



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

TESIS

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL INCMNSZ: FACTORES
DE RIESGO, ETAPA CLÍNICA, MODALIDADES DE
TRATAMIENTO Y SOBREVIVENCIA EN UNA COHORTE DE
PACIENTES DE 2004-2009.**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

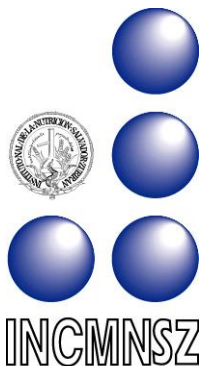
PRESENTA:

DR. ELEAZAR OMAR MACEDO PÉREZ

ASESOR: DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

COASESOR EN METODOLOGÍA Y ESTADÍSTICA:

DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ



MÉXICO DF

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN:

Dr. Eucario León Rodríguez

Coordinador y Profesor Titular del curso de Oncología Médica

Tutor de Tesis

Dr. Fidel David Huitzil Meléndez

Profesor Titular de Oncología Médica

Coasesor de Tesis

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque con su enorme esfuerzo me dieron el aliento, las fuerzas y la actitud para superarme en cada una de las etapas que he tenido como médico.

A mis hermanos, porque contribuyeron con la mejor de las intenciones a mi superación en los ámbitos personal y profesional.

A los médicos adscritos del servicio de Oncología del INCMNSZ, que han sido mis maestros y me han proporcionado con la mejor de las actitudes las herramientas y elementos necesarios para ejercer esta hermosa profesión.

A mis compañeros de generación y de otras generaciones con quienes he convivido en esta especialidad, porque gracias al esfuerzo conjunto de todos hemos salido victoriosos en una reto más en nuestras vidas.

A todos y cada uno de los pacientes que atendí durante mi proceso de preparación en oncología médica, porque gracias a ellos he adquirido los conocimientos y la actitud necesarias para enfrentar los padecimientos oncológicos.

A la Dra Kathia Susana Zamudio Osuna, quien durante los últimos 10 años de mi vida ha sabido ser la mejor de las compañeras, amiga y hermana.

DEDICATORIAS

A mis padres: porque ellos hicieron posible este sueño hecho realidad. Porque han estado en cada una de las etapas de mi vida de manera incondicional, apoyándome y alentándome a seguir adelante.

A mi prometida: porque ha estado a mi lado en todo momento y con su paciencia y amor hemos podido salir victoriosos en esta etapa.

Al Dr. Eucario León Rodríguez, por ser el mejor de los maestros, por entregar lo mejor de sí, por alentarnos a seguir adelante, por buscar la excelencia académica en todo momento y por confiar en mí.

Al Dr. F. David Huitzil Meléndez, por ser un excelente maestro, amigo y compañero de trabajo. Por encontrar siempre la mejor manera de estimular a sus discípulos a querer sobresalir.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO, DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
3. ANTECEDENTES.....	4
4. JUSTIFICACIÓN.....	13
5. OBJETIVOS.....	14
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
7. RESULTADOS.....	17
8. DISCUSIÓN.....	25
9. CONCLUSIONES.....	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	42
11. ANEXOS.....	47

----- 0 -----

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer primario de hígado más frecuente (1). A nivel mundial cada año se diagnostican >600,000 casos nuevos y mueren a consecuencia de la enfermedad >500,000 personas, lo que sitúa al CHC en la quinta posición en incidencia por cáncer y la tercera como causa de muerte por cáncer (2, 3, 4, 5, 6).

El principal factor de riesgo para el desarrollo del CHC es la presencia de cirrosis hepática, ya que ésta se encuentra presente hasta en 80-90% de los pacientes que desarrollan esta neoplasia (7, 8, 9, 10). A su vez, el factor de riesgo más frecuente a nivel mundial para el desarrollo de cirrosis hepática lo constituye la infección por VHC, seguido por cirrosis secundaria a infección por VHB e ingesta de alcohol. Hasta un 40% de los CHC asociados a VHB pueden ocurrir en ausencia de cirrosis. Otros factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de CHC son esteatosis hepática, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de α -1 antitripsina, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, aflatoxina-B. En un pequeño porcentaje su etiología permanece desconocida (11, 12, 13, 14, 15, 16).

A pesar de los avances tecnológicos y de los tratamientos disponibles, la supervivencia global (SVG) ha tenido poca mejoría, con tasas de supervivencia reportadas a 5 años entre 6-16% según las series revisadas (4, 17, 18, 19, 20).

Los principales determinantes del pronóstico son el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y el tratamiento recibido. Éste último a su vez depende del grado de disfunción hepática, presencia o ausencia de hipertensión portal (HTP), número y tamaño de las lesiones. Así, para los pacientes con CHC que son llevados a Trasplante Hepático Ortotópico (THO) y que reúnen los criterios de Milán, las tasas de SVG a 5 años son $\geq 70\%$ (21).

Estos criterios para THO con tasas de SVG a 5 años se han reproducido en otras series, por lo que estos criterios han sido adoptados por la mayoría de las organizaciones que evalúan a los candidatos para THO (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Una vez que los factores de riesgo se conocen y los pacientes de alto riesgo son vigilados estrechamente, existe mayor probabilidad de reconocer la enfermedad en etapa temprana, en donde se puede ofrecer un tratamiento con curación a largo plazo. Lamentablemente sólo un 20-30% de los pacientes son encontrados en etapa temprana, en donde las opciones de tratamiento con fines curativos estarían indicadas: resección quirúrgica, THO, ablación por radiofrecuencia (ARF) o alcoholización (7, 23, 28, 29, 30, 31, 32).

La mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas más avanzadas, en donde las opciones de tratamiento no tienen fines curativos y sólo se emplean medidas paliativas: quimioembolización intra-arterial, sorafenib, quimioterapia sistémica o bien, mejor cuidado de soporte (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

En nuestro país existe poca información publicada con respecto a los factores de riesgo (40, 41, 42) y características del CHC: etapa clínica a la presentación, modalidades de tratamiento y sobrevida. Más aún, no existen publicaciones sobre series contemporáneas con tal información o con un número importante de pacientes (43, 44, 45).

El objetivo de nuestro trabajo fue describir una serie contemporánea de Carcinoma Hepatocelular en un hospital de referencia de tercer nivel de México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Se analizaron factores de riesgo, etapa clínica, modalidades de tratamiento y sobrevida en una cohorte de pacientes de 2004-2009.

----- 0 -----

2. PLANTEAMIENTO, DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El CHC representa la quinta causa más frecuente por cáncer a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer. Los factores pronósticos más importantes son la extensión de la enfermedad y el grado de disfunción hepática, de los cuales a su vez se decide el tratamiento que el paciente deberá recibir.

Los resultados en cuanto al pronóstico por estadio clínico, tratamiento recibido, factores de riesgo en las que nos basamos provienen de estudios publicados con población Asiática, Europa y EUA. Sin embargo la información en nuestro país es muy limitada.

Con base en lo anterior nos hicimos la siguiente pregunta: ¿cuáles son los factores de riesgo, etapa clínica, modalidades de tratamiento y sobrevida de pacientes con CHC en el INCMNSZ en el periodo 2004-2009?

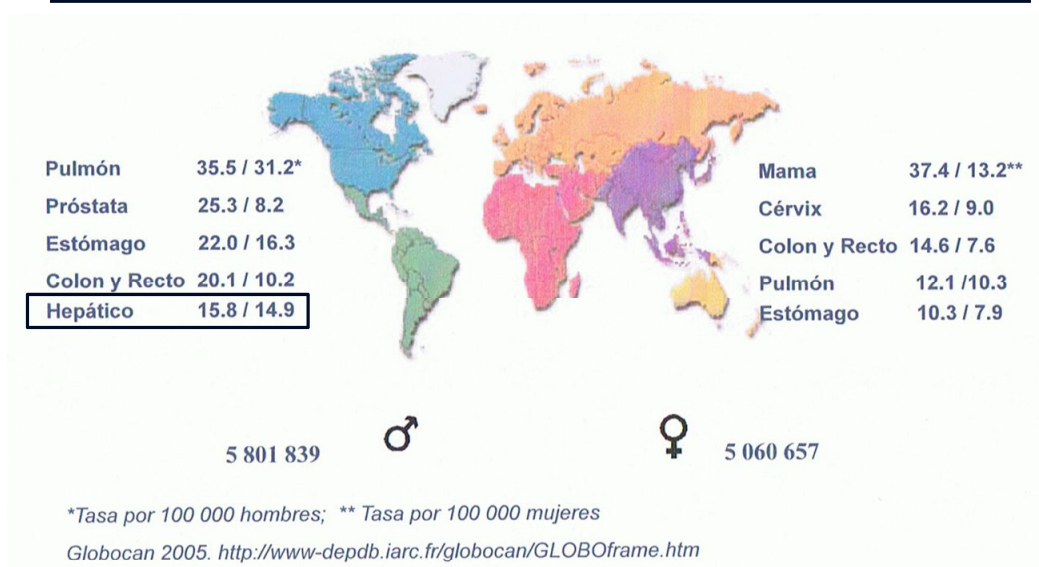
----- 0 -----

3. ANTECEDENTES

3.1 Epidemiología

El carcinoma hepatocelular es el cáncer primario de hígado más frecuente (1). A nivel mundial anualmente se diagnostican >600,000 casos nuevos y mueren a consecuencia de la enfermedad >500,000 personas, lo que sitúa a esta neoplasia maligna en la quinta posición en incidencia y tercera como causa de muerte por cáncer (2, 3, 4, 5, 6). Ver figura 3.1

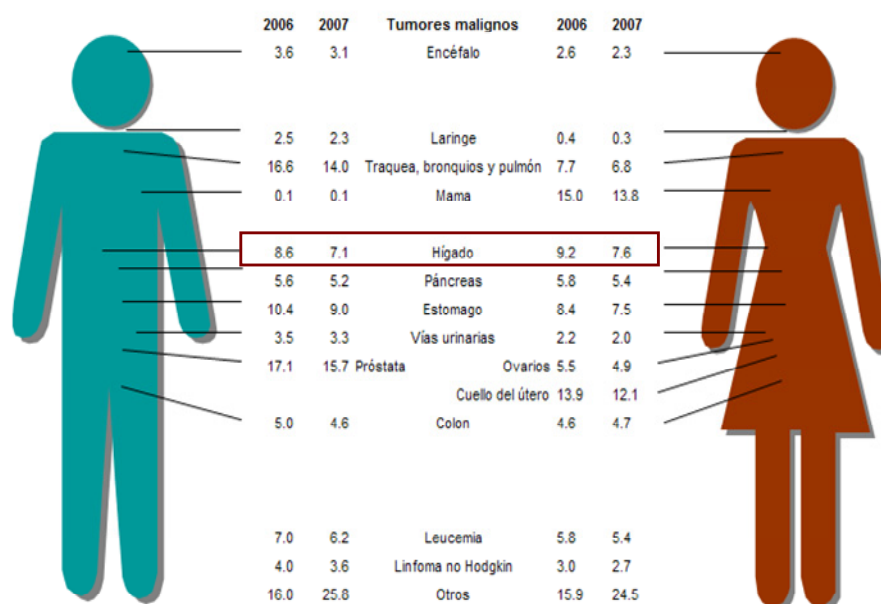
Figura 3.1 Incidencia Acumulada y mortalidad por cáncer en el mundo, 2005



En México de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de México (RHNM), en el 2003 la mortalidad por cáncer de hígado y vías biliares fue del 4.6% (2,369 defunciones) para las mujeres y del 4.1% (2,108 defunciones) para los hombres, representando la tercer y cuarta causa de muerte por cáncer, respectivamente (46). En el 2007, de acuerdo a estadísticas obtenidas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI), hubo 149,520 casos nuevos de cáncer, de los cuales el

CHC representó el 2.4 y 2.1% de los casos en hombres y mujeres, respectivamente. Del total de defunciones en ese mismo año (514,420 muertes), el cáncer fue responsable del 13.4% de las muertes (68,815 casos). El CHC contribuyó con 7.1% (2,365/33,312 muertes) y 7.6% (2,683/35,503 muertes) de las muertes por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente, para situarse en la 4ª y 3ª posición por muertes relacionadas a cáncer (47). Ver figura 3.2

Figura 3.2 Distribución porcentual de las defunciones por tumores malignos para cada sexo (2006-2007)



Fuente: INEGI. Estadísticas Vitales. Defunciones 2006 y 2007. Base de datos.



La distribución geográfica presenta variaciones importantes, lo cual está en relación con los factores de riesgo, puesto que la mayor parte de los casos se presenta en áreas endémicas para hepatitis viral. En Japón, el 75% de los casos se asocia a infección por VHC (48), mientras que en China el 80% de los casos está asociado a infección por VHB (49). Ver Tabla 3.1 y 3.2.

Tabla 3.1 Causas de CHC a nivel mundial			
Lugar	VHB	VHC	Alcohol
China, Corea	70%	20%	10%
Japón	10%	80%	10%
Europa	10-15%	58-75%	20%
EUA	20%	50%	20%
México (Ref. 43-45)	4-8%	50-60%	20-30%

Tabla 3.2 Epidemiología del CHC				
Región	Incidencia de CHC (casos/100,000) Hombres	Incidencia de CHC (casos/100,000) Mujeres	No. de casos de CHC/año	Principal asociación
Asia, Africa Sub-sahariana	30-120	9-30	>500,000	VHB, aflatoxina
Japón	10-30	3-9		VHC
Europa, Argentina	<5	2-5		VHC
EUA	<5	<3	18,000	VHC, alcohol

3.2 Factores de Riesgo

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC lo representa la cirrosis hepática, puesto que hasta un 80-90% de éstas neoplasias se originan en hígados cirróticos (7, 8, 9, 10). Una vez que la cirrosis se establece, el riesgo de desarrollar CHC es de un 2-3% cada año, como lo demuestra un estudio publicado en el año 2004, en donde se evaluó la incidencia de CHC en un grupo de 417 pacientes con cirrosis compensada que tuvieron un seguimiento estrecho con determinación de AFP anual y Ultrasonido abdominal durante un periodo de 12 años. Al cabo de dicho periodo 112 pacientes (26.8%) desarrollaron CHC, lo que constituye un 25% de la muestra, con una incidencia anual de 3.4% (53). En cuanto a etiología de la cirrosis y por lo tanto riesgo de desarrollar CHC, el factor de riesgo más frecuente a nivel mundial para el desarrollo de cirrosis hepática lo constituye la infección por VHC, seguido por cirrosis secundaria a infección por VHB e ingesta de alcohol. Hasta un 40% de los CHC asociados a VHB pueden ocurrir en ausencia de cirrosis. Otros factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de CHC

son esteatosis hepática, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de α -1 antitripsina, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, aflatoxina-B. En un pequeño porcentaje su etiología permanece desconocida (11, 12, 13, 14, 15, 16). Tabla 3.2

Clasificación, pronóstico y Tratamiento.

Los principales determinantes del pronóstico son el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y el tratamiento recibido. Éste último a su vez depende del grado de disfunción hepática (Escala de Child-Pugh, Tabla 3.3), de la presencia o ausencia de hipertensión portal (HTP), presencia o ausencia de síntomas debidos al CHC, así como del número y tamaño de las lesiones (Clasificación de Barcelona, BCLC; figura 3.3).

Tabla 3.3 Clasificación de Child-Pugh			
Variable	Puntos por variable		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía hepática	Ausente	Grados 1-2	Grados 3-4
Ascitis	Ausente	Leve/controlada con diuréticos	Moderada-severa
Bilirrubinas séricas totales (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prolongación de INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Child-A= 5-6 puntos Child-B = 7-9 puntos Child-C= \geq 10 puntos			

Al momento del diagnóstico, sólo un 30% de los pacientes se presenta en una etapa temprana (Estadios BCLC-0 y BCLC-A), en donde se pueden ofrecer tratamientos con fines curativos (Trasplante Hepático Ortotópico, resección quirúrgica o terapias ablativas como ARF o alcoholización). La supervivencia a 5 años en este grupo de pacientes es del 50-70% (7, 23, 28, 29, 30, 31, 32).

Para los pacientes con CHC que son llevados a Trasplante Hepático Ortotópico (THO) y que reúnen los criterios de Milán, las tasas de SVG a 5 años son $\geq 70\%$ (21). Estos criterios para THO con tasas de SVG a 5 años se han reproducido en otras series, por lo que estos criterios han sido adoptados por la mayoría de las organizaciones que evalúan a los candidatos para THO (22, 23, 24, 25, 26, 27). Tabla 3.4

Tabla 3.4 Series publicadas con resultados de THO en pacientes con CHC que reúnen criterios de Milán					
Autor	Año	N	Criterios para THO	SLR a 5ª	SVG a 5ª
*Mazaferro V.	1996	48	1 < 5 cm 3 < 3 cm	92%	74%
Bismuth H.	1999	45	1 < 3 cm 3 < 3 cm	89	74
Llovet JM.	1999	79	1 < 5 cm	96	75
Jonas S.	2001	120	1 < 5 cm 3 < 3 cm	84	71
Cheng S.	2001	48	1 < 5 cm 3 < 3 cm	92	75
Figueras J.	2001	307	1 < 5 cm	79	63
Margarit C.	2005	79	1 < 5cm	96	75
Santoyo J.	2005	53	1 < 5cm 3 < 3cm	89	70
* Resultados a 4 años después del THO.					

Los pacientes en estadios BCLC-B y BCLC-C representan el 50% de todos los casos nuevos de CHC. En estas etapas no es posible ofrecer tratamientos con fines curativos y las medidas empleadas sólo tienen fines paliativos (Quimioembolización intra-arterial, Sorafenib, quimioterapia sistémica, ensayos clínicos). La supervivencia a 5 años sólo alcanza 10-40% (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Los tratamientos que actualmente están disponibles son diversos esquemas de quimioterapia y sorafenib, con resultados realmente limitados y con un modesto beneficio en supervivencia global y bajas tasas de respuesta (tabla 3.5 y Figura 3.4).

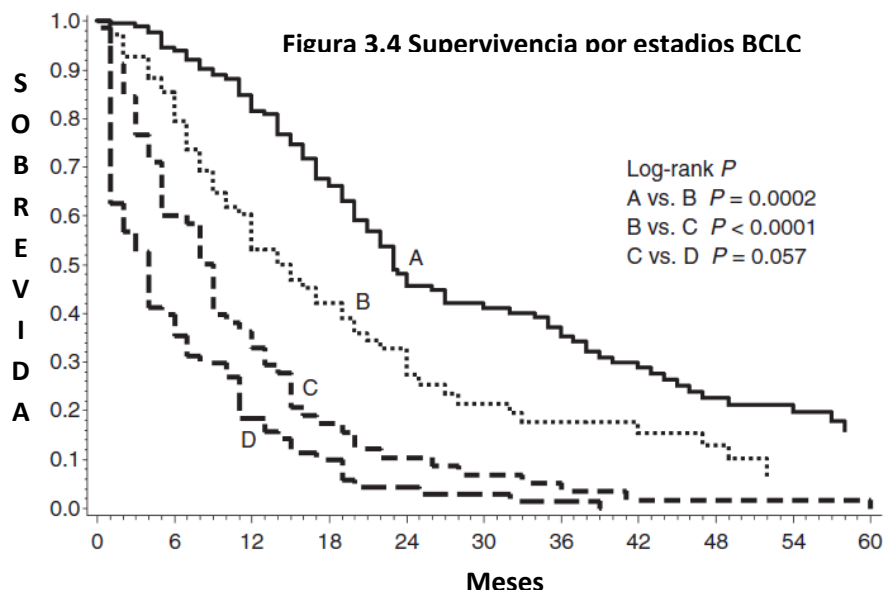
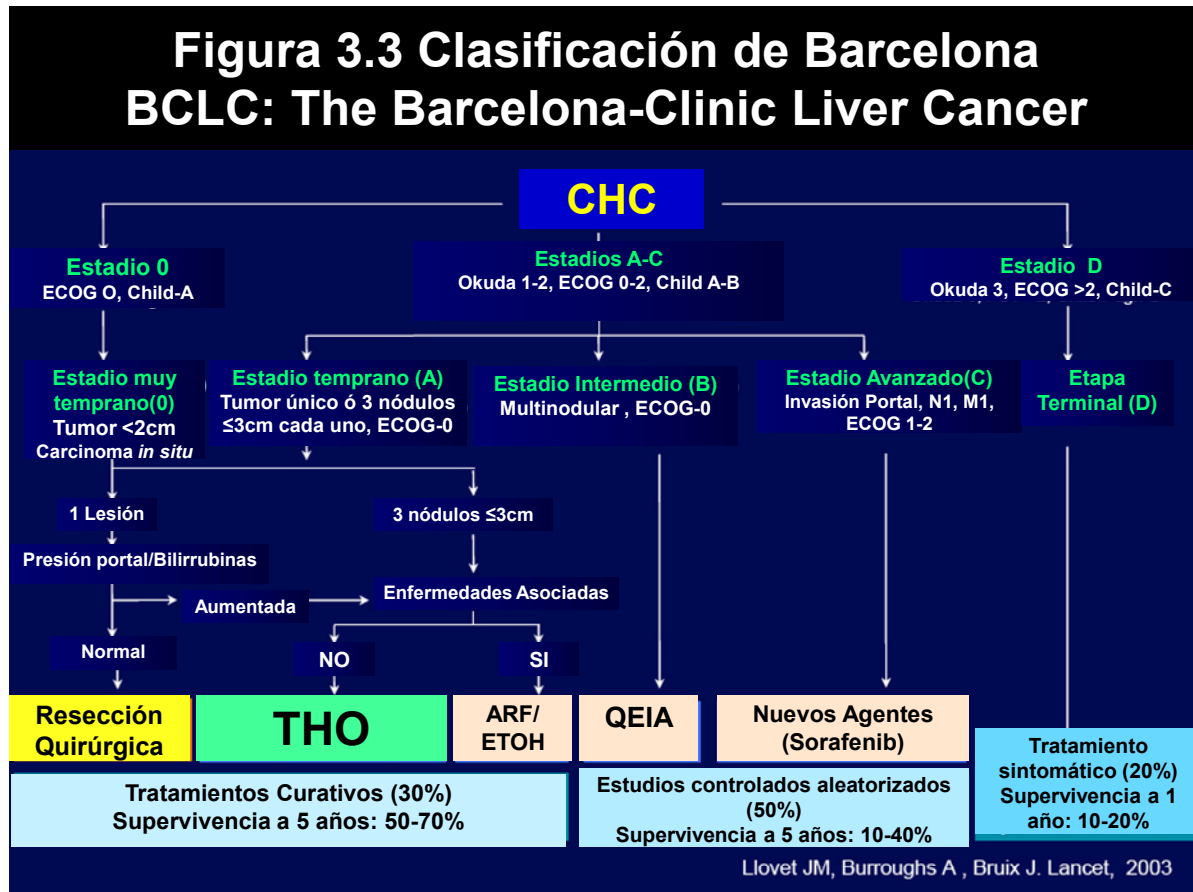


Tabla 3.5 Estudios Fase III aleatorizados de QT sistémica y terapias Blanco en CHC avanzado.			
Referencia	n	Tratamiento	SVG (mediana)
Gish R. <i>et al.</i> J Clin Oncol (2007); 25: 3069	445	Doxorrubicina Vs. Nolatrexed	32.3 semanas Vs. 22.3 semanas
Qin S. <i>et al.</i> ASCO 2010	371	FOLFOX-4 Vs. Doxorrubicina	6.47 meses Vs. 4.9 meses
Abou-Alfa <i>et al.</i> ASCO 2007	96	Doxorrubicina + Sorafenib Vs. Doxorrubicina + Placebo	13.7 meses Vs. 6.5 meses
Llovet JM, Ricci S, Mazafarro V. (SHARP trial). NEJM (2008); 359: 378-390	602	Sorafenib Vs Placebo	10.7 meses Vs. 7.9 meses
Cheng A, Kang YK, Chen CL. J Clin Oncol (2008); 26 (suppl 20): abstract 4509.	222	Sorafenib Vs. Placebo	6.5 meses Vs. 4.2 meses

Finalmente, los pacientes que se presentan en etapa BCLC-D (hasta un 20%), sólo son candidatos medidas paliativas, dado que su expectativa de vida es de tan sólo 2-4 meses.



Carcinoma Hepatocelular en México

En nuestro país existe poca información publicada con respecto a los factores de riesgo (40, 41, 42). En una publicación de 2004 por Méndez-S. *et al*, se hicieron proyecciones con respecto a etiología del CHC y hepatopatías crónicas con los datos disponibles, en donde se observa un incremento constante en casos de CHC, de pacientes con VHC, alcohol y sobretodo esteatosis hepática.

Por lo que respecta a los próximos 40 años, se espera que exista un incremento del 80% en el número de pacientes hepatópatas crónicos y del 40% en casos nuevos de CHC (figura 3.5), por lo que representa un verdadero problema de salud pública nacional también. En cuanto a información disponible acerca de las características del CHC en México: etapa clínica a la presentación, modalidades de tratamiento y sobrevida, la información es limitada. En tres series publicadas con número de pacientes de 47-135, el común denominador es la presencia de estadios avanzados, pacientes fuera de cualquier tratamiento entre 40-60% y tasas de supervivencia global bajas, de 4 a 13 meses para las diferentes series (43, 44, 45), tabla 3.6. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados son VHC y alcoholismo.

Figura 3.5 Tendencias en la prevalencia de hepatopatías crónicas en México

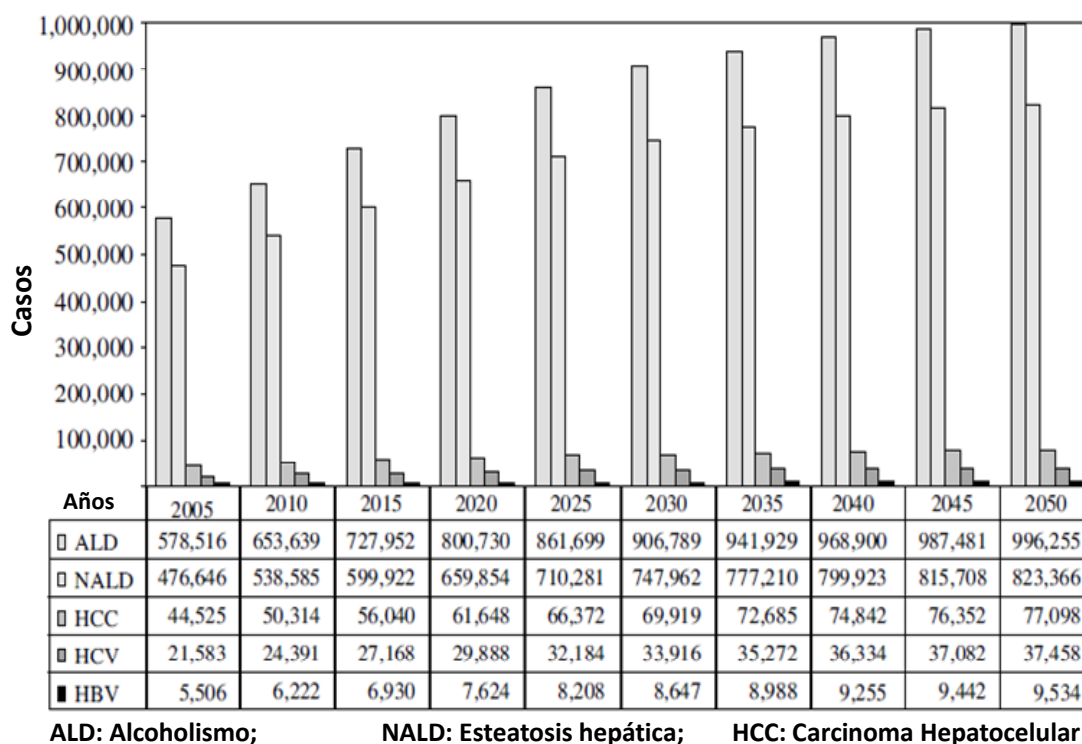


Tabla 3.6 Series mexicanas de CHC			
	1991-2000 Meza-Junco J. INCMNSZ	1992-2002 Mondragón- Sánchez R. INCAN	2004-2007 Ladrón de Guevara L. et al. ISSSTE
# pacientes	135	127	47
Etapa BCLC (n/%)			
A			
B	NR	NR	3 (6.3%)
C	NR	NR	9 (19%)
D	NR	NR	11 (23.5%)
	NR	NR	24 (51%)
Cirugía	22 (16%)	18 (14%)	6 (13%)
Trasplantes	0	0	0
ARF	0	0	2 (4.2%)
Alcoholización	6 (4.4%)	13 (10%)	0
QEIA	10 (7.5%)	0	4 (8.5%)
Quimioterapia	5 (3.7%)	12 (9.4%)	9 (19%)
Otro Tx.	12 (9%)	19 (15%)	3 (6.3%)
Sin Tx.	80 (59%)	65 (51%)	23 (49%)
Mediana SVG	7.9 meses	13 meses	4 meses
SVG por etapa BCLC (meses)			
A			
B	NR	NR	22.7
C	NR	NR	12.3
D	NR	NR	10.7
	NR	NR	3.3
Diámetro	8 cm	8 cm	8 cm
VHC	37 (41.6%)	43 (34%)	21 (44.7%)
VHB	5 (5.6%)	6 (4.7%)	NR
VHC + VHB	NR	9 (7%)	NR
Alcohol	24 (27%)	17 (13.3%)	6 (13%)
Esteatosis	NR	NR	7 (15%)
Otro Factor de riesgo	23 (17%)	NR	13 (27%)

----- 0 -----

4. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma hepatocelular se encuentra dentro de las 5 neoplasias más frecuentes y es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En nuestro país representa la 3ª y 4ª causa de muerte en mujeres y hombres respectivamente.

La información acerca de los factores de riesgo, características clínicas, estadios al diagnóstico, modalidades de tratamiento y pronóstico es limitada debido a la poca información publicada en México acerca de CHC.

Es necesario conocer el comportamiento de esta enfermedad en población mexicana, puesto que la información en la que nos basamos para implementar estrategias de detección y manejo de CHC proviene de países Europeos y de EUA, y desconocemos si la población mexicana tiene diferencias en el comportamiento clínico de la enfermedad y con respecto al tratamiento recibido.

En un país en donde los factores de riesgo para el desarrollo de CHC son tan prevalentes (infección por VHC, alcoholismo, DM-2, sobrepeso, obesidad, esteatosis hepática), se vuelve una necesidad el conocer información contemporánea que nos permita realizar estrategias de prevención, detección en etapas tempranas del CHC y opciones de manejo adaptadas a la población mexicana.

El presente trabajo permitirá adquirir el conocimiento acerca de la población de pacientes con CHC atendidos en el INCMNSZ, compararlo con otras series nacionales e internacionales y permitir la realización de estudios prospectivos acerca de tamizaje y tratamiento del CHC.

----- 0 -----

5. OBJETIVOS

Generales:

Determinar en una población mexicana de un hospital de referencia de tercer nivel (INCMNSZ) en el período 2004-2009:

- Factores de riesgo para el desarrollo de CHC
- Presentación Clínica al diagnóstico
- Extensión tumoral al diagnóstico
- Estado de función hepática al diagnóstico
- Tratamiento recibido
- Desenlace de acuerdo a presentación y tratamiento recibido

Específicos:

- Comparar nuestras estadísticas con los resultados reportados en la literatura a nivel mundial.
- Comparar nuestros resultados con otras series mexicanas publicadas.

----- 0 -----

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

6.2 Período y Lugar en donde se desarrolló el estudio:

Estudio realizado en los meses de marzo-julio de 2010, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

6.3 Criterios de Inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular evaluados en el INCMNSZ durante el periodo 2004-2009 (se restringió a este periodo para tener acceso a los estudios de imagen digitalizados) y que reunieran las siguientes características:

- Diagnóstico histológico de CHC
- Diagnóstico no invasivo de CHC: Cirrosis + lesión características de CHC (lesiones >1cm, con fase arterial hipervasculatura + lavado en fase venosa) ó cirrosis + lesión característica >2cm y nivel de AFP >200 ng/mL.
- Tratamiento primario recibido en el INCMNSZ
- Estudios dinámicos de imagen disponibles
- Estudios de laboratorio completos para calcular estadio Child.

6.4 Criterios de Exclusión:

- Estudios dinámicos de imagen no disponibles
- CHC de tipo fibrolamelar
- Histologías mixtas: CHC-colangiocarcinoma
- Tratamiento primario recibido fuera del INCMNSZ.

6.5 identificación de pacientes:

- Archivo clínico del INCMNSZ
- Criterio de búsqueda:
 - ✓ Carcinoma hepatocelular
 - ✓ Hepatocarcinoma
 - ✓ Tumor hepático
 - ✓ Cáncer de Hígado
- Primera etapa: revisión de los expedientes clínicos para confirmación del diagnóstico de CHC.
- Segunda etapa: registro de variables

6.6 Registro de Variables:

La recolección de las variables se realizó en un formato estandarizado que se llenó de acuerdo al código para recolección de las variables (Ver anexos 11.1 y 11.2).

6.7 Datos obtenidos y análisis:

Mediante la recolección de los datos con los formatos anteriores obtuvimos información de factores de riesgo, extensión tumoral, función hepática, estadio y tratamiento recibido. Se calcularon curvas de sobrevida con el método de Kaplan y Meier.

----- 0 -----

7. RESULTADOS

De Marzo a Julio del 2010 realizamos la búsqueda de expedientes en el archivo clínico del INCMNSZ que contuvieran las palabras Carcinoma Hepatocelular, hepatocarcinoma, tumor hepático y cáncer de hígado, atendidos durante el periodo 1999-2009.

Encontramos 1211 expedientes que contenía esas palabras y el análisis se hizo en dos etapas: la primera consistió en seleccionar aquellos expedientes en los que se confirmara el diagnóstico de CHC con los criterios antes señalados (confirmación histológica o por estudios de imagen dinámicos). En esta etapa se excluyeron 715 expedientes en quienes se estableció un diagnóstico diferente al de CHC. En la segunda etapa, contando con 496 pacientes elegibles, restringimos nuestra población de estudio al periodo 2004-2009 debido a que no era posible tener acceso a los estudios de imagen de años anteriores. En esta fase se eliminaron 302 expedientes, identificando a 194 pacientes que reunían los criterios de elegibilidad (figura 7.1).

Características Clínicas

Las características clínicas de los 194 pacientes elegibles se muestran en la Tabla 1. Como puede observarse la mediana de edad fue de 62 años (rango 18-86 años), género masculino 53% (n 103) y femenino 47% (n 91). Presentaban cirrosis 174 pacientes un (90%), diagnosticado por clínica, estudios de imagen y/o biopsia hepática. En cuanto a la etiología, en nuestra serie encontramos que 57% tenían cirrosis secundaria a infección por VHC, un 30% fue secundaria alcoholismo intenso, infección por virus de hepatitis B en 8%, esteatosis hepática en 17%, otros factores de riesgo en 4%. De los pacientes anteriores 16% tenían 2 o más factores de riesgo (VHC + alcohol en 6 pacientes, co-infección VHC + VHB en 2 pacientes, esteatosis hepática + alcoholismo en 5 pacientes y esteatosis hepática + VHC en 3 pacientes).

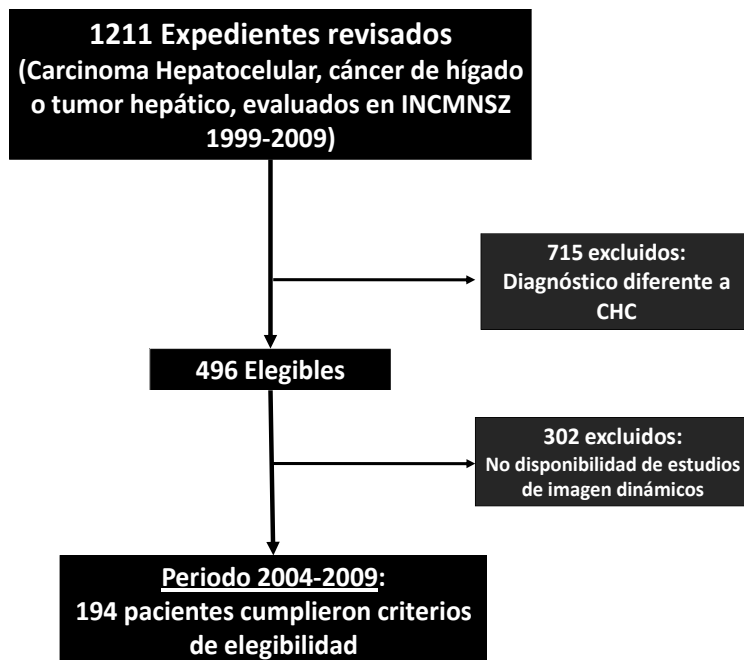


Figura 7.1. Búsqueda en 2 etapas de la población de estudio

Al momento de la presentación del CHC, los síntomas asociados a la enfermedad (pérdida de peso >10% en los 6 meses previos al diagnóstico, dolor abdominal que requirió uso de analgésicos, o ambos) se encontraban presentes en 106 pacientes (55%). Se presentaron con ascitis 62 pacientes (32%), y con datos de encefalopatía hepática 39 pacientes (20%). Ver Tabla 7.2.

Un total de 122 pacientes (63%) se presentó con várices al momento del diagnóstico, diagnosticadas por endoscopia o estudios de imagen. Otros 29 pacientes (15%) presentaron algún otro signo de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia, gastropatía congestiva, várices intrabdominales). En total por lo tanto 78% presentaron HTP.

Extensión de la enfermedad y grado de disfunción hepática

En cuanto al grado de disfunción hepática, la distribución por estadio de Child-Pugh (ver anexos) fue la siguiente: Child-A 38%, Child-B 47% y Child-C 15%.

Con respecto a la extensión tumoral al momento del diagnóstico 103/194 pacientes (53%) presentaron una sola lesión, 2 lesiones 40 pacientes (21%), 3 lesiones 23 pacientes (12%), y ≥ 3 lesiones 27 pacientes (14%). Se encontró enfermedad bilobar en 52 casos (27%). La mediana del diámetro de las lesiones fue de 4.9 cm (rango 1.3-22 cm). Un 21% se presentó con trombosis de la vena porta. La distribución por estadios de acuerdo al TNM6 (2002) es como sigue: T1 42%, T2 20%, T3 36%, T4 3%. Se encontraron 19 pacientes con metástasis (10%). De estas, el sitio más común fue pulmón, seguida de hueso (Tabla 7.3).

Tabla 7.1 Características clínicas de los pacientes elegibles		
Características	Número de pacientes (n 194)	Porcentaje 100%
Edad (años)	62 (18-86)	
<65	108	56
>65	84	44
Género		
Hombres	103	53
Mujeres	91	47
Cirrosis hepática		
Presente	175	90
Ausente	19	10
Etiología		
Infección por VHC	110	57
Infección por VHB	15	8
Alcoholismo	58	30
Esteatosis Hepática	33	17
Otros factores de riesgo* (Coexistencia 2 ó + factores de riesgo)	8	4 (-16%)
Hipertensión portal (HTP)	151	78
Várices esofágicas (endoscopia/TAC)	122	63
Otro dato de HTP**	29	15
Child-Pugh		
A	74	38
B	91	47
C	29	15
*Otros factores de riesgo: Hemocromatosis, CBP, hepatitis autoinmune.		
** Otro dato de HTP: esplenomegalia, trombocitopenia, gastropatía congestiva, várices intrabdominales.		

Tabla 7.2 Manifestaciones clínicas al diagnóstico del CHC entre los 194 pacientes		
Característica	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Dolor abdominal	65	33
Pérdida de Peso	56	29
Ascitis	62	32
Encefalopatía	38	20

Tabla 7.3 Número de lesiones y extensión tumoral		
Característica	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Número de lesiones	194	100
1 lesión	103	53
2 Lesiones	40	21
3 Lesiones	24	12
≥4 Lesiones	27	14
Trombosis venosa portal	41	21
(T):		
T1	82	42
T2	39	20
T3	69	35
T4	4	2
(N):		
N0	177	91
N1	17	9
(M):		
M0	175	90
M1	19	10
Lóbulos afectados		
Unilobar	142	73
Bilobar	52	27
Extensión		
>50%	108	56
<50%	47	24
No evaluable	39	20

En cuanto a los estudios de laboratorio, la mediana de AFP fue de 117 (rango 1-60000 ng/ml), Bilirrubinas 1.57 (0.3-19.1), ALT 58 (16-274), AST 91 (14-614), Albúmina 2.8 (0.89-4.17), fosfatasa alcalina 162 (36-1660).

Tratamiento

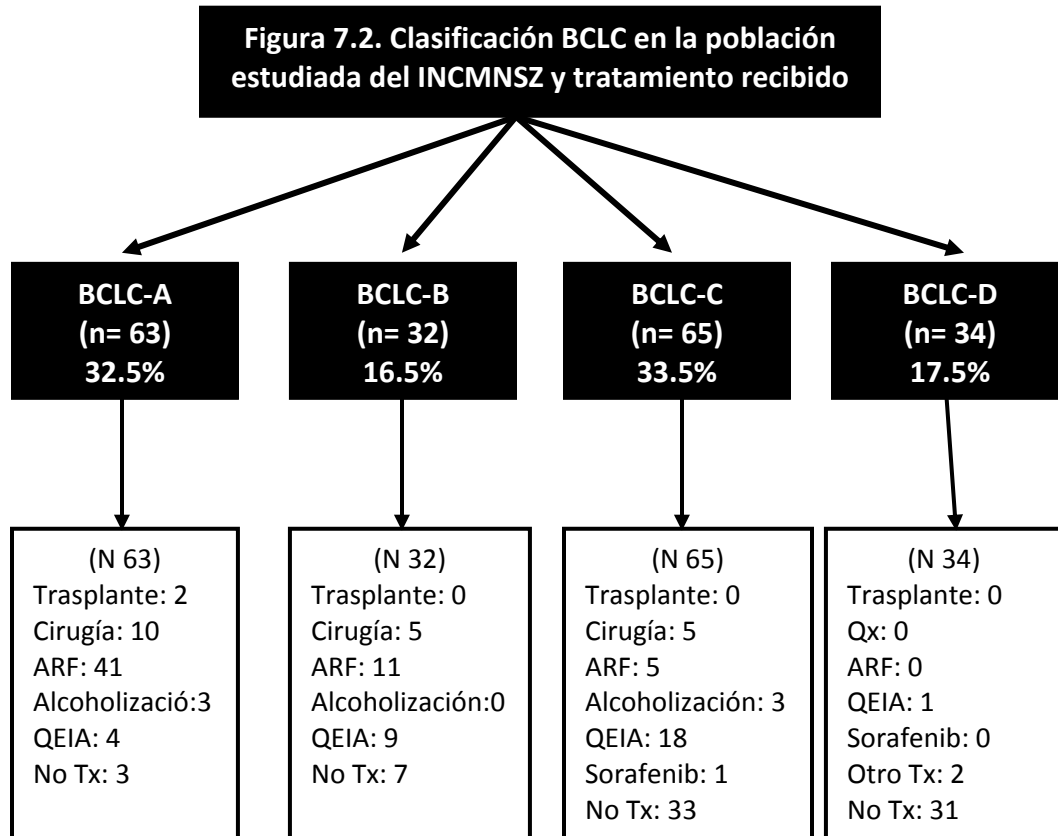
De acuerdo a la clasificación de Barcelona (BCLC), se encontraron distribuidos de la siguiente manera: BCLC-A 63 pacientes (32.5%), BCLC-B 32 pacientes (16.5%), BCLC-C 65 pacientes (33.5%) y en BCLC-D 34 pacientes (17.5%). Ver figura 7.2

El tratamiento recibido de manera global fue de la siguiente manera: Setenta y cuatro pacientes (38%) no recibieron tratamiento primario. La principal razón para ello fue el estadio de la enfermedad BCLC-C y D. Los restantes 120 pacientes (62%) sí recibieron algún tipo de tratamiento primario: Dos pacientes fueron trasplantados (1%), 20 pacientes fueron llevados a resección quirúrgica (10%), 58 pacientes recibieron ARF (30%), 6 pacientes alcoholización (5%), 41 pacientes (21%) quimioembolización intra-arterial (QEIA). Ningún paciente recibió quimioterapia como tratamiento primario, y sólo 1 paciente recibió sorafenib. Como tratamiento secundario destaca que 2 pacientes adicionales fueron sometidos a trasplante hepático y otros 2 pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica. El resto de los tratamiento secundarios se distribuyeron entre ARF, QEIA, QEIA + ARF, sorafenib y otros tratamientos (talidomida principalmente).

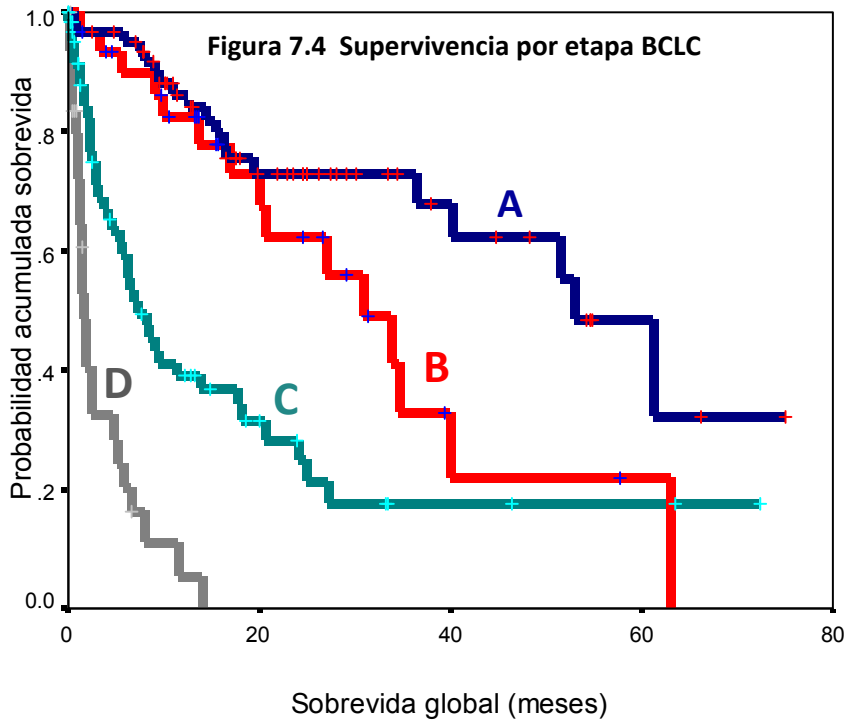
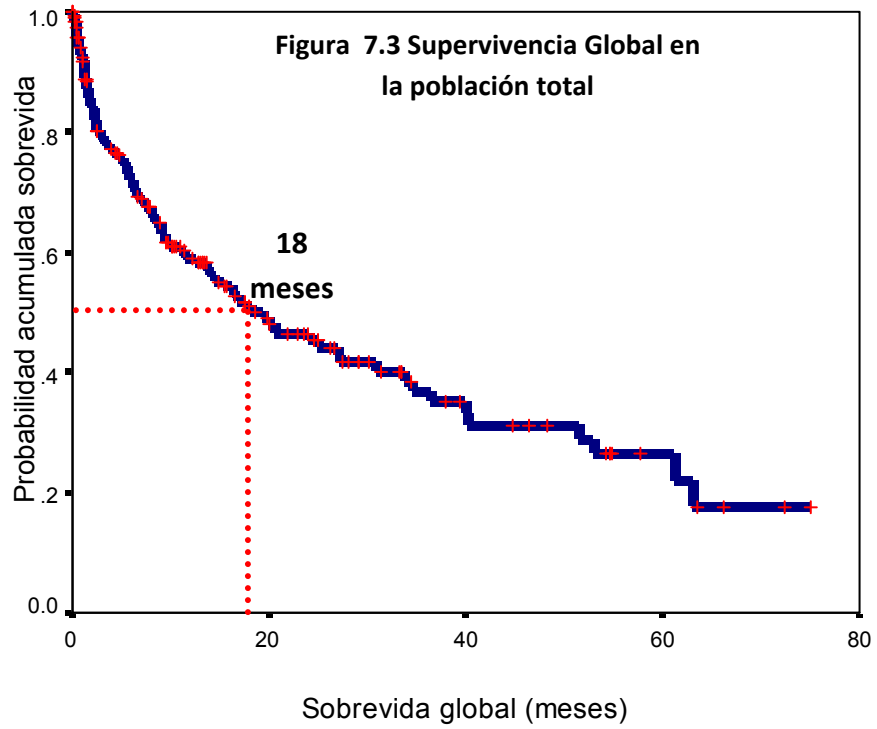
Supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 9.5 meses (rango 2-65). En cuanto a desenlaces se reportaron 101 decesos (52%), de los cuales 74 muertes fueron secundarias a progresión de la enfermedad, 15 muertes secundarias a deterioro de la función hepática con tumor estable y 12 muertes por otras causas. Hubo 20% de pérdidas de seguimiento.

La mediana de Supervivencia Global (SVG) fue de 18 meses (rango 10.24-25.89). El principal factor pronóstico fue el estadio de la clasificación de Barcelona (BCLC): La SVG para BCLC-A fue de 53 meses (rango 43.78-62.29), para BCLC-B de 31 meses (rango 20.99-40.94), para BCLC-C de 7.2 meses (rango 4.02-10.38) y para BCLC-D de 1.6 meses (rango 0.97-2.23), Log Rank: 0.0000 (Figuras 7.3 y 7.4).



De los pacientes tratados, 129 presentaron recurrencia o progresión de la enfermedad y, dependiendo del estadio BCLC a este evento, fueron asignados o no a un nuevo tratamiento. Sesenta pacientes se encontraban sin evidencia de actividad tumoral o recurrencia después del tratamiento primario y en los pacientes restantes no se pudo determinar el estado actual por pérdida del seguimiento.



El principal factor pronóstico en nuestra serie fue el estadio BCLC al diagnóstico (log Rank 0.0000). Los principales motivos para no ofrecer tratamiento a los pacientes fue también el estadio BCLC, puesto que 64/74 pacientes que no lo recibieron fue por etapas BCLC-C y BCLC-D. La edad no fue un determinante acerca del tratamiento que se le ofreció a los pacientes, excepto para trasplante hepático, en donde los 2 pacientes que lo recibieron eran <65 años.

----- 0 -----

8. DISCUSIÓN

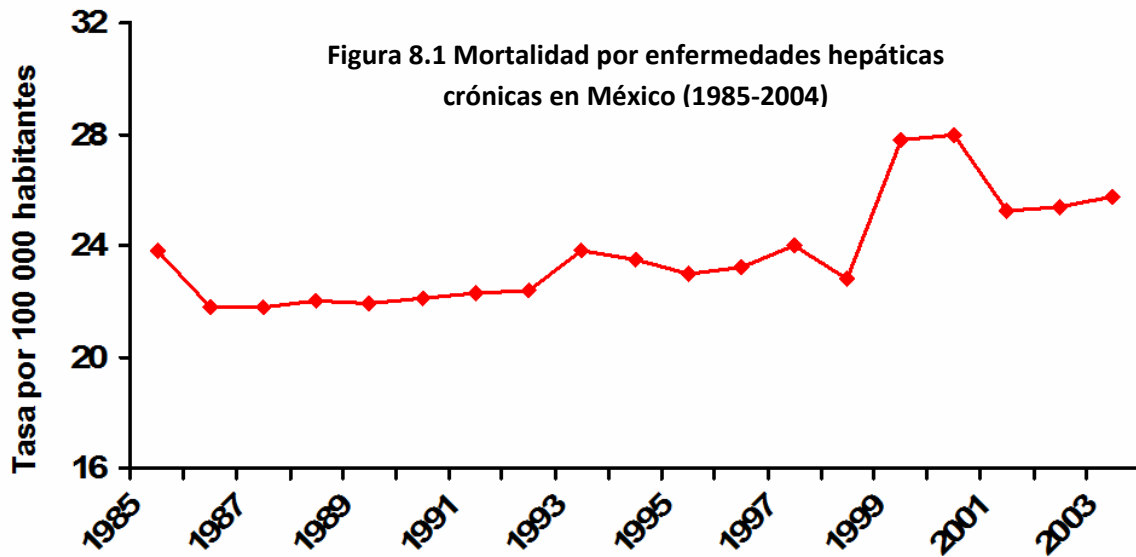
A nivel mundial el CHC representa la tercera causa de mortalidad relacionada a cáncer (2, 3, 4, 5, 6) y ocupa la quinta posición en incidencia. En nuestro país, con datos obtenidos del RHNM (46) e INEGI (47) sabemos que las estadísticas son muy similares a las reportadas a nivel mundial, puesto que en mujeres también representa la tercer causa de muerte y en hombres la cuarta causa de muerte asociada a cáncer.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular es la presencia de cirrosis hepática. Se ha asociado como el factor predisponente más frecuente, puesto que el 80-90% de los pacientes que desarrollan CHC tienen cirrosis (7, 8, 9, 10). En México, existe información proveniente de series publicadas en años pasados de CHC, en las cuales se documenta la presencia de cirrosis en un 66%, 76% y 72% respectivamente (43, 44, 45). En nuestra serie encontramos datos de cirrosis por clínica, estudios de laboratorio, imagen o biopsia en el 90% de los pacientes, lo que resulta muy similar a lo reportado en la literatura mundial.

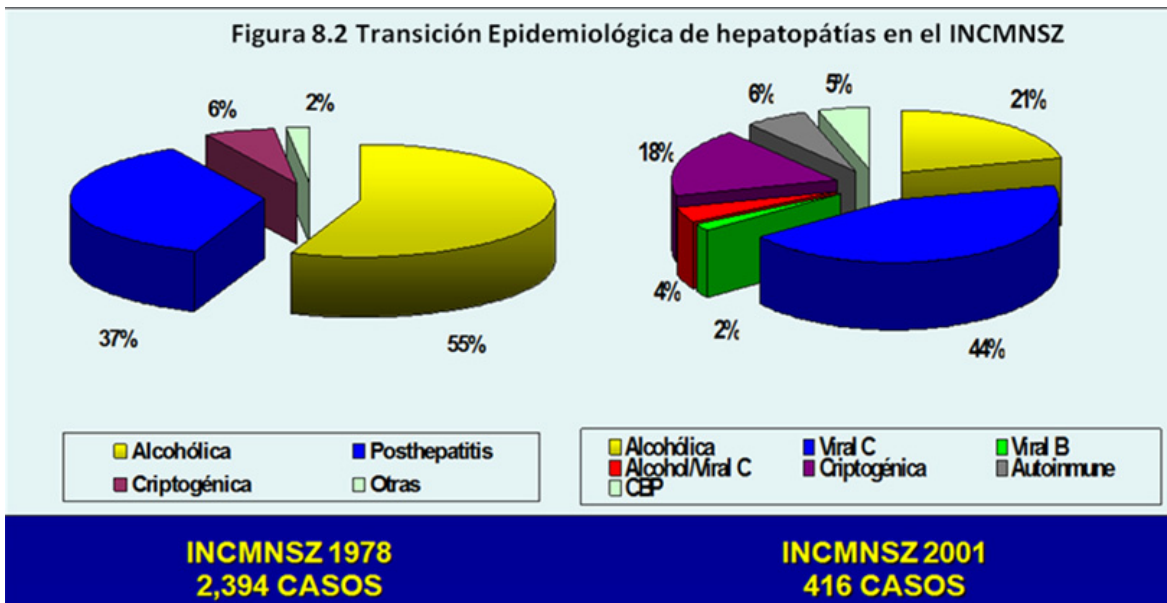
En cuanto a la etiología de la cirrosis y CHC, los factores de riesgo más importantes son la infección por VHC, VHB, alcohol y esteatosis hepática, representando en su conjunto >90% de las causas de cirrosis y CHC a nivel mundial (11, 12, 13, 14, 15, 16). Existen variaciones geográficas y étnicas importantes en cuanto a la etiología, siendo en Corea y China el VHB el responsable del 70-80% de los casos de CHC. En Japón, Europa, EUA y México la infección por VHC representa la causa más frecuente de CHC (40, 49,50), como se puede observar en la Tabla 8.1

Tabla 8.1 Causas de CHC a nivel mundial			
Lugar	VHB	VHC	Alcohol
China, Corea	70%	20%	10%
Japón	10%	80%	10%
Europa	10-15%	58-75%	20%
EUA	20%	50%	20%
México (Ref. 43-45)	4-8%	50-60%	20-30%

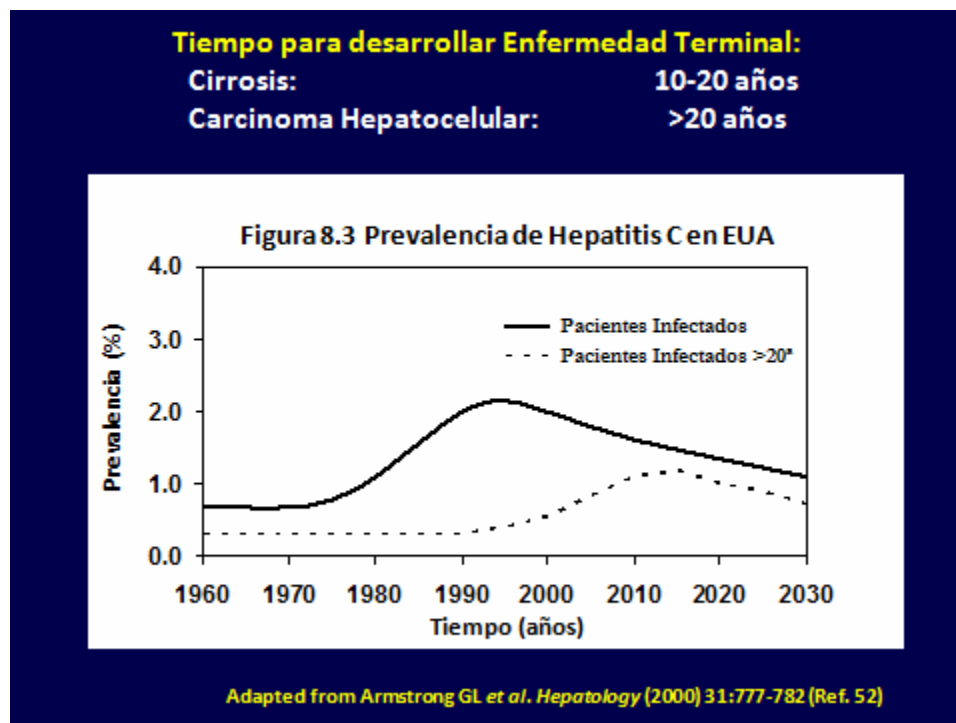
En nuestro país, ha ocurrido una transición epidemiológica con lo que respecta a la etiología de la cirrosis y la mortalidad por hepatopatías, siendo claro un incremento en la mortalidad en pacientes hepatópatas por CHC (figura 8.1 y 8.2).



Fuente: Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA); con permiso de Olivera M. (51)



Sin embargo, la explicación a la transición epidemiológica que se ha visto en el INCMNSZ puede deberse en parte al tipo de población que se atiende en esta institución y a que se ha convertido en un hospital de referencia para el tratamiento de pacientes con infección por VHC. Como se observa en la figura 8.2, el alcoholismo pasó de ser la primera causa de cirrosis en la población atendida en el INCMNSZ en los 70's, a ocupar la segunda posición, desplaza por pacientes que desarrollan cirrosis secundaria a infección crónica por VHC. Esto concuerda con la tendencia a nivel mundial y está en relación a la vez con la historia natural de la enfermedad, en donde se observa que los datos de cirrosis aparecen 10-20 años después de adquirida la infección crónica por VHC, y el CHC se desarrolla a razón de 2-3% cada año una vez instaurada la cirrosis (48, 52). A finales de los 80's y principios de los 90's, a nivel mundial se dio la mayor proporción de pacientes infectados con VHC, la mayoría relacionados con la transfusión de productos hemáticos, por lo que es de esperarse que en las próxima década continuaremos observando un incremento a nivel mundial (incluyendo México) en el número de casos de cirrosis asociados a esta infección y consecuentemente de CHC (figura 8.3).



Sin embargo, las estadísticas anteriores sólo son de una sola institución y no es un reflejo de lo que ocurren en el resto del país. En una serie publicada por Méndez-Sánchez *et al.* en el año 2004 (Ref. 40) en la que se analizó la etiología de la cirrosis en México en 1,486 pacientes de acuerdo a los datos obtenidos de 8 hospitales del Distrito Federal, se encontró que la causa más frecuente era el alcoholismo con un 39.5%, seguido por infección por VHC con un 36% (Tabla 8.2). Nuevamente el problema al que nos enfrentamos es a que existe una amplia variación geográfica a nivel nacional en cuanto a la etiología de la cirrosis y el riesgo de CHC.

Tabla 8.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA CIRROSIS HEPATICA EN MEXICO

HOSPITAL	n	VIRUS B	VIRUS C	ALCOHOL	CRIPTOGÉNICA	CBP	OTRAS
CMN Siglo XXI	318	14	129	70	57	36	12
CM de Occidente	146	6	72	24	15	20	9
HGM	120	14	11	88	7	0	0
Hospital Militar	456	32	160	233	21	7	7
CMN 20 Noviembre	100	0	49	25	17	7	2
HU, Monterrey	108	3	16	63	18	3	6
H, Durango	54	2	15	37	0	0	0
FC Medica Sur	154	4	78	29	26	12	5
Total	1456	75 (5.1)	530 (36.4)	569 (39.1)	161 (11)	85 (5.8)	41 (2.8)

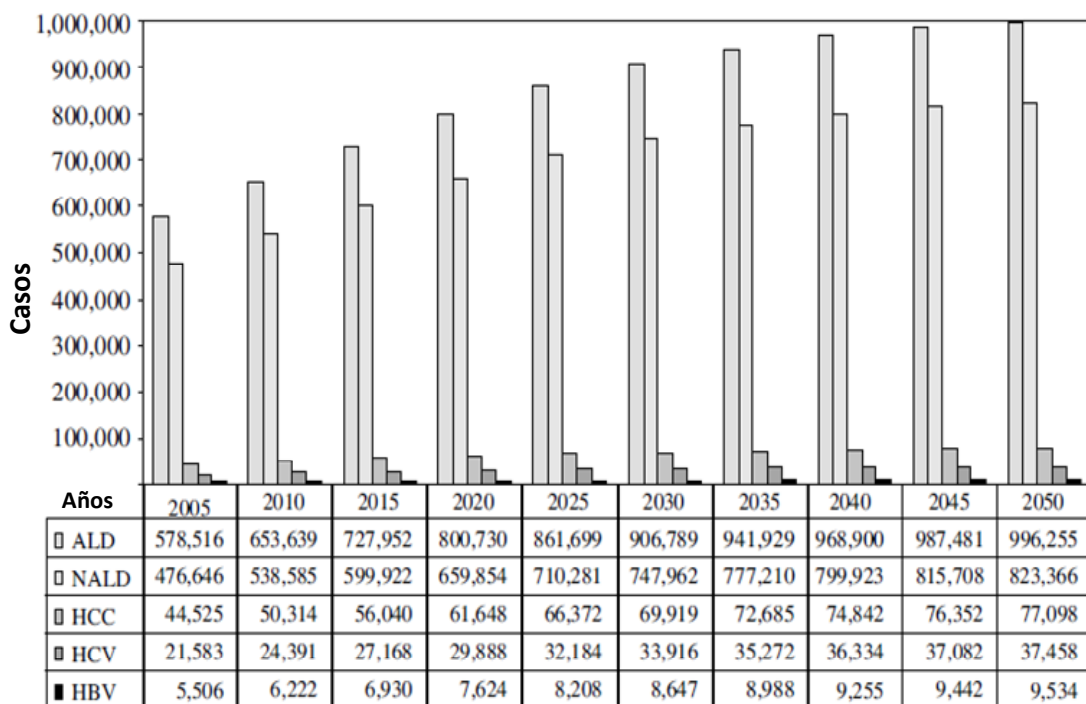
Méndez-Sánchez *et al.* Hepatology (2004)

En el 2004, Méndez-Sánchez *et al.* publicó un trabajo sobre las tendencias en la prevalencia de enfermedades hepáticas en México, con datos obtenidos de diferentes regiones del país e hizo proyecciones para el 2050 (Tablas 8.3, 8.4 y figura 8.4). Se observa que la prevalencia de CHC seguirá en aumento, al igual que la infección por VHC. Es muy importante hacer notar, como con mayor frecuencia se espera que exista una mayor proporción de hepatopatía asociada a esteatosis hepática.

	2005	2010	2015	2020	2030	2040	2045	2050
CHC	21162	23908	26626	29287	33159	35399	36067	36377
Alcoholismo	504264	569718	634470	697882	790161	843543	859449	866848
Esteatosis	309596	349782	389537	428469	485124	517898	527664	532207
VHB	2601	2939	3273	3600	4076	4351	4433	4471
VHC	6718	7590	8453	9298	10527	11238	11450	11549

	2005	2010	2015	2020	2030	2040	2045	2050
CHC	23362	26406	29414	32361	36760	39443	40285	40721
Alcoholismo	74252	83921	93482	102848	116628	125357	128032	129407
Esteatosis	167050	188803	210385	231385	262838	282025	288044	291159
VHB	2905	3283	3657	4024	4571	4904	5009	5063
VHC	14865	16801	18715	20590	23389	25096	25632	25909

Figura 8.4 Tendencias en la prevalencia de hepatopatías crónicas en México



ALD: Alcoholismo; NALD: Esteatosis hepática; HCC: Carcinoma Hepatocelular

Conocer los factores de riesgo y las causas de hepatopatías en nuestro país es de gran utilidad, puesto que el realizar estrategias de tamizaje en población de alto riesgo ha mostrado impactar positivamente en la supervivencia, como lo demuestra un meta-análisis publicado recientemente (53), en el cual incluyó estudios para determinar la

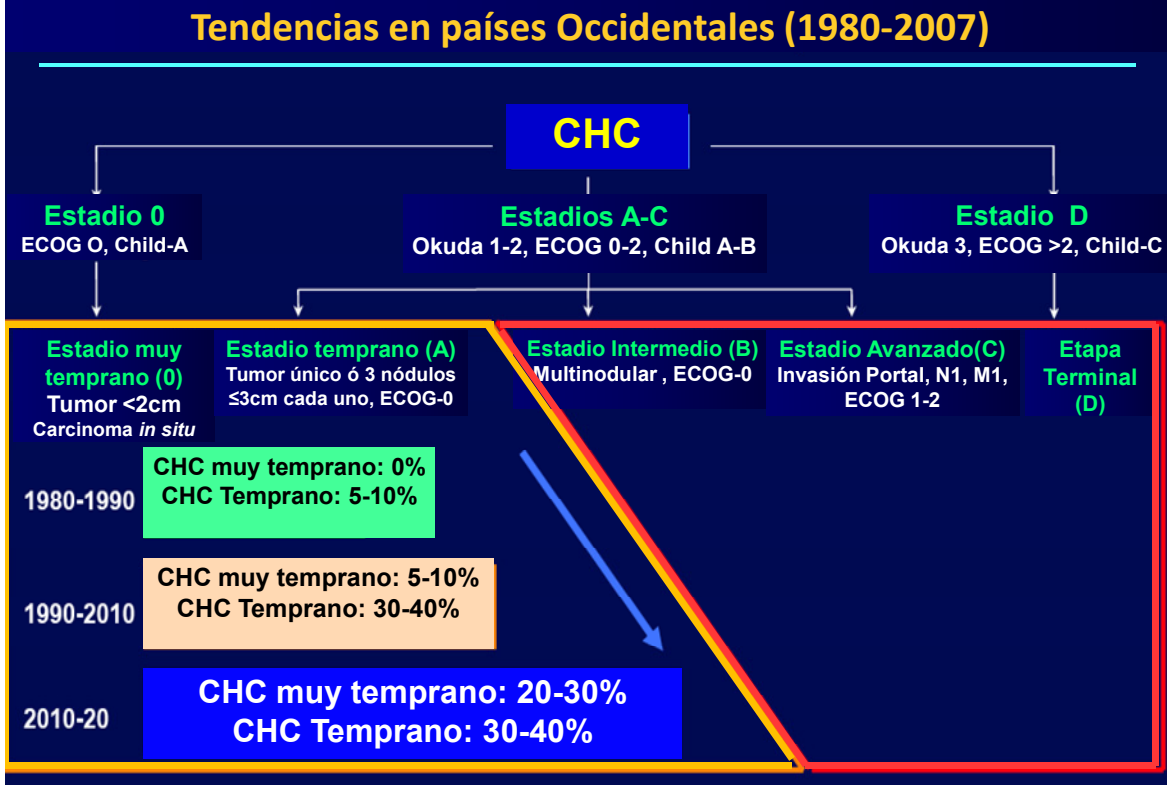
sensibilidad, especificidad para el diagnóstico de CHC y se analizó el impacto en detectar CHC en etapas tempranas mediante el seguimiento estrecho con ultrasonido abdominal (USG) y AFP. Se concluyó que es costo-beneficio realizar tamizaje en población de alto riesgo (cirrosis por VHC, alcohol, cirrosis por otras causas e infección por VHB), además que al detectar CHC en etapas más tempranas, se pueden ofrecer terapias con fines curativos.

Hablando de terapias curativas, el THO ha mostrado tasas de SVG a 5 años >70% y SLR >80% cuando se lleva a cabo en pacientes seleccionados que reúnen los criterios de Milán, como lo demuestran varias series publicadas (Ref. 21-27, Tabla 8.5).

Tabla 8.5 Series publicadas con resultados de THO en pacientes con CHC que reúnen criterios de Milán					
Autor	Año	n	Criterios para THO	SLR a 5ª	SVG a 5ª
*Mazaferro V.	1996	48	1 < 5 cm 3 < 3 cm	92%	74%
Bismuth H.	1999	45	1 < 3 cm 3 < 3 cm	89	74
Llovet JM.	1999	79	1 < 5 cm	96	75
Jonas S.	2001	120	1 < 5 cm 3 < 3 cm	84	71
Cheng S.	2001	48	1 < 5 cm 3 < 3 cm	92	75
Figueras J.	2001	307	1 < 5 cm	79	63
Margarit C.	2005	79	1 < 5cm	96	75
Santoyo J.	2005	53	1 < 5cm 3 < 3cm	89	70
* Resultados a 4 años después del THO.					

La vigilancia estrecha en población de alto riesgo ha permitido encontrar con mayor frecuencia CHC en etapas más tempranas, lo cual impacta positivamente en la supervivencia (figura 8.4). Por lo tanto, la mejor estrategia contra el CHC es la vigilancia estrecha.

Figura 8.4 Estrategia para mejorar las tasas de curación del CHC: Vigilancia



En nuestra serie, la más grande de las reportadas en México, es un claro ejemplo de la transición epidemiológica que ha sufrido el CHC, además de que nos permite saber que en el INCMNSZ que es un centro de referencia de tercer nivel de atención, la estrategia de tamizaje en pacientes de alto riesgo ha impactado positivamente en el pronóstico: ahora detectamos etapas más tempranas, se ofrecen mayor número de tratamientos con fines curativos y el pronóstico ha mejorado, comparado con la serie publicada por la Dra Meza-Junco *et al* (Ref. 43) de una cohorte de 135 pacientes analizados en el periodo 1991-2000 en el INCMNSZ (Tabla 8.6). Comparando estas 2 series, podemos observar que en la mitad del periodo de estudio de la serie de la Dra Meza-Junco, en nuestra serie obtuvimos un mayor número de casos de CHC, lo que a su vez está en relación a 2 razones: la primera es que cada vez se recibe a un mayor número de pacientes con diagnóstico de CHC puesto que el INCMNSZ es un centro

Tabla 8.6 Series mexicanas de pacientes con CHC				
Características	1991-2000 Meza-Junco J. INCMNSZ	2004-2009 Macedo-Pérez EO, Melendez-Huitzil F. <i>et al.</i> INCMNSZ	1992-2002 Mondragón- Sánchez R. INCAN	2004-2007 Ladrón de Guevara L. <i>et al.</i> ISSSTE
# pacientes	135	194	127	47
Etapa BCLC (n/%)				
A	NR	63 (32.5%)	NR	3 (6.3%)
B	NR	32 (16.5%)	NR	9 (19%)
C	NR	65 (33.5%)	NR	11 (23.5%)
D	NR	34 (17.5%)	NR	24 (51%)
Cirugía	22 (16%)	20 (10%)	18 (14%)	6 (13%)
Trasplantes	0	2 (1%)	0	0
ARF	0	58 (30%)	0	2 (4.2%)
Alcoholización	6 (4.4%)	6 (5%)	13 (10%)	0
QEIA	10 (7.5%)	41 (21%)	0	4 (8.5%)
Quimioterapia	5 (3.7%)	0	12 (9.4%)	9 (19%)
Otro Tx.	12 (9%)	---	19 (15%)	3 (6.3%)
Sin Tx.	80 (59%)	74 (38%)	65 (51%)	23 (49%)
Mediana SVG	7.9 meses	18 meses	13 meses	4 meses
SVG por etapa BCLC (meses)				
A	NR	53	NR	22.7
B	NR	31	NR	12.3
C	NR	7.2	NR	10.7
D	NR	1.6	NR	3.3
Diámetro	8 cm	4.5 cm	8 cm	8 cm
VHC	37 (41.6%)	*110 (57%)	43 (34%)	21 (44.7%)
VHB	5 (5.6%)	*16 (8%)	6 (4.7%)	NR
VHC + VHB	NR	NR	9 (7%)	NR
Alcohol	24 (27%)	*58 (30%)	17 (13.3%)	6 (13%)
Esteatosis	NR	33 (17%)	NR	7 (15%)
Otro Factor de riesgo	23 (17%)	8 (4%)	NR	13 (27%)
*Nota: el porcentaje suma >100%, ya que en algunos casos los pacientes presentaron ≥2 factores de riesgo y están cuantificados por separado.				

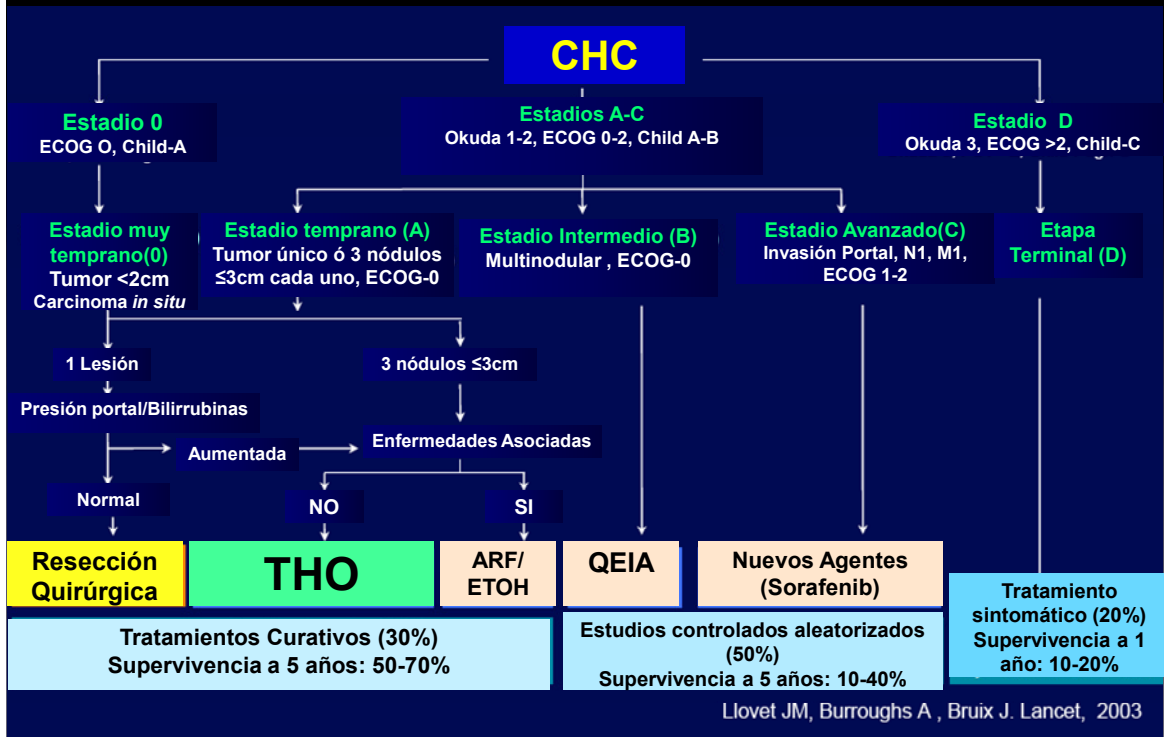
de referencia para este tipo de neoplasias para valorar cirugía/THO. La segunda se debe a que estamos observando un mayor número de casos de CHC entre la población de pacientes con infección por VHC que han sido atendidos por esta infección y otras hepatopatías crónicas desde hace >10-20 años. En las 4 series que se muestran en la Tabla

8.6 la etiología más frecuente fue infección por VHC, seguido por alcoholismo y esteatosis hepática y la menos frecuente es infección por VHB. Como se observa, en cuanto a mediana del diámetro tumoral, en todas las series es el doble de lo que encontramos en nuestra serie, lo cual está en relación a un diagnóstico en etapas más tempranas y esto explica los resultados más favorables en nuestra serie: mediana de SVG de 18 meses, comparado con 13 meses (Ref. 44), 7.9 meses (Ref. 43) y 4 meses (Ref. 45). Además, en el INCMNSZ cada vez se realiza con mayor frecuencia tratamiento intervencionista (ARF, QEIA), lo cual ha mejorado los resultados oncológicos en pacientes no tratados con THO ni cirugía.

En nuestra serie, como lo reporta Llovet en sus resultados (figura 8.5), un 32% son diagnosticados en etapas tempranas, un 50% en estadios BCLC-B y C y 17.5% en etapas BCLC-D. Las curvas de SVG reportadas en nuestra serie también son similares a las reportadas por Llovet (figuras 7.3 y 7.4).

En la actualidad, no hay duda que el tratamiento que ofrece las mejores tasas de curación en pacientes seleccionados con CHC que reúnen los criterios de Milán es el THO, como se demostró inicialmente por Mazzaferro *et al* desde 1996 y cuyos resultados han sido reproducidos por diversas series (Tabla 8.5). De las series mexicanas publicadas, sólo nuestra serie se ha realizado THO, sin embargo a pesar de ser el tratamiento que ofrece las mejores posibilidades de curación a largo plazo, sólo se realizó a 2/194 pacientes de nuestra serie (1%). Por lo anterior analizamos a la población que fuese potencialmente trasplantable siguiendo los criterios de Milán, los cuales son seguidos en el INCMNSZ para valorar THO en pacientes con CHC: lesión única <5 cm ó hasta 3 lesiones ≤ 3 cm cada una. Identificamos a 61 pacientes que reunían los criterios de Milán y en una segunda etapa identificamos a aquellos candidatos a THO de acuerdo a otros requisitos que son seguidos en el INCMNSZ: edad <65 años, ausencia de comorbilidades graves que condicionen una expectativa de vida menor al que ofrece el THO en pacientes con CHC (Nefrópatas crónicas, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, demencia, entre otros), presencia de hipertensión portal (y por lo tanto no candidatos a cirugía) y pacientes con Child-A y B.

Figura 8.5 Clasificación de Barcelona BCLC: The Barcelona-Clinic Liver Cancer



Identificamos a un total de 32 pacientes (16% de los 194 pacientes de nuestra serie) potencialmente trasplantables siguiendo esos criterios (figura 8.6).

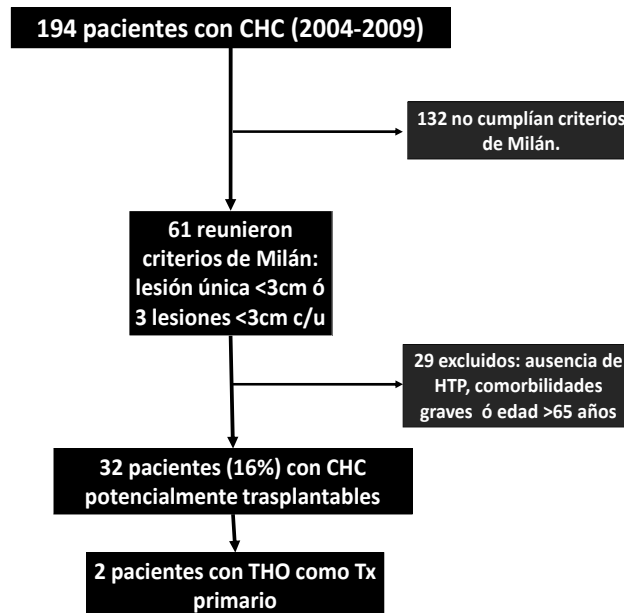
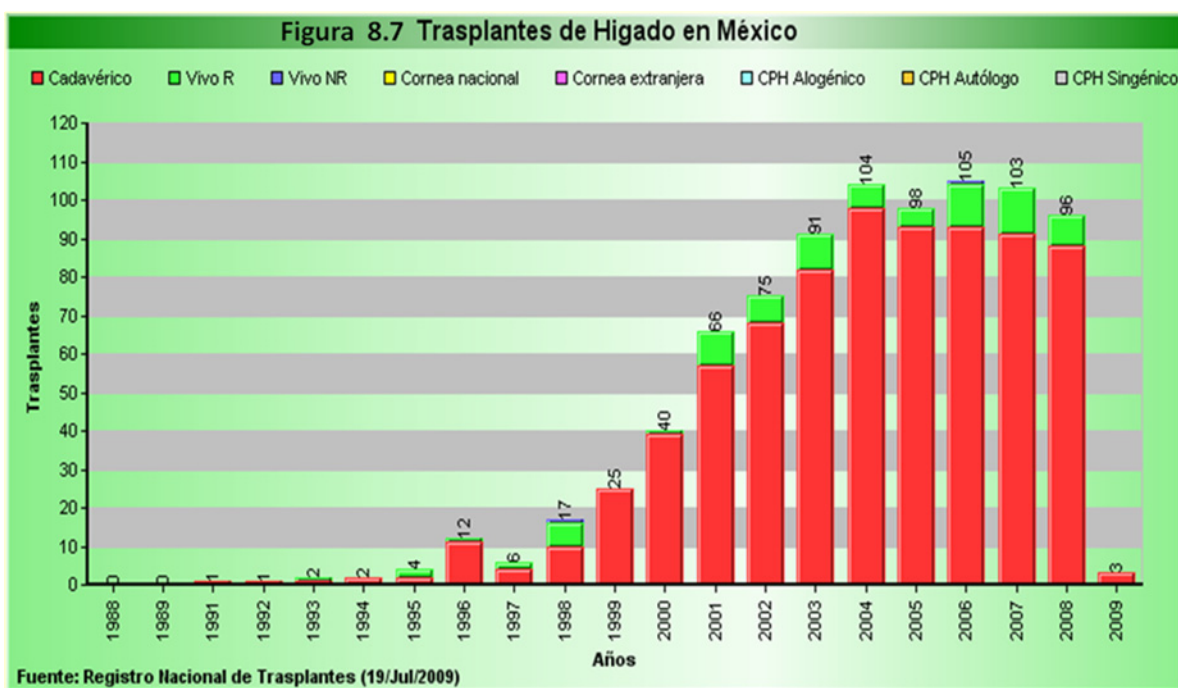


Figura 8.6 Pacientes candidatos a THO

A pesar de que globalmente hasta un 16% de nuestra población son candidatos a THO siguiendo los lineamientos anteriormente expuestos, sólo una minoría (2/32 pacientes que representa el 6%) son llevados a este tratamiento. Las razones que explican en parte estos hallazgos es la falta de donadores en nuestro país ante el creciente aumento en el número de pacientes candidatos a trasplantes por diversas razones, los costos del THO que pocos pacientes pueden pagar y ausencia de un abordaje interdisciplinario en el que participen el oncólogo médico, gastroenterólogo, médicos del equipo de trasplantes, etc. Pese a todas esas limitaciones, cada vez se realizan con mayor frecuencia THO en nuestro país, aunque los casos debidos a CHC representan la minoría (figura 8.7).



Realizamos una estimación del efecto de no realizar THO en pacientes que reunieron los criterios de Milán. Los pacientes recibieron otros tratamientos: el 60% recibió ARF, un 20% fue resecado quirúrgicamente, 9.3% fueron tratados con QEIA o alcoholización y 4 pacientes no recibieron ningún tratamiento. La supervivencia en el grupo de pacientes con CHC candidatos a THO pero que recibieron otro Tx fue de 56% (mediana de seguimiento 3.6 años). En nuestra serie, la supervivencia de los no

trasplantados es menor a la reportada para THO, la cual es superior al 70% a 5 años (tabla 8.7). Dado su impacto en sobrevida es necesario implementar estrategias para realizar TH al 100% de los pacientes que son candidatos.

El papel del oncólogo médico cada vez es más importante en el tratamiento de esta neoplasia, pero se requiere de un equipo multidisciplinario para: implementar estrategias de vigilancia estrecha en población de alto riesgo para detección temprana de CHC y garantizar el acceso a THO u otras medidas con fines curativos a pacientes candidatos. En etapas avanzadas, ya que lamentablemente una gran proporción de pacientes son diagnosticados aún en esta etapa, en la cual no es posible ofrecer tratamiento con fines curativos. Hasta hace pocos años, los avances en el tratamiento de la enfermedad avanzada eran muy limitados y frecuentemente esta etapa aún en la actualidad es infratratada por 2 razones. En primer lugar, el papel de la QT sistémica en general tiene un efecto marginal, con tasas de respuesta realmente bajas y un tiempo a la progresión y por lo tanto SVG muy corto. Sin embargo con mejores esquemas de quimioterapia se ha podido conseguir un mejor pronóstico (Tablas 8.7 y 8.8).

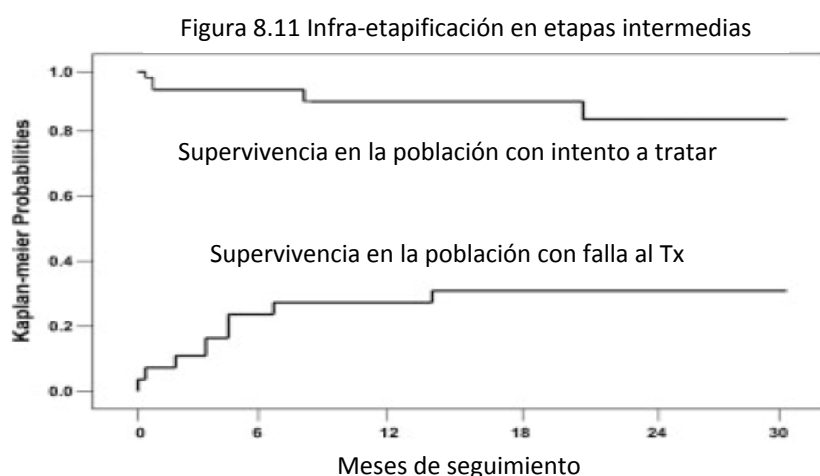
Tabla 8.7 Quimioterapia sistémica en CHC Avanzado					
Quimioterapia	Año	Estudio	# pacientes	Tasas de Respuesta	Mediana de SVG (meses)
Paclitaxel	1998	II	20	0	3.0
Capecitabina	2000	II	37	13	6.0
Irinotecan	2001	II	14	7	8.2
Gemcitabina	2002	II	30	0	6.9
Doxorrubicina	2005	III	94	11	6.8
Nolatrexed	2007	III	222	1	5.6
PIAF	2005	III	94	21	8.7
GEMOX	2007	II	34	18	11.5
XELOX	2007	II	50	6	9.3
Capecitabina/Cisplatino	2008	Cohorte	178	20	10.5

También ha habido avances en el tratamiento del CHC con terapias blanco. Tal es el caso del Sorafenib, el cual demostró en 2 estudios Fase III en población occidental con 602 pacientes y en población Asiática con 226 pacientes, tener un impacto positivo en Supervivencia Global (36, 54). El beneficio comparado contra placebo también es marginal (10.7 vs 7.9 meses en el estudio SHARP y 6.5 vs 4.2 meses con respecto a la mediana de SVG). Sin embargo es el tratamiento de elección considerado por las guías internacionales NCCN y ESMO (Ref. 5 La segunda razón para el infratratamiento en enfermedad avanzada de CHC es el costo del tratamiento con Sorafenib, que en nuestro medio es difícil costear por los pacientes.

Por lo tanto, la quimioterapia paliativa surge nuevamente como una alternativa en el tratamiento del CHC particularmente en nuestro medio. También surge una necesidad de realizar ensayos clínicos que mejoren los resultados de una enfermedad cuyos resultados siguen siendo pobres.

Tabla 8.8 Estudios Fase III aleatorizados de QT sistémica y terapias Blanco en CHC avanzado.			
Referencia	n	Tratamiento	SVG (mediana)
Gish R. <i>et al.</i> J Clin Oncol (2007); 25: 3069	445	Doxorrubicina Vs. Nolatrexed	32.3 semanas Vs. 22.3 semanas
Qin S. <i>et al.</i> ASCO 2010	371	FOLFOX-4 Vs. Doxorrubicina	6.47 meses Vs. 4.9 meses
Abou-Alfa <i>et al.</i> ASCO 2007	96	Doxorrubicina + Sorafenib Vs. Doxorrubicina + Placebo	13.7 meses Vs. 6.5 meses
Llovet JM, Ricci S, Mazafferro V. (SHARP trial). NEJM (2008); 359: 378-390	602	Sorafenib Vs Placebo	10.7 meses Vs. 7.9 meses
Cheng A, Kang YK, Chen CL. J Clin Oncol (2008); 26 (suppl 20): abstract 4509.	222	Sorafenib Vs. Placebo	6.5 meses Vs. 4.2 meses

En etapas intermedias del CHC, actualmente los pacientes se consideran candidato a tratamiento con medidas paliativas (QEIA). Sin embargo, los esfuerzos se deberán centrar en volver trasplantables a un subgrupo de pacientes que sean tratados con fines de infraetapificación, como lo demostró Yao F, *et al.* (55), en donde a 30 pacientes con CHC no candidatos a THO por estar fuera de los criterios de Milán, por tener 1 lesión de entre 5-8 cm, 2-3 lesiones de 3-5 cm (suma de diámetros < 8cm), 4-5 lesiones todas <3cm (suma de los diámetros <8 cm), fueron tratados con fines de infraetapificación. Los pacientes que respondieron al tratamiento y se hicieron trasplantables, alcanzaron una SVG a 3 años de 70%, similar a la reportada para los pacientes que reúnen criterios de Milán desde el inicio (figura 8.11).



Nuestro estudio es muy importante por varias razones: demuestra que el realizar estrategias de tamizaje en grupos de alto riesgo se refleja en diagnósticos más tempranos, opción de tratamiento con fines curativos incluyendo trasplante hepático, lo que a su vez mejora el pronóstico de los pacientes. Estas medidas deberán implementarse en todos los hospitales del país, ya que como se muestra en la tabla 8.6, la mayor parte de los pacientes con CHC son encontrados en etapas más avanzadas en donde el pronóstico es pobre.

En nuestra serie, los factores de riesgo, etapas clínicas de la enfermedad y el pronóstico por estadio BCLC son muy similares a las reportadas en la literatura anglosajona y Europea, por lo que es una clara evidencia que es posible reproducir en nuestra población esos resultados si adoptamos esas estrategias de detección temprana,

como se observa en la figura 8.4. Las mejores estrategias que tenemos ante esta enfermedad es detectar pacientes en etapas tempranas y garantizarles el acceso a THO en candidatos, infra-etapificar a pacientes en etapas intermedias para que alcancen la oportunidad de THO y mejore su pronóstico, así como realizar Tx Qx a población seleccionada.

Son necesarios estudios prospectivos que apoyen los resultados aquí encontrados, así como implementar un sistema de THO para pacientes con CHC.

----- O -----

9. CONCLUSIONES

Nuestra serie es la más grande reportada en el país. Los objetivos que nos planteamos acerca de analizar los factores de riesgo, etapa clínica, modalidades de tratamiento y supervivencia fueron cumplidos. Nuestro estudio tiene el sesgo de referencia (VHC, lesiones hepáticas para valoración de tratamiento quirúrgico).

Globalmente el CHC es una enfermedad agresiva. En nuestra serie la mediana de SVG fue de 18 meses. Los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de CHC en nuestra cohorte fueron VHC y alcoholismo, seguidos de esteatosis hepática e infección por VHB. En nuestra población el 90% tenía cirrosis hepática.

En los últimos años, ha existido un mayor número de pacientes con CHC en la población atendida en nuestro instituto. También, ahora son detectados en etapas más tempranas, se ofrece en mayor proporción tratamiento intervencionista y la supervivencia ha mejorado comparado con los años 90's.

Al igual que las estadísticas mundiales, la mayoría de nuestros pacientes son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad. Sólo una tercera parte de los pacientes se presentan en una etapa clínica en que son candidatos a tratamiento potencialmente curativo (THO, cirugía, ARF o alcoholización). En nuestra población sólo se llevó a THO a una décima parte de los pacientes que reunían criterios para ello. La SVG en esta población de pacientes es peor comparado con las tasas de supervivencia para los pacientes que sí son trasplantados (56 vs >70%). Por lo tanto, se deben implementar estrategias que permitan un acceso a THO a pacientes que así lo ameriten.

Tanto la extensión tumoral así como el grado de disfunción hepática, son los principales determinantes del pronóstico de los pacientes.

Para mejorar el pronóstico de los pacientes, se deberán enfatizar las estrategias en detección temprana de la enfermedad por medio de tamizaje a población de alto riesgo y en estrategias de infraestadiaje que permitan que una mayor proporción de enfermos sean tratados con intención curativa.

En pacientes con CHC avanzado, las opciones de tratamiento actualmente no sólo se centran en sorafenib, sino que la quimioterapia paliativa ofrece resultados similares y mayor accesibilidad a la población mexicana.

Es necesario realizar ensayos clínicos con la finalidad de mejorar el resultado oncológico de los pacientes con CHC en etapas tardías.

----- 0 -----

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch X, Ribes J, Díaz M. *et al*: Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* (2004); 127: S5-S16
2. Globocan 2005. <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>
3. Parkin *et al*. *Global Cancer Statistics* (2002).
4. Altekruse SF, McGlynn KA. and Reichman M: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States From 1975 to 2005. *Journal of Clinical Oncology* (2009); 27: 1485-1591.
5. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, *et al*: Meta-analysis surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* (2009); 30: 37-47.
6. Curado MP, Edwards B. Shin HR *et al*.: *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications (2007), No 160. Lyon, France, IARC.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: *Carcinoma Hepatocellular*. *Lancet* (2003); 362: 1907-1917.
8. El-Serag HB, Rudolph KL: *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. *Gastroenterology* (2007); 132: 2557-2576.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. *Gastroenterology* (2004); 127: S35-S50.
10. Bosch X, Ribes J, Borrás J: *Epidemiology of primary liver cancer*. *Seminars in Liver Disease* (1999); 19: 271-285.
11. Colombo M. *Risk groups and preventive strategies*. In: Berr F, Bruix J, Hauss J, Wands J, eds. *Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management*. Kluwer Academic Publishers BV and Falk Foundation (2003); 67-74.
12. Seelf LB: *The burden of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology* (2004); 127: S1-S4.
13. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, *et al*: *Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. *World Journal Surgery* (2007); 31: 1243-1248

14. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, *et al*: The Prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine* (2006); 144: 705-714.
15. Wasley A, Grytdal S, Galagher K: Surveillance for acute viral hepatitis. *MMWR Surveillance Summaries* (2008); 57: SS-2, 1-24.
16. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, *et al*: Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study-*Gastroenterology* (2004); 127: 1372-1380.
17. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, *et al*: Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *American Journal of Gastroenterology* (2007); 102: 1661-1670.
18. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* (2001); 33: 62-65.
19. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, *et al*: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD, National Cancer Institute (2008). [Http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005).
20. London WT, McGlynn KA: Liver cancer: cancer Epidemiology and Prevention (ed. 3), New York, NY, Oxford University Press (2006), 763-786.
21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrosis. *New England Journal of Medicine* (1996); 334: 693-699.
22. Bismuth H, Majno PE, Adam R: Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminar in Liver Diseases* (1999); 19: 311-322.
23. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* (1999); 39: 1434-1440.
24. Cheng SJ. *et al*: Transplantation (2001); 72: 861-868.
25. Figueras J. *et al*: Liver Transplantation (2005); 11: 1242-2251.

26. Margarit C. *et al*: Transplantation Proceedings (2005); 37: 1488-1490.
27. Santoyo J. *et al*: Liver Transplantation (2001); 7: 877-883
28. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, *et al*: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL Conference. Journal of Hepatology (2001); 35: 421-430.
29. Llovet JM, Brú C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Seminars in Liver Diseases (1999); 19: 329-339.
30. Aii S, Yamaoka Y, Kutagawa S, *et al*: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology (2000); 32: 1224-1229.
31. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W & Blumgart LH: An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Annals Of Surgery (1999); 32: 1124-1229.
32. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, *et al*: Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology (2001); 34: 707-713.
33. Llovet JM, Real MI, Montana X, *et al*: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet (2002); 359: 1734-1739.
34. Bruix J, Sala M, Llovet JM: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology (2004); 127 (suppl 1): S179-S188.
35. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology (2003); 37: 429-442
36. Llovet JM, Ricci S, Mazafarro V: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (SHARP trial). NEJM (2008); 359: 378-390.
37. Gish RG, *et al*: Journal of clinical Oncology (2007); 25: 3069-3075.

38. Qin S, *et al*: chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. ASCO 2010.
39. Abou-Alfa G. *et al*: A phase II randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin (S+D) versus placebo plus doxorubicin (P+D) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Presented at 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium; January 25-27, 2009: Orlando, FL. Abstract 128.
40. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, *et al*: etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* (2004); 3: 30-33.
41. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, *et al*: trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* (2005); 4: 52-55.
42. Fassio E, Díaz S, *et al*: Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Annals of Hepatology* (2010); 9: 63-69.
43. Meza-Junco J, Motaño-Loza A, Myrna-Candelaria: Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular: una serie retrospectiva de una sola institución en México. *Gastroenterol Hepatol* (2004); 27: 11-17.
44. Mondragón-Sánchez R, Garduño-López AL, Hernández-Castillo E, *et al*: hepatocellular carcinoma and hepatitis C in Mexico. *Hepatogastroenterology* (2005); 52: 1159-1162.
45. Ladrón de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, *et al*: Hepatocellular carcinoma: epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Annals of Hepatology* (2009); 8: 212-219.
46. Registro Histopatológico de Neoplasias de México, 2003 (RHNM 03).
47. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEGI), 2008.
48. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Seminars Liver Disease* (1995); 15: 64-69.
49. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* (1988); 61: 1942-1956.

50. Donato F. *et al.* Etiology hepatocellular carcinoma in the world. American Journal of Epidemiology (2002); 155: 323-331
51. Olivera M. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA): El Trasplante Hepático en México. Sesión General del INCMNSZ, 2004.
52. Armstrong GL. *Et al:* Prevalence hepatitis C in United States. Hepatology (2000); 31: 777-782.
53. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, *et al:* Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology (2004); 126: 1005-1014.
54. Cheng A, Kang YK, Chen CL, *et al:* Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of clinical oncology (2008); 26 (suppl 20); abstract 4509.
55. NCCN Guidelines 2010. Hepatobiliary cancer.
56. ESMO Guidelines 2010. Annals of Oncology (June 2010).

----- o -----

11. ANEXOS

11.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE VARIABLES					
Identificación		Función hepática		Tx secundario	
1. Registro		35. Child puntos		66. Trasplante	
2. Iniciales del paciente		36. Child etapa		67. Cirugía	
Demográficos				68. ARF	
3. Edad		Datos del tumor		69. Alcoholización	
4. Género		37. # lesiones		70. Embolización	
5. Cirrosis		38. Bilobar		71. Quimioemb.	
6. Factor de Riesgo		39. Extensión		72. Quimioterapia	
7. Infección por VHC		40. Diámetro		73. Sorafenib	
8. Infección por VHB		41. Inv. Vascular		74. Otro Tx.	
9. Alcohol		42. Trombosis portal			
10. Esteatosis hepática		43. Inv. a órganos		Pronóstico	
11. Hemocromatosis		44. T		75. TNM6	
12. Otro factor de riesgo		45. T5		76. TNM 5	
		46. TJIS		77. OKUDASC	
Síntomas/signos		47. N		78. OKUDAST	
13. Síntomas		48. M		79. BCLC	
14. Karnofsky		49. Recurrencia		80. CLIPSC	
15. ECOG		50. Met's óseas		81. CLIPST	
16. Dolor abdominal		51. Met's SNC		82. CUPISC	
17. Pérdida de peso		52. Met's pulmón		83. CUPIRISK	
18. Ascitis clínicamente		Patología		84. TNMJ	
19. Ascitis vista por TAC		53. Biopsia		85. JIS SCORE	
20. Encefalopatía		54. Biopsia del 1°		86. FRENCHSC	
21. Várices esofágicas		55. Biopsia Met's		87. FRENCHST	
22. Hipertensión portal		Tratamiento primario			
Resultados de Laboratorio		56. Trasplante		Fechas	
23. Bilirrubinas totales		57. Cirugía		88. Dx CHC	
24. Albúmina sérica		58. ARF		89. Tx primario	
25. PT/INR		59. Alcoholización		90. Recurrencia	
26. Plaquetas		60. Embolización		91. Progresión	
27. Fosfatasa alcalina		61. Quimioemb.		92. Muerte	
28. AFP		62. Quimioterapia		93. Últ. consulta	
29. Creatinina		63. Sorafenib		Desenlaces	
30. DHL		64. Otro tratamiento		94. Recurrencia	
31. Calcio corregido				95. Progresión	
32. AST		BCLC secundario		96. Recu Confirm.	
33. ALT		65. A B C D		97. Muerte	
34. Hb				98. Causa	
				Teléfono	

11.2 CÓDIGOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE CHC DEL INCMNSZ

Identificación:

1. Registro (6 números)
2. Iniciales

Demográficos:

3. Edad al diagnóstico
4. Género:
Masculino: 0
Femenino: 1

Factores de riesgo:

5. Cirrosis
NO: 0
SI: 1
6. Factores de riesgo identificados
No: 0
SI: 1
7. Hepatitis C
NO: 0
SI: 1
8. Hepatitis B
NO: 0
SI: 1
9. Alcoholismo
NO: 0
SI: 1
10. Esteatosis/esteatohepatitis
NO: 0
SI: 1
11. Hemocromatosis
NO: 0
SI: 1
12. Otro factor de riesgo
NO: 0
SI: 1

Síntomas y signos de la enfermedad

13. Al diagnóstico

NO: 0

SI: 1

14. Estado de desempeño físico (Karnofsky):

15. Estado de desempeño físico (ECOG):

16. Dolor abdominal que requiere analgésicos

NO: 0

SI: 1

17. Pérdida de peso >10% del peso corporal

NO: 0

SI: 1

18. Ascitis: determinada clínicamente o historia de ascitis en control con diuréticos

NO: 0

Leve: 1

Grave: 2

19. Ascitis por TAC: exclusivamente determinada por TAC, no diuréticos

NO: 0

SI: 1

20. Encefalopatía

NO: 0

Grado I-II: 1

Grado III-IV: 2

21. Várices esofágicas (endoscopia o TAC)

NO: 0

SI: 1

22. Hipertensión portal (trombocitopenia, esplenomegalia, datos de HTP por imagen)

NO: 0

SI: 1

Resultados de Laboratorio

23. Bilirrubina total (mg/dl)

24. Albúmina sérica (g/dl)

25. PT/INR

26. Plaquetas x 10³

27. Fosfatasa alcalina

28. AFP

29. Creatinina

30. DHL

31. Calcio corregido

32. AST

33. ALT

34. Hemoglobina

Función Hepática

- 35. Child-Pugh: puntos
- 36. Child-Pugh etapa
 - A. (5-6 puntos): 1
 - B. (7-9 puntos): 2
 - C. (≥ 10 puntos): 3

Características del tumor

- 37. Número de tumores:
- 38. Bilobar:
 - NO: 0
 - SI: 1
- 39. Extensión del tumor:
 - <50%: 0
 - >50%: 1
- 40. Diámetro de la lesión mayor: cm
- 41. Invasión vascular:
 - NO: 0
 - SI: 1
- 42. Trombosis de la vena porta:
 - NO: 0
 - SI: 1
- 43. Invasión a órganos adyacentes:
 - NO: 0
 - SI: 1
- 44. (T):
 - T0: 0
 - T1: 1
 - T2: 2
 - T3: 3
 - T4: 4
 - TX: 9
- 45. (T5):
 - T0: 0
 - T1: 1
 - T2: 2
 - T3: 3
 - T4: 4

46. (TJIS):

T1: 1

T2: 2

T3: 3

T4: 4

47. Metástasis a Ganglios linfáticos (N) regionales (>cm):

NO: 0

SI: 1

48. Metástasis a distancia (M):

NO: 0

SI: 1

49. ¿Es una recurrencia de un tratamiento realizado fuera del INCMNSZ?

NO: 0

SI: 1

50. Metástasis óseas

NO: 0

SI: 1

51. Metástasis SNC:

NO: 0

SI: 1

52. Metástasis Pulmonares:

NO: 0

SI: 1

Patología

53. Diagnóstico histológico de CHC (Bx):

NO: 0

SI: 1

54. Biopsia del tumor primario (lesión hepática):

NO: 0

SI: 1

55. Biopsia de sitio metastásico (cualquier lesión no hepática):

NO: 0

SI: 1

Tratamiento primario (NO=0 y SI=1)

- 56. Trasplante:
- 57. Cirugía:
- 58. Ablación por radiofrecuencia (ARF):
- 59. Alcoholización:
- 60. Embolización:
- 61. Quimioembolización:
- 62. Quimioterapia sistémica
- 63. Sorafenib:
- 64. Otro tratamiento: Talidomida, Tamoxifeno.

BCLC secundario [categoría(s) en la que recurrió/progresó durante la evolución. Puede ser más de 1.

- 65. BCLC:
 - A: 1
 - B: 2
 - C: 3
 - D: 4

Tratamiento secundario (NO=0 y SI=1)

- 66. Trasplante:
- 67. Cirugía:
- 68. ARF:
- 69. Alcoholización:
- 70. Embolización:
- 71. Quimioembolización:
- 72. Quimioterapia sistémica:
- 73. Sorafenib:
- 74. Otro Tratamiento: Talidomida, tamoxifeno

Pronóstico

75. TNM6:

- I: 1
- II: 2
- IIIA: 3.1
- IIIB: 3.2
- IIIC: 3.3
- IV: 4

76. TNM5:

- I: 1
- II: 2
- IIIA: 3.1
- IIIB: 3.2
- IVA: 4.1
- IVB: 4.2

77. OKUDA puntos:

78. Okuda etapa:

I: 1

II: 2

III: 3

79. BCLC primario (al Dx) etapa:

A: 1

B: 2

C: 3

D: 4

80. CLIP puntos:

81. CLIP etapa:

Temprana (0): 1

Intermedia (1-3): 2

Avanzada (4-6): 3

82. CUPI Puntos:

83. CUPI grupo de riesgo:

Bajo riesgo (≤ 1): 1

Intermedio (2-7): 2

Alto riesgo (≥ 8): 3

84. Japonés TNM etapa (tnmj):

I: 1

II: 2

III: 3

IVA: 4.1

IVB: 4.2

85. JIS puntos:

86. Francés puntos:

87. Francés etapa:

Bajo riesgo: 1

Intermedio: 2

Alto riesgo: 3

Fechas

88. *Diagnóstico de CHC (mm/dd/aaaa)*: fecha TAC/IRM en los casos de diagnóstico por imagen o fecha de biopsia en imágenes no diagnósticas.

89. *Tratamiento primario*: Fecha en que se realizó el primer tratamiento para CHC (mm/dd/aaaa)

90 y 91. *Recurrencia/Progresión*: fecha del estudio de imagen que documentó recurrencia o progresión de la enfermedad. En los casos en los que no se obtuvo imagen, fecha en la que se documentó recurrencia o progresión clínica.

92. *Muerte*: anotar mm/dd/aaaa.

93. *Última consulta*: en el caso de los pacientes vivos, fecha de última consulta, estudios de laboratorio o estudio de imagen que demuestre que el paciente está vivo hasta esa fecha.

Desenlaces

94. Recurrencia

NO: 0

SI: 1

95. Progresión:

NO: 0

SI: 1

96. Recurrencia/Progresión confirmada por estudios de imagen o biopsia:

NO: 0

SI: 1

97. Muerte:

NO: 0

SI: 1

98. Causa de muerte:

Progresión tumoral: 1

Complicaciones relacionadas al tratamiento: 2

Progresión de falla hepática con tumor estable o complicaciones de cirrosis: 3

Otra causa: 4

11.3 ESCALAS Y CLASIFICACIONES EMPLEADAS EN LA PRESENTE REVISIÓN

Clasificación de Child-Pugh			
Variable	Puntos por variable		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía hepática	Ausente	Grados 1-2	Grados 3-4
Ascitis	Ausente	Leve/controlada con diuréticos	Moderada-severa
Bilirrubinas séricas totales (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prolongación de INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Child-A= 5-6 puntos Child-B = 7-9 puntos Child-C= ≥10 puntos			

Sistema de Estadificación de Okuda			
Característica	Negativo	Positivo	Etapas
Tamaño del tumor	<50% del hígado	>50% del hígado	I: Ningún factor positivo II: 1-2 factores positivos III: 3-4 factores positivos
Ascitis	Ausente	Presente	
Bilirrubinas	<3 mg/dl	>3 mg/dl	
Albúmina sérica	>3 g/dl	<3 g/dl	

Sistema de Estadificación de CLIP			
Característica	0 puntos	1 punto	2 puntos
Child-Pugh	A	B	C
Morfología del tumor	Uninodular ≤50% del hígado	Multinodular ≤50% del hígado	Masivo o extensión >50% del hígado
Nivel de AFP	<400 mg/dl	≥400 mg/ml	
Trombosis portal	No	Sí	
Etapa temprana: 0 puntos Etapa intermedia: 1-3 puntos Etapa avanzada: 4-6 puntos			

CLASIFICACIÓN FRANCESA (GRETH = The Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire)					
Score	Karnofsky	Bilirrubinas séricas (Fosfatasa Alcalina	AFP (ng/dl)	Trombosis portal
GRETCH					
0	≥80%	<50	<2 veces el límite superior normal	<35	no
1					Sí
2			≥2 veces el límite superior normal	≥35	
3	<80%	≥50			
<p>Bajo riesgo (A): 0 puntos Intermedio (B): 1-5 puntos Alto riesgo (C): ≥6 puntos</p>					

CUPI Score (The Chinese University Prognostic Index)										
Variable	TNM 1997			Asintomático al Dx	Ascitis	AFP ≥500 ng/ml	BT (mg/dl)			FA ≥200 UI/L
	I-II	IIIA-III B	IVA-IV B				<1.99	2-2.99	≥3	
Puntos	-3	-1	0	-4	3	2	0	3	4	3
<p>Bajo riesgo: -7 a 1 punto Intermedio: 2-7 puntos Alto riesgo: 8-12 puntos</p>										

Sistema TNM 2002 (tnm6):
Estadio I T1N0M0; Estadio II T2N0M0; Estadio IIIA T3N0M0; Estadio IIIB T4N0M0; Estadio IIIC cualquier T N1M0; Estadio IV M1 y cualquier T/N.
T1: Tumor único sin invasión vascular.
T2: Tumor único con invasión vascular ó múltiples tumores, ninguno >5cm.
T3: Múltiples tumores, cualquiera >5cm ó invasión a ramas de la porta o venas hepáticas.
T4: Tumores con invasión directa de órganos adyacentes diferentes a vesícula biliar ó perforación de peritoneo visceral.
N0: Ausencia de metástasis a GL regionales
N1: Metástasis a GL regionales
M0: Ausencia de metástasis a distancia
M1: Presencia de metástasis a distancia

Sistema TNM 1997 (tnm5): Estadio I T1N0M0; Estadio II T2N0M0; Estadio IIIA T3N0M0; Estadio IIIB T1-3N1M0; Estadio IVA T4 cualquier N, M0; Estadio IV B: M1 y cualquier T/N.
Tx: el tumor primario no pudo ser analizado
T0: No hay evidencia del tumor primario
T1: Lesión única ≤2cm, sin invasión vascular
T2: Lesión solitaria ≤2cm con invasión vascular;; múltiples lesiones, en un lóbulo, ≤2cm sin invasión vascular; ó lesión solitaria >2cm sin invasión vascular
T3: lesión solitaria >2cm con invasión vascular; lesiones múltiples, en un lóbulo ≤2cm con invasión vascular; ó lesiones múltiples, en un lóbulo, >2cm con o sin invasión vascular.
T4: Múltiples lesiones, más de un lóbulo; invasión de ramas mayores de vena porta o hepáticas; invasión de órganos adyacentes diferentes a vesícula biliar; perforación de peritoneo visceral.
NX: Los Ganglios linfáticos (GL) regionales no pueden ser analizados
N0: Ausencia de metástasis a GL regionales
N1: Metástasis a GL regionales
MX: No se puede analizar si hay metástasis a distancia
M0: Ausencia de metástasis a distancia
M1: Presencia de metástasis a distancia

----- 0 -----

