



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ALFAFETOPROTEÍNA PREOPERATORIA ELEVADA COMO
PREDICTOR DE RECURRENCIA TRAS RESECCIÓN DE
CARCINOMA HEPATOCELULAR HOSPITAL SANTA ROSA 2018**

PRESENTADA POR
VÍCTOR VÁSQUEZ VILLACORTA

ASESOR
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**ALFAFETOPROTEÍNA PREOPERATORIA ELEVADA
COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA TRAS
RESECCIÓN DE CARCINOMA HEPATOCELULAR
HOSPITAL SANTA ROSA 2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
VÍCTOR VÁSQUEZ VILLACORTA**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad	3
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	17
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	20
4.1 Diseño metodológicos	20
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección de datos	24

4.4 Procesamiento y análisis de datos	25
4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	27
FUENTES DE INFORMACIÓN	28
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Esta neoplasia suele afectar casi exclusivamente a pacientes con hepatopatía crónica que desarrollaron cirrosis, especialmente la relacionada con virus hepatitis B (VHB) y virus hepatitis C (VHC), y es el carcinoma hepatocelular (CHC) la causa más frecuente de fallecimiento en este grupo de pacientes.²

La incidencia del CHC varía a nivel mundial. Se presentaron tasas de 2 a 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, en relación a la epidemiología de los factores de riesgo y de la distribución de los diversos genotipos virales. Las regiones prevalentes son el Sudeste Asiático y África subsahariana, donde la infección por el VHB es endémica.³

Recientes estudios evidencian un aumento en la incidencia del CHC a nivel mundial, que incluyen países occidentales, debido a una mayor diseminación del VHC en las décadas de los 60 y 70, además de un aumento del consumo excesivo de alcohol.⁴

En el hospital Santa Rosa, el hepatocarcinoma es considerado la neoplasia primaria del hígado más presente. Se ubica en el sexto lugar de las neoplasias más frecuentes en el mundo, se tiene más de 500 000 casos confirmados en un año, y es la tercera causa más frecuente de muerte por neoplasia.¹

Los pacientes que llegan al Hospital San Rosa, generalmente, se encuentran en estadios avanzados, con poca posibilidad de resección curativa. Esto se debe a que en los estadios iniciales es una enfermedad silente, con síntomas que se confunden con alguna otra dolencia abdominal. De otro lado, el número de casos reportados en el hospital son pocos al año, a pesar de que los pacientes atendidos no son solo de la localidad, sino referidos de otras provincias del Perú.

El Hospital Santa Rosa tiene capacidad resolutive para intervenciones quirúrgicas mayores; se realiza cirugía hepatobiliar y cuenta con un servicio de Cuidados Intensivos, donde los pacientes van luego de la intervención quirúrgica. También, cuenta con un servicio de Quimioterapia, en donde los pacientes, una vez recuperados de la intervención quirúrgica, recibirán el tratamiento correspondiente.

El pronóstico de nuestros pacientes no es bueno, como se mencionó anteriormente; se tratan estadios avanzados, con una supervivencia baja a los cinco años. Debido a esto, dentro del protocolo de seguimiento de estos pacientes se evalúa la posibilidad de recurrencia de la enfermedad.

1.2 Formulación del problema

¿Cómo la alfa-fetoproteína preoperatoria elevada influye en la predicción de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital Santa Rosa 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Demostrar que la alfafetoproteína preoperatoria elevada es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital Santa Rosa 2018.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de alfafetoproteína preoperatoria elevada en pacientes con recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular.

Determinar la frecuencia de alfafetoproteína preoperatoria elevada en pacientes sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular.

Comparar la frecuencia de alfafetoproteína preoperatoria elevada entre pacientes con y sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular.

Comparar el promedio de alfafetoproteína preoperatoria elevada entre pacientes con y sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El carcinoma hepatocelular tiene en la actualidad una dimensión relevante y progresiva desde el punto de vista sanitario, social y secundariamente económico. Su repercusión, en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad de la enfermedad,

experimenta un incremento progresivo con la edad y determinados estilos de vida; esta circunstancia y la longevidad estimada de la población actual refuerza su trascendencia desde la perspectiva epidemiológica, potenciada también por la reconocida mejoría en su diagnóstico como consecuencia de la introducción de nuevas tecnologías y el abordaje quirúrgico temprano.

Dicho esto, el saber con anticipación qué pacientes tienen más posibilidad de sufrir una recurrencia de la enfermedad, luego de ser intervenidos quirúrgicamente es importante, porque podemos tener un seguimiento más cercano de estos pacientes, así como de establecer pautas terapéuticas para controlar mejor la enfermedad; así mismo, se podría establecer si existen factores asociados a la recurrencia del hepatocarcinoma, epidemiológicamente en la selva de nuestro país existe mayor probabilidad de hepatocarcinoma, debido a que es zona endémica de infección por virus hepatitis B, y a diferencia de otros países donde los hepatocarcinomas son pequeños en volumen, en nuestro país se observa tumores de gran volumen.

El desconocimiento de qué paciente tendrá recurrencia podría complicar la evolución de la enfermedad, y podría conllevar a una muerte temprana.

1.4.2 Viabilidad

Tomando en cuenta que un adecuado estadiaje es fundamental en el manejo de estos pacientes y considerando la evidencia mostrada respecto al valor de un marcador tumoral de amplio uso y de fácil acceso a la gran mayoría de pacientes en nuestra realidad sanitaria como lo es la alfafetoproteína; considerando además

la evidencia señalada en estudios recientes sobre su valor como predictor de recurrencia tras resección quirúrgica, es que se plantea realizar la presente investigación.

1.5 Limitaciones

La presente investigación encontró algunas limitaciones. La patología de estudio presenta una incidencia baja en nuestro medio; la mayoría de los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular llegan en estadio III. Aquellos resultados de esta investigación no pueden ser extrapolados a una población mayor. No todos los pacientes cuentan con el seguro integral de salud y no cuentan con los medios necesarios para solventar algunos análisis o pruebas diagnósticas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Un estudio realizado por Han K, *et al.*, en 2013, tuvo como objetivo precisar la utilidad de alfafetoproteína preoperatoria con relación a la predicción de recurrencia de carcinoma hepatocelular tras resección quirúrgica, mediante un diseño de pruebas diagnósticas, en las cuales incluyeron a 124 pacientes; se encontró que al tomar un punto de corte ≥ 20 ng/dL para el marcador en estudio; valores superiores a esta cifra resultaron en una sensibilidad de 36% y una especificidad 97%, en cuanto a la predicción de recurrencia del tumor ($p > 0,05$).⁵

En una investigación efectuada por Chon Y, *et al.*, en 2013, tuvo la misión de determinar la utilidad de la alfafetoproteína para la predicción de recurrencia de carcinoma hepatocelular tras resección quirúrgica, realizo un estudio de pruebas diagnósticas en las que contaron con 267 pacientes con este diagnóstico; se evidenció que el 58% de ellos desarrolló recurrencia a los 24 meses de la intervención; se observó que los valores preoperatorios de la alfafetoproteína fueron más altos en aquel grupo que presentó recurrencia; además, el tener un valor del marcador ≥ 20 ng/dL; se asoció con recurrencia (OR: 1,890; 95% CI; 1,080-3,289).⁶

Una investigación efectuada por Ma W, *et al.*, en 2013, tuvo como objetivo demostrar la utilidad del dosaje de alfafetoproteína preoperatoria respecto al pronóstico de recurrencia en los pacientes con hepatocarcinoma expuestos a resección quirúrgica, a través de pruebas diagnósticas en las que se incluyó 108

pacientes con este diagnóstico y en quienes la recurrencia a los 24 meses de la intervención fue notablemente mayor en aquellos participantes con niveles de alfafetoproteína mayores a 20 ng/mL; en comparación con pacientes que presentaron valores inferiores a este punto de corte ($p < 0,05$).⁷

En otro estudio efectuado por Kudo A, *et al.*, en 2014, buscó determinar la utilidad de la alfafetoproteína preoperatoria en la predicción de recurrencia de pacientes con carcinoma hepatocelular expuestos a resección quirúrgica. Para ello, se utilizaron pruebas diagnósticas en la que incluyeron 568 pacientes; se obtuvo que la frecuencia de recurrencia fue de 75% en el grupo de pacientes con niveles de alfafetoproteína preoperatoria por encima de 20 ng/mL; mientras que la frecuencia de recurrencia fue de solo 46% en el grupo con valores menores a este punto de corte; resultó significativa esta diferencia ($p < 0,05$).⁸

En un análisis realizado por Meguro M, *et al.*, en 2015, con el fin de demostrar la utilidad de la alfafetoproteína preoperatoria sobre el pronóstico de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular expuestos a resección quirúrgica, mediante un estudio de casos y controles, se incluyó a 205 pacientes y se halló que la frecuencia de recurrencia a los dos años fue notablemente mayor en aquellos pacientes con valores elevados de alfafetoproteína ($p < 0,05$); fue el mejor punto de corte de este marcador el valor de 21.0 ng/MI.⁹

2.2 Bases teóricas

Alfafetoproteína

Los marcadores serológicos son un complemento del diagnóstico por imagen. El

más conocido es el alfafetoproteína, la cual es una glucoproteína producida durante el embarazo por el hígado del feto y el saco vitelino. Los niveles elevados en adultos sugieren presencia de neoplasias origen gonadal o hepatopatía crónica y/o CHC.²²

Los valores de alfafetoproteína no guardan relación con el tamaño, estadio o el pronóstico tumoral. Muchas investigaciones donde la prevalencia es 5%, le dan a la alfafetoproteína una sensibilidad de 41 a 65%, especificidad de 80 a 94%, valor predictivo positivo (VPP) de 25% y un valor predictivo negativo (VPN) del 98%.²³

Hace tiempo se ha intentado dilucidar las funciones y la influencia de la AFP en el comportamiento del CHC. Se planteó que es capaz de regular por mecanismos no muy conocidos, el crecimiento de varias estirpes celulares, como las linfáticas, de ovario, placenta, fagocíticas, médula ósea, hígado y útero. Las funciones estimuladoras también se encontraron en estirpes de células neoplásicas, quizá mediante estimulación de la resistencia a la apoptosis a través de la disfunción del gen p53.²⁴

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) está considerado como la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial. La incidencia está incrementando principalmente en Estados Unidos y Europa, y actualmente es considerada la principal causa de fallecimiento en pacientes con cirrosis. La cronicidad de la infección con el VHB es el factor de riesgo más prevalente en África y Asia y la cronicidad de la infección con el VHC en Japón y en países occidentales. El CHC se presenta

principalmente en pacientes cirróticos en 80% de casos, y es la cirrosis, la enfermedad preneoplásica más importante.¹⁰

Factores de riesgo del carcinoma hepatocelular

El desarrollo del CHC se vincula a la presencia de cirrosis hepática de diversa etiología. Sin embargo, es posible que se presente en pacientes sin este antecedente y con hígado no cirrótico. Aquellos factores de riesgo más importantes son: la infección crónica por el VHB, al cual se le atribuye poder cancerígeno; la infección crónica por el VHC, la cual es una de las causas más frecuentes en zonas de prevalencia baja e intermedia; ciertas toxinas de origen ambiental (aflatoxina) y las aguas contaminadas; la ingesta excesiva de alcohol se relaciona con mayor riesgo de cirrosis y por tanto, de hepatocarcinoma.¹¹

Habitualmente es asintomático. Como la mayor parte de los casos se desarrollan en pacientes cirróticos, pueden presentar síntomas característicos de la cirrosis. Es así, que la descompensación clínica de un paciente con cirrosis debe llevar a sospechar en su aparición, entre otras causas. Cierta porcentaje mínimo de pacientes podría presentar ciertos síntomas inespecíficos como dolor, pérdida de peso, masa palpable.¹²

Existen dos factores relevantes que determinan el tratamiento a seguir. Estos son el diámetro del tumor y la funcionalidad del hígado. La clasificación de cáncer hepático del grupo de Barcelona es considerada como estándar para el manejo del CHC. Esta permite asociar el estadio del tumor con el tratamiento requerido.¹³

La cirrosis es el mayor componente de la presentación clínica y un importante determinante del pronóstico. El estado anatómico es el otro mayor determinante del resultado y pronóstico. El estadiaje del TNM ayuda a determinar la resectabilidad curativa, así como la presencia y extensión de invasión vascular, una clave importante de una potencial cura o no. Sin embargo, el estadiaje del hepatocarcinoma permanece siendo un reto, los componente de la extensión anatómica de la enfermedad y la existencia de cirrosis han llevado a múltiples sistemas de estadiaje y puntuación, en los cuales las opiniones continúan difiriendo.¹⁴ La pérdida de consenso acerca del estadiaje del hepatocarcinoma está dirigida principalmente por los factores pronóstico específicos etiológico. Sin embargo, el TNM continúa siendo la columna vertebral de la descripción anatómica de la extensión de la enfermedad como parte de muchos otros sistemas de estadiaje y puntuación.¹⁵

Anatomía del hígado

El hígado tiene una irrigación sanguínea dual desde la arteria hepática y la vena porta. Los tumores son alimentados por la arteria hepática. Este es dividido en hemihígados derecho e izquierdo por un plano llamado la línea de Rex-Cantlie, la cual se proyecta entre la fosa de la vesícula biliar y de la vena cava, y es definido por la vena hepática media. Couinaud redefinió el conocimiento acerca de la anatomía funcional del hígado y propuso dividir el hígado en cuatro sectores y ocho segmentos. In esta nomenclatura, el hígado es dividido por planos verticales y oblicuos, o cisuras, definido por las tres venas hepáticas principales, y un plano transversal o cisura que sigue una línea que pasa por debajo de las ramas derecha e izquierda de la vena porta, haciendo cuatro sectores (paramediano

derecho, lateral derecho, paramediano izquierdo, y lateral izquierdo), los cuales son divididos luego en segmentos por la cisura transversa. Los ocho segmentos son numerados en sentido horario en un plano frontal. Recientes avances en cirugía hepática han hecho posible las resecciones anatómicas (llamadas también sistemáticas), a lo largo de estos planos.¹⁴

Histológicamente, el hígado es dividido en lóbulos, cada de los cuales es drenado por venas centrales. La tríada portal entre los lóbulos contiene un ducto biliar intrahepática y la irrigación sanguínea, la cual consiste en pequeñas ramas de la arteria hepática y de la vena porta, y canales linfáticos intrahepáticas.

El hepatocarcinoma puede expandirse a través de la invasión capsular, extra capsular, vascular y/o metástasis intrahepática. Los tumores pueden extenderse a través de la capsula del hígado a órganos adyacentes (glándula adrenal, diafragma, y colon) o pueden romperla, causando hemorragia aguda y metástasis peritoneal.¹⁴

Ganglios linfáticos regionales

Los nódulos linfáticos regionales son hiliares, en el ligamento hepatoduodenal, frénico inferior, y nódulos linfáticos de la cava, de los cuales los más importantes son de la arteria hepática y de la vena cava.^{14, 16}

Localización de metástasis del carcinoma hepatocelular

El sitio más común de diseminación extra hepática son los pulmones y los huesos. Recientes datos muestran que más del 28% de los pacientes con

hepatocarcinoma pueden tener metástasis ósea como primer sitio de enfermedad extrahepática. La diseminación venosa intrahepática permanece aún poco conocida, y permanece difícil de diferenciar entre tumores satélites y multifocales.

Clasificación clínica del carcinoma hepatocelular

Las manifestaciones clínicas pueden incluir malestar, anorexia y dolor abdominal. Un efecto de masa y ascitis relacionada a cirrosis pueden causar distensión abdominal. La rotura espontánea causa dolor agudo abdominal y distensión, representando un potencial evento fatal que garantiza un pronto diagnóstico y manejo. Los estudios serológicos de hepatitis (antígenos de superficie de hepatitis B, anticore hepatitis B, y anticuerpos para hepatitis C) deben ser realizados. Si es posible, una prueba de carga viral de reacción de cadena polimerasa también debería realizarse. Una prueba de función hepática y grado de cirrosis es importante; el sistema de puntaje de Child-Pugh es usado comúnmente. En un paciente tratado con terapia sistémica, la biopsia hepática es un procedimiento seguro y bien tolerado.¹⁴

La clasificación T está basada en los resultados de un estudio internacional multicéntrico de factores patológicos que afectan el pronóstico luego de la resección del hepatocarcinoma.¹⁶ Esta clasificación tiene en cuenta la existencia o no de invasión vascular (probado radiológicamente o microscópicamente), el número de nódulos tumorales (solo o múltiples), y el tamaño de la longitud del tumor. La clasificación adoptada en la AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition y 7th Edition, estratifican adecuadamente la sobrevida de los pacientes. El sistema de estadiaje fue evaluada posteriormente en múltiples estudios luego de la

resección hepática y en una gran serie multicéntrica luego de trasplantes hepáticos.¹⁴

En un reciente estudio de 1109 pacientes con hepatocarcinoma solitario midiendo más de 2 cm, la invasión microvascular o el grado histológico no tuvieron un impacto en la sobrevida a largo plazo. Basado en esos datos, la AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition divide a la enfermedad T1 en dos subcategorías: T1a, para pacientes con hepatocarcinoma solitario \leq 2cm independientemente de invasión microvascular, y T1b para pacientes con hepatocarcinoma solitario $>$ 2cm sin invasión microvascular. La curva de sobrevida para hepatocarcinoma solitario $>$ 2 cm sin invasión microvascular fue similar al hepatocarcinoma múltiple \leq 5 cm. Además, esos dos grupos fueron clasificados juntos en una categoría revisada T2.

En otro estudio de sobrevida a largo plazo de 754 pacientes, no hubo diferencia entre pacientes con tumores T3a con los T3b ($p=0.227$). En la 8th edición del TNM se reclasifica la categoría T3a como T3 y la T3b como categoría T4.

La invasión vascular mayor es definida como la invasión de las ramas principales de la vena porta (vena porta derecha o izquierda, excluyendo las ramas sectoriales y segmentarias), uno o más de las tres venas hepáticas (derecha, media, o izquierda), o la rama principal de la arteria hepática propia (arteria hepática derecha o izquierda).

Múltiples tumores incluyendo satelitosis, tumores multifocales, y metástasis

intrahepática. La prueba de compromiso ganglionar por medios clínicos o radiológicos es un problema, porque pueden estar presentes ganglios reactivos. La invasión de órganos adyacentes, excepto la vesícula biliar o la perforación del peritoneo visceral son consideradas T4.¹⁴

Imágenes del carcinoma hepatocelular

Muchas modalidades de imágenes tienen relativamente alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico o estadiaje del hepatocarcinoma; sin embargo, la realización de las pruebas es sub óptima para pequeños o bien diferenciados hepatocarcinomas. Resonancia magnética y la Tomografía computarizada con contraste intravenoso son los exámenes preferidos para detectar hepatocarcinoma, y constituyen elementos importantes en definir el estadio TNM del hepatocarcinoma. El estudio de tomografía computada puede ser realizado con fases arterial, venosa portal y venosa tardía. Similarmente, si la resonancia magnética es utilizada, las fases precontraste, arterial, venosa y tardía son esenciales. La tomografía es principalmente el primer examen, particularmente si la resonancia no está disponible o está contraindicada. La ecografía tiene baja sensibilidad para la detección de hepatocarcinoma, sin embargo esta puede ser utilizada para evaluar la invasión vascular de las venas porta y hepáticas a través de la imagen Doppler.^{12, 14}

Clasificación patológica del carcinoma hepatocelular

El estadiaje patológico completo consiste de la evaluación del tumor primario, incluyendo grado histológico, estatus de los ganglios linfáticos regionales, y enfermedad hepática subyacente. El tamaño, número y márgenes del tumor

añaden datos importantes en el pronóstico. Los trombos tumorales venosos portales deberían ser claramente documentados, debido a que conllevan a un pobre pronóstico. El grado del tumor está basado en el grado de pleomorfismo nuclear, como fue descrito por Edmonson y Steiner. Debido al significado pronóstico de la enfermedad subyacente hepática en hepatocarcinoma, es recomendado que los resultados del análisis histopatológico del tejido hepático adyacente (no neoplásico) deban ser reportados. La fibrosis/cirrosis avanzada (score modificado Ishak de 5-6) está asociado con un pobre pronóstico comparado con la ausencia o moderado fibrosis (score modificado Ishak de 0-4). Siendo así que, el grado y la enfermedad hepática subyacente tienen significancia pronóstica; estos pacientes no son incluidos en el actual sistema de estadiaje.¹⁴

El compromiso de los nódulos linfáticos regionales es raro (5%). Ganglios linfáticos positivos son clasificados como estadio IV, debido a que ellos tienen el mismo pronóstico como los casos de metástasis a distancia. Para la clasificación patológica, la invasión vascular incluye el compromiso de vasos gruesos y microscópicos.

Tipos histopatológicos del carcinoma hepatocelular

Entre los tipos histológicos, el carcinoma fibrolamellar, previamente conocido como variante fibrolamellar del hepatocarcinoma, perdió un sistema de estadiaje específico; debiendo ser usado el actual sistema de estadiaje del hepatocarcinoma. El compromiso de ganglios linfáticos es mucho más común en el carcinoma fibrolamellar que en el hepatocarcinoma. En vista del compromiso de los ganglios linfáticos en el carcinoma fibrolamellar, la linfadenectomía es

comúnmente considerada como parte del tratamiento quirúrgico.

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

El CHC es una neoplasia radiosensible, pero se aloja en un órgano muy sensible a radiación que tolera 20 Gy. Sin embargo, su sensibilidad a quimioterapia es baja, quizá debido a la elevada expresión de genes resistentes. Además, el paciente, por lo general de avanzada edad, tiene baja tolerancia a drogas empleadas en quimioterapia debido a la enfermedad hepática de base.¹⁷

La intervención quirúrgica es tratamiento de elección del CHC. La resección y el trasplante obtienen buenos resultados en pacientes seleccionados con una supervivencia a cinco años de 60 a 70%, como primera opción (antes que la radioterapia) en aquellos pacientes con tumores pequeños y únicos. La resección hepática es de elección en pacientes con CHC sin cirrosis. Por otro lado, se necesita una adecuada selección para la resección en pacientes cirróticos, evaluando la reserva funcional del hígado y de la extensión tumoral.¹⁸

Recurrencia del carcinoma hepatocelular

La recurrencia del tumor es de aproximadamente 70% en cinco años, lo que refleja compromiso intrahepático, o quizá el desarrollo de tumores nuevos. Alrededor del 60 al 70% de recurrencias se deben a metástasis intrahepáticas, mientras que el 30 al 40% son nuevos tumores. Sin embargo, se ha descrito supervivencia sin enfermedad entre el 32 al 62% de los casos y una supervivencia del 10 al 90% a los cinco años.¹⁹

Esta variabilidad depende de ciertos factores asociados con el tumor (tamaño, margen de resección, presencia de cápsula, invasión vascular, actividad de la alfafetoproteína, grado histológico, etc.) y de algunos factores asociados con la enfermedad de fondo (estadío Child- Pugh, comorbilidades asociadas, etc.)²⁰

Se han utilizado muchas estrategias para evitar y tratar recidivas. La quimioterapia adyuvante y/o la quimioembolización no han resultado útiles. Sin embargo, ciertas investigaciones han demostrados efectos beneficiosos con inmunoterapia adoptiva con linfocitos activados, con la radiación interna con lipiodol marcado con I131, con el uso de retinoides y el uso de interferón.²¹

2.3 Definición de términos básicos

Recurrencia de carcinoma hepatocelular: Se considerara aquella evidencia de recurrencia a través de los hallazgos obtenidos en el estudio imagenológico pertinente que en nuestro estudio será la tomografía abdominal contrastada, se valorara la recurrencia al año de haberse realizado la intervención quirúrgica resectiva.⁵

Alfafetoproteína preoperatoria: Marcador tumoral utilizado como *screening* en carcinoma hepatocelular. Asimismo, como seguimiento para valorar la respuesta a la terapéutica y el pronóstico de los pacientes; y para este estudio, como indicador de recurrencia tras resección.⁶

Carcinoma hepatocelular: existencia de adenocarcinoma en muestras hepáticas o en cilindros de biopsias hepáticas de aquellos participantes del estudio.⁷

Aflatoxina: Las aflatoxinas son micotoxinas producidas en pequeñas concentraciones por hongos del género *Aspergillus*.

Genotipo viral: conjunto de genes del virus.

Marcador tumoral: son sustancias producidas por las células tumorales y células normales, pero en una mayor concentración en las células tumorales.

Radiosensible: es la sensibilidad de las células y tejidos a la radiación ionizante

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis nula

La alfafetoproteína preoperatoria elevada no es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital Santa Rosa en 2018.

Hipótesis alternativa

La alfafetoproteína preoperatoria elevada es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital San Rosa en 2018.

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala	Categoría y valores	Método de valoración
Recurrencia de carcinoma hepatocelular	Evidencia de recurrencia al año de haberse realizado la resección quirúrgica.	Cualitativa	Informe de tomografía abdominal contrastada	Nominal	Si - No	Historia clínica
Alfafetoproteína preoperatoria elevada	Valor elevado de marcador tumoral utilizado como predictor de recurrencia de carcinoma hepatocelular tras resección.	Cualitativa	Dosaje de alfafetoproteína	Nominal	Positivo: >20 ng/ml Negativo: ≤20 ng/ml	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa	Años cumplidos	Discreta	Años	Historia clínica
Sexo	Condición biológica masculina o femenina en seres vivos sexuados	Cualitativa	Género	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Procedencia	Lugar donde reside una persona	Cualitativa	Ciudad o campo	Nominal	Urbano Rural	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico:

El presente trabajo es una investigación analítica, observacional, retrospectiva, y de casos y controles.

		G1	O1
P	NR		
		G2	O1

P: Población

NR: No randomización

G1: Recurrencia

G2: No recurrencia

O₁: AFP elevada

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular evaluados en el Hospital Santa Rosa en 2018.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular evaluados en el Hospital Santa Rosa en el año 2018 que reúnan con los criterios de selección.

Tamaño muestral

Unidad de análisis

Estará constituido por cada paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular atendidos en el Hospital Santa Rosa en 2018 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestreo

Estará constituido por la historia clínica de cada pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular atendidos en el Hospital Santa Rosa en el año 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Para obtener la cantidad de muestra requerida se usara la fórmula estadística para estos 2 grupos de estudio.²⁵

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

En donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.36$ (Ref. 5)

$P_2 = 0.03$ (Ref. 5)

R: 2

Han K, *et al.*, en Canadá, en 2011, hallaron que la frecuencia de recidiva fue 36% en el grupo con valores por encima de 20 ng/mL; y solo 3% en el grupo con niveles inferiores a este punto de corte.

Al reemplazar los valores, se tiene:

$$n = 21$$

CASOS: (Carcinoma hepatocelular con recurrencia) = 21 pacientes

CONTROLES: (Carcinoma hepatocelular sin recurrencia) = 42 pacientes.

Criterios de selección

Criterios de inclusión (casos)

Pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular.

Pacientes que hayan sido sometidos a laparotomía y resección de hepatocarcinoma.

Pacientes con recurrencia al año.

Pacientes en quienes se haya realizado el dosaje de alfafetoproteína en el preoperatorio.

Pacientes a quienes se les haya realizado seguimiento para valorar la recurrencia de la enfermedad al año de la intervención.

Pacientes que se adhieran al protocolo de tratamiento postoperatorio.

Criterios de inclusión (controles)

Pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular.

Pacientes que hayan sido sometidos a laparotomía y resección de hepatocarcinoma.

Pacientes sin recurrencia al año.

Pacientes en quienes se haya realizado el dosaje de alfafetoproteína en el preoperatorio.

Pacientes a quienes se les haya realizado seguimiento para valorar la recurrencia de la enfermedad al año de la intervención.

Pacientes que se adhieran al protocolo de tratamiento postoperatorio.

Criterios de exclusión

Pacientes con neoplasias coexistentes: NM colon, NM gástrico, NM ovario, NM de páncreas.

Pacientes que hubieran fallecido en el postoperatorio inmediato.

Pacientes que hubieran fallecidos por enfermedad intercurrente antes de cumplir el año de seguimiento.

Pacientes con historias clínicas que no cuenten con los datos necesarios para precisar las variables de interés.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Ingresarán a este estudio aquellos pacientes con diagnóstico de CHC que sean atendidos en el Hospital Santa Rosa durante el 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; se solicitará autorización para la recolección de datos, la cual será brindada por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Instituto correspondiente.

Se recogerán los datos necesarios que correspondan a las variables de estudio (Nivel de la alfafetoproteína y estudio tomográfico abdominal contrastado), las cuales se ingresarán una ficha de recolección de datos (ver anexo 1).

Se continuará con el llenado de la ficha de recolección de datos hasta completar el tamaño de la muestra requerido para este estudio.

Se recogerá los datos de las fichas de recolección con el objetivo de crear una base de datos y posteriormente realizar el análisis respectivo.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El registro de los datos que figuran en las fichas de recolección de datos serán procesados mediante el paquete estadístico SPSS V. 23.0; posteriormente, se presentarán en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos pertinentes.

Estadística descriptiva

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas las cuales se presentaran en tablas y gráficos correspondientes.

Estadística analítica

Se hará uso de la prueba estadístico Chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los factores de riesgo en estudio; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0,05$).

Estadística propia del estudio

Se obtendrá el OR para la presencia de alfafetoproteína elevada en cuanto a su asociación con la recidiva del carcinoma hepatocelular; si este es mayor de 1 se realizara el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

$$\text{Odds ratio: } a \times d / c \times b$$

4.5 Aspectos éticos

La presente investigación contara con la autorización del comité de investigación y ética del Hospital Santa Rosa y de la Universidad de San Martín de Porres. Debido a que es un estudio seccional transversal en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)²⁶ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).²⁷

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	2018											
		MESES											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1. Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor												
2. Presentación y aprobación del proyecto	Investigador												
3. Recolección de datos	Investigador Asesor												
4. Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico												
5. Elaboración del informe final	Investigador												
DURACIÓN DEL PROYECTO													
PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR SEMANA													

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 61: 69 – 90.[internet] 2011.Extraído el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20107/abstract
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 127 (Suppl 1):S5–S16. [Internet] 2011. Extraído el 10 de noviembre de 2017.Disponible en: www.scielo.br/pdf/ag/v50n2/0004-2803-ag-50-02-97.pdf
3. Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clin.* 75 (4): 171-181 [internet] 2014. Extraído el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2017/40/5/05/pdf>
4. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology.* 51:153 – 7. [internet] 2011. Extraído el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: [www.kjms-online.com/article/S1607-551X\(14\)00206-X/pdf](http://www.kjms-online.com/article/S1607-551X(14)00206-X/pdf).
5. Han K, Tzimas G, Barkun J. Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Can J Gastroenterol.* 21(1):39-45. [internet] 2013. Extraído el 12 de noviembre de 2017.Disponible en: [www.kjms-online.com/article/S1607-551X\(14\)00206-X/pdf](http://www.kjms-online.com/article/S1607-551X(14)00206-X/pdf).
6. Chon Y, Choi G, Lee M. Combined measurement of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin predicts recurrence after curative resection in patients with hepatitis-B-related hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 131(10):2332-41. [internet] 2013. Extraído el 12 de noviembre de 2017.

Disponible en: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.27507/full.

7. Ma W, Wang H, Teng L. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol*. 11:212. [internet] 2013. Extraído el 12 de noviembre de 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/.../256188555_Correlation_analysis.
8. Kudo A, Matsumura S, Ban D. Does the preoperative alpha-fetoprotein predict the recurrence and mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion in patients with normal liver function? *Hepatol Res*.44(14):437-46. [Internet] 2014. Extraído el 12 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656629/>
9. Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 21(16):4933-45. [internet] 2015. Extraído el 12 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408466/>
10. Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 9: 120 - 32. [internet] 2011. Extraído el 15 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?linkname=pubmed>.
11. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, Shyknevsky I, Jibara G, Taouli B. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*.200: W 610 – 6. [internet] 2013. Extraído el 15 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.12.9151>
12. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 132:272-87. [internet] 2011. Extraído el 20 de noviembre de 2017. Disponible en:

www.scdigestologia.org/congressos/.../docs/Suplement_Digestologia_97_1_D_EF.pdf.

13. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011; 52(4):1284-1291. [internet] 2011. Extraído el 28 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320639>.
14. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017; 287-293.
15. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging system best predicts prognosis? *J Clin Oncol*. Jun 10 2010; 28(17):2889-2895. [Internet] 2010. Extraído el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458042>.
16. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. Mar 15; 20(6):1527-1536. [internet] 2012. Extraído el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896101>.
17. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 53(3):933-940. [Internet] 2011. Extraído el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580359>.
18. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014; 63(11):844-855. [internet] 2014. Extraído el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: gut.bmj.com > Archive > Volume 63, Issue 5.
19. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2011; 313(1):15-9. [internet] 2011. Extraído el 10 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694234>.

20. Sivridis E, Koukourakis MI, Zois CE, Ledaki I, Ferguson DJ, Harris AL, Gatter KC, Giatromanolaki A. LC3A-positive light microscopy detected patterns of autophagy and prognosis in operable breast carcinomas. *Am J Pathol* 176: 2477-89. [internet] 2011. Extraído el 15 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/20382705>.
21. Abelev GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res.* 14:295-358. [internet] 2011. Extraído el 15 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4107670>.
22. Taketa, K, Okada S, Win N, Hlaing NK, Wind KM. Evaluation of tumor markers for the detection of hepatocellular carcinoma in Yangon General Hospital, Myanmar. *Acta Med Okayama.* 56:317-20. [internet] 2012. Extraído el 15 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://rspublication.com/ijst/2014/april14/18.pdf>.
23. Debruyne EN, Delange JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta.* 395:19-26. [internet] 2011. Extraído el 22 de diciembre de 2017. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538135>.
24. Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumor Biol.* 34:2075-91. [internet] 2013. Extraído el 22 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765762>.
25. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
26. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea

Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.

27. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Alfafetoproteína preoperatoria elevada como predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular hospital Santa Rosa 2018	¿Cómo la Alfafetoproteína preoperatoria elevada influye en la predicción de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital Santa Rosa 2018?	<p>Objetivo general</p> <p>Demostrar que la Alfafetoproteína preoperatoria elevada es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la frecuencia de Alfafetoproteína preoperatoria elevada en pacientes con recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular</p> <p>Determinar la frecuencia de Alfafetoproteína preopera</p>	<p>Hipótesis nula</p> <p>La Alfafetoproteína preoperatoria elevada no es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital Santa Rosa en 2018</p> <p>Hipótesis alternativa</p> <p>La Alfafetoproteína preoperatoria elevada es predictor de recurrencia tras resección de carcinoma hepatocelular en el Hospital San Rosa en</p>	<p>Tipo</p> <p>Retrospectivo, analítico, observacional.</p> <p>Diseño</p> <p>Casos y controles</p> <p>Enfoque</p> <p>Cuantitativo</p>	<p>Población</p> <p>Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular atendidos en el Hospital Santa Rosa en 2018 y que cumplan con los criterios de selección.</p>	Historias clínicas

		<p>toria elevada en pacientes sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular.</p> <p>Comparar la frecuencia de Alfafetoproteína preoperatoria elevada entre pacientes con y sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular</p> <p>Comparar el promedio de Alfafetoproteína preoperatoria elevada entre pacientes con y sin recurrencia al año tras resección de carcinoma hepatocelular</p>	2018			
--	--	---	------	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

1.1 Número de historia clínica: _____

1.2 Edad: _____ años

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

1.4 Procedencia: Urbano () Rural ()

II. EXÁMENES AUXILIARES:

Estudio anatomopatológico de biopsia: _____

Niveles de alfafetoproteína preoperatorio: _____

III. DIAGNÓSTICO FINAL:

Tomografía abdominal con contraste en el
postoperatorio: _____

Recurrencia: Sí () No ()