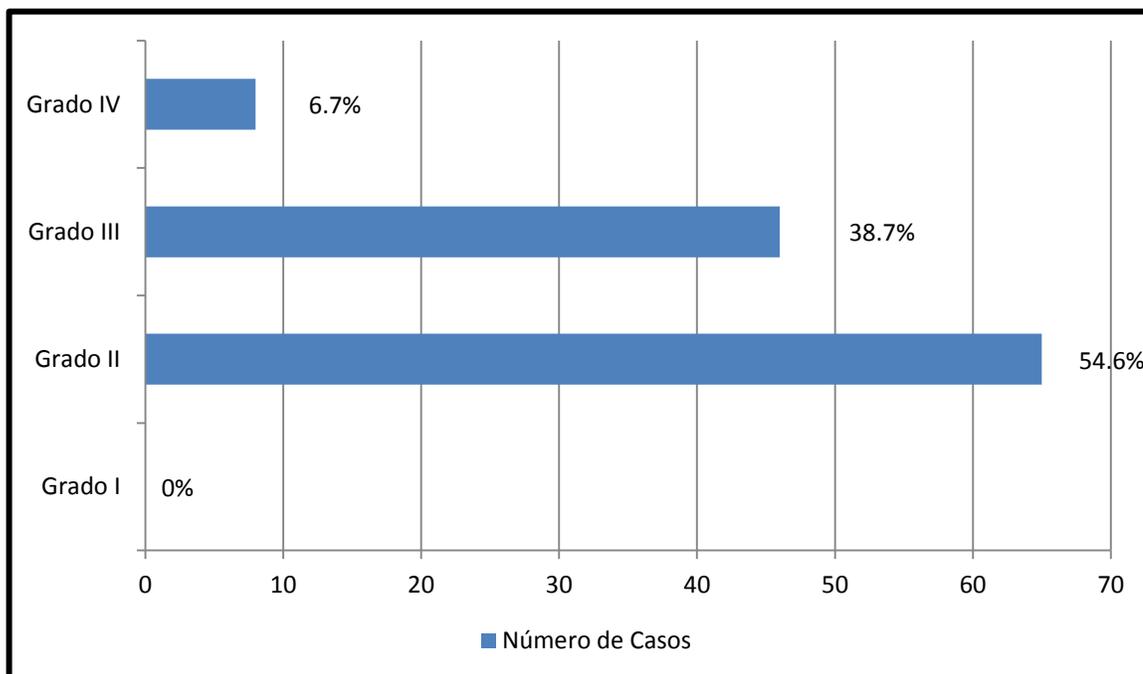


TABLA 5

Distribución de la Invasión Vascular del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Invasión Vascular	Número de Casos	Porcentaje
Ausente	21	17.6%
Presente	32	26.9%
No Evaluable	66	55.5%
Total	119	100%

GRÁFICA 5

Distribución de la Invasión Vascular del Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

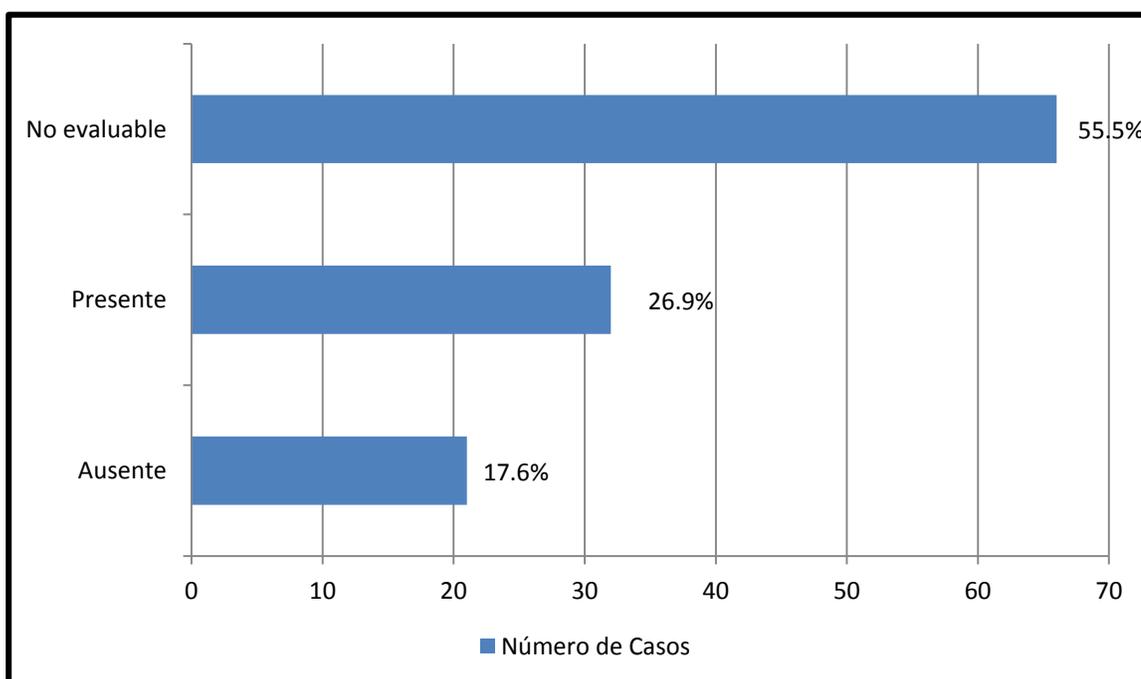


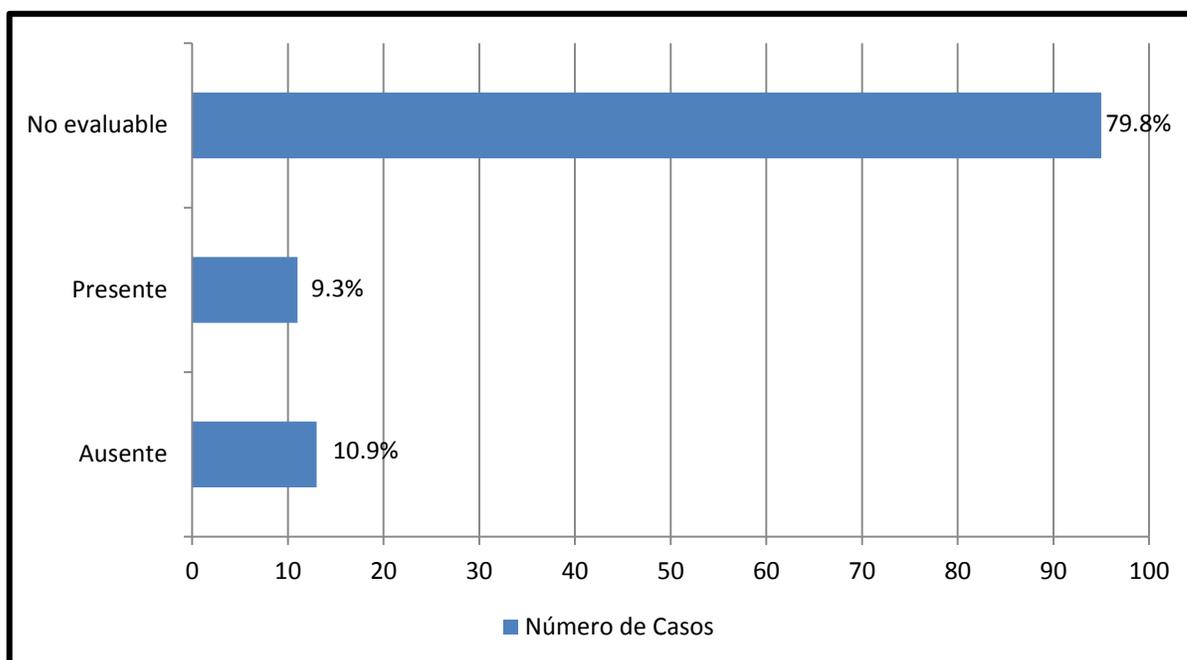
TABLA 6

Distribución de la Cirrosis en el Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Cirrosis	Número de Casos	Porcentaje
Ausente	13	10.9%
Presente	11	9.3%
No Evaluable	95	79.8%
Total	119	100%

GRÁFICA 6

Distribución de la Cirrosis en el Carcinoma de Células Hepáticas en el Departamento de Patología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el periodo de tiempo evaluado se recibieron un total de 88,675 muestras, de las cuales 584 fueron muestras de tejido hepático y de estas 119 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En Guatemala, en 2014, el carcinoma hepatocelular tuvo una prevalencia de 0.2 por 100,000 habitantes.. En el presente estudio el carcinoma hepatocelular tuvo una prevalencia de 0.0013. Cabe mencionar que dicha valor está basado en casos en los que el diagnóstico fue confirmado histológicamente.

El rango de edades de los pacientes encontrado en este estudio fue de 25 a 91 años, con una edad media de presentación de 66 años, dato que se correlaciona con lo descrito en la literatura. El sexo predominante fue el masculino con 78% (n=93). El sexo femenino representó el 22% (n=26). Estos datos también se correlacionan con lo que describe la literatura mundial respecto a la entidad.

En relación al departamento de residencia se encontró que el 67.2% (n=80) de pacientes reside en el departamento de Guatemala. Los departamentos de Alta Verapaz, Quetzaltenango y Suchitepéquez presentaron una cantidad de 5 casos cada uno (4.2% cada uno). Los siguientes departamentos en frecuencia fueron Escuintla con 3.4% (n=4) y Chimaltenango con 2.5% (n=3). Los departamentos que no presentaron casuística fueron Baja Verapaz, Totonicapán, Jalapa y Jutiapa. El resto presentó 1 o 2 casos. Al igual que en este estudio, el informe de vigilancia epidemiológica de 2015, del Centro Nacional de Epidemiología se reportó que la mayor casuística proviene del departamento de Guatemala.

La variante histológica más frecuente fue el patrón trabecular con 70% (n=83), seguido del patrón sólido con 15% (n=18). Los patrones acinar y de células claras se presentaron en 7.5% de casos (n=9) cada uno. La variante cirrótica, fibrolamelar, pelioide, células pleomórficas y cambio sarcomatoide no se observaron.

El grado histológico según la clasificación de Edmondson y Steiner fue el grado II con 54.6% (n=65), seguido del grado III con 38.7% (n=46) y el grado IV con 6.7% (n=8). El grado I no fue observado, recordando que esta morfología se limita a áreas de tumor y el diagnóstico se basa en encontrar un grado más alto. De las muestras evaluadas la mayoría se trató de biopsias por trucut, siendo evaluable un pequeño fragmento de tejido.

La invasión vascular se encontró presente en 26.9% de casos (n=32) y ausente en 17.6% (n=21). En el 55.5% de casos (n=66) la invasión vascular no fue evaluable en el tejido a estudio.

La presencia de cirrosis se confirmó histológicamente solo en 9.3% de casos (n=11). Estuvo ausente en 10.9% (n=13) y no fue evaluable en el 79.8% de casos (n=95), lo que recuerda el objetivo de la biopsia por trucut en los casos de sospecha de carcinoma de células hepáticas, el cual es la confirmación histológica del diagnóstico. En todos los casos, en los que la presencia de cirrosis no fue evaluable, el tejido enviado no contaba con parénquima hepático no neoplásico, o éste era muy escaso.

6.1. Conclusiones

6.1.2. La prevalencia del carcinoma de células hepáticas en el Departamento de Patología del Instituto de Seguridad Social es de 0.0013.

6.1.3. La edad media de presentación del carcinoma de células hepáticas es de 66 años, con un rango de 25 a 91 años.

6.1.4. El sexo en el que predomina el carcinoma de células hepáticas es el masculino con 78% (n=93).

6.1.5. El lugar de residencia más frecuente de los pacientes con carcinoma de células hepáticas es el departamento de Guatemala, representando el 67.2% (n=80)

6.1.6. La variante histológica más frecuente es el patrón trabecular con 70% (n=83).

6.1.7. El grado histológico según la clasificación de Edmondson y Steiner fue el grado II con 54.6% (n=65)

6.1.8. La invasión vascular se encontró presente únicamente en 26.9% de casos (n=32)

6.1.9. En el 79.8% (n=95) de los casos, no fue posible la evaluación de parénquima hepático no neoplásico para determinar la presencia de cirrosis.

6.2. Recomendaciones

6.2.1. Realizar estadísticas mensuales y anuales sobre todas las malignidades encontradas en el departamento de Patología del IGSS.

6.2.2. Contar con un sistema digital en el Departamento de Patología del IGSS que permita hacer estadísticas en base a los diagnósticos.

6.2.3. Exhortar a los médicos clínicos a que remitan la información clínica adecuada en las solicitudes de patología.

6.2.4. Fortalecer la comunicación interdisciplinaria con otros departamentos de la institución.

6.2.5. Crear un espacio físico y destinar personal dedicado únicamente al archivo de material histológico (laminillas y bloques de parafina).

6.2.6. Compartir con los patólogos de la institución los resultados de investigaciones realizadas en el departamento.

6.2.7. Estandarizar los diagnósticos de los informes anatomopatológicos del departamento de Patología del IGSS.

6.2.8. Realizar estadísticas en conjunto con los otros Departamentos de Patología del IGSS (Hospital Juan José Arévalo Bermejo, Escuintla y Mazatenango).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Panqueva Rocío del Pilar. Neoplasias hepáticas malignas: Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2015 June [citado 2017 Sep 03] ; 30(2): 232-242. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000200014&lng=en.
2. Antonio MD, et al. Morfology and other prognostic factors of hepatocellular carcinoma. *Chedid. Arch Pathol lab med-* vol 123, June 1999.
3. Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 171-181
4. Comisión Elaboradora de Guías de Práctica Clínica Fundamentadas en Medicina Basada en la Evidencia. Guía de Hepatocarcinoma. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. [acceso 1 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.igssgt.org/images/gpc-be/medicina_interna/GPC-BE%2035%20Hepatocarcinoma.pdf
5. Sam Colop, Berta. Vigilancia Epidemiológica de Cáncer. Guatemala 2015. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situaciones/Situacion%20epidemiologica%20cancer%20CNE%202015.pdf>
6. Rodríguez Marroquín, Flor de María. Caracterización Epidemiológica de la Mortalidad por Cáncer en Guatemala 2009- 2011. Universidad Rafael Landívar. Guatemala. Octubre 2014.
7. Álvarez Maldonado Marco Vinicio. Incidencia de tipos de cáncer diagnosticados en el hospital regional de Quetzaltenango. Guatemala. Universidad de san Carlos de Guatemala. Septiembre 2014.
8. INCAP. Noticias. Factores de riesgo de cáncer hepático en estudio. Febrero 2016. <http://www.incap.org.gt/index.php/es/noticias/1179-factores-de-riesgo-de-cancer-hepatico-en-estudio>
9. Galindo R, José Luis et al. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Rev Chil Cir* [online]. 2012, vol.64, n.5, pp.472-475. ISSN 0718-4026. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262012000500011>
10. Hirohashi T, Ishak KG, Kojiro M, Wanless IR, et al. Pathology and genetics of tumours of the Digestive System. In: Hamilton SR, Aalton LA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2000.
11. Albis Rosario, Escovar Jorge, Muñoz Andrés, Gaitán Jairo, Rey Mario, Villamizar John et al . Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico.

- Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2003 Aug [cited 2017 Sep 03] ; 18(3): 153-157. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000300007&lng=en.
12. Torres, Olga R. Determinación, Caracterización y evaluación de aflatoxinas que influyen en el retardo de talla para edad en niños de Guatemala. Fondo nacional de ciencia y tecnología. Proyecto Fodecy 04-2012. Diciembre 2013
13. Stacey E. Mills. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2010
14. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th edition. New York, USA. Elsevier. 2011.
15. Robert D. Odze, et. Al. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 2nd edition. Saunders Elsevier. USA. 2009.
16. María Victoria López Soto, et. Al. Hepatocarcinoma Fibrolamelar, Presentación de 2 Casos. Hospital Hermanos Ameijeiras, Habana Cuba. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. [accesado 1 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.conganat.org/3congreso/cvhap/comunicaciones/066/index.htm>
17. Perazzo Rosalía, Mendoza Virginia, Andrade Marlene. Hemoperitoneo, complicación del carcinoma fibrolamelar: A propósito de un caso. Gen [Internet]. 2007 Ene [citado 2016 Jul 2] ; 61(1): 51-54. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032007000100010&lng=es.
18. Association of directors of Anatomic and Surgical Pathology. Final Anatomic Diagnosis Checklist. Liver neoplasm (including intrahepatic bile ducts). Ver 1.1. 11-03
19. Losada M Héctor, Roa Juan Carlos, García M Darío, Araya Juan Carlos, Burgos SJ Luis, Silva A Jorge. Hepatocarcinoma con componente sarcomatoide: Caso clínico. Rev. méd. Chile [Internet]. 2007 Jun [citado 2016 Jul 1] ; 135(6): 768-772. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000600012&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007000600012>.
20. Pirisi Mario, MD et. Al. Reliability and Reproducibility of the Edmondson Grading of Hepatocellular Carcinoma Using Paired core biopsy and surgical resection specimens. Arch Pathol Lab Med- Vol 134; diciembre 2010.
21. Dr JI Wyatt, et al. Dataset for liver resection specimens and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma. Standards and datasets for reporting cancers. The royal college of pathologists. Septiembre 2007.

22. Francisco Colina, et al. Protocolo y Guía para el Diagnóstico Histopatológico de carcinoma Hepatocelular. Subprotocolo de Anatomía Patológica para un Protocolo general hospitalario de hepatocarcinoma. Revista Española de Patología. 2007; Vol 40, n.º 3: 147-160
23. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, 2000, "Hepatocellular Carcinoma" 8:159-166.
24. Germán Gómez Santos, Et. Al. Carcinoma hepatocelular. Tratamiento multimodal. Revista Colombiana de Gastroenterología / 23 (1) 2008
25. María Sarai González Huezo, Et. Al. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. Rev Gastroenterol Mex 2014;79:250-62 - Vol. 79 Núm.4 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.09.004

VIII. ANEXOS

ANEXO A:

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DEL HÍGADO Y VÍA BILIAR INTRAHEPÁTICA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (10)

Epithelial tumours				
Benign				
	Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹		
	Focal nodular hyperplasia			
	Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0		
	Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0		
	Biliary papillomatosis	8264/0		
Malignant				
	Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3		
	Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)	8160/3		
	Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3		
	Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3		
	Hepatoblastoma	8970/3		
	Undifferentiated carcinoma	8020/3		
Non-epithelial tumours				
Benign				
	Angiomyolipoma	8860/0		
	Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0		
	Haemangioma	9120/0		
	Infantile haemangioendothelioma	9130/0		
Malignant				
	Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1		
	Angiosarcoma	9120/3		
	Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3		
	Rhabdomyosarcoma	8900/3		
			Others	
			Miscellaneous Tumours	
			Solitary fibrous tumour	8815/0
			Teratoma	9080/1
			Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
			Carcinosarcoma	8980/3
			Kaposi sarcoma	9140/3
			Rhabdoid tumour	8963/3
			Others	
			Haemopoietic and lymphoid tumours	
			Secondary tumours	
			Epithelial abnormalities	
			Liver cell dysplasia (liver cell change)	
			Large cell type (large cell change)	
			Small cell type (small cell change)	
			Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
			Low-grade	
			High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
			Bile duct abnormalities	
			Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
			Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
			Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	
			Miscellaneous lesions	
			Mesenchymal hamartoma	
			Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)	
			Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.

ANEXO B

Grados de diferenciación del Carcinoma Hepatocelular según la Organización Mundial de la Salud	
Bien diferenciado	Trabéculas delgadas de 3 o menos células de grosor o arquitectura glandular. Atipia nuclear mínima. Este patrón es típico de tumores pequeños (menores de 2 cm)
Moderadamente diferenciado	Generalmente hay un patrón trabecular con más de 3 células de grosor. Atipia más marcada. Las células son de mayor tamaño con citoplasma eosinofílico con presencia de nucléolo. Puede haber bilis.
Pobrementemente diferenciado	Crecimiento compacto; las trabéculas son muy poco frecuentes. Hay atipia severa, agrandamiento nuclear e hiperchromasia. No hay presencia de bilis. Puede ser difícil determinar su origen hepatocelular por morfología
Fuente: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2000.	

ANEXO C:

DATASET FOR LIVER RESECTION: Hepatocellular carcinoma histopathology report

Surname: Forenames: Date of birth:
 Hospital: Hospital no: NHS no:
 Date of receipt: Date of reporting: Report no:
 Pathologist: Surgeon: Sex:

Gross description and core macroscopic items

Type of specimen: segmental resection list segments(if known):
 non-anatomic (wedge) resection Site/segment of origin:
 hepatectomy (at transplant)

Specimen weight g
 For segmental resections, specimen dimensions:
 antero-posterior mm, medio-lateral mm, supero-inferior mm

Number of tumours present List maximum tumour diameters:

Distance from nearest hepatic resection margin: mm

Macroscopic involvement of vessels	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	If yes, diameter of vessel involved mm
Invasion of adherent adjacent organ	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	If yes, which organ
Liver capsule intact and smooth	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	
Lymph node(s) received	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	

Histology: core microscopic items

Tumour grade by worst area (Edmondson):
 grade 1 grade 2-3 grade 4 Fibrolamellar carcinoma
 Mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma
 Other histological type (specify).....

Tumour cells present at margin yes no
 If no: margin >10mm or minimum distance to margin mm

Macroscopic vascular invasion confirmed	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Microscopic vascular invasion	yes <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

Evidence of response to pre-operative treatment yes no

Background liver:

Fibrosis:	none present <input type="checkbox"/>	Aetiology:	not known <input type="checkbox"/>	Other
	not bridging <input type="checkbox"/>		hepatitis B <input type="checkbox"/>	
	bridging <input type="checkbox"/>		hepatitis C <input type="checkbox"/>	
	bridging with nodules <input type="checkbox"/>		autoimmune hepatitis <input type="checkbox"/>	
	complete cirrhosis <input type="checkbox"/>		haemochromatosis <input type="checkbox"/>	
			alcohol <input type="checkbox"/>	
			NAFLD <input type="checkbox"/>	

Number of lymph nodes examined: Number with metastases:

Pathological staging pT pN

PT0 No tumour identified	
pT1 Solitary without vascular invasion	pN0 no lymph node metastases
pT2 Solitary with vascular invasion or multiple <=50mm	pN1 lymph node metastases
pT3 Multiple >=50mm or invades major vein	
pT4 Invades adjacent organs/perforates peritoneum	

Histological evidence of response to prior treatment yes no

Signature of pathologist..... Date / / SNOMED codes T / M

Dataset for liver resection specimens and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma. Standards and datasets for reporting cancers. The royal college of pathologists. Septiembre 2007. Dr JI Wyatt, et al.

ANEXO D

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS

Número de caso estudio: _____

Número de patología: _____

Edad: _____

Sexo:

Femenino	
Masculino	

Departamento de Residencia:

Petén		Guatemala	
Huehuetenango		Baja Verapaz	
Quiché		El Progreso	
Alta Verapaz		Jalapa	
Izabal		Zacapa	
San Marcos		Chiquimula	
Quetzaltenango		Retalhuleu	
Totonicapan		Suchitepequez	
Sololá		Escuintla	
Chimaltenango		Santa Rosa	
Sacatepequez		Jutiapa	

Variante histológica y/o citológica:

Trabecular	
Acinar	
Sólido	
Cirrótico	
Fibrolamelar	
Pelioide	
Células pleomórficas	
Células claras	
Cambio sarcomatoide	

Invasión vascular:

Presente	
Ausente	
No evaluable	

Cirrosis:

Presente	
Ausente	
No evaluable	

Comentarios:

Gradificación según Edmondson Steiner:

I	
II	
III	
IV	

PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "PREVALENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS HEPÁTICAS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo.