

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO -PATOLÓGICO DE  
PACIENTES CON NEOPLASIAS HEPATOBILIAR Y CÁNCER DE  
PÁNCREAS EN LOS DEPARTAMENTOS DE ONCOLOGÍA Y  
GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO DE DIAGNÓSTICO MEDICINA  
AVANZADA Y TELEMEDICINA (CEDIMAT) 2010- 2020.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

**GASTROENTEROLOGÍA**

Sustentante:

Mayna J. Fabián Jiménez

Asesores:

Dr. Ángel Gómez (clínico)

Dr. Santiago Collado (clínico)

Rubén Darío (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional 2021

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	11
I.1. Antecedentes	12
I.2. Justificación	15
II. Planteamiento del problema	16
III. Objetivos	18
III.1. General	18
III.2. Específicos	18
IV. Marco teórico	19
IV.1. Neoplasia hepatobiliar y páncreas	19
IV.1.1. Historia	19
IV.1.1. Neoplasias hepatobiliares y de páncreas	19
IV.1.1.1. Historia de la hepatocarcinoma	19
IV.1.1.2. Historia de cáncer de páncreas	20
IV.1.1.3. Historia de colangiocarcinoma	21
IV.1.2. Definiciones	22
IV.1.2.1. Carcinoma hepatocelular	22
IV.1.2. Cáncer de páncreas	22
IV.1.3. Colangiocarcinoma	22
IV.1.3. Etiología	22
IV.1.3.1. Cáncer de páncreas	22
IV.1.3.2. Colangiocarcinoma	23
IV.1.3.3. Carcinoma hepatocelular	24
IV.1.4. Clasificación	24
IV.1.4.1. Cáncer de páncreas	24
IV.1.4.2. Colangiocarcinoma	25
IV.1.4.2.1. Colangiocarcinoma perihiliar	25
IV.1.4.2.2. Colangiocarcinoma del conducto biliar distal	25
IV.1.4.2.1. Clasificación de Bismuth-Corlette	25

IV.1.4.3. Carcinoma hepatocelular	26
IV.1.4.3.1. Estadios	27
IV.1.5. Fisiopatología	28
IV.1.5.1. Cáncer de páncreas	28
IV.1.5.2. Colangiocarcinoma	29
IV.1.5.2.1. Histología e inmunohistoquímica	30
IV.1.5.3. Hepatocarcinoma	31
IV.1.5.3.1. Cirrosis	31
IV.1.5.3.2. Hepatitis viral	31
IV.1.6. Epidemiología	33
IV.1.6.1. Cáncer de páncreas	33
IV.1.6.2. Colangiocarcinoma	34
IV.1.6.2. Hepatocarcinoma	37
IV.1.7. Diagnóstico	39
IV.1.7.1. Cáncer de páncreas	39
IV.1.7.1.1. Tomografía computarizada	40
IV.1.7.1.2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	41
IV.1.7.1.2. Ultrasonido endoscópico	41
IV.1.7.2. Colangiocarcinoma	43
IV.1.7.3. Hepatocarcinoma	44
IV.1.7.1. Clínico	46
IV.1.7.1.1. Cáncer de páncreas	46
IV.1.7.1.2. Colangiocarcinoma	47
IV.1.7.1.2.1. Examen físico	48
IV.1.7.1.3. Hepatocarcinoma	49
IV.1.7.1.3.1. Patrones de presentación	49
IV.1.7.1.3.2. Pacientes sintomáticos	50
IV.1.7.1.3.3. Síndromes paraneoplásicos	50
IV.1.7.1.3.4. Características cutáneas	51
IV.1.7.1.3.5. Otras presentaciones clínicas	51
IV.1.7.2. Laboratorio	52
IV.1.7.2.1. Cáncer de páncreas	52
IV.1.7.2.2. Colangiocarcinoma	52

IV.1.7.2.3. Hepatocarcinoma	53
IV.1.7.3. Imágenes	54
IV.1.7.3.1. Cáncer de páncreas	54
IV.1.7.3.1.1. Tomografía computarizada (TC) abdominal	54
IV.1.7.3.1.2. Otros estudios	55
IV.1.7.3.1.2.1. Ecografía endoscópica	55
IV.1.7.3.1.2.2. Imágenes por resonancia magnética	56
IV.1.7.3.2. Carcinoma hepatocelular	56
IV.1.7.3.2.1. TAC abdominal con contraste	56
IV.1.7.3.2.2. Resonancia Magnética	57
IV.1.7.3.2.3. Ecografía con contraste (CEUS)	58
IV.1.7.3.3. Colangiocarcinoma	59
IV.1.7.3.3.1. Ecografía	59
IV.1.7.3.3.2. Tomografía abdominal contrastada	60
IV.1.7.3.3.3. Resonancia Magnética y Colangiografía Magnética	60
IV.1.7.3.3.4. Colangiografía	60
IV.1.7.3.3.5. Ultrasonido Intraductal o ecografía intraductal (UDI)	61
IV.1.7.3.3.6. Colangioscopia	61
IV.1.7.3.3.7. Exploración por PET	61
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	62
IV.1.8.1. Cáncer de páncreas	62
IV.1.8.2. Carcinoma hepatocelular	62
IV.1.8.3. Colangiocarcinoma	63
IV.1.9. Tratamiento	63
IV.1.9.1. Cáncer de páncreas	63
IV.1.9.2. Carcinoma hepatocelular	64
IV.1.9.2.1. Resección quirúrgica	64
IV.1.9.2.1. Trasplante de hígado	64
IV.1.9.2.2. Ablación de tumores	65
IV.1.9.2.3. Terapias transarteriales	65
IV.1.9.2.2.4. Quimioterapia sistémica	66
IV.1.9.3. Colangiocarcinoma	66
IV.1.10. Complicaciones	68

IV.1.10.1. Cáncer de páncreas	68
IV.1.10.2. Carcinoma hepatocelular	68
IV.1.10.3. Colangiocarcinoma	69
IV.1.11. Pronóstico y evolución	69
IV.1.11.1. Cáncer de páncreas	69
IV.1.11.2. Carcinoma hepatocelular	69
IV.1.11.3. Colangiocarcinoma	70
IV.1.12. Prevención	70
IV.1.12.1. Cáncer de páncreas	70
IV.1.12.2. Carcinoma hepatocelular	71
IV.1.12.2.1. Vacuna contra la hepatitis B	71
IV.1.12.2.2. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B	71
IV.1.12.2.3. Exposición reducida a la aflatoxina B1	71
IV.1.12.3. Colangiocarcinoma	71
V. Operacionalización de las variables	72
VI. Material y métodos	73
VI.1. Tipo de estudio	73
VI.2. Área de estudio	73
VI.3. Universo	73
VI.4. Muestra	74
VI.5. Criterio	74
VI.5.1. De inclusión	74
VI.5.2. De exclusión	74
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	74
VI. 7. Procedimiento	74
VI.8. Tabulación	75
VI.9. Análisis	75
VII.10. Consideraciones éticas	75
VII. Resultados	77
VIII. Discusión	97
IX. Conclusión	100
X. Recomendaciones	101

XI. Referencias	102
XII. Anexos	117
XII.1. Cronograma	117
XII.2. Instrumento de recolección de datos	118
XII.3. Costos y recursos	120
XII.4. Evaluación	121

## AGRADECIMIENTOS

Llegar a este último paso en mi formación como residente ha sido un gran reto y me llena de satisfacción haber caminado junto a personas muy importantes que de una manera desinteresada me han ayudado día tras días, en estos 3 años.

Mi familia que siempre están, que me sostienen, que están pendiente de cada detalle, son tan importantes que no sé cómo expresar el inmenso agradecimiento que siento por ustedes, gracias por acompañarme y alentarme a seguir adelante. Gracias infinitas.

Mi profundo agradecimiento al Dr. Jorge Marte por la entrega absoluta y desinteresada, siempre dedicando su tiempo y esfuerzo para ayudarme a culminar con éxito.

*In memoria* Dra. Carolina de la Cruz que, aunque ya no estas con nosotros fuiste y serás ese toque de inspiración que se necesita para triunfar, te extraño en cada momento, gracias a ti este sueño es una realidad.

Al departamento de gastroenterología por su entrega y confianza para mi formación, a mis coordinadores y profesores, gracias por su paciencia.

A mis compañeras y amigas de la residencia Anny, Aileen, Coralina, Stephania y Radhanilda, gracias porque cuando más necesite su apoyo cada una dijo presente de una manera desinteresada, les deseo muchos éxitos, siempre estaré orgullosa de haber compartido esta etapa con ustedes.

A mis asesores por la orientación y ayuda que me brindaron para la realización de esta investigación.

Por último, y no menos importante, a mi alma mater, CEDIMAT, que siempre me ha brindado su apoyo, estoy más que agradecida por ser parte fundamental en mi formación.

Mayna Fabián

## **DEDICATORIA**

Dedico este proyecto a todas las personas que colaboraron para poder realizarla y culminarla con éxitos, mis padres, mi esposo, mis hijos, hermanos, amigos y profesores.

Mayna Fabián

## RESUMEN

Los cánceres del sistema hepatobiliar y el páncreas se encuentran en aumento en la práctica clínica y conforman una de las principales causas de morbimortalidad más letales del mundo.

**Objetivo:** Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico patológico de las neoplasias hepatobiliar y de páncreas de CEDIMAT en el período de marzo, 2010 a febrero, 2020 en la República Dominicana.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de determinar el perfil epidemiológico y clínico-patológico con neoplasias hepatobiliar y páncreas de los departamentos de oncología y gastroenterología del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020.

**Resultados:** Se estudiaron 3 cánceres más frecuente de etiología pancreato-biliar y hepático. Se revisaron un total de 76 pacientes. El cáncer más prevalente fue el cáncer de páncreas para un total de 45 pacientes (59%), seguido del carcinoma hepatocelular representado por 25 pacientes (32%) y el colangiocarcinoma con 6 pacientes (7.8%). La hipertensión arterial fue el hallazgo más frecuente, seguido de a su vez de la diabetes mellitus y obesidad, en un rango de edad entre 60-69 años. El alcoholismo estuvo presente en un 28 por ciento, en el rango de edad entre 50-59 y 70-79 años (8%), mientras que el tabaquismo en un 24 por ciento. El uso de alcohol fue superior en el sexo masculino (28%). Las manifestaciones clínicas más frecuente fueron el dolor abdominal (68%), seguida de la pérdida de peso (64%). El sexo más prevalente en todas las manifestaciones clínica, fue el masculino.

**Conclusiones:** El cáncer de páncreas fue la neoplasia más frecuente, en el sexo masculino por encima de la 6ta década de la vida, el hábito tóxico más frecuente fue el uso de alcohol. Las manifestaciones más frecuentes fueron el dolor abdominal y la pérdida de peso.

**Palabras clave:** Neoplasias, páncreas, hepatocelular, colangiocarcinoma, patología.

## **ABSTRACT**

Cancers of the hepatobiliary system and the pancreas are increasing in clinical practice and constitute one of the main causes of morbidity and mortality in the world.

**Objective:** To determine the epidemiological and clinical-pathological behavior of the hepatobiliary and pancreatic neoplasms of Cedimat in the period from March, 2010 to February, 2020 in the Dominican Republic.

**Methods:** A descriptive and retrospective study was carried out, with the objective of determining the epidemiological and clinicopathological profile with hepatobiliary and pancreas neoplasms of the Department of Clinical Oncology of the Advanced Medicine and Telemedicine Diagnostic Center (CEDIMAT) 2010-2020.

**Results:** The 3 most frequent cancers of pancreatic-biliary and hepatic etiology were studied. A total of 76 patients were reviewed. The most prevalent cancer was pancreatic cancer for a total of 45 patients (59%), followed by hepatocellular carcinoma represented by 25 patients (32%) and cholangiocarcinoma with 6 patients (7.8%). Hypertension was the most frequent finding, followed by diabetes mellitus and obesity, in an age range between 60-69 years. Toxic habits such as alcoholism were present in 28 percent, in the age range between 50-59 and 70-79 years (8%), while smoking was in 24 percent. Alcohol use was higher in males (28%). The most frequent clinical manifestations were abdominal pain (68%), followed by weight loss (64%). The most prevalent sex in all clinical manifestations was male.

**Conclusions:** Pancreatic cancer was the most frequent neoplasm, in males over the 6th decade of life, the most frequent toxic habit was the use of alcohol. The most frequent manifestations were abdominal pain and weight loss.

**Key words:** Neoplasms, pancreas, hepatocellular, cholangiocarcinoma, pathology.

## I. INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma (CCA) es una entidad patológica que comprende diversos tumores epiteliales con características de diferenciación de colangiocitos: los colangiocarcinomas se clasifican según su ubicación anatómica en intrahepáticos (iCCA), perihiliares (pCCA) o distales (dCCA). Cada subtipo tiene una epidemiología, biología, pronóstico y estrategia distintos para el manejo clínico. La incidencia de colangiocarcinoma, en particular iCCA, ha aumentado a nivel mundial durante las últimas décadas.<sup>1</sup>

El CCA es la segunda neoplasia maligna primaria más común. Aunque es más común en Asia, su incidencia en Europa y América del Norte ha aumentado significativamente en las últimas décadas.<sup>2</sup>

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna hepática primaria más común. En los Estados Unidos, la carga de CHC ha ido en aumento durante varios años y actualmente se encuentra entre los cánceres nuevos diagnosticados con mayor frecuencia y las causas de mayor aumento de muertes relacionadas con el cáncer.<sup>3</sup> Las estimaciones actuales del registro de cáncer basado en la población de vigilancia, epidemiología y resultados finales sugieren que ha habido un aumento de casi 4 veces en la incidencia de CHC durante las últimas 4 décadas (1,6 por 100 000 en 1975-1977 a 4,8 por 100 000 en 2005-2007) y que esta incidencia creciente puede continuar en el futuro. Además, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de CHC es baja, lo que lo convierte en una de las principales causas de mortalidad relacionada con el cáncer.<sup>4,5,6</sup>

El término comúnmente utilizado «cáncer de páncreas» generalmente se refiere a un adenocarcinoma ductal del páncreas (incluidos sus subtipos), que representa aproximadamente el 85 por ciento de todas las neoplasias pancreáticas. De los varios subtipos de adenocarcinoma ductal, la mayoría comparte un pronóstico similar deficiente a largo plazo, con la excepción de los carcinomas coloides, que tienen un mejor pronóstico. El término más inclusivo «neoplasias pancreáticas exocrinas» incluye todos los tumores que están relacionados con las células acinares y ductales pancreáticas y sus células madre (incluido el pancreatoblastoma).<sup>7</sup> El cáncer de páncreas exocrino es una neoplasia maligna muy letal. Es la cuarta causa principal de

muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos y solo después del cáncer colorrectal como causa de muerte relacionada con el cáncer digestivo.<sup>7</sup>

El carcinoma de la vesícula biliar es una neoplasia poco común en Europa y América del Norte, tiene una incidencia alta en algunas áreas de América Latina y Asia.<sup>8,9</sup> Los principales factores de riesgo incluyen: colelitiasis, obesidad, infecciones crónicas de la vesícula biliar, factores hormonales y la exposición ambiental a químicos específicos.<sup>10</sup> Se presenta más en mujeres mayores de 55 años. Histológicamente, puede ser dividido en cuatro subtipos: 1) adenocarcinoma (con los subtipos papilar, tubular, mucinoso o en anillo de sello) (80 a 95%); 2) carcinoma epidermoide (CE) y adenoescamoso (CAE) (2 a 10%); 3) carcinoma indiferenciado (2 a 7%) y otras neoplasias (carcinoma de células pequeñas, sarcomas, melanomas y linfomas).<sup>11,12</sup>

#### I.1. Antecedentes

Los colangiocarcinomas (CCA) se asocian con una supervivencia general deficiente y la mayoría de los tumores son irresecables en el momento del diagnóstico. El diagnóstico temprano en una etapa resecable es esencial para mejorar los resultados. Las imágenes no invasivas juegan un papel importante en la evaluación de pacientes con obstrucción biliar, pero son limitadas debido a la falta de muestreo de tejido y en muchos casos debido a la ausencia de una masa, especialmente para CCA extrahepáticas. El diagnóstico endoscópico es necesario en la mayoría de los pacientes con CCA y el rendimiento del diagnóstico depende de la ubicación del tumor. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la ecografía endoscópica siguen siendo las herramientas de diagnóstico endoscópico más comunes. Tradicionalmente, la función de la endoscopia ha sido principalmente paliativa y se ha limitado al drenaje biliar en pacientes con ictericia obstructiva; sin embargo, las opciones de tratamiento más nuevas, como la terapia fotodinámica y la ablación por radiofrecuencia, se han mostrado prometedoras para mejorar la supervivencia del paciente.<sup>13</sup>

Los CCA son neoplasias malignas poco frecuentes que surgen del epitelio biliar, suelen presentarse como lesiones masivas que son asintomáticas o causan síntomas sistémicos inespecíficos como fatiga, fiebre y pérdida de peso. Los tumores hiliares y extrahepáticos se presentan con mayor

frecuencia con ictericia, aunque también se puede observar colangitis. La CPRE se ha utilizado para el diagnóstico y tratamiento de la CCA durante muchos años.<sup>14</sup>

Se revisó una experiencia de 20 años con 112 pacientes con CCA con referencia a las características demográficas, etiológicas y clínicas y el pronóstico en los dos tipos siguientes: periférico (que se origina en las radículas de los pequeños conductos intrahepáticos) e hilar (que se origina en los conductos hepáticos mayores en o cerca de la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo). Setenta de los 112 pacientes estaban en el grupo hilar y 42 en el grupo periférico. El consumo elevado prolongado de alcohol fue una característica destacada en ambas categorías (45 y 37%, respectivamente). Entre las mujeres, el 35 por ciento de las que tenían el tumor periférico habían usado preparaciones anticonceptivas orales. El principal factor etiológico identificable entre los tumores hiliares fue la colitis ulcerosa, con o sin colangitis esclerosante, que se documentó en 20 de 70 casos (28,6%), con 4 pacientes adicionales con enfermedad de Crohn. El grupo hilar presentó principalmente ictericia obstructiva inicialmente, mientras que el dolor abdominal y la pérdida de peso fueron los síntomas predominantes en el tipo periférico. La recurrencia tumoral fue frecuente en los que se sometieron a resección o trasplante, y ninguno de los que recibieron quimioterapia o radioterapia mostró evidencia objetiva de respuesta. La mediana del tiempo de supervivencia general fue pobre en ambos grupos a los 12 meses.<sup>15</sup>

Hay una serie de factores de riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) establecidos. Una característica común entre ellos es la lesión del parénquima hepático que resulta en el eventual desarrollo de cirrosis. Sin embargo, a medida que ha cambiado la epidemiología de la enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos, también ha cambiado el número de casos que surgen en hígados sin antecedentes de cirrosis. Por ejemplo, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es ahora la etiología más común de la enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos y ha traído consigo una apreciación del papel de los factores metabólicos en la vía de desarrollo del cáncer.<sup>16</sup> Aunque muchos pacientes con NAFLD desarrollarán diversos grados de fibrosis, la minoría desarrollará cirrosis.<sup>17,18</sup>

El diagnóstico de CHC puede ser difícil y a menudo requiere el uso de una o más modalidades de imagen. Idealmente, los tumores deben detectarse cuando tienen un tamaño  $\leq 2$  cm para poder ofrecer todas las opciones de tratamiento. Históricamente, el CHC se diagnosticaba con frecuencia de forma tardía debido a la ausencia de síntomas y la renuencia de muchos médicos de atención primaria a proporcionar vigilancia a sus pacientes de alto riesgo<sup>19,20</sup>. Como resultado, algunos pacientes tenían una enfermedad incurable en el momento del diagnóstico. Sin embargo, es una tendencia tranquilizadora que los pacientes diagnosticados después de 2006 tengan más probabilidades de tener una enfermedad localizada y una mejor supervivencia.<sup>21</sup>

El cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tipos de cáncer más letales. Según las estimaciones de GLOBOCAN 2012, el cáncer de páncreas causa más de 331,000 muertes por año, y se ubica como la séptima causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos juntos. A nivel mundial, alrededor de 338,000 personas tenían cáncer de páncreas en 2012, lo que lo convierte en el undécimo cáncer más común. Las tasas de incidencia y mortalidad más altas del cáncer de páncreas se encuentran en los países desarrollados. Las tendencias de la incidencia y la mortalidad por cáncer de páncreas variaron considerablemente en el mundo. Una causa conocida de cáncer de páncreas es el tabaquismo. Es probable que este factor de riesgo explique algunas de las variaciones internacionales y diferencias de género. La tasa de supervivencia general a cinco años es de aproximadamente el 6 por ciento (oscila entre el 2 y el 9%), pero varía muy poco entre los países desarrollados y en desarrollo. Hasta la fecha, las causas del cáncer de páncreas aún no se conocen suficientemente, aunque se han identificado ciertos factores de riesgo, como el tabaquismo, la obesidad, la genética, la diabetes, la dieta, la inactividad. No existen recomendaciones de detección actuales para el cáncer de páncreas, por lo que la prevención primaria es de suma importancia.<sup>22,23</sup>

## 1.2 Justificación:

La prevalencia de una serie de factores de riesgo comunes en cáncer hepatobiliar y de páncreas han aumentado en el mundo occidental. En consecuencia, debe seguir siendo un foco importante para las iniciativas de salud pública debido a la alta tasa de mortalidad de estos casos, porque muchos de los factores de riesgo son detectables, prevenibles y / o modificables. Aunque los mecanismos subyacentes detrás de la carcinogénesis para muchos de estos factores de riesgo no se han delineado claramente, es probable que los esfuerzos centrados en la detección temprana de estos factores de riesgo, establezca lineamiento y herramientas para contribuir a su manejo ya que son patologías que tienden a ser letales al momento de su diagnóstico.

La implementación de intervenciones para mitigar el riesgo asociado con factores específicos orienta a un referimiento a tiempo al área de oncología y cirugía para así establecer un inicio precoz al tratamiento y obtener un impacto más favorecedor en los pacientes que presente una de estas patologías.

En República Dominicana no se cuenta con un registro que monitorice el incremento de esta patología por consecuente no se puede establecer los factores de riesgo prevenibles que nos orienten a su prevención.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las neoplasias hepatobiliares y de páncreas son una de las principales causas de mortalidad por cáncer y una de las neoplasias malignas más letales del mundo. La incidencia y mortalidad más altas se encuentran en los países desarrollados.

La tasa de supervivencia estimada a 5 años es de aproximadamente el 5 por ciento. Las causas aún no se conocen suficientemente, aunque se han identificado ciertos factores de riesgo, como el tabaquismo, antecedentes familiares y genéticos, diabetes mellitus, obesidad, factores dietéticos, consumo de alcohol, inactividad física, entre otros. No existen recomendaciones actuales para la detección, por lo que la prevención primaria es de suma importancia.<sup>22</sup>

Dimagno, Malagelada y Taylor resaltan en su análisis que no es posible diagnosticar de manera confiable a un paciente con cáncer de páncreas basándose únicamente en los síntomas y signos. La falta de especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas cuando se basa en síntomas que son altamente sugestivo y sensibles para el cáncer de páncreas se demostró que el 57 por ciento de esos pacientes tenían otros diagnósticos, incluidos cánceres intraabdominales no pancreáticos (13%), pancreatitis (12%) y trastornos no pancreáticos.<sup>94</sup> Por lo tanto el conocimiento de los factores de riesgo pueden llevar a una evaluación más temprana y más agresiva en pacientes que presentan síntomas sospechosos de la enfermedad.<sup>94</sup>

Jarnagin, Fon y Dematteo identificaron que típicamente cuando los pacientes acuden a la consulta con diagnóstico de colangiocarcinoma muestran un patrón de anomalías del perfil bioquímico hepático compatible con ictericia obstructiva, que incluye aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa, las transaminasas suelen estar normal o ligeramente aumentada conforme el tumor avanza.<sup>111</sup>

Bruix y Sherman en su análisis resaltan que el objetivo de la vigilancia es detectar el carcinoma hepatocelular en una etapa temprana cuando las opciones curativas son factibles, ya que los criterios diagnósticos en una paciente con cirrosis se han basado en características de imagen bien definidas sin necesidad de biopsia confirmatoria.<sup>112</sup>

Nuestro país no cuenta con data ni estadísticas sobre la incidencia de estas patologías, por ende, no contamos con las herramientas para su detección precoz. Esta entidad representa un alto gasto hospitalario, así como también una alta tasa de mortalidad.

Por tal razón surge la necesidad de determinar un registro que nos oriente sobre ¿cuál es el perfil epidemiológico y clínico-patológico de paciente con neoplasias hepatobiliar y cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. General:**

1. Determinar el perfil epidemiológico y clínico-patológico de paciente con neoplasias hepatobiliar y cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020.

#### **III.2. Específicos:**

Determinar la incidencia de neoplasias hepatobiliar y de páncreas en pacientes del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Antecedentes patológicos
4. Hábitos tóxicos
5. Manifestaciones clínicas

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Neoplasias hepatobiliares y de cáncer de páncreas

#### IV.1.1. Historia

Los tumores hepatobiliares y de páncreas se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de neoplasias con diferente extirpe histológica, pero con una evolución clínica ominosa. Su localización anatómica ha generado dificultades diagnósticas y terapéuticas que se han traducido en escasos avances clínicos en la última década. Dentro de este grupo de neoplasias, nos encontramos diferentes histologías que confieren características a cada subtipo de tumor.<sup>24</sup>

##### IV.1.1.1. Historia de la hepatocarcinoma

Para hablar de la historia del hepatocarcinoma hay que destacar el descubrimiento de la hepatitis y consecuentemente de la cirrosis.

La cirrosis hepática es una condición patológica conocida desde muchos siglos antes de que el médico francés Rene Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), le pusiera tal nombre, basado en la coloración del órgano afectado. Inicialmente, el término usado era parecido (escirros), y hacía referencia al endurecimiento que adquiría la anomalía, por lo que también podía decirse lo mismo de otras partes de la economía afectadas por otras causas.<sup>25</sup>

Ya en fechas tan tempranas como el siglo IV a.C, se puede ver que uno de los aforismos hipocráticos, dice: «el endurecimiento del hígado es un signo ominoso en los casos de ictericia» (Rikkers, 2009). Erasítrato (c. 304-250 a.C.) mencionaba: «la σκίρρωσις (*skirrōsis*) proceso de induración del hígado como una de las causas de la hidropesía». Andrés Vesalio (1514-1564) se refirió en sus descripciones al aspecto reducido y nodular del hígado (Tumen, 1968).<sup>25</sup>

En 1770, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) habló de la patología (Segatore, 1975); en 1793, Matthew Baillie, diferenció lo que más tarde se conocería como cirrosis, de los tumores del hígado, y también observó la relación del proceso con el abuso del alcohol; en 1842, Carl Freiherr von Rokitansky.<sup>25</sup>

En la década de 1960, Baruch Blumberg descubrió que una forma de hepatitis transmitida por la sangre era causada por un virus que se conoció

como virus de la hepatitis B, un hallazgo que llevó al desarrollo de pruebas de diagnóstico y una vacuna eficaz por el que el científico recibió el Premio Nobel de Medicina en 1976. Entonces, Harvey J. Alter, de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., estaba estudiando la aparición de hepatitis en pacientes que habían recibido transfusiones de sangre.<sup>26</sup>

La infección por el virus de la hepatitis C «es la primera causa de enfermedad hepática crónica, cirrosis y cáncer de hígado en las sociedades occidentales». El descubrimiento de este patógeno y su posterior conocimiento en profundidad «han permitido el diseño de fármacos antivirales extraordinariamente eficaces», que sitúan la eliminación de esta enfermedad en un horizonte próximo para diversos países del mundo <sup>27</sup>.

#### IV.1.1.2. Historia de cáncer de páncreas

En 1761 Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) publicó *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, *Las Bases y Causas de las Enfermedades Investigadas a través de la Anatomía*, donde expone numerosos casos de escirros pancreáticos, áreas de consistencia aumentada de este órgano y que muchos consideran la primera descripción de adenocarcinoma ductal del páncreas. En 1858 Jacob Da Costa publica 37 casos incluyendo la primera descripción microscópica.<sup>28</sup>

En 1882 Friederich Trendelenburg (1844-1924) realizó la primera pancreatectomía de un tumor que en dicho caso involucraba la cola del páncreas. Guiseppe Ruggi en 1889 realiza una enucleación de una lesión de cabeza de páncreas y Domenico Biondi una resección parcial de la cabeza pancreática con preservación del duodeno en 1894. La primera pancreatoduodenectomía la realiza Alessandro Codivilla en 1898 de un tumor pancreático adherente a duodeno que incluye además una resección en bloc del estómago distal y del colédoco distal, reconstruyendo el tránsito mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux que había sido descrita un año antes y una colecistoyeyunostomía. No describe en manejo del muñón pancreático, que probablemente fue ligado. El paciente evolucionó con un fluido seroso continuo a través de la herida operatoria, probablemente debido a una fístula pancreática falleciendo a las tres semanas. El mismo año William Stewart

Halsted realiza la primera resección exitosa de un cáncer periampular a través de un abordaje transduodenal con una resección en cuña.<sup>28</sup>

En 1909 Walter Kausch realiza la primera pancreatoduodenectomía parcial exitosa a través de un procedimiento en dos tiempos e incluyendo una pancreatoyeyunostomía. En 1940 Allen O. Whipple realiza la primera pancreatoduodenectomía en un tiempo en una paciente con un tumor de la cabeza del páncreas que sobrevive nueve años.<sup>28</sup>

#### IV.1.1.3. Historia de colangiocarcinoma

El CCA fue descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840; se trata de un tumor maligno que proviene de las células epiteliales de los conductos intra y extrahepáticos. Es un tumor raro, ya que solo representa el 2 por ciento de todos los cánceres; puede aparecer en cualquier parte del sistema biliar y se clasifica, según su sitio anatómico de presentación, en CCA extrahepático (CCE) y CCA intrahepático (CCI). La forma extrahepática se subdivide en 2, proximal, hiliar o perihiliar (del 40 al 70 por ciento de los casos) y distal (del 20 al 30 por ciento de los casos). El CCI es la segunda causa más común de cáncer hepático primario; sin embargo, dentro de los CCA solo representa del 5 al 10 por ciento de todos los casos. Además de esto, se reconocen 3 tipos macroscópicos diferentes de CCA: el tipo formador de tumor, el cual representa un nódulo bien delimitado del parénquima hepático; el tipo periductal infiltrante, el cual muestra infiltración extensa a lo largo de las estructuras portales intrahepáticas, y el tipo intraductal, en el cual el tumor está confinado dentro de los conductos biliares mayores. De los ya mencionados, el más frecuente es el formador de tumor, que representa el 86 por ciento de los casos. Las diferencias anatómicas entre estos subtipos resultan en una presentación clínica dispar y, por lo tanto, cada caso requiere de una estrategia de tratamiento única.<sup>29,30,31,32,33,34</sup>

#### IV.1.2. Definiciones

##### IV.1.2.1. Carcinoma hepatocelular

El CHC es un tumor primario del hígado que generalmente se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica, particularmente en pacientes con cirrosis e infección crónica por el virus de la hepatitis B o por el virus de la hepatitis C.<sup>35</sup>

##### IV.1.2. Cáncer de páncreas

El carcinoma de páncreas exocrino es una enfermedad genética causada por mutaciones heredadas y adquiridas en genes específicos asociados al cáncer.

El adenocarcinoma de páncreas más común, representa aproximadamente el 90 ciento de los casos, y el término «cáncer de páncreas» a veces se usa para referirse sólo a ese tipo. Estos adenocarcinomas comienzan en la parte del páncreas que produce las enzimas digestivas . Otros tipos de cáncer, que colectivamente representan la mayoría de los no adenocarcinomas, también pueden surgir de estas células. Aproximadamente 1 a 2 ciento de los casos de cáncer de páncreas son tumores neuroendocrinos , que surgen de las células productoras de hormonas del páncreas. Por lo general, son menos agresivos que el adenocarcinoma de páncreas.<sup>36</sup>

##### IV.1.3. Colangiocarcinoma:

Los tumores de las vías biliares son lesiones benignas o malignas que pueden estar asociadas a factores de riesgo o lesiones potencialmente malignas. Constituyen un grupo de entidades heterogéneas con diferente comportamiento biológico y pronóstico según su localización y patrón de crecimiento.<sup>37</sup>

##### IV.1.3. Etiología

###### IV.1.3.1. Cáncer de páncreas

Sigue siendo desconocida, aunque se han encontrado varios factores genéticos y ambientales que se asocian a su desarrollo. Uno de los factores genéticos más destacados es la pancreatitis hereditaria, aunque sólo causa un pequeño porcentaje de los casos de cáncer de páncreas. Los pacientes

afectados tienen un gen de la tripsina anormal, que se transmite como rasgo autosómico dominante, y se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas a los 70 años es del 40 por ciento. Los pacientes con otras formas no hereditarias de pancreatitis crónica también sufren más riesgo de cáncer a este nivel. Un estudio multinacional demostró que este riesgo es del 2 por ciento, por década, independientemente del tipo de pancreatitis. Además de la pancreatitis hereditaria, existen evidencias de que los factores genéticos predisponen al cáncer de páncreas en algunas familias. En varios estudios poblacionales se ha confirmado que el 7 a 8 por ciento de los enfermos con carcinoma de páncreas tiene un familiar de primer grado afectado también por la enfermedad.<sup>38,39,40,41</sup>

Las mutaciones en línea germinal de algunos genes causantes de cáncer conocidos, como BRCA2 (que predispone al cáncer de mama hereditario a varones y mujeres) y el gen supresor de tumores p 16, aparecen en algunas de estas familias.<sup>41</sup> Los individuos con síndrome de Peutz-Jeghers familiar también tienen un riesgo aumentado, que puede llegar incluso al 36 por ciento a lo largo de la vida.<sup>42</sup>

La diabetes mellitus es muy frecuente en pacientes con carcinoma de páncreas. En la mayor parte de los casos la diabetes se ha diagnosticado en los 2 años previos al tumor y el paciente no tiene antecedentes familiares de esta enfermedad. Por tanto, una diabetes de aparición reciente sin antecedentes familiares puede ayudar a identificar a los pacientes con cáncer de páncreas, sobre todo cuando tienen más de 50 años. La destrucción del páncreas no suele resultar suficiente para producir una insuficiencia endocrina en la mayor parte de los pacientes con carcinoma de páncreas, y se ha propuesto que una producción aumentada de un polipéptido amiloide (amilina) en los islotes por parte del tumor es la responsable de la situación diabetogénica.<sup>43</sup>

#### IV.1.3.2. Colangiocarcinoma

Son neoplasias raras que se originan a partir del epitelio biliar. En EE. UU. la incidencia es de 1 por cada 100.000 personas. La forma más práctica de clasificar los colangiocarcinomas es en intrahepáticos, perihiliares o distales. Los CCAI son sólo una minoría de los colangiocarcinomas, se tratan como

tumores hepáticos primarios. Los colangiocarcinomas perihiliares (tumores de Klatskin) representan del 60 al 80 por ciento de los colangiocarcinomas que se observan en los centros de referencia terciarios y los cánceres de los conductos biliares distales representan del 10 al 30 por ciento.

Aproximadamente dos tercios de los colangiocarcinomas afectan a pacientes de entre 50 y 70 años de edad y son más frecuentes en el género masculino. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de los colangiocarcinomas son la colangitis esclerosante primaria, la colitis ulcerosa, los quistes de colédoco, la infección biliar por *Clonorchis sinensis* (una duela hepática), los cálculos intrahepáticos y la coledocolitiasis y la exposición previa al contraste radiológico dióxido de torio. En las autopsias se ha descubierto que más del 30 por ciento de los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen un colangiocarcinoma.<sup>44,45,46</sup>

#### IV.1.3.3. Carcinoma hepatocelular

Los tumores hepáticos pueden originarse en el hígado, a partir de los hepatocitos, del epitelio biliar o del tejido mesenquimal, o bien diseminarse hacia el hígado para formar tumores primarios en órganos remotos o adyacentes. En los adultos de la mayor parte del mundo, las metástasis hepáticas son más frecuentes que los tumores malignos primarios del hígado, mientras que, en los niños, los tumores malignos primarios superan en números tanto a las metástasis como a los tumores benignos del hígado. Salvo los hemangiomas cavernosos, los tumores hepáticos benignos son raros en todas las regiones geográficas y en todos los grupos de edad.<sup>47</sup>

#### IV.1.4. Clasificación:

##### IV.1.4.1. Cáncer de páncreas

##### I. Benignos:

- Cistoadenoma seroso
- Cistoadenoma mucinoso
- Adenoma mucinoso papilar intraductal
- Teratoma quístico maduro

## II. Limite (tumores de potencial maligno incierto)

- Tumor mucinoso quístico con displasia moderada.
- Tumor mucinoso intraductal papilar con displasia moderada.
- Tumorseudopapilar sólido.

## III. Malignos

- Adenocarcinoma ductal
- Tumor de células gigantes de tipo osteoclastico
- Cistoadenocarcinoma seroso
- Cistoadenocarcinoma mucinoso (infiltrado/no infiltrante)
- Carcinoma mucinoso papilar intraductal (infiltrado/ no infiltrante)
- Carcinoma de células acinares
- Pancreatoblastoma
- Carcinomaseudopapilar sólido
- Otros carcinomas

## IV.1.4.2. Colangiocarcinoma

### IV.1.4.2.1. Colangiocarcinoma perihiliar

El sitio más común donde se encuentran los colangiocarcinomas es la región perihiliar o la bifurcación del conducto hepático común. Los tumores que se encuentran en esta zona representan un reto para la cirugía por su proximidad a las estructuras vasculares principales y porque pueden extenderse a los conductos hepáticos derecho e izquierdo.<sup>49</sup>

### IV.1.4.2.2. Colangiocarcinoma del conducto biliar distal

El conducto biliar distal es el segundo sitio donde se producen más colangiocarcinomas y el tercer adenocarcinoma periampular que se extirpa con más frecuencia. Los carcinomas del conducto biliar distal se resecan mediante una pancreatoduodenectomía, como los otros tumores malignos periampulares.<sup>50</sup>

### IV.1.4.2.1. Clasificación de Bismuth-Corlette

Se utiliza para tumores perihiliares los cánceres que surgen en la región perihiliar se han clasificado además de acuerdo con sus patrones de afectación de los conductos hepáticos (clasificación de Bismuth-Corlette).<sup>51</sup>

- Tumores por debajo de la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho (Tipo I)
- Tumores que llegan a la confluencia (Tipo II)
- Tumores que ocluyen el conducto hepático común y el conducto hepático derecho o izquierdo (tipos IIIa y IIIb, respectivamente)
- Tumores multicéntricos o que involucran la confluencia y el conducto hepático derecho o izquierdo (Tipo IV).

Los tumores de las vías biliares que involucran la bifurcación del conducto hepático común se denominan tumores de Klatskin o colangiocarcinoma hiliar, independientemente de si se originan en la porción intrahepática o extrahepática del árbol biliar. Los tumores perihiliares representan aproximadamente el 50 por ciento de todos los colangiocarcinomas, mientras que aproximadamente el 40 por ciento son tumores extrahepáticos distales y el 10 por ciento o menos son intrahepáticos.<sup>51</sup>

#### IV.1.4.3. Carcinoma hepatocelular

En lo que a tumores primarios malignos de hígado de refiere, los originados en este mismo órgano, podemos distinguir:

- Carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma). Comprende entre el 80 – 90 por ciento de casos de cáncer primario de hígado. Dentro de este grupo existe una variante denominada fibrolamelar, de presentación habitual en mujeres jóvenes, con mejor pronóstico que el CHC común.
- Colangiocarcinoma.
- Cistoadenocarcinoma.
- Hepatoblastoma (raramente ocurre en adultos).
- Sarcomas (angiosarcoma, leiomiocarcinoma).
- Indiferenciado.

En la edad infantil los tumores más comunes son los primarios, fundamentalmente el hepatoblastoma, mientras que en la edad adulta son más frecuentes las metástasis, siendo el carcinoma hepatocelular el tumor primitivo más prevalente. El hemangioma es el tumor hepático benigno más común,

siendo los restantes tipos de tumores benignos muy infrecuentes (adenoma, hiperplasia nodular focal, hamartoma, teratoma, fibroma).<sup>49,51</sup>

#### IV.1.4.3.1. Estadios

La clasificación de la hepatocarcinoma por estadios debe asociarse a la capacidad funcional del hígado a fin de establecer una adecuada planificación de la estrategia terapéutica oportuna, pues es frecuente que la enfermedad asiente sobre un hígado previamente enfermo y que esta circunstancia condicione las opciones de tratamiento. Existen varias clasificaciones de la capacidad funcional del hígado, entre las que destacan la clasificación Child-Pugh (incluye valores de albúmina, bilirrubina, coagulación, y presencia de ascitis o encefalopatía) y la clasificación de Okuda (incluye porcentaje de volumen hepático afecto y valores de albúmina y bilirrubina).<sup>49</sup>

La clasificación de consenso del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), que aúna la extensión de la enfermedad, la evaluación de la función hepática, y el estado general del paciente, agrupa a los pacientes en los siguientes estadios:<sup>49</sup>

- Estadio 0: Tumor único menor de 2 cm, Child Pugh A, estado general muy bueno.
- Estadio A: Tumor único o 3 nódulos menores de 3 cm, Child-Pugh A-B, muy buen estado general.
- Estadio B: Enfermedad voluminosa multinodular, Child-Pugh A-B, estado general muy bueno.
- Estadio C: Enfermedad extrahepática o invasión de la vena porta, Child-Pugh A-B, estado general conservado.
- Estadio D: Enfermedad muy avanzada, Child-Pugh C, mal estado general.

Los tumores se clasifican igualmente según el grado histológico, utilizándose cuatro grados:<sup>49</sup>

- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3: Pobremente diferenciado.
- G4: Indiferenciado.

#### IV.1.5. Fisiopatología:

##### IV.1.5.1. Cáncer de páncreas

En el páncreas normal se pueden encontrar tres tipos distintos de células epiteliales: 1) células acinares: que representan aproximadamente el 80 por ciento del volumen glandular. 2) células ductales: que corresponden al 10-15 por ciento. 3) células endocrinas (de los islotes): que suponen el 1-2 por ciento, del total. Más del 95 por ciento de las neoplasias malignas del páncreas se originan en los elementos exocrinos de la glándula (células acinares y ductales) y muestran características compatibles con adenocarcinoma. Las neoplasias endocrinas representan sólo el 1-2 por ciento de los tumores pancreáticos. Los tumores malignos no epiteliales son extremadamente raros.<sup>54</sup>

Los adenocarcinomas ductales suponen el 85-90 por ciento de los tumores pancreáticos. Las series de autopsias han demostrado que el 60-70 por ciento de los tumores se localizan en la cabeza de la glándula, el 5-10 por ciento en el cuerpo y el 10-15 por ciento en la cola. A la exploración macroscópica se trata de masas firmes, de límites mal definidos, que se confunden con el parénquima pancreático que los rodea. El tamaño medio de los carcinomas de la cabeza del páncreas es 2,5-3,5 cm, lo que contrasta con 5-7 cm en la cola o el cuerpo. Las diferencias en el tamaño del tumor en el momento de la presentación se relacionan con el desarrollo más precoz de los síntomas en los tumores proximales comparados con los distales. Los tumores de la cabeza del páncreas muestran tendencia a obstruir el conducto colédoco distal y el conducto pancreático. La obstrucción anatómica de estas estructuras produce ictericia y una pancreatitis obstructiva crónica. Los cambios anatomopatológicos que se observan en el páncreas incluyen dilatación del conducto y atrofia por fibrosis del parénquima pancreático. Algunos tumores pueden afectar al duodeno y la ampolla de Vater.<sup>54,55</sup>

La extensión extra-pancreática hacia los tejidos retroperitoneales aparece casi siempre en el momento del diagnóstico y determina la invasión de la vena porta y de los vasos y nervios mesentéricos superiores. Las neoplasias de la cola del páncreas no producen obstrucción del colédoco ni del conducto

pancreático. La extensión extra-pancreática de los tumores distales condición a la invasión del bazo, el estómago, la suprarrenal izquierda o varias de estas estructuras. En los pacientes con enfermedad avanzada se pueden encontrar con frecuencia metástasis ganglionares, hepáticas y peritoneales, mientras que la afectación pulmonar, pleural y ósea son menos frecuentes.<sup>54,55</sup>

A nivel microscópico, los adenocarcinomas ductales se gradan como bien, moderada o pobremente diferenciados. Los tumores bien diferenciados muestran glándulas neoplásicas tubulares irregulares con una ligera atipia celular, poca actividad mitótica y una producción importante de mucinas. La pérdida de diferenciación se debe a la ausencia de disposición de las células en estructuras glandulares, con aumento de la atipia celular y el número de mitosis, y cese de la producción de mucina. Algunos estudios han demostrado que la gradación histológica se correlaciona con la supervivencia. Los adenocarcinomas ductales inducen una intensa reacción desmoplásica, que justifica su consistencia dura a la inspección macroscópica. A diferencia de lo que sucede en la pancreatitis crónica, la calcificación intraductal es poco frecuente. Los conductos pancreáticos por fuera de la zona de 1a neoplasia pueden demostrar hiperplasia papilar o hipertrofia de las células mucinosas. La importancia de estos hallazgos se desconoce. La extensión microscópica del tumor suele ser evidente en los conductos linfáticos y espacios perineurales. La extensión del tumor de la cabeza del páncreas hacia los ganglios linfáticos se produce sobre todo en el lecho pancreaticoduodenal, aunque posteriormente se afectan también los ganglios celíacos y paraórticos.<sup>56,57,58</sup>

#### IV.1.5.2. Colangiocarcinoma

Los colangiocarcinomas pueden ocurrir en cualquier parte del árbol biliar, desde los conductos biliares pequeños, los conductos biliares y los restos de la placa ductal en el hígado (CC intrahepático) hasta los grandes conductos biliares hiliares y extrahepáticos (CC extrahepático). Un tumor de Klatskin es un CC extrahepático que surge en la bifurcación del conducto hepático común.<sup>62</sup>

Patología macroscópica: Existen diferencias en la morfología macroscópica y características microscópicas de los CC intra y extrahepáticos. Los CC

intrahepáticos se dividen según su apariencia morfológica en los subtipos formadores de masa, infiltrantes periductal e intraductales:<sup>62</sup>

- Los CC intrahepáticos formadores de masa son tumores multilobulados, no encapsulados, firmes, de color blanco grisáceo, debido a un estroma desmoplásico extenso. El aspecto morfológico es el de un adenocarcinoma esclerosante o escirroso.
- El subtipo infiltrante periductal muestra una infiltración extensa a lo largo de las estructuras portales intrahepáticas.
- El subtipo intraductal está confinado dentro de grandes conductos biliares, a menudo con arquitectura papilar. El subtipo intraductal ahora se denomina IPNB y se considera una lesión in situ.
- Por el contrario, los CC extrahepáticos suelen formar lesiones firmes, infiltrantes y mal definidas en el hilio hepático o a lo largo del conducto biliar extrahepático.<sup>62</sup>

#### IV.1.5.2.1. Histología e inmunohistoquímica

Los CC intrahepáticos suelen ser adenocarcinomas bien a moderadamente diferenciados, que clásicamente consisten en pequeñas glándulas neoplásicas uniformes bien diferenciadas, o glándulas más grandes alargadas o tortuosas compuestas de células neoplásicas cuboideas, o nidos de estructuras cribiformes (similares a comedocarcinoma) compuestas por células pequeñas con escaso citoplasma y núcleos oscuros. Los tumores son a menudo muy celulares en la periferia con un centro hipocelular densamente fibrótico. Las células tumorales insinúan las sinusoides y no los cordones trabeculares en el borde de la lesión.

Otros tipos microscópicos no clásicos que se pueden encontrar son los tipos trabecular e hilar y el carcinoma colangiocelular (CCC). El tipo trabecular de CC intrahepático se caracteriza por células poligonales con citoplasma eosinofílico que se disponen en trabéculas anastomosantes. El tipo hilar muestra características que se asemejan al CC extrahepático.

El análisis molecular del CC intrahepático ha revelado dos subtipos histológicos (tipo de conducto grande y tipo de conducto pequeño) que se asocian con características clínicas y moleculares distintas:<sup>63</sup>

- El tipo de conducto grande con frecuencia alberga la mutación *KRAS*, afecta la región perihiliar y se caracteriza por infiltrar estructuras ductulares neoplásicas con revestimiento celular columnar y abundante producción de mucina. El tipo de conducto grande también se asocia con invasión perineural, metástasis en los ganglios linfáticos, niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) y mal pronóstico.
- El tipo de conducto pequeño se asocia con frecuencia con mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1/2 y translocación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), se localiza periféricamente y se caracteriza por pequeñas estructuras ductulares con un revestimiento de células cuboideas pobre en mucina.<sup>63</sup>

#### IV.1.5.3. Hepatocarcinoma

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma, y una característica común entre muchos de ellos es la lesión del parénquima hepático que da lugar a cirrosis.<sup>64</sup> La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el VHC subyace en muchos de estos casos. En un análisis de 770.000 casos de CHC en todo el mundo, más del 50 por ciento de los casos se atribuyeron al VHB crónico y el 20 por ciento de los casos a la infección crónica por VHC.<sup>65</sup> Sin embargo, los pacientes con infección crónica por VHB tienen riesgo de CHC incluso en ausencia de cirrosis.<sup>65</sup>

##### IV.1.5.3.1. Cirrosis

Los pacientes con cirrosis de cualquier etiología tienen riesgo de desarrollar CHC. Se calculó que hasta un tercio de los pacientes con cirrosis desarrollarán CHC durante su vida, con una tasa de incidencia anual del 1 al 8 por ciento, según estudios de seguimiento a largo plazo.<sup>66,67</sup>

##### IV.1.5.3.2. Hepatitis viral

Virus de la hepatitis B: la infección crónica por VHB se ha asociado con un mayor riesgo de CHC. Aunque el CHC puede desarrollarse en pacientes con VHB crónico, pero sin cirrosis, la mayoría de los pacientes con VHB que

desarrollan CHC tendrán cirrosis. De manera similar, la incidencia anual de CHC entre las personas con infección por VHB es mayor en los pacientes con cirrosis en comparación con los que no tienen cirrosis (3,2 frente a 0,1 casos por 100 personas-año).<sup>67, 68, 69,70</sup>

Además de la cirrosis, otros factores relacionados con el VHB que se asociaron con el riesgo de CHC incluyen:

Carga viral elevada (es decir, niveles de ADN del VHB > 10<sup>6</sup> copias / ml).<sup>71</sup>

- Positividad de HBeAg (un indicador de una fase de replicación prolongada).<sup>72</sup>
- Niveles de HBsAg > 1000 UI / ml en pacientes con HBV crónico negativo para HBeAg con carga viral baja (es decir, HBV crónico inactivo).<sup>73,74</sup>
- Genotipo C del VHB.<sup>75</sup>
- Sexo masculino (para pacientes con HBsAg positivo).<sup>76</sup>
- Coinfección viral (VHC o virus de la hepatitis D)

Virus de la hepatitis C: la infección por VHC se ha asociado con riesgo de CHC, y el cáncer se desarrolla casi exclusivamente en pacientes infectados por VHC con estadios avanzados de fibrosis hepática o cirrosis.<sup>77,78</sup> Las estimaciones del riesgo de desarrollar CHC una vez que se ha desarrollado la cirrosis oscilan entre el 1 y el 4 por ciento por año.<sup>79</sup> En los Estados Unidos, el VHC representa aproximadamente un tercio de los casos de CHC, mientras que el tratamiento exitoso reduce, pero no elimina el riesgo de CHC.

Además de la cirrosis, otros factores de riesgo que pueden existir al mismo tiempo en personas con infección por VHC y que se han asociado con el desarrollo de CHC incluyen:<sup>79</sup>

- Genotipo: genotipo 1b del VHC, en comparación con los genotipos 2a / c, aunque esta observación puede confundirse con otros factores.<sup>80,81</sup>
- Coinfección viral (VHB o infección por virus de la inmunodeficiencia humana).<sup>82,83</sup>
- Factores de estilo de vida: consumo de alcohol o tabaco.
- Factores metabólicos: diabetes mellitus, obesidad.

En general, se cree que el CHC surge en el contexto de un rápido recambio celular y el estado inflamatorio crónico inducido por el VHC. Una teoría es que existe un desequilibrio en los microambientes y las citocinas de los hígados infectados por el VHC, lo que conduce a un aumento de la inflamación y el

recambio celular, lo que finalmente causa cirrosis. Es probable que los hepatocitos poco diferenciados proliferen y se conviertan en nódulos displásicos y CHC.<sup>84</sup>

Virus de la hepatitis D: virus de la hepatitis D (VHD), la infección es causada por un virus defectuoso que depende de VHB para su propagación y no se puede establecer la infección por sí sola. La prevalencia de HDV en pacientes con infección crónica por VHB ha variado entre los estudios, mientras que se han informado tasas de coinfección por HDV que van desde aproximadamente el 10 al 30 por ciento.

La infección crónica por VHB se ha asociado con un riesgo de CHC más allá del atribuible a la infección crónica por VHB. En un metaanálisis de 93 estudios que incluyeron a más de 98.000 pacientes con infección por VHB, la infección por VHD crónica concurrente se asoció con un mayor riesgo de CHC en comparación con la infección por VHB sola (OR combinado 1,28, IC del 95 por ciento: 1,05-1,57). Esta asociación fue más fuerte para los pacientes con coinfección por el VHB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>85,86,87</sup>

#### IV.1.6. Epidemiología:

##### IV.1.6.1. Cáncer de páncreas

En los Estados Unidos, aproximadamente 60,430 pacientes son diagnosticados con cáncer de páncreas exocrino anualmente, y se espera que casi todos mueran a causa de la enfermedad. El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos entre hombres y mujeres. La mayoría de estos tumores (85%) son adenocarcinomas que surgen del epitelio ductal.<sup>87</sup>

En todo el mundo, el cáncer de páncreas es la séptima causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres, según los datos de la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los datos del Estudio de Carga Mundial de Enfermedades de 2017.<sup>88</sup> En general, el cáncer de páncreas afecta a más personas que viven en las partes occidentales / industrializadas del mundo; la incidencia más alta se informa en América del Norte de ingresos altos, Asia Pacífico de ingresos altos y Europa

occidental y central, mientras que las personas que viven en Asia meridional y África subsahariana oriental y central tienen la incidencia más baja.<sup>88</sup>

La enfermedad es rara antes de los 45 años, pero la incidencia aumenta considerablemente a partir de entonces. En los datos del Estudio de Carga Global de Enfermedad, el número de casos incidentes alcanzó su punto máximo entre los 65 y los 69 años para los hombres y entre 75 -79 para las mujeres.<sup>88</sup>

Al menos en los Estados Unidos, las tasas de incidencia varían según el sexo y la raza. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (proporción hombre-mujer 1,3: 1) y en negros que en blancos (16,7 por 100.000 para hombres negros en comparación con 14,8 por 100.000 para hombres blancos; las cifras correspondientes para mujeres son 14,6 frente a 11,5 casos por 100.000).<sup>89</sup>

La mayoría de los casos son locorregionalmente avanzados y sólo entre el 15 y el 20 por ciento son potencialmente resecables en el momento de la presentación, generalmente (pero no siempre) debido a la invasión vascular. Sin embargo, al menos en los Estados Unidos, la proporción de pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas en estadio IA parece estar aumentando con el tiempo. En un análisis de datos de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer, la incidencia del cáncer de páncreas en estadio IA aumentó significativamente entre 2004 y 2016 (cambio porcentual anual 14,5), y su edad promedio al momento del diagnóstico disminuyó en 3,5 años en general. Quizás lo más importante es que la supervivencia general a cinco años del cáncer de páncreas en estadio IA casi se duplicó del 45 por ciento en 2004 al 84 por ciento en 2012.<sup>90</sup>

#### IV.1.6.2. Colangiocarcinoma

La enfermedad perihiliar representa alrededor del 50 por ciento, la enfermedad distal el 40 por ciento y la enfermedad intrahepática menos del 10 por ciento de los casos de colangiocarcinoma. Los carcinomas hepatocelular-colangiocelulares mixtos, también llamados carcinomas hepatocelular-colangiocelulares combinados según la clasificación de la OMS, fueron reconocidos recientemente como un subtipo distinto de colangiocarcinoma.<sup>90</sup>

Según los informes escasos, carcinomas hepatocelulares-colangiocelular mixtos representan menos del 1 por ciento de todos los cánceres de hígado. La incidencia de colangiocarcinoma intrahepático parece estar aumentando en muchos países occidentales, aunque este patrón no es universal. Se informa que las tasas de colangiocarcinoma ajustadas por edad son más altas en las poblaciones hispanas y asiáticas (2,8–3,3 por 100 000) y más bajas en las personas blancas y negras no hispanas (ambas 2,1 por 100 000). La enfermedad tiene un predominio masculino leve (1.2 hasta 1.5 por 100 000 vs uno por 100 000 población), con la excepción de la población hispana hembra en los que las tasas de colangiocarcinoma intrahepáticos se incrementan (1,5 por 100 000) en comparación con la población masculina (0,9 por 100 000). Colangiocarcinoma es poco común en los niños. Las tasas de mortalidad acumuladas por colangiocarcinoma han aumentado en un 39 por ciento debido al aumento de la incidencia de la enfermedad. Las tasas de mortalidad son más altas en hombres y niños (1,9 por 100 000) que en mujeres y niñas (1,5 por 100 000). Las tasas de mortalidad por colangiocarcinoma intrahepático son más altas en los grupos de indios americanos y nativos de Alaska (1,3 por 100 000) y en las poblaciones asiáticas (1,4 por 100 000) y más bajas en las personas de raza blanca (0,8 por 100 000) y de raza negra (0,7 por 100 000). Tanto el mayor reconocimiento como la incidencia han contribuido a aumentar el interés por este cáncer.<sup>90</sup>

La mayoría de los colangiocarcinomas surgen de novo y no se identifican factores de riesgo. Recientemente, la cirrosis y las hepatitis virales C y B se han reconocido como factores de riesgo de colangiocarcinoma, especialmente enfermedad intrahepática. La contribución de la hepatitis C y la hepatitis B en el desarrollo de tumores difiere en los países occidentales, donde la hepatitis C es más prevalente, frente a los países asiáticos, donde la hepatitis B es endémica. En estudios de EE. UU. Y Europa, se demostró que la hepatitis C es un factor de riesgo de colangiocarcinoma con la asociación más fuerte para el colangiocarcinoma intrahepático. Estudios de Corea del Sur y China han mostrado de manera más consistente que la hepatitis B es un factor de riesgo de colangiocarcinoma intrahepático; un estudio japonés confirmó los hallazgos de países occidentales donde la asociación del colangiocarcinoma intrahepático fue más fuerte con la exposición a la hepatitis C que con la

hepatitis B, asociación con cirrosis de diferentes causas se identificó en casi todos estos estudios. Desde el punto de vista patogénico, la liberación de citocinas inflamatorias, la muerte celular junto con el aumento de la proliferación celular, así como los cambios en el hígado en la fibrosis favorecen la tumorigénesis. Sin embargo, la presencia de cirrosis no se muestra de manera uniforme en todos los pacientes con hepatitis viral que desarrollan colangiocarcinoma. Un metaanálisis de varios estudios de casos y controles sobre factores de riesgo de colangiocarcinoma intrahepático mostraron las siguientes asociaciones: la cirrosis tenía una razón de posibilidades (OR) combinada de 22,92 (IC del 95 por ciento: 18,24-28,79), hepatitis C de 4,84 (2,41-9,71) y hepatitis B de 5,10 (2,91–8,95).<sup>90</sup>

Existe una asociación bien establecida entre la colangitis esclerosante primaria, caracterizada por inflamación crónica con lesión hepática y probable proliferación de las células progenitoras, y el colangiocarcinoma, especialmente la enfermedad perihiliar. La incidencia de por vida de colangiocarcinoma en esta población de pacientes varía entre el 5 y el 10 por ciento. Aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con colangitis esclerosante primaria que desarrollan colangiocarcinoma son diagnosticados con colangiocarcinoma dentro de los 24 meses posteriores al diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. El riesgo de colangiocarcinoma es menor 2-10 años después del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria (7%). La edad media de diagnóstico de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria es la cuarta década de la vida comparación con la séptima década en la población general. Aunque se han informado varios factores de riesgo de colangiocarcinoma en la colangitis esclerosante primaria, ninguno es suficiente para guiar la estratificación del riesgo para la vigilancia de la enfermedad. Se han publicado directrices para la vigilancia del colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria.<sup>90</sup>

La edad temprana en el momento del diagnóstico también se observa en pacientes con trastornos quísticos de las vías biliares, incluida la enfermedad de Caroli. Estos pacientes desarrollan colangiocarcinoma a una edad promedio de 32 años con una incidencia de por vida que varía del 6 al 30 por ciento. Sudeste asiático tiene una incidencia muy alta (113 por 100 000) de colangiocarcinoma que se debe a la alta prevalencia de trematodos

hepatobiliares, *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, que son factores de riesgo de colangiocarcinoma. Este riesgo probablemente aumenta por factores ambientales y genéticos. Hepatolitiasis, en la que el 7 por ciento de los pacientes desarrollan colangiocarcinoma intrahepático, y el drenaje biliar-entérico, que predisponen a los pacientes a bacterias entéricas biliares colonización conducto y las infecciones, son factores de riesgo adicionales para colangiocarcinoma. Se han identificado varios polimorfismos genéticos que aumentan el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma. Los genes implicados como factores de riesgo se pueden clasificar en aquellos que codifican proteínas que participan en la reparación del ADN celular (MTHFR, TYMS, GSTO1 y XRCC1), protección celular contra toxinas (ABCC2, CYP1A2 y NAT2.) o vigilancia inmunológica (KLRK1, MICA y PTGS2). Los resultados de los estudios sobre el papel del alcohol y la exposición al tabaquismo han sido inconsistentes. El síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de colangiocarcinoma intrahepático en el análisis de la base de datos de resultados de vigilancia y epidemiología (OR 1,6, 1,32–1,83, p <0,0001). De acuerdo con estas observaciones, el metaanálisis de los estudios daneses y estadounidenses identificaron una asociación de colangiocarcinoma intrahepático con diabetes con una OR de 1,89 (IC del 95 por ciento: 1,74 a 2,07) y obesidad con una OR de 1,56 (1,26 a 1,94). Aunque la obesidad es un factor de riesgo biológicamente plausible para el desarrollo de colangiocarcinoma, hay muy pocos datos disponibles para establecer definitivamente una asociación en este momento.<sup>90</sup>

#### IV.1.6.2. Hepatocarcinoma

La incidencia y mortalidad del CHC ha aumentado en América del Norte y varias regiones europeas y ha disminuido en regiones tradicionalmente de alto riesgo, como Japón y partes de China. Los principales factores de riesgo de CHC son el virus de la hepatitis C crónica (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB); consumo excesivo de alcohol; diabetes; y, posiblemente, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). CHC ha sido la causa de muerte relacionada con el cáncer de más rápido aumento en los Estados Unidos. En un análisis que incluyó a los 50 estados de EE. UU., Las tasas de incidencia ajustadas por edad de CHC aumentaron de 4,4 / 100.000 en 2000 a 6,7 /

100.000 en 2012, aumentando un 4,5 por ciento anual entre 2000 y 2009; se ha informado un aumento similar en la mortalidad relacionada con el CHC hasta 2016. Ha habido una desaceleración reciente del aumento en las tasas de incidencia y mortalidad por CHC en los Estados Unidos, con un aumento anual de solo 0,7 por ciento entre 2010 y 2012. Sin embargo, la incidencia de CHC está aumentando desproporcionadamente en hombres de 55 a 64 años, especialmente los nacidos en la era máxima de la infección por el VHC y en ciertos grupos étnicos / raciales, incluidos los hispanos, los afroamericanos y los blancos. Los hombres asiáticos habían tenido las tasas de incidencia ajustadas por edad más altas atribuidas al VHB crónico, especialmente entre los inmigrantes de áreas endémicas del VHB. Las generaciones posteriores de asiáticos nacidos en Estados Unidos tienen tasas mucho más bajas de infección por VHB, y los inmigrantes recientes de áreas endémicas de VHB pueden beneficiarse de una menor exposición a las aflatoxinas y un aumento en las vacunas contra el VHB.<sup>91,92,93</sup>

Las tasas de incidencia ajustadas por edad del CHC entre los hispanos han superado a las de los asiáticos. Las tasas son más altas en los hispanos nacidos en Estados Unidos que en los hispanos nacidos en el extranjero. Es probable que las razones estén relacionadas con tasas más altas de VHC (particularmente en los mexicoamericanos), enfermedad hepática alcohólica, NAFLD y síndrome metabólico, incluida la diabetes, que aumenta el riesgo de desarrollar CHC ya sea de forma independiente o potenciando el efecto de la enfermedad viral. hepatitis y enfermedad hepática alcohólica. Los hispanos con VHC crónica o NAFLD tienen un mayor riesgo de progresión a cirrosis y CHC, lo que puede deberse en parte a una predisposición genética (p. Ej., PNPLA3).<sup>91,92,93</sup>

Las tasas de incidencia de CHC constantemente elevadas y en aumento entre los individuos nacidos en la cohorte máxima de VHC (1945-1965), independientemente de la edad o el año calendario, respaldan un posible efecto de cohorte de nacimiento relacionado con el VHC que aún no ha disminuido, pero que se prevé que lo haga para 2020. Los antivirales de acción directa (DAA) pueden afectar las tasas de incidencia general de CHC durante las próximas 1 a 2 décadas; pero la magnitud y el momento de las disminuciones anticipadas en las tasas de incidencia de CHC dependen de la

disponibilidad y penetración del tratamiento contra el VHC, así como de una mayor detección, diagnóstico y vinculación con la atención de personas con infección crónica por VHC.<sup>91,92,93</sup>

#### IV.1.7. Diagnóstico:

##### IV.1.7.1. Cáncer de páncreas

No es posible diagnosticar de manera confiable a un paciente con cáncer de páncreas basándose únicamente en los síntomas y signos. La falta de especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas cuando se basa en síntomas que son altamente sugestivos y sensibles para el cáncer de páncreas se demostró en un estudio histórico en el que el 57 por ciento de esos pacientes tenían otros diagnósticos, incluidos cánceres intraabdominales no pancreáticos (13%), pancreatitis (12%) y trastornos no pancreáticos, no cancerosos, incluido el síndrome del intestino irritable (23%) y otras afecciones diversas (10%).<sup>94</sup>

El conocimiento de los factores de riesgo (predisposición genética, edad, tabaquismo, diabetes) puede llevar a una evaluación más temprana y más agresiva del cáncer de páncreas en pacientes que presentan síntomas sospechosos de la enfermedad.<sup>94</sup>

En general, la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de cáncer de páncreas incluye evaluación serológica e imágenes abdominales. Luego, se dirigen pruebas adicionales en función de los hallazgos de la prueba inicial, así como de la presentación clínica del paciente y los factores de riesgo.<sup>94</sup>

Prueba inicial: todos los pacientes que presentan ictericia o dolor epigástrico deben someterse a un análisis de aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina para determinar si hay colestasis. Además, los pacientes con dolor epigástrico deben ser evaluados para pancreatitis aguda con una lipasa sérica. Una prueba adicional que puede ser útil es la medición del antígeno carbohidrato marcador tumoral 19-9 (CA 19-9).<sup>94</sup>

#### IV.1.7.1.1. Tomografía computarizada

El siguiente paso en la evaluación del paciente son las imágenes abdominales, aunque la elección de la prueba varía según los síntomas que presente el paciente.<sup>95</sup>

Aunque la ecografía transabdominal suele ser la primera técnica empleada en muchos pacientes con cáncer de páncreas (dado que el 50 por ciento de ellos sufre ictericia como presentación), el método de elección para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas es la TC. El páncreas se visualiza de forma ideal con una TC helicoidal, en cortes finos dentro de un protocolo para páncreas. En series grandes el diagnóstico correcto de carcinoma pancreático se puede realizar hasta en el 97 por ciento de los pacientes. Los refinamientos en la resolución mediante TC de los vasos peripancreáticos han condicionado que la angiografía habitual resulte ya obsoleta para la valoración de una sospecha de masa pancreática. El protocolo pancreático de TC incluye un barrido en dos fases con contraste intravenoso y oral. La primera fase arterial (pancreática) se realiza a los 40 segundos de administrar el contraste intravenoso. En este momento se consigue la máxima captación del páncreas normal, lo que permite identificar la lesión neoplásica que no capta contraste. La segunda fase venosa portal se realiza a los 70 segundos de inyectar el contraste intravenoso y permite la detección precisa de las metástasis hepáticas y valorar la afectación por tumor de las venas porta y mesentéricas. Los criterios actuales utilizados en la TC para determinar el carácter irresecable de un tumor pancreático son los siguientes; 1) enfermedad alejada del páncreas (p. e.), hígado, peritoneo); 2) infiltración por contigüidad de órganos adyacentes (distintos del duodeno o el colédoco), como estómago, bazo o colon, y 3) atrapamiento arterial (tronco celiaco o arteria mesentérica superior) u oclusión venosa (venas porta o mesentérica superior). Se ha demostrado que con estos criterios la precisión de la TC casi llega al 100 por ciento para la predicción de la irresecabilidad de esta enfermedad. Sin embargo, aproximadamente el 25-50%) de los pacientes con posible enfermedad resecable según los criterios de TC tiene lesiones irresecables en la laparotomía. Estos pacientes no se benefician de la exploración quirúrgica, y sigue siendo un reto su identificación radiológica preoperatoria.<sup>63,65, 67,68, 95,96,97, 99</sup>

Las causas más frecuentes de irresecabilidad de un tumor pancreático son pequeños implantes tumorales peritoneales o hepáticos y afectación vascular por el tumor. La introducción del protocolo pancreático de la TC helicoidal ha ayudado a mejorar la determinación preoperatoria de la resecabilidad quirúrgica, sobre todo en lo relativo a la invasión vascular. Estudios posteriores han demostrado que la valoración del grado de afectación de la circunferencia del vaso por el tumor ayuda a predecir la irresecabilidad.<sup>100</sup>

#### IV.1.7.1.2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Desde su introducción en 1968, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se ha convertido en el principal elemento de diagnóstico diferencial de los distintos tumores en la unión pancreatobiliar.<sup>101</sup> De ellos, el 85 por ciento es pancreático, el 6 por ciento se origina en el conducto colédoco distal y el resto se reparte por igual con el 4 por ciento entre los carcinomas ampulares y duodenales. Estos dos se pueden visualizar en general y obtener muestras de biopsia durante la CPRE, un dato esperanzador, dado que la supervivencia a los 5 años de estos tumores es alrededor del 50 por ciento tras una resección con éxito, cifra dos a tres veces superior a la observada en el carcinoma ductal de páncreas. Es típico que el conducto quede atrapado u obstruido por el carcinoma. Otros hallazgos incluyen defectos de campo (es decir, áreas en las que no se visualizan conductos pancreáticos), necrosis ductal con extravasación y afectación por contigüidad del colédoco. El «signo del doble conducto», que indica una estenosis de los conductos biliar y pancreático, se encuentra en muchos pacientes con carcinoma de páncreas.<sup>101,102</sup>

#### IV.1.7.1.2. Ultrasonido endoscópico

Es una modalidad de imágenes diagnósticas de gran utilidad en la detección y el estudio de la extensión de las neoplasias pancreáticas. De hecho, es más sensible que la tomografía computadorizada en la detección de lesiones más pequeñas. Sin embargo, el uso exclusivo del ultrasonido endoscópico no siempre se puede distinguir entre procesos benignos y malignos. Por lo tanto, el diagnóstico morfológico es necesario para la confirmación. La punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico ha evolucionado

hasta convertirse en una técnica muy eficaz, con una sensibilidad y especificidad de 98 y 100 por ciento, respectivamente, y ha desplazado otras formas diagnósticas, como la biopsia guiada por tomografía computadorizada, el cepillado endoscópico retrógrado guiado por colangiopancreatografía, y otras biopsias.<sup>103,104</sup>

El diagnóstico citológico mediante la punción-aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, debe realizarse bajo los lineamientos para el sistema pancreático-biliar de la Papanicolaou Society of Cytopathology. Dichos lineamientos incluyen las indicaciones, las técnicas, la terminología y la nomenclatura, los estudios auxiliares y el manejo posterior al procedimiento, además de los criterios citológicos para el diagnóstico de las enfermedades.<sup>105</sup>

La categoría VI de este sistema de clasificación hace referencia a los diagnósticos positivos o malignos, e incluye un grupo de neoplasias que exhiben inequívocamente características citológicas malignas, incluido el adenocarcinoma ductal pancreático y sus variantes, el colangiocarcinoma, el carcinoma de células acinares, el carcinoma de alto gradiente neuroendocrino (células pequeñas y grandes células), el pancreatoblastoma, los linfomas, los sarcomas y las metástasis en el páncreas. Debido a que nueve de cada diez neoplasias malignas en el páncreas son adenocarcinomas ductales convencionales, la categoría «positiva» «maligna» suele estar relacionada con esta neoplasia. La especificidad de una interpretación positiva o maligna de la punción aspiración pancreática con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico y el cepillado biliar es muy alta, de 90 a 95 por ciento, en la mayoría de los estudios.<sup>105</sup>

Los criterios citológicos varían según el grado de diferenciación tumoral. El adenocarcinoma ductal bien diferenciado presenta un número variable de células con predominio de células ductales, láminas cohesivas de células de tamaño pequeño a mediano, bordes lisos y fragmentos tridimensionales con aumento moderado del tamaño nuclear con relación al núcleo o citoplasma relativamente bajo, apiñamiento celular y superposición, y pérdida de la polaridad nuclear, y a menudo se observan núcleos pálidos con cromatina condensada con anisonucleosis leve a moderada, irregularidad de la membrana nuclear con hendiduras y muescas, y nucléolos ausentes u

ocasionalmente prominentes. Las mitosis atípicas son raras y la necrosis es poco frecuente.<sup>106,107</sup>

El adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado presenta características similares a las mencionadas, pero con fragmentos celulares mayores, de aspecto tridimensional o sincitial aglomerado, con mayor cantidad de células discohesivas, en tanto que el pleomorfismo celular es más extenso, hay importante anisonucleosis y los nucléolos prominentes son escasos.<sup>107,108</sup>

El adenocarcinoma ductal poco diferenciado presenta características llamativas, tales como el pleomorfismo extremo, con casi total ausencia de diferenciación glandular, fragmentos de tejido sincitial poco cohesivos y una población significativa de células malignas grandes y multinucleadas.<sup>107,108,109</sup>

#### IV.1.7.2. Colangiocarcinoma

Típicamente, cuando acuden a la consulta, los pacientes con colangiocarcinoma muestran un patrón de anomalías del perfil bioquímico hepático compatible con ictericia obstructiva, que incluye aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa. La concentración sérica de aminotransferasas puede estar mínimamente aumentada y no suele aumentar mucho hasta que el tumor ha avanzado y se ha producido una lesión hepática progresiva. Además, el tiempo de protrombina puede aumentar en los pacientes que tienen la enfermedad desde hace tiempo y desarrollar una insuficiencia hepática. Las concentraciones del antígeno carcinoembrionario (CEA) y del marcador tumoral CA 19-9 pueden estar elevadas en el suero de los pacientes con colangiocarcinoma, pero estos valores no son lo bastante sensibles y específicos para que puedan utilizarse para el cribado.<sup>110,111</sup>

Generalmente, la técnica de imagen inicial para los pacientes con ictericia obstructiva es la TC abdominal o la ecografía. Los hallazgos dependen de la localización del tumor. Los carcinomas del conducto biliar distal producen dilatación de todo el árbol biliar extrahepático y puede ser difícil diferenciarlos de los carcinomas pancreáticos, duodenales o de la ampolla. En los carcinomas de los conductos biliares distales no suele observarse una masa. Por el contrario, las lesiones perihiliares generalmente producen dilatación del árbol biliar intrahepático con colapso del árbol biliar extrahepático y la vesícula

biliar. La TC helicoidal con contraste puede facilitar la estadificación precisa en la mayoría de los casos de colangiocarcinoma y ayuda a identificar tanto la enfermedad metastásica como la invasión de los vasos sanguíneos viscerales principales por el tumor.<sup>110,111</sup>

La CPRM es la técnica de imagen incruenta del árbol biliar que se suele utilizar. Es útil para definir tanto la extensión de la enfermedad como la anatomía biliar proximal a la obstrucción; esta información es importante para planificar la reconstrucción quirúrgica. La CPRE y la CTH percutánea se han considerado el patrón de referencia para evaluar a los pacientes con ictericia obstructiva. Con ambas técnicas puede aliviarse la obstrucción colocando endoprótesis biliares. La CTH percutánea resulta especialmente útil para definir la anatomía proximal a la obstrucción. Para las lesiones perihiliares, es importante definir la extensión proximal del tumor en los conductos hepáticos derecho e izquierdo para evaluar si es extirpable y la posible necesidad de una resección hepática asociada. Los intentos de obtener un diagnóstico histológico preoperatorio mediante cepillado o biopsia no suelen tener éxito y el tratamiento quirúrgico debe realizarse sin un diagnóstico histológico.<sup>110,111</sup>

#### IV.1.7.3. Hepatocarcinoma

El objetivo de la vigilancia es detectar el CHC en una etapa temprana cuando las opciones curativas son factibles. Los criterios de la AASLD para el diagnóstico de CHC en un paciente con cirrosis se han basado en características de imagen bien definidas (realce arterial con lavado postarterial) sin necesidad de una biopsia confirmatoria. En 2011, el Colegio Americano de Radiología introdujo el Sistema de datos e informes de imágenes del hígado (LIRADS) para estandarizar el informe de las lesiones hepáticas. LI-RADS abarca 5 categorías, y LR5 representa un diagnóstico de imagen definitivo de CHC. Se requirieron criterios más rigurosos para las lesiones de 1,0 a 1,9 cm en comparación con las lesiones  $\geq 2$  cm. El LI-RADS v2018 más actualizado ha modificado los criterios para lesiones LR-5 de 1,0 a 1,9 cm para que coincidan con los de los criterios AASLD actualizados de 2018: ambos establecen que una lesión de 1,0 a 1,9 cm puede clasificarse como LR-5 si se han excluido de la consideración las lesiones benignas y las neoplasias malignas sin CHC y hay un hiperrealce de la fase arterial sin borde

en combinación con que ya sea por lavado o por umbral de crecimiento, independientemente de la apariencia de la cápsula. La característica de imagen de una mejor apariencia de la cápsula ahora se requiere solo en lesiones  $\geq 2$  cm sin apariencia de lavado ni crecimiento.<sup>112,113</sup>

Cuando las imágenes con contraste no son factibles o los hallazgos no son característicos del CHC, se justifica una biopsia dirigida. Los informes iniciales de complicaciones como la siembra de huellas de agujas variaron del 3 al 9 por ciento. Es posible que se requieran múltiples biopsias para minimizar el error de muestreo con un resultado falso negativo y con una biopsia negativa, se recomienda un seguimiento minucioso de imágenes en una lesión sospechosa.<sup>114</sup>

Pacientes con alto riesgo de HCC: para los pacientes con alto riesgo de desarrollar CHC, el diagnóstico se puede hacer con tomografía computarizada (TC) con contraste dinámico o imágenes por resonancia magnética (MRI) diseñadas para la evaluación de lesiones hepáticas. La ecografía abdominal con contraste (EE. UU.) También se puede utilizar para lesiones solitarias si la modalidad está disponible. Si la lesión muestra características de imagen específicas, se puede hacer un diagnóstico de CHC radiográficamente, obviando la necesidad de una biopsia.<sup>115</sup>

Los pacientes de alto riesgo son candidatos a vigilancia. Esto incluye a la mayoría de los pacientes con cirrosis y subconjuntos de aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis B.<sup>115</sup>

La vigilancia generalmente utiliza ecografía con o sin alfafetoproteína (AFP) a intervalos regulares para detectar el tumor en una etapa más temprana y potencialmente curable. El diagnóstico de CHC puede sospecharse debido a una nueva lesión en la ecografía.<sup>115,116</sup>

El enfoque de diagnóstico de una lesión hepática sólida en un paciente de alto riesgo se determina inicialmente por el tamaño de la lesión, según se detecta en la vigilancia mediante ecografía:

1. Lesiones  $<1$  cm: las lesiones que miden  $<1$  cm de diámetro son demasiado pequeñas para ser diagnosticadas definitivamente mediante estudios de imagen o biopsia adicionales. Deben monitorearse a intervalos cortos (por ejemplo, cada tres a seis meses) durante uno o dos años. Si la lesión desaparece o permanece  $1$  cm, el paciente puede volver a la vigilancia

de rutina a intervalos de seis meses. Si la lesión crece más allá de 1 cm, o si se desarrolla una nueva lesión  $\geq 1$  cm, o si el nivel de AFP está aumentando, obtenemos una TC o RM dinámica del hígado con contraste, adaptada para la caracterización de la lesión hepática. Se puede utilizar una ecografía con contraste en lugar de una tomografía computarizada o una resonancia magnética para caracterizar la lesión si la modalidad está disponible, con la salvedad de que una ecografía con contraste requiere una tomografía computarizada o resonancia magnética de seguimiento para estadificar la carga tumoral en el hígado.<sup>115,116</sup>

2. Lesiones  $\geq 1$  cm: para los pacientes de alto riesgo con una ecografía que muestra una lesión sólida dominante  $\geq 1$  cm que no se ha demostrado que sea un hemangioma en un estudio previo de imagen con contraste, obtenemos una TC o RM dinámica con contraste del abdomen adaptado para la evaluación de lesiones hepáticas. No se requiere biopsia para confirmación histológica si la lesión cumple con los criterios de imagen típicos para HCC (es decir, sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (LI-RADS) LR-5 o lesión de clase 5 de la red de obtención y trasplante de órganos). Sin embargo, si el diagnóstico es sospechoso (pero no seguro) de malignidad (es decir, la lesión es LI-RADS M o 4) y los resultados afectarán el manejo del paciente, se puede indicar una biopsia de la lesión. La decisión de realizar una biopsia debe tomarse en el contexto de una discusión multidisciplinaria teniendo en cuenta las preferencias del paciente, las comorbilidades y otros factores relevantes.<sup>117</sup>

#### IV.1.7.1. Clínico

##### IV.1.7.1.1. Cáncer de páncreas

La mayor parte de los pacientes con cáncer de páncreas desarrolla síntomas en fases tardías de la enfermedad. La ausencia de síntomas precoces determina un retraso del diagnóstico y menos del 20 por ciento de los pacientes tiene enfermedad resecable. Los tumores de la cabeza del páncreas producen síntomas en fases más tempranas de la enfermedad. Por el contrario, los tumores distales se caracterizan por su presentación «silente», de forma que las alteraciones físicas sólo se producen cuando se han desarrollado ya metástasis diseminadas. Los signos y síntomas clínicos

pueden aportar datos sobre la posibilidad de reseca un tumor pancreático. La ictericia suele ser con frecuencia el primer signo que mueve al paciente a consultar con el médico, sobre todo en tumores de la cabeza del páncreas. La ictericia aparece en más del 50 por ciento de los pacientes y se debe a la obstrucción del conducto biliar extrahepático.<sup>118,119, 120</sup>

En menos de un tercio de los pacientes se puede encontrar una vesícula biliar no dolorosa, pero distendida, que se llama signo de Courvoisier. Los pacientes con una obstrucción simultánea del conducto pancreático pueden desarrollar una insuficiencia exocrina pancreática que cursa con esteatorrea y malabsorción. Pocos pacientes con un tumor pancreático, pero sin ictericia, tienen una lesión reseca. El dolor del carcinoma de páncreas se debe sobre todo a la infiltración de los plexos de las arterias celíaca y mesentérica superior. El dolor tiene poca intensidad, es sordo y se localiza de forma vaga en el abdomen superior. En los tumores evolucionados el dolor puede afectar a la porción media o superior de la espalda. Otros síntomas frecuentes incluyen fatiga, anorexia y pérdida de peso. Estos síntomas se pueden asociar o no a la obstrucción luminal secundaria a la afectación del duodeno por el tumor. La diabetes mellitus de reciente aparición puede indicar también un cáncer de páncreas y se puede observar en el 6-68 por ciento de los pacientes.<sup>119</sup>

El mecanismo de intolerancia a la glucosa no está claro, pero parece implicar una alteración de la función de las células beta de los islotes, con un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos ante la insulina en relación con una producción excesiva del polipéptido amiloide de los islotes (amilina) en el tumor. La pancreatitis aguda puede ser en ocasiones la primera manifestación de un carcinoma de páncreas, y el clínico debe recordarlo sobre todo cuando se trate de un anciano que sufre este proceso sin una causa evidente.<sup>121,122</sup>

#### IV.1.7.1.2. Colangiocarcinoma

La presentación clínica depende en gran medida de la localización del tumor. Más del 90 por ciento de los pacientes acuden a la consulta con ictericia obstructiva. Sin embargo, los pacientes con un cáncer prehiliar reciente que todavía no tienen obstrucción del conducto biliar pueden presentarse con dolor

abdominal vago y resultados anormales de las pruebas bioquímicas. Otros síntomas comunes son pérdida de peso, anorexia, heces acólicas, prurito y fatiga. Puede producirse colangitis, pero generalmente sólo se presenta después de la manipulación biliar percutánea o endoscópica. En la exploración física, los pacientes suelen tener ictericia. En los casos avanzados de colangiocarcinoma distal puede haber hepatomegalia o una vesícula biliar palpable distendida (vesícula de Courvoisier).<sup>123</sup>

Los colangiocarcinomas extrahepáticos generalmente se vuelven sintomáticos cuando el tumor obstruye el sistema de drenaje biliar. Los síntomas relacionados con la obstrucción biliar incluyen ictericia, prurito, heces fecales de color arcilla y orina oscura. Otros síntomas comunes incluyen dolor abdominal (30 a 50 por ciento), pérdida de peso (30 a 50 por ciento) y fiebre (hasta 20 por ciento). El dolor se describe generalmente como un dolor sordo constante en el cuadrante superior derecho. Puede haber malestar, fatiga y sudores nocturnos.<sup>125</sup> La colangitis es una presentación inusual.<sup>124,125</sup>

Los colangiocarcinomas que afectan sólo a los conductos intrahepáticos aproximadamente el 20 por ciento de todos los colangiocarcinomas pueden presentarse de manera diferente. Los pacientes afectados tienen menos probabilidades de padecer ictericia. En cambio, por lo general tienen antecedentes de dolor sordo en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso y fosfatasa alcalina elevada. Algunos pacientes son asintomáticos, y las lesiones se detectan de manera incidental cuando se obtienen imágenes como parte del análisis de sangre hepática anormal, o durante el cribado de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con infección viral por hepatitis C y cirrosis o en aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis.<sup>126</sup>

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) tienen un riesgo elevado de colangiocarcinoma, especialmente enfermedad perihiliar. El desarrollo de colangiocarcinoma en tales pacientes a menudo se anuncia por un rápido deterioro clínico con deterioro del estado funcional, ictericia, pérdida de peso y malestar abdominal.<sup>127</sup>

#### IV.1.7.1.2.1. Examen físico

Los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático pueden tener ictericia (90%), hepatomegalia (25 a 40%), una masa en el cuadrante superior derecho

(10%) o fiebre (2 a 14%). Rara vez ocurre una vesícula biliar palpable. Anteriormente se pensaba que una vesícula biliar palpable en un paciente con ictericia (signo de Courvoisier o ley de Courvoisier) era un signo de malignidad (pancreática o biliar) más que otras causas de obstrucción biliar. Sin embargo, existen excepciones a esta regla (p. Ej., Pancreatitis crónica, obstrucción biliar parasitaria, quiste de colédoco congénito, obstrucción del conducto hepático común proximal al despegue del conducto cístico, y la utilidad diagnóstica de este hallazgo en la exploración física es limitada.<sup>124,127</sup>

Los hallazgos en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático pueden incluir dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho, signos de pérdida de peso o, raramente, fiebre. En raras ocasiones, los pacientes con colangiocarcinoma también pueden tener hallazgos cutáneos asociados con síndromes paraneoplásicos como el síndrome de Sweet, porfiria cutánea tarda, acantosis nigricans, y eritema multiforme.<sup>127</sup>

#### IV.1.7.1.3. Hepatocarcinoma

##### IV.1.7.1.3.1. Patrones de presentación

Existe una variedad de presentaciones clínicas para los pacientes con CHC, desde estar asintomáticos hasta presentar una enfermedad potencialmente mortal como la hemorragia por varices. Muchos pacientes que desarrollan CHC no tienen síntomas específicamente relacionados con el tumor, especialmente para aquellos que han sido sometidos a vigilancia regular y se les ha detectado CHC en una etapa temprana.<sup>128</sup>

Algunos pacientes pueden presentar hallazgos que se deben a una cirrosis subyacente. Las manifestaciones físicas y de laboratorio de la cirrosis se discuten por separado.<sup>128</sup>

Los pacientes previamente estables con cirrosis pueden desarrollar características de descompensación (p. Ej., Hemorragia por varices o ascitis) debido a la extensión del CHC a las venas porta o hepática. En otros casos, los pacientes sin enfermedad hepática crónica conocida o cirrosis pueden desarrollar primero síntomas (p. Ej., Ictericia, dolor abdominal) que se evalúan más a fondo con imágenes y posiblemente una biopsia que confirme el diagnóstico de CHC.<sup>128</sup>

#### IV.1.7.1.3.2. Pacientes sintomáticos

Los pacientes con lesiones avanzadas pueden presentar dolor abdominal superior de leve a moderado, pérdida de peso, saciedad temprana o una masa palpable en la parte superior del abdomen.<sup>128</sup>

#### IV.1.7.1.3.3. Síndromes paraneoplásicos

Los pacientes con CHC pueden desarrollar ocasionalmente un síndrome paraneoplásico que puede manifestarse con las siguientes características que (a excepción de la eritrocitosis) generalmente se asocian con un pronóstico precario:<sup>129</sup>

- Hipoglucemia: se cree que la hipoglucemia, que generalmente ocurre en el CHC avanzado, es el resultado de las altas necesidades metabólicas del tumor. La hipoglucemia suele ser leve y no produce síntomas; sin embargo, pueden ocurrir reducciones más severas en la glucosa plasmática, lo que resulta en letargo y confusión.<sup>129</sup>
- Menos del 5 por ciento de los tumores secretan factor de crecimiento similar a la insulina-II, que puede causar hipoglucemia sintomática grave, a veces al principio de la evolución de la enfermedad.<sup>130,131</sup>
- Eritrocitosis: la eritrocitosis en el CHC probablemente se deba a la secreción tumoral de eritropoyetina (EPO). Aunque los niveles séricos elevados de EPO pueden estar presentes en hasta el 23% de los pacientes con HCC, los aumentos en la concentración de hemoglobina o el volumen de células empaquetadas son poco frecuentes y la mayoría de los pacientes presentan anemia en el momento del diagnóstico debido a otros efectos del tumor.<sup>132, 133</sup>
- Hipercalcemia: La hipercalcemia puede estar asociada con metástasis osteolíticas, pero también puede observarse en ausencia de metástasis óseas debido a la secreción de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea.<sup>132,133</sup>
- Diarrea: los pacientes con CHC pueden presentar con poca frecuencia diarrea intratable y alteraciones electrolíticas asociadas (p. Ej., Hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica). El mecanismo subyacente no se comprende completamente, pero puede estar

relacionado con la secreción de péptidos que causan secreción intestinal. Estos incluyen polipéptido intestinal vasoactivo, gastrina y péptidos con inmunorreactividad similar a prostaglandina.<sup>132,133</sup>

#### IV.1.7.1.3.4. Características cutáneas

Aunque los cambios cutáneos son raros en pacientes con CHC, se han descrito varias manifestaciones cutáneas; sin embargo, ninguno es específico para el diagnóstico:<sup>132,133</sup>

- La dermatomiositis puede presentarse con una variedad de hallazgos cutáneos (p. Ej., Pápulas violáceas y escamosas que recubren las prominencias óseas de las manos) y se asocia con neoplasias malignas de órganos sólidos.
- El pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa superficial similar al pénfigo vulgar, excepto que rara vez afecta las membranas mucosas. Las ampollas a menudo aparecen como erosiones superficiales asociadas con eritema, formación de escamas y costras, y el aspecto puede parecerse a una dermatitis seborreica grave.
- El signo de Leser-Trélat se refiere a la aparición repentina de múltiples queratosis seborreicas, a menudo con una base inflamatoria en asociación con etiquetas cutáneas y acantosis nigricans.
- Se ha informado de pitiriasis rotonda, que se caracteriza por parches de descamación múltiples, redondos u ovalados, claramente delimitados en pacientes negros sudafricanos con CHC.<sup>134,135</sup>

#### IV.1.7.1.3.5. Otras presentaciones clínicas

Las siguientes presentaciones clínicas pueden observarse en pacientes sintomáticos con CHC:

- Sangrado intraperitoneal por rotura tumoral. La ruptura del tumor a menudo se asocia con la aparición repentina de dolor abdominal intenso con distensión, una caída aguda de la hemoglobina e hipotensión, y se diagnostica con mayor frecuencia mediante imágenes abdominales. La tomografía computarizada (TC) del abdomen suele demostrar una masa hepática y sangre intraperitoneal libre. La sangre se aprecia mejor en la TC sin contraste, mientras que la masa se visualiza mejor en la TC con

contraste, y se realizaría un examen adaptado al escenario específico de sospecha de rotura del tumor sin contraste y luego con contraste. Ésta es una complicación potencialmente mortal y el control del sangrado puede requerir una angiografía y embolización de emergencia del vaso sangrante, o cirugía. Aunque el riesgo de diseminación peritoneal es alto, se puede considerar la resección diferida, si es factible.<sup>134,135</sup>

- Ictericia obstructiva causada por invasión del árbol biliar, compresión del conducto intrahepático o, en raras ocasiones, como resultado de hemobilia.
- Fiebre que se desarrolla en asociación con necrosis tumoral central.
- Absceso hepático piógeno (muy raro).<sup>134,135</sup>

#### IV.1.7.2. Laboratorio

##### IV.1.7.2.1. Cáncer de páncreas

Una amplia variedad de marcadores séricos se ha propuesto en el carcinoma de páncreas, aunque en este momento el único con utilidad práctica es CA 19-9. Aunque no resulta adecuado para la detección selectiva, este marcador es un complemento útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de páncreas. La sensibilidad y especificidad de esta prueba varían en función de los puntos de corte y muestran limitaciones cuando existe ictericia y, sobre todo, colangitis, ya que en ambos casos se encuentran concentraciones muy elevadas sin presencia de malignidad (resultados falsos positivos).<sup>136,137</sup>

##### IV.1.7.2.2. Colangiocarcinoma

Las pruebas de función hepática muestran patrón de ictericia obstructiva con moderado aumento de las transaminasas (AST/ALT). En los casos más avanzados se observa disminución del hematocrito y alteración de las pruebas de coagulación.<sup>138</sup>

Los marcadores tumorales CA 19-9, CA-125 y CEA están aumentados en el colangiocarcinoma en 85, 40 a 50 y 30 por ciento, respectivamente. No obstante, estos marcadores tumorales también se elevan en otras patologías malignas y en lesiones hepáticas graves. Un estudio comparativo entre CA 19-

9 y CEA realizado por autores chinos, demuestra que el CA 19-9 es más útil para el diagnóstico del colangiocarcinoma.<sup>139</sup>

#### IV.1.7.2.3. Hepatocarcinoma

El marcador más utilizado para el HCC es la concentración sérica de alfafetoproteína (AFP). La AFP es una glicoproteína que normalmente es producida durante la gestación por el hígado y el saco vitelino fetal, y la concentración sérica puede estar elevada en pacientes con HCC.<sup>140</sup>

El papel de la AFP en la estrategia de diagnóstico del CHC está evolucionando a medida que mejora la precisión de las imágenes. Los niveles séricos de AFP son típicamente más altos para el CHC avanzado en comparación con el CHC temprano, pero en general, los niveles no se correlacionan bien con las características clínicas del CHC, como el tamaño del tumor o la invasión vascular. No todos los tumores secretan AFP y las concentraciones séricas son normales hasta en el 40 por ciento de los CHC pequeños.<sup>140</sup> Además, en dos estudios que incluyeron más de 1800 pacientes con enfermedad hepática crónica y que utilizaron un nivel de corte de AFP de 10 a 20 ng / ml, la AFP tuvo una sensibilidad de aproximadamente el 60 por ciento y una especificidad de aproximadamente el 80 por ciento para la detección de CHC.<sup>141,142</sup>

Los niveles más altos son más específicos, pero menos sensibles. Como ejemplo, se ha aceptado generalmente que los niveles séricos > 400 ng / ml (el valor normal en la mayoría de los laboratorios está entre 10 y 20 ng / ml) en un paciente de alto riesgo son diagnósticos de CHC, con una especificidad de > 95 por ciento. Desafortunadamente, menos de una quinta parte de los CHC están asociados con niveles tan altos de AFP.<sup>143</sup>

MicroARN: la expresión de microARN en plasma también se ha estudiado como un posible marcador de CHC. Un estudio examinó a 934 participantes que estaban sanos, tenían el virus de la hepatitis B crónica (VHB), tenían cirrosis o tenían CHC relacionado con el VHB. Un panel de microARN que incluía miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a y miR-801 identificó con precisión a los pacientes con CHC, independientemente del estadio del CHC (AUC 0,89 con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 84% para el conjunto de validación). El panel también diferenciaba con precisión a los

pacientes con CHC de los que estaban sanos, tenían VHB crónico o tenían cirrosis.<sup>144</sup>

Otros marcadores séricos: se han evaluado varios marcadores séricos de CHC utilizados solos o en combinación con la AFP sérica para el diagnóstico en pacientes con CHC, incluida la protrombina des-gamma-carboxi, AFP reactiva a aglutinina de *Lens culinaris* (AFP-L3), y glipican-3 (un proteoglicano de heparán sulfato de superficie celular). Los estudios que examinan combinaciones de proteínas circulantes específicas de tumores y mutaciones en el ADN libre de células en la sangre son prometedores para la detección precoz de cánceres resecables quirúrgicamente, aunque se necesitan datos adicionales en cohortes de alto riesgo, especialmente en aquellas con cirrosis. Ninguno de estos marcadores puede recomendarse todavía para el diagnóstico de CHC.<sup>145</sup>

#### IV.1.7.3. Imágenes

##### IV.1.7.3.1. Cáncer de páncreas

Los estudios de imagen juegan un papel importante en la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas.<sup>146</sup>

##### IV.1.7.3.1.1. Tomografía computarizada (TC) abdominal

Proporciona una evaluación del grado de la enfermedad local y regional, que determina la resecabilidad, y también evalúa la posibilidad de diseminación metastásica distante.<sup>146</sup>

Técnica: la confiabilidad de la TC como herramienta de estadificación para el cáncer de páncreas depende en gran medida de la técnica. La tomografía computarizada helicoidal (TCMD) de corte fino con contraste de triple fase (fila multidetector) con reconstrucción tridimensional es el método preferido para diagnosticar y estadificar el cáncer de páncreas. Los escáneres de TC helicoidales con múltiples filas de detectores permiten obtener imágenes de grandes volúmenes de tejido mientras adquieren las fases arterial y venosa en períodos de tiempo más cortos. Esto ha mejorado la evaluación del conducto pancreático principal y, por tanto, la detección de tumores pequeños.<sup>146</sup>

- Para obtener imágenes completas de una sospecha de cáncer de páncreas, se suele escanear al paciente en varias fases dinámicas de inyección de contraste (lo que se denomina «protocolo del páncreas»):<sup>146</sup>
- La fase arterial de realce, que corresponde a los primeros 30 segundos después del inicio de la inyección de contraste, proporciona una excelente opacificación del eje celíaco, la arteria mesentérica superior (SMA) y las arterias peripancreáticas.
- Una diferencia de atenuación entre el tumor y el páncreas normal, que aumenta la visibilidad de la lesión, se logra mejor después del realce máximo de la aorta en la fase arterial pero antes del realce máximo del hígado, que ocurre en la fase venosa portal. Esto a veces se denomina «fase pancreática».
- La fase venosa portal, que se obtiene entre 60 y 70 segundos después del inicio de la inyección de contraste, proporciona un mejor realce de la vena mesentérica superior (SMV), venas esplénicas y porta. Además, el realce hepático máximo, que optimiza la detección de metástasis hepáticas, también se produce en la fase venosa portal.<sup>146</sup>

#### IV.1.7.3.1.2. Otros estudios

##### IV.1.7.3.1.2.1. Ecografía endoscópica

Debido a la pequeña distancia entre el ecoendoscopio y el páncreas a través de la pared gástrica o duodenal, la ecografía endoscópica proporciona una resolución mucho más alta que la ecografía transabdominal. El cáncer de páncreas en la ecografía endoscópica aparece como una masa hipoecoica, típicamente con dilatación del conducto pancreático proximal. El borde de la lesión puede tener un contorno irregular y el patrón de eco de la masa puede ser homogéneo o no homogéneo.<sup>146</sup>

Múltiples estudios que comparan la USE con otras modalidades de imágenes para el diagnóstico inicial y la estadificación del cáncer de páncreas concluyeron que la USE puede ser más precisa para tumores más pequeños, para la estadificación local T y N y para predecir la invasión vascular. Sin embargo, aunque la USE puede detectar enfermedad metastásica en el hígado o los ganglios linfáticos mediastínicos, es inferior a la CT para la

evaluación de metástasis a distancia. Además, la especificidad de la USE para excluir la invasión vascular en tumores pequeños es limitada, particularmente cuando existen cambios inflamatorios. EUS también depende del operador; como resultado, su valor varía según la experiencia disponible localmente. Finalmente, el desarrollo de la TCMD moderna ha mejorado notablemente la sensibilidad de la TC para la detección de tumores más pequeños y la presencia de invasión vascular, alcanzando valores comparables a los obtenidos por EUS por un endoscopista experimentado. Sin embargo, faltan estudios directos que comparen las dos modalidades.<sup>146</sup>

#### IV.1.7.3.1.2.2. Imágenes por resonancia magnética

Aunque los adenocarcinomas de páncreas se visualizan fácilmente en la resonancia magnética, no hay evidencia de que la RM ofrezca una ventaja diagnóstica significativa sobre la TCMD de triple fase para la evaluación de la estadificación local. Un beneficio potencial de la RM es su mayor sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas pequeñas en comparación con la TC. La combinación de CT y MRI ofrece poco que no se pueda lograr con uno solo. Por lo tanto, la elección de la resonancia magnética o la tomografía computarizada depende del nivel de experiencia disponible localmente y de la comodidad del médico con una u otra técnica de radiografía. Preferimos la TCMD.<sup>146</sup>

#### IV.1.7.3.2. Carcinoma hepatocelular

##### IV.1.7.3.2.1. TAC abdominal con contraste

El equipo necesario para la caracterización de lesiones hepáticas con TC está disponible en la mayoría de los centros de imagen. Esto incluye un escáner multidetector con  $\geq 8$  filas de detectores e inyector de potencia para imágenes de contraste dinámico. El contraste yodado se administra por vía intravenosa a una velocidad de inyección de  $\geq 3$  ml por segundo con la tecnología de seguimiento de bolo recomendada para una sincronización precisa. El grosor de la sección reconstruida es  $\leq 5$  mm y las imágenes del hígado durante la fase arterial tardía (realce de la arteria hepática y la vena porta, no realza la vena hepática), venosa portal (realce de la vena porta, parénquima hepático en el realce máximo) y fase retrasada (2 a 5 minutos

después inyección) de realce de contraste. Otros conjuntos de imágenes (por ejemplo, precontraste, reformas multiplanares) son opcionales, pero no obligatorios.<sup>147</sup>

La TC abdominal con contraste realizada para otras indicaciones como traumatismo o dolor abdominal (pero no para la caracterización de la lesión hepática) suele ser técnicamente insuficiente para el diagnóstico de CHC.<sup>147</sup>

Para el diagnóstico de CHC con TC, la sensibilidad por lesión es del 65 por ciento y la especificidad es del 96 por ciento. Para lesiones <2 cm, la sensibilidad disminuye al 40 por ciento. Para los pacientes con cirrosis que se someten a evaluación para un trasplante de hígado, el valor predictivo positivo de la TC para lesiones que miden  $\geq 2$  cm es del 92 por ciento. La alergia al medio de contraste yodado es una contraindicación relativa para la TC. La resonancia magnética con contraste es la alternativa en estos pacientes.<sup>147</sup>

#### IV.1.7.3.2.2. Resonancia Magnética

Se puede utilizar para el diagnóstico de CHC. El contraste de gadolinio se administra por vía intravenosa a una velocidad de inyección de aproximadamente 1 a 2 cc por segundo, según el agente, con tecnología de seguimiento de bolo o tecnología de fase multiarterial recomendada para una sincronización precisa. Los conjuntos de imágenes requeridos son imágenes axiales precontraste sin realce ponderadas en T1 dentro y fuera de fase e imágenes ponderadas en T2 adquiridas con un grosor de sección  $\leq 8$  mm. Luego, imágenes axiales ponderadas en T1 con supresión de grasa con un grosor de sección  $\leq 5$  mm antes de la administración de contraste y durante la fase arterial tardía (realce de la arteria hepática y la vena porta, no realza la vena hepática), venosa portal (realce de la vena porta, parénquima hepático en el realce máximo) y la fase retardada (de dos a cinco minutos después de la inyección) debe adquirirse.<sup>147</sup>

Algunos datos han sugerido que la resonancia magnética fue más precisa que la tomografía computarizada para el diagnóstico de CHC  $\leq 3$  cm. En un estudio de 300 pacientes con CHC confirmado histológicamente, la resonancia magnética tuvo mayor sensibilidad (79 frente a 62 por ciento) y precisión diagnóstica (78 frente a 67 por ciento) en comparación con la TC.<sup>147</sup>

Una limitación común de la resonancia magnética es la claustrofobia. Los pacientes deben poder permanecer inmóviles en el escáner durante el examen (generalmente de 30 a 40 minutos) y contener la respiración durante 20 a 25 segundos a la vez. Si el paciente no puede hacer esto y si los tiempos de retención de la respiración no se pueden reducir para acomodar al paciente, obtenemos una tomografía computarizada con contraste como alternativa a la resonancia magnética. Si la TC tampoco es posible, entonces se puede intentar la RMN de imán abierto como último recurso con el entendimiento de que se desconoce la precisión del diagnóstico.<sup>147</sup>

Resonancia magnética con gadoxetato: el gadoxetato disódico, un agente de contraste para la resonancia magnética que es ligeramente diferente de otros medios de contraste con gadolinio, también se puede utilizar para el diagnóstico de CHC. El gadoxetato es captado principalmente por vía intracelular por los hepatocitos y excretado en la bilis, mientras que otros agentes de contraste de gadolinio permanecen principalmente extracelulares y son excretados por los riñones. Esta diferencia farmacológica altera ligeramente los requisitos para la obtención de imágenes posteriores al contraste con gadoxetato. Además de los conjuntos de imágenes que generalmente se adquieren para la administración de contraste dinámico, se requiere un conjunto de imágenes de fase hepatobiliar (generalmente de 10 a 30 minutos después de la inyección).<sup>147</sup>

En pacientes con bilirrubina elevada en los que la captación hepatocelular de gadoxetato de contraste puede verse afectada, la precisión de la resonancia magnética con gadoxetato de contraste puede verse reducida. Por lo tanto, aunque no existen valores de bilirrubina ampliamente aceptados por encima de los cuales esté prohibido el uso de gadoxetato, desaconsejamos su uso para el diagnóstico de CHC en pacientes con una bilirrubina > 3 mg / dL.<sup>147</sup>

#### IV.1.7.3.2.3. Ecografía con contraste (CEUS)

Se puede usar para el diagnóstico de CHC, pero no se puede usar para evaluar a un paciente como candidato para un trasplante de hígado. Generalmente, CEUS se puede aplicar solo a lesiones que se pueden ver con ecografía sin contraste, aunque algunos radiólogos pueden usar CEUS para caracterizar tales lesiones utilizando puntos de referencia anatómicos de CT o

MRI contemporáneos. Si la lesión resulta ser un CHC, se necesitaría una TC o una RM para evaluar el resto del hígado y la parte superior del abdomen para la estadificación. Esto se debe a que CEUS no puede evaluar la carga de enfermedad de todo el hígado durante el curso de la mejora del contraste. Para detectar y caracterizar una lesión, las imágenes se realizan de forma continua durante los primeros 60 segundos, luego se cambia a imágenes intermitentes cada 30 segundos durante aproximadamente cuatro a cinco minutos después de la infusión de contraste. Con la ecografía, no es posible obtener imágenes tan rápidas de todo el volumen del hígado, a diferencia de una sola lesión índice.<sup>147</sup>

CEUS demuestra una sensibilidad de aproximadamente el 90 por ciento y una especificidad de > 97 por ciento en el diagnóstico de una lesión previamente vista en la ecografía sin contraste como CHC. Para lesiones que miden <2 cm, la sensibilidad disminuye al 70 por ciento. Para la caracterización de las lesiones detectadas en pacientes con enfermedad hepática crónica, el valor predictivo positivo de CHC es del 97 por ciento.<sup>147</sup>

#### IV.1.7.3.3. Colangiocarcinoma

A menudo se sospecha un colangiocarcinoma con base en los hallazgos de la ecografía. Los estudios de imágenes adicionales (p. Ej., Tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [MRI], colangiopancreatografía por resonancia magnética [CPRM], colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE], ecografía endoscópica [USE]) son esenciales para confirmar el diagnóstico y para planificar el manejo.<sup>148</sup>

##### IV.1.7.3.3.1. Ecografía

Para los pacientes con ictericia, el estudio de imagen inicial suele ser una ecografía transabdominal. La ecografía transabdominal tiene una alta sensibilidad para detectar la dilatación del tracto biliar y establecer el nivel de obstrucción. La precisión diagnóstica de la ecografía se demostró en un estudio de 429 pacientes que presentaron ictericia obstructiva durante un período de 10 años. La ecografía demostró obstrucción ductal en el 89 por ciento y su sensibilidad para localizar el sitio de la obstrucción fue del 94 por ciento.<sup>148</sup>

La ecografía abdominal también es la prueba de elección para la mayoría de los pacientes con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho sin ictericia, ya que su sensibilidad para detectar cálculos biliares y su capacidad para medir la dilatación biliar excede la de la tomografía computarizada. Sin embargo, si la sospecha de colangiocarcinoma es alta, se procede directamente a la imagen transversal.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.2. Tomografía abdominal contrastada

Debido a su amplia disponibilidad, la TC se obtiene comúnmente como una alternativa a la ecografía transabdominal en pacientes con sospecha de neoplasia biliar. Es útil para detectar tumores intrahepáticos, aclarar el nivel de obstrucción biliar y detectar la presencia de atrofia hepática. La TC multifásica con multidetectores con contraste (TCMD) también puede ayudar a distinguir las estenosis benignas de las malignas de los conductos biliares intrahepáticos (especialmente durante la fase venosa portal) y visualizar las cuencas ganglionares.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.3. Resonancia Magnética y Colangiografía Magnética

Los colangiocarcinomas aparecen como lesiones hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 y son heterogéneamente hiperintensas en las imágenes potenciadas en T2. Las imágenes potenciadas en T2 también pueden mostrar hipointensidad central correspondiente a áreas de fibrosis. Las imágenes dinámicas muestran un realce periférico seguido de un relleno progresivo y concéntrico del tumor con material de contraste. La combinación de contraste en imágenes retrasadas sugiere un colangiocarcinoma periférico.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.4. Colangiografía

Implica la inyección de material de contraste radiográfico para opacificar los conductos biliares; se puede realizar mediante CPRE o por vía percutánea (colangiografía transhepática percutánea [PTC]). La colangiografía preoperatoria puede estar indicada de forma diagnóstica o terapéutica para pacientes con obstrucción biliar.<sup>148</sup>

Para las lesiones de la vía biliar distal, la ecografía endoscópica puede visualizar la extensión local del tumor primario y el estado de los ganglios linfáticos regionales. También se puede realizar una aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por USE de tumores y ganglios linfáticos agrandados. La USE con PAAF tiene una mayor sensibilidad para detectar malignidad en tumores distales que la CPRE con cepillado. Esta técnica también evita la contaminación de la vía biliar, que puede ocurrir con la CPRE.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.5. Ultrasonido Intraductal o ecografía intraductal (UDI)

Puede ayudar a distinguir benigna de estenosis malignas basados en el conducto biliar anatomía y características únicas de formación de imágenes ecográficas. Además, la EID puede mejorar la precisión de la estadificación tumoral local de los carcinomas de vías biliares. IDUS detecta lesiones tempranas, determina la extensión del tumor longitudinal e identifica la extensión del tumor a órganos adyacentes y vasos sanguíneos principales con una precisión diagnóstica de casi el 100%. En particular, la EID puede identificar con precisión la invasión tumoral en el parénquima pancreático, la vena porta y la arteria hepática derecha.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.6. Colangioscopia

Permite la visualización directa de los conductos biliares con un colangioscopio muy fino y se puede utilizar para evaluar estenosis biliares indeterminadas (es decir, estenosis que no se pueden diagnosticar como benignas o malignas con técnicas de muestreo como la citología con cepillo o la biopsia). Durante la colangioscopia, se pueden obtener biopsias dirigidas de las lesiones de los conductos biliares. También se puede utilizar para evaluar hallazgos fluoroscópicos equívocos durante la CPRE, para evaluar la extensión del colangiocarcinoma antes de la cirugía y para identificar cálculos que no se ven en la colangiografía convencional.<sup>148</sup>

#### IV.1.7.3.3.7. Exploración por PET

El lugar de la tomografía por emisión de positrones con exploración con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en la evaluación de estadificación de pacientes con colangiocarcinoma está evolucionando. Aunque la PET y la PET

/ CT integrada no agregan información sobre otras modalidades como la MDCT o la MRI / MRCP para estadificar el tumor primario, la evidencia disponible sugiere que la exploración por PET preoperatoria conduce a un cambio en el tratamiento quirúrgico en aproximadamente una cuarta parte de los casos. principalmente mediante la detección de enfermedad metastásica distante oculta. Aunque la exploración por PET preoperatoria no se recomienda en las guías basadas en consenso de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sugerimos una exploración por TEP antes de la laparoscopia diagnóstica para los pacientes operables que parecen tener un colangiocarcinoma potencialmente resecable después de la evaluación radiográfica inicial.<sup>148</sup>

#### IV.1.8. Diagnóstico diferencial

##### IV.1.8.1. Cáncer de páncreas

Por lo general, en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas, el 52 por ciento tiene metástasis a distancia y el 23 por ciento tiene diseminación local. El diagnóstico diferencial antes de la obtención de imágenes y la biopsia incluye lo siguiente: pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, colangitis, colecistitis, quiste de colédoco, enfermedad ulcerosa péptica, colangiocarcinoma y cáncer gástrico.<sup>149</sup>

##### IV.1.8.2. Carcinoma hepatocelular

El diagnóstico diferencial del carcinoma hepatocelular incluye lo siguiente:

- Colangiocarcinoma
- Hiperplasia nodular fibrosa
- Nódulos displásicos / regenerativos en cirrosis
- Adenoma hepático
- Linfoma hepático primario
- Cirrosis
- Cáncer metastásico

La ecografía con Doppler muestra típicamente patrones de ramificación fina con aumento de la vascularización y mayor velocidad de flujo en comparación con el hemangioma y la enfermedad metastásica en el hígado. El CHC aparece hipervascular en la fase arterial con lavado venoso portal, mientras

que los nódulos regenerativos aparecen isoecoicos o hipoecoicos en contraste con el resto del parénquima. El colangiocarcinoma puede presentarse en la TC multifásica con realce arterial y retardado.<sup>150</sup>

#### IV.1.8.3. Colangiocarcinoma

Dado que los signos y síntomas que incluyen ictericia, dolor abdominal y fatiga son muy inespecíficos, el diagnóstico diferencial puede ser amplio. Algunos posibles diagnósticos diferenciales incluyen:<sup>151</sup>

- Coledocolitiasis
- Cáncer de páncreas
- Colangitis esclerosante primaria
- Cirrosis biliar primaria
- Carcinoma hepatocelular
- Colangitis
- Colecistitis

#### IV.1.9. Tratamiento

##### IV.1.9.1. Cáncer de páncreas

Si el adenocarcinoma de páncreas se considera localmente avanzado, entonces, por definición, es irreseccable. El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y / o radiación generalmente se prefiere en esta situación. El tratamiento con quimioterapia dura aproximadamente.<sup>149</sup>

Si el adenocarcinoma de páncreas se localiza en la cabeza del páncreas, entonces el procedimiento de Whipple (pancreaticoduodenectomía) es el procedimiento de elección. Si el tumor está en el cuerpo o la cola del páncreas, es necesaria la resección distal. Después de la operación, los pacientes pueden recibir quimioterapia con 5-FU, gemcitabina y radioterapia. Si la arteria hepática está involucrada en el tumor, se considera que el tumor es irreseccable. Sin embargo, si la vena mesentérica superior está involucrada en el tumor, entonces la resección y la reconstrucción vascular. Lo mismo ocurre con la afectación de la vena porta. Puede resecarse y reconstruirse con injerto.<sup>149</sup>

Si el adenocarcinoma de páncreas se localiza en el cuerpo o la cola del páncreas, entonces el procedimiento quirúrgico de elección es la

pancreatectomía distal con esplenectomía. Si hay una afectación extensa de la arteria celíaca y la arteria esplénica, se puede realizar un procedimiento de Appleby modificado si cumple los criterios.<sup>149</sup>

Se han investigado enfoques mínimamente invasivos para Whipple y pancreatectomía distal con esplenectomía con resultados similares en cuanto a supervivencia y morbilidad y mortalidad.<sup>149</sup>

#### IV.1.9.2. Carcinoma hepatocelular

##### IV.1.9.2.1. Resección quirúrgica

Los pacientes con clasificación BCLC de estadio muy temprano (0) y estadio temprano (A) son candidatos ideales para la resección quirúrgica. El estadio muy temprano (0) ha conservado la función hepática, la puntuación del estado funcional del European Cooperative Oncologic Group (ECOG-PS) de 0 y un nódulo solitario de 2 cm. Para los pacientes en estadio temprano (A) con función hepática conservada y puntuación ECOG-PS de 0 y con un nódulo solitario, > 2 cm son candidatos apropiados para la resección quirúrgica.<sup>150</sup>

Los pacientes con Child-Turcotte-Pugh A y sin hipertensión portal clínicamente significativa tienen resultados de resección quirúrgica favorables.<sup>150</sup>

Los pacientes con CHC pequeño (tumores de menos de 5 cm) y Child-Pugh A tienen tasas de supervivencia del 70 y 35 por ciento a los 5 y 10 años, respectivamente, y tasas de supervivencia sin recurrencia del 36 y 22 por ciento.<sup>150</sup>

Los predictores de recurrencia del CHC después de la resección quirúrgica incluyen invasión micro y macrovascular, diferenciación tumoral y presencia de nódulos satélites. Cinco años, el riesgo de recurrencia es de hasta el 70 por ciento. No se ha demostrado que las terapias adyuvantes reduzcan el riesgo de recurrencia.<sup>150</sup>

##### IV.1.9.2.1. Trasplante de hígado

El trasplante de hígado está asociado con la extirpación de tumores y el potencial de curación. El criterio de Milán para el trasplante de hígado es un nódulo único menor o igual a 5 cm de diámetro o no más de tres nódulos, sin mayor tamaño de 3 cm de diámetro sin invasión macrovascular y diseminación

extrahepática. Un paciente que cumple los criterios de Milán para el trasplante de hígado se asocia con una supervivencia del 60 al 80 por ciento y del 50 por ciento a los 5 y 10 años, respectivamente. La recurrencia del CHC postrasplante es inferior al 15 por ciento.<sup>150</sup>

Los criterios de Milán han sido el punto de referencia para el trasplante de hígado en pacientes con CHC y han sido adoptados por United Network for Organ Sharing (UNOS).<sup>150</sup>

Se ha demostrado que la terapia adyuvante es rentable en pacientes con CHC que esperan un trasplante de hígado. Hay un aumento moderado en la esperanza de vida mientras se espera el trasplante de hígado.<sup>150</sup>

#### IV.1.9.2.2. Ablación de tumores

Los pacientes con clasificación BCLC de estadio muy temprano (0) y estadio temprano (A) que no cumplen con los criterios de resección quirúrgica son apropiados para la ablación.<sup>150</sup>

La ablación consiste en modificar la temperatura del tumor local mediante ablación por radiofrecuencia (RFA), crioterapia, microondas o terapia con láser o inyección de sustancias químicas, como etanol, solución salina hirviendo y ácido acético.<sup>150</sup>

Se ha demostrado que la ablación por radiofrecuencia tiene una terapia ablativa superior en pacientes con tumores mayores de 2 cm en comparación con la inyección percutánea de etanol y ácido acético. Se han asociado menos complicaciones con la ablación en comparación con la resección quirúrgica.<sup>150</sup>

#### IV.1.9.2.3. Terapias transarteriales

Las terapias transarteriales se consideran para pacientes con BCLC en estadio intermedio (B). El estadio intermedio (B) tiene función hepática preservada, ECOG-PS 0 y multinodular sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática. La quimioembolización transarterial (TACE) es la infusión intraarterial de agentes citotóxicos y la embolización posterior de la arteria que alimenta al tumor. TACE está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada. El metanálisis reveló una tasa de respuesta objetiva del 52,5% y una supervivencia global del 70,3, 40,4 y 32,4 por ciento a 1, 3 y 5 años respectivamente.<sup>150</sup>

La radioterapia interna selectiva (SIRT) es una infusión intraarterial de radioisótopo itrio-90. Microesferas. Esto se considera para pacientes con BCLC en estadio intermedio (B). No se ha demostrado ningún beneficio en pacientes con BCLC en estadio avanzado (C).<sup>150</sup>

#### IV.1.9.2.2.4. Quimioterapia sistémica

El sorafenib es el tratamiento de primera línea para el paciente con BCLC en estadio avanzado (C) con función hepática preservada, puntuación ECOG-PS de 1-2 e invasión macrovascular o diseminación extrahepática. Sorafenib es un inhibidor multikinasa. El ensayo del protocolo aleatorio de evaluación del carcinoma hepatocelular con sorafenib (SHARP) demostró una mediana de supervivencia de 10,7 meses en los pacientes que recibieron sorafenib en comparación con los 7,9 meses del grupo placebo. Además, se demostró que sorafenib es eficaz en la región de Asia y el Pacífico con pacientes con CHC avanzado. Los efectos secundarios comunes del sorafenib incluyen eritrodismestesia palmoplantar, diarrea, pérdida de peso e hipertensión.<sup>150</sup>

Se demostró que lenvatinib no es inferior, pero no superior al sorafenib. Lenvatinib ha sido aprobado como el segundo agente para el tratamiento de primera línea del CHC avanzado por la Autoridad de Alimentos y Medicamentos (FDA). Lenvatinib se asocia con una pérdida de peso significativa pero menos eritrodismestesia palmoplantar en comparación con sorafenib.<sup>150</sup>

Los pacientes que son intolerantes o tienen progresión tumoral con sorafenib comienzan con la segunda línea de tratamiento. Regorafenib, que es un inhibidor multikinasa, ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de segunda línea para el CHC avanzado. Otros medicamentos de segunda línea incluyen cabozantinib, ramucirumab y nivolumab, que es un inhibidor del punto de control inmune de muerte celular programada 1.<sup>150</sup>

#### IV.1.9.3. Colangiocarcinoma

Existen opciones de tratamiento médico y quirúrgico para el colangiocarcinoma, pero la cirugía es la única terapia curativa. La eficacia de la cirugía curativa depende del sitio del tumor, la extensión de la afectación de los conductos biliares, la afectación ganglionar, la afectación metastásica y la

relación del tumor con la vasculatura crítica en las proximidades. Por lo general, los tumores extrahepáticos tienen los mejores resultados quirúrgicos. Sin embargo, la recurrencia es muy común incluso con resección completa.<sup>151</sup>

En pacientes con enfermedad avanzada, el propósito del tratamiento es lograr una paliación adecuada mediante la colocación de un stent biliar, terapia fotodinámica, quimioembolización transarterial y ablación por radiofrecuencia en casos seleccionados de lesiones formadoras de masa. Además, la cirugía de derivación biliar se considera paliativa en pacientes en los que la colocación de un stent falla o no es posible. El trasplante de hígado puede aumentar el tiempo de supervivencia en pacientes seleccionados.<sup>151</sup>

Las técnicas quirúrgicas para el colangiocarcinoma perihiliar mejoran con la resección extendida, la embolización de la vena porta y la asociación de partición hepática y ligadura de la vena porta para la hepatectomía por etapas. Los criterios de reseccabilidad se definen por las siguientes características; la ausencia de metástasis ganglionares retropancreáticas y paracelíacas o metástasis hepáticas distantes, la ausencia de invasión de la vena porta o la arteria hepática principal (algunos centros apoyan la resección en bloque con reconstrucción vascular en tales casos), la ausencia de invasión extrahepática de órganos adyacentes y la ausencia de enfermedad diseminada.<sup>151</sup>

En los pacientes aptos para la resección quirúrgica, los desafíos consisten en lograr márgenes negativos de la vía biliar, función adecuada del remanente hepático y adecuada entrada portal y arterial al remanente hepático. La resección con un margen microscópicamente negativo es la única forma de curar a los pacientes con colangiocarcinoma perihiliar-hiliar. En la actualidad, la resección del lóbulo caudado y parte del segmento 4, combinada con una hepatectomía derecha o izquierda, resección del conducto biliar, linfadenectomía del hilio hepático y, a veces, resección vascular, es el procedimiento quirúrgico estándar para la mayoría de los colangiocarcinomas perihiliares / hiliares.<sup>151</sup>

El tipo de cirugía se basa en el subtipo anatómico y la ubicación del tumor. El colangiocarcinoma intrahepático generalmente se trata mediante resección hepática para lograr márgenes de resección negativos. Para los

tumores intrahepáticos-periféricos, la resección del segmento o lóbulo hepático afectado es el método preferido. Para los tumores intrahepáticos-intraductales, generalmente se realiza una lobectomía o segmentectomía hepática con escisión del conducto hepático afectado.

El tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma perihiliar depende de la clasificación de Bismuth-Corlette. Para las lesiones de tipo 1 y 2, el procedimiento consiste en la resección en bloque de los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar con márgenes de los conductos biliares de 5 a 10 mm y una linfadenectomía regional con reconstrucción de hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. Los tumores de tipo 3 generalmente también requieren lobectomía hepática o trisecciónectomía. Para los tumores de tipo 3 y tipo 4, las técnicas agresivas como la resección de múltiples segmentos hepáticos con resección de la vena porta (resección hiliar en bloque) para lograr márgenes negativos no deberían ser una contraindicación para la resección. Para los colangiocarcinomas extrahepáticos, generalmente se realiza una pancreatoduodenectomía o un procedimiento de Whipple para preservar el píloro.<sup>151</sup>

#### IV.1.10. Complicaciones

##### IV.1.10.1. Cáncer de páncreas

Las complicaciones posoperatorias de la cirugía pancreática incluyen fístulas pancreáticas, vaciamiento gástrico retardado, fugas anastomóticas, hemorragia e infección.<sup>149</sup>

##### IV.1.10.2. Carcinoma hepatocelular

Las complicaciones hepáticas del carcinoma hepatocelular incluyen encefalopatía hepática, trombosis de la vena porta, empeoramiento de la ascitis, hemorragia por varices, ictericia obstructiva y absceso hepático piógeno.<sup>150</sup>

El sangrado intraperitoneal es una complicación potencialmente mortal del CHC. Los pacientes presentan empeoramiento de la circunferencia abdominal y dolor, hipotensión y anemia. Angiografía de emergencia con embolización y cirugía para el control del sangrado. Se requiere tomografía computarizada

abdominal sin contraste para el diagnóstico y tomografía computarizada abdominal con angiografía para estudios de angiografía de emergencia.<sup>150</sup>

La metástasis extrahepática más común de CHC es a pulmón, ganglio linfático intraabdominal, hueso y suprarrenal, respectivamente. El tumor cerebral es una rara manifestación extrahepática de CHC.<sup>150</sup>

#### IV.1.10.3. Colangiocarcinoma

Las complicaciones pueden ocurrir por la colangitis similar a un tumor, por la cirugía y por la quimiorradioterapia. Después de la resección quirúrgica completa, el patrón de recaída más común es local. Entre los pacientes que se someten a una resección potencialmente curativa por colangiocarcinoma, los resultados a largo plazo varían según la ubicación y el estadio de la lesión primaria, la extensión de la cirugía, las comorbilidades asociadas y las complicaciones relacionadas con el tratamiento.<sup>151</sup>

#### IV.1.11. Pronóstico y evolución

##### IV.1.11.1. Cáncer de páncreas

El pronóstico del adenocarcinoma de páncreas sigue siendo precario a pesar de los avances en la terapia del cáncer. La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 20 por ciento. El pronóstico después de un año de diagnóstico es desalentador, con el 90 por ciento de los pacientes que mueren al año a pesar de la cirugía. Sin embargo, la cirugía paliativa puede resultar beneficiosa.<sup>149</sup>

##### IV.1.11.2. Carcinoma hepatocelular

La supervivencia a cinco años del carcinoma hepatocelular es del 18 por ciento y es superada por el cáncer de páncreas. El pronóstico de los pacientes con CHC depende del tamaño del tumor, la diferenciación o el grado del tumor según la histopatología, la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, la presencia o ausencia de metástasis y la extensión del tumor a las estructuras adyacentes. El CHC con niveles elevados de alfafetoproteína se asocia con CHC poco diferenciado y confiere un mal pronóstico. Los pacientes con CHC relacionado con el virus de la hepatitis B y antígeno de la hepatitis BE en suero positivo (HBeAg) se asocia con un pronóstico precario y una

mayor recurrencia del CHC. Los niveles altos de ADN del virus de la hepatitis B en suero se asocian con un mayor riesgo de HCC y recurrencia. La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC y también se asocia a un mal pronóstico.<sup>150</sup>

#### IV.1.11.3. Colangiocarcinoma

La cirugía es el tratamiento preferido para todos los subtipos, pero se debe considerar la participación de las estructuras vasculares y los ganglios linfáticos. Aunque la cirugía y el trasplante curativo de hígado son opciones para pacientes seleccionados con carcinoma perihiliar, las tasas de supervivencia a cinco años son de 5 a 10% (el mejor resultado es con trasplante y terapia neoadyuvante). Los colangiocarcinomas intrahepáticos-periféricos suelen tener un curso relativamente indolente y pueden tratarse con cirugía +/- radioterapia.

Los pacientes con colangiocarcinoma requieren un tratamiento individualizado. Para los pacientes que requieran resección hepática y que tengan un volumen remanente hepático futuro previsto que sea inadecuado, sugerimos la embolización de la vena porta (PVE) para inducir la hipertrofia lobar antes de la resección.

#### IV.1.12. Prevención

##### IV.1.12.1. Cáncer de páncreas

El factor clave en la prevención es la consulta médica regular, en especial si se presenta alguno de los síntomas anteriormente mencionados. Se sabe que es muy importante su detección a tiempo si se quiere lograr un avance específico, ya que el cáncer pancreático es uno de los tumores con mayor tasa de mortalidad.<sup>152</sup>

Actualmente no se recomienda el cribado poblacional de adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP). Únicamente se aconseja realizar vigilancia en aquellas personas con factores hereditarios asociados a un riesgo elevado de ADP. El seguimiento debe realizarse en centros especializados y como parte de programas de investigación. Actualmente, la recomendación más aceptada consiste en realizar ecoendoscopia cada 1-3 años a partir de los 35 años de

edad en pacientes con pancreatitis crónica hereditaria o 10-15 años antes de la edad del caso más joven detectado en la familia.<sup>152</sup>

#### IV.1.12.2. Carcinoma hepatocelular

##### IV.1.12.2.1. Vacuna contra la hepatitis B

Se demostró que la prevención de la infección por el VHB (mediante la vacunación contra el VHB del recién nacido) reduce el riesgo de cáncer de hígado en los niños. Todavía no se sabe si estar vacunado disminuye el riesgo de cáncer de hígado en los adultos <sup>153</sup>.

##### IV.1.12.2.2. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B

Las opciones de tratamiento para las personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) son la terapia con interferón y la terapia con análogos de nucleótidos. Es posible que estos tratamientos disminuyan el riesgo de tener cáncer de hígado.<sup>153</sup>

##### IV.1.12.2.3. Exposición reducida a la aflatoxina B1

Sustituir los alimentos con cantidades altas de aflatoxina B1 por alimentos con un nivel mucho más bajo del veneno puede reducir el riesgo de cáncer de hígado.<sup>153</sup>

#### IV.1.12.3. Colangiocarcinoma

No existe una manera de prevenir el colangiocarcinoma. Sin embargo, puedes reducir el riesgo de sufrir esta enfermedad si haces lo siguiente:

- Dejar de fumar: El tabaquismo está vinculado con un mayor riesgo de tener colangiocarcinoma.
- Disminuir el riesgo de sufrir enfermedades hepáticas. Las enfermedades hepáticas crónicas están vinculadas con un mayor riesgo de tener colangiocarcinoma. Algunas de las causas de las enfermedades hepáticas no pueden prevenirse, pero otras sí.

Un estudio publicado en el 2016 demostró que el uso de la aspirina puede ayudar a disminuir el riesgo de tener colangiocarcinoma. El estudio analizó información de 4800 personas. Se necesitan más estudios para asegurar que el uso de la aspirina a largo plazo sea seguro para la prevención del cáncer.<sup>154</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece el individuo.	Femenino Masculino	Nominal
Antecedentes patológicos	Son las enfermedades que presentó o presenta actualmente un paciente.	Hipertensión arterial EPOC Obesidad Cardiopatía Diabetes Mellitus Hipotiroidismo Cáncer Cirrosis ACV Virus	Nominal
Hábitos tóxicos	Son los producidos por el consumo de una sustancia nociva que incrementa el riesgo de sufrir un deterioro.	Tabaquismo  Alcoholismo	Nominal
Manifestaciones clínicas	Las manifestaciones clínicas o cuadros clínicos son la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad	Fatiga Dolor abdominal Acolia Prurito Nauseas Vómitos Anorexia Pérdida de peso Hiperglucemia Ascitis Ictericia Coluria	Nominal

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de determinar el perfil epidemiológico y clínico-patológico de neoplasias hepatobiliar y cáncer de páncreas de los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020. (Ver anexo XIII.1. Cronograma)

### VI.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en el departamento de Oncología clínica y de Gastroenterología del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), el cual tiene su ubicación en la calle Pepillo Salcedo esq. Arturo Logroño, Ensanche La Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al Norte, por las calles Recta final y Arturo Logroño; al Sur, por la avenida San Martín; al Este, por la calle Ortega y Gasset y al Oeste, la calle Pepillo Salcedo. (Ver mapa cartográfico y vista



Mapa Cartográfico.



Vista Aérea.

### VI.3. Universo

El universo estuvo representado por todos los pacientes que se atendieron en el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina CEDIMAT durante 2010-2020.

#### VI.4. Muestra

La muestra incluyó todos los pacientes que acudieron a la consulta de Oncología y Gastroenterología clínica con diagnóstico de neoplasia hepatobiliar y páncreas entre 2010-2020.

#### VI.5. Criterios

##### VI.5.1. De inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de neoplasias hepatobiliar y cáncer de páncreas
2. Adultos ( $\geq 18$  años)
3. Ambos sexos

##### VI.5.2. De exclusión

1. Expediente clínico no localizable
2. Expediente clínico incompleto

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 14 preguntas, 8 abiertas y el resto cerradas. Contiene datos sociodemográficos como la edad y sexo, las restantes están relacionados con los antecedentes mórbidos, signos, síntomas, diagnóstico de neoplasia hepatobiliar o cáncer de páncreas, hábitos tóxicos. (Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección de datos)

#### VI.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos se llenó mediante la revisión de expedientes médicos. Se revisaron todas las historias clínicas que asistieron a la consulta de Oncología durante el 2010-2020, se seleccionaron los récords con diagnósticos pertinentes a esta investigación (neoplasias hepatobiliar y páncreas). Se procedió a llenar un instrumento de recolección por cada historia clínica, este proceso fue realizado exclusivamente por los autores de esta investigación con la finalidad de preservar identidad y los datos de cada paciente. Esta fase fue ejecutada por la sustentante en el primer trimestre del 2021. (Ver anexo XII.1. Cronograma)

#### VI.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados y procesados mediante el uso de dos programas, el primero es Microsoft Excel versión 2011, en el cual se creó una base de datos independiente con el fin de organizarla, en esta base datos figuran de manera general, los datos más relevantes y que son necesarios para poder arrojar los valores estadísticos.

Toda la información estuvo guardada en una computadora personal marca ASUS DESKTOP-5KV3I7N Intel® Core™ 6500U, a la cual solo tuvo acceso los investigadores de este proyecto y que está protegida por una clave que solo ellos conocen. El segundo programa utilizado es el paquete estadístico SPSS versión 27 para la realización de procesamiento de la información recolectada en la base de datos.

#### VI.9. Análisis

Se obtuvieron frecuencias simples y medidas de tendencia central.

#### VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>154</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>155</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del comité de ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza y el Comité de ética e Investigación del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con estrecho apego de la confidencialidad. A la vez, la identidad contenida en los expedientes clínicos estuvo protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Este proyecto buscó identificar los expedientes de los pacientes diagnosticados con neoplasias hepatobiliares y páncreas. No se tuvo contacto con los pacientes pues la información con la que se trabajó provino de la base de datos de los expedientes de oncología, lo que implica que esta línea de investigación no realizó ningún otro procedimiento que añadiera riesgos futuros.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

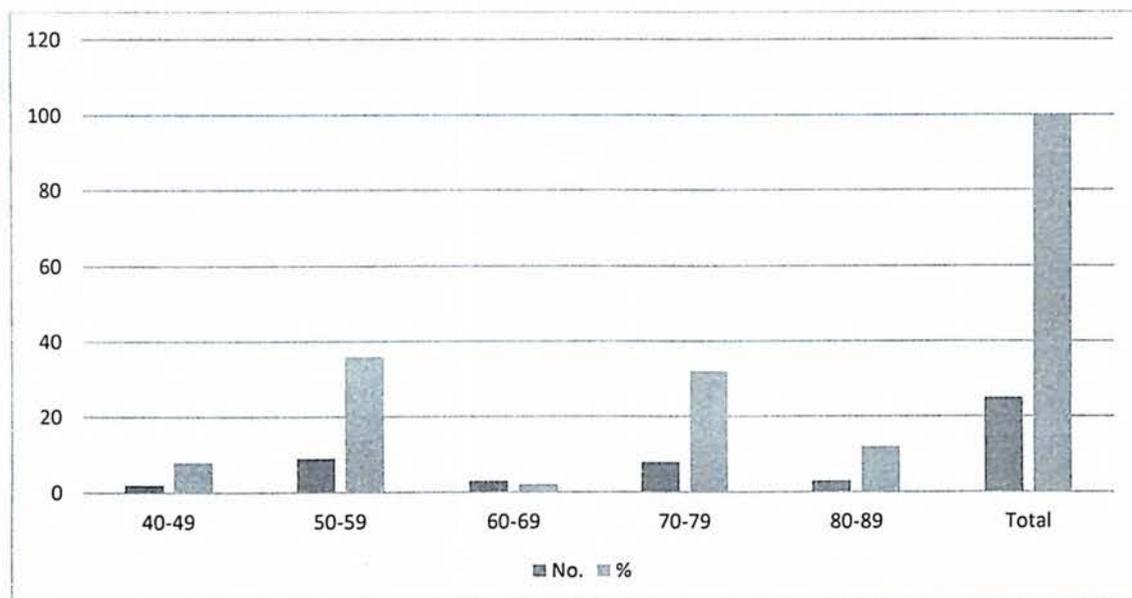
## VII. RESULTADOS

Cuadro 1. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según la edad.

Edad (años)	No.	%
40-49	2	8.0
50-59	9	36.0
60-69	3	2.0
70-79	8	32.0
80-89	3	12.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 1. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según la edad.



Fuente: Cuadro 1.

En la tabla 1 y gráfico 1 se observa que el rango de edad más frecuente en los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular fue de 50-59 años

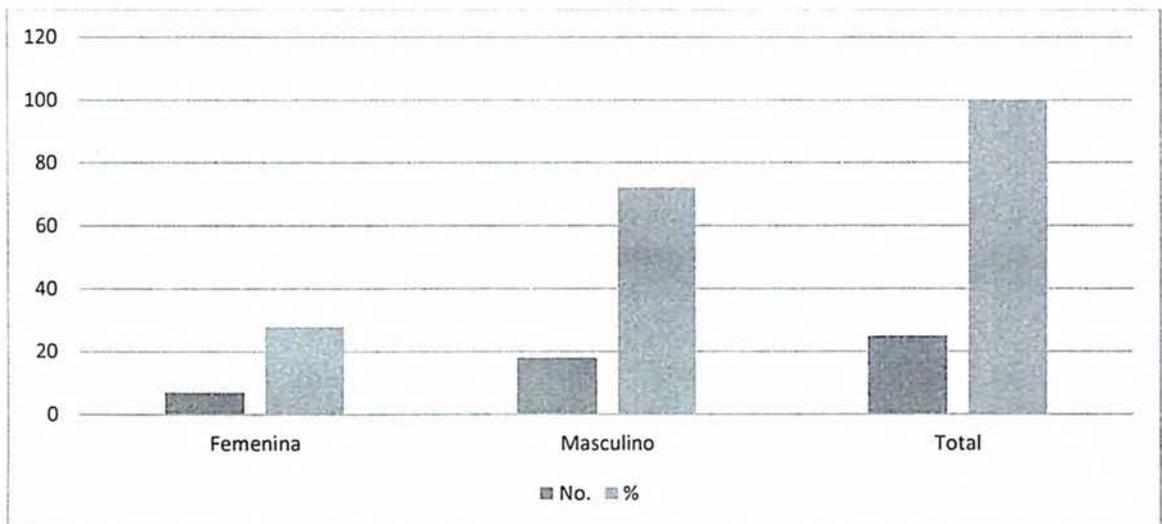
con un 36 por ciento, seguido el rango de edad entre 70-79 años para un 32 por ciento.

Cuadro 2. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según el sexo.

Sexo	No.	%
Femenino	7	28.0
Masculino	18	72.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 2. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según el sexo.



Fuente: Cuadro 2.

En la tabla 2 y gráfico 2 se observa que el sexo más frecuente en paciente con carcinoma hepatocelular fue el sexo masculino con un 72 por ciento.

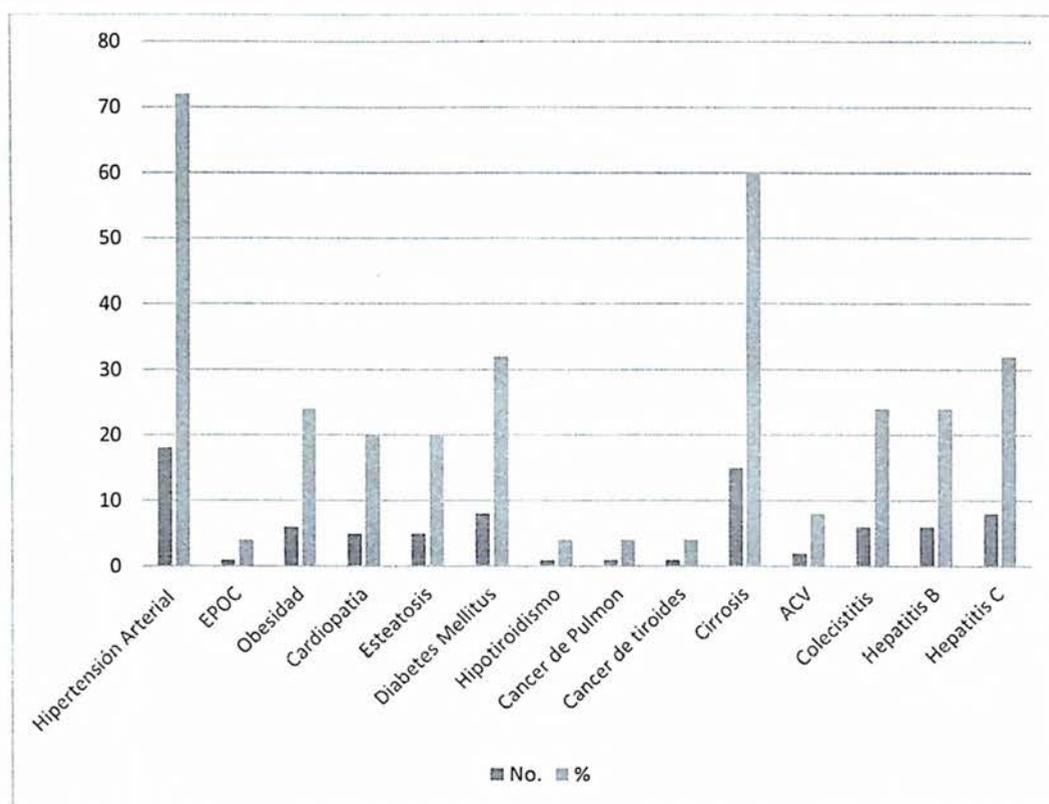
Cuadro 3. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según antecedentes personales.

Antecedentes personales *	No.	%
Hipertensión Arterial	18	72.0
EPOC	1	4.0
Obesidad	6	24.0
Cardiopatía	5	20.0
Esteatosis	5	20.0
Diabetes mellitus	8	32.0
Hipotiroidismo	1	4.0
Cáncer de pulmón	1	4.0
Cáncer de tiroides	1	4.0
Cirrosis	15	60.0
Enfermedad cerebro vascular	2	8.0
Colecistitis	6	24.0
Hepatitis B	6	24.0
Hepatitis C	8	32.0

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfico 3. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, los antecedentes patológicos.



Fuente: cuadro 3.

La tabla 3 y gráfico 3 se aprecia que el antecedente patológico más representativo en los pacientes con carcinoma hepatocelular fue la hipertensión arterial con un 72 por ciento, seguido de la cirrosis con un 60 por ciento. La obesidad, la presencia de colecistitis y la hepatitis B estuvieron presente en igual proporción en un 24 por ciento, y la hepatitis C estuvo presente en un 32 por ciento.

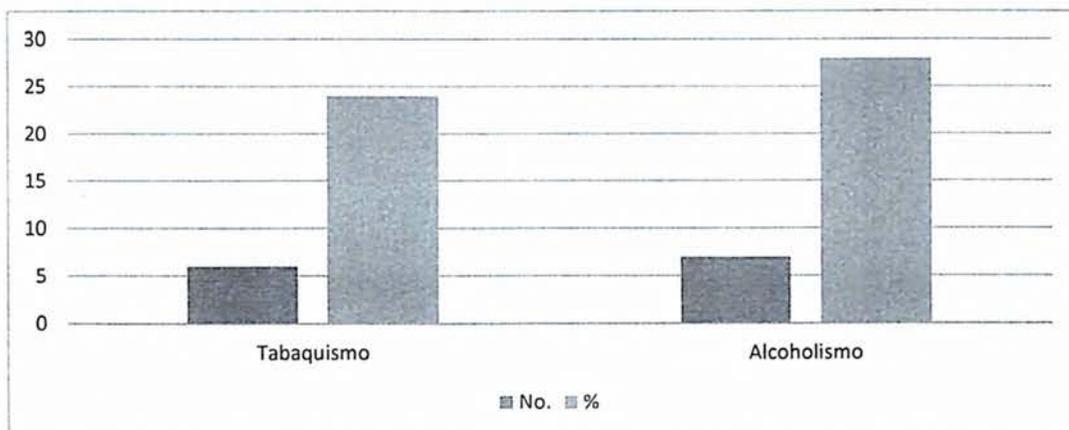
Cuadro 4. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos *	No.	%
Tabaquismo	6	24.0
Alcoholismo	7	28.0

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes podían o no presentar factores de riesgo.

Gráfico 4. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según hábitos tóxicos.



Fuente: cuadro 4.

La tabla 4 y el gráfico 4 se aprecia que los antecedentes de hábitos tóxicos en paciente con carcinoma hepatocelular el alcoholismo estuvo representado por un 28 por ciento, mientras que el tabaquismo estuvo presenta en un 24 por ciento.

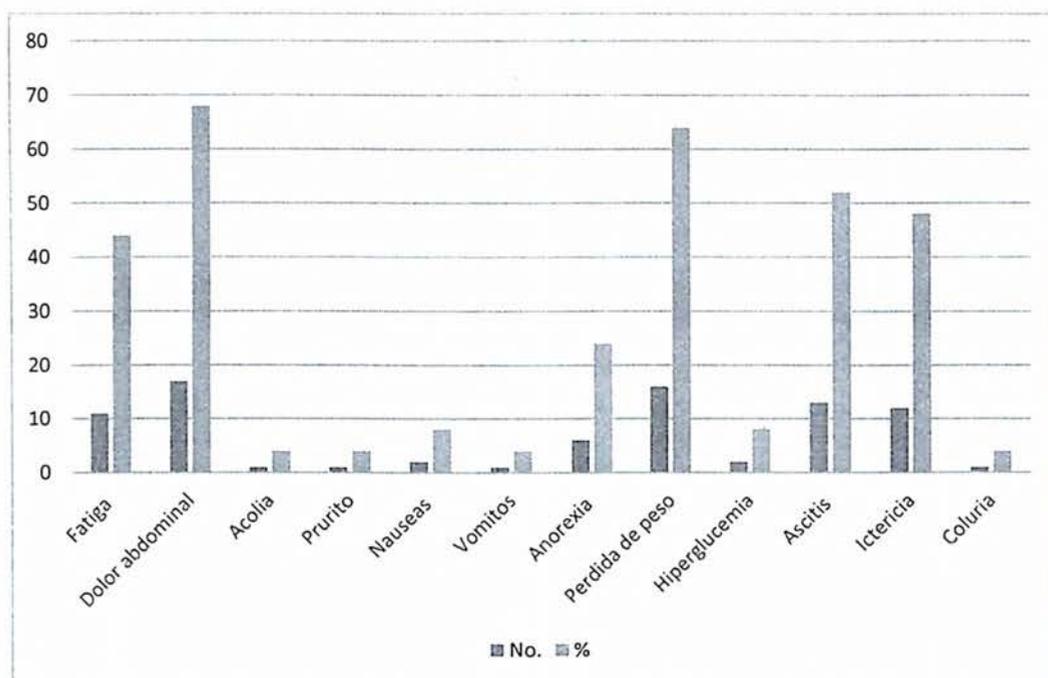
Cuadro 5. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas *	No.	%
Fatiga	11	44.0
Dolor abdominal	17	68.0
Acolia	1	4.0
Prurito	1	4.0
Nauseas	2	8.0
Vómitos	1	4.0
Anorexia	6	24.0
Pérdida de peso	16	64.0
Hiperglucemia	2	8.0
Ascitis	13	52.0
Ictericia	12	48.0
Coluria	1	4.0

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfico 5. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con carcinoma hepatocelular en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010- 2020, según manifestaciones clínicas.



Fuente: Cuadro 5.

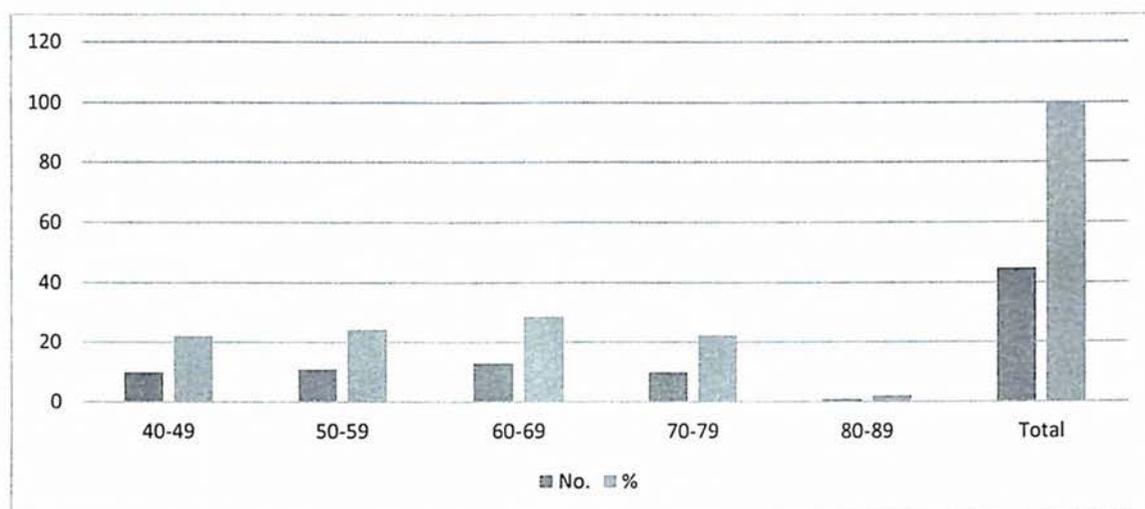
En la tabla 5 y gráfica 5 se observa que las manifestaciones clínicas en pacientes con carcinoma hepatocelular fue el dolor abdominal representado por un 68 por ciento. Seguido de la pérdida de peso que fue de un 64 por ciento. El 52 por ciento de los pacientes presento ascitis y un 48 por ciento refirió datos de ictericia, mientras que un 44 por ciento presento fatiga.

Cuadro 6. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según la edad.

Edad (años)	No.	%
40-49	10	22.2
50-59	11	24.4
60-69	13	28.9
70-79	10	22.2
80-89	1	2.2

Fuente: expediente clínico

Gráfico Cuadro 6. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según la edad.



Fuente: cuadro 6.

En la tabla 6 y el gráfico 6 se observa que el rango de edad más frecuente en paciente con diagnóstico de páncreas fue entre 60-69 años con un 28.8 por ciento, seguido del rango de edad entre 40-49 y 70-79 años respectivamente

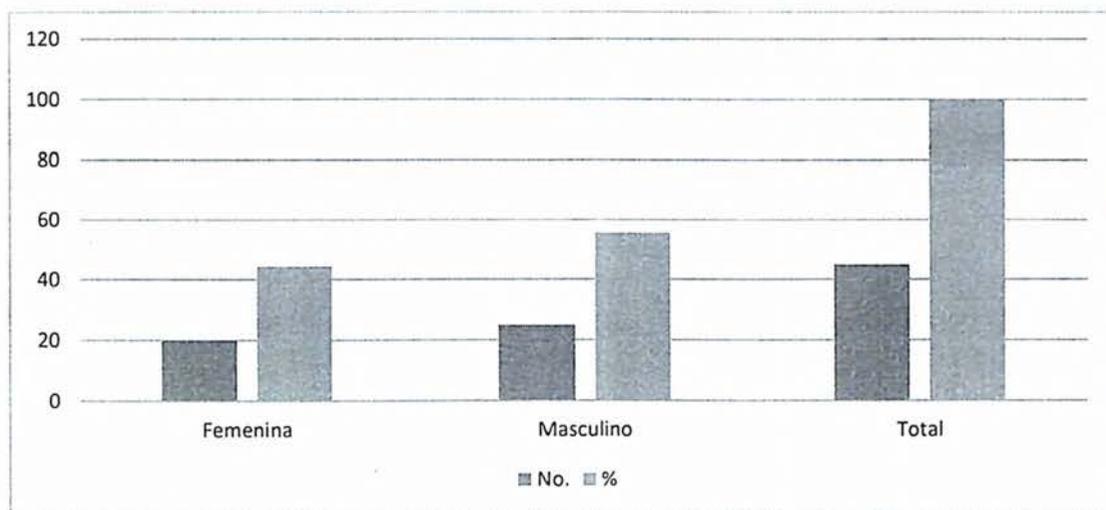
con un 22.2 por ciento.

Cuadro 7. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según el sexo.

Sexo	No.	%
Femenina	20	44.4
Masculino	25	55.6

Fuente: expediente clínico.

Gráfico 7. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según el sexo.



Fuente: cuadro 7.

En la tabla 7 y el gráfico 7 se observa que el sexo más frecuente en los pacientes diagnosticado con cáncer de páncreas fue el masculino con un 55.6 por ciento.

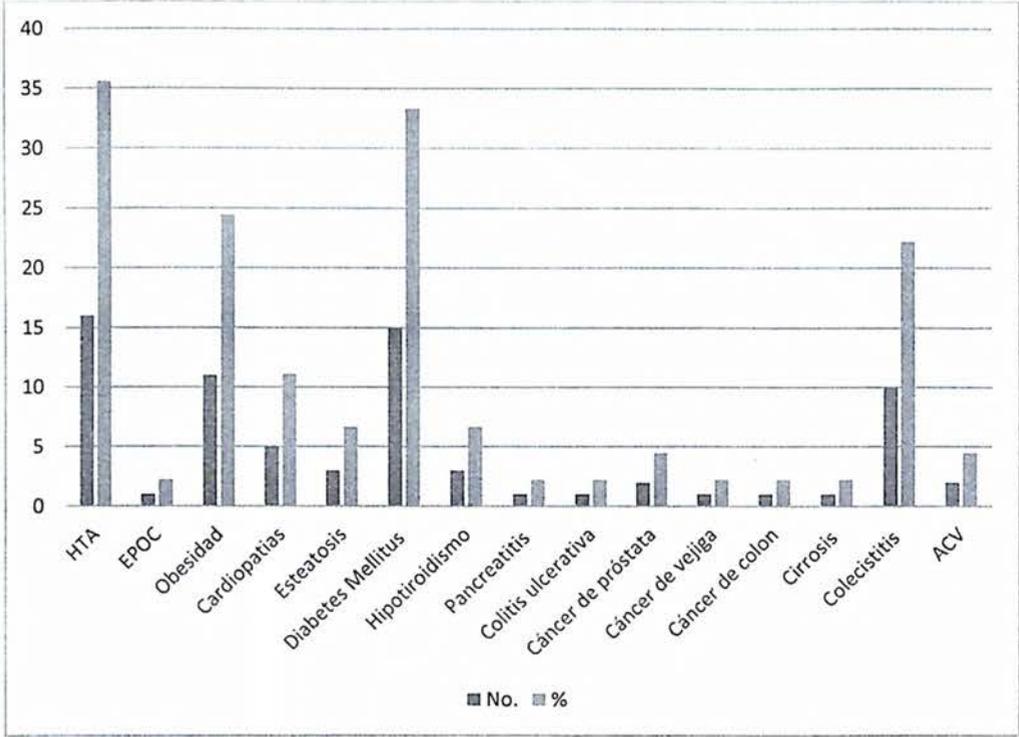
Cuadro 8. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, antecedentes patológicos.

Antecedentes patológicos *	No.	%
HTA	16	35.5
EPOC	1	2.2
Obesidad	11	24.4
Cardiopatías	5	11.1
Esteatosis	3	6.6
Diabetes Mellitus	15	33.3
Hipotiroidismo	3	6.6
Pancreatitis	1	2.2
Colitis ulcerativa	1	2.2
Cáncer de próstata	2	4.4
Cáncer de vejiga	1	2.2
Cáncer de colon	1	2.2
Cirrosis	1	2.2
Colecistitis	10	22.2
ACV	2	4.4

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfico 8. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, antecedentes patológicos.



Fuente: cuadro 8.

En la tabla 8 y el gráfico 8 muestra que los antecedentes patológicos más significativos en pacientes con cáncer de páncreas fue la hipertensión arterial con un 35.5 por ciento, seguido a su vez por la diabetes mellitus representada por un 33.3 por ciento. Los demás antecedentes patológicos que se identificaron según el orden de frecuencia están la obesidad en un 24.4 por ciento y la presencia de colecistitis en un 22.2 por ciento.

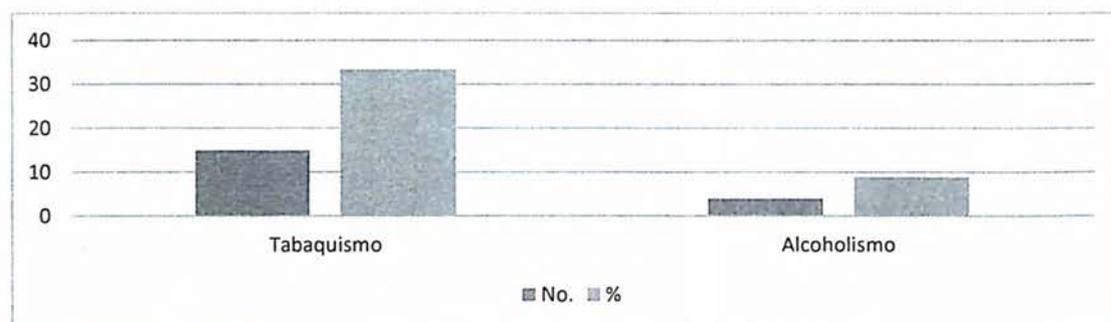
Cuadro 9. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos *	No.	%
Tabaquismo	15	33.3
Alcoholismo	4	8.8

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes podían o no presentar factores de riesgo.

Gráfico 9. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según los hábitos tóxicos.



Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

La tabla 9 y el gráfico 9 se observa que el hábito toxico más significativo en pacientes con cáncer de páncreas fue el tabaquismo con un 33.3 por ciento.

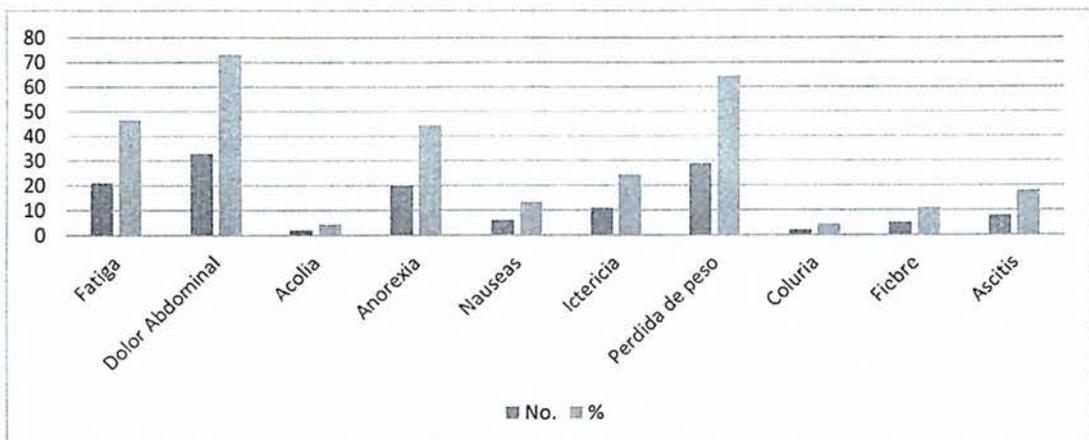
Cuadro 10. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas *	No.	%
Fatiga	21	46.6
Dolor Abdominal	33	73.3
Acolia	2	4.4
Anorexia	20	44.4
Nauseas	6	13.3
Ictericia	11	24.4
Pérdida de peso	29	64.4
Coluria	2	4.4
Fiebre	5	11.1
Ascitis	8	17.8

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfica 10. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con cáncer de páncreas en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según las manifestaciones clínicas.



Fuente: cuadro 10.

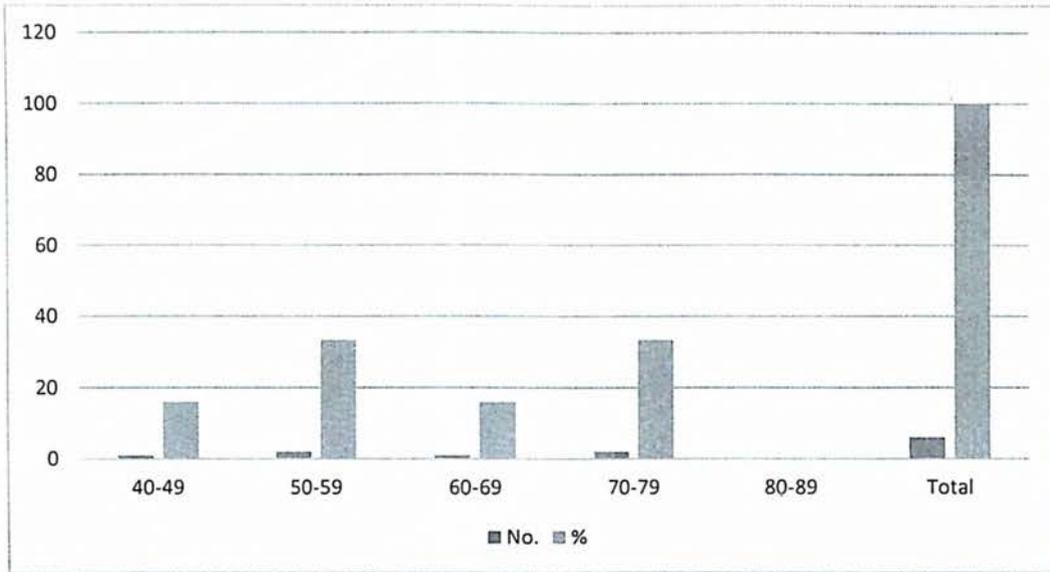
En la tabla 10 y la gráfica 10 se aprecia que las manifestaciones clínicas más frecuente en pacientes con cáncer de páncreas fue el dolor abdominal con un 73.3 por ciento, seguida de la pérdida de peso representada por 64.4 por ciento. La fatiga estuvo presente en un 46.6 por ciento y la anorexia en un 24.4 por ciento.

Tabla 11. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según la edad.

Edad (años)	No.	%
40-49	1	16.6
50-59	2	33.3
60-69	1	16.6
70-79	2	33.3
80-89	0	0

Fuente: expediente clínico.

Gráfico 11. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según la edad.



Fuente: cuadro 11.

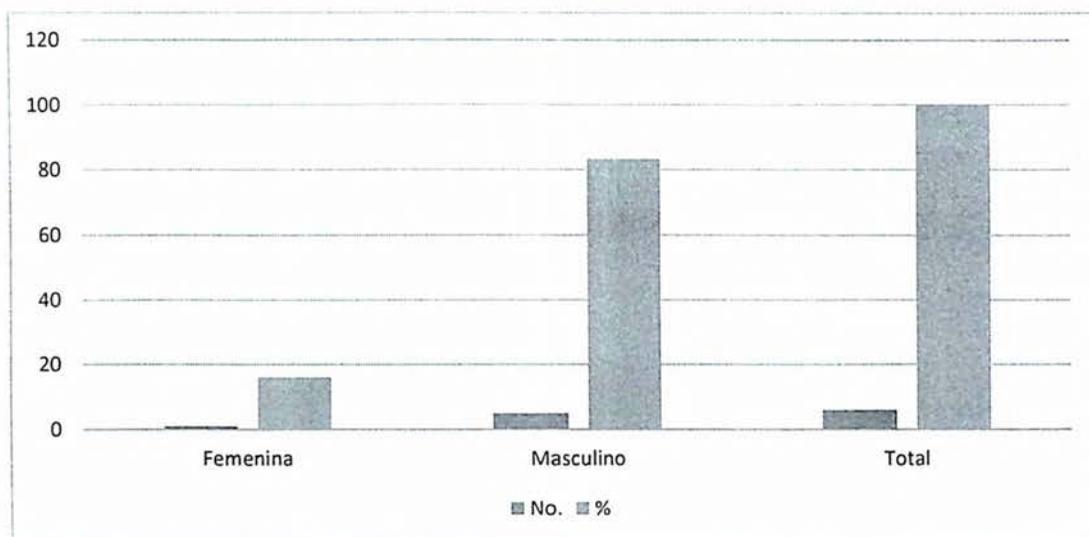
En la tabla 11 y el gráfico 11 se observa que el rango de edad más significativo en paciente con diagnóstico de colangiocarcinoma fue entre 50-59 y 70-79 años con un 33.3 por ciento respectivamente.

Cuadro 12. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según el sexo.

Sexo	No.	%
Femenina	1	16.0
Masculino	5	83.3

Fuente: expediente clínico.

Gráfico 12. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según el sexo.



Fuente: cuadro 12.

En la tabla 12 y gráfico 12 se observa que el sexo más prevalente en los pacientes con colangiocarcinoma fue el masculino con un 83.3 por ciento.

Cuadro 13. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según antecedentes patológicos.

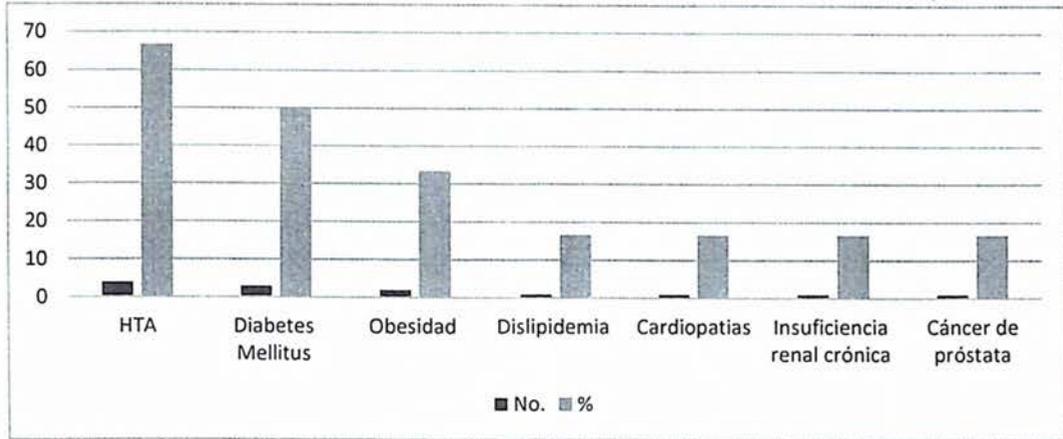
Antecedentes patológicos *	No.	%
HTA	4	66.6
Diabetes mellitus	3	50.0
Obesidad	2	33.3
Dislipidemia	1	16.6
Cardiopatías	1	16.6
Insuficiencia renal crónica	1	16.6
Cáncer de próstata	1	16.6

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfico 13. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología

del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según antecedentes patológicos.



Fuente: cuadro 13.

En la tabla 13 y gráfico 13 muestra los antecedentes patológicos de pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma siendo la hipertensión arterial el hallazgo más relevante con un 66.6 por ciento. Seguido por la diabetes mellitus en un 50 por ciento. La obesidad estuvo presente en un 33.3 por ciento.

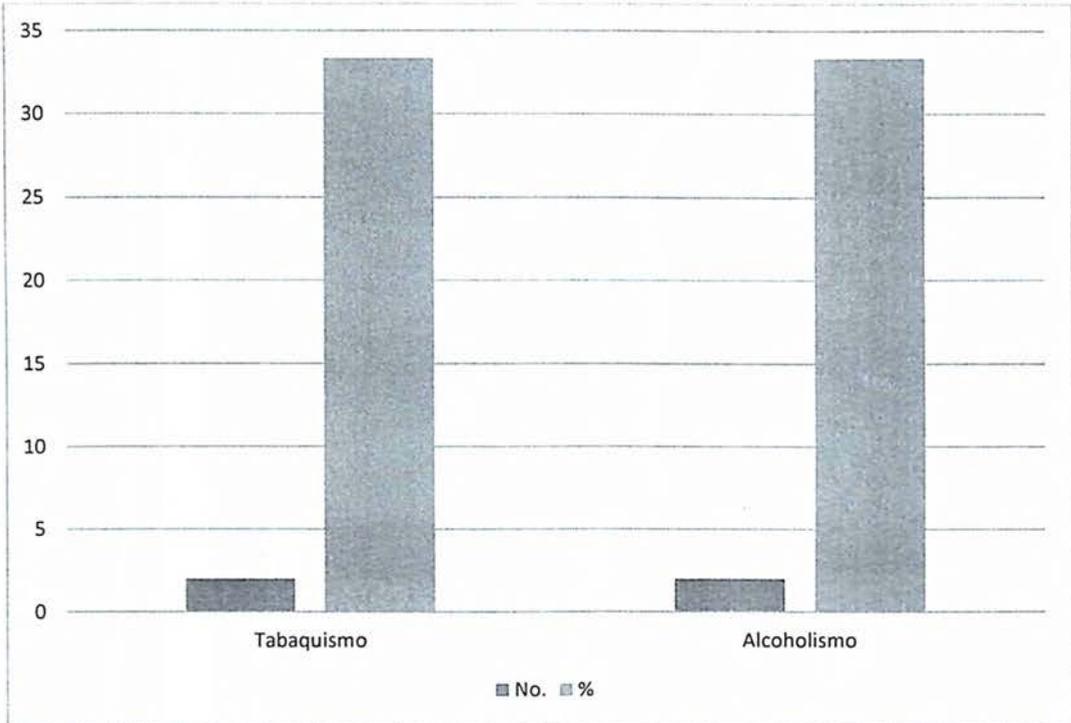
Cuadro 14. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos *	No.	%
Tabaquismo	2	33.3
Alcoholismo	2	33.3

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes podían o no presentar factores de riesgo.

Gráfico 14. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según hábitos tóxicos.



Fuente: cuadro 14.

En la tabla 14 y el gráfico 14 se observa que en cuanto a los hábitos tóxicos en los pacientes con colangiocarcinoma tanto el uso del tabaco como de alcohol fueron semejantes, representado por 33.3 por ciento respectivamente.

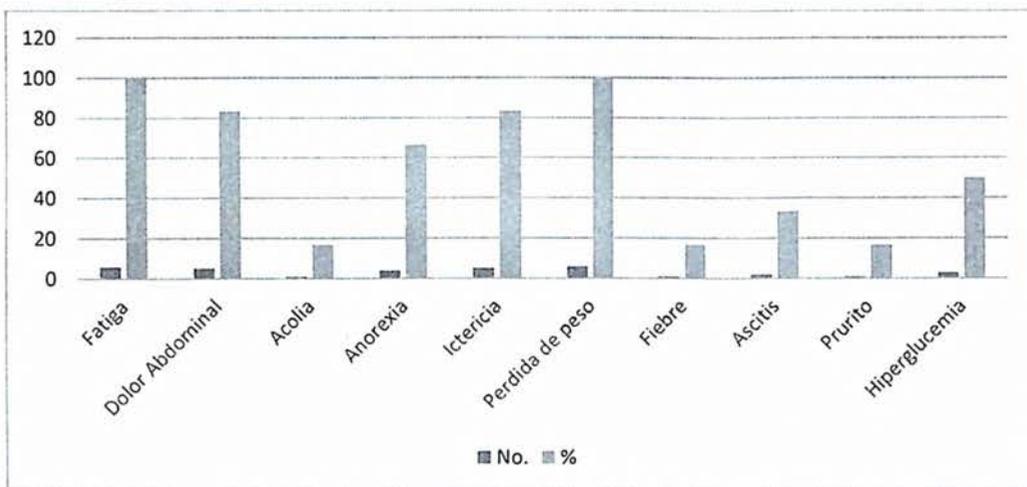
Cuadro 15. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas*	No.	%
Fatiga	6	100.0
Dolor abdominal	5	83.3
Acolia	1	16.6
Anorexia	4	66.6
Ictericia	5	83.3
Pérdida de peso	6	100.0
Fiebre	1	16.6
Ascitis	2	33.3
Prurito	1	16.6
Hiper glucemia	3	50.0

Fuente: expediente clínico.

(\*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

Gráfico15. Perfil epidemiológico y clínico-patológico de pacientes con colangiocarcinoma en los departamentos de Oncología y Gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2010-2020, según manifestaciones clínicas.



Fuente: cuadro 15.

En la tabla 15 y gráfico 15 presenta las manifestaciones clínicas de los pacientes con colangiocarcinoma, siendo la fatiga y la pérdida de peso más prevalente en un 100 por ciento respectivamente, seguido del dolor abdominal y la ictericia en un 83.3 por ciento. La hiperglucemia estuvo representada en un 50 por ciento.

## VIII. DISCUSIÓN

Como ya se ha establecido anteriormente el cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tipos de cáncer más prevalente en las neoplasias pancreatobiliares, afecta en mayor proporción a persona que viven en países industrializados. La enfermedad es rara antes de los 45 años, pero la incidencia aumenta considerablemente a partir desde entonces, siendo su punto máximo entre los 65 y los 69 años para los hombres y entre 75 y 79 para las mujeres.<sup>88</sup>

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, y una característica común entre ellos es la lesión del parénquima hepático que da lugar a cirrosis, así como también por la infección de hepatitis B y hepatitis C.<sup>64</sup> En un análisis realizado por Maucort-Boulch y colaboradores registraron que más de 50 por ciento de los casos registrado atribuyeron que fue por la infección de virus B crónico, y el 20 por ciento de los casos fue por infección crónica de virus C.<sup>65</sup> Sin embargo se determinó en este análisis que los pacientes con infección crónica por virus B tienen riesgo de carcinoma hepatocelular incluso en ausencia de cirrosis.<sup>65</sup>

En esta investigación se observó que el antecedente patológico más representativo en el carcinoma hepatocelular fue la hipertensión arterial con un 72 por ciento, en el rango de edad de 70—79 años con 28 por ciento, seguido de la cirrosis con 60 por ciento en el rango de edad 50-59 años con un 24 por ciento. La obesidad, la presencia de colecistitis y la hepatitis b estuvieron presente en igual proporción con 24 por ciento en un rango de edad similar de 50-59 años. La hepatitis C fue de un 32 por ciento, en un rango de edad de 70-79 años. Los antecedentes patológicos según el sexo en pacientes con carcinoma hepatocelular de manera global fue el masculino.

Se determino que los antecedentes de hábitos tóxicos en paciente con carcinoma hepatocelular, el alcoholismo estuvo representado por 28 por ciento en el rango de edad entre 50-59 y 70-79 años por ciento respectivamente con un 8 por ciento y el tabaquismo estuvo representado en 24 por ciento en un rango de edad de 50-59 y 60-69 años con un 8 por ciento respectivamente. El uso de alcohol fue superior en el sexo masculino con 28 por ciento, mientras que el tabaquismo estuvo presente en el sexo masculino con 20 por ciento vs al femenino que fue de un 4 por ciento.

Las manifestaciones clínicas según la edad en pacientes con carcinoma hepatocelular fue el dolor abdominal representada por 68 por ciento. Seguida de la pérdida de peso que fue de un 64 por ciento. El 52 por ciento de los pacientes presento ascitis, un 48 por ciento presento datos de ictericia y un 44 por ciento presento fatiga, en un rango de edad de manera global entre 50-59 años. El sexo más prevalente en todas las manifestaciones clínica de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular fue el masculino.

Hruban, Petersen y Goggins identificaron que la diabetes mellitus es la patología más frecuente en los pacientes con cáncer de páncreas.<sup>43</sup> En este estudio se identificó que los antecedentes patológicos con cáncer de páncreas más frecuentes, fueron la hipertensión arterial con un 35.5 por ciento, seguido a su vez por la diabetes mellitus representada por un 33.3 por ciento. En un rango de edad fue de un 60-69 años, así como resultado en el estudio de Pishyaian y Brody que más del 40 por ciento tenían 70 años.<sup>38</sup> Los demás antecedentes patológicos que se identificaron según el orden frecuencia están la obesidad en 24.4 por ciento y la presencia de colecistitis en 22.2 por ciento.

Cabe destacar la importancia de los factores de riesgo en los pacientes que tiene el cáncer de páncreas siendo el uso del tabaco y el alcohol los más relevantes.<sup>94</sup> En esta investigación se identificó que el tabaquismo fue más prevalente en sexo masculino con 24.4 por ciento y el alcoholismo fue más significativo en el sexo masculino con 8.8 por ciento.

También se determinó que el dolor abdominal fue la manifestación más significativa en los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, con un 73.3 por ciento, seguida de la pérdida de peso representada con un 64.4 por ciento, la fatiga estuvo presente en un 46.6 por ciento y la anorexia en un 24.4 por ciento.

El rango de edad más frecuente en paciente con diagnóstico de páncreas fue entre 60-69 años con un 28.8 por ciento, el sexo más representativo de manera global fue el femenino.

La incidencia de colangiocarcinoma está en aumento en muchos países occidentales. Se informa que las tasas de colangiocarcinoma ajustada por edad son más altas en las personas blancas y negras no hispana. La enfermedad tiene un predominio en el sexo masculino. La cirrosis y la hepatitis B y C se han reconocido como factores de riesgo.<sup>90</sup>

En este estudio se identificó que los antecedentes patológicos en pacientes con colangiocarcinoma fue la hipertensión arterial siendo el hallazgo más relevante con 66.6 por ciento. Seguido por la diabetes mellitus en una 50 por ciento, ambos en el rango de edad de 70-79 años, así como se pudo observar en el análisis de Callery y Meyers que identificaron que aproximadamente dos tercios de los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma cursaban en edades comprendidas entre 50 y 70 años y siendo más frecuente en el género masculino.<sup>46</sup> La obesidad estuvo representada por 33.33 en un rango de 50-59 y 60-69 respectivamente.

Los antecedentes de hábitos tóxicos en pacientes con colangiocarcinoma fueron semejantes, el tabaquismo y alcoholismo estuvo presente en un 33.3 por ciento respectivamente, en el rango de edad en 80-89 años en un 33.3 por ciento, predominando el sexo masculino en un 28 por ciento.

Las manifestaciones clínicas evidenciadas en esta investigación en pacientes con colangiocarcinoma fue la fatiga y la pérdida de peso en un 100 por ciento, en el sexo masculino en un 83.3 por ciento respectivamente. Seguida del dolor abdominal y la ictericia en un 83.3 por ciento, en el sexo masculino en un 66.6 por ciento. La hiperglucemia estuvo representada en un 50 por ciento en el sexo masculino con 50 por ciento, en el rango de edad más frecuente que fue de 50-59 y 70-79 años respectivamente en un 33.3 por ciento.

## IX. CONCLUSIONES

1. En esta revisión se estudiaron los tres cánceres más frecuentes de etiología pancreato-biliar y hepático. Se revisaron un total de 76 pacientes.
2. El cáncer más prevalente fue el cáncer de páncreas para un total de 45 pacientes (59%), seguido del carcinoma hepatocelular representado por 25 pacientes (32%) y el colangiocarcinoma con 6 pacientes (7.8 %).
3. Se determinaron los antecedentes patológicos más frecuentes en las 3 entidades, siendo la hipertensión arterial el hallazgo más frecuente, seguido a su vez la diabetes mellitus y obesidad mórbida, en un rango de edad comprendido entre 60-69 años.
4. Se determinaron además los hábitos tóxicos como el alcoholismo que estuvo representado por más de un 28 por ciento en el rango de edad entre 50-59 y 70-79 años por ciento respectivamente con un 8 por ciento y el tabaquismo estuvo representado en 24 por ciento en un rango de edad de 50-59 y 60-69 años con un 8 por ciento respectivamente. El uso de alcohol fue superior en el sexo masculino con 28 por ciento, mientras que el tabaquismo estuvo presente en el sexo masculino con 20 por ciento vs al femenino que fue de un 4 por ciento.
5. Las manifestaciones clínicas según la edad, fue el dolor abdominal representada por 68 por ciento. Seguida de la pérdida de peso que fue de un 64 por ciento. El 52 por ciento de los pacientes presento ascitis, un 48 por ciento presento datos de ictericia y un 44 por ciento presento fatiga, en un rango de edad de manera global entre 50-59 años. El sexo más prevalente en todas las manifestaciones clínica, fue el masculino.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda realizar un estudio prospectivo para un mejor seguimiento de los pacientes y determinar otras variables importantes, como la mortalidad.
2. Se sugiere realizar un registro más completo en la historia clínica.
3. Crear un equipo multidisciplinario para el abordaje y seguimiento.
4. Analizar la expectativa de vida de los pacientes dependiendo de si han recibido tratamiento paliativo, quirúrgico o radioterapia y así establecer la respuesta al tratamiento en nuestra población.

## XI. REFERENCIAS

1. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994423; PMCID: PMC5819599.
2. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):13-26. doi: 10.5009/gnl15568. PMID: 27928095; PMCID: PMC5221857.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66 (1): 7–30. [ PubMed ].
4. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Pronóstico del futuro de la incidencia de carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos hasta el 2030. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (15): 1787-1794. [ PubMed ].
5. Davila JA, El-Serag HB. La creciente incidencia de carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos: una actualización. *Gastroenterología*. 2012; 142 (suplemento 1): S914.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66 (1 ): 7–30. [ PubMed ].
7. Carlos Fernández-del Castillo, MD, Manifestaciones clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas exocrino, diciembre de 2020. [UpToDaTe].
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
9. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-602.
10. Lazcano-Ponce EC, Miguel JF, Muñoz N. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
11. Del Pozo AC, De Battista S, Velasco D, et al. Carcinoma epidermoide de vesícula: análisis de nuestra casuística. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: 162-4. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D:

- carcinoma of the gallbladder: histologic types, stage of disease, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 14937.
12. Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades. *Arch Surg* 2009; 144: 441-7
  13. Singh A, Siddiqui UD. *The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma. J Clin Gastroenterol.* 2015 Oct;49(9):725-37.
  14. Coelho-Prabhu N, Baron TH. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma.* *Clin Liver Dis.* 2010 May;14(2):333-48.
  15. Altaee MY, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(9):2051-5.
  16. Adams LA, Lindor KD. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Ann Epidemiol.* 2007; 17 (11): 863–869. [ PubMed ]
  17. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y carcinoma hepatocelular: una conexión importante. *Hepatología.* 2010; 51 (5): 1820–1832. [ PubMed ]
  18. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Revisión sistemática: epidemiología e historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica en adultos. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34 (3): 274–285. [ PubMed ]
  19. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Utilización de glucosa en un paciente con hepatoma e hipoglucemia. Valoración mediante tomografía por emisión de positrones. *J Clin Invest* 1992; 89: 1958.
  20. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al. Detección de carcinoma hepatocelular en la enfermedad hepática crónica: una revisión sistemática. *Ann Intern Med* 2014; 161: 261.
  21. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Tendencias emergentes en la incidencia y mortalidad del carcinoma hepatocelular. *Hepatología* 2015; 61: 191.
  22. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694-9705. doi: 10.3748/wjg.

v22.i44.9694. PMID: 27956793; PMCID: PMC5124974.

23. Germán calderillo-ruiz, Roberto herrera-goepfert, Consuelo díaz-romero, berenice carbajal-lópez, horacio lópez-basave, Carcinoma epidermoide puro-combinado de vesícula biliar, *Rev Med Chile* 2018; 146: 1438-1443.
24. Diccionario enciclopedia de medicina Dorland, 26 edición, vol III, consultado el 22 de diciembre de 2012.
25. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(16):1646–54.
26. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5442–60.
27. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future». 2015.
28. Renshaw K. Malignant neoplasms of the extra-hepatic biliary ducts. *Ann Surg*. 1922; 76: 205-221.
29. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: pattern of spread, the importance of hepatic resection for curative operation and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998; 228: 385-394.
30. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg*. 1996; 224: 463-473.
31. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 115-125.
32. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:33-42.
33. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975; 140: 170-178.
34. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
35. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International

- Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.
36. Jonathan M Schwartz, MD, Robert L Carithers, Jr, MD, Claude B Sirlin, MD. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma, Apr 22, 2019, UpToDaTe.
  37. Pishyaian MJ, Brody JR (marzo de 2017). Implicaciones terapéuticas de la subtipificación molecular del cáncer de páncreas. *Oncología*. 31(3): 159-66, 168. PMID282997552.
  38. Delgado Cordón F, Vizúete Del Río J, Martín-Benítez G, Ripollés González T, Martínez Pérez MJ. Bile duct tumors. *Radiología*. 2015 Mar-Apr;57(2):101-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2014.10.001. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25554118.
  39. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:442, 1997.
  40. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 328:1433, 1993.
  41. Lynch HT, Fusaro RM: Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma. *Pancreas* 6:127, 1999.
  42. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al: Familial pancreatic cancer- *Ann Onco* 10(Suppl 4):69, 1999.
  43. Giardello FM, Brensinger JD, Tesmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119:1447, 2000.
  44. Güilo L, Peziii R, Morseili-Labate AM: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 331:81, 1994.
  45. Callery MR, Meyers WC: Bile duct cancer. In Cameron JL (ed): *Current Surgical Therapy*, 6th ed. Baltimore, Mosby, 1998, p45S.
  46. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al; Cholangiocarcinoma; A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224:463, 1996.
  47. Rosen CB, Nagorney DM, Weisner RH, et al: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: Report of six cases and review of the literature. *Ann Surg* 213:21, 1991.

48. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al: Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230:663, 1991.
49. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, et al: Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230:663, 1991.
50. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992 Jan;215(1):31-8.
51. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):755-62.
52. Parkin DM, Muir CS, Whelean SL, et al: Cancer Incidence in Five Continents, vol 5. IARC Publication No. 120. Lyon, international Agency for Research on Cancer, 1997.
53. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al; Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. In *International Histological Classification of Tumors*. Berlín, Springer, 1996.
54. Dr. Javier Gallego Plazas, Cáncer de hígado, 28 enero 2020. [cancer/higado?showall=1#:~:text=Los%20estadios%20del%20hepatocarcinoma%2C%20agrupados,2%20cm%20sin%20afectaci%C3%B3n%20vascular](https://seom.org/info-sobre-el-cancer/higado?showall=1#:~:text=Los%20estadios%20del%20hepatocarcinoma%2C%20agrupados,2%20cm%20sin%20afectaci%C3%B3n%20vascular). <https://seom.org/info-sobre-el>.
55. Solcia E, Capella C, Kloppel G: Tumors of the exocrine pancreas. In Solcia E, Capella C, Kloppel G (eds): *Tumors of the Pancreas*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997, p 145.
56. Kloppel G, Solcia E, Longnecker OS, et al: Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. In *International Histological Classification of Tumors*. Berlín, Springer-Verlag, 1996.
57. Cubilla AL, Fitzgerald PJ: Tumors of the exocrine pancreas. In *Atlas of Tumor Pathology*. 2nd series, fascicle 19. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1984, p 109.
58. Kloppel G, Lingenthal G, von Bulow M, Kern HF: Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation

- to growth and prognosis: Studies in xenografted tumors and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology* 9:841, 1985.
59. Solcia E, Capeila C, Kloppel G: Tumor-like lesions of the exocrine pancreas. In Solcia E, Capella C, Kloppel G (eds): *Tumors of the Pancreas*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997, p211.
  60. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. *Ann Surg* 204:65, 1986.
  61. Sempoux C, Jibara G, Ward SC, Fan C, Qin L, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, Thung SN. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Semin Liver Dis.* 2011 Feb;31(1):49-60. doi: 10.1055/s-0031-1272839. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21344350.
  62. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Distinct Clinicopathologic and Genetic Features of 2 Histologic Subtypes of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016 Aug;40(8):1021-30.
  63. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017 Jul-Sep;24(3):1073274817729245.
  64. Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer.* 2018 Jun 15;142(12):2471-2477.
  65. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006 Jun;43(6):1303-10.
  66. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;5(8):938-45, 945.e1 doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.039. Epub 2007 May 16.
  67. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease.

- N Engl J Med. 1993 Jun 24;328(25):1797-801.
68. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, Su J, Sun CA, Liaw YF, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1747-54. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.042. Epub 2010 Jan 28. PMID: 20114048.
69. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988 May 15;61(10):1942-56.
70. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
71. Yang HI, Lu SN, Liaw YF y col. Antígeno e de la hepatitis B y riesgo de carcinoma hepatocelular. *N Engl J Med* 2002; 347: 168.
72. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC y col. Los niveles altos de antígeno de superficie de las hepatitis B aumentan el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con baja carga de VHB. *Gastroenterología* 2012, 142: 1140.
73. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC y col. Los niveles séricos de antígeno de superficie de la hepatitis B ayudan a predecir la progresión de la enfermedad en pacientes con cargas bajas del virus de la hepatitis B. *Hepatología* 2013; 57: 441.
74. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ y col. Genotipo del virus de la hepatitis B y nivel de ADN y carcinoma hepatocelular: un estudio prospectivo en hombres. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265.
75. Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Riesgo de por vida y diferencia de sexo del carcinoma hepatocelular entre pacientes con hepatitis B crónica y C. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3643.
76. Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Riesgo de por vida y diferencia de sexo del carcinoma hepatocelular entre pacientes con hepatitis B crónica y C. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3643.
77. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR y col. Incidencia de carcinoma

- hepatocelular y factores de riesgo asociados en la enfermedad hepática avanzada relacionada con la hepatitis C. *Gastroenterology* 2009; 136: 138.
78. El-Serag HB. Epidemiología de la hepatitis viral y el carcinoma hepatocelular. *Gastroenterología* 2012; 142: 1264.
79. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. El genotipo 1b del virus de la hepatitis C como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular: un metanálisis. *J Hepatol* 2009; 50: 1142.
80. Lee MH, Yang HI, Lu SN y col. El genotipo 1b del virus de la hepatitis C aumenta el riesgo acumulado de por vida de carcinoma hepatocelular. *Int J Cancer* 2014; 135: 1119.
81. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, et al. Anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B y riesgo de carcinoma hepatocelular relacionado con la hepatitis C: un estudio prospectivo. *Ann Intern Med* 2007; 146: 649.
82. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM y col. La infección oculta y previa por el virus de la hepatitis B no se asocia con el carcinoma hepatocelular en pacientes estadounidenses con hepatitis C crónica. *Hepatología* 2011; 54: 434.
83. Budhu A, Wang XW. El papel de las citocinas en el carcinoma hepatocelular. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1197.
84. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, et al. Hepatitis D crónica y carcinoma hepatocelular: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales. *J Hepatol* 2020; 73: 533.
85. Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, et al. Mortalidad asociada a hepatitis delta en pacientes coinfectados por VIH / VHB. *J Hepatol* 2017; 66: 297.
86. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12.
87. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;4(12):934-947. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020.
88. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, Instituto Nacional del Cáncer. Bethesda.
89. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2168-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0. Epub 2014 Feb 26.
90. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019 Jan;156(2):477-491.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065. Epub 2018 Oct 24.
91. Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, Emory KT, Zhao L, Kuniholm MH, et al. La prevalencia de la sospecha de enfermedad del hígado graso no alcohólico en individuos hispanos / latinos difiere según la herencia. *Gastroenterología Clínica y Hepatología*. 2015; 13 (3): 569–76. [ PubMed ].
92. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Tendencias temporales del carcinoma hepatocelular relacionado con la enfermedad del hígado graso no alcohólico en la población de asuntos de veteranos. *Gastroenterología Clínica y Hepatología*. 2015; 13 (3): 594–601. e1 [ PubMed ]
93. DiMagno EP, Malagelada JR, Taylor WF, Go VL. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1977 Oct 6;297(14):737-42.
94. Mujica VR, Barkin JS, Go VLW; Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 21:329, 2000.
95. Coley s e, Strickland NH, Walker JD, Williamson RC: Spiral CT and the pre-operative assessment of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol* 52:24, 1997.
96. Freeny PC, Traverso W, Ryan JA: Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg*

- 165:600,1993.
97. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, et al: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group, Radiology 195:327, 1995.
  98. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, Waltman AC: Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 125:230,1990.
  99. Bluemke DA, Cameron JL, Hmban RH, et al: Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. Radiology 197:381,1995.
  100. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al: Local staging of pancreatic cancer; Criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. AJR Am J Roentgenol 168:1439, 1997.
  101. Raptopoulos V, Steer ML, Sheiman RG, et al; The uses of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer: Correlation with findings at surgery. AJR Am J Roentgenol 168:971, 1997.
  102. Yun SS, Remotti H, Vázquez MF, Crapanzano JP, Saqi A. Endoscopic ultrasound guided biopsies of pancreatic masses: Comparison between fine needle aspirations and needle core biopsies. Diagn Cytopathol. 2007; 35:276-82. <https://doi.org/10.1002/dc.20621>.
  103. Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors. Cancer. 2008; 114:255-62. <https://doi.org/10.1002/cncr.23637>.
  104. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. Cancer Cytopathol. 2012; 122:399-411. <https://doi.org/10.1002/cncy.21427>.
  105. Lin F, Staerkel G. Cytologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy

- specimens. *Cancer*. 2003; 99:44-50. <https://doi.org/10.1002/cncr.11012>.
106. Bardales RH, Stelow EB, Mallery S, Lai R, Stanley MW. Review of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Diagn. Cytopathol*. 2006; 34:140-75. <https://doi.org/10.1002/dc.20300>.
107. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: Update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol*. 2007;20: S61-70. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800685>.
108. Layfield LJ, Bentz J. Giant-cell containing neoplasms of the pancreas: An aspiration cytology study. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36:238-44. <https://doi.org/10.1002/dc.20785>.
109. Bismuth H, Corlette MB: Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma at the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 140:170, 1975.
110. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al: Staging, analysis of resectability and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234:507, 2001.
111. Bruix J, Sherman M. Manejo del carcinoma hepatocelular: una actualización. *Hepatología*. 2011; 53 (3): 1020–2. [ PubMed ].
112. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin C, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnóstico, estadificación y manejo del carcinoma hepatocelular: guía práctica de 2018 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. *Hepatología*. 2018. [ PubMed ]
113. Ronot M, Fouque O, Esvan M, Lebigot J, Aubé C, Vilgrain V. Comparación de la precisión de los criterios AASLD y LI-RADS para el diagnóstico no invasivo de HCC menor de 3 cm. *Revista de hepatología*. 2017. [ PubMed ]
114. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Hepatología* 2017.
115. Asociación europea para el estudio del hígado, Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Pautas de práctica clínica de la

- EASL: manejo del carcinoma hepatocelular. *J Hepatol* 2018; 69: 182.
116. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA y col. Evaluación diagnóstica de carcinoma hepatocelular en un hígado cirrótico. *Oncología (Williston Park)* 2000; 14:15.
  117. Warshaw AL, Fernández-del Castillo C: Medical progress: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455, 1992.
  118. Sohn TA, Lillemo KD, Cameron JL, et al: Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 188:658, 1999.
  119. Bakkevold KE, Kambestad B: Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. *Scand J Gastroenterol* 27:317, 1992.
  120. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al: Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 159:101, 1993.
  121. Basso D, Plebani M, Fogar J, et al: B-cell function in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 3:332, 1994.
  122. Rosen CB, Nagorney DM, Weisner RH, et al: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: Report of six cases and review of the literature. *Ann Surg* 213:21, 1991.
  123. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA y col. Colangiocarcinoma. Un espectro de tumores intrahepáticos, perihiliares y distales. *Ann Surg* 1996; 224: 463.
  124. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Diagnóstico clínico y estadificación del colangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512.
  125. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Tendencias de cuarenta años en la incidencia del colangiocarcinoma en los EE. UU: Enfermedad intrahepática en aumento. *Oncólogo* 2016; 21: 594.
  126. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Colangiocarcinoma intrahepático. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 231.
  127. Fitzgerald JE, White MJ, Lobo DN. Vesícula biliar de Courvoisier: ¿ley o signo? *World J Surg* 2009; 33: 886.

128. Shinojima Y, Toma Y, Terui T. Síndrome de Sweet asociado con factor estimulante de colonias de granulocitos productor de colangiocarcinoma intrahepático. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1103.
129. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC y col. Características clínicas y pronóstico de pacientes con carcinoma hepatocelular con síndromes paraneoplásicos. *Hepatology* 2002; 49: 1315.
130. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Utilización de glucosa en un paciente con hepatoma e hipoglucemia. Valoración mediante tomografía por emisión de positrones. *J Clin Invest* 1992; 89: 1958.
131. Tietge UJ, Schöfl C, Ocran KW, et al. Hepatoma con hipoglucemia grave por tumor no de células de los islotes. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 997.
132. Kew MC, Fisher JW. Concentraciones séricas de eritropoyetina en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Cancer* 1986; 58: 2485.
133. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, et al. Hipercalcemia y proteína relacionada con la hormona paratiroidea en el carcinoma hepatocelular. *Liver* 1993; 13: 311.
134. Berkowitz I, Hodkinson HJ, Kew MC, DiBisceglie AM. Pitiriasis rotunda como marcador cutáneo de carcinoma hepatocelular: una comparación con su prevalencia en otras enfermedades. *Br J Dermatol* 1989; 120: 545.
135. DiBisceglie AM, Hodkinson HJ, Berkowitz I, Kew MC. Rotonda de pitiriasis. Un marcador cutáneo de carcinoma hepatocelular en negros sudafricanos. *Arch Dermatol* 1986; 122: 802.
136. Ritts RE, Pitt HA: CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin Nonh Am* 7:93, 1998. 103. Steinberg W: The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 85:350, 1990.
137. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG: CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 20:155, 1996.
138. Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. Cancer of Bile

- Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.
139. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 427-32.
  140. Chen DS, Sung JL, Sheu JC y col. Alfa-fetoproteína sérica en la etapa inicial del carcinoma hepatocelular humano. *Gastroenterology* 1984; 86: 1404.
  141. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alfa-fetoproteína, des-gamma carboxiprotrombina y alfa-fetoproteína unida a lectina en el carcinoma hepatocelular temprano. *Gastroenterology* 2009; 137: 110.
  142. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE y col. Des-gamma-carboxi protrombina y alfa-fetoproteína como biomarcadores para la detección precoz del carcinoma hepatocelular. *Gastroenterology* 2010; 138: 493.
  143. Chan SL, Mo F, Johnson PJ y col. Rendimiento de los niveles séricos de  $\alpha$ -fetoproteína en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en pacientes con masa hepática. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 366.
  144. Zhou J, Yu L, Gao X y col. Panel de microARN en plasma para diagnosticar el carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4781.
  145. Carlos Fernández-del Castillo, MD y col. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer, 17 de febrero de 2021, UpToDaTe.
  146. Jonathan M Schwartz, Robert L Carithers, Jr, MD, Claude B Sirlin, MD. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma, Mar 29, 2021. UpToDaTe.
  147. Robert C Lowe, MD, Christopher D Anderson, MD, FACS. Clinical manifestations and diagnosis of colangiocarcinoma. Jun 23, 2020, UpToDaTe.
  148. Puckett Y, Garfield K. Pancreatic Cancer. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

- 2021 Jan-. PMID: 30085538.
149. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. 2021 Feb 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644603.
  150. Garikipati SC, Roy P. Biliary Tract Cholangiocarcinoma. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809543.
  151. Vaquero, EC Castells, A (2012) Tumores malignos del páncreas. En Montoro Huguet MA y García Pagán JC. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la practica clínica, 29 de noviembre de 2014.
  152. Ondon WT, McGlynn K: Liver cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds.: Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. Oxford University Press, 2006, pp 763-86.
  153. Scott Litin, M.D, *Mayo Clinic Family Health Book*, Fifth Edition, cholangiocarcinoma, prevention.
  154. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
  155. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2020-2021	
Selección del tema	2020	Agosto
		Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre
		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación		Enero
Llenado de Instrumento de recolección de datos		
Tabulación y análisis de la información		2021
Redacción del informe	Abril	
Revisión del informe	Mayo	
Encuadernación	Junio	
Presentación	Junio	

XII.2. Instrumento de recolección de datos:

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO -PATOLÓGICO DE PACIENTES  
CON NEOPLASIAS HEPATOBILIAR Y CÁNCER DE PÁNCREAS EN LOS  
DEPARTAMENTOS DE ONCOLOGÍA Y GASTROENTEROLOGÍA DEL  
CENTRO DE DIAGNÓSTICO MEDICINA AVANZADA Y TELEMEDICINA  
(CEDIMAT) 2010- 2020.

Sección A

Edad \_\_\_\_\_ Sexo: M\_\_\_ F\_\_\_\_\_

Sección B Antecedentes patológicos:

HTA Si__ No__	DM2__ DM1__
EPOC Si__ No__	Enfermedad tiroidea Si__ No__
Obesidad Si__ No__ Bajo peso (IMC <18,5) Rango normal (IMC = 18,5-24,9) Sobrepeso (IMC = 24.9-29,9) Obesidad (IMC >30)	IRC Si__ No__ (HD__)
Cardiopatía Si__ No__	Pancreatitis Si__ No__
DLP Si__ No__	Enfermedad inflamatoria: CU_ EC_
Esteatosis hepática Si__ No__	Antecedentes de cáncer Si__ No__ (cual__)
Hepatitis A__ B__ C__	Cirrosis Si__ No__
Colangitis esclerosante primaria Si__ No__	Colecistitis Si__ No__
	Otros

Sección C Antecedentes tóxicos:

- Tabaquismo: Si\_\_ No\_\_
- Alcohol: Si\_\_ No\_\_ (frecuencia/ tipo de OH)
- Drogas: Si\_\_ No\_\_ (tipo\_\_)
- Exposición a pesticidas: Si\_\_ No\_\_

Sección D Síntomas:

Fatiga Si__ No__	Ictericia Si__ No__
Dolor abdominal Si__ No__	Pérdida de peso Si__ No__
Acolia Si__ No__	Coluria Si__ No__
Prurito Si__ No__	Asterixis Si__ No__
Anorexia Si__ No__	Fiebre Si__ No__
Náuseas y vómitos Si__ No__	DM2 Si__ No__
Pancreatitis Si__ No__	Ascitis Si__ No__
Otros	

Sección E Diagnóstico:

Colangiocarcinoma (tipo_____)	Hepatocarcinoma
Ca de páncreas	

Sección F

Realización de ERCP: Si\_\_ No\_\_

Colocación de prótesis Si__ No__	Extracción de litos Si__ No__
Drenaje biliar Si__ No__	

Sección G Laboratorios:

CA 19-9	CEA
CA-125	Bilirrubina (BD__ BI__)
GGT	FA
ALF	AST                      ALT

- Fecha de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_
- Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Fecha inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_
- Tipo de tratamiento \_\_\_\_\_
- Cirugía (tipo) \_\_\_\_\_
- Mortalidad (fecha) \_\_\_\_\_

### XII.3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 3 asesor (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cuatro</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
XIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	150.00	300.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1190 copias	1.00	1190.00
Encuadernación	4 informes	80.00	320.00
Empastados	4 ejemplares	1500.00	6,000.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			35,000.00
Inscripción de la tesis			
Total			\$48,464.00

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XII.4. Evaluación

Sustentante

Mayna Fabián

Dra. Mayna J. Fabián Jiménez

Asesores

Rubén Darío Pimentel

Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

Dr. Ángel Gómez

Dr. Ángel Gómez  
(Clínico)

Dr. Santiago Collado

Dr. Santiago Collado  
(Clínico)

Jurado

Dr. Aldo Crespo

Dr. Aldo Crespo

Dr. Eduardo Bon

Dr. Eduardo Bon

Dr. Howard Vasquez

Dr. Howard Vasquez

Autoridades

Dra. Lilibiana Jimenez

Dra. Lilibiana Jimenez  
Coordinadora Residencia

Dr. Sócrates Bautista

Dr. Sócrates Bautista  
jefe Departamento

Dra. Julia Rodríguez

Dra. Julia Rodríguez  
Jefe de gestión del conocimiento

Dra. Claridania Rodríguez

Dra. Claridania Rodríguez  
Coordinadora Unidad de  
Posgrado Residencias Médicas

Dr. William Duke

Dr. William Duke  
Decano Facultad  
Ciencias de la Salud



Fecha de presentación 24/06/2021  
Calificación 100

