



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

HEPATOCARCINOMA:
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

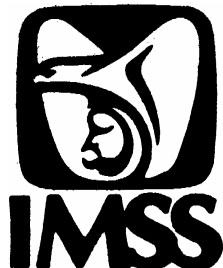
DR. RICARDO BARRIOS ALVAREZ

ASESORES:

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES

DR. MAURICIO DE LA FUENTE LIRA

Registro: R-2010-3601-134



MÉXICO, D.F.

2010



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO.

Hepatocarcinoma: Experiencia en el servicio de Gastrocirugía del Centro Médico

Nacional SXXI

Registro: R-2010-3601-134

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Ricardo Barrios Alvarez

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA GENERAL, HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR: DR. MAURICIO DE LA FUENTE LIRA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL,

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DOCTOR

ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

MAURICIO DE LA FUENTE LIRA

CIRUJANO GENERAL

MEDICO ADSCITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ

CIRUJANO GENERAL

MEDICO ADSCITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI

A mi madre Margarita.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Eleazar.

Por los ejemplos de perseverancia y disciplina que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su soporte incondicional.

A mis hermanas Elizabeth y Claudia.

Que por ser el mayor es mi deber marcar el ejemplo, pero nunca es tarde para incentivar el deseo del sueño anhelado... Este triunfo lo comparto con ustedes.

A mis amigos.

Que han sido más que una enorme, comprensiva y educadora familia para mí. Yemil por su espíritu de competencia. Diego por su plétórica alegría. Fernanda por su apoyo en los momentos de más necesidad. Enrique por su franqueza y confianza. Y sobre todo Susana quien hizo literalmente posible la realidad de este trabajo. No alcanzan las líneas para nombrarlos a todos, pero saben quienes son.

A mis maestros.

Especialmente al Dr. Mauricio de la Fuente, por permitirme un trabajo desprendido de la apasionada dedicación de toda una vida y darme la oportunidad de abrirme nuevas puertas. Al Dr. Blanco, Dr. Martínez, Dr. Romero, Dr. Sánchez y todos aquellos que compartieron su tiempo, conocimiento, habilidad y paciencia.

A México.

A quién retornaré con creces todo cuanto me ha brindado.

A Hipócrates.

En mi profesión, de quién aprendí antes que a nadie a no hacer daño.

INDICE

Resumen	1
Introducción y Antecedentes	3-10
Justificación	11
Hipótesis	11
Objetivos	11
Material y métodos	12
Consideraciones éticas	14
Recursos Humanos , físicos y financieros	14
Análisis de resultados	15-16
Discusión	17-19
Conclusiones	20-21
Anexo	22-24
Bibliografía	25-32

RESUMEN

El hepatocarcinoma es una neoplasia que ha alcanzado en los últimos años un puesto importante entre las patologías neoplásicas por su elevada mortalidad. Su comportamiento biológico y situación anatómica logran que su manejo no sea sencillo, ya que las modalidades para su tratamiento son muchas y difieren en varios aspectos de la terapia para otros tipos de cáncer. Éstas incluyen la resección hepática, ablación por radiofrecuencia, inyección con etanol, quimioembolización, trasplante hepático y tratamiento con sorafenib. El pronóstico es bueno al detectarse en estadios tempranos, y para ello existen protocolos de vigilancia en pacientes con factores de riesgo, siendo el más importante la cirrosis hepática.

Al inicio de este trabajo no se contaba con un registro de la frecuencia de ingresos por hepatocarcinoma en los últimos años, así como la modalidad de tratamiento utilizada de acuerdo a su clasificación y las defunciones asociadas en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI, por lo que realizaremos el estudio de esta patología en la experiencia del servicio de enero de 1986 a junio del 2010 con énfasis en los últimos 5 años.

Para los fines de esta tesis se incluirán a todos los pacientes captados y tratados con el diagnóstico de hepatocarcinoma en el periodo descrito, vistos en el servicio de consulta externa u hospitalización. Se registrará asimismo la terapia utilizada y el número de defunciones. Todos los diagnósticos serán corroborados con estudio histopatológico del hospital. Se excluirán todos los pacientes que no sean tratados en el servicio. Se realizara un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, analizando mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central, el número de pacientes con hepatocarcinoma, que tipo de procedimientos se realizarán, comparando los diagnósticos prequirúrgicos con los reportes histopatológicos.

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Apellido paterno	Barrios
Apellido Materno	Alvarez
Nombres	Ricardo
Teléfono	5523135992
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
No. De cuenta	507215565
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
Apellido paterno	De la Fuente
Apellido Materno	Lira
Nombres	Mauricio
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título	Hepatocarcinoma: Experiencia en el servicio de Gastrocirugía del Centro Médico Nacional SXXI
No. de páginas	32
Año	2010

INTRODUCCION

El hepatocarcinoma (HC) es un problema de salud importante y una de las causas de muerte más frecuente del paciente con cirrosis. Es la sexta neoplasia por frecuencia a nivel mundial y la tercera causa de muerte atribuible a cáncer (1). Se espera un aumento en la incidencia principalmente por la progresión de enfermedad hepática por infección de virus de hepatitis C (VHC) en aquellas personas infectadas hace un par de décadas (4). Sin embargo, debido a que la infección por virus de hepatitis B (VHB) es más prevalente a nivel mundial, ésta sigue considerándose la causa más importante de HC, siendo particularmente alta en países de Asia y África en comparación al mundo occidental. La incidencia anual de HC en pacientes con cirrosis es de entre 2% al 6% (2,5-7). Conlleva un mal pronóstico y raramente es curable al ser diagnosticado en fase sintomática. Varios estudios demuestran que el tratamiento es más efectivo al ser diagnosticado en fases tempranas y como parte de los programas de vigilancia se diagnostican más HC en este estadio (2,8,9). Además, existen varios tratamientos disponibles que tienen impacto en la sobrevida (10), siendo de abordaje multidisciplinario.

El objetivo de la vigilancia es reducir la mortalidad relacionada a la enfermedad. Un estudio controlado y aleatorizado mostró que la vigilancia del HC con ultrasonido hepático (UH) y alfa fetoproteína sérica (AFP) cada 6 meses mejora la sobrevida (11). La mortalidad se redujo un 37% a pesar de que el apego fue solo del 60%. La vigilancia debe realizarse en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar HC. Con respecto a la AFP, el equilibrio entre sensibilidad y especificidad se logra con un punto de corte de 60ng/mL, sin embargo, la sensibilidad es solo del 60%, y por tanto se considera inadecuada como el único método de vigilancia (13,14). Sin embargo tiene valor con niveles por arriba de 200ng/mL, ya que en un paciente con cirrosis y una masa hepática es diagnóstica de HC (12).

La sensibilidad del UH es de entre el 58% y el 78%, y la especificidad es mayor al 90% cuando se usa como método de vigilancia (2), siendo su eficacia mayor a cualquier método de diagnóstico por serología. Sin embargo su sensibilidad es particularmente baja en la detección de nódulos en hígados cirróticos. (21,22). Se debe realizar UH y niveles de AFP con un intervalo de 6 a 12 meses, con uso único de AFP si no se cuenta con UH (23). Una vez que se han detectado una o más masas hepáticas en un paciente con cirrosis, se debe determinar si se trata de HC y llevarse a cabo su estadificación. Los estudios de elección son la tomografía axial computada (TAC) trifásica y la imagen por resonancia magnética (IRM) dinámica (25,26). Este tumor tiene un flujo sanguíneo exclusivo por la arteria hepática el cual se observa como captación rápida del contraste en la fase arterial temprana con vaciamiento en la fase venosa tardía (27). Estos hallazgos en un hígado cirrótico tienen una sensibilidad del 90% con especificidad del 95% para diagnóstico de HC (28). Algunos estudios han demostrado que la IRM es ligeramente mejor que la TAC para el diagnóstico de HC (29-31). Ambos estudios son afectados por el tamaño del tumor; la IRM tiene una capacidad de detección de HC mayor al 95% en lesiones mayores a 2cm y sólo del 33% para aquellas menores a 2cm (32).

Basado en la mayor disponibilidad de terapias potencialmente curativas, el diagnóstico de HC es de interés considerable para los médicos que vigilan a los pacientes con cirrosis. Existen algoritmos de manejo para los pacientes con masas detectadas durante la vigilancia (23). El diagnóstico puede ser establecido en pacientes con cirrosis con una masa focal mayor a 2cm identificada por algún método de imagen dinámica con patrón vascular típico. En aquellos pacientes con lesión focal mayor a 2cm, pero sin patrón vascular típico se recomienda realizar una biopsia. Si se detecta una lesión menor de 1cm con patrón vascular típico, el seguimiento se lleva a cabo por estudio de imagen a los 3 o 4 meses para detectar algún patrón de crecimiento sospechoso de transformación maligna. Si al término de 2 años

la lesión permanece estable, se sugiere regresar al paciente al protocolo de vigilancia estándar cada 6-12 meses (23,33).

Una estadificación precisa del tumor antes de considerar un plan terapéutico es útil para estimar el pronóstico y decidir cuál modalidad terapéutica ofrece la mejor sobrevida. Se han propuesto varios sistemas para evaluar el pronóstico (34-37), pero el más aceptado es el de la Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC). Este sistema clasifica a los pacientes en 5 categorías, lo cual ayuda a la decisión de la estrategia terapéutica. El estadio muy temprano de HC incluye a los pacientes con una lesión menor de 2cm, asintomáticos y sin invasión vascular. Al encontrarse en clase funcional de Child-Pugh A, se puede obtener una sobrevida a 5 años de 90% al 75% con resección y ablación por radiofrecuencia (RFA), respectivamente (39,40). El estadio temprano se caracteriza por una función hepática conservada (Child-Pugh A o B), una lesión de 5cm o menor o hasta 3 lesiones menores a 3cm en diámetro. Estos pacientes pueden ser tratados de forma efectiva con trasplante hepático ortotópico (THO), resección o RFA con sobrevidas a 5 años de hasta el 75%. El estadio intermedio corresponde a pacientes con tumores voluminosos/multifocales, sin síntomas ni evidencia de invasión vascular. Éstos son candidatos a quimioembolización transarterial (QE). Los pacientes que presentan síntomas y/o patrón invasivo (invasión vascular, metástasis), comprenden el estadio avanzado. Este grupo de pacientes se puede beneficiar de la terapia sistémica con sorafenib, el cual ha demostrado recientemente una mejora en la sobrevida. Finalmente, el estadio terminal del HC representa a aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada y actividad tumoral extensa, y conllevan un mal pronóstico. Desafortunadamente no se benefician de ninguna de las terapias antes mencionadas y el tratamiento sólo es sintomático. Las modalidades de tratamiento entonces pueden resumirse en resección, trasplante, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización y terapia sistémica con sorafenib.

La resección es el tratamiento de elección en pacientes no cirróticos con HC; sin embargo estos pacientes sólo representan el 5% en el mundo occidental y el 40% en Asia (exceptuando Japón) (2). Entre los pacientes con cirrosis se requieren criterios estrictos de selección para evitar una descompensación postquirùrgica. La selección de pacientes se basa en niveles normales de bilirrubina, ausencia de hipertensión portal significativa, definida como un gradiente hepático venoso menor a 10mmHg, ausencia de várices y cuenta plaquetaria mayor a 100,000/mm³. Los pacientes así seleccionados pueden presentar una sobrevida mayor al 70% a 5 años (36); sin embargo si se aplican estos criterios la resecabilidad es del 5% al 10%. La recurrencia es del 50% a 3 años y de 70% a 5 años y esto puede deberse a múltiples factores entre los que se incluyen el crecimiento de focos neoplásicos ocultos, un margen de resección positivo o un proceso carcinogénico perpetuado en un hígado con cirrosis (7,36,41-43). El riesgo de recurrencia es afectado por múltiples variables incluyendo la invasión microvascular, multinodularidad, tamaño del tumor y margen de resección (43-46). Un tumor único de 5cm o menor es asociado con un mejor pronóstico después de la resección debido a que el riesgo de diseminación e invasión vascular disminuye con estas dimensiones de tumor (46). Hasta ahora, sólo la terapia con interferón- α ha resultado en un efecto benéfico después de la resección hepática (47), especialmente en pacientes con infección por VHB (48,49), aunque por otro lado, la embolización o QE preoperatoria no han presentado ningún beneficio (50-51). El ultrasonido transoperatorio permite la detección de nódulos entre 0.5 y 1cm, y puede ser usado durante la cirugía para detectar tumores no identificados además de guiar la resección anatómica (10,52).

En pacientes que no son candidatos a resección hepática por localización, tumores multifocales, hipertensión portal, reserva hepática funcional inadecuada y el riesgo concomitante de descompensación postquirùrgica, el THO ofrece posibilidad de curación

además de mejoría de la cirrosis subyacente. La experiencia inicial de THO para HC fueron frustrantes ya que la sobrevida a 5 años y la recurrencia era del 50% y menos del 40% respectivamente (53-55). El estudio base de Mazzaferro y cols. (56) en 1996 hizo notar que cuando el THO se limitaba a pacientes con HC solitario menor a 5cm o menos de 3 lesiones menores a 3cm de diámetro, la sobrevida a 5 años superaba el 70%, con recurrencia de menos del 15%. Estos resultados son comparables a los obtenidos en pacientes con THO sin HC. Estos criterios desarrollados por Mazzaferro se conocen en conjunto como criterios de Milán y se han aplicado en todo el mundo para la selección de pacientes en programas de THO, incluyendo la United Network for Organ Sharing (UNOS). La política de priorización en la lista de espera se basa en la puntuación del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD), y los pacientes con HC reciben puntos de excepción para disminuir su tiempo de espera con la esperanza razonable de recibir un trasplante en una ventana de tiempo en la que exista estabilidad del tumor. Estos puntos están basados en las tasas de mortalidad esperadas a 3 meses. Los pacientes que cumplen con los criterios de Milán reciben una clasificación de MELD de 22, equivalente a un 15% de probabilidad de muerte en los próximos 3 meses, a menos que su puntuación sea mayor sin ajuste. Cada 3 meses, para los pacientes que continúan en lista de espera con criterios de Milán, la puntuación MELD es incrementada para un riesgo de mortalidad adicional ajustada del 10%.

La Universidad de California en San Francisco (UCSF) ha propuesto que una expansión al tamaño del tumor más allá de los criterios de Milán (tumor único menor a 6.5cm o menos de 3 lesiones menores a 4.5cm con un diámetro tumoral total menor a 8cm) obtiene sobrevida postransplante comparable a aquellos pacientes con criterios de Milán. La probabilidades de sobrevida libre de recurrencia a 1 y 5 años fueron del 90% y 90% respectivamente, y las sobrevidas respetivas sin recurrencia fueron del 92% y 80% (58).

El trasplante hepático para HC se ve limitado por la escases de órganos, con el 30% de los pacientes presentando contraindicación para el mismo durante el tiempo de espera. (64,65) El trasplante de donador vivo (LDLT) puede eliminar potencialmente el tiempo de espera y llevar a cabo la cirugía de forma electiva. El LDLT es una intervención compleja asociada con morbilidad al donador del 20% al 40% y mortalidad al mismo de 0.3% al 0.5% (66). Algunos estudios en Asia sugieren que los resultados para el receptor son comparables a los de donación cadavérica (67-69). Por otra parte, un estudio retrospectivo reciente de los Estados Unidos encontró que los pacientes con HC en los que se llevó a cabo un LDLT tenían recurrencias más elevadas comparadas con la contraparte cadavérica (70). Sin embargo, la mortalidad y la supervivencia libre de recurrencia a 3 años fueron similares en ambos grupos. Por tanto el LDLT en HC requiere mayor estudio para establecer su papel en el tratamiento de HC.

La ablación percutánea es la opción inicial para pacientes con HC temprano que no son candidatos para resección o THO. La ablación de las células tumorales puede realizarse con agentes químicos (etanol, ácido acético), o técnicas físicas (radiofrecuencia, microondas, crioablación). A pesar de que no es totalmente fiable, la respuesta favorable se considera cuando existe por TAC o IRM muestra un área extensa de baja densidad que no refuerza el contraste, reflejando necrosis completa del tumor (7)

La inyección percutánea de etanol (PEI) fue la primer técnica usada en la práctica clínica y es usualmente guiada por UH. Se ha reportado que produce necrosis coagulativa química en 70% al 80% de HC solitarios menores a 3cm y casi del 100% en tumores menores a 2cm. Sin embargo, su eficacia disminuye al 50% en tumores entre 3cm y 5cm (71,72). Es un procedimiento barato, seguro y bien tolerado pero requiere dosis repetidas. Sin embargo conlleva un riesgo bajo pero definitivo de siembra de tumor en el trayecto de la punción y no es un procedimiento deseado en el contexto de THO (73).

La RFA obtiene un nivel similar de respuesta a la PEI en tumores menores de 2cm pero con un número menor de sesiones y puede producir un mejor resultado en tumores mayores de 2cm (74-77). Existen tres estudios en Asia que favorecen la RFA sobre la PEI (75, 77, 78), aunque no se ha encontrado diferencia en los estudios europeos (74, 79). El control local del tumor es de 91-96% para RFA comparado con 65-88% con PEI. Se ha reportado que la RFA puede llevarse a cabo de forma efectiva en tumores localizados en zonas de alto riesgo (80). Por otro lado, el tratamiento de lesiones subcapsulares puede asociarse a siembra tumoral peritoneal (81). Si se compara la resección con la ablación, la supervivencia a 5 años es de 43% con resección contra 16% para los pacientes que reciben ablación (82-85).

La quimioembolización arterial (QE) es un tratamiento efectivo en el grupo de estadio intermedio (86-87). Éste consiste en la administración de un químico trombosante en la arteria hepática con o sin un agente quimioterapéutico y lipiodol. Existen al menos dos estudios que comparan la QE con manejo conservador (86,87). Takayasu y cols. Reportaron un gran estudio prospectivo de cohorte con 8510 pacientes (88). La media de supervivencia fue 34 meses con una supervivencia total a 1, 3, 5, y 7 años del 82%, 47%, 26%, y 16%, respectivamente. No hay evidencia contundente sobre el mejor agente quimioterapéutico pero el más utilizado es la doxorubicina (36%) seguida del cisplatino (31%). Existen varios efectos secundarios de la QE que incluyen náusea, vómito, colecistitis isquémica, alopecia y depresión medular en 10% (89-90). Más del 50% de los pacientes presentan síndrome post embolización el cual incluye fiebre, dolor abdominal e íleo. La mortalidad es de menos del 5%. Los antibióticos no se usan de rutina (91).

El HCC tiene muy mal pronóstico al diagnosticarse en etapas avanzadas o tras la progresión posterior a la terapia locoregional. Las terapias sistémicas han sido inefectivas hasta ahora (92,93). El estudio del HCC ha hecho ver la importancia de varios caminos moleculares de

activación el crecimiento celular que incluyen la tirosina kinasa (94,95). Se han demostrado resultados positivos con el inhibidor multikinasa sorafenib (96) el cual ha demostrado mejoría en 3 meses de la sobrevida (97). La sobrevida media es de 10.7 meses con sorafenib contra 7.9 meses con placebo. Hasta el momento se está convirtiendo en una buena alternativa para pacientes con estadio intermedio no candidatos a QE o pacientes en estadio avanzado.

JUSTIFICACIÓN

No hay registro organizado de los pacientes tratados bajo el diagnóstico de hepatocarcinoma, y su frecuencia con respecto a otras neoplasias en el servicio de gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico nacional Siglo XXI, así como el tratamiento utilizado.

HIPÓTESIS

El tratamiento del HC es fundamentalmente multimodal, siendo necesario el uso de varias estrategias terapéuticas en un intento por ofrecer la mayor sobrevida, con la mejor calidad de vida, a este grupo de pacientes quienes en forma general presentan alguna hepatopatía lo cual no hace fácil al toma de decisión en su manejo.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia y modalidad de tratamiento empleado así como las defunciones en los pacientes con hepatocarcinoma en el periodo comprendido de enero de 1986 a junio del 2010.

MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal.

2.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes tratados bajo el diagnóstico de hepatocarcinoma en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1º enero de 1986 al 1º de junio del 2010 y el número de defunciones.

3.- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Hepatocarcinoma

Tamaño

Morfología

Únicos o múltiples

Localización

Estudios diagnósticos

Tratamientos previos empleados

Clasificación

Indicación del procedimiento

Sintomatología del paciente

Diagnóstico prequirúrgico

Tipo de procedimiento

Complicaciones asociadas al procedimiento

Evolución postoperatoria

Diagnóstico histopatológico

4.-SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

a) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán a todos los pacientes tratados bajo el diagnóstico de hepatocarcinoma en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1º enero de 1986 al 1º de junio del 2010.

b) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión: se incluirán a todos los pacientes tratados bajo el diagnóstico de hepatocarcinoma en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1º enero de 1986 al 1º de junio del 2010.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Criterios de exclusión:

Pacientes que no reciban tratamiento en la unidad por cualquier circunstancia y pacientes con datos incompletos para la recolección de variables.

5.- PROCEDIMIENTO:

1. Se revisaran los registros de diagnóstico por neoplasia desde el 1º de enero de 1986 hasta el presente por el servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades de Centro Médico Nacional SXXI.
2. Se captarán la frecuencia de hepatocarcinoma diagnosticado por histopatología en relación al resto de las neoplasias registradas.

3. Se verificará el método de clasificación para cada paciente con el diagnóstico de hepatocarcinoma y la decisión con respecto a la modalidad terapéutica otorgada.
4. Se consignaran todos los datos obtenidos de los expedientes, en la hoja de recolección anexa, tales como edad, sexo, estados de comorbilidades, estudios diagnósticos, tamaño y localización del tumor, indicación del procedimiento, diagnostico prequirúrgico, terapia empleada, diagnostico de patología, complicaciones del evento quirúrgico.
5. Se consignarán las defunciones relacionadas a la terapia utilizada.
6. Se realizara análisis estadístico con frecuencias, razones y proporciones, obtendremos media mediana y moda.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio descriptivo, no será necesario consentimiento informado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: investigador y asesor

Recursos materiales: únicamente se utilizaran expedientes clínicos

Recursos financieros: no requeridos.

RESULTADOS

Desde el año de 1986 hasta la fecha el servicio ha tenido varios ingresos por neoplasias hepáticas de distinto tipo. Hasta el 2005, el total de neoplasias hepáticas en general fue de 71, con 15 defuncionas relacionadas a la patología o el tratamiento (Fig 1)

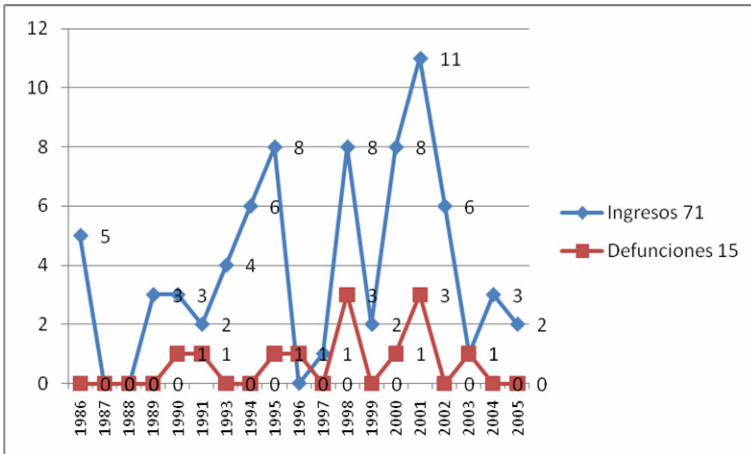


Figura 1

Desde el 2006 y hasta junio del 2010, el total de ingresos por neoplasia hepática fue de 67, con 4 defunciones relacionadas a la patología o el tratamiento (Fig 2)

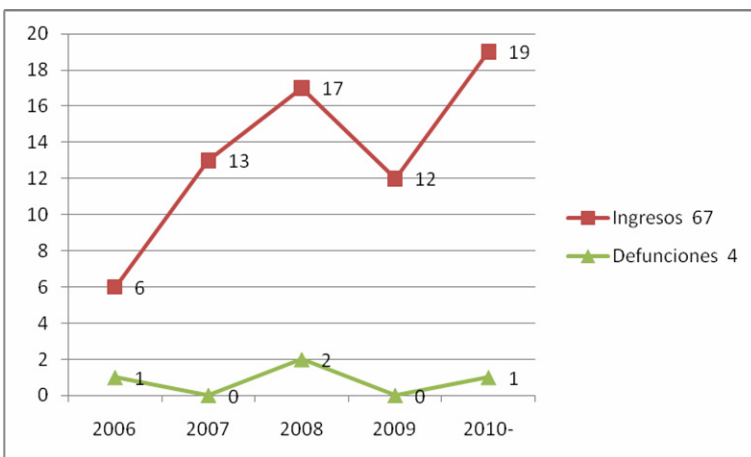


Figura 2

Desde 1986 y hasta el 2005 el diagnóstico de hepatocarcinoma se encontró en 49 casos. De acuerdo a su clasificación se indicó alguna de las modalidades de tratamiento otorgadas en el servicio. A 15 pacientes (30.61%) se les practicó resección tumoral, a 6 (12.24%) se les realizó quimioembolización. 9 pacientes (18.36%) fallecieron por complicaciones del cáncer o del tratamiento (Fig 3)

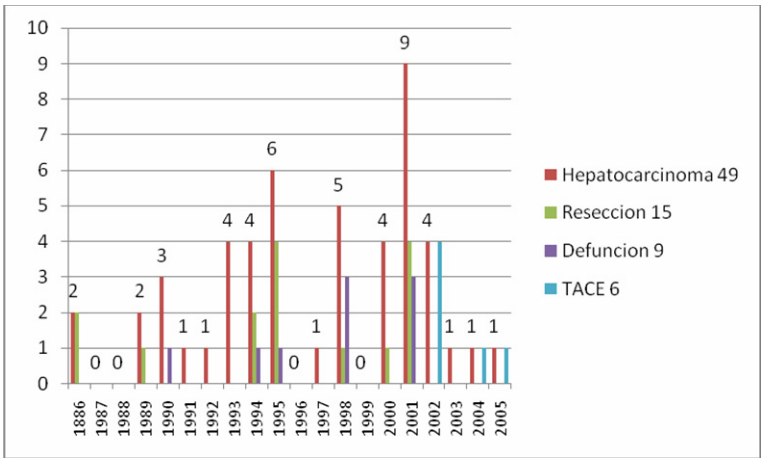


Figura 3

Desde el 2006 y hasta junio del 2010, el total de pacientes con hepatocarcinoma fue de 60. El tratamiento otorgado fue resección en 35 (58.33%), quimioembolización en 11 (18.33%), inyección de etanol en 1 (1.66%), ablación por radiofrecuencia en 3 (5%) y terapia con sorafenib en 12 (20%). Se registraron 3 defunciones (5%) (Fig 4).

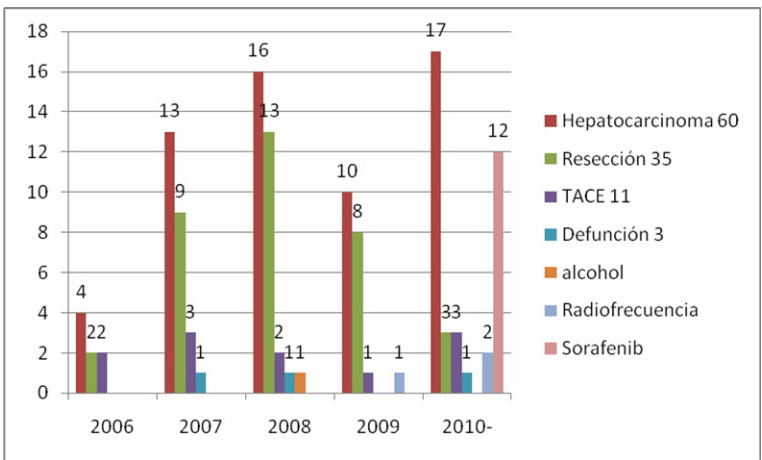


Figura 4

DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado para conocer la experiencia del servicio en tratamiento del hepatocarcinoma. Los tumores hepáticos son una causa frecuente de ingreso al servicio de gastrocirugía siendo el hepatocarcinoma el diagnóstico más importante. Hubo un total de 138 ingresos por neoplasia hepática, de los cuales 107 (77.56%) corresponden a hepatocarcinoma, recordando que esta patología representa la sexta neoplasia por frecuencia (1) y es la tercera causa de muerte atribuible a cáncer. El total de defunciones atribuidas específicamente a hepatocarcinoma o su tratamiento fue de 12 pacientes desde el inicio del estudio en 1986 (11.21%).

La terapia comprendió varias modalidades que se ofrecen en el servicio, todas indicadas de acuerdo a la clasificación por estadio de Barcelona. Las modalidades de tratamiento al principio del estudio incluyen únicamente resección y quimioembolización. Desde 1986 y hasta 2005 se llevaron a cabo 15 resecciones y 6 procedimientos de quimioembolización, comparados con 35 resecciones y 11 procedimientos de quimioembolización en los años comprendidos entre el 2006 y 2010 para un total de 50 (46.72%) resecciones y 17 (15.88%) quimioembolizaciones. Cabe destacar que en los últimos años el número de resecciones aumentó tres veces y casi se duplicó el número de pacientes a quienes se les ofreció un procedimiento de quimioembolización.

Desde el 2006 se implementaron tres modalidades terapéuticas adicionales. A un paciente se le realizó inyección de etanol (1.66%), 3 pacientes (5%) recibieron ablación por radiofrecuencia y 12 pacientes (20%) tratamiento antiangiogénico con sorafenib.

Aún cuando la clasificación de Barcelona es útil para dar un pronóstico (34-37), ayuda también a la decisión de la estrategia terapéutica. Nuestros pacientes con lesión menor de 2cm, asintomáticos y sin invasión vascular en clase funcional de Child-Pugh A, fueron tratados con resección los primeros años, lo cual les otorga una sobrevida a 5 años de 90% (39,40). Los pacientes con una función hepática conservada (Child-Pugh A o B), una lesión de 5cm o menor o hasta 3 lesiones menores a 3cm en diámetro son tratados de forma efectiva con trasplante hepático ortotópico (desafortunadamente el hospital no cuenta con un programa establecido de trasplante hepático), resección o RFA con sobrevidas a 5 años de hasta el 75%. Los pacientes con tumores voluminosos/multifocales, sin síntomas ni evidencia de invasión vascular son candidatos a quimioembolización transarterial. Hacia finales del 2009 se cuenta con fármacos antiangiogénicos en esta unidad, el cual ha demostrado recientemente una mejora en la sobrevida y se ha implementado como la terapia más nueva en nuestros pacientes. Las modalidades de tratamiento en el servicio hasta la fecha comprenden resección, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización y terapia sistémica con sorafenib.

Tal como se describe, la resección es el procedimiento que se lleva a cabo con mayor frecuencia en el servicio. Esto es posible en parte gracias a los programas de vigilancia y detección que aunque aún son deficientes permiten identificar un número mayor de pacientes en etapas tempranas. Entre los pacientes con cirrosis se requieren criterios estrictos de selección para evitar una descompensación postquirúrgica. La selección de pacientes para este tratamiento se basa en niveles normales de bilirrubina, ausencia de hipertensión portal significativo, definido como un gradiente hepático venoso menor a 10mmHg, ausencia de várices y cuenta plaquetaria mayor a 100,000/mm³. Los pacientes así seleccionados pueden presentar una sobrevida mayor al 70% a 5 años (36); sin embargo si se aplican estos criterios la resecabilidad es del 5% al 10%. La recurrencia es del 50% a 3

años y de 70% a 5 años y esto puede deberse a múltiples factores entre los que se incluyen el crecimiento de focos neoplásicos ocultos, un margen de resección positivo o un proceso carcinogénico perpetuado en un hígado con cirrosis (7,36,41-43). El riesgo de recurrencia es afectado por múltiples variables incluyendo la invasión microvascular, multinodularidad, tamaño del tumor y margen de resección (43-46). Un tumor único de 5cm o menor es asociado con un mejor pronóstico después de la resección debido a que el riesgo de diseminación e invasión vascular disminuye con estas dimensiones de tumor (46).

La terapia con el inhibidor multikinasa sorafenib promete buenos resultados. Se ha demostrado una mejoría en la sobrevida de pacientes en estadio avanzado comparado con placebo de 3 meses. Presenta algunas reacciones adversas y los resultados requieren más análisis, pero se ha incluido como una modalidad más para el tratamiento del hepatocarcinoma alrededor del mundo (95-97). Nuestra experiencia hasta el término del estudio ha reportado una muerte la cual se dio a los 30 días de iniciada la terapia con sorafenib en un paciente en estadio avanzado.

CONCLUSIONES

El hepatocarcinoma se convierte cada día más en un problema de salud importante. Hacia la década de los 90s y posteriores su incidencia ha aumentado como consecuencia de las transfusiones no controladas del siglo pasado lo que contribuyó a la alta tasa de infección por virus de hepatitis C. Al ser el hepatocarcinoma una manifestación tardía de los pacientes cirróticos con esta infección es de esperarse que esta neoplasia se manifieste de forma importante en los próximos años.

El servicio de gastrocirugía desde hace más de 20 años ofrece tratamiento a diversos tumores de origen hepático y la experiencia con el hepatocarcinoma ha brindado el conocimiento suficiente para ofrecer terapia de vanguardia a los pacientes con esta patología. Durante los últimos 5 años se han duplicado las modalidades de tratamiento incluyendo hasta ahora resección hepática, quimioembolización, inyección con etanol y más recientemente ablación por radiofrecuencia y terapia con sorafenib.

Aunque aún es temprano desde el punto de vista pronóstico para hacer alguna recomendación con nuestros pacientes, vale la pena decir que como lo muestra este estudio la mayor parte de ellos son candidatos a terapias indicadas en estadios tempranos o con adecuada función hepática, lo que habla de la importancia del diagnóstico temprano para mejorar la sobrevida en general.

A pesar de que se cuenta con programas de vigilancia en pacientes con factores de riesgo, estos aún no se han desarrollado por completo y es indispensable un sistema que incluya de forma integral el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento en manos expertas.

El hospital cuenta con programa de trasplante que aún no incluye el trasplante hepático entre sus procedimientos. Como se puede ver en la literatura reportada, el trasplante hepático ortotópico es con mucho la terapia que ofrece la mayor sobrevida a pacientes candidatos. Siendo la resección la segunda terapia que ofrece la mejor sobrevida ésta es la que se practica con mayor frecuencia en el servicio de gastrocirugía.

Si bien nuestra serie es no presenta diversos aspectos importantes de la patología hepática como para dar peso y relevancia estadística, constituye una excelente plataforma para futuros estudios de nuestros pacientes. El hepatocarcinoma como patología es captado por el servicio con una alarmante frecuencia que día a día aumenta y merece la mayor de las atenciones para brindar un tratamiento y detección óptimos para mejorar la sobrevida relacionada a esta agresiva enfermedad.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos tesis Hepatocarcinoma: Experiencia en el servicio de Gastrocirugía del Centro Médico Nacional SXXI

Ricardo barrios Alvarez R4GC
Asesor: Dr Mauricio de la Fuente Lira.

Hoja de recolección de datos
Hepatocarcinoma: experiencia del servicio de Gastrocirugía CMNSXXI
Ricardo Barrios Álvarez R4GCX

A) Ficha de identificación

Nombre: _____

NSS: Edad: años Género: M F

B) Antecedentes - Comorbilidades

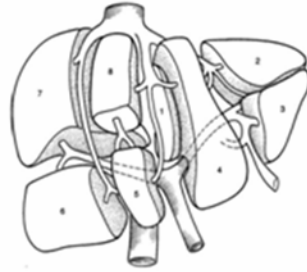
Diabetes mellitus II Si No N/A
 Obesidad (IMC >30) Si No N/A
 Alcoholismo Si No N/A
 Hepatitis crónica Si No N/A
Cirrosis hepática Si No N/A Diagnosticada por biopsia? Si No
 1. Viral **VHC** **VHB**
 2. Metabólica **DM** **NASH** **Hemocromatosis** **Deficiencia α 1AT**
 3. Tóxica **Alcohol** **Aflatoxina**
 4. Inmune **Hepatitis Autoimmune** **Cirrosis Biliar Primaria**
 5. Otros **Criptogénica** **Otra etiología** _____

C) Estado del paciente (previo a tratamiento)

ECOG 0 1 2 3 4
 Hipertensión portal **No hemorrágica** **Hemorrágica** **No** **N/A**
 Ascitis **Ausente** **Leve** **Moderada** **N/A**
 Encefalopatía **No** **Grado 1-2** **Grado 3-4** **N/A**
 Bilirrubina (mg/dL) _____ **≤ 2** **2-3** **>3**
 Albúmina (g/dL) _____ **>3.5** **2.8 a 3.5** **<2.8**
 Tiempotrombina _____ / _____ **1 a 3** **4 a 6** **>6**
 - segundos sobre el control **INR** _____ **<1.8** **1.8 a 2.3** **>2.3**
 Plaquetas ($\times 10^3$) _____ **<400** **>400**
 Creatinina (mg/dL) _____
 α -Feto Proteína _____ **<400** **>400**

D) Diagnóstico - Imágen

Vigilancia	Ultrasonido <input type="radio"/>	TAC <input type="radio"/>	IRM <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>
Método diagnóstico	Ultrasonido <input type="radio"/>	TAC <input type="radio"/>	IRM <input type="radio"/>	Biopsia <input type="radio"/>	
Patrón vascular	Típico <input type="radio"/>	Atípico <input type="radio"/>			
Número de lesiones	Única <input type="radio"/>	<3 <input type="radio"/>	>3 <input type="radio"/>		
Tamaño lesión mayor	<2cm <input type="radio"/>	2 a 3cm <input type="radio"/>	3 a 5cm <input type="radio"/>	>5cm <input type="radio"/>	
Segmentos afectados	I <input type="radio"/>	II <input type="radio"/>	III <input type="radio"/>	IV <input type="radio"/>	V <input type="radio"/>
Trombosis Portal	Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>		
Invasión vascular	Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>		
Metástasis	Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>		
Criterios de Milán?	Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>		



E) Estadío Clínico - Clasificación

Child-Pugh	A <input type="radio"/>	B <input type="radio"/>	C <input type="radio"/>	
Okuda	I <input type="radio"/>	II <input type="radio"/>	III <input type="radio"/>	
CLIP	Temprano <input type="radio"/>	Intermedio <input type="radio"/>	Avanzado <input type="radio"/>	
BCLC	In situ <input type="radio"/>	Temprano (A) <input type="radio"/>	Intermedio (B) <input type="radio"/>	Avanzado (C) <input type="radio"/>
MELD (no ajustado)	_____ Terminal (D) <input type="radio"/>			

F) Tratamiento

Inicial	Resección <input type="radio"/>	RAF <input type="radio"/>	QE <input type="radio"/>
	PEI <input type="radio"/>	Sorafenib <input type="radio"/>	Sintomático <input type="radio"/>
	Ninguno <input type="radio"/>	Otro _____	
Complicaciones	Sangrado <input type="radio"/>	Perforación <input type="radio"/>	LVB <input type="radio"/>
	Neumotórax <input type="radio"/>	Falla hepática <input type="radio"/>	Falla renal <input type="radio"/>
	Sd postembolización <input type="radio"/>	Absceso hepático <input type="radio"/>	Siembra tumoral <input type="radio"/>
	Reacción dérmica <input type="radio"/>	Gastrointestinales <input type="radio"/>	Muerte <input type="radio"/>
	Otros _____		
Días de EIH	_____ N/A <input type="radio"/>		

G) Seguimiento

Tiempo de seguimiento _____ años _____ meses **N/A** Muerte? **Si** **No** **N/A** Causa _____

ECOG	0 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/>	2 <input type="radio"/>	3 <input type="radio"/>	4 <input type="radio"/>
Hipertensión portal	No hemorrágica <input type="radio"/>		Hemorrágica <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>
Ascitis	Ausente <input type="radio"/>		Leve <input type="radio"/>	Moderada <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>
Encefalopatía	No <input type="radio"/>		Grado 1-2 <input type="radio"/>	Grado 3-4 <input type="radio"/>	N/A <input type="radio"/>
Bilirrubina (mg/dL)	_____ ≤2 <input type="radio"/>		2-3 <input type="radio"/>	>3 <input type="radio"/>	
Albumina (g/dL)	_____ >3.5 <input type="radio"/>		2.8 a 3.5 <input type="radio"/>	<2.8 <input type="radio"/>	
Tiempo trombina _____ / _____					
- segundos sobre el control	1 a 3 <input type="radio"/>		4 a 6 <input type="radio"/>	>6 <input type="radio"/>	
INR	_____ <1.8 <input type="radio"/>		1.8 a 2.3 <input type="radio"/>	>2.3 <input type="radio"/>	
Creatinina (mg/dL)	_____				
α-Feto Proteína	_____				

Child-Pugh **A** **B** **C**

MELD (no ajustado) _____

Requirió segundo tratamiento? **Si** **No** **N/A** Tiempo desde el tratamiento inicial ____ años ____ meses

Causa **Deterioro ECOG** **Progresión por imagen** **Aumento AFP** **Deterioro clase funcional**

Modalidad **Resección** **RAF** **QE**
 PEI **Sorafenib** **Sintomático**
 Ninguno **Otro** _____

Complicaciones **Sangrado** **Perforación** **LVB**
 Neumotórax **Falla hepática** **Falla renal**
 Sd postembolización **Absceso hepático** **Siembra tumoral**
 Reacción dérmica **Gastrointestinales** **Muerte**
 Otros _____

Días de EIH _____ **N/A**

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48(2):251–9.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7):2557–76.
4. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139(10):817–23.
5. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675–80.
6. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(3):520–7.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421–30.
8. Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):680–7.
9. Wong LL, Limm WM, Severino R, et al. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6(3):320–5.
Current Management of Hepatocellular Carcinoma 895
10. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S20–37.
11. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417–22.
12. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34(4):570–5.
13. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34(4):603–5.
14. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78(5):977–85.

15. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin, alphafetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(10):1541–8.
16. Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(10):2196–205.
17. Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):104–13.
18. Oka H, Saito A, Ito K, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(12):1378–83.
19. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectinreactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53(22):5419–23.
20. Khien VV, Mao HV, Chinh TT, et al. Clinical evaluation of lentil lectin-reactive alphafetoprotein-L3 in histology-proven hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Markers* 2001;16(2):105–11.
21. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer* 2002; 98(2):257–61.
22. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20(2):99–104.
23. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5):1208–36.
24. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6(2):108–10.
25. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):679–90.
26. Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(5):777–85.

27. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002;225(1):143–9.
28. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(6):1752–63.
896 Mendizabal & Reddy
29. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034–42.
30. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8(9):749–61.
31. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(3):327–36.
32. Ebara M, Ohto M, Watanabe Y, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and tumor histologic studies. *Radiology* 1986;159(2):371–7.
33. Byrnes V, Shi H, Kiryu S, et al. The clinical outcome of small (<20 mm) arterially enhancing nodules on MRI in the cirrhotic liver. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1654–9.
34. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 1998;28(3):751–5.
35. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38(3):207–15.
36. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329–38.
37. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56(4):918–28.
38. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41(4):707–16.

39. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(10):604–8.
40. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28(5):1241–6.
41. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200–7.
42. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106(6):1618–24.
43. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229(2):216–22.
44. Ikai I, Aii S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101(4):796–802.
Current Management of Hepatocellular Carcinoma 897
45. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30(6):1434–40.
46. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1527–36.
47. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44(6):1543–54.
48. Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(7):458–65.
49. Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007;245(6):831–42.
50. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002;3(10):593–603.

51. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(2):206–11.
52. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1):S34–8.
53. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15(2):270–85.
54. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218(2): 145–51.
55. Moreno P, Jaurrieta E, Figueras J, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 1995;27(4):2296–8.
56. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693–9.
57. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–403.
58. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7(11):2587–96.
59. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8(10):1982–9.
60. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(12):1505–14.
61. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8(12):2547–57.
898 Mendizabal & Reddy
62. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(3):819–27.
63. Yao FY. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: down-staging with a view to liver transplantation—yes. *Semin Liver Dis* 2006;26(3):239–47.

64. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9(6):557–63.
65. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8(10):873–83.
66. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, et al. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346(14):1074–82.
67. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004;239(2):142–9.
68. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003;75(3 Suppl):S37–40.
69. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004;240(3):451–9 [discussion: 459–61].
70. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(6):1601–8.
71. Ishii H, Okada S, Nose H, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77(9):1792–6.
72. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197(1):101–8.
73. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43(3):458–64.
74. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228(1):235–40.
75. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127(6):1714–23.
76. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210(3):655–61.

77. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129(1):122–30.
78. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151–6.
Current Management of Hepatocellular Carcinoma 899
79. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(6):727–35.
80. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43(5):1101–8.
81. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33(5):1124–9.
82. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243(3):321–8.
83. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242(1):36–42.
84. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical resection vs percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008;49(4):589–94.
85. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg* 2008;195(6):829–36.
86. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37(2):429–42.
87. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(1):6–25.
88. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131(2):461–9.

89. Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F, et al. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19(6):388–96.
90. Molinari M, Kachura JR, Dixon E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American Cancer Centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(9):684–92.
91. Castells A, Bruix J, Ayuso C, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 1995;22(4):410–5.
92. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1535–47.
93. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006;11(7):790–800.
94. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48(4):1312–27.
95. Roberts LR. Sorafenib in liver cancer—just the beginning. *N Engl J Med* 2008;359(4):420–2.
96. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(5):561–74.
97. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–90.