

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES PRONÓSTICOS Y
ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL HEPATOCARCINOMA
EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS EN EL INSTITUTO DE
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN (ENERO 2000 A
MARZO 2007)

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. SARITA MAGALY TOBAR GARCIA

ASESOR DE TESIS: DR. ALDO TORRE DELGADILLO

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Misael Uribe

Jefe del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Jefe del Curso de Gastroenterología del INCMNZ

Dr. Luis Uscanga Domínguez

Jefe de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Médico adscrito al Departamento Gastroenterología al de INCMNSZ

AGRADECIMIENTO

A *Dios*: Por ser la razón de mi existir

A mi hija *María Alejandra*: Por ser la mejor herencia terrenal otorgada por Dios, y por iluminar mi ser cada día. **"GRACIAS POR EXISTIR"**

A mi esposo *Eldyn Marcony*: Por su amor, apoyo y comprensión en todo momento de mi vida. Gratitud especial por ser un padre y un esposo especial

A mi madre *Sara Luz* y a mi hermana *María Beatriz*: Inmensa gratitud, porque sin su apoyo, no hubiera alcanzado mi meta. Gratitud especial porque Dios las puso en mi vida como un regalo especial

A mis hermanos: *Yoli y Nelson*, gracias por su apoyo moral en todo momento

.....Imposible plasmar, mi gratitud y gran amor hacia Ustedes.

INDICE

<i>Indice</i>	3
<i>Agradecimientos</i>	4
<i>Introducción</i>	5- 7
<i>Definición del problema</i>	7
<i>Justificación</i>	7
<i>Objetivo principal</i>	7
<i>Objetivos secundarios</i>	8
<i>Hipótesis Nula</i>	8.
<i>Hipótesis alterna</i>	8
<i>Material y métodos</i>	8- 9
<i>Variables a medir</i>	9- 10
<i>Resultados</i>	10- 13
<i>Discusión</i>	14- 16
<i>Conclusión</i>	17
<i>Bibliografía</i>	18-19
<i>Gráficas</i>	20-33
<i>Anexo (Variable operacionales)</i>	34-353

INTRODUCCION

El hepatocarcinoma es un problema mayor de salud pública, representa la tercera causa más común de muerte por cáncer, (> 5% de todos los cánceres) y la quinta causa de cáncer a nivel mundial (1,2,3). Reportes más recientes mencionan que representa 70-90% de todos los cánceres primarios, siendo la quinta causa de malignidad en el hombre y la octava malignidad en la mujer, constituyendo una entidad altamente letal (4)

El índice anual de hepatocarcinoma varía ampliamente, dependiendo del área geográfica. La edad ajustada a la incidencia del hepatocarcinoma varía marcadamente alrededor del mundo dependiendo del área geográfica, con índices máximos 25-100% por 100,000 en el Sureste de Asia y en el Sur de África, incluyendo Japón (6) e índices más bajos <3 por 100,000 en América Central, Norte América y en el Norte de Europa. En China ocupa el segundo lugar, luego del cáncer de estómago, con índice de mortalidad estandarizado (ajustado a la población mundial) es de 33.7% por 100,000 masculinos chinos y 12.3 por 100,000 pacientes del sexo femenino (6,7). La mayor incidencia se reporta en el Este de Asia, ciudades del Mediterráneo y el Sur de África (8) y la menor en Australia (120/100,000 y 2/100,000 personas año, respectivamente (9,10). Sin embargo la incidencia tiende a ser no estática en recientes años (4). En Europa y Estados Unidos, los índices son bajos, sin embargo estos van en aumento y esto se debe al número de personas infectadas por virus de hepatitis en las últimas dos décadas. La incidencia de hepatocarcinoma en los Estados Unidos era de 1.4 por 100,000 personas durante el período del 1976 a 1980 a, 3 por 100,000 del 1996-1998, con incrementos de 3.4% por año en pacientes de sexo masculino y 1.2% por año en pacientes del sexo femenino (1). En el 2005 se estimó que 667,000 a 1000,000 casos a nivel mundial aparecen anualmente (9, 12). Actualmente en Estados Unidos existen reportes a la fecha de 17,550 casos nuevos anualmente, esto representa una cifra que se ha duplicado actualmente. Se piensa que las cifras pueden ir en aumento a medida que el reporte de casos de infección por virus de hepatitis C continúen apareciendo (9). Por otro lado, la infección por virus de hepatitis B es otro factor de riesgo. Se ha establecido una asociación etiológica entre el virus de hepatitis B y el hepatocarcinoma, con un riesgo de 200 veces más que la población normal o que los individuos no infectados (12). Se estima que 350 millones de personas alrededor del mundo de hayan infectados por Virus de Hepatitis B, con estimación de pacientes portadores de 1.25 millones en los Estados Unidos, de ellos 15 a 40% de los pacientes infectados pueden desarrollar secuelas de cirrosis crónica, descompensación hepática y hepatocarcinoma.

La etiología del hepatocarcinoma es heterogénea en término de etiología, asociaciones subyacentes y comportamiento biológico y clínico. Incluyen: infección por virus de hepatitis B y C, consumo de alcohol, esteatosis, diabetes, ciertos medicamentos o exposición a toxinas, incluyendo aflatoxinas de la dieta y enfermedades metabólicas genéticas. Dentro de la historia natural la presencia de cirrosis representa uno de los eventos finales para el apareamiento del hepatocarcinoma, y las diversas etiologías involucradas, conllevan a éste desenlace. La cirrosis favorece el incremento de la proliferación celular y es una condición precancerígena, con un índice anual variable de la evolución de la malignidad de 2 a 5% (13). Por otro lado la obesidad y la edad mayor de 50 años representa otro factor etiológico. Actualmente, la obesidad representa incremento global con características epidémicas a nivel mundial (9), por lo que éste factor etiológico es identificado como un factor de riesgo independiente para desarrollar hepatocarcinoma. Una vía común que representan todas éstas entidades etiológicas aun no están bien dilucidadas, y la secuencia genética no es muy clara, pero puede explicar en parte la secuencia de eventos genéticos que expliquen la patogénesis molecular del hepatocarcinoma. Un proceso de pasos ha sido propuesto con un estímulo externo que induce alteraciones genéticas en el hepatocito maduro o células progenitoras, conllevando a la muerte celular, proliferación celular, displasia y neoplasia, en un período de 2 a 30 años (13). Sin embargo una vía común puede incluir la inflamación crónica que incrementa reconocer la condición procarcinogénica (9).

Es importante considerar que el hepatocarcinoma representa un verdadero problema a nivel mundial, debido a que la incidencia es cercana a la equivalencia del índice de mortalidad. Más del 80% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada o irreseccable, y los índices de recurrencia pueden ser tan altos como 50% a los 2 años (9). Es importante señalar que la mayoría de los pacientes presentan comorbilidades asociadas, junto con el hallazgo de cirrosis, factores que también influyen, en el carácter avanzado del hepatocarcinoma en el momento de la presentación (9)

La mejoría en las condiciones socioeconómicas y las campañas de vacunación han tenido una efectividad limitada. En las ciudades del Este como se mencionó anteriormente la incidencia creciente de hepatocarcinoma probablemente es atribuible a la gran exposición de virus de hepatitis C en los años 1960-1980, a través del contacto de sangre contaminada, drogas intravenosas y transfusiones sanguíneas (4).

El abordaje terapéutico del hepatocarcinoma al momento, es individualizado, la tendencia de individualizar cada caso es con el fin de mejorar el pronóstico, seleccionando el tratamiento más apropiado para cada paciente. Varias terapias locoregionales han sido empleadas, sin embargo a pesar de los avances en las

distintas modalidades terapéuticas, el pronóstico del hepatocarcinoma continúa siendo pobre (18)

El presente estudio pretende valorar los hallazgos epidemiológicos, factores pronósticos y abordaje terapéutico del hepatocarcinoma durante el período del 2000 al 2007, en el Instituto de Nutrición Salvador Zubirán

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

El hepatocarcinoma es una entidad frecuente en la población cirrótica (5.15)

Los hallazgos epidemiológicos son diversos y varían de acuerdo al grupo de población estudiada (6). Existen diferentes factores pronósticos que influyen en forma directa o indirecta en la supervivencia de éste grupo de pacientes. El abordaje terapéutico es individualizado, y existen diferentes modalidades terapéuticas a la fecha, sin embargo éstas no son suficientes para mejorar la supervivencia del hepatocarcinoma, debido a que cuando la entidad es diagnosticada, la mayoría de los pacientes se encuentran en etapa avanzada. Valorar los hallazgos epidemiológicos del hepatocarcinoma, factores pronósticos en los últimos años, permitirá tener un amplio panorama del problema y nos ayudará a establecer las mejores medidas terapéuticas en éste grupo poblacional.

JUSTIFICACIÓN:

En el instituto de Nutrición Salvador Zubirán se desconoce los hallazgos epidemiológicos relevantes del hepatocarcinoma en los últimos años, evaluar la epidemiología, y los factores pronósticos de ésta entidad nos permitirá un mejor enfoque terapéutico el cual unido a los avances de las distintas modalidades terapéuticas nos permitirá establecer conductas normativas en el abordaje de éste grupo de pacientes.

OBJETIVO PRÍNCIPAL:

Valorar los hallazgos epidemiológicos factores pronósticos y el abordaje terapéutico del Hepatocarcinoma en el Instituto de Nutrición Salvador Zubirán, en los últimos 7 años (del 2000 al 2007)

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer la prevalencia del hepatocarcinoma por etiología (virus de hepatitis C, B, cirrosis, alcohol, diabetes, Hepatitis autoinmune, Cirrosis biliar primaria, enfermedades hereditarias, cirrosis criptogénica)
2. Conocer la prevalencia del hepatocarcinoma, por edad, sexo
3. Conocer la prevalencia de hepatocarcinoma por clasificación Child-pugh, MELD, Okuda y CLIP
4. Establecer los factores pronósticos que influyen directamente con la supervivencia
5. Valorar el abordaje terapéutico del paciente con hepatocarcinoma
6. Establecer la supervivencia y mortalidad del hepatocarcinoma

HIPÓTESIS NULA:

Las características epidemiológicas, factores pronósticos y el abordaje terapéutico de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma durante el período del 2000 al 2007, es igual a la reportada en la literatura mundial

HIPÓTESIS ALTERNA:

Las características epidemiológicas, factores pronósticos y el abordaje terapéutico de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma durante el período del 2000 al 2007, es diferente a la reportada en la literatura mundial

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Una serie de datos demográficos, clínicos y bioquímicos fueron recolectados en el tiempo del diagnóstico (edad, sexo, peso, talla, etiología de la cirrosis, hallazgos histológicos, estadio del tumor, presencia de ascitis o encefalopatía, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, niveles de alfa-feto-proteína, perfil viral para VHB, VHC, VHA, presencia de VIH, clasificación de Child-Pugh y, score MELD, Okuda y CLIP)

Se estratificaron grupos de acuerdo a estadio de enfermedad hepática establecida (Child-Pugh y MELD) y valoración de pronóstico utilizando Okuda y CLIP (programa Italiano para Enfermedad Hepática), y tratamiento

instaurado, de acuerdo a estadio del tumor, con revisión del tiempo de supervivencia, desde el momento del diagnóstico establecido, hasta la fecha de defunción , o bien la fecha de la última cita a consulta externa,servicio interno o unidad de emergencia.

El diagnóstico de cirrosis fue basado, en hallazgos del ultrasonido y en la historia de descompensación previa (ascitis, encefalopatía, ictericia, hemorragia gastrointestinal) y en la presencia clínica, de laboratorio y evidencia endoscópica de hipertensión portal, hallazgos consistentes de enfermedad hepática crónica.

Las características morfológicas del tumor fueron evaluadas: (número de lesiones, diámetro, y presencia de trombosis hepática, invasión tumoral local o a distancia).

A.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Basados en los criterios de la Asociación Europea de estudios de Enfermedad Hepática

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma no confirmado por histología, alfa fetoproteína, o hallazgos radiológicos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los casos fueron valorados a través de un estudio transversal, de forma retrospectiva usando clasificación Child-Pugh, MELD, Okuda y el sistema CLIP y fueron analizados de acuerdo al abordaje terapéutico inicial.

Análisis estadístico:

VARIABLES A MEDIR

1. Variables demográficas evaluadas (sexo, edad, etiología, estadio) de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, bilirrubina total, directa e

indirecta fosfatasa alcalina, albúmina, proteínas totales, tiempo de protombina, INR , electrolitos)

2. Hallazgos radiológicos, ultrasonido abdominal (USG), tomografía axial computarizada simple y trifásica (TAC), Angioresonancia magnética (RMN); se evaluó tamaño, y número de lesiones, Invasión local o a distancia, y trombosis de la vena porta.
3. Tratamiento instaurado (cirugía, radioblación por radiofrecuencia, ablación con alcohol, quimioablación, tratamiento conservador, complicaciones del tratamiento instaurado.
4. Supervivencia (se valoró desde el momento que se confirmó el diagnóstico, hasta la última vez que fue visto el paciente por consulta externa, o la defunción fue confirmada en el expediente clínico)

VARIABLES OPERACIONALES (VER ANEXO)

Resultados

a.- Grupo Total:

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la causa de cirrosis o bien etiología del hepatocarcinoma, dentro de las siguientes categorías: alcohólica=13 pacientes (11.4%); infección por virus de hepatitis B=5 pacientes (4.4%) infección con virus de hepatitis C=49 pacientes (43%) Cirrosis Biliar primaria= 1(0.9%), Cirrosis biliar primaria + Diabetes=1; (0.6%), Hepatitis autoinmune= 3 (1.8%), Virus de hepatitis C + alcohol 3 (2.6%), Virus de hepatitis C + Diabetes mellitus=1 paciente(0.9%) Virus de hepatitis C + Síndrome de Budd-Chiari 1 ; (0.9%), Virus de hepatitis C + Virus de hepatitis B=1 (0.9%), Obesidad+ Diabetes=1 (0.9%) Obesidad+Diabetes +Virus de hepatitis C=1 (0.9%), Diabetes mellitus tipo II= 2 (1.8%), Hepatitis autoinmune (HAI)=2 pacientes (1.8%) ; Cirrosis Criptogénica=27 pacientes (24%).

En cuanto al estadio encontrado en las diferentes lesiones de hepatocarcinoma, fueron las siguientes: Estadio temprano: 15 pacientes (13.2%), avanzado en 67 pacientes (59%), y multicéntrico en 32 pacientes (28%); hallazgo que es apoyado por la literatura mundial, debido a que la mayoría de las personas cuando se les diagnostica el hepatocarcinoma, se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad. Los hallazgos histológicos son reportados en la

gráfica No. (); observando que el grupo histológico que predomina en nuestra población es el moderadamente diferenciado (60%)

Las características morfológicas, el número de lesiones, varió de acuerdo al estudio de imagen utilizado (ver gráfica No.7); en los 3 estudios por imagen utilizados (ultrasonido, tomografía y resonancia magnética) predominó la presencia de 1 lesión con 21-29 y 31% respectivamente. El tamaño de la lesión, por los 3 métodos radiológicos utilizados fue mayor a 5 cm. Trombosis porta, se presentó en 5 pacientes (4.4%).

El estadiaje retrospectivo mostró, de acuerdo a la clasificación de Okuda; (9%) se encontraban en estadio I; en estadio II; (22%), estadio III;(69%). El sistema de estadiaje de CLIP, se muestra en la gráfica (No.4) siendo evidente a través de éste estadiaje que el mayor índice de casos, se encontraba en estadio intermedio y avanzado.

Los hallazgos reportados de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh y MELD, también son representados en las gráficas No. (1 y 2), nos muestra que para éstos dos parámetros el mayor porcentaje de pacientes se encontraban en child A , en lo que corresponde a clasificación de Child-Pugh y en lo que corresponde al puntaje MELD , podemos observar que la mayor parte de de los pacientes se encontraba con puntaje < 15; por lo que podría sugerir que se trata de un grupo con menor daño hepático; sin embargo no es nada despreciable, que la suma de ambos grupos con mayor daño hepático que corresponden a los grupos B y C es de 59%, lo que corresponde a que un buen subgrupo de nuestra población total, se encontraban con daño hepático importante, lo mismo sucede con el puntaje MELD, en ellos la suma de los puntajes mayores corresponde a 40% del total de la población. La clasificación CLIP, se muestra en la (gráfica No. 4),y se muestra nuevamente el mismo fenómeno.

En la gráfica No. 11, se muestra que la mortalidad fue de 15% y que en en el grupo que se desconoce si el paciente falleció, existe un buen número que por el estado clínico que presentaban de acuerdo a hallazgos clínicos reportados en el expediente, haya sido la mortalidad aún mayor.

Lo mismo sucede con las distintas variables analizadas.

VARIABLES PRE-TRATAMIENTO- ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

Usando el método de Kaplan-Meier fue evaluado por asociaciones posibles entre la supervivencia y 12 posibles asociaciones entre la supervivencia y variables clínicas y de laboratorio dicotomizadas previo al tratamiento en 114 pacientes (tabla 12,13,14,15,16,17,y 18), de las 12 asociaciones posibles, en el

análisis univariado se mostró que hubo asociación negativa significativa en la supervivencia de los pacientes de acuerdo a la etiología presentada, nivel de creatinina y nitrógeno de urea, nivel bajo de albúmina, potasio y cirugía.

Todos los parámetros evaluados en la clasificación de Child-Pugh (ascitis, encefalopatía, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina); no fueron asociados con supervivencia. Excepto el nivel de albúmina baja, en el análisis univariado, la cual pierde su significancia cuando se compara con otras variables. De manera que el análisis univariado, la clasificación de Child-Pugh, seguidas de la estratificación de pacientes en diferentes grupos con pronóstico diferente (tabla 12 a 18).

b. Hallazgos epidemiológicos

Una serie de datos demográficos, clínicos y bioquímicos fueron recolectados en el tiempo del diagnóstico (edad, sexo, peso, talla, etiología de la cirrosis, hallazgos histológicos, estadio del tumor, presencia de ascitis o encefalopatía, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, niveles de alfa-feto-proteína, perfil viral para VHB, VHC, VHA, presencia de VIH, clasificación de Child-Pugh, score MELD, Okuda y CLIP). El diagnóstico de cirrosis fue basado, en hallazgos del ultrasonido y en la historia de descompensación previa (ascitis, encefalopatía, ictericia, hemorragia gastrointestinal) y en la presencia clínica, de laboratorio y evidencia endoscópica de hipertensión portal, hallazgos consistentes de enfermedad hepática crónica.

Supervivencia:

c. Estudios de imagen utilizados:

Las características morfológicas, el número de lesiones, varió de acuerdo al estudio de imagen utilizado (Ultrasonido, Tomografía axial computarizada, y angioresonancia magnética) (ver gráfica No. 7) y el tamaño de la lesión predominante fue de 5 cm, utilizando los 3 métodos radiológicos previamente mencionados.

d. Enfoque terapéutico:

Del grupo total (114 pacientes); 32 pacientes (19.4%); fueron tratados con resección quirúrgica, 21 pacientes (18.4%) con ablación por radiofrecuencia (RFA), 20 pacientes (17.5%) embolización intraarterial o quimioembolización 16

(14%) inyección percutánea con alcohol 7 (6%); quimioterapia en 38 pacientes (33.3%). (Ver gráfica No. 5)

Dentro de los pacientes que recibieron quimioterapia (38 pacientes), éstos fueron asignados a los diferentes tratamientos: Talidomida en 24 pacientes (21.1%), Tamoxifeno 9 pacientes; (8%), Interferon + 5 Fluoracilo en 1 paciente (0.9%), Ifosfamida+Vincristina y MESNA en 2 pacientes (1.8%), Etopósido 1 (0.9%), Mestrel + Talidomida+Tamoxifeno en 2 pacientes (1.8%), otros tratamientos instaurados fueron Quimioterapia sistémica + alcoholización en 1 paciente (0.9%), trasplante hepático en 2 pacientes (1.8%), cuidados paliativos en 82 pacientes; (71.9%)

Otros tratamientos instaurados fueron Quimioterapia sistémica + alcoholización en 1 paciente (0.9%), trasplante hepático en 2 pacientes (1.8%), cuidados paliativos en 102 pacientes (61.8%).

El tratamiento de elección fue hecho acordando las características al inicio del estudio de los pacientes. Los pacientes tratados con resección quirúrgica tenían únicamente, una lesión, y todos se encontraron en estadio A de la clasificación de Child-Pugh y en estadio de Okuda I y de CLIP 0.

La ablación local, como ablación por radiofrecuencia, o inyección percutánea con alcohol, fue hecho en pacientes con hepatocarcinoma en estadio temprano con un nódulo <5 cm , o no mas de 3 nódulos, cada uno de ellos <3 cm.

En caso de hepatocarcinoma avanzado, los pacientes fueron tratados con Talidomida, y cuidados paliativos. y solo cuidados paliativos, con un tiempo de supervivencia de 10 meses.

En éste estudio transversal , todos presentaban características al inicio similares.

e. Sistema de estadiaje y modalidades de tratamiento como predictores de supervivencia en la población de estudio:

Ningún sistema de estadiaje de Okuda y CLIP fueron ambos disponibles para predecir la supervivencia ($P>0.005$). El estadio de Okuda del rango de I a III y el estadio de CLIP de 0 a 6. Con ambos sistemas la mayoría de los casos fueron no clasificados como estadios tempranos del tumor. El estadio I de Okuda, (10%) y el estadio de CLIP 0-1 (10%). Los pacientes en el sistema de CLIP 6 tenían particularmente un mal pronóstico con una media de supervivencia de únicamente 10 a 30 meses. Cuando ambos Okuda y

CLIP fueron incluidos en un siguiente paso con el modelo de Cox, ninguno fue mejor predictor de supervivencia.

En lo que concierne a la función hepática, fue también evaluado el puntaje de MELD, >19 tenían un pronóstico significativamente menor cuando se compararon con los pacientes con puntaje de MELD <19, antes del tratamiento (180.3 meses vs 29.3 meses , con intervalo de confianza 95% (118.4-242.2) y (16.85-41.9) respectivamente.

DISCUSIÓN

El pronóstico de los pacientes cirróticos que desarrollan hepatocarcinoma continua siendo pobre. Las dos enfermedades tienen interacciones que son complejas con implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y manejo del hepatocarcinoma. La etiología de la enfermedad varía alrededor del mundo y no se ha conocido si las diferentes etiologías predicen un diferente pronóstico. Las diferentes modalidades de tratamiento son efectivas en mejorar la supervivencia únicamente cuando la enfermedad se encuentra en estadio temprano o cuando el tumor es < 5 cm y la función hepática esta conservada. Estos pacientes son candidatos potenciales a tratamiento curativo, como la resección, trasplante hepático y ablación percutánea. La importancia de programas de evaluación para mejorar el diagnóstico de pacientes en estadio temprano. Aun no esta claro que el tratamiento curativo es la mejor opción, a la fecha no existen estudios controlados aleatorizados, comparativos. Para pacientes con enfermedad avanzada, muchas opciones han sido propuestas, ninguno de los pacientes mejoró la supervivencia . Para estratificar a los pacientes y guiar el abordaje terapéutico es esencial conocer el estadio del tumor. De manera que la existencia de varios sistemas validados de estadiaje, el actual conocimiento de la enfermedad no conlleva a los modelos recomendados que ya han sido consensados.

En el presente estudio, la mayoría de nuestros datos demostraron que no hubo predictor en cuanto a las variables estudiadas ni a los diferentes estadios utilizados en la supervivencia de nuestro grupo poblacional, podría explicarse que la mayoría de nuestros pacientes se encuentran en etapa avanzada de la enfermedad.

El análisis multivariado mostró que los predictores independientes pretratamiento fueron la presencia de ascitis, niveles totales de bilirrubina y trombosis de la vena porta, los primeros dos están relacionados con la función hepática. La preservación de la función hepática al momento del diagnóstico

evaluado por la clasificación de Child-Pugh y la clasificación de MELD, es principal y/o preponderante para determinar una mejor supervivencia. La trombosis de la vena porta indica invasión neoplásica del compartimiento vascular. En el presente estudio no fue uno de los factores independientes determinantes para un pobre pronóstico, presentando invasión de la porta 5 pacientes (4.4%). Se ha sugerido que las elevaciones de alfa-fetoproteína pueden predecir un pronóstico trabajoso y/o dificultoso. En el presente estudio no hubo correlación entre los niveles de alfa-fetoproteína y la supervivencia, indistintamente de los valores de corte utilizados: <400ng/dl y >400ng/dl. En éste estudio se mostró que al tiempo del diagnóstico, (31%) presentaban valores de alfa-fetoproteína mayor de 400ng/dl y (69.3%) un rango menor de 400 ng/dl un tercio de los pacientes presentaron los niveles de alfa-fetoproteína elevados.

En lo que concierne a los sistemas de Okuda y CLIP, ninguno de los dos sistemas de estadiaje presentó alto poder discriminatorio cuando ambos fueron comparados. Un merito del estadiaje de Okuda es el que consiste en 4 simples parámetros (tamaño del tumor, ascitis, albúmina sérica y bilirrubina). No obstante, este provee menor acusiosidad que otros sistemas recientes desarrollados, como el CLIP y el de Barcelona (BCLC), en predecir la supervivencia, particularmente en estadios tempranos de la enfermedad.

El tratamiento aplicado fue otro factor principal predictivo dependiente de supervivencia. De grupo total de pacientes (n=114) recibieron potencialmente terapias curativas; n=43 pacientes (38%). Ll ama la atención que la recidiva tumoral fue mayor en éste subgrupo de pacientes (30%), cuando el tratamiento se fue combinado cirugía+radioablación, cuando fue por separado, aún la radioablación sola reportó recidiva tumoral de 20% y la cirugía de 10%. En un estudio reciente previamente mencionado (23) mostró que únicamente 13% de 2963 pacientes fueron tratados con terapias u opciones de manejo curativas; lo que nos muestra que en nuestra Institución un porcentaje alto de pacientes se abordan con terapias curativas, y a pesar de ello la supervivencia continúa siendo pobre.

En el presente estudio, únicamente una minoría de pacientes se abordó bajo trasplante hepático (únicamente 2/114), en el análisis multivariado, el riesgo relativo puede no ser estimado. Es importante mencionar que la radioablación presenta alta recidiva tumoral, como la quimioembolización (29%), debido a que según la literatura éstos son 2 abordajes en el tratamiento del hepatocarcinoma presentan impacto en la supervivencia de los pacientes, debido a que en el abordaje de los mismos se toma en cuenta que los pacientes presenten 3 lesiones menores de 3 cm o 1 lesión menor de 5 cm; y que no presenten trombosis de la porta. Sin embargo a pesar de ello éste grupo de pacientes presentaron alta

frecuencia de recidiva tumoral, y en nuestra serie estudiada, éstos tratamientos no presentaron ningún impacto en la sobrevida.

En lo concerniente al manejo paliativo, el tratamiento de quimioembolización transarterial (TAE o TACE) ha mostrado en recientes metaanálisis de estudios controlados aleatorizados (25,26) que pueden estar asociados con supervivencia prolongada 2 años en un candidato ideal, pacientes con función hepática preservada, sin invasión vascular o diseminación extrahepática. Sin embargo en nuestro grupo de pacientes no se pudo demostrar una supervivencia mayor a los 50 meses. La obstrucción de la arteria hepática conlleva a necrosis extensa en hepatocarcinomas grandes y vascularizados, conllevando a la progresión del tumor. En el presente estudio, 14% pacientes admitidos para TAE o TACE, ningún paciente presentó trombosis de la porta, y del grupo de pacientes que presentó trombosis de la porta 5 pacientes (4.4%), 4 de ellos no recibieron tratamiento por estar fuera del mismo, y solo 1 fue abordado con radioablación+ablación con alcohol; sin mejorar la supervivencia con la conducta en el abordaje de éste paciente.

El tratamiento del hepatocarcinoma avanzado no resecable con otras intervenciones médicas es controversial. En nuestra institución solo se opta por manejo paliativo, cuando el paciente se encuentra en etapas muy avanzadas de la enfermedad.

La presencia de receptores de estrógeno en el hepatocarcinoma avanzado ha sido racional para la terapia antiestrogénica.

De manera que los estudios con baja escala sugiere la mejoría de supervivencia de 1 año con el uso de tamoxifeno. La mayoría de los estudios sugieren que los pacientes sin mayor insuficiencia hepática se ha visto que tienen algunos beneficios en la supervivencia (24). En éste estudio transversal 9 pacientes (7.9%) fueron tratados de forma paliativa con tamoxifeno, sin tener algún cambio en la supervivencia.

Actualmente el abordaje del hepatocarcinoma es amplio, sin embargo el pronóstico continúa siendo pobre; y los hallazgos epidemiológicos no son diferentes a los descritos en la población mundial

CONCLUSIÓN

1. Los hallazgos epidemiológicos relevantes del hepatocarcinoma durante los últimos 7 años en el Instituto de Nutrición Salvador Zubirán son similares a los reportados en la literatura mundial
2. La etiología mas frecuente es la infección por virus de hepatitis C
3. La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma no fue influenciado por variables que reflejan la función hepática, como la evaluación de Child-Pugh y el score de MELD, Okuda y CLIP.
4. La ascitis, nivel de bilirrubina y trombosis de la vena porta no fueron factores independientes de supervivencia.
5. Todos los tratamientos no influyeron en los resultados de los pacientes
6. Los programas de vigilancia pueden ser desarrollados para mejorar la aplicabilidad de cada terapia
7. Conocer la epidemiología del hepatocarcinoma en nuestra institución, permitirá un mejor abordaje en éste grupo de pacientes
8. En el Instituto de la Nutrición Salvador Zubirán el hepatocarcinoma es un problema con alta incidencia y la mayor parte de los pacientes se encuentran en etapa avanzada

El presente estudio revisa la epidemiología y el abordaje terapéutico del hepatocarcinoma en un centro de tercer nivel de México; y como lo demuestra la

literatura a nivel mundial, la epidemiología varía del país y /o zona valorada. Conocer la epidemiología de ésta entidad en los últimos años nos permitirá tener un amplio panorama de ésta entidad en nuestra institución y a establecer un mejor abordaje en este grupo de pacientes, debido a que ésta entidad presenta mal pronóstico con índices de supervivencia pobres. Por lo que se consideran realizar más estudios enfocados en mejorar la supervivencia de éste grupo de pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Z. Dyer, K Pelteian et al Review article: The changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:17-2
2. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. et al Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver International* 2005;25:1627
3. P.M. Lopez, A Villanueva Sistemic review: Evidence-based management of hepatocellular carcinoma-an updated analisis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 23, 1535-1547
4. Riccardo Capocaccia et al. Hepatocellular carcinoma: Trenes of incidente and survival in Europa and Status at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:110
5. Martins A Cortez-Pinto H et al. Treatment and prognostic factors of radiofrecuency termablation in advanced liver tumors. *Arch International* 2006:26:680-687
6. Kenji Ikeda et al Cost-effectiveness of radiofrecuency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3 cm or less in diameter. *Hepatology Research* 33 (2005) 241-249
7. Zhen-Gang Ren et al Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatic ellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: A retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004; 10(19):2791-2794

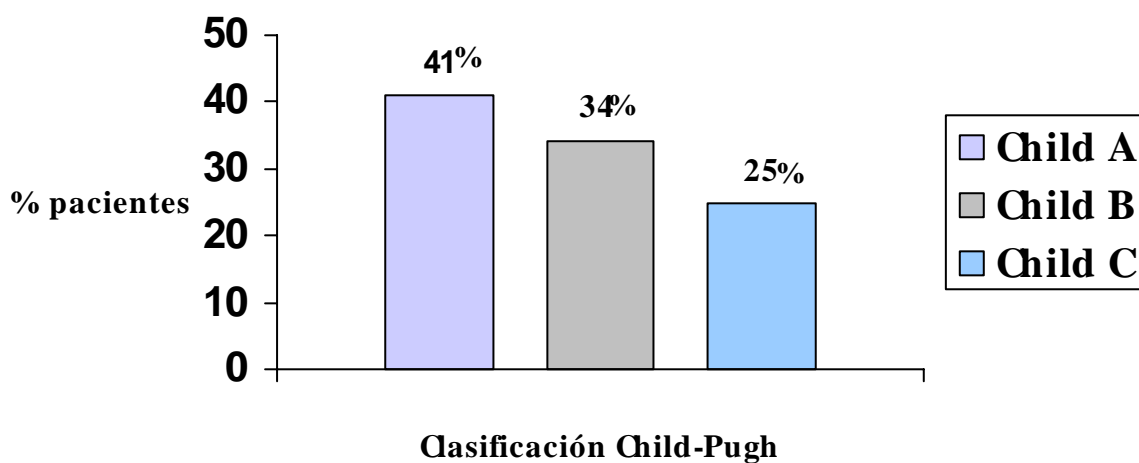
8. Huang Y-H et al The role of transcatheter arterial embolization in patients with resectable hepatocellular carcinoma: a nation-wide, multicenter study. *Liver International* 2004;24:419-424
9. Melanie B Thomas and James L. et al. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology* Vol. 23 N0. 31 Noviembre 2005
10. Kaoru Iwata et al Postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma: Comparison between percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation. *Hepatology Research* 36 (2006) 143-148
11. Enriquez A. D. et al Cost-effectiveness suppressing hepatitis B virus ADN in immunetolerant patients to prevent hepatocellular carcinoma and cirrosis. *Alimentary Pharmacology and therapeutics on line*
12. Spiros Delis. Ioannis Bramis et al The imprint of radiofrequency in the management of hepatocellular carcinoma. *HPB*, 2006; 8: 255-263
13. Elisa Wurmbach et al Genome-Wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007, 45:938-947
14. El-Serag H, et al Treatment and outcomes of treating hepatocellular carcinoma among medicare recipients in the United States: a population-based study *J Hepatol* (in press)
15. Llovet J, J Bruix J et al Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: quimioembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-42

16. Cammá C, Schepis F et al Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology

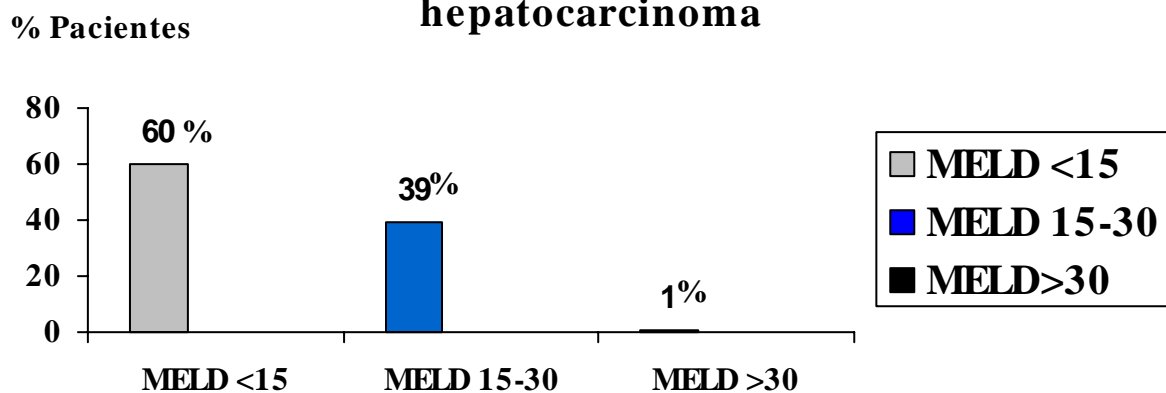
17. Barbare JC, Bouche O et al Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma J Clin Oncol 2005; 23 4338-46

GRÁFICAS

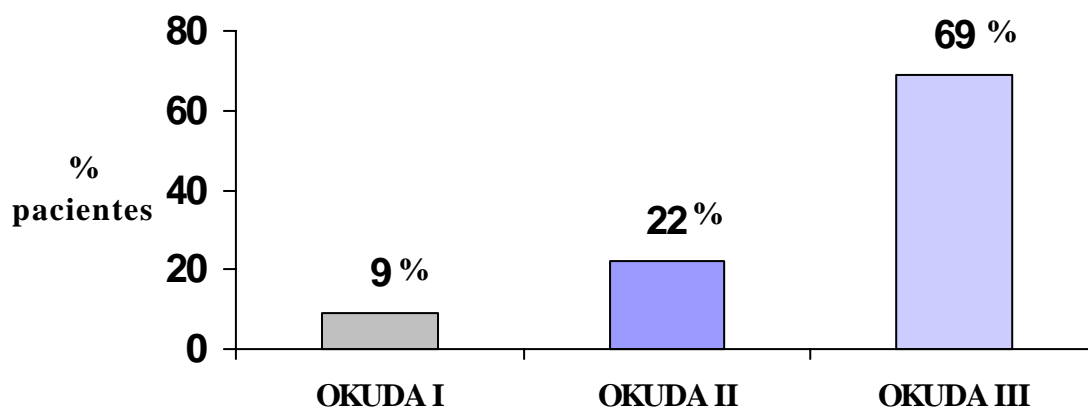
Gráfica No. 1
Clasificación Child en 114 pacientes con
hepatocarcinoma



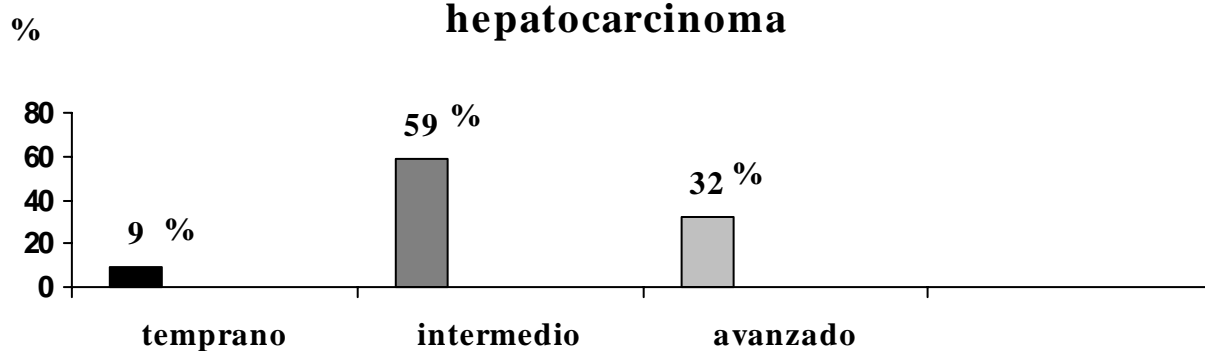
Gráfica No. 2
Puntaje MELD en 114 pacientes con
hepatocarcinoma



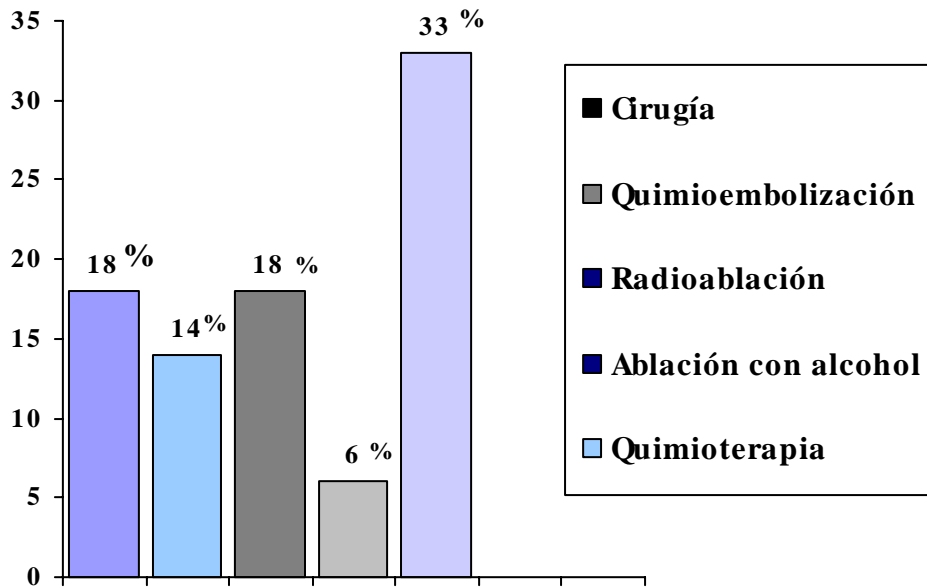
Gráfica No.3
Clasificación Okuda en 114
pacientes con hepatocarcinoma

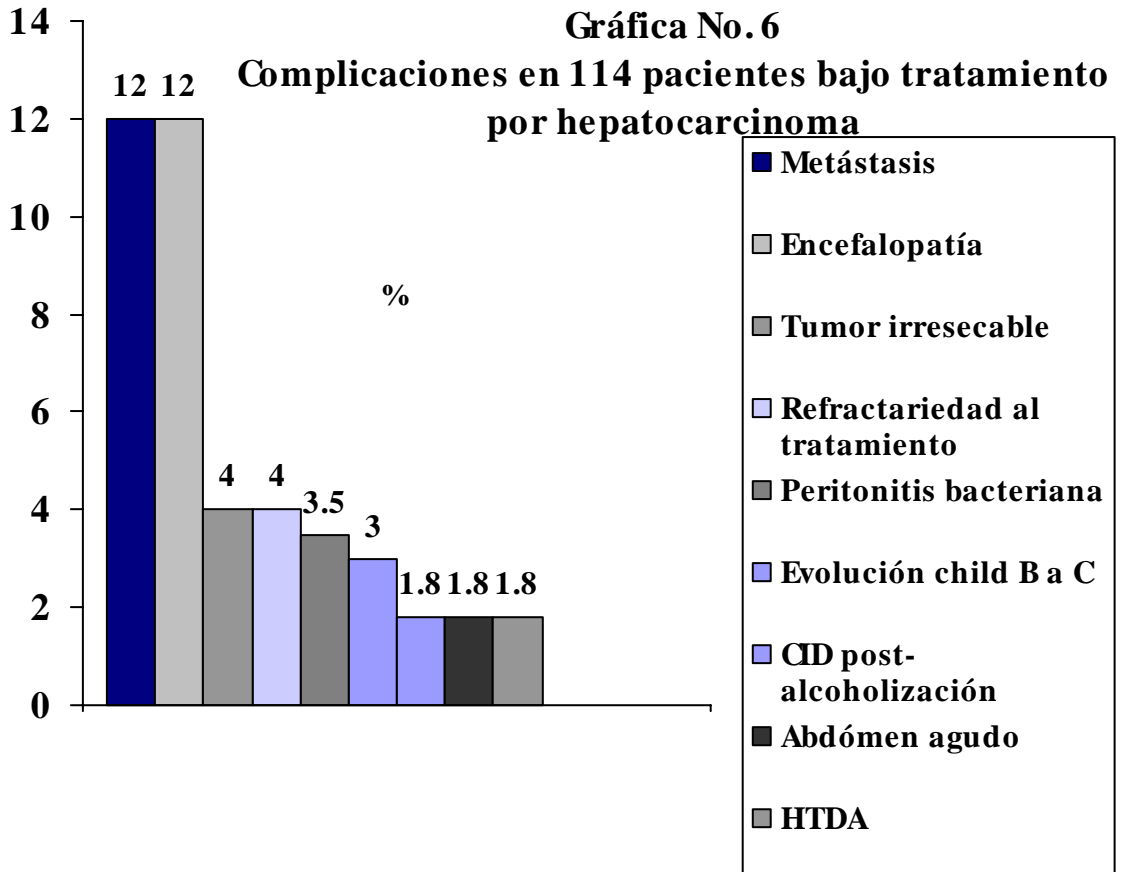


Gráfica No. 4
Estadíaje CLIP en 114 pacientes con
hepatocarcinoma

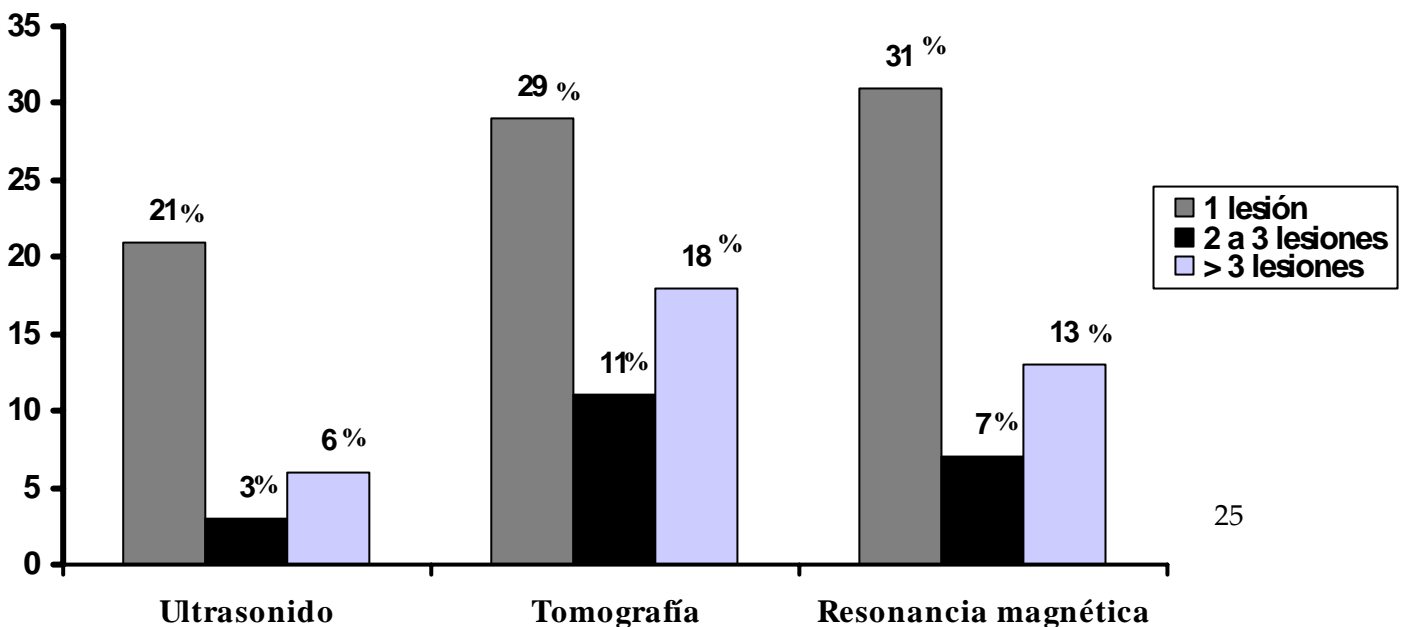


Gráfica No. 5
Tratamiento en 114 pacientes con
hepatocarcinoma

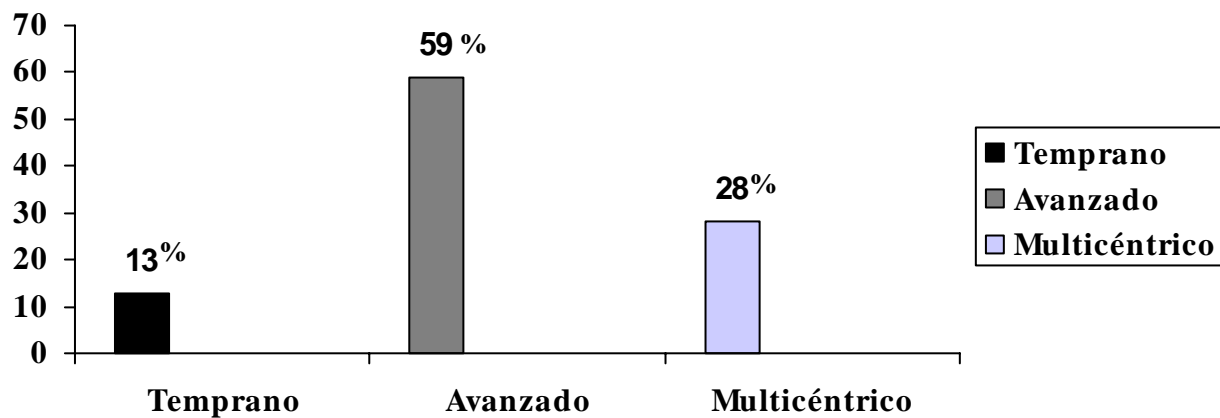




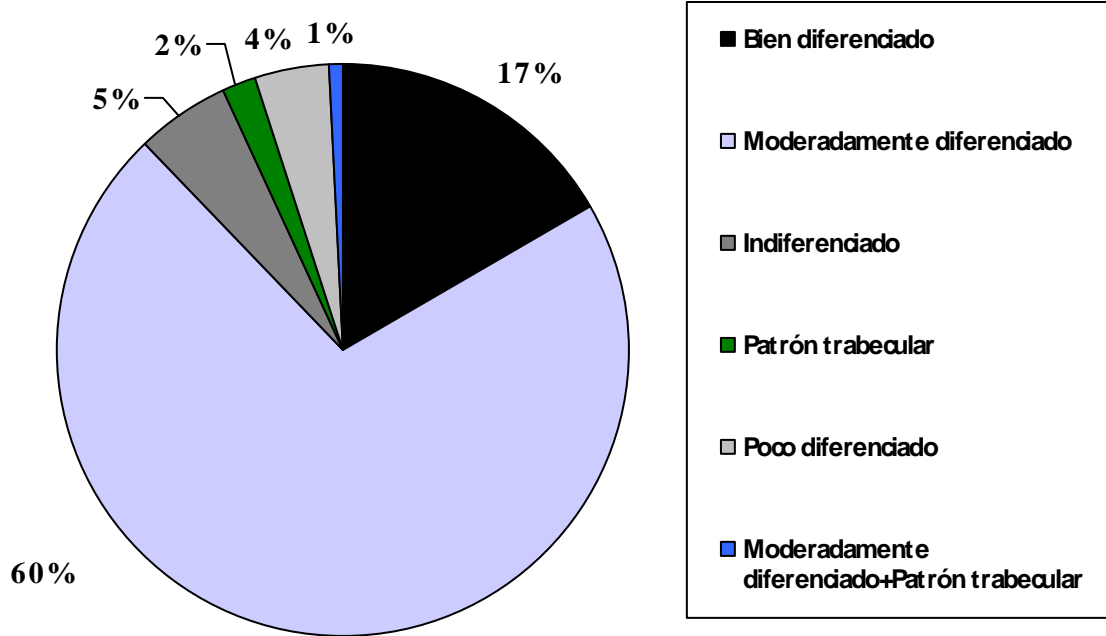
Gráfica No. 7
Estudios por imagen en 114 pacientes con hepatocarcinoma
(Número de lesiones tumorales)



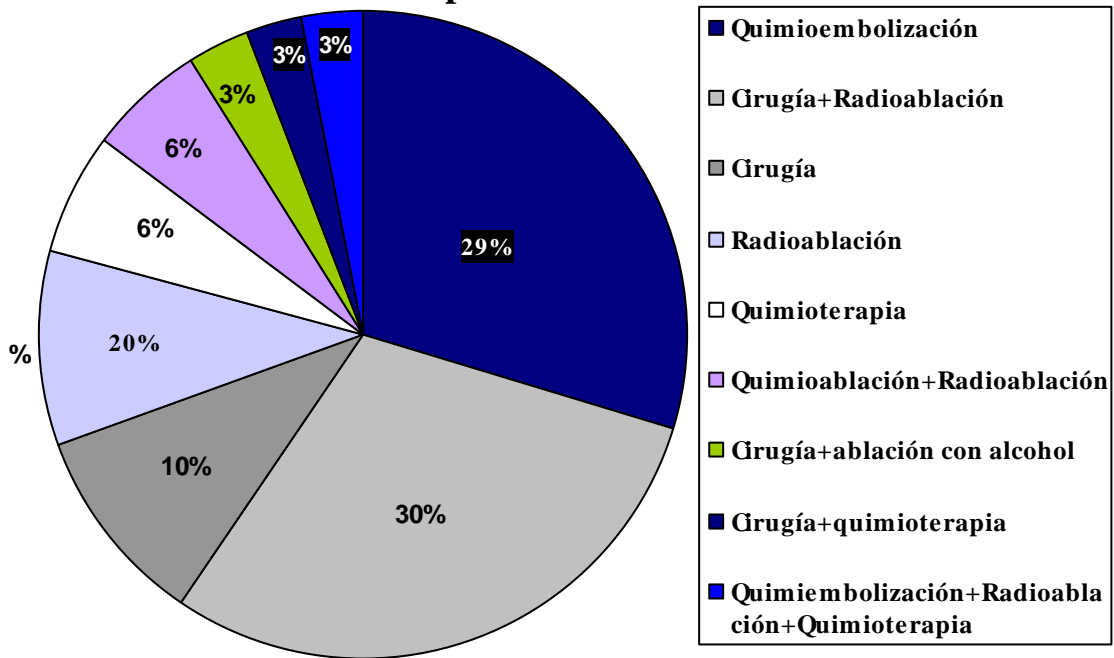
Gráfica No. 8
Estadío del hepatocarcinoma en 114 pacientes



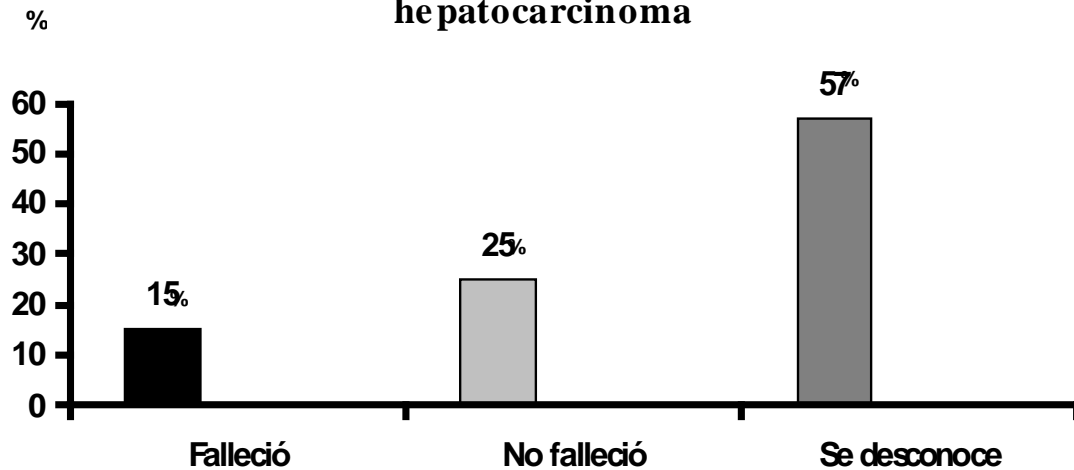
Gráfica No. 9
Hallazgos histológicos en 114 pacientes con
hepatocarcinoma



Gráfica No.10 Recidiva tumoral con diferentes tratamientos en 114 pacientes con hepatocarcinoma

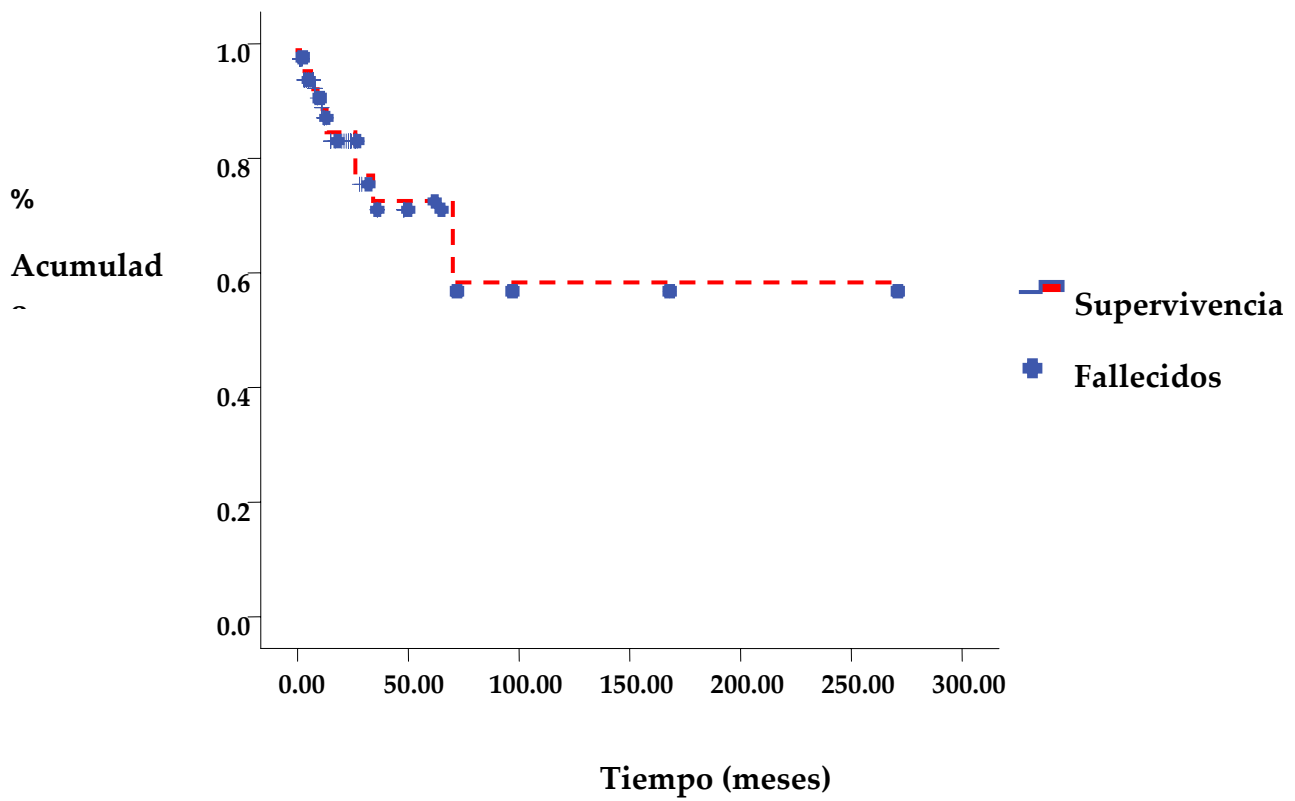


Gráfica No.11 Mortalidad en 114 pacientes con hepatocarcinoma



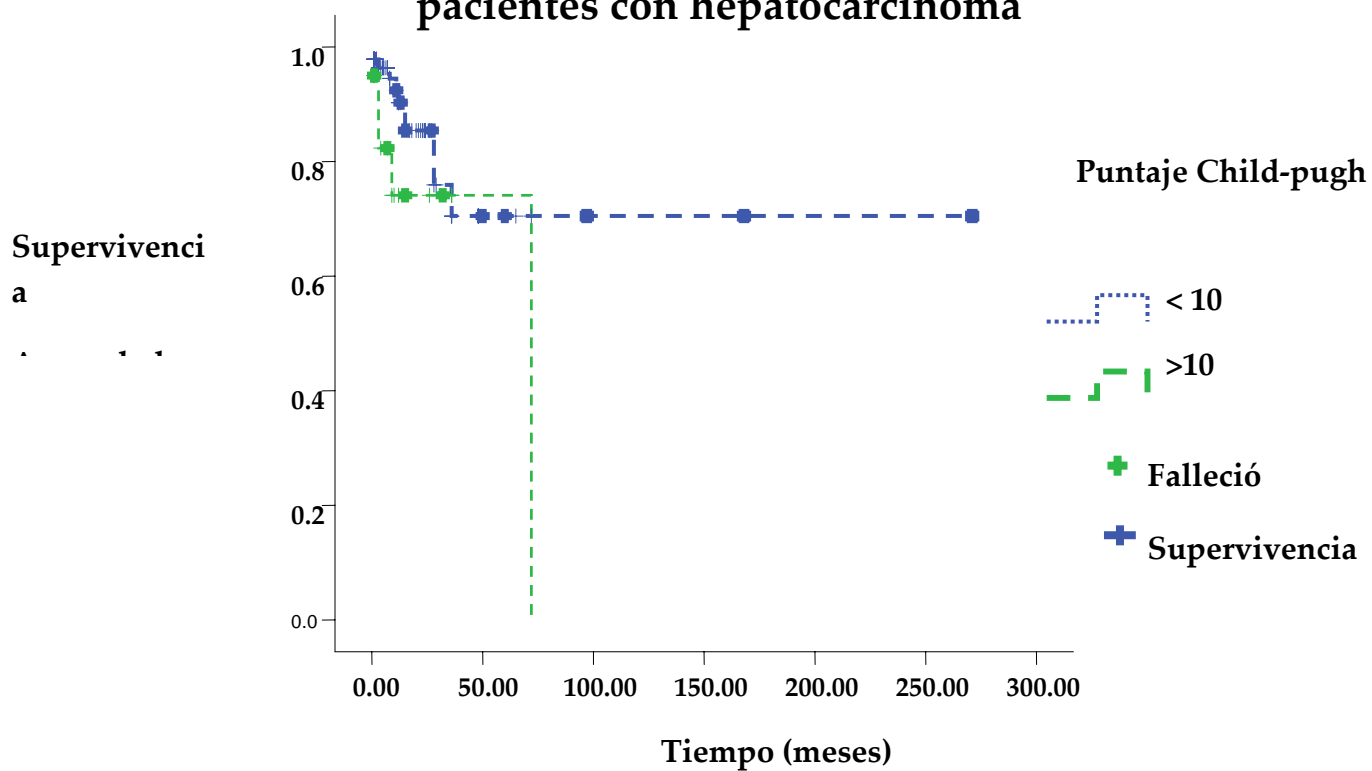
Gráfica No. 12

Supervivencia en 114 pacientes con hepatocarcinoma



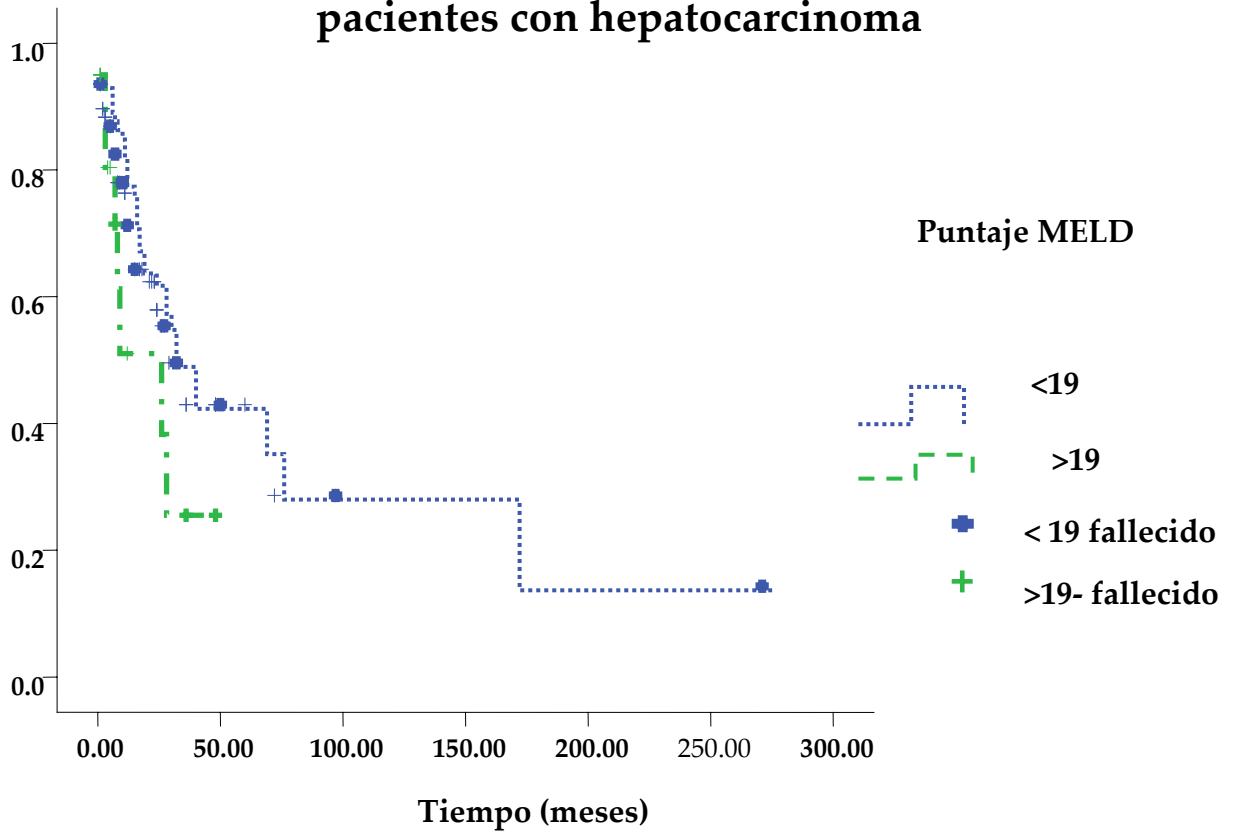
Gráfica No. 13

Supervivencia en base al puntaje de Child-Pugh en 114 pacientes con hepatocarcinoma



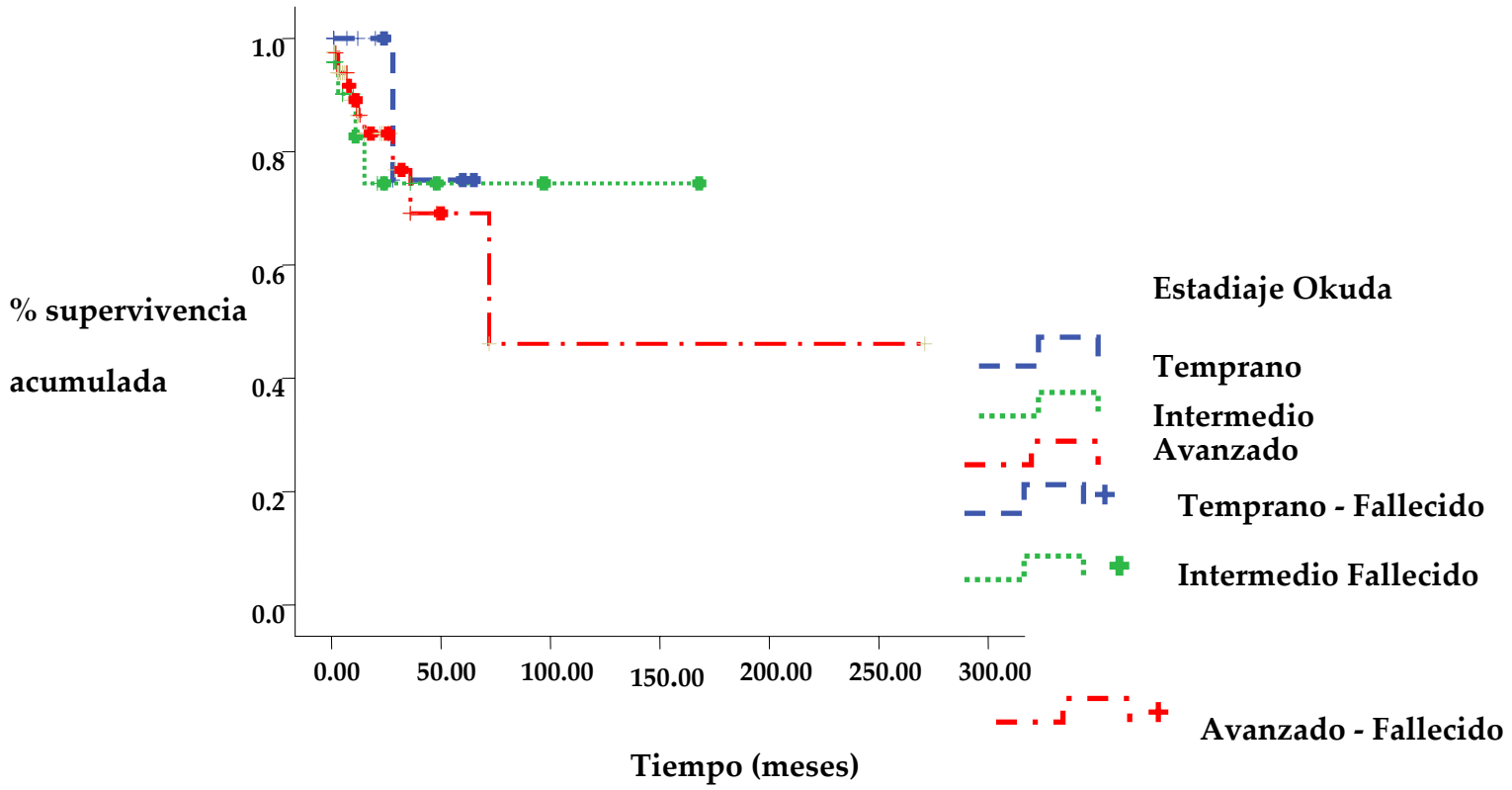
Gráfica No. 14

Supervivencia de acuerdo al puntaje de MELD en 114 pacientes con hepatocarcinoma



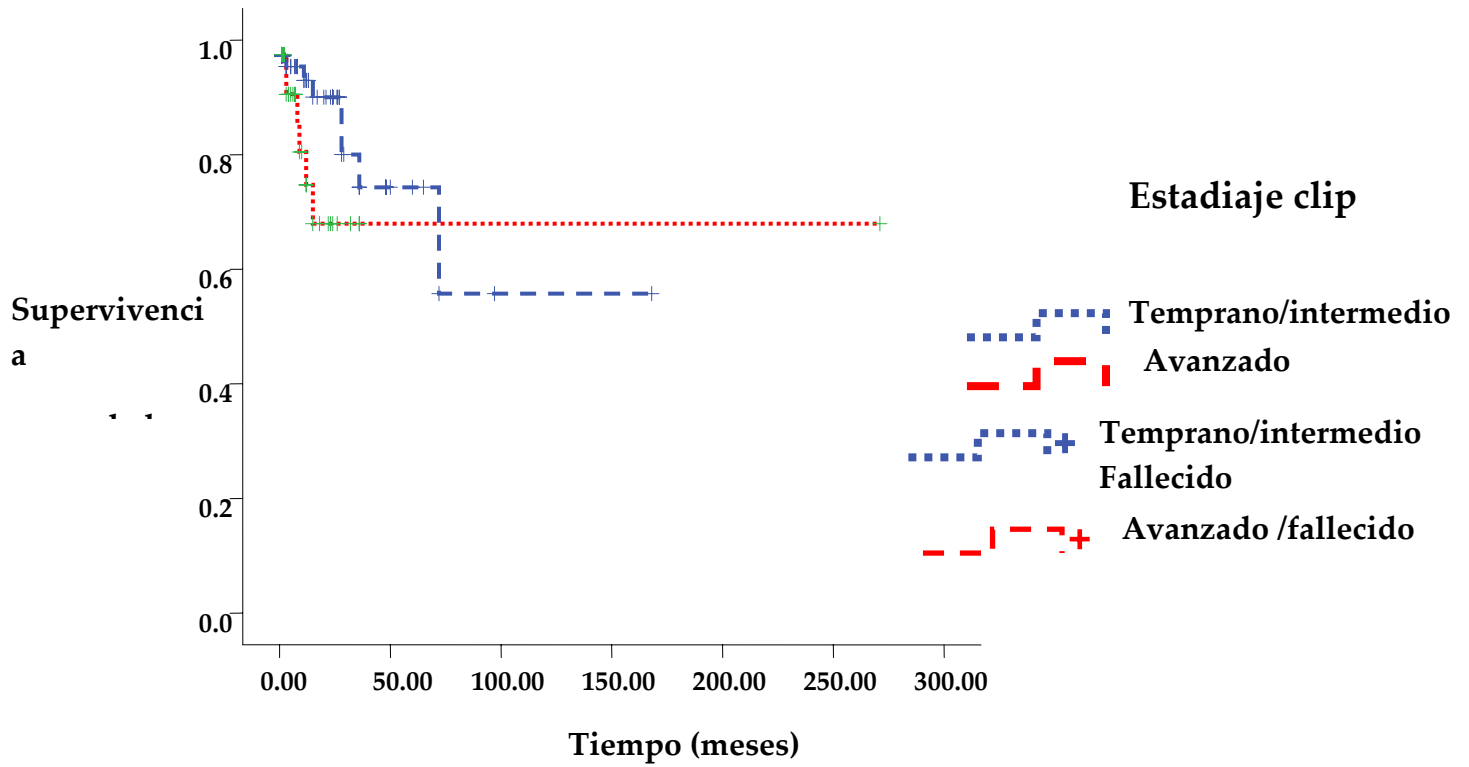
Gráfica No. 15

Supervivencia de acuerdo al estadiaje Okuda en 114 pacientes con hepatocarcinoma



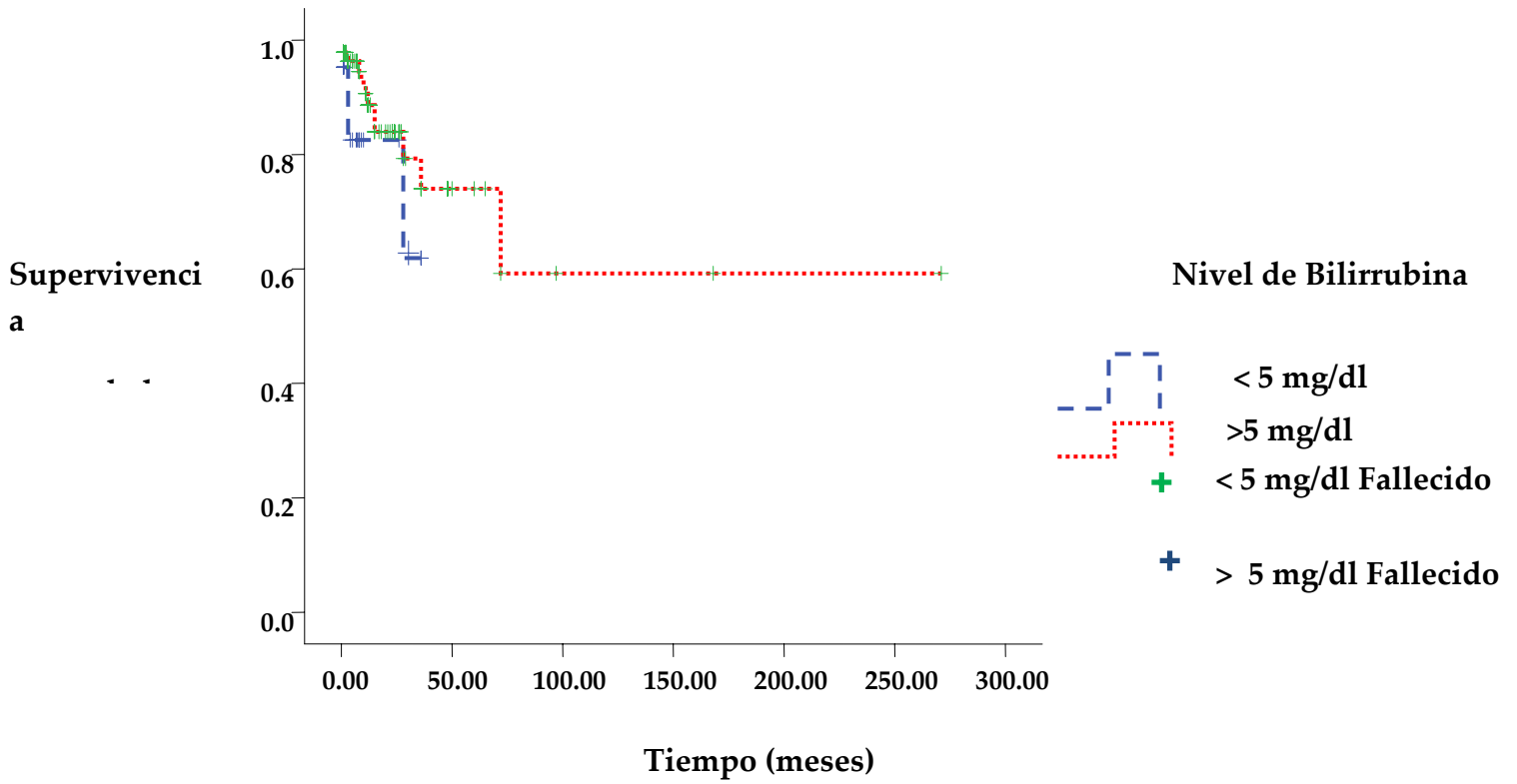
Gráfica No.16

Supervivencia de acuerdo a clasificación CLIP en 114 pacientes con hepatocarcinoma



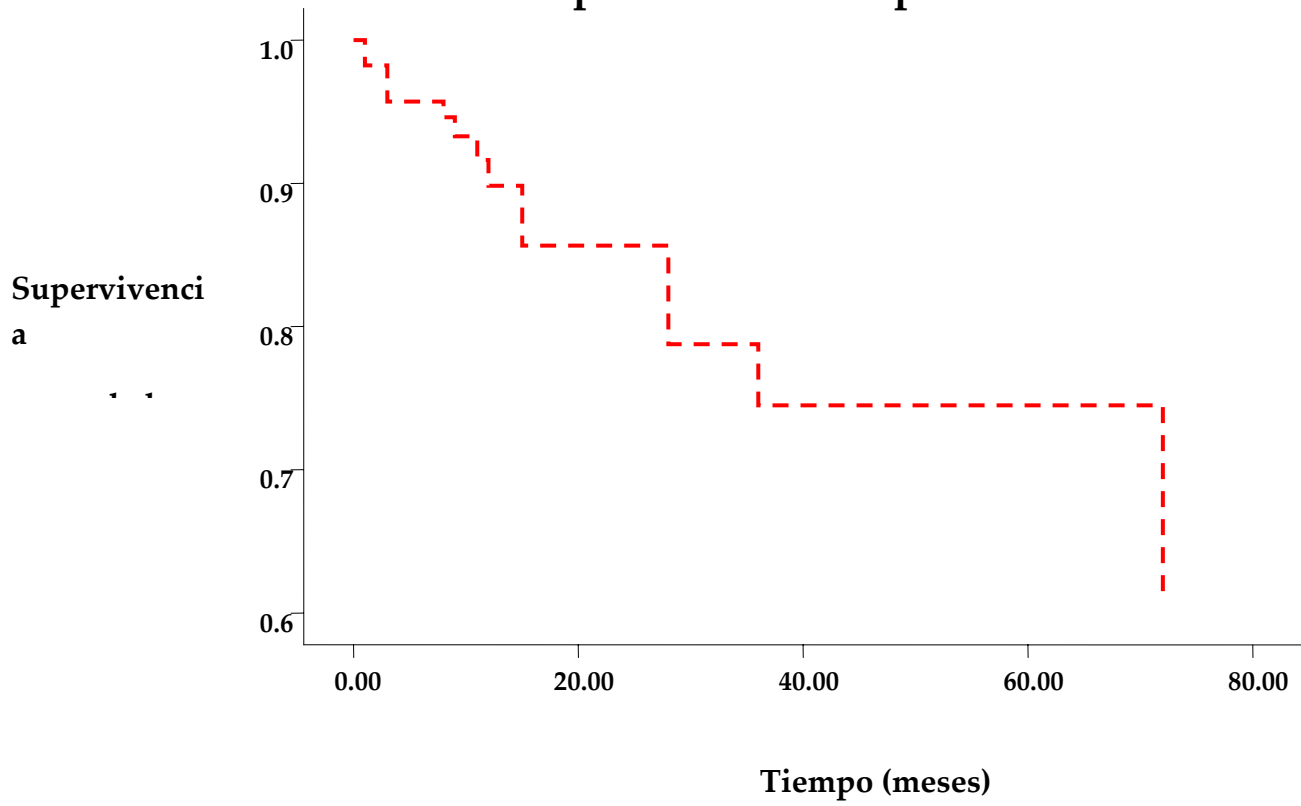
Gráfica 17

Supervivencia de acuerdo al nivel de bilirrubina en 114 pacientes con hepatocarcinoma



Gráfica No. 18

Supervivencia de acuerdo al valor medio de las variables
(Etiología, creatinina, BUN, Albúmina, Potasio y cirugía)
en 114 pacientes con hepatocarcinoma



ANEXOS

- Definición sistema de estadiaje Okuda para Hepatocarcinoma

Puntos	0	1
Tamaño del tumor	<50% hígado	>50% hígado
Ascitis	No	Si
Albúmina g/dl	>_ 3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>_3

Estadio I= 0 puntos estadio II= 1 a 2 puntos estadio III= 3-4 puntos

- Criterios Child-Turcotte- Pugh

Parámetro	Puntos		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Moderada/ con diuréticos	Grave
Bilirrubina (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Para CEP o CBP	<4.0	4.0-10	>10
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
TP (seg>control; INR)	1-3 (<1.7)	4-6 (1.8-2.3)	>6 (>2-3)
Encefalopatía	Ninguna	Grado 1-2	Grado 3-4
Puntuación total			
Clase A=5-6			
Clase B=7-9			
Clase C=10-15			

CEP=colangitis esclerosante primaria, CBP= cirrosis biliar primaria TP= Tiempo de protrombina INR= Proporción normalizada internacional

- Definición del programa Italiano de cáncer hepático (CLIP) para hepatocarcinoma

	Puntos		
Estadaje Child-Pugh	A	B	C
Morfología tumor	Uninodular	Multinodular	Masivo
	extensión <_50%	extensión <_50%	extensión >_50%
AFP ng/ml	<_400	>_400	
Trombosis Porta	No	Si	

- Fórmula para cálculo de MELD

$$\text{Score MELD} = 9.57 \ln(\text{creatinina}) + 3.78 \ln(\text{Bilirrubina}) + 11.2 \ln(\text{INR}) + 6.43$$

Dr. Misael Uribe _____
Jefe del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Miguel Angel Valdovinos Díaz _____
Jefe del Curso de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Luis Uscanga Dominguez _____
Jefe de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Aldo Torre Delgadillo _____
Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología INCMNSZ

