

# Prevalencia y diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular Incidental en Pacientes Cirróticos Sometidos a Trasplante Hepático en el Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC)

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara<sup>1</sup> , Gabriel Padilha Stadnick<sup>2</sup> , Nathan Kulkys Marques<sup>2</sup>,  
Júlio César Wiederkher<sup>1</sup>, Mauro Igreja<sup>1</sup>, Maira Godoy<sup>1</sup>

1. Hospital Santa Isabel – Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Cirurgia Geral – Blumenau (SC), Brasil.

2. Universidade Regional de Blumenau –  – Curso de Medicina – Blumenau (SC), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435\\_es](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435_es)

Autor correspondiente:

marcelonogara@gmail.com

Editora de Sección

Ilka Boin

Recibido

Nov. 13, 2021

Aprobado

Jan. 03, 2022

Conflicto de interés

Nada que declarar.

Cómo Citar

Nogara MAS, Stadnick GP, Marques NK, Wiederkher JC, Igreja M, Godoy M. Prevalencia y Diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular Incidental en Pacientes Cirróticos Sometidos a Trasplante Hepático en el Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC). BJT. 25(01): e0422. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435\\_es](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435_es)

eISSN

2764-1589



**Resumen:** **Objetivos:** Cuantificar la frecuencia del carcinoma hepatocelular incidental (CHCi) y evaluar las razones del trasplante hepático en la población estudiada y la exactitud de los exámenes de imagen en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en el centro de referencia del trasplante hepático. **Métodos:** Estudio retrospectivo seccional realizado a partir de 426 registros médicos de pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC) entre enero de 2016 y diciembre de 2019. Se evaluaron los resultados de los exámenes anatomopatológicos de los hígados explantados, la evolución de los pacientes y los resultados de los exámenes de imagen realizados hasta seis meses antes del trasplante. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años de edad, antecedentes de retrasplante, insuficiencia hepática fulminante, enfermedad hepática metabólica, hepatitis autoinmune y otras etiologías de insuficiencia hepática con menor riesgo de desarrollo de ICC. **Resultados:** De los 426 pacientes sometidos a trasplante, se excluyeron 89. De los incluidos, 190 (56,38%) fueron trasplantados por cirrosis pre-diagnosticada sin CHC y 147 (43,62%) por CHC pre-diagnosticada. La frecuencia CHCi fue de 7,89% (15/190). El virus de la hepatitis C fue más frecuente entre los pacientes con CHC con enfermedad prediagnosticada que entre los pacientes con CHCi ( $p=0,033$ ). La RM fue el examen más sensible y menos específico ( $S=100\%$ ;  $E=75,76\%$ ). La tomografía computarizada mostró alta sensibilidad y especificidad ( $S=93,75\%$ ;  $E=90\%$ ), mientras que la ultrasonido, baja sensibilidad y alta especificidad ( $S=56,76\%$ ;  $E=97,86\%$ ). **Conclusión:** Este estudio encontró datos similares de la literatura internacional sobre frecuencia CHCi. La ecografía fue el examen menos sensible, mientras que la tomografía computarizada y la resonancia magnética mostraron una mayor sensibilidad que la observada en la literatura. La resonancia magnética mostró una menor especificidad que la mayoría de las referencias analizadas.

**Descriptor:** Carcinoma hepatocelular; Trasplante Hepático; Enfermedad del hígado terminal; Neoplasias Hepáticas.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es la cuarta causa de muerte por cáncer más grande del mundo. Entre sus diversos subtipos, el carcinoma hepatocelular (CHC) representa entre el 75% y el 85% del total de neoplasias malignas en el órgano.<sup>1</sup> Las condiciones que llevan a la cirrosis, como el etilismo, la hepatitis viral y la enfermedad no alcohólica del hígado graso, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la CC.<sup>2</sup>

El diagnóstico de CHC es difícil en algunos pacientes, especialmente cuando el tumor es menor de 20 milímetros. El hallazgo histopatológico de CHC en la explosión hepática, no diagnosticado previamente por imágenes o método de laboratorio en el hígado receptor, caracteriza el carcinoma hepatocelular incidental (CHCi).<sup>3</sup> La frecuencia CHCi es variable, fluctuando entre el 1 y el 10% en los centros de estudio.<sup>13/3</sup>

La ecografía (SGA) es la prueba de elección para el seguimiento de la CCH en pacientes con cirrosis de cualquier etiología, mientras que la RM y la CT son las mejores pruebas para el diagnóstico más preciso de la neoplasia.<sup>14</sup> Cuando se encuentra un nódulo superior a 10 milímetros en el SGA, se realizan exámenes multifásicos (TC o RNM), preferiblemente con contraste hepatoespecífico (ácido gadolínico), para una mejor definición de la lesión.<sup>15</sup>

La cirrosis consiste en la etapa final de todas las enfermedades hepáticas crónicas.<sup>16</sup> El método de diagnóstico de patrón de oro para la cirrosis hepática es la biopsia, sin embargo es un examen invasivo y tiene limitaciones. En el centro donde se realizó este estudio, el diagnóstico de cirrosis se realiza mediante la combinación de exámenes clínicos de laboratorio, como la relación entre aspartato aminotransferasa y recuento plaquetario (recuento de plaquetas), la evaluación de la rigidez tisular mediante elastografía hepática y exámenes de imagen, así como la técnica del patrón oro.<sup>16,17</sup>

El trasplante hepático es el principal tratamiento para la insuficiencia hepática aguda y crónica y para indicaciones especiales, como la ICC.<sup>18</sup> La escala de Meld (Model for End-Stage Liver Disease) estima el riesgo de muerte en la lista de espera de trasplante analizando la bilirrubina sérica, el tiempo de protrombina y la creatinina sérica. Esta escala se utiliza para organizar la cola del trasplante hepático.<sup>19</sup> Debido a la rápida evolución de la CHC, que no está prevista por Meld, estos pacientes reciben una puntuación adicional, de acuerdo con el Decreto del Ministerio de Salud n° 2.600, de 21 de octubre de 2009.<sup>20,21</sup> Los pacientes a los que no se les diagnostica CHCi dejan de recibir estos puntos, lo que puede aumentar su tiempo de espera en la cola de trasplante y puede empeorar su pronóstico.<sup>4</sup>

En Santa Catarina se realizaron 135 trasplantes hepáticos con un donante fallecido, en 2018.<sup>22</sup> La ciudad de Blumenau es una referencia en trasplantes en el estado y en ella se ubica el Hospital Santa Isabel, cuyo servicio cuenta con 1.456 trasplantes de hígado realizados a finales de 2020.<sup>23,24</sup> A la luz de este escenario, el presente estudio evaluó la frecuencia de CHCi y su relación con los exámenes de imagen en un centro de referencia.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio de sección retrospectiva desarrollado sobre la base de 426 registros de pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital Santa Isabel de Blumenau, entre enero de 2016 y diciembre de 2019. El análisis fue realizado por estudiantes de medicina. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Regional de Blumenau (Furb), y todos los pacientes firmaron un plazo de consentimiento informado para realizar un trasplante hepático de un donante fallecido, en el que se autoriza el uso de los datos contenidos en sus registros médicos para la investigación científica.

Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 18 años, retrasplante, hepatitis fulminante, hepatitis autoinmune, hepatitis medicada, trasplante en otra institución, colangitis, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad poliquistica, amiloidosis, enfermedad de Caroli, esquistosomiasis, fibrosis quística, síndrome de Rendu-Osler-Weber, hemocromatosis, hemosiderosis, glicosidosis tipo 1 genosis, metástasis hepáticas, tumores distintos de la CC y la CC fibrolamelosa.

El seguimiento de la CHC entre los pacientes se realizó con USG cada seis meses. Se realizaron CT o RNM si el paciente tenía un nudo hepático sospechoso en el SGA. El diagnóstico de CHC se basó en exámenes radiológicos multifásicos contrastantes (CT o RNM) y/o biopsia, según las directrices de la Asociación Europea para el Estudio Hepático. El hallazgo típico de CHC en estos exámenes de imagen es la combinación de hipervascularización en la fase arterial con *lavado* en el portal o fase tardía.<sup>15,25</sup> Todos los exámenes de CHC sospechosos se consideraron positivos. Se evaluaron los resultados de los exámenes anatomopatológicos de los hígados explotados, la evolución de los pacientes y los resultados de los exámenes de imágenes de hasta seis meses antes del trasplante.

Los pacientes fueron inicialmente divididos en dos grupos:

- Trasplantados por cirrosis (TxCi), formados por aquellos con cirrosis, pero no CHC diagnosticados previamente como trasplante (CHCpd);
- Trasplantado por CHC (TxCHC), compuesto por aquellos que ya habían diagnosticado CHC antes del trasplante.

El grupo TxCi se subdividió en grupos CHCi y sólo cirrosis (ApCi) según la presencia o ausencia de CHC, respectivamente. La CHC se definió como la presencia de CHC en el examen anatomopatológico del hígado explotado, no diagnosticado previamente.

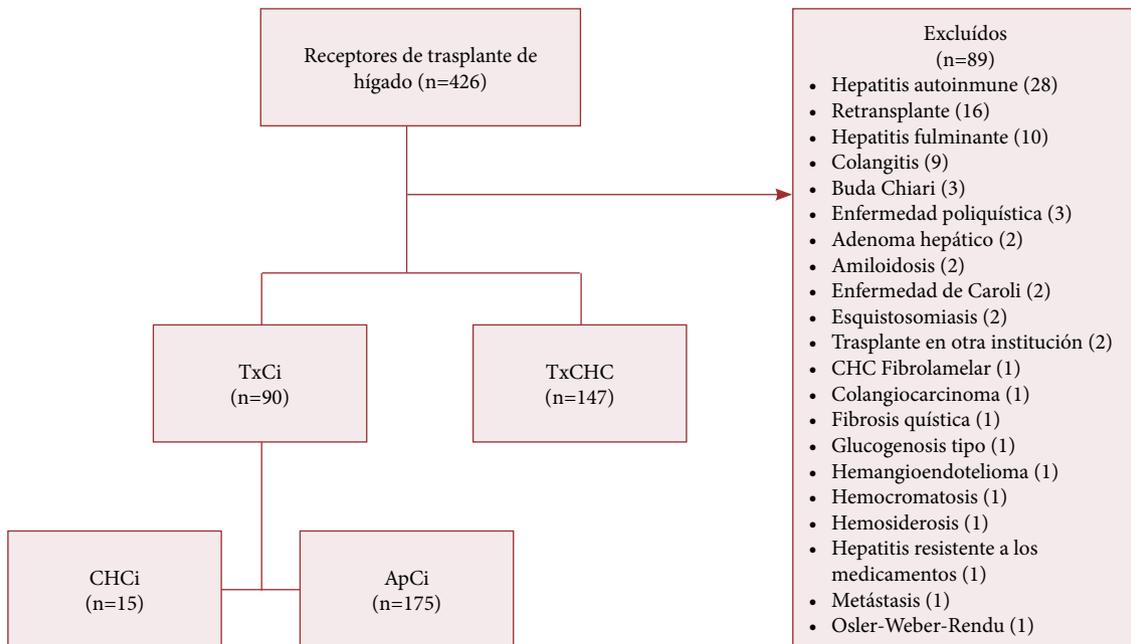
Basándose en los datos obtenidos, la frecuencia de los hallazgos accidentales de CHC se determinó por el cociente del número de pacientes con CHCi y el número de pacientes del grupo TxCi. Además, se cuantificó la frecuencia de diagnósticos de CC falsos positivos en el grupo TxCHC. Se analizó la especificidad y sensibilidad de los exámenes de imagen y la biopsia en la detección de CHC utilizando el examen anatomopatológico como patrón de oro. Se cuantificaron las etiologías de las enfermedades hepáticas que condujeron a los trasplantes.

Los datos se organizaron en tablas descriptivas que contenían principalmente frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables de categoría se analizaron con la prueba de proporciones independientes.  $P < 0,05$  se consideró significativo. El análisis de datos se realizó con la ayuda de las aplicaciones de Microsoft Excel 2016 y Epi Info versión 7.2.1.0.

## RESULTADOS

De los 426 pacientes, se excluyeron 89. En el grupo excluido, las razones fueron: hepatitis autoinmune ( $n=28$ ; 31,46%), retrasplante ( $n=16$ ; 17,98%), hepatitis fulminante ( $n=10$ ; 11,23%) y otros ( $n=35$ ; 39,33%). Entre los incluidos, 190 (56,38%) fueron trasplantados por cirrosis sin CHCpd (TxCi) y 147 (43,62%) por CHCpd (TxCHC) (Fig. 1). La frecuencia de CHCi en el grupo TxCi fue de 7,89% (15/190), y la frecuencia de falsos positivos en el grupo TxCHC fue de 7,48% (11/147) (cuadro 1).

En los pacientes analizados, la razón de trasplante más frecuente después de la CHC fue la cirrosis alcohólica, seguida de la hepatitis C y la hepatitis B. En los grupos TxCi y ApCi, la etiología más común fue también el alcohol (48,42 y 50,29%, respectivamente). En el grupo TxCHC, la hepatitis viral fue la más frecuente (71,43%). En el grupo CHCi no había etiología



TxCi: grupo trasplantado por cirrosis; TxCHC: grupo trasplantado con carcinoma hepatocelular; CHCi grupo de carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: solo grupo de cirrosis; CHC carcinoma hepatocelular.

Figura 1. División de grupos de estudio y frecuencias de motivos de exclusión.

Tabla 1. Distribución de la frecuencia de los pacientes trasplantados con carcinoma hepatocelular y cirrosis.

Grupos	n (%)
Teniendo en cuenta todos los pacientes analizados (n=337)	
TxCi	190 (56,38)
TxCHC	147 (43,62)
De trasplantes cirróticos (n=190):	
CHCi	15 (7,89)
ApCi	175 (92,11)
De los trasplantes de CC (n=147):	
Verdadero-positivo	136 (92,52)
Falso positivo	11 (7,48)

TxCi: grupo trasplantado por cirrosis; TxCHC: grupo trasplantado con carcinoma hepatocelular; CHCi grupo de carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: sólo grupo de cirrosis.

más prevalente. El etilismo, el virus de la hepatitis C (VHC) y la enfermedad grasa hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD) tuvieron la misma frecuencia, 26,67%, mientras que el virus de la hepatitis B (VHB) y la etiología criptogénica representaron el 20% de las etiologías cada una (Tabla 2). El VHC fue más frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que entre los pacientes con insuficiencia renal crónica ( $p=0,033$ ).

Hubo 177 SGA, 139 RNM, 133 TC y 19 biopsias. La frecuencia con la que se llevó a cabo cada examen difería entre los grupos, pero sin ninguna significación estadística. En el grupo de CHCi, ninguno de los pacientes fue sometido a NMR, frente al 14,29% de los pacientes del grupo de ApCi ( $p=0,140$ ). El porcentaje de pacientes que realizaron al menos un examen de imagen multifásico de contraste, excluyendo a los que realizaron biopsia, fue del 45,71% en el grupo de ApCi y del 26,67% en el grupo de CHCi ( $p=0,237$ ) (Tabla 3).

MRN fue el examen más sensible y menos específico ( $S=100\%$ ;  $E=75,76\%$ ). TC tuvo alta sensibilidad y especificidad ( $S=93,75\%$ ;  $E=90\%$ ), mientras que USG, baja sensibilidad y alta especificidad ( $S=56,76\%$  y  $E=97,86\%$ ) (Tabla 4).

**Tabla 2.** Distribución de frecuencia de pacientes trasplantados con carcinoma hepatocelular o cirrosis según etiologías.

Metodologías	TxCi (n=190)		TxCHC (n=147)		Total (n=337)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcohólico	92 (48,42)		25 (17,01)		117 (34,72)	
VHC	35 (18,42)		75 (51,02)		110 (32,64)	
VHB	13 (6,84)		30 (20,41)		43 (12,76)	
Criptogénico	32 (16,84)		8 (5,44)		40 (11,87)	
MAFLD	34 (17,89)		16 (10,88)		50 (14,84)	
En TxCi (n=190)						
Metodologías	ApCi (n=175)		CHCi (n=15)		Total (n=190)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcohólico	88 (50,29)		4 (26,67)		92 (48,42)	
VHC	31 (17,71)		4 (26,67)		35 (18,42)	
VHB	10 (5,71)		3 (20)		13 (6,84)	
Criptogénico	29 (16,57)		3 (20)		32 (16,84)	
MAFLD	30 (17,14)		4 (26,67)		34 (17,89)	
En TxCHC (n=147)						
Metodologías	Falso positivo (n=11)		Verdadero-positivo (n=136)		Total (n=147)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcohólico	2 (18,18)		23 (16,91)		25 (17,01)	
VHC	7 (63,64)		68 (50)		75 (51,02)	
VHB	1 (9,09)		29 (21,32)		30 (20,41)	
Criptogénico	1 (9,09)		7 (5,15)		8 (5,44)	
MAFLD	2 (18,18)		14 (10,29)		16 (10,88)	

TxCi: grupo trasplantado por cirrosis; TxCHC: grupo trasplantado con carcinoma hepatocelular; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; MAFLD enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica; CHCi grupo de carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: sólo grupo de cirrosis.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de CHC, a diferencia del de otros tumores, puede realizarse mediante exámenes de imagen contrastantes multifásicos no invasivos. Esto se debe a la alta probabilidad previa de CHC en el contexto de la cirrosis. Sin embargo, los pacientes no cirróticos necesitan confirmación con una biopsia de lesión.<sup>15</sup> En consecuencia, con el objetivo de mantener la homogeneidad de la población en cuanto a la probabilidad previa a la prueba, sólo se incluyeron en la investigación pacientes trasplantados con cirrosis y/o CHC.<sup>26,27</sup>

El grupo de referencia para el cálculo de la frecuencia CHCi varía en la literatura, lo que dificulta la comparación con otros centros. Se sabe que un estudio clásico de Klintmalm muestra una alta prevalencia de CHCi (40%), pero evaluó la frecuencia de CHCi en el grupo de pacientes con tratamiento anatomopatológico del explosivo positivo para CHC.<sup>28</sup> Choi et al. analizaron la frecuencia de CHCi sólo entre los pacientes con cirrosis por VHB.<sup>29</sup> Sin embargo, la mayoría de las investigaciones consultadas hace el análisis basado en el número total de trasplantes o los que no tenían CHCpd. La frecuencia de CHCi en estos estudios oscila entre el 1 y el 10%.<sup>13/3</sup> En este estudio, utilizando el CHCpd (grupo TxCi) como referencia, se observó una frecuencia CHCi del 7,89% (15/190). El valor está en línea con el rango que se encuentra en la literatura. Al calcular la frecuencia de CHCi entre todos los pacientes de la población estudiada, la frecuencia fue del 4,45% (15/337).

**Tabla 3.** Distribución de la frecuencia de los pacientes trasplantados con carcinoma hepatocelular o cirrosis según los tipos de exámenes realizados y grupos.

Tipos de examen	TxCi (n=190)	TxCHC (n=147)	Total (n=337)
	n (%)	n (%)	n (%)
En el grupo general (n=337)			
RNM	25 (13,16)	114 (77,55)	139 (41,25)
TC	67 (35,26)	66 (44,90)	133 (39,47)
USG	152 (80)	25 (17,01)	177 (52,52)
Biopsia	4 (2,11)	15 (10,20)	19 (5,64)
Sólo RNM	15 (7,89)	57 (38,78)	72 (21,36)
Sólo TC	19 (10)	27 (18,37)	46 (13,65)
Sólo USG	102 (53,68)	0 (0)	102 (30,27)
TC o RNM (menos biopsia)	84 (44,21)	132 (89,80)	216 (64,09)
En TxCi (n=190)			
Tipos de examen	ApCi (n=175)	CHCi (n=15)	Total (n=190)
	n (%)	n (%)	n (%)
RNM	25 (14,29)	0 (0)	25 (13,16)
TC	63 (36)	4 (26,67)	67 (35,26)
USG	138 (78,86)	14 (93,33)	152 (80)
Biopsia	4 (2,29)	0 (0)	4 (2,11)
Sólo RNM	15 (8,57)	0 (0)	15 (7,89)
Sólo TC	18 (10,29)	1 (6,67)	19 (10)
Sólo USG	91 (52)	11 (73,33)	102 (53,68)
TC o RNM (menos biopsia)	80 (45,71)	4 (26,67)	84 (44,21)
En TxCHC (n=147)			
Tipos de examen	Falso positivo (n=11)	Verdadero-positivo (n=136)	Total (n=147)
	n (%)	n (%)	n (%)
RNM	8 (72,73)	106 (77,94)	114 (77,55)
TC	7 (63,64)	59 (43,38)	66 (44,90)
USG	2 (18,18)	23 (16,91)	25 (17,01)
Biopsia	1 (9,09)	14 (10,29)	15 (10,20)
Sólo RNM	3 (27,27)	54 (39,71)	57 (38,78)
Sólo TC	3 (27,27)	24 (17,65)	27 (18,37)
Sólo USG	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TC o RNM (menos biopsia)	10 (90,91)	122 (89,71)	132 (89,80)

TxCi: grupo trasplantado por cirrosis; TxCHC: grupo trasplantado con carcinoma hepatocelular;  
 RNM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USG: ultrasonido;  
 ApCi: solo grupo cirrosis; CHCi grupo de carcinoma hepatocelular incidental.

**Tabla 4.** Diagnóstico de resonancia magnética, CT, ultrasonido y biopsia para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre todos los pacientes analizados y distribución de la frecuencia de los resultados de estos exámenes según el patrón oro.

Resultado del examen	AP positivo	AP negativo	Total	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	
RNM	Positivo	106	8	114	100	75,76
	Negativo	0,0	25	25		
	Total	106	33	139		
TC	Positivo	59	7	66	93,75	90
	Negativo	4	63	67		
	Total	63	70	133		
USG	Positivo	21	3	24	56,76	97,86
	Negativo	16	137	153		
	Total	37	140	177		
Biopsia	Positivo	11	0,0	11	78,57	100
	Negativo	3	5	8		
	Total	14	5	19		

AP: anatomopatológico; RNM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USG: ultrasonido.

En los países en desarrollo, el VHB y el VHC representan el 32 por ciento de las infecciones asociadas con la génesis del cáncer, frente al 19 por ciento en los países desarrollados. En Asia y en el África subsahariana, por ejemplo, hay una alta prevalencia de hepatitis B crónica, con aproximadamente el 5% de la población de la región infectada con este virus.<sup>29</sup> El continente asiático representa el 60 por ciento de la población mundial y el 80 por ciento de todos los casos de CHC están concentrados en él.<sup>30</sup> En África, por otra parte, se estima que hay entre 19,2 y 28,4 casos de CHC por cada 100.000 personas al año, lo que representa el 20% de todas las neoplasias malignas.<sup>31</sup> En nuestro estudio, el 43,62% de los pacientes presentaron CHCpd. La hepatitis viral fue equivalente al 71,43% de las etiologías de pacientes trasplantados con CHCpd (TxCHC), con predominio del VHC (51,02%).

La evidencia actual no indica que el alcohol tenga un papel carcinogénico en el CHC, sin embargo la cirrosis inducida por el alcohol es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma, con un riesgo acumulativo de 5 años 8%.<sup>32</sup> La hepatitis C es el factor predominante para la hepatitis C en América del Norte, mientras que en África y Asia la hepatitis B está más relacionada con la génesis oncológica, ya que los pacientes con hepatitis B no cirrótica en zonas endémicas de este virus tienen un aumento del 20% en la incidencia de la C. MAFLD ha aumentado su incidencia en los últimos años, pero su relación con la aparición de cáncer hepático todavía no está bien establecida.<sup>14</sup> En nuestro estudio, entre las enfermedades asociadas a la CHCpd, la hepatitis C (51,02%) fue la principal, seguida de la hepatitis B (20,41%) y de la cirrosis alcohólica (17,01%). Hubo similitudes con el perfil reportado en los países norteamericanos.

La relación de la etiología de la cirrosis con CHCi es controvertida. *Perez y otros* encontraron una mayor frecuencia de cirrosis del VHC en los CHCi,<sup>3</sup> y Mourad et al. *grupo alcanzó la relación inversa*.<sup>44</sup> *Otros dos estudios no encontraron diferencias en la etiología de la cirrosis en pacientes con CHCi y CHCpd*.<sup>11,12</sup> En nuestro estudio, el VHC fue más frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal crónica que entre los pacientes con insuficiencia renal crónica ( $p=0,033$ ). En el grupo de pacientes con CHCi, VHC, MAFLD y etilismo, cada uno tuvo una frecuencia del 26,67%, mientras que el VHB y la etiología criptogénica, una frecuencia del 20% cada uno.

El impacto de CHCi sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedades también es controvertido. En general, los resultados de los estudios analizados muestran un pronóstico peor que el de los pacientes sin CHC y similar al de la CHCpd.<sup>3-6,9,12,13</sup> Sin embargo, hay investigaciones que informan sobre la supervivencia más prolongada de los pacientes con CHCi que de los pacientes con CHCpd.<sup>10,33,34</sup>

*Perez et al.* encontraron un índice de Child-Pugh más alto en pacientes con CHCi que en pacientes con CHCpd;<sup>3</sup> otros dos estudios mostraron mayor Meld en el grupo incidental.<sup>11,12</sup> *Perez y otros* también encontraron un riesgo similar de recurrencia tumoral entre los pacientes con CHCi y CHCpd.<sup>3</sup> A pesar de un pronóstico similar, el análisis histopatológico de CHCi generalmente indica una enfermedad más leve que la CHCpd. El volumen del tumor es menor en CHCi en todas las series analizadas, y las tasas de enfermedad multinodular e invasión microvascular son similares o inferiores a CHCpd.<sup>3,4,12</sup> Una posible explicación es que la etapa inicial de la enfermedad en algunos casos de CHCi se equilibra con la priorización y la selección inadecuada de los candidatos a trasplantes, así como con la no realización de terapias neoadyuvantes.<sup>3</sup>

En nuestro estudio, el RNM y el CT mostraron mayor sensibilidad que la encontrada en la literatura. RNM fue 100% sensible, por encima del intervalo de confianza de varios meta-análisis recientes.<sup>39/35</sup> La sensibilidad de TC fue del 93,75%, frente al 76-88% (intervalo de confianza del 95% - IC95% del 95%) en una gran metanálisis de Chou et al.<sup>36</sup> Hanna et al. encontraron sensibilidad del 57,2-72,8% (IC95%) al CT cuando se utilizaron los hígados explotados como patrón oro. Sin embargo, este estudio evaluó el diagnóstico por lesión.<sup>37</sup> y no por paciente, como el trabajo actual. La alta sensibilidad en este caso se explica probablemente por el hecho de tener en cuenta todos los exámenes positivos sospechosos de CHC. Nuestro objetivo era evitar que las lesiones con considerable sospecha de CHC se clasificaran como CHCi, para no sobreestimar la frecuencia de los hallazgos incidentales.

El SGA fue el examen menos sensible (57,76%), en línea con otros estudios que mostraron sensibilidad entre 46-90 y 38,4-58,4% (IC95%).<sup>36,37</sup> El USG fue el examen más específico (97,86%) y el RNM al menos (75,76%). Esta relación está en línea con el metaanálisis<sup>36</sup> antes mencionado y el estudio de Floriani et al., en el que el USG mostró mayor especificidad que el RNM.<sup>40</sup> Sin embargo, el valor específico de RNM está por debajo del intervalo de confianza de la mayoría de las obras analizadas.<sup>35,36,38,39</sup> Un estudio realizado por Hanna et al. es la excepción, mostrando especificidad para RNM entre el 70-79% (IC95%), similar a la que se encuentra en nuestro centro.<sup>37</sup> Si bien se aplicó a todas las modalidades de diagnóstico el criterio general para definir el examen como positivo, la tasa de mortalidad infantil fue la única modalidad que se desvió considerablemente de la norma establecida por el resto de la bibliografía estudiada.

La incidencia de hallazgos incidentales de CHC presenta varias explicaciones en la literatura. El diagnóstico pretrasplantado de CHC menor de 20 mm es un desafío y puede confundirse con nódulos regenerativos o displásicos. Algunos estudios han demostrado que la CHCi es más frecuente en los pacientes de edad avanzada; se cree que el carácter incidental está relacionado con la larga duración de su cirrosis.<sup>4</sup> El tiempo en la lista de espera es relativamente largo, debido al número insuficiente de donantes para la demanda, puede contribuir a la génesis de CHCi.<sup>41</sup> Una posible estrategia para reducir la frecuencia de CHCi,

que daría como resultado una mejor selección y priorización de los candidatos a trasplante hepático, es el uso de protocolos con exámenes multifásicos contrastados para el seguimiento de CHC en pacientes que están en espera de ser sometidos a trasplante hepático. Esta estrategia es particularmente útil durante el período de espera prolongado.<sup>3</sup> El SGA no parece ser un buen método de seguimiento de los pacientes que están en la lista de espera para un trasplante hepático.<sup>42</sup>

## CONCLUSIÓN

Este estudio encontró datos similares a la literatura internacional sobre la prevalencia de CHCi y un perfil etiológico similar al indicado por estudios estadounidenses. El USG fue el examen menos sensible. TC y RNM fueron más sensibles que en la literatura. Sorprendentemente, la tasa de mortalidad materna mostró menos especificidad que los demás exámenes y la mayoría de las referencias analizadas. Los otros índices de acuracia estaban en línea con la bibliografía mencionada. La etiología más frecuente de la CHC fue la cirrosis del VHC. CHCi no mostró una etiología más prevalente, la más frecuente de las cuales fue el etilismo, MAFLD y VHC, en igual proporción.

A pesar del bajo coste y del fácil acceso al USG, este método es dependiente del operador y muestra baja sensibilidad. Las imágenes multifásicas de fase de contraste, basadas en su mayor sensibilidad y especificidad, son más eficaces en el seguimiento de la CC. Sin embargo, los costos y la disponibilidad todavía hacen prohibitivo implementar el seguimiento de la CHC con CT o RNM en la cola de trasplante hepático. Por otra parte, la reducción gradual del precio y la mayor oferta de estos métodos de imagen tienden a optimizar el seguimiento de la CC en este contexto. Se están haciendo esfuerzos para reducir esos costos y aumentar la disponibilidad de ese equipo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribución científica sustantiva al estudio:** Nogara MAS, Stadnick GP y Marques NK; **Diseño y diseño:** Nogara MAS, Stadnick GP y Marques NK; **Procedimientos técnicos:** Wiederkher JC y Igreja M; **Análisis e interpretación de datos:** Nogara MAS, Stadnick GP y Marques NK; **Estadísticas EC Stein;** **Escritura de manuscritos:** Nogara MAS, Stadnick GP y Marques NK; **Revisión crítica:** Nogara MAS, Stadnick GP y Marques NK; **Aprobación final:** Nogara MAS

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE BÚSQUEDA

En este estudio se generaron o analizaron todos los datos.

## FINANCIACIÓN

No procede.

## GRACIAS

Graziela Pickard, Jane Schmidt y la enfermera Solange Ramos.

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001683>
3. Perez P, Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero L, Gonzalez V, Sanchez R, Centeno M, et al. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prevalence, histopathological features and prognostic impact. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175010>

4. Mourad MM, Algarni A, Aly MA, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, et al. Tumor characteristics and long-term outcome of incidental hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(4):333-8.
5. Piñero F, Mendizabal M, Casciato P, Galdame O, Quiros R, Bandi J, et al. Is recurrence rate of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation similar to previously known HCC? Towards a predictive recurrence score. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):211-8.
6. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti EP, Nadalin S, Radtke A, Brokalaki EI, et al. Liver transplantation and incidentally found hepatocellular carcinoma in liver explants: Need for a new definition? *Transplantation*. 2006;81(4):531-5. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000198739.42548.3e>
7. Abdelfattah MR, Abaalkhail F, Al-Manea H. Misdiagnosed or incidentally detected hepatocellular carcinoma in explanted livers: Lessons learned. *Ann Transplant*. 2015;20:366-72. <https://doi.org/10.12659/aot.893782>
8. Caroli-Bottino A, Nascimento CM, Basto S, Ribeiro J, Silveira V, Carvalho AMS, et al. Hepatocellular carcinoma: Incidental finding in cirrhotic explanted livers. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2791-2. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.07.014>
9. Senkerikova R, Frankova S, Sperl J, Oliverius M, Kieslichova E, Filipova H, et al. Incidental hepatocellular carcinoma: risk factors and long-term outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1426-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.03.010>
10. Raphe R, Felício HCC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo PC, D'Santi Neto D, et al. Histopathologic characteristics of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(2):505-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.034>
11. Madaleno J, Alves R, Silva N, Calretas S, Tomé L, Ferrão J, et al. Incidentally discovered hepatocellular carcinoma in explanted liver: Clinical, histopathologic features and outcome. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1051-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.002>
12. Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Moonka D. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplant Proc*. 2009;41(1):219-21. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.053>
13. Bartakova R, Frankova S, Oliverius M, Kautznerova D, Sperl J, Honsova E, et al. Incidental hepatocellular carcinoma: analysis of tumor characteristics and liver transplantation outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S1032-3. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(13\)63839-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(13)63839-1)
14. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular carcinoma: review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015;44(6):479-86. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.04.004>
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
17. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629-50. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1216-y>
18. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3164>
19. Busuttil RW, Klintmalm GBG. *Transplantation of the liver*. 3ª ed. Filadélfia: Elsevier; 2015.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. 2009.
21. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a "blended principle model." *Am J Transplant*. 2015;15(10):2552-61. <https://doi.org/10.1111/ajt.13408>
22. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil. *Regist Bras Transplantes*. 2018;24(4).
23. Hospital Santa Isabel. Transplantes (Alta Complexidade) [Internet]. 2021 [acessado em 4 maio 2021]. Disponível em: <http://www.santaisabel.com.br/sobre/1005/transplantes--alta-complexidade->
24. Nogara MAS, Wiederkher JC, Igreja MR, Okada JÁ, Mazzei AB, Raiter J. Avaliação dos transplantados hepáticos em Santa Catarina, de agosto de 2002 a julho de 2004: relato dos primeiros 25 casos de um procedimento inédito no estado. *J Bras Transplantes*. 2006;9(1):474-7.
25. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
26. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>

27. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(8):1207-17. e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.006>
28. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg.* 1998;228(4):479-90. <https://doi.org/10.1097/0000658-199810000-00005>
29. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
30. Choi SH, Lee HH, Lee DS, Choi JH, Heo JS, Lee KW, et al. Clinicopathological features of incidental hepatocellular carcinoma in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2293-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.08.076>
31. Boyle D. Hepatocellular carcinoma: Implications for Asia-Pacific Oncology Nurses. *Asia-Pacific J Oncol Nurs.* 2017;4(2):98.
32. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):173-82.
33. Saran U, Humar B, Kolly P, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatol.* 2016;64(1):203-14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.028>
34. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: An update of the international tumor registry. *Liver Transplant.* 2002;8(9):736-48. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34879>
35. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015;275(1):97-109. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140690>
36. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(10):697-711. <https://doi.org/10.7326/m14-2509>
37. Hanna RF, Miloshev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol.* 2016;41(1):71-90. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8>
38. Chen L, Zhang L, Liang M, Bao J, Zhang J, Xia Y, et al. Magnetic resonance imaging with gadoteric acid disodium for the detection of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of 18 studies. *Acad Radiol.* 2014;21(12):1603-13. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.08.003>
39. Ye F, Liu J, Ouyang H. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector-row computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2015;94(32):e1157. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001157>
40. Floriani I, D'Onofrio M, Rulli E, Chen MH, Li R, Musicco L. Performance of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ultraschall der Medizin.* 2013;34(5):454-62. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330358>
41. Chui AKK, Wong J, Rao ARN, Ng SSM, Chan FKL, Chan HLY, et al. High incidence of incidental hepatocellular carcinoma exists among hepatic explanted livers. *Transplant Proc.* 2003;35(1):350-1. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)04010-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)04010-1)
42. Moonka D, Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplantation.* 2008;86(25):217. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000332142.26106.2b>