



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**APLICABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE MILÁN PARA TRASPLANTE HEPÁTICO
EN UNA POBLACIÓN CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN " EN EL PERIODO 2004-2009.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. ROSA LUZ LUNA PALENCIA

TUTOR

DR. F. DAVID HUITZIL MELÉNDEZ

**TUTOR POR PARTE DEL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA**

DR. HIRAM TERRAZAS SOLÍS

MEXICO 2013



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulías Herrero
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A mi familia con amor.

A mis amigos y a toda esa gente que siempre está ahí brindándome su apoyo y su tiempo.

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO	5
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III.	JUSTIFICACIÓN	12
IV.	HIPÓTESIS	13
V.	OBJETIVOS	14
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	14
	VI.1 Diseño del estudio	
	VI.2 Población de estudio	
	VI.3 Variables y métodos de evaluación	
	VI.4 Tiempo de seguimiento	
	VI.5 Criterios de inclusión	
	VI.6 Criterios de exclusión	
	VI.7 Análisis estadístico	
VII.	RESULTADOS	17
VIII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	21
IX.	CONCLUSIONES	22
X.	ANEXOS	23
XI.	REFERENCIAS	24

I. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, el hepatocarcinoma es la quinta neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en el hombre pero la segunda causa de muerte asociada a cáncer en este género. En cuanto a las mujeres, representa la séptima neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y la sexta causa de muerte asociada a cáncer. En 2008 se estimaron 748,300 nuevos casos y 695,900 muertes secundarias a hepatocarcinoma [1]. Más del 80% del hepatocarcinoma surge en países con economías emergentes [6]. En México, en 2008 representó la décimo novena causa de muerte en el hombre (4.3 por 100,000 hombres) y la décimo cuarta en mujeres (5 por 100,000 mujeres) [4].

Es una enfermedad compleja asociada a múltiples factores y cofactores de riesgo. En la mayoría de los pacientes la enfermedad está precedida de cirrosis hepática (aproximadamente 7% del carcinoma hepatocelular, excluyendo la variante fibrolamelar, se desarrolla en un hígado no cirrótico [8]) y precisamente las causas que generan cirrosis hepática son factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma. Una vez establecida la cirrosis hepática, la incidencia anual de hepatocarcinoma es del 3-5 % y se estima que una tercera parte de los enfermos con cirrosis hepática tendrán hepatocarcinoma a lo largo de su vida [27]. La infección por VHB es la responsable del 50-80 % de los casos de hepatocarcinoma a lo largo del mundo mientras el VHC representa el 10- 25% de los casos de hepatocarcinoma. Sin embargo, existen variaciones locales a esto determinadas por la diferente prevalencia de los distintos factores de riesgo a nivel mundial. Como resultado tenemos que en los países donde la infección por VHB no es endémica, la infección por VHC y la cirrosis alcohólica representan los principales factores de riesgo. Esta variación se hace presente en Latinoamérica donde en países como Brasil (estados del sur, Sao Paulo y Río de Janeiro), México y Argentina la infección por VHC representa la principal causa, mientras que en países como Venezuela y Perú la infección por VHB sigue representando su principal etiología. En una cohorte de trabajadores federales de México se reportó un incremento del 5% anual en las consultas por hepatocarcinoma, 72.3% de los cuales presentaban cirrosis hepática y un 44.7% infección por VHC mientras que solo un 8.4% de los enfermos con hepatocarcinoma presentaba infección por VHB [2,3]. En México, se estima que para el año 2050 la cirrosis hepática secundaria a consumo crónico de alcohol representará la principal causa de enfermedad hepática en el hombre, mientras que la esteatohepatitis no alcohólica será la causa principal de enfermedad hepática en

mujeres. Las enfermedades infecciosas serán la causa menos frecuente de enfermedad hepática, representando menos del 2% de las enfermedades hepáticas en el hombre y aproximadamente el 6% en las enfermedades hepáticas en la mujer. El carcinoma hepatocelular representará entonces la tercera causa de enfermedad hepática [5].

El hepatocarcinoma se desarrolla a partir de pequeños nódulos con una tasa de duplicación tumoral variable de 1 a 19 meses con una media de 6 meses [8].

El diagnóstico puede llevarse a cabo por medio de estudios radiográficos. En lesiones menores a un centímetro se requiere vigilancia ultrasonográfica trimestral y si dicha lesión no presenta cambios durante 2 años de seguimiento se puede continuar con vigilancia semestral. Una lesión mayor de 1 cm en un paciente con cirrosis hepática requiere la realización de un estudio dinámico contrastado trifásico (fase arterial, venosa y venosa tardía) ya sea TAC o RNM. Una lesión de más de un centímetro que demuestre realce en fase arterial asociada a lavado en la fase portal o portal tardía, en un paciente con cirrosis hepática, es diagnóstica para hepatocarcinoma. En cambio, si el estudio elegido no presenta estas características debe realizarse un segundo estudio contrastado (TAC o RNM) estando indicada la realización de biopsia hepática en el caso de un segundo estudio dinámico no concluyente [7].

Los principales factores que afectan la sobrevida global son la severidad de la disfunción hepática y el tamaño tumoral al diagnóstico. Entre 50 y 90% de los pacientes con cirrosis Child-Pugh A y hepatocarcinoma tendrán un año de sobrevida aún sin tratamiento en comparación con un 20% de los pacientes con cirrosis Child-Pugh C. Los hepatocarcinomas pequeños al diagnóstico tienen tasas de replicación más largas por lo que la sobrevida con tumores de menos de 5 cm sin tratamiento es del 81-100% al año y de 17-21% a los tres años [8].

Existen diversas clasificaciones para estadiaje del hepatocarcinoma. La primera de ellas fue desarrollada en 1985 por Okuda y colaboradores. Dicha clasificación toma en cuenta el tamaño tumoral (> ó < al 50%), bilirrubinas totales (> ó < a 3 mg/dl), albúmina (> ó < a 3 g/dl) y presencia o no de ascitis, para de esta forma clasificar a los pacientes en tres estadios, con supervivencias medias de 11.5, 3 y 0.9 meses para los estadios I, II y III respectivamente [29]. Esta clasificación estadifica adecuadamente a los pacientes que se presentan en un estadio avanzado y sintomático de la enfermedad, no a aquellos que se presentan en estadios iniciales de la enfermedad. En 2002

se realizó un consenso entre la AJCC y la Asociación Americana de hepato-bilio-pancreática en el que se estableció que los pacientes que eran candidatos a tratamiento quirúrgico debían de estadificarse en base a la clasificación TNM y BCLC, mientras que el resto de pacientes podían estadificarse mediante la clasificación CLIP [30]. La clasificación TNM de la AJCC se desarrolló en 1997 y fue revisada y simplificada en 2002 al encontrar como los predictores más importantes de pronóstico la presencia de invasión vascular y el grado de fibrosis hepática [31]. Esta clasificación reconoce que, aunque el tamaño tumoral y el número de lesiones puede predecir la presencia o no de invasión vascular, tumores tan grandes como de 5 cm sin invasión vascular tienen el mismo pronóstico que tumores de menos de 2 cm. Otro dato importante, es que es la única clasificación validada en pacientes sometidos a trasplante hepático al resultar la clasificación más certera en predecir pronóstico posterior al trasplante hepático al compararla con otras clasificaciones tales como CLIP, BCLC, JIS, etc., en 490 pacientes con hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático[32]. Un factor en contra de esta clasificación, es que no considera la función hepática, la cual representa un factor importante en el pronóstico de dichos pacientes. La clasificación BCLC representa un algoritmo que usa variables tales como el estadio tumoral, función hepática, ECOG, síntomas, para establecer cuatro estadios asociados a sus opciones terapéuticas. De hecho, es la única clasificación que asocia estadiaje, pronóstico y opciones terapéuticas, y representa la mejor para definir que pacientes se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad y por tanto se beneficiarían de tratamientos curativos. A grandes rasgos, los pacientes con hepatocarcinomas muy tempranos están clasificados en un estadio 0, con tumores únicos menores de 2 cm sin hipertensión portal son los que más se benefician de tratamiento quirúrgico; los pacientes con hepatocarcinomas tempranos se clasifican en estadio A, representando los mejores candidatos para tratamientos curativos (resección quirúrgica, trasplante hepático y procedimientos percutáneos); los pacientes en estadio B, con hepatocarcinomas intermedios, son candidatos a procedimientos no curativos tales como quimioembolización; aquellos con estadio C, es decir, hepatocarcinoma avanzados, son candidatos a sorafenib; por últimos los pacientes en estadio D con enfermedad terminal son candidatos a tratamiento sintomático [28]. La clasificación CLIP es la más reciente y combina características asociadas al tumor tales como sus características macroscópicas, la presencia o no de invasión portal y el nivel de alfa feto-proteína, con el estadio de la cirrosis hepática determinado mediante la clasificación de Child-Pugh resultando así un rango de 0 a 6 puntos. Esta clasificación representa la más útil en predecir sobrevida en particular en pacientes que no reciben tratamiento

quirúrgico, sin embargo, al ser probada en grupos asiáticos ha demostrado distintas tasas de sobrevida en comparación a la reportada por sus autores originales, lo que compromete su validez externa [28].

Los principales sitios de metástasis del hepatocarcinoma son las glándulas suprarrenales, óseas y pulmones [29].

Uno de los tratamientos potencialmente curativos es la resección hepática, la cual se limita a pacientes con función hepática preservada. En Japón, la función hepática se evalúa por medio del grado de retención hepática de verde de indocianina. En occidente los candidatos a resección quirúrgica se evalúan mediante los niveles de bilirrubina y la presencia de hipertensión portal. La presencia de hipertensión portal puede sospecharse en base a datos clínicos (ascitis con requerimiento de tratamiento diurético), mediante estudios de laboratorio (trombocitopenia menor a 100,000), endoscopia (várices esofágicas) o mediante cateterismo con un gradiente de presión venosa hepática ≥ 6 mmHg (clínicamente significativo cuando es ≥ 10 a 12 mmHg) [26]. Los pacientes sin datos de hipertensión portal y sin alteración en las bilirrubinas son los candidatos ideales a resección con una sobrevida a 5 años mayor al 70%, en contraste con los pacientes con hipertensión portal los cuales se espera presenten descompensación hepática postoperatoria con una sobrevida a 5 años menor del 50%. Los pacientes con nivel de bilirrubinas elevado asociado a hipertensión portal tienen una sobrevida a 5 años menor del 30%. Tomando en cuenta las características del tumor, la mayoría de los centros aceptan como indicación un tumor único en una localización apta para resección hepática, sin tener un punto de corte preciso para el tamaño de dicha lesión. Otro tratamiento potencialmente curativo es el trasplante hepático cuyas indicaciones son la presencia de un hepatocarcinoma menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm cada uno, conocidos como los criterios de Milán [12]. Los pacientes trasplantados con dichos criterios tienen una sobrevida a 5 años mayor al 70%. Una tercera opción terapéutica con posibilidad curativa es la ablación percutánea. La ablación percutánea es el mejor tratamiento para aquellos pacientes en estadios tempranos no candidatos a resección o trasplante hepático. Se lleva a cabo mediante la inyección de sustancias químicas (alcohol, ácido acético, solución salina a altas temperaturas) o modificando la temperatura de la lesión mediante radiofrecuencia, microondas, láser o crioterapia. Para tumores menores de 2 cm, tienen igual efecto la inyección de alcohol y la radiofrecuencia con el inconveniente de necesitar más sesiones de tratamiento con la alcoholización. Sin embargo, para

tumores mayores a 2 cm, el tratamiento de elección es la ablación por radiofrecuencia. Los pacientes con una necrosis tumoral completa alcanzan una supervivencia de 50% a los 5 años. Diversos estudios comparan la supervivencia a 5 años de la ablación por radiofrecuencia con la resección hepática (64% de supervivencia a 5 años) [9, 10]. Otros tratamientos no curativos pero que incrementan la supervivencia son la embolización o quimioembolización arterial hepática además de Sorafenib. En el primero de los casos, se trata de la obstrucción arterial hepática mediante gelfoam, alcohol polivinílico, coils metálicos, etc. Dicha obstrucción debe de hacerse de la manera más selectiva posible, tomando en cuenta ramas lobares o segmentarias, sin embargo, en el hepatocarcinoma multicéntrico puede ser necesaria la obstrucción de la arteria hepática. Cuando se combina la administración de quimioterapia intraarterial previo a la embolización estamos hablando de quimioembolización. Estos procedimientos están indicados en los pacientes con hepatocarcinoma no candidatos a tratamiento quirúrgico ni a ablación percutánea y tienen como contraindicación la presencia de trombosis venosa portal, estadio C de Child-Pugh y/o síntomas clínicos por el riesgo incrementado de falla hepática posterior al procedimiento. Con estos procedimientos, menos del 2% de los pacientes alcanzan respuesta completa, sin embargo, se disminuye la tasa de progresión tumoral. Los pacientes que responden a dicho tratamiento, tienen una supervivencia del 20 al 60% a dos años. En los pacientes que fallaron a la embolización o quimioembolización, o que se presentan con estadios más avanzados de la enfermedad, la terapia con Sorafenib ha demostrado incremento en la supervivencia global [7]. El tratamiento con Sorafenib produce respuestas parciales en menos del 5% de los pacientes, sin embargo, se observa una supervivencia media de 10.7 meses vs 7.9 meses con placebo y un tiempo medio de progresión de 5.5 meses en los pacientes que reciben este tratamiento vs 2.8 meses con placebo, en términos generales se logra una disminución del 31% en el riesgo de muerte con el uso de Sorafenib [11]. Debido a que solo ha sido probado en pacientes con función hepática preservada, su uso está indicado en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A y debe evaluarse su uso en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B. Los pacientes con ECOG > 2 o con cirrosis hepática Child-Pugh C, son candidatos a tratamiento sintomático.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Previo al estudio de Mazzaferro y colaboradores en 1996 [12] era muy cuestionado el papel del trasplante hepático en el tratamiento del hepatocarcinoma, ya que se contaba con una supervivencia a 5 años del 30 al 40%. Sin embargo, en estudios como el de Iwatsuki de 1985 [15] en el que se realizó trasplante hepático a 54 pacientes para el tratamiento de enfermedades malignas del hígado, en 13 pacientes en los cuales se hizo el diagnóstico de hepatocarcinoma de una forma incidental, no se observó recurrencia en ninguno de ellos y 12 de ellos permanecían vivos a 15 meses del seguimiento, con esto se puso de manifiesto que la enfermedad maligna hepática no era una contraindicación para el trasplante hepático. En dicho estudio se observó también que aquellos pacientes que recibieron el trasplante hepático por enfermedades neoplásicas hepáticas que no pudieron ser reseçadas quirúrgicamente se observó recurrencia en 3 de cada 4 pacientes, tomando en cuenta aquellos pacientes que vivieron al menos 2 meses. En 1996 Mazzaferro y colaboradores analizaron el papel del trasplante hepático en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinomas pequeños, teniendo como criterios de selección aquellos pacientes con hepatocarcinoma único menor o igual a 5 cm ó hasta 3 hepatocarcinomas menores o iguales a 3 cm, conocidos actualmente como los criterios de Milán. De aquellos pacientes que cumplieron dichos criterios durante la revisión histopatológica, tuvieron una supervivencia a 4 años del 85% y una supervivencia libre de recurrencia a 4 años del 92% [12].

Mientras el trasplante hepático se considera la mejor opción de tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados con hepatocarcinoma temprano y la cirugía la mejor opción de tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma reseccable pero fuera de los criterios de Milán en un paciente con función hepática conservada, no existe actualmente un consenso de cual representa la mejor opción quirúrgica en pacientes con cirrosis hepática bien compensada y hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán aunque diversos estudios tienden a favorecer el trasplante hepático sobre la resección hepática principalmente en lo que respecta a recurrencia, reportándose ya desde 1993 (previo al estudio de Mazzaferro y los criterios de Milán) sobrevida libre de recurrencia del 46% con THO vs 27% con resección hepática ($p < 0.05$) encontrándose mayor beneficio en los pacientes trasplantados con uno o dos hepatocarcinomas pequeños (< 3 cm) con una sobrevida libre de recurrencia del 83% en los pacientes sometidos a THO comparada con 18%

en los pacientes sometidos a resección hepática [20]. La resección hepática tiene como ventajas el ser un procedimiento técnicamente más sencillo que el trasplante hepático, además de estar a la disposición en más centros hospitalarios y no contar con los riesgos asociados con la inmunosupresión tales como toxicidad, mayor riesgo de infecciones y riesgo de nuevas neoplasias [16]. Por ejemplo, la metilprednisolona utilizada como tratamiento del rechazo agudo en pacientes con infección por VHC postoperados de trasplante hepático ortotópico, genera un incremento de 4 a 100 veces en el RNA del VHC sérico [17]. Tiene también la ventaja de servir como puente para estadificar de una mejor manera a los candidatos a trasplante hepático con una mejor selección de los candidatos en base al estudio histopatológico del hígado resecado. En 2004 se evaluó el papel de la resección hepática como mejor vía para estadificar a los pacientes con función hepática preservada y dentro de los criterios de Milán para trasplante hepático. Se evaluaron 1,638 pacientes de enero de 1995 a agosto del 2003 de los cuales se realizó resección hepática en 77 de estos, estando indicadas ambas opciones de tratamiento (resección vs THO) en 17 de ellos (22%). De este 22%, al análisis histopatológico resultaron 8 pacientes con características de algo riesgo a los cuales se les ofreció THO, aceptando solo 6 de ellos. En primer término, se observó una recurrencia posterior a la cirugía en 2 de los 9 pacientes con tumores de características de bajo riesgo en la pieza quirúrgica resecada contra 7 de 8 pacientes con tumores de características de alto riesgo. De los pacientes de alto riesgo, los dos que rechazaron el THO murieron en el seguimiento de recurrencia de la enfermedad, de los 6 pacientes que aceptaron el THO uno de ellos murió posterior al trasplante de recurrencia y con un seguimiento de 45 meses los 5 restantes seguían vivos [18]. El trasplante hepático tiene la ventaja de tratar en una misma intervención el hepatocarcinoma y el trasfondo oncogénico de base, además de reportarse mayor supervivencia a 5 años y menor tasa de recurrencia, con tasas de recurrencia tan bajas como del 2% y supervivencia a 5 años tan alta como del 89% posterior al trasplante hepático [16].

III. JUSTIFICACIÓN

Los programas de vigilancia para la detección precoz del hepatocarcinoma mediante USG hepático semestral y medición de AFP, han permitido la determinación de un mayor número de pacientes con hepatocarcinoma en estadio precoz y con posibilidad de tratamiento curativo, que pasó del 5 al 10% en los años 1980 a 1990, al 30 al 60% en la actualidad en países occidentales y Japón [21]. Gracias a este diagnóstico precoz y a la mayor efectividad en los tratamientos actuales es que el pronóstico actual del hepatocarcinoma ha mejorado con respecto al de hace 20 años. Sin embargo, se estima que solo el 40% de los pacientes con hepatocarcinoma reciben un tratamiento con fines curativos [28]. Aunado a esto, el tiempo de espera medio por un órgano basados en OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) para diciembre del 2010 fue de 140 días para los americanos vs 651 días para los hispanos [16]. La tasa de abandono de la lista de trasplante en los pacientes con hepatocarcinoma a un año, debido a progresión de la enfermedad, va desde el 12 al 38% lo cual significa una disminución de la supervivencia a dos años del 84 al 54% si el tiempo de espera se incrementa a 62 o a 162 días respectivamente [22]. Facciuto y colaboradores analizaron la sobrevida de 157 pacientes de los cuales 51 fueron candidatos a resección hepática y 106 a trasplante hepático, dentro y fuera de los criterios de Milán con un seguimiento a 26 meses, encontraron un tiempo de espera para el trasplante hepático promedio de 7 meses durante el cual 21 pacientes fueron removidos de la lista de espera por progresión tumoral. Las probabilidades de abandono del THO fueron 2% a los 6 meses y 13% a los 12 meses tomando en cuenta a los pacientes dentro de los criterios de Milán, en contraste con el 34% a los 6 meses y 57% al año de los pacientes fuera de los criterios de Milán ($P < 0.01$) [19]. Un paciente puede abandonar la lista de trasplante por alguna de estas razones: por progresión tumoral más allá de los criterios predefinidos por cada centro, muerte, desarrollo de una contraindicación para el trasplante o por retirar su consentimiento para el trasplante [23].

El primer trasplante hepático se realizó en 1967, sin embargo, fue hasta 1998 que se realizó el primer trasplante de hígado de donador vivo adulto hacia otro adulto [13]. Según estadísticas del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), para mayo del 2012 existían 16,045 personas que esperaban recibir un trasplante, de estos 356 esperaban recibir un trasplante hepático, habiéndose realizado de enero a mayo del 2012 un total de 37 trasplantes de hígado. Según estadísticas de este centro, México ha presentado un incremento paulatino en el número anual de trasplantes hepáticos,

desde un trasplante hepático en 1991 hasta 105 trasplantes hepáticos en 2006, siendo los estados autorizados en 2011 para realizar dicho procedimiento el Distrito Federal, San Luis Potosí, Nuevo León, Jalisco y Coahuila, con un predominio de donadores cadavéricos (94.7% en el primer semestre del 2011) [14].

Tomando en cuenta las distintas opciones terapéuticas y según las guías globales de hepatocarcinoma publicadas en 2009 por la Organización mundial de Gastroenterología, las regiones del mundo se dividen en aquellas con recursos mínimos para el tratamiento del hepatocarcinoma en las que prácticamente no se dispone de ninguna opción de tratamiento, donde se prioriza la prevención y el tratamiento sintomático; las regiones de recursos medios en las que se dispone tanto de resección como de ablación para el tratamiento del hepatocarcinoma, sin tener como opción el trasplante hepático y por último, las regiones de recursos altos en las cuales se cuenta con el trasplante hepático como una opción terapéutica [24]. Tomando en cuenta estos datos, México es considerado una región de recursos altos en los sitios donde se lleva a cabo seguimiento, diagnóstico y tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma y se cuenta con el THO como una opción de tratamiento tal es el caso del Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNCMSZ).

El programa de trasplante hepático en el INNCMSZ dio inicio en 1985, contando desde este año hasta agosto del 2011 con 88 trasplantes hepáticos de los cuales 6.8% correspondieron a pacientes con hepatocarcinoma (6 trasplantes) [25].

IV. HIPÓTESIS

Pese a que existe una población considerable de pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático atendidos en el INCMNSZ, que cumplen con criterios de Milán, sin otra contraindicación para trasplante hepático y sin indicación para tratamiento quirúrgico, una minoría de ellos se benefician de dicha opción terapéutica lo cual genera una disminución en su supervivencia a 5 años.

V. OBJETIVOS

Determinar la proporción de pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático por criterios de Milán en el INCMNSZ en el periodo comprendido entre enero del 2004 y diciembre del 2009.

Determinar el tipo de tratamiento recibido por estos pacientes y estimar su supervivencia en ausencia de trasplante hepático.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, descriptivo, observacional y retrospectivo.

VI.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma atendidos en el INCMNSZ en el periodo comprendido entre 2004-2009.

VI.3 VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

La información se recolectará en hojas de datos mediante la revisión de expedientes clínicos (Ver **Anexo**, hoja de recolección de datos).

Las variables a considerar son:

- A) Demográficas: Edad al diagnóstico de hepatocarcinoma y género.
- B) Clínicas relacionadas a hepatocarcinoma: Presencia o no de síntomas asociados a hepatocarcinoma (dolor abdominal, pérdida de peso), número de lesiones, extensión (> o < al 50% del parénquima hepático), diámetro mayor de las lesiones (en cm), presencia o no de involucro bilobar, invasión vascular, invasión a órganos, trombosis portal, afección ganglionar (por TAC trifásica o RNM), metástasis (pulmón, ósea o SNC), biopsia (primario y/o metástasis), tratamiento primario y secundario en caso de recurrencia, tipo de tratamiento primario o secundario (trasplante hepático, cirugía,

ablación por radiofrecuencia, alcoholización, embolización, quimioembolización, quimioterapia y sorafenib), clasificación BCLC del tumor primario y secundario en caso de recurrencia.

- C) Clínicas no relacionadas a hepatocarcinoma: Presencia o no de cirrosis hepática, contar o no con un factor de riesgo para cirrosis hepática (infección por virus de hepatitis B o C, consumo de alcohol crónico, esteatosis hepática, hemocromatosis u otras enfermedades que predispongan a cirrosis hepática tales como enfermedades autoinmunitarias hepáticas), estadio de cirrosis (mediante la clasificación de Child-Pugh), presencia o no de ascitis, várices esofágicas, hipertensión portal (várices esofágicas en panendoscopia y/o datos radiológicos sugestivos de hipertensión portal tales como esplenomegalia y/o gradiente de presión venosa hepática ≥ 6 mmHg).
- D) Laboratoriales (± 1 mes del diagnóstico): Bilirrubinas totales, albúmina, INR, plaquetas, fosfatasa alcalina, alfa feto-proteína, creatinina, calcio corregido, AST, ALT y hemoglobina.
- E) Estudios de gabinete: TAC trifásica y/o RNM contrastada.
- F) Desenlace: Recurrencia o progresión y muerte.
- G) Fechas: Diagnóstico, tratamiento primario, recurrencia o progresión y muerte.
- H) Otras: Teléfono.

VI.4 TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Se consideró el tiempo total de seguimiento desde el diagnóstico de hepatocarcinoma hasta el desenlace, definido como la última consulta a la que acudió en el Instituto (tanto al servicio de consulta externa como de urgencias u hospitalización) o la defunción. En el caso de pérdida de seguimiento mayor a 1 año, el paciente se localizará telefónicamente para conocer su estado actual o en su caso, la causa de muerte.

VI.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que tuvieran las siguientes características:

1. Pacientes con registro en el INCMNSZ.
2. Con evaluación y tratamiento primario del hepatocarcinoma en el INCMNSZ.
3. Que contaran con estudio de imagen dinámico disponible (PACS).
4. Evaluados en el periodo comprendido entre 2004-2009.

VI.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del análisis general los pacientes con diagnóstico de carcinoma fibrolamelar así como aquellos con estudio histopatológico con reporte de hepatocarcinoma asociado a colangiocarcinoma.

Se excluyeron del análisis los pacientes que cumplieron criterios de Milán para THO pero:

1. Edad > 65 años y/o comorbilidades importantes por no ser candidatos a THO.
2. Cirrosis hepática CHILD A y ausencia de hipertensión portal por ser considerados candidatos a tratamiento quirúrgico.

VI.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo de las variables se realizó mediante el programa STATA versión 11. Las variables numéricas se describirán tomando en cuenta la mediana y rangos intercuantiles o mediante medias \pm desviación estándar de acuerdo a su distribución. Para las variables categóricas se utilizarán frecuencias y porcentajes.

El análisis de supervivencia se realizó utilizando el programa SPSS versión 17. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia. Para la comparación entre grupos de las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

VII. RESULTADOS

Se revisaron 1211 expedientes con registro en el INNCMNSZ y con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado o tumor hepático en el periodo comprendido entre enero de 1999 a diciembre del 2009. Se excluyeron 715 expedientes por contar con diagnósticos distintos a carcinoma hepatocelular durante la revisión. De los 496 expedientes restantes, 181 expedientes cumplían con los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión general por lo que fueron tomados en cuenta para este trabajo.

De estos 181 pacientes, un total de 58 pacientes con hepatocarcinoma se encontraban dentro de los criterios de Milán para trasplante hepático (32%). De estos 58 pacientes fueron excluidos 4 por encontrarse en estadio Child A sin datos clínicos, endoscópicos, laboratoriales o radiográficos de hipertensión portal por ser candidatos a tratamiento quirúrgico. Se excluyeron además 24 pacientes por edad > a 65 años al no ser candidatos a THO por los estatutos del comité local de trasplantes de INNCMNSZ. Por último, fueron excluidos 7 pacientes mas por presencia de condiciones médicas importantes o de exclusión según los estatutos del comité local de trasplantes del INNCMNSZ, tales como cardiopatía reumática con doble lesión mitral en dos casos (uno de ellos postoperado de recambio valvular mitral y la segunda con insuficiencia cardiaca congestiva), fibrilación auricular en un caso, carcinoma de células transicionales activo asociado en un caso, probable esquizofrenia paranoide en un caso, deficiencia de proteína C con hipertensión arterial pulmonar severa (PSAP 80 mmHg en cateterismo pulmonar) en un caso, así como obesidad grado 1 en un caso; obteniendo así un total de 23 pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático que cumplen con criterios de Milán y sin criterios de exclusión (12.7% de nuestra población general de pacientes con hepatocarcinoma del 2004-2009).

De estos 23 pacientes, 14 pacientes (60.87%) fueron del género masculino. Todos los pacientes contaban con diagnóstico de cirrosis hepática asociada a algún factor de riesgo único o múltiple, se encontró infección por VHC en el 82.61% de ellos (19 pacientes), infección por VHB en 8.7% (2 pacientes), consumo de alcohol en 30.43% (7 pacientes) y esteatosis hepática en 21.74% (5 pacientes). Ninguno de los pacientes de nuestra cohorte contó con el diagnóstico de hemocromatosis o enfermedades hepáticas autoinmunes. Solo el 13.04% de los pacientes (3

pacientes) presentaron síntomas relacionados con hepatocarcinoma al diagnóstico, de ellos 66.6% debutaron con dolor abdominal y el resto con pérdida de peso significativa.

La mediana de edad al diagnóstico de hepatocarcinoma fue de 53 años (RIQ 48-59). En cuanto al estadio de la cirrosis al diagnóstico de hepatocarcinoma, la mediana de los pacientes se encontraban en estadio Child-Pugh B con 7 puntos (RIQ 6-7 puntos). Al cumplir todos ellos con criterios de Milán para trasplante hepático, 95.6 % (22 pacientes) se encontraban en un estadio de la clasificación BCLC A y el restante (1 paciente) en BCLC 0. Ninguno de los pacientes contaba con invasión vascular, a ganglios linfáticos, invasión a órganos vecinos ni metástasis a distancia. Todos los pacientes evaluados contaron con un foco de hepatocarcinoma, con una mediana al diagnóstico de 2.8 cm (RIQ 2.2 – 3.2 cm). Por tanto, tomando en cuenta la clasificación TNM de la AJCC, el 100% de nuestra población se encontraba en un estadio I (T1N0M0).

La descripción completa de las medianas de los diversos estudios de laboratorio solicitados se encuentra en la **tabla 1**. De estos, llama la atención el valor tan variable de alfa feto-proteína entre los diversos pacientes los cuales se encontraban, como fue establecido con anterioridad, casi en el mismo estadio según la clasificación BCLC y TNM.

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

VARIABLE	MEDIANA
Bilirrubinas totales	1.44 (RIQ 1.1 – 2.23)
Albúmina	3.2 (RIQ 2.99 – 3.43)
INR	1.15 (RIQ 1 - 1.3)
Plaquetas	98,000 (RIQ 65,000 – 120,000)
Fosfatasa alcalina	129 (RIQ 103 – 174)
Alfa feto-proteína	47.91 (RIQ 12 – 404)
Creatinina	0.71 (RIQ 0.67 – 0.96)
AST	106 (RIQ 64 – 131)
ALT	84 (RIQ 51 – 126)
Hemoglobina	14.6 (RIQ 13.1 – 15.6)

En cuanto al tratamiento primario recibido, el 95.65% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento, siendo este en un 30.4% (7 pacientes) combinado. La mayoría de los pacientes 69.57% recibieron ablación por radiofrecuencia, 21.74% tratamiento quirúrgico, 13.04% trasplante hepático, 13.04% quimioembolización y 8.7% alcoholización. Posterior al tratamiento primario, 73.91% (17 pacientes) presentaron recurrencia. La mediana de BCLC de la recurrencia fue B (RIQ A-C). De los pacientes que recurrieron, el 70.58% (12 pacientes) recibieron algún tipo de tratamiento secundario y el 11.76% recibieron tratamiento combinado. Al igual que con el tratamiento primario, la mayoría de los pacientes recibieron durante la recurrencia ablación por radiofrecuencia en un 35.29%, quimioembolización 17.65%, trasplante hepático 11.76%, sorafenib 11.76% y alcoholización en un 5.88%.

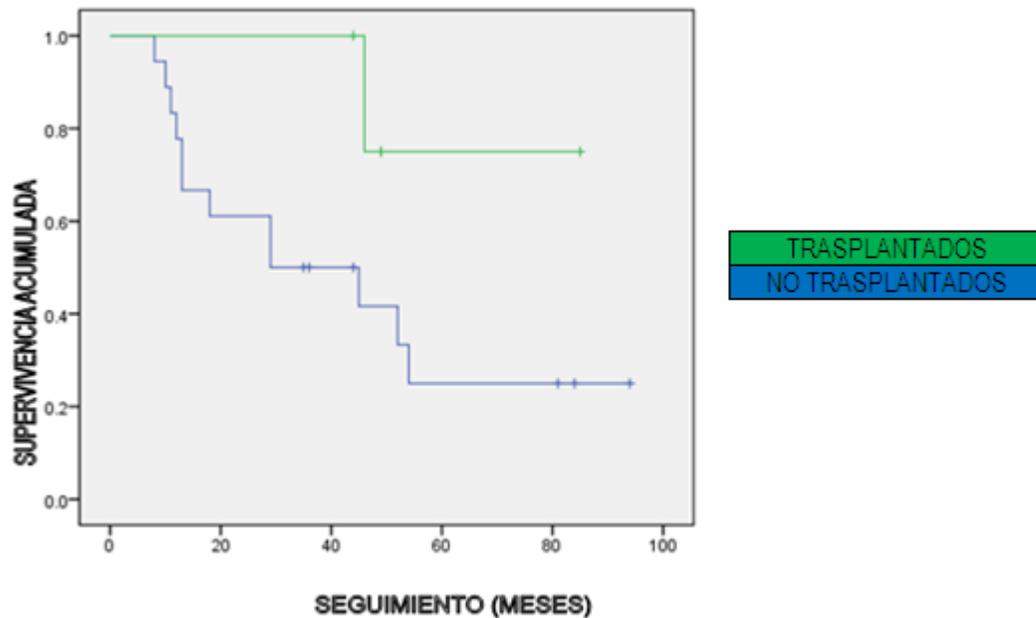
Tomando en cuenta el total de nuestra población con hepatocarcinoma que cumplía criterios de Milán para trasplante hepático y sin ningún criterio de exclusión para dicho tratamiento, solo un 21.73% (5 pacientes) recibieron dicha opción terapéutica durante el diagnóstico primario o la recurrencia.

Evaluando la variable de recurrencia posterior al tratamiento primario se obtiene que un 73.9% (17 pacientes) tuvieron recurrencia de hepatocarcinoma posterior al tratamiento primario. De estos 17 pacientes el 100% corresponde al grupo que no fueron sometidos a trasplante hepático. Ninguno de los pacientes a los cuales se les ofreció como tratamiento primario trasplante hepático tuvo recurrencia de hepatocarcinoma, en contraste con el 85% de recurrencia en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento primario distinto a trasplante hepático (p 0.011).

Para el análisis de sobrevida se consideró como tiempo inicial del seguimiento desde la fecha de realización del tratamiento primario y se finalizó con la muerte del paciente o con la fecha de última consulta (consulta externa, hospitalización o urgencias). Tomando en cuenta esto, se encontró una media de sobrevida de los no trasplantados de 44.02 meses (SE 8.10, IC 95%, 28.14 - 59.91) en contraste con una media de sobrevida de los pacientes trasplantados de 75.25 meses (SE 8.44, IC 95%, 58.70 – 91.80). La mortalidad de nuestra población fue de 56.5%, correspondiendo el 92.3% a pacientes no trasplantados y el resto a pacientes trasplantados. A 5 años de seguimiento, el 80% de

los pacientes trasplantados continuaban vivos, lo cual contrasta con el 30% de los pacientes no trasplantados (Ver gráfico 1).

Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier en la población con hepatocarcinoma sometida a trasplante hepático vs no trasplante hepático.



VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al igual que lo reportado en la literatura, la mayoría de nuestros pacientes con hepatocarcinoma correspondieron al género masculino. De la misma manera, tomando en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma en países de Latinoamérica como México y Brasil, la mayoría de nuestros pacientes (82.61%) tuvieron hepatitis C como etiología y en segundo lugar el consumo crónico de alcohol (30.43%), lo cual contrasta mucho con otros países como Japón donde la principal etiología corresponde a infección crónica por virus de hepatitis B.

Se detectó hepatocarcinoma temprano en 32% de nuestra población, porcentaje que se asemeja a la detección en países occidentales y Japón, que va del 30 al 60%.

Tomando en cuenta el tipo de tratamiento recibido por nuestros pacientes, cabe mencionar que lo esperado al ser pacientes con hepatocarcinoma temprano, es que todos ellos se beneficiaran de una opción terapéutica con fines curativos lo cual se corroboró en este trabajo, ya que al 13.04% de los pacientes los cuales recibieron como opción terapéutica quimioembolización, esta se asoció a tratamientos potencialmente curativos como ablación por radiofrecuencia o alcoholización en todos los casos.

De nuestra población general, solo 2.7% de los pacientes recibieron trasplante hepático como opción terapéutica primaria o durante la recurrencia, estando indicado este y sin ninguna contraindicación en el 12.7% de ellos, es decir, del 100% de nuestra población que era candidata a trasplante hepático y sin ninguna contraindicación para el mismo, solo 21.73% de ellos se beneficiaron de esta opción terapéutica, lo cual impactó en una menor sobrevida de los pacientes sometidos a otros tipo de tratamiento también con fines curativos como ablación por radiofrecuencia o tratamiento quirúrgico de 44.02 meses a 75.25 meses con trasplante hepático. Se reportó una sobrevida a 5 años posterior a trasplante hepático del 80%, lo cual está de acuerdo a lo reportado en la literatura, donde se reportan sobrevidas a 5 años tan altas como del 89% posterior a trasplante hepático. Contrasta con esto la sobrevida a 5 años del 30% de los pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento con fines curativos, la cual es más baja al 50% reportado a 5 años en la literatura tras tratamiento ablativos. Esta disminución en la sobrevida es secundaria a que el 85% de los pacientes sometidos a otros tratamientos con fines curativos

distintos a trasplante hepático tuvo recurrencia del hepatocarcinoma, encontrándose la mediana en BCLC B a la recurrencia, ya no siendo candidatos por tal motivo a tratamiento con fines curativos.

Con todo lo establecido previamente, es importante analizar en estudios subsecuentes la causa por la cual aún contando con indicación y sin ninguna contraindicación para trasplante hepático, y siendo atendidos en un hospital que cuenta con el trasplante hepático como una más de las opciones terapéuticas en hepatocarcinoma, existe un 78.26% de pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento que aún con fines curativos genera tasas de supervivencia menores a las reportadas con trasplante hepático.

IX. CONCLUSIONES

De la población general de pacientes con hepatocarcinoma atendidos en el INCMNSZ en el periodo comprendido entre enero del 2004 a diciembre del 2009 (181 pacientes), 23 pacientes (12.7%) se encontraron dentro de los criterios de Milán para trasplante hepático y sin criterios de exclusión y de ellos solo el 21.73% (5 pacientes) se beneficiaron de dicha opción terapéutica. El recibir otro tipo de tratamiento alternativo al trasplante hepático, aún siendo este con fines curativos, representó disminución en la supervivencia global de 75.25 meses (± 8.44) en pacientes que recibieron trasplante hepático a 44.02 meses (± 8.10) en los que recibieron otro tipo de tratamiento. Otra diferencia con significancia estadística fue la recurrencia posterior al tratamiento primario entre trasplantados y no trasplantados, encontrando que un 85% de los pacientes que fueron sometidos a otros tratamientos con fines curativos recurrieron, en contraste con los pacientes trasplantados los cuales no presentaron recurrencia en ningún caso ($p < 0.011$).

Durante todo el seguimiento, la mortalidad fue del 56.5% representando los pacientes no trasplantados el 92.3% de las defunciones.

X. ANEXO

• Identificación	• Tumor	• Pronóstico
1.REG	36.NÚMERO	72.TNM6
2.INICIALES	37.BILOBAR	73.TNM5
• Demográficos	38.EXTENSIÓN	74.OKUDASC
3.EDAD	39.DIÁMETRO	75.OKUDAST
4.GÉNERO	40.VASCINV	76.BCLC
• Factor de riesgo	41.TVP	77.CLIPSC
5.CIRROSIS	42.ORGINV	78.CLIPST
6.FACTOR DE RIESGO	43.T4	79.CUPISC
7.HEPC	44.N	80.CUPIRISK
8.HEPB	45.M	81.TNMJ
9.ALCOHOL	46.RECU	82.JIS SCORE
10.ESTEATOSIS	47.METS OSEA	83.FRENCHSC
11.HEMOCROMATOSIS	48.METS SNC	84.FRENCHST
12. OTROS	49.METS PULMONAR	
• Síntomas/Signos	• Patología	
13.SÍNTOMAS	50.BX	
14.KPS	51.BX PRIM	• Fechas
15.ECOG	52.BX MET	85.DXHCC
16.DOLOR ABD	• Tx prim	86.TXPRIM
17.PÉRDIDA DE PESO	53.TRASP	87.RECU/PRO
18.ASCITIS	54.QX	88.MUERTE
19.ASCITIS TAC	55.RFA	89. ÚLTIMA VISITA
20.ENCEFALOPATÍA	56.ETOH	
21.VÁRICES	57.EMBO	
22.HIPER PORTAL	58.CHEMOEM	• Desenlaces
• Lab resultados	59.QT	90.RECU/PRO
23.TBIL	60.SORAFENIB	91.MUERTE
24.ALB	61.OTROS	92.CAUSA
25.INR	• BCLC secundario	
26.PLAQ	62.BCLC	
27.ALP	• Tx secundario	• TEL:
28.AFP	63.TRASP	
29.CREAT	64.QX	
30.CORRECTCA	65.RFA	
31.AST	66.ETOH	
32. ALT	67.EMBO	
33.HB	68.CHEMOEM	
• Función Hepática	69.QT	
34.CP PUNTOS	70.SORAFENIB	
35.CP ETAPA	71.OTROS	

XI. REFERENCIAS

- (1) Jemal, A., et al. Global cancer statistics. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69-90.
- (2) Venook, A., et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global and Regional perspective. *The Oncologist* 2010;15(suppl 4):5-13.
- (3) Ladrón de Guevara, L., et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of feral employees in Mexico. *Annals of hepatology* 2009;8(3):212-219.
- (4) <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
- (5) Méndez, N., et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005;4(1):52-55.
- (6) Yang, J., et al. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2010;7:448-458.
- (7) Bruix, J., et al. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53(3):1-35.
- (8) Ryder, S. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in adults. *Gut* 2003;52:1-8.
- (9) Chen MS., et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
- (10) Livraghi, T, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
- (11) Llovet, JM., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- (12) Mazzaferro, V., et al. Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- (13) www.unos.org
- (14) http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
- (15) Iwatsuki, S., et al. Role of Liver Transplantation in Cancer Therapy. *Ann Surg* 1985;202(4):401-407.
- (16) Merchant, N., et al. Early Hepatocellular Carcinoma: Transplantation versus Resection: The Case for Liver Resection. *International Journal of Hepatology* 2011;2011:1-7.

- (17) Gane, E., et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110(1):167-177. ABSTRACT
- (18) Sala, M., et al. High Pathological Risk of Recurrence after Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma: An Indication for Salvage Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-1300.
- (19) Facciuto, M., et al. Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients with and outwith Milan criteria. *HPB* 2009;11:398-404.
- (20) Bismuth, H., et al. Liver Resection versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients. *Ann Surg* 1993;218(2):145-151.
- (21) Pascasio, J. Figueruela, B. Hepatocarcinoma. Nuevos tratamientos. *RAPD* 2008;31(4):119-129.
- (22) Llovet, J., et al. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;39:1434-1440.
- (23) Majno, P., et al. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:S134-S143.
- (24) <http://www.worldgastroenterology.org/hepatocellular-carcinoma.html>
- (25) Base de datos de departamento de trasplantes del INCMNSZ.
- (26) <http://www.hepatoinfo.com/progresoshepatologia.php>. Ripoll, C., et al. Utilidad de la monitorización de la presión portal. Junio 2009.
- (27) Llovet, J., et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
- (28) Pons, F., et al. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005;7:35-41.
- (29) França, A., et al. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1689-1705.
- (30) Henderson, J., et al. AHPBA/ACC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB* 2003;5:243-250.
- (31) Vauthey, JN., et al. Simplified Staging for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
- (32) Vauthey, JN., et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007;204(5):1016-27.