



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CIRROSIS A PARTIR DEL AÑO 2000. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

T E S I S D E P O S T G R A D O .

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. MAURICIO GARCÍA SAENZ DE SICILIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL

Departamento de Gastroenterología



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DIAZ

Director de Enseñanza

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL

Tutor de tesis

Jefe del Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Ana Paula por ser la principal fuente de inspiración en mi vida, por su apoyo incansable en todo momento, por su infinita paciencia durante los largos años de residencia, y finalmente por su admirable valentía y coraje para afrontar las situaciones difíciles.

A mi mamá por interminable amor, por ser un ícono de admiración y respeto en mi vida, y por su apoyo a lo largo de toda mi vida.

A todos mis pacientes por haberme dado las enseñanzas más importantes de mi carrera y por su inmensa ayuda para comprender que el objetivo de la medicina es ayudar al máximo de lo posible al prójimo.

Al Instituto por haberme permitido realizar mi residencia en Gastroenterología y brindarme momentos muy gratificantes a lo largo de mi carrera.

INDICE

Contenido	Página
• Antecedentes	6
• Planteamiento del problema	21
• Justificación	22
• Hipótesis	23
• Objetivos	24
• Material y métodos	25
• Resultados	30
• Discusión	39
• Conclusiones	44
• Bibliografía	46
• Anexos	55

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CIRROSIS A PARTIR DEL AÑO 2000. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ANTECEDENTES

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente y la quinta a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública. Tiene una incidencia anual que iguala su mortalidad. En la actualidad se reconoce como una de las principales causas de muerte en los pacientes con cirrosis. Su incidencia se ha duplicado en los últimos 20 años en Europa y los Estados Unidos, siendo la causa de mortalidad relacionada a cáncer con mayor incremento en los últimos años.^{1,2} Este aumento se ha atribuido a la epidemia de cirrosis secundaria a virus de hepatitis C.³ Se han desarrollado estrategias de escrutinio, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de disminuir su mortalidad, sin embargo su aplicabilidad requiere de un suma importante de recursos e infraestructura, lo que limita su utilidad en países en vías de desarrollo.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular tiene una incidencia anual de 500,000 a 1,000,000 de casos nuevos, y un número prácticamente igual de muertes, teniendo como peculiaridad su amplia variabilidad geográfica.⁴ Mas del 80% de los casos se presenta en las regiones del sub-Sahara y el este de

Asia, siendo el sitio con mayor incidencia en China, la cual engloba el 50% del total de los casos reportados anualmente con una incidencia de 35.2/100,000 para hombres y de 13.3/100,000 en mujeres.⁵ Actualmente áreas como América Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11-20/100,000.⁵

En años recientes se ha notado un incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en áreas de riesgo intermedio y bajo, si bien no se sabe la causa exacta de este fenómeno, se atribuye a una mayor prevalencia de infección por virus de hepatitis C. Se espera que aun aumente la incidencia en los Estados Unidos de América y México por las siguientes 2 décadas.^{6,7} En relación a lo anterior el CHC es la causa de muerte relacionada a cáncer con mayor incremento en el sexo masculino entre los años 1985 y 2002 en los Estados Unidos,^{8,9} ocupando la tercera causa de muerte relacionada a cáncer a nivel global, solo después del cáncer de pulmón y el cáncer gástrico.¹⁰ En un análisis realizado en México, basado en la causa de muerte registrada en los certificados de defunción emitidos entre el año 2000 y 2006 publicados por la Secretaria de Salud, mostró un incremento de 15% en la mortalidad atribuible a CHC en la población general.¹¹

Se presenta en pacientes con cirrosis en más del 90% de los casos, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2-3:1. La explicación a lo anterior se debe a que el sexo masculino se encuentra expuesto a mayor número de factores de riesgo incluyendo infección por virus de hepatitis B y C, consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, IMC mas elevado y niveles elevados de hormonas androgénicas. Su incidencia se incrementa con la edad, y alcanza su máximo de prevalencia

a los 65 años, sin embargo en fechas recientes existe la tendencia a presentarse en pacientes más jóvenes.¹²

FACTORES DE RIESGO

La cirrosis independientemente de su etiología es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular, encontrándose en 70 a 90% de los casos secundaria a alcohol, infección por virus de hepatitis B y C dependiendo de la zona geográfica. En los pacientes con cirrosis la incidencia anual de CHC es de aproximadamente 4%.¹³ El empleo de medidas preventivas como la vacunación contra el virus de hepatitis B (VHB) ha tenido impacto favorable en la disminución de la incidencia de CHC,¹⁴ sin embargo respecto al virus de hepatitis C (VHC) el desarrollo de una vacuna efectiva no ha sido posible, empleándose actualmente medidas sanitarias para evitar su transmisión.

Los principales factores de riesgo varían de acuerdo a la región, siendo en áreas de alto riesgo la infección crónica por virus de hepatitis B y el alto nivel de consumo de aflotoxinas. En Japón el principal factor de riesgo es la infección por virus de hepatitis C, el cual comenzó a circular poco después de la segunda guerra mundial.¹⁵ En países de bajo riesgo el incremento en la incidencia se debe al aumento de personas que padecen cirrosis, esto secundario a la combinación de factores como alta prevalencia de infección por virus de hepatitis C, y la mejoría en la supervivencia de pacientes con cirrosis.

En México las dos principales causas de cirrosis son el abuso de alcohol y la infección crónica por virus de hepatitis C representando un 39.9% y 36.6% respectivamente. La tercera causa en nuestro país se atribuye a la cirrosis

hepática criptogámica, en un 10.4%.¹⁶ Este último grupo ha demostrado tener mayor frecuencia de diabetes, obesidad y género femenino, pudiendo corresponder a esteatohepatitis no alcohólica, lo que hace relevante su probable futura participación como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC.^{17,18}

La obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis relacionada a EHNA, siendo también posibles factores que se asocian al incremento en la incidencia de CHC.¹⁹ Debido al incremento continuo en la prevalencia de diabetes y obesidad, se espera que el CHC relacionado a EHNA tenga incremento en su incidencia a nivel mundial en el futuro.²⁰

La ingesta de alcohol de 50 a 70g/día por periodos prolongados es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, sin embargo existe poca evidencia sobre su efecto carcinogénico directo. Existe evidencia sobre su efecto sinérgico con infección por virus de hepatitis B y C.²¹ La aflotoxina B₁ es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus*. Esta toxina al ser ingerida se metaboliza a un intermediario activo AFB₁-exo-8,9-epoxido, el cual se une al ADN generando daño, incluyendo mutaciones al gen supresor p53 (p53 249^{ser}),²² la cual se observa en 30 a 60% de los carcinomas hepatocelulares en áreas endémicas.²⁵ Otros factores de riesgo son: tabaquismo, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de α 1-antitripsina, hepatitis autoinmune y algunas porfirias.

El riesgo de CHC en pacientes con cirrosis dependerá de la actividad, duración y etiología de la enfermedad hepática subyacente.^{Fig-2} Variables clínicas y biológicas como edad, positividad de anticuerpos anti-VHC, plaquetas e INR, permiten identificar a un subgrupo de pacientes cirróticos con un riesgo elevado de desarrollar CHC.²³ La coexistencia de etiologías como infección por VHB y VHC, infección por VHB y aflotoxina B1, coinfección VHB/VHC y abuso de alcohol o diabetes mellitus, o infección por VHC y esteatosis hepática aumentan el riesgo relativo de CHC.²⁴

PATOGÉNESIS

En años recientes se han descrito algunos de los pasos moleculares involucrados en la patogénesis del carcinoma hepatocelular. La hepatocarcinogénesis como muchos otros tipos de cáncer es un proceso que requiere de varios eventos, involucrando múltiples alteraciones genéticas que dan por resultado final la transformación maligna de los hepatocitos. Se ha logrado un gran avance en el reconocimiento de la progresión de estos eventos en neoplasias como el carcinoma colo-rectal y algunas neoplasias hematopoyéticas, sin embargo los procesos moleculares que intervienen en el desarrollo del CHC son aún poco entendidos. El CHC son tumores fenotípicamente (morfológicamente y microscópicamente) y genéticamente muy diversos, lo que refleja la heterogeneidad en sus factores etiológicos, la complejidad de la función de los hepatocitos y lo tardío que se realiza el diagnóstico. La malignización de los hepatocitos puede suceder independientemente del factor etiológico a través de una vía común asociada al aumento del recambio celular secundario al daño hepático crónico y a la regeneración inducida por la respuesta inflamatoria, alteraciones inmunológicas

y daño por estrés oxidativo al ADN. Lo anterior deriva en alteraciones genéticas que conllevan activación celular de oncogenes, inactivación de genes supresores, inestabilidad genética, incluyendo defectos en la reparación del ADN y alteración en la segregación de cromosomas, sobreexpresión de factores de crecimiento, factores angiogénicos y activación de telomerasas.²⁵⁻²⁷

A pesar de que nuestros conocimientos sobre su patogénesis molecular es aún elemental, se han logrado recientemente avances muy significativos como son el reconocimiento de las vías involucradas incluyendo la señalización Wnt, p53, IGF, Ras, EGFR, Akt/TOR, c-MET, VEGFR, FGF, entre otras. Se han encontrado asociaciones específicas entre carcinógenos principales y aberraciones genéticas, así como se ha demostrado el rol de los miRNA en la patogénesis e incluso en el pronóstico de esta neoplasia.²⁸

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con carcinoma hepatocelular se presentan con una o varias manifestaciones clínicas incluyendo dolor en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso, descompensación de la función hepática, manifestado por alteración en enzimas hepáticas con cirrosis. Existen manifestaciones poco comunes como abdomen agudo secundario a ruptura del tumor con hemorragia intra-abdominal o manifestaciones extra hepáticas (hipercalcemia, hipoglucemia y tirotoxicosis). En más de la mitad de los pacientes con CHC presentan anemia, sin embargo en algunos casos se ha reportado eritocitosis, secundaria a producción extra renal de eritropoietina. En 10 a 20% de los casos se puede auscultar un soplo hepático.²⁹

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia que presenta características necesarias para realizar escrutinio, dado que existe una población en riesgo bien definida. (Cuadro-1) Existen métodos no invasivos con amplia disponibilidad y bajo costo como son el ultrasonido abdominal y la α -fetoproteína (AFP) y existe la posibilidad de tratamiento curativo como trasplante hepático ortotópico (THO), resección quirúrgica y terapias ablativas. Con la identificación de la cirrosis como principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC y dada la agresividad de este tipo de neoplasia, es que se encuentra justificado el realizar escrutinio periódico en pacientes de alto riesgo.²⁹

En un estudio aleatorizado y controlado realizado en China con alrededor de 19,000 pacientes infectados con VHB, se demostró que la vigilancia mediante determinación de α -feto proteína y ultrasonido abdominal convencional a intervalos repetidos de cada 6 meses mejoró la sobrevida y la mortalidad asociada a CHC reduciéndose en 37%.³⁰ En la actualidad no se recomienda el empleo de AFP como único método de escrutinio.³¹ Otros marcadores serológicos que se han evaluado como des- γ -carboxi protrombina y AFP-L3 se encuentran disponibles, sin embargo aun no hay datos prospectivos confiables al respecto de su efectividad como herramientas de escrutinio.

El ultrasonido abdominal es operador dependiente, reportándose en estudios recientes una sensibilidad >60% y especificidad >90%.³² Su sensibilidad para detección de nódulos en hígados cirróticos es particularmente baja.

Se ha evaluado mediante análisis retrospectivos y modelos matemáticos el costo-efectividad de las estrategias de vigilancia y escrutinio usando ultrasonido abdominal y AFP, reportándose generalmente que la vigilancia para la detección de CHC en pacientes con cirrosis compensada se asocia con una modesta ganancia en calidad de años de vida a un costo aceptable.³³

Las guías actuales recomiendan el uso de ultrasonido abdominal con una frecuencia de cada 6 a 12 meses como método de escrutinio y vigilancia en pacientes de alto riesgo. El uso adicional de AFP es controversial.³¹

Cuando una prueba de escrutinio es anormal o existe sospecha clínica de carcinoma hepatocelular los estudios radiológicos son muy importantes para el diagnóstico y estadiaje del tumor. Actualmente los métodos de imagen más confiables para estos propósitos son la tomografía computada en tres fases y la resonancia magnética dinámica contrastada en tres fases.³⁴ El carcinoma hepatocelular debe su irrigación sanguínea predominantemente de la arteria hepática, mientras que el resto se encuentra irrigado por el sistema arterial y venoso portal. El hallazgo característico de esta neoplasia en TC o RM es la presencia de reforzamiento arterial seguido por hipointensidad de la lesión en las fases venosa portal y tardías, conocido como “lavado”. Este signo tiene sensibilidad y especificidad de 90% y 95% respectivamente, sin embargo solo se presenta en 71% de los pacientes, mientras que el resto requiere de biopsia para efectuar el diagnóstico.³⁵ En general la RM ha demostrado mejor caracterización y diagnóstico de las lesiones neoplásicas en comparación con TC, siendo el tamaño un factor determinante que afecta la afinidad del estudio.³⁶

La biopsia hepática percutánea bajo guía radiológica tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 91% respectivamente para ultrasonido y de 92% y 98% para guía por tomografía respectivamente. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico por completo requiriéndose vigilancia estrecha de la lesión.³⁷

El diagnóstico de CHC se puede realizar de manera confiable si se presenta alguna de las siguientes características: (1) Tumoración hepática focal > 2 cm identificada mediante una imagen que muestre el realce característico con el contraste en la fase arterial y lavado rápido en la fase venosa mediante IRM o TC; (2) Tumoración hepática focal con comportamiento atípico por imagen o tumoración hepática documentada en un hígado no cirrótico con biopsia compatible. El empleo de métodos de diagnóstico no invasivos se prefiere en pacientes cirróticos y lesiones mayores a 2cm, mientras que el abordaje diagnóstico en tumoraciones ≤ 2cm o tumores que no cumplen con los criterios previamente mencionados, como nódulos de 1 a 2 cm documentados mediante 2 métodos de imagen con características de CHC se deberán tratar como tal. Lesiones con comportamiento atípico en los estudios de imagen deberán ser biopsiadas, mientras que las lesiones menores a 1 cm se deben seguir mediante ultrasonido a intervalos repetidos cada 3 a 6 meses, durante un periodo mínimo de 2 años. Si no presentan crecimiento durante dicho periodo se puede continuar con el seguimiento habitual.³¹

ESTADIAJE

La importante y compleja asociación que existe entre cirrosis y carcinoma hepatocelular impacta tanto en el pronóstico como en las decisiones

de tratamiento quirúrgico o médico en estos pacientes, sin embargo para su aplicación se requiere de una adecuada selección de pacientes, identificando aquellos que se beneficiaran en su sobrevida mediante un adecuado método de estadiaje. A lo largo del tiempo se han propuesto distintos métodos de estadificación, existiendo diferencias entre los mismos originadas por la complejidad de la enfermedad, sin existir a la fecha un consenso global acerca de cuál es el mejor método a emplear con el objetivo de crear estrategias de vigilancia, tratamiento y permitir comparaciones uniformes sobre la eficacia de las nuevas terapias. Esta falta de consenso está en parte originada por la heterogeneidad en los criterios diagnósticos de CHC empleados cuando no existe confirmación histológica.

Se han identificado cuatro factores independientes que impactan en el pronóstico de los pacientes con CHC; (1) estadio del tumor al diagnóstico, donde se toma en cuenta tamaño e invasión portal, la cual es un factor que se asocia a recurrencia posterior a resección o THO,³⁸ (2) estado de salud del paciente (ECOG),³⁹ (3) función sintética del hígado, siendo MELD un mejor predictor de supervivencia que Child-Pugh-Turcotte (CPT) y que pruebas de laboratorio independientes,^{40,41} y (4) efectividad del tratamiento.³¹ En base a lo anterior se reconoce que un adecuado método de estadificación deberá de tomar en cuenta dichos aspectos.

Actualmente existen múltiples métodos de estadificación pronostica, siendo los más empleados y conocidos los siguientes: Okuda Staging System,⁴² CLIP (Cancer Of Liver Italian Program)⁴³, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer),³¹ GRETCH (Groupe d'Etude du Treatment du Carcinome

Hépatocellulaire)⁴⁴, CUPI (Chinese University Prognostic Index),⁴⁵ JIS (Japan Integrated Staging),⁴⁶ UNOS, TNM y Tokyo score.

El sistema CLIP ha sido validado en otros países como Canadá y Japón, demostrando su utilidad en estudios comparativos al identificar mejor a pacientes con buen pronóstico respecto al sistema Okuda, siendo su principal utilidad para identificar a aquellos pacientes en estadios intermedios y pobre pronóstico.⁴⁷ En estudios donde se compararon 7 de los sistemas de evaluación en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, CLIP demostró identificar con mayor exactitud a los pacientes con mejor pronóstico que se beneficien de tratamiento médico como quimioembolización transarterial.⁴⁸

El sistema de estadiaje de mayor aceptación en la actualidad es BCLC el cual fue derivado de los resultados de tratamiento quirúrgico en pacientes con tumores en etapas tempranas y de la historia natural de pacientes con CHC sin tratamiento.³¹ Este método de estratificación toma en cuenta la presencia de síntomas asociados al cáncer o estado funcional, el cual es uno de los principales factores pronósticos independientes. Dentro de las características que hacen que este sistema tenga mejor validez predictiva es la inclusión de los 4 factores pronósticos independientes. Su principal utilidad sigue siendo en identificar a pacientes en estadios tempranos candidatos a terapias curativas, y tiene un actuación aceptable para identificar a pacientes en estadios intermedios candidatos a quimioterapia transarterial no siendo superior a CLIP.⁴⁹ Dentro de las ventajas del uso del sistema BCLC es que proporciona una guía de tratamiento, facilitando la labor del clínico.⁵⁰

TRATAMIENTO

El trasplante hepático ortotópico (THO) es probablemente el tratamiento más efectivo para el carcinoma hepatocelular debido a que elimina todo el cáncer, incluso metástasis intrahepáticas, y reemplaza el hígado enfermo que es el principal factor de riesgo de recurrencia y descompensación. Actualmente se recomienda THO en pacientes con cirrosis e hipertensión portal que cumplan los criterios de Milán (lesión única <5cm o 2 a 3 lesiones <3cm, sin evidencia de invasión vascular mayor o metástasis). Con base en los criterios anteriores se ha demostrado una supervivencia a 5 años de 70%, desafortunadamente <10% de los pacientes son candidatos a dicho tratamiento en los EUA.⁵¹ En las tres series de pacientes mas grandes reportadas a la fecha en nuestro país, ninguno de los pacientes incluidos en dichos estudios recibió THO como tratamiento.^{52,53,54}

Otras opciones terapéuticas recomendadas se encuentran la resección de la lesión y ablación mediante aplicación de radiofrecuencia o etanol, así como la quimioembolización transarterial y el sorafenib.

La resección quirúrgica es una terapia efectiva y potencialmente curativa del carcinoma hepatocelular, sin embargo tiene como principal limitación el requerir que el paciente cuente con una reserva hepática suficiente para sobrevivir al periodo perioperatorio. En nuestro medio el 80 a 90% de los pacientes que desarrollan dicha neoplasia tienen cirrosis lo que limita la efectividad de la cirugía. En pacientes con CPT A con bilirrubina total normal, sin diagnóstico de hipertensión portal descartada mediante determinación de gradiente de presión venosa hepática o mediante la combinación de cuenta

plaquetaria normal y ausencia de varices esofágicas por imagen o endoscopia, la resección quirúrgica ofrece una sobrevida a 5 años de 50%, con una recurrencia mayor a 30% a 2 años.^{55,56} Por lo anterior y la complejidad en la adecuada selección de estos pacientes se recomienda que el tratamiento quirúrgico se lleve a cabo en hospitales especializados, donde la mortalidad es aproximadamente 5%, de lo contrario esta se puede triplicar.²⁸ En las series mexicanas más recientes 60% de los pacientes no recibieron tratamiento alguno y solo el 13.3% fueron candidatos a tratamiento quirúrgico el cual demostró una clara mejoría de supervivencia en este grupo.⁵³

En aquellos pacientes que no son candidatos a THO o resección quirúrgica debido a las características del tumor, localización, comorbilidades o preferencia del paciente se pueden emplear las terapias ablativas. La ablación por radiofrecuencia (ARF) actualmente es el procedimiento de elección. Esta se puede llevar a cabo vía percutánea, laparoscópica o por laparotomía. El mecanismo de acción es mediante la generación de calor se crea necrosis coagulativa de forma circunferencial con el objetivo de destruir la lesión y un centímetro de tejido circundante. Su mayor eficacia se observa con tumores de 2 a 3 cm logrando control de la enfermedad en 90% de los casos, con una sobrevida a uno y 2 años de 100 y 98% respectivamente. En estudios comparativos se ha reportado un tiempo libre de enfermedad de 86% y 64% a 1 y 2 años con empleo de dicha técnica.^{57,58} Es el tratamiento de elección para tumoración ≤ 5 cm, en pacientes con estadios muy tempranos en quienes no se puede llevar a cabo tratamiento quirúrgico, en aquellos en estadios tempranos no candidatos a THO o con tiempos de espera mayores a 3 meses para el trasplante. Es un método seguro sin embargo existe el riesgo de

complicaciones como hemoperitoneo, derrame pleural, absceso hepático, lesión biliar, descompensación hepática, etc.⁵⁸

Existen estudios aleatorizados prospectivos controlados comparando ARF y resección quirúrgica, en los cuales no se encontraron diferencias significativas respecto a sobrevida y tiempo libre de enfermedad, especialmente en tumores de 2 a 3 cm de diámetro, con una esperable tasa menor de complicaciones y estancia intrahospitalaria en los grupos de radiofrecuencia.⁵⁹ En base a lo anterior se puede considerar que en nuestro medio la ARF es una opción más atractiva, sin embargo no se ha reportado su impacto de supervivencia en México.

Pacientes con estadios intermedios de BCLC con cirrosis compensada y buen estado físico, o bien pacientes en estadios más tempranos que no cumplan criterios para las terapias anteriormente descritas son candidatos a quimioembolización transarterial (QETA). No es considerado un tratamiento curativo, sin embargo tiene un impacto favorable en sobrevida. En un ensayo aleatorizado reciente la sobrevida con QETA fue de 82% a un año y de 63% a 2 años comparado con 63% y 27% únicamente con tratamiento de soporte.⁶⁰ En México la supervivencia reportada en pacientes que recibieron QETA antes del año 2000 fue de 10.7 meses.⁵³ Recientemente en otra serie mexicana de 47 pacientes, aquellos que fueron candidatos a QETA tuvieron una supervivencia de 23.6 meses.⁵⁴

En la actualidad existe interés sobre el uso de tratamiento combinado de QETA previo a ARF especialmente en lesiones mayores de 3 a 5 cm con el objetivo de tener mejor control de la enfermedad. Un estudio aleatorizado

realizado en China donde se comparó QETA con ARF contra QETA o ARF solas demostró sobrevida a un año de 83% contra 74% y 64% respectivamente, siendo la sobrevida a 3 años de 55% en el grupo de tratamiento combinado contra 32% en los 2 grupos restantes.⁶¹ De lo anterior surge como posibilidad atractiva especialmente para el tratamiento de pacientes en estadios intermedios con el objetivo de llevar a estadios menores.

A la fecha existen otras terapias cuya utilidad aun no se ha demostrado. La quimioterapia sistémica ha tenido resultados alentadores respecto al tratamiento del carcinoma hepatocelular.^{62,63} Se ha empleado en pacientes con tumores avanzados, invasión portal, metástasis o falla a otras terapias, siendo el agente mas estudiado la doxorrubicina, la cual produce respuesta en menos del 10% de los casos sin generar mejoría en la sobrevida.⁶⁴ En estudios controlados la quimioterapia combinada mejora la respuesta en 25% a consecuencia de mayor toxicidad sistémica. El esquema PIAF (cisplatino/doxorrubicina/5-FU/interferon 2b) resulta en una sobrevida media de 8.6 meses.⁶⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma hepatocelular representa en la actualidad un problema de salud pública, siendo la neoplasia con mayor aumento en su incidencia en los últimos años, representando la tercera causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial. A partir del año 2000 se han emitido las recomendaciones actuales tanto del diagnóstico como de tratamiento para esta neoplasia, sin embargo desconocemos su verdadera aplicación y apego en nuestro país.

El empleo adecuado de las guías de diagnóstico y tratamiento para carcinoma hepatocelular han demostrado mejorar la supervivencia de ciertos grupos de pacientes al poder seleccionar de manera más adecuada a aquellos que tendrán una respuesta favorable a ciertos tratamientos, e incluso a influido en la detección de manera más oportuna de dicha neoplasia, lo que ha permitido un acceso a un mayor número de sujetos a recibir tratamientos curativos. En nuestro país desconocemos en la actualidad el perfil epidemiológico de los pacientes con CHC, así como las características de los pacientes y los tratamientos a los que se someten.

El impacto en la supervivencia de acuerdo a sus características clínicas, estadio y tratamiento recibido es desconocido en nuestro medio. De lo anterior surge la necesidad de conocer dichos aspectos con el objetivo de conocer la situación actual y proponer estrategias que ayuden a mejorar la calidad en la atención de este grupo de sujetos cada vez más frecuente en nuestro medio.

JUSTIFICACIÓN

En México la cirrosis se ha convertido en la tercera causa de muerte, por lo que es esperable que el carcinoma hepatocelular debe de representar un número importante de dichas muertes. Se espera que en nuestro país tanto el número de pacientes con cirrosis y CHC continúen aumentando, por lo que el conocimiento de la situación epidemiológica, así como las características de los pacientes, serán de suma importancia para su adecuada selección para recibir tratamientos que mejoren tanto su supervivencia como su calidad de vida.

En el presente no existen suficientes datos a nivel nacional que evalúen el impacto de las medidas de vigilancia y de las distintas estrategias terapéuticas en la supervivencia de este creciente número de pacientes. Por lo que el conocimiento de estas características nos permitirá ubicarnos en la situación actual, conocer el impacto real de los esfuerzos en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de sujetos.

Con lo anterior se podrán identificar los factores pronósticos más relevantes en nuestra población que tienen impacto con respecto a cada estrategia terapéutica empleada y así poder crear nuevas estrategias más adecuadas para nuestro medio con el fin de hacer más eficiente el tratamiento de nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

El empleo de las diferentes estrategias terapéuticas de acuerdo a lo establecido por el grupo de BCLC a partir del año 2000 ha tenido un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubrián.

Hipótesis nula:

El empleo de las diferentes estrategias terapéuticas de acuerdo a lo establecido por el grupo de BCLC a partir del año 2000 ha tenido un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubrián.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar el impacto de los diferentes tratamientos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular a partir del año 2000, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Objetivos específicos:

- Determinar el perfil demográfico y clínico de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Determinar la supervivencia global de los pacientes con carcinoma hepatocelular antes y después del año 2000.
- Determinar la supervivencia global de los pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo a su etiología.
- Determinar la supervivencia global de los pacientes de acuerdo al estadio BCLC.
- Determinar el impacto en la supervivencia global de los pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo a las estrategias de vigilancia establecidas.
- Determinar cuáles son los factores pronósticos de los pacientes con carcinoma hepatocelular que impactan en su supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y comparativo, en el que se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Selección de pacientes:

Se incluyeron a todos los pacientes registrados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología y carcinoma hepatocelular diagnosticado tanto por criterios histológicos o radiológicos, durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y septiembre de 2009.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con expediente clínico en el Instituto.
- Diagnóstico clínico, bioquímico y/o radiológico de cirrosis de cualquier etiología.
- Diagnóstico histológico y/o radiológico de carcinoma hepatocelular.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de cirrosis
- Expediente clínico incompleto

- Pacientes que no cumplieran con los criterios diagnósticos establecidos de carcinoma hepatocelular.

Tamaño de la muestra:

Se trata de un estudio descriptivo cuyo objetivo principal es evaluar el perfil epidemiológico y de supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular por lo que no se requiere de un cálculo formal del tamaño de muestra y se considerará a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección previamente establecidos.

Definición de variables y desenlaces

El desenlace primario evaluado en el presente estudio fue la sobrevida en meses posterior al diagnóstico de carcinoma hepatocelular, definida como vivo, muerto o censurado a la fecha última de seguimiento de los pacientes.

Variables independientes:

- Cirrosis: Se considerará como paciente cirrótico de cualquier etiología (etílica, viral, autoinmune, hereditaria o criptogénica) a todo aquél con patrón cirrótico (F4) en biopsia hepática, o presencia de 2 ó más de los siguientes criterios: albúmina <3.5 mg/dL, INR >1.3 , bilirrubina total ≥ 2 mg/dL, evidencia radiológica de hipertensión portal y cirrosis, presencia de várices esofágicas en la esofagogastroscofia.⁶⁵
- Carcinoma hepatocelular: Se define como cualquier tumoración en un hígado cirrótico que cumple con los siguientes criterios:
 - Tumoración hepática focal > 2 cm identificada mediante una imagen que muestre el realce característico con el contraste en la

fase arterial y lavado rápido en la fase venosa mediante IRM o TC.

- Tumoración hepática focal con comportamiento atípico por imagen o tumoración hepática documentada en un hígado no cirrótico con biopsia compatible.
- En tumoraciones $\leq 2\text{cm}$ o tumores que no cumplen con los criterios previamente mencionados, como nódulo de 1 a 2 cm documentado mediante 2 métodos de imagen con características de CHC se consideran como carcinoma hepatocelular.
- Lesiones con comportamiento atípico en los estudios de imagen deberán ser biopsiadas, y tener reporte histopatológico final de carcinoma hepatocelular.
- Lesiones menores a 1 cm se deben seguir mediante ultrasonido a intervalos repetidos cada 3 a 6 meses, durante un periodo mínimo de 2 años. Si presentan crecimiento se deben considerar como carcinoma hepatocelular.

Variables dependientes

Variables	Definición	Tipo	Medición
Edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico de CHC	Dimensional	Años cumplidos
Sexo	Genero	Binaria	Masculino/Femenino
-Etiología	Etiología de la cirrosis	Politómica	VHC, VHB, HAI, CBP, alcohol, criptogénica y otras
Tamaño de CHC	Tamaño de la lesión según el reporte radiológico y/o histopatológico	Dimensional	Cm
No. de lesiones	Numero de tumoraciones de acuerdo al reporte radiológico y/o histopatológico	Dimensional	Número total de lesiones
α -feto proteína	Determinación de α -feto proteína al diagnóstico del CHC	Dimensional	ng/dL
Child-Pugh	Estado funcional hepático al diagnóstico de CHC A <6 puntos, B 6-9 puntos, C >9 puntos	Ordinal	A, B, C
MELD	Model of End stage Liver Disease al diagnostic de CHC	Dimensional	6 ó más puntos
Estadio CLIP	Cancer of Liver Italian Program Anexo-1	Ordinal	0-6 puntos
Estadio BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Anexo-2	Ordinal	A, B, C, D.
Tratamiento	Recibio o no tratamiento	Binaria	Si/No
Tipo de tratamiento	Tratamiento que recibió el paciente	Politómica	THO, Qx, ARF, QETA, sorafenib, otros
Supervivencia	Meses de seguimiento del paciente desde el diagnóstico hasta su muerte o ultima fecha de consulta	Dimensional	Meses de supervivencia

Análisis estadístico:

Los datos se resumieron en términos de medias, desviaciones estándar, medianas, intervalo mínimo-máximo, frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Posteriormente se dividió a los sujetos de acuerdo a las principales etiologías en tres grupos para identificar las diferencias entre estos. Las diferencias entre grupos de las variables categóricas se realizaron mediante prueba de suma de rangos de Wilcoxon y prueba de X^2 , mientras que para las variables continuas se realizó la prueba de t de student. Para el análisis entre los 3 grupos se realizó con ANOVA a una vía con corrección post hoc de Dunnett. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar el impacto en supervivencia de los principales factores pronósticos, identificados durante el análisis univariado. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS/PC versión 18.0 (Chicago, IL, USA).

Limitaciones éticas

El protocolo se encuentra apegado a los principios éticos establecidos, respetando el principio de autonomía, respeto al pacientes y buscando su beneficio. El estudio no contempla riesgo alguno para los pacientes. Se asegura el respeto a la confidencialidad tanto de la identidad como de la información de los pacientes y su expediente clínico.

RESULTADOS

Se evaluaron 505 sujetos de los cuales se excluyeron 105 debido a que no contaban con el diagnóstico establecido de acuerdo a los criterios propuestos de carcinoma hepatocelular, mientras que 12 más fueron excluidos por carecer del diagnóstico de cirrosis. Finalmente se incluyeron 338 pacientes que cumplían con los criterios de selección previamente establecidos.

Las características demográficas y clínicas se encuentran resumidas en la Tabla-1. De los 338 pacientes incluidos con diagnóstico de cirrosis y carcinoma hepatocelular el 56.9% (n=192) fueron hombres. Al momento del diagnóstico de la neoplasia la edad media fue de 60.22 años. El tiempo promedio de cirrosis al diagnóstico de CHC fue de 3.75 años. El diagnóstico de CHC se estableció mediante criterios histológicos (biopsia o necropsia) en el 23.67% (n=80) de los casos mientras que el resto se diagnosticó mediante los criterios radiológicos estándar previamente mencionados. La etiología de la cirrosis que se encontró con mayor frecuencia fue la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) en 42.9% (n=145), seguida por cirrosis criptogénica en 24.8% (n=84), etílica en 21.0% (n=71), infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) en el 7.1% (n=24), hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria en conjunto representan el 2.1% (n=7) y otras etiologías en el 2.1% (n=7). De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh el estadio funcional de los pacientes al diagnóstico se distribuyó de la siguiente manera: A el 14.9% (n=52), B el 65.1% (n=228) y C el 16.5% (n=58). Con respecto al MELD (Model for End Stage Liver Disease) el promedio fue de 9.5 con un rango de 6 hasta 38. La media de α -feto proteína fue de 3342.14ng/dL al momento del diagnóstico

Tabla-1 Características demográficas y clínicas globales		
VARIABLES	x±DE/n(%)	Min - Max
Sexo		
• Masculino	192(56.9)	
Edad (años)	60.22±1206	18 - 86
Años previos de cirrosis	3.75±4.55	0 - 28
IMC	25.56±3.82	16.9 - 39.0
Tamaño del tumor (cm)	8.09±4.55	1.0 - 26.0
No. de lesiones	1.52±0.85	1 - 4
MELD	9.57±6.30	6 - 38
Child-Pugh		
• A	52(14.9)	
• B	228(65.1)	
• C	58(16.5)	
Hemoglobina (mg/dL)	12.95±247	6.8 - 20.2
Plaquetas (mm³)	157.18±103.62	20.0 - 598.0
ALT (mg/dL)	113.87±604.67	12 - 3480
AST (mg/dL)	128.6±287.08	5 - 8030
Bilirrubina total (mg/dL)	2.55±3.96	0.30 - 49.0
Albúmina (mg/dL)	2.96±0.689	0.8 - 5.1
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	228.57±186.98	52 - 1333
INR	1.27±0.813	0.8 - 13.7
Creatinina (mg/dL)	1.01±0.497	0.40 - 4.90
α-feto proteína (ng/dL)	3342.15±21465.9	0 - 320,000
Etiología		
• VHC	145(42.9)	
• Criptogénica	84(24.8)	
• Alcohol	71(21.0)	
• VHB	24(7.1)	
• HAI y CBP	7(2.0)	
• Otras	7(2.0)	
Estadio BCLC		
• A	52(14.9)	
• B	205(58.9)	
• C	20(5.7)	
• D	72(20.6)	
Meses de seguimiento	14.11±22.96	0 - 183

Basándose en la clasificación de CLIP para el estadio del CHC el 43.5% (n=147) se encontraban entre 0 y 1 puntos, el 22.9% (n=77) con 2 puntos y el

33.3% (n=112). Mientras que si nos basamos en la clasificación BCLC para el estadiaje del CHC los sujetos se encontraron en A (Estadio temprano) el 15.4% (n=52), B (Estadio intermedio) el 57.9% (n=196), C (Estadio avanzado) el 5.9% (n=20) y D (Estadio terminal) el 20.7% (n=70).

El 47.9% (n=162) de los sujetos incluidos recibieron algún tipo de tratamiento. Se realizó trasplante hepático ortotópico en 6 pacientes (1.77%), resección quirúrgica en 27 sujetos (7.9%), radiación por radiofrecuencia y quimioembolización en 42 (12.43%) y 36 (10.6%) de los pacientes incluidos. El seguimiento promedio fue de 14.11 meses con un rango de 0 hasta 183 meses.

Posteriormente se dividieron a los sujetos en 3 grupos (VHC, criptogénicas y otras) de acuerdo a las principales etiologías, con el objetivo de identificar las principales diferencias entre los pacientes de cada grupo (ver tabla-2). El sexo masculino fue más frecuente en el grupo de VHC con $p=0.007$. Se evaluó la frecuencia de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, entre los diferentes grupos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.047$) en cuanto a la frecuencia de DM2 favoreciéndose el grupo de VHC, mientras que la HAS fue más frecuente en el grupo de cirrosis criptogénica. La frecuencia de hipertrigliceridemia fue similar para los tres grupos. El grupo de VHC presentaba una mayor frecuencia de pacientes con una función hepática mas conservada (Child-Pugh A y B) en comparación con los otros 2 grupos, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla-2 Comparación de los sujetos de acuerdo a su etiología				
Variable	n(%)	n(%)	n(%)	Valor de P
Sexo				
• Masculino	70(36.5)	49(25.5)	73(38.0)	0.007
DM2	58(43.8)	36(27.1)	39(29.3)	0.047
HAS	27(35.5)	27(35.5)	22(28.9)	0.047
Hipertrigliceridemia	10(25.6)	12(30.8)	17(43.6)	NS
Hipercolesterolemia	9(23.7)	12(31.6)	17(44.7)	0.034
Año de diagnóstico				
• Antes del 2000	15(20.5)	27(37.0)	31(42.5)	<0.001
• Después del 2000	131(49.4)	57(21.5)	77(29.1)	
Criterio diagnóstico				
• Histológico	35(43.8)	27(33.8)	18(22.5)	0.043
• Radiológico	111(43.0)	57(22.1)	90(34.9)	
Ultrasonido previo				
• 6 meses previos	105(62.5)	16(9.5)	47(28.0)	<0.001
• 1 año previo	92(64.3)	13(9.1)	38(26.8)	<0.001
α-feto proteína				
• 6 meses previos	105(62.9)	12(8.5)	47(28.0)	<0.001
• 1 año previo	92(64.8)	16(9.5)	38(26.6)	<0.001
Child-Pugh				
• A	21(40.4)	14(26.9)	17(32.7)	NS
• B	101(44.3)	55(24.1)	72(31.6)	
• C	24(41.4)	72(31.6)	19(32.0)	
Estadaje CLIP				
• 0	22(46.8)	13(27.7)	12(25.5)	0.001
• 1	60(60.0)	18(18.0)	22(22.0)	
• 2	32(41.6)	18(23.4)	27(35.1)	
• ≥3	32(28.6)	35(31.3)	45(40.2)	
Estadaje BCLC				
• A	32(61.5)	11(21.2)	9(17.3)	0.001
• B	86(43.9)	51(26.0)	59(30.1)	
• C	6(30.0)	1(5.0)	13(65.0)	
• D	22(31.4)	21(30.0)	27(38.6)	
Recibió tratamiento	100(61.7)	25(15.4)	37(22.8)	<0.001
Tipo de tratamiento				
• THO	6(100)	0(0.0)	0(0.0)	<0.001
• Cirugía	14(51.9)	8(29.6)	5(18.5)	
• Tx ablativo	31(73.8)	4(9.5)	7(16.7)	
• QETA	19(52.8)	8(22.2)	9(25.0)	

Un hallazgo relevante se mostró con respecto a la vigilancia recibida por los 3 grupos, encontrándose una diferencia significativa en cuanto a la realización de USG y determinación de α -feto proteína semestral, al menos un año previo al diagnóstico del CHC con una $p < 0.001$. Respecto al estadio tanto por CLIP como por BCLC se favorecen la frecuencia de estadios tempranos en el grupo de VHC siendo estadísticamente significativo con una $p = 0.001$. De igual forma los pacientes que con mayor probabilidad recibieron tratamiento fueron los del grupo de VHC con una $p < 0.001$.

Es importante señalar que el grupo de VHC es quien recibió con mayor frecuencia tratamientos de tipo curativo (THO, cirugía y terapias ablativas) e incluso también recibió tratamiento paliativo, con una $p < 0.001$.

Tabla-3 Comparación de variables continuas entre las diferentes etiologías					
Variable	VHC	Criptogenico	Otros	ANOVA	Dunnnett
Edad	59.55±9.86	64.36±12.2	58.61±12.91	0.001*	
Años previos de cirrosis	4.89±4.54	2.06±3.85	3.52±4.66	<0.001*	
IMC	25.85±3.83	25.33±3.88	25.42±3.61	NS	
MELD	8.69±5.82	10.19±7.20	10.44±3.91	NS	
Tamaño del tumor	6.93±4.07	7.73±3.94	9.49±4.87	<0.001	<0.001**
No. de lesiones	1.54±0.83	1.55±0.84	1.49±0.89	NS	
Hb	13.29±2.36	12.66±2.66	12.66±2.7	NS	
Plaquetas	114.0±75.8	193.0±114.8	173-7±97.7	<0.001*	
ALT	72.3±43.6	65.8±46.8	210±1080	NS	
AST	103.54±81.3	141.7±227.1	157.5±465.7	NS	
Bilirrubina total	1.89±1.5	3.09±4.02	3.06±5.8	0.028*	
Albumina	2.89±0.67	2.89±0.80	3.08±0.61	NS	
F. alcalina	178.5±135.3	241.4±194.5	283.3±223.4	<0.001*	
INR	1.3±1.14	1.19±0.61	1.26±0.52	NS	
Creatinina	0.91±0.42	1.06±0.61	1.09±0.49	0.006	0.004□
α -Feto proteína	2540±17987	1637±7363	5849±31727	NS	
Seguimiento	18.04±21.9	11.6±29.5	10.2±17.12	0.005	0.005□

*Análisis de homogeneidad de varianza con significancia estadística, ** Significancia entre Otros vs VHC y criptogénica, □ Significancia entre VHC vs Otros y Criptogénica.

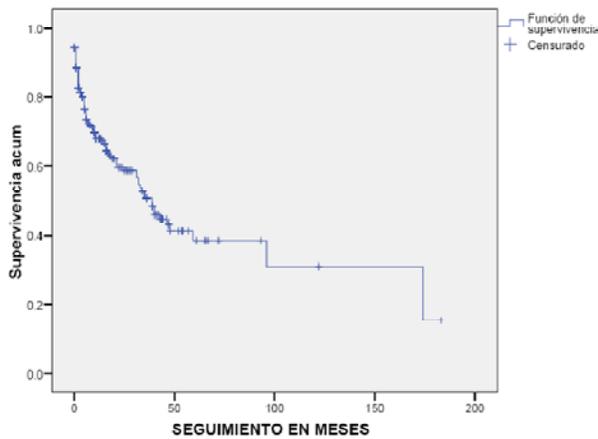
Se realizó análisis de homogeneidad de varianzas y ANOVA (Tabla-3) para la comparación de las variables continuas entre los tres grupos resultando con diferencias estadísticamente significativas el tamaño de la lesión al diagnóstico con una $p < 0.001$. Posterior al análisis post-hoc se identificó que la diferencia radicaba entre el grupo de VHC y Criptogénicos, siendo de menor tamaño al diagnóstico en el primero, con una $p < 0.001$ (IC_{95%} 1.160-3.938). Los valores de creatinina fueron significativamente diferentes entre el grupo de VHC y Otros con una $p = 0.004$ (IC_{95%} 0.049-0.332). Así también el seguimiento fue diferente entre los mismos grupos con $p = 0.005$ IC_{95%} 1.95-13.80).

Otras variables como edad, IMC, MELD, Child-Pugh y α -feto proteína, no resultaron con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ya descritos.

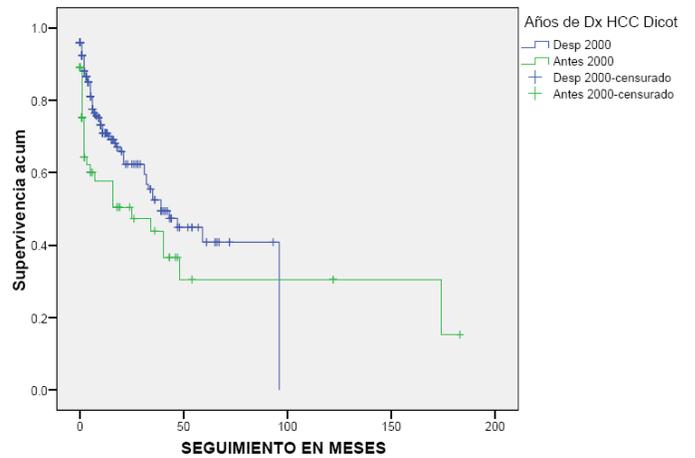
La media de supervivencia global fue de 73.57 ± 8.82 meses (IC_{95%} 56.29 – 90.85). La supervivencia media antes del año 2000 fue de 64.09 ± 13.17 meses (IC_{95%} 38.29 – 89.89) mientras que después del año 2000 esta fue de 50.83 ± 4.040 meses (IC_{95%} 42.96 – 58.8) con una $p = 0.011$ (ver grafica 1,2). Cuando se compara la supervivencia de acuerdo a la fecha de diagnóstico y los 3 grupos de las principales etiologías la supervivencia global fue mejor para aquellos diagnosticados antes del año 2000 con una $p = 0.002$ (Grafica-3). Sin embargo para aquellos diagnosticados después del año 2000, se identifica una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de VHC en comparación a los otros 2 grupos con una media de supervivencia de 47.36 meses, en comparación con 42.17 y 36.15 meses respectivamente. Basándose en la clasificación de BCLC para estadiaje de CHC las medias de supervivencia globales después del año 2000 son significativamente mejores, 25.0 vs 39.0

meses con una $p < 0.001$ (Grafica 5 y 6), principalmente por la mejoría en la supervivencia de los estadios C y D posterior al año 2000.

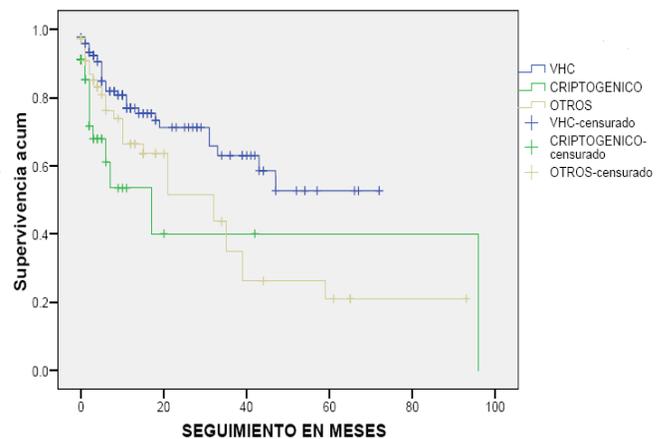
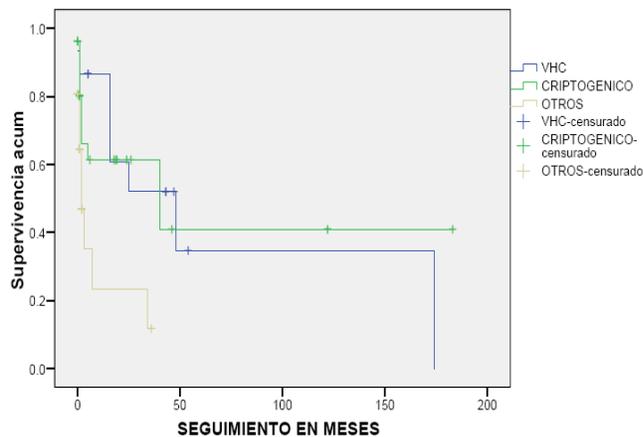
Grafica-1 Supervivencia Global de pacientes con CHC



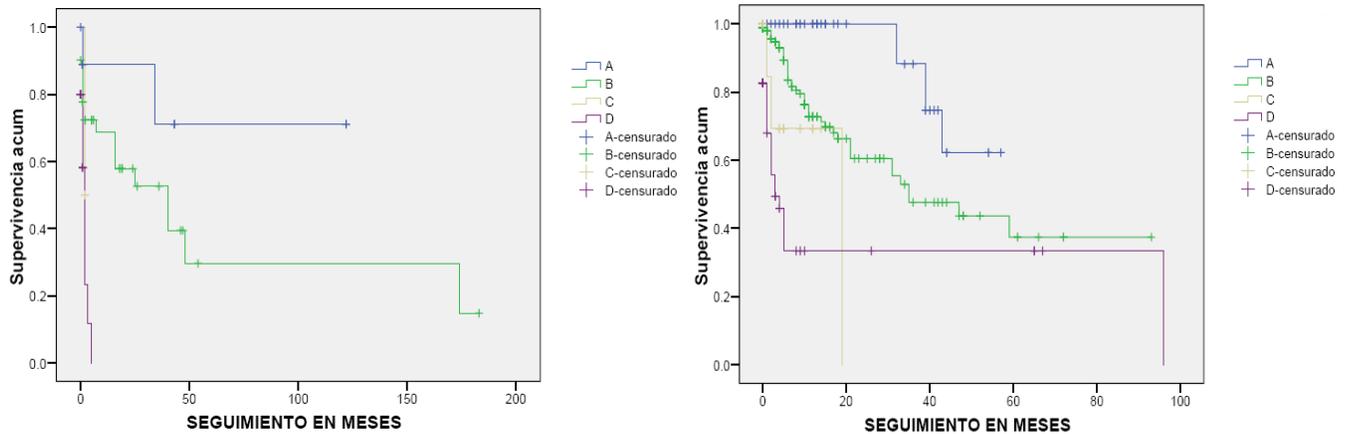
Grafica-2 Supervivencia de pacientes con CHC antes v después del años 2000



Grafica-3 y 4 Supervivencia de pacientes con CHC antes y después del año 2000 de acuerdo a etiología

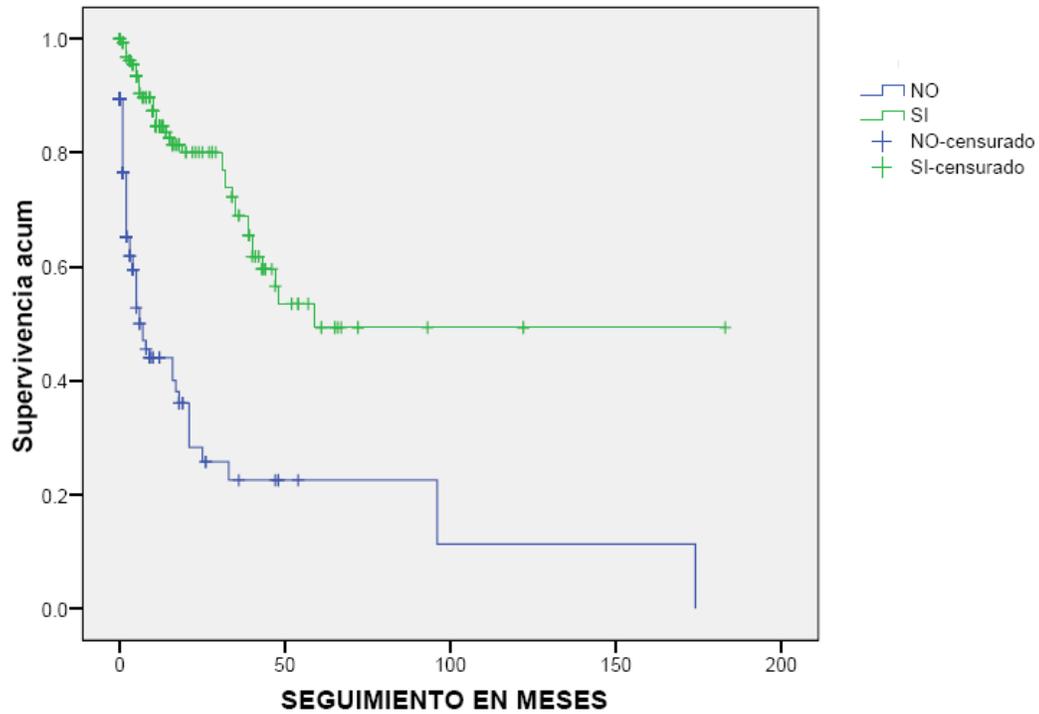


Grafica 5 y 6 Supervivencia de pacientes con CHC antes y después del año 2000 de acuerdo al estadio BCLC

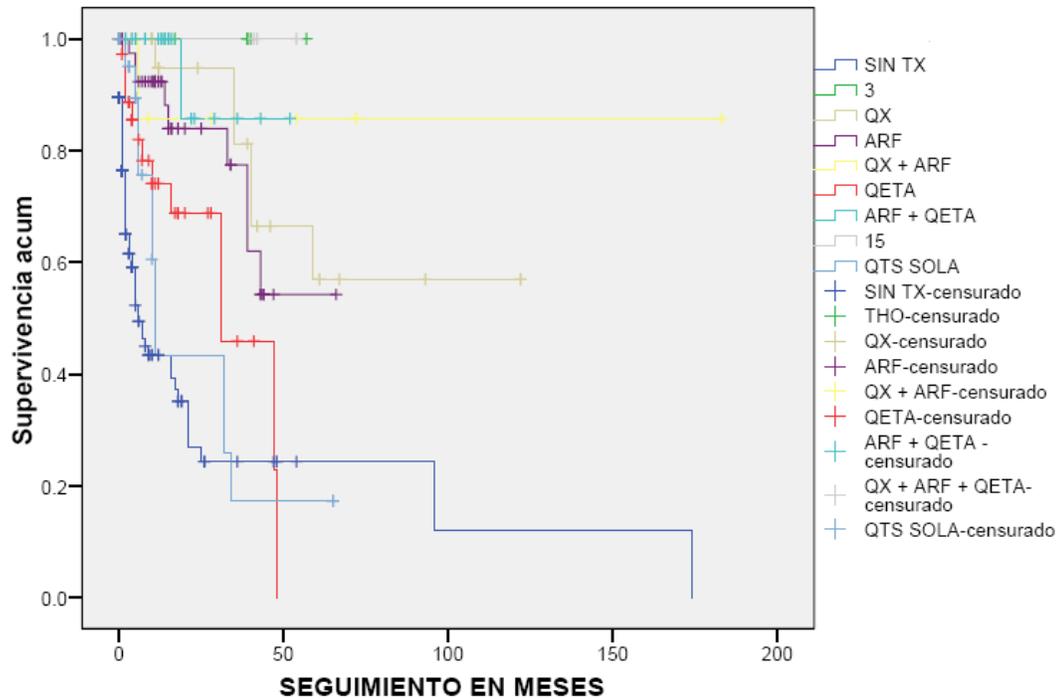


La supervivencia de aquellos pacientes que recibieron tratamiento fue significativamente mayor en comparación de aquellos que no lo recibieron, con una media de 104.8 ± 10.55 meses ($IC_{95\%}$ 84.12 – 125.48) vs 36.58 ± 9.61 meses ($IC_{95\%}$ 17.75 – 55.43) con una $p < 0.001$ (Grafica-7). La diferencia en supervivencia es cuanto al tipo de tratamiento es evidente significativa, siendo el que mejor sobrevida ofrece el THO (Grafica-8). Los tratamientos que se asociaron con una mayor supervivencia fueron cirugía, ablación por radiofrecuencia, su combinación y cuando se combina con quimioembolización transarterial.

Grafica-7 Supervivencia de pacientes con CHC de acuerdo a si recibieron o no tratamiento



Grafica-8 Supervivencia de pacientes con CHC de acuerdo al tratamiento recibido



DISCUSIÓN

El CHC es la neoplasia con mayor incremento en su incidencia en la última década, siendo actualmente la tercer causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial, y es responsable del 2.6% de todos los tumores en humanos. Su incidencia está distribuida de forma irregular en todo el mundo, estimándose una incidencia en los Estados Unidos en la última década de aproximadamente 6/100,000 habitantes, siendo similar a la de Europa y Australia, mientras que la de Asia y África es aproximadamente de 26 a 28/100,000 habitantes.⁶⁶ Sin embargo las diferencias en la epidemiología de las enfermedades subyacentes como VHB y VHC no explican del todo esta variación en la distribución.

En todas las áreas del mundo la incidencia es mayor en el sexo masculino siendo la relación hombre: mujer de 1.4 a 3.3.⁶⁷ En el presente estudio predominó el sexo masculino con una frecuencia de 56.9% con una relación hombre: mujer de 1.3, semejante a lo reportado de forma internacional. En regiones de alta incidencia de CHC la razón suele ser más pronunciada, presumiblemente en esas áreas la infección crónica por virus de hepatitis B es la causa más común.

Actualmente la infección por VHC es la segunda causa de CHC a nivel mundial, sin embargo la más frecuente en occidente. Representando el 20-30% de todos los CHC.⁶⁷ El CHC es 20 a 200 veces más frecuente en pacientes cirróticos por VHC, con una incidencia anual de 1.3 a 5%.⁶⁸ En Estados Unidos el CHC ha demostrado un incremento considerable en los últimos 10 años, siendo la infección crónica por VHC el factor contribuyente mas importante.⁴⁰

Aunado a lo anterior se estima que el número de casos de CHC relacionados a VHC continuarán incrementándose en un 81% (13,000 casos por año) hasta el 2020.⁴⁰ La incidencia acumulada a 5 años de CHC en pacientes cirróticos por VHC es de 17% en Europa y Estados Unidos, y 30% en Japón, mientras el riesgo acumulado a 5 años es de 10% con un intervalo del diagnóstico de la hepatopatía al CHC de 5 años.⁶⁹ En México la prevalencia reportada de VHC en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición entre 1990 y el año 2000 fue de 30.6%, mientras que en una serie más reciente en una sola institución de una cohorte pequeña la etiología viral tuvo una prevalencia de 44.7%, sin embargo no se diferencia entre VHB y VHC.^{53,54} En el presente estudio el VHC fue la etiología más frecuente, con una prevalencia para el periodo del estudio de 42.9%.

En México la tercera causa de daño hepático crónico se atribuye a la cirrosis criptogámica, en un 10.4%.⁷⁰ Este último grupo ha demostrado tener mayor frecuencia de diabetes, obesidad y género femenino, pudiendo corresponder a esteatohepatitis no alcohólica, lo que hace relevante su probable futura participación como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC.^{17,18} En el presente estudio la etiología criptogénica de la cirrosis representó la 2ª causa más frecuente de CHC en un 24.8%, comparado con lo reportado en series previas con una frecuencia de 12 a 18%.^{53,54} De forma importante se analizaron las características particulares de este grupo en relación a su alta frecuencia de esteatohepatitis no alcohólica reconocida, la cual se ha reportado hasta en un 30% de estos sujetos.¹⁷ Los factores asociados a esteatohepatitis no alcohólica que resultaron significativamente diferentes entre el grupo de cirrosis de etiología criptogénica

y el resto fue una mayor proporción de mujeres en un 74.5% e hipertensión arterial sistémica en un 35.5%. Es de llamar la atención que no existió diferencia entre las tres principales etiologías con respecto a la frecuencia de DM2, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia e IMC, lo que sugiere que la presencia de síndrome metabólico entre los 3 grupos es similar en nuestro medio. En la actualidad se considera que el hígado graso es una causa emergente de CHC, sin embargo no existen a la fecha estudios prospectivos o estudios de cohorte controlados a gran escala que permitan calcular el riesgo relativo del hígado graso no alcohólico en el desarrollo de CHC. En el futuro cuando se logren abatir los altos índices de infección por VHB y VHC muy probablemente el hígado graso no alcohólico será la principal causa de CHC. En la actualidad se ha demostrado que DM2 es un factor independiente de riesgo para su desarrollo y existen reportes incluso de CHC en pacientes con hígado graso no alcohólico sin cirrosis.

Un hallazgo muy relevante en el presente estudio fue la frecuencia con que se llevo a cabo la vigilancia entre los diferentes grupos, demostrando que el grupo de VHC tenía significativamente más escrutinio previo mediante determinación de α -feto-proteína y ultrasonido de hígado y vías biliares, por lo menos a un año y seis meses previos al diagnóstico de CHC, lo que muy probablemente se la causa de que los pacientes con VHC se encontrarán significativamente más frecuente en estadios más tempranos de BCLC y CLIP y que recibieran con mayor frecuencia tanto tratamientos curativos como paliativos en comparación con los otros grupos evaluados, impactando favorablemente en la supervivencia de este grupo a partir del año 2000. Existen múltiples reportes en la literatura donde se ha identificado el impacto en la

supervivencia de los pacientes con CHC de acuerdo a la vigilancia. Sangiovanni, et.al., en un estudio de cohorte con 417 pacientes libres de CHC con cirrosis compensada, desarrollaron CHC 112 pacientes con una incidencia de 3.4% por año, sin embargo conforme avanzó en el tiempo el seguimiento la vigilancia demostró detección temprana, mayor probabilidad de recibir tratamiento curativo y mejorar la supervivencia, con reducción en la mortalidad de 45% a 10%.⁷¹

Los únicos tratamientos curativos son la resección quirúrgica y el trasplante hepático ortotópico, sin embargo solo es posible llevarse a cabo en el 15% de los casos debido a su detección tardía. En el presente estudio concordando con la literatura solo el 14.9% de los pacientes eran candidatos a recibir tratamiento curativo. En México es la primer serie que reporta pacientes que han recibido un trasplante hepático ortotópico como tratamiento, con una sobrevida del 100% con una media de supervivencia de 61.2 meses. Aún en la actualidad a la mayoría de los pacientes se les ofrecen tratamientos paliativos como quimioembolización transarterial la cual ofrece una mejor supervivencia en comparación a aquellos que no reciben tratamiento. Este procedimiento se basa en la infusión selectiva a través de la arteria hepática de agentes quimioterapéuticos, directamente dentro del tumor optimizando la dosis del fármaco y reduciendo los efectos sistémicos. En nuestra serie la supervivencia mediana de los pacientes que recibieron QETA fue de 31.0 meses en comparación con la reportada en series mexicanas de 10.7 y 23.6.

A 176 de nuestros pacientes no se les ofreció ningún tratamiento oncológico debido a que se encontraron en estadios avanzados de la enfermedad, siendo el grupo con menor supervivencia con una mediana de 6

meses, similar a lo reportado en otras series. Lo anterior resalta la importancia de crear programas de detección de CHC en pacientes en riesgo, los cuales aun no existen en nuestro país. En instituciones de tercer nivel como la nuestra existen programas de escrutinio, sin embargo como se demuestra en el presente estudio aún no es uniforme la vigilancia para todos los pacientes en riesgo, variando está de acuerdo a la etiología de la cirrosis, siendo mayor para aquellos con VHC y en menor grado para el resto de las etiologías impactando en muchos aspectos relevantes de la enfermedad, como detección oportuna, posibilidad de recibir tratamiento y finalmente mortalidad.

En el presente estudio la media de tamaño del tumor fue de 8cm, encontrándose la mayoría de los pacientes en estadios B o mayores de BCLC, representando el 84.6% de los sujetos, lo que concuerda con los reportes previos en México. En el estudio de Mondragon et.al.⁷² el tamaño medio de las neoplasias fue de 8cm, mientras que la serie reportada por Meza et.al.⁵³ donde se estadiaron a los pacientes de acuerdo al sistema TNM el 74% se encontraban en estadio 3 y 4 y en el estudio realizado por Ladrón de Guevara et.al.⁵⁴ el 76.6% se encontraban en estadios avanzados.

CONCLUSIONES

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia frecuente en nuestro medio la cual ha demostrado a lo largo del tiempo aumentó en su prevalencia. Es más frecuente en hombres con edad avanzada y la etiología que con mayor frecuencia se asocia a su desarrollo es la cirrosis secundaria a infección crónica por virus de hepatitis C. De forma interesante en nuestra institución la segunda causa de CHC es la cirrosis criptogénica, aunque no se demostró una mayor frecuencia de síndrome metabólico como era esperado en este grupo, probablemente a futuro la estatohepatitis no alcohólica y el hígado graso representarán una causa importante de CHC.

La mayoría de los pacientes presentan una baja en la reserva de la función hepática encontrándose en Child-Pugh B y C, y consecuentemente en estadios de la enfermedad de acuerdo a los sistemas CLIP Y BCLC. Sin embargo es importante mencionar que entre ambos sistemas el que proporcionó mayor información y poder de discriminación en cuanto a pronóstico y supervivencia de los pacientes en nuestro medio fue el sistema BCLC.

Los pacientes con infección crónica por VHC en nuestro medio reciben mayor escrutinio lo que impacta favorablemente en cuanto a detección temprana de la neoplasia y aumenta la probabilidad de este grupo de pacientes a recibir tratamientos curativos incluyendo trasplante y resección quirúrgica en comparación a los otros grupos. De igual forma se observó una mejor supervivencia en los pacientes con VHC a partir del año 2000 en relación a lo anterior.

En relación a los tratamientos realizados en el Instituto dentro de los tratamientos curativos con mayor impacto en la supervivencia fue el trasplante hepático ortotópico seguido de la resección quirúrgica, sin embargo la combinación de terapias ablativas con cirugía y quimioembolización parece mejorar de forma significativa de los pacientes que la reciben. En el caso de los pacientes en estadios intermedios la QETA ofrece mejor supervivencia en comparación con la aplicación de otras terapias. En general el recibir cualquier tratamiento mejora de forma significativa la supervivencia de los pacientes con CHC.

El desarrollo de programas de escrutinio más estrictos y el realizar vigilancia periódica de su aplicación son de suma importancia si se quieren abatir las aún elevadas tasas de mortalidad en los pacientes con carcinoma hepatocelular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et.al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002 featuring based population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427.
2. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et.al.: Cancer incidence and mortality in France over the period of 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
3. 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;139:817-823.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterology* 2008;14(27):4300-4308.
6. 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.
7. Mendez-Sanchez M, Villa A, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4(1):52-55.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med* 1999;340:745-750.
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;125(Suppl):S27-S34.

10. World Health Organization. Mortality database:
[URL:http://:who.int/whosis/en](http://who.int/whosis/en).
11. Mendez-Sanchez N, Villa A, Vazquez-Elizondo G, et.al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol* 2008;7:226-229.
12. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
13. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et.al.: Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
14. Chang MH. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997;336:1855-59.
15. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):S8-S17.
16. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, et.al. Etiology of liver cirrosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3.
17. Maheshwarf A, Thuluvath P. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664-668.
18. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, et.al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity, and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4771-4775.
19. Amstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777-782.

20. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207.
21. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albetini A. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155(4):323-331.
22. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B1 to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res* 1972;32(10):2058-2066.
23. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castagnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: a basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S44-S48.
24. Blum HE. Hepatocellular carcinoma: Therapy and prevention. *World J Gastroenterol* 2005;11:7391-7400.
25. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liv Dis* 1999;19:235-242.
26. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, et.al. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *OncoGene* 2003;22:5093-5107.
27. Suriawinata A, Xu R. An update on molecular genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liv Dis* 2004;24:77-88.
28. Hoshida Y, Toffanin S, Lechenmayer A, et.al. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements. *Semin Liv Dis* 2010;30:35-51.

29. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Rajeinder-Reddy K. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(6):1752-1763.
30. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
31. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-1236.
32. Bolondi L, Sofia S, Siringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
33. 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;20:99-104.
34. Choi D, Kim SH, Lim JH. 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;25:777-785.
35. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially enhanced liver mass. *Liver Transpl* 2005;11:281-289.
36. Burrei M, Llovet JM, Ayuso C. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explants correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042.
37. Rode A, Bancel B, Douek P. 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;25:327-336.
38. Sherry K, Timmins K, Brensinger C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10:911-918.
39. Llovet JM, Bustamante J, Castells A. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
40. Wiesner T, Edwards E, Freeman R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocations of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
41. The-la H, Cheng-Yuan H, Yi-Hsiang H. Selecting a short term prognosis model for hepatocellular carcinoma. Comparison between Model for end-stage liver disease (MELD), MELD-sodium and five cancer staging systems.
42. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928.
43. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
44. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:131-41.

45. Leung TWT, Tang AMY, Zee B. Construction of Chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program Staging System: A study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
46. 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;38:207-215.
47. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-885.
48. Cho JK, Chung JW, Kim JK. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008;112:352-361.
49. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an american cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716.
50. Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, et.al. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future perspectives. *Semin Liv Dis* 2010;30:61-74.
51. Gogia S, Befeler AS. Treating hepatocellular carcinoma without liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:69-75.

52. Mondragon R, Ochoa FJ, Ruiz JM, et.al. Carcinoma hepatocelular. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerologia. Rev Gastroenterol Mex 1997;62:34-40.
53. Meza-Junco J, Montaño-Loza A, Candelaria M, et.al. Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular : una serie retrospectiva de una sola institución en Mexico. Gastroenterol Hepatol 2004;27:11-17.
54. Ladron de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sanchez-Chavez X, et.al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. Ann Hepatol 2009;8:212-219.
55. Lencioni RA, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005;9:301-14.
56. Cabrera R, Nelson DR. Review article: the management of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:461-476.
57. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228:235-40.
58. Curley SA, Marra P, Beaty K. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 600 patients. Ann Surg 2004; 239:450-58.
59. Chen MS, Li JQ, Zheng Y. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243:321-28.
60. Llovet JM, Real MI, Mountaña X. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with

unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;259:1734-39.

61. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669-77.
62. Wigg AJ, Palumbo K, Wigg DR. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Systemic review of radiobiology and modeling projections indicate reconsideration of its use. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:664-671.
63. Raou JL, Boucher E, Rolland Y, et.al. Treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of radionuclides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:41-49.
64. Yeo W, Mok TS, Zee B. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha 2B/doxorubicin/ilouracilo (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-38..
65. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261-1269.
66. Sherman, M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liv Dis* 2010;30:3-16.
67. Bosch FX, Ribes J, Diaz M. et.al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(Supple 1):S5-S16.
68. Niederau C, Lange S, Heintges T, et.al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695.

69. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et.al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: a retrospective follow up study of 384. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
70. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et.al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3.
71. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et.al. Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
72. Mondragon-Sanchez R, Garduño-López AL, Hernández-Castillo E. et.al. hepatocellular carcinoma and hepatitis C in Mexico. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1159-1162.

ANEXOS

ANEXO-1

Anexo-1 CLIP scoring system	
	Score
Child-Pugh-Turcotte	
A	0
B	1
C	2
Tumor morphology	
Uninodular and extension $\leq 50\%$	0
Multinodular and extension $\geq 50\%$	1
Massive or extension $> 50\%$	2
Alpha-fetoprotein	
< 400	0
≥ 400	1
Portal vein thrombosis	
No	0
Yes	1
Score	Survival (months)
0	36
1	22
2	9
3	7
4-6	3

ANEXO-2

Anexo-2 The BCLC Staging Classification		
Stage	Tumor characteristic	Associated liver features
Stage A		
A1 PST 0	Single tumor	No PH and normal bilirubin
A2 PST 0	Single tumor	PH and normal bilirubin
A3 PST 0	Single tumor	PH and abnormal bilirubin
A4 PST 0	3 Tumors all <3 cm	PH and abnormal bilirubin Child-Pugh A-B
Stage B (Intermediate HCC) PST 0	Large multinodular tumor	Child-Pugh A-B
Stage C (Advanced HCC) PST 1-2	Vascular invasion or extrahepatic spread	Child-Pugh A-B
Stage D (End stage HCC) PST 3-4	Any	Child-Pugh C