



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“EXPERIENCIA CON USO DE SORAFENIB EN PACIENTES CON  
CÁNCER HEPÁTICO LOCALMENTE AVANZADO EN EL SERVICIO DE  
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2007- DICIEMBRE 2008”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

P R E S E N T A

DRA. MARTHA PATRICIA PANAMÁ FLORES

ASESOR DE TESIS  
DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA  
CIRUJANO ONCÓLOGO  
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

D. F. FEBRERO 2009





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. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA**  
**DIRECTOR**

---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA**  
**ASESOR DE LA TESIS**  
**JEFE DE SERVICIO ONCOLOGÍA**

---

**DR. ANDRÉS LUPIAN**  
**ASESOR METODOLÓGICO**  
**MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y GASTROENTEROLOGÍA**  
**ASCrito AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

## Dedicatoria

A Juan Carlos, compañero y cómplice de esta trayectoria,

A mi abuela Martha

## Agradecimientos

A mi familia, principalmente mi madre; gracias por darme la mejor herramienta para lograrlo: la constancia.

A mis amigos que vivieron conmigo la pasión por la especialidad.

Cada uno de mis maestros que dejó huella en mi deber profesional, especialmente el Dr. Carlos Mata por su paciencia y dedicación en el entrenamiento de residentes.

Al Dr. Jorge Robles por ser un ejemplo profesional a seguir y llevar la dirección de este trabajo.

Al Dr. Sergio Montejo porque además de maestro se convirtió en un amigo.

Al Dr. Andrés Lupian por su valiosa cooperación en la conclusión de esta tesis.

A Petróleos Mexicanos le agradezco la oportunidad de trabajar en uno de los mejores Servicios Médicos y permitirme conocer la mejor tecnología en el área quirúrgica.

Todas las personas que confiaron en mi entrenamiento y me dieron la oportunidad de tratarlos.

## **INDICE**

<b>I. Planteamiento del problema</b>	<b>1</b>	
<b>II. Marco teórico</b>		<b>2</b>
<b>III. Justificación</b>	<b>11</b>	
<b>IV. Hipótesis</b>		<b>11</b>
<b>V. Objetivo general</b>	<b>11</b>	
<b>VI. Definición de universo</b>	<b>12</b>	
<b>VII. Criterios de inclusión</b>	<b>12</b>	
<b>VIII. Criterios de exclusión</b>	<b>12</b>	
<b>IX. Tamaño de la muestra</b>	<b>13</b>	
<b>X. Metodología</b>	<b>13</b>	
<b>XI. Métodos de selección de la muestra</b>		<b>14</b>
<b>XII. Definición de variables.</b>	<b>15</b>	
<b>XIII. Resultados</b>	<b>18</b>	
<b>XIV. Discusión</b>		<b>42</b>
<b>XV. Conclusión</b>		<b>46</b>
<b>XVI. Bibliografía</b>		<b>47</b>

## **I. Planteamiento del problema.**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores malignos más común a nivel Mundial. El pronóstico de estos pacientes generalmente es muy pobre con una tasa de supervivencia a 5 años de menos del 5%. Los factores de riesgo y las diferentes etiologías involucrados en el desarrollo del CHC están bien definidos así como algunos procesos de la hepatocarcinogénesis a nivel celular. Los avances científicos y la implementación de medidas para la detección temprana de CHC en pacientes con factores de riesgo no han demostrado tener un impacto en la sobrevida en las últimas tres décadas.

Con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad del CHC , son necesarios el diagnóstico temprano y la aplicación de terapias sistémicas para enfermedad avanzada . Dentro de este rubro se desarrolló el Sorafenib. Se trata de una bi-aryl urea que en modelos experimentales a demostrado ser un inhibidor multikinasa , incluyendo las serina/ treonina cinasas y sus receptores BRAF/VEGFR2/VEGFR3/PDGFR-beta/FLT3. Sus efectos directos han sido evaluados in vitro en dos líneas celulares de hepatocarcinoma.

El Sorafenib inhibe la proliferación celular e induce apoptosis en ambas líneas celulares en dosis-efecto dependiente. Inhibe la fosforilación de MEK y ERK. Después de haber sido utilizado en estudios clínicos fase III, se aprobó por la FDA como tratamiento de primera línea para pacientes con CHC. Nuestro interés es describir el resultado de la aplicación de Sorafenib como terapia blanco en pacientes derechohabientes al sistema con PEMEX con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular localmente avanzado.

¿El uso Sorafenib en estos pacientes es mejor que la quimioterapia habitual , prolongando la supervivencia y el periodo libre de enfermedad ?

## **II. Marco teórico.**

El carcinoma Hepatocelular (CHC) es una enfermedad letal que requiere un manejo multidisciplinario. La terapia quirúrgica ofrece curación a largo plazo sin embargo pocos pacientes son candidatos.. Es la causa más común de carcinoma primario de Hígado con una incidencia estimada de medio millón de nuevos casos por año alrededor del Mundo <sup>(1)</sup> . Tiene un desarrollo asintomático, progresión maligna y la poca eficacia de los tratamientos generan un pobre pronóstico. Con una sobrevida estimada del 5% a los 5 años después del diagnóstico. Es la tercera causa de Muerte por Cáncer en el Mundo y la mayoría de estas muertes ocurre en países en vías de desarrollo <sup>(2)</sup> . El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor poco común en México, corresponde al 1.4% de todas las neoplasias malignas, en contraste con otros países como los del sureste de Asia, Japón y los localizados al sur del Sahara, en donde su incidencia es sumamente elevada. Frecuentemente es diagnosticado en etapas clínicas avanzadas impidiendo así una cirugía curativa

El CHC continúa como una patología en crecimiento en el hemisferio occidental debido a su asociación con el virus de la hepatitis C (VHC). Por estas razones, el CHC es un problema de salud global. Existen varios tratamientos no quirúrgicos para el CHC, pero hasta hace poco tiempo ninguno de ellos era considerado como un estándar, debido – en parte – a la falta de eficacia.

### **Hepatocarcinogénesis**

Debido a que más del 80% de los casos se desarrollan en el escenario de la cirrosis <sup>(1)</sup> , el tratamiento del CHC presenta desafíos añadidos para el clínico. Aunque no está completamente caracterizada, se considera que la patogénesis del CHC en la cirrosis es multifactorial, con importantes implicaciones sobre su historia natural y sobre las estrategias para su tratamiento <sup>(3,4)</sup> .

EL 20% de los pacientes con CHC no tienen una cirrosis subyacente. Las series europeas que analizan a los pacientes no cirróticos, encontraron que la causa del



CHC fue el VHC en el 3% al 54%, el virus de la hepatitis B (VHB) en el 4% al 29% y el abuso del alcohol en el 0% al 28% <sup>(5,6)</sup> .

Estos pacientes no cirróticos tienen similitudes en la histopatología de sus hígados no tumorales: necrosis periportal y lobular, inflamación portal, esteatosis y sobrecarga de hierro fueron hallados, respectivamente en el 15%, 57%, 52% y 54% de los pacientes en una de las series <sup>(7)</sup>. Estos datos sugieren que aún en los pacientes no cirróticos, en la mayoría de los que desarrollan un CHC existe algún grado de anormalidad hepática caracterizada por fibrosis e inflamación.

La propensión de los pacientes cirróticos a experimentar un CHC se explica por mecanismos de replicación genética viral (VHC), necro inflamación y alteraciones cromosómicas dentro de los hepatocitos.

Otro mecanismo para el CHC en los pacientes no cirróticos es la aflatoxina, un contaminante alimentario hallado en regiones húmedas, que causa una mutación en el codón 249 p53. Particularmente en el hígado infectado por el VHB, esta mutación causa un aumento 3 veces mayor para el CHC <sup>(8)</sup>. Además, existe una minoría de pacientes con CHC que tienen hígados histopatológicamente normales y ausencia de factores de riesgo conocidos.

En resumen, la mayoría de los casos de CHC surgen en el escenario de enfermedades hepáticas predisponentes, exista o no una cirrosis subyacente. Pero todos los pacientes necesitan una evaluación completa del cáncer y las enfermedades hepáticas subyacentes para poder usar los tratamientos más apropiados.

### **Estadificación, historia natural y pronóstico**

Dado que la sobrevida de los pacientes y la elección del tratamiento dependen ambos; del estadio del CHC y de la gravedad de la enfermedad hepática, una estadificación efectiva debería incorporar ambos factores. Debido a que el impacto combinado de la enfermedad hepática y de la masa tumoral no está aún

completamente comprendido y puede variar geográficamente, ninguna clasificación por estadios ha emergido como el estándar. Por ejemplo, tanto el sistema del *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) como el sistema Okuda toman en cuenta los indicadores de función hepática (bilirrubina, albúmina y ascitis), pero sólo evalúan de manera general las características del tumor, excluyendo cualquier estratificación de riesgo basada en esto último <sup>(9)</sup>. En contraste, el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*, examina las características del tumor pero no evalúa la función hepática <sup>(10)</sup>. Tal vez el sistema más comprehensivo de estadificación es el del *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC), que evalúa las características del tumor y de la función del hígado para generar un algoritmo de tratamiento <sup>(11)</sup>. Cuadro 1.

**Sistema de Estadificación Barcelona Liver Clinic (BCLC)**

Estadio BCLC	PS	Tumor	Función Hepática	Opciones de Tratamiento
A1	0	Único ≤ 5 cm	No HP	Cirugía, ARF
A2		Único ≤ 5 cm	HP BT nl	Cirugía, ARF Trasplante
A3		Único ≤ 5 cm	HP BT anl	ARF, Trasplante
A4		3 tumores ≤ 3cm	No aplica	Trasplante, TACE
B	0	Multinodular	CP A-B	TACE
C	1-2	Invasión vascular o metastasis	CP A-B	Terapia Sistémica
D	3-4	Cualquiera	CP C	Tratamiento de soporte

BT: Bilirrubina total, CP: Child Pugh, HP: hipertensión portal, PS: Eastern Cooperative Oncology group performance status score, ARF: ablación con radiofrecuencia, TACE: quimioembolización trasarterial (por sus siglas en inglés).

La variabilidad entre estos sistemas es demostrada por la disparidad de las tasas de sobrevida del 15% al 80% para otros estadios.

La sobrevida de los pacientes con CHC es confundida por los efectos significativos de la cirrosis subyacente. Para predecir mejor la sobrevida tomando en cuenta ambos factores, algunos grupos han categorizado de manera general a estos pacientes como con enfermedad temprana, intermedia y avanzada <sup>(12)</sup>.

El CHC temprano es definido como una lesión única, bien diferenciada que tiene un diámetro < 5 cm. Estos pacientes son frecuentemente Child-Pugh clase A y clase B temprana, por lo que son candidatos para la resección curativa o el trasplante. Dado a que son tratables, hay pocos datos sobre su historia natural.

Pero un estudio de pacientes de clase A de la clasificación de Child-Pugh con una única lesión mostró una sobrevida del 65% a los 3 años, sin tratamiento <sup>(1)</sup>. El CHC intermedio-avanzado en un gran grupo heterogéneo con lesiones > 5 cm o tumores multifocales. Típicamente, estas lesiones son moderada a pobremente diferenciadas. Las lesiones avanzadas comportan mayor agresividad, con invasión vascular, estadios localmente avanzados o metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Basado en una revisión de 25 ensayos controlados y aleatorizados de pacientes no tratados con enfermedad avanzada, las tasas de sobrevida a 1 y 2 años fueron del 10% al 72% y del 8% al 50%, respectivamente <sup>(12)</sup>.

La presencia de síntomas relacionados con el cáncer y de enfermedad agresiva demostrada por invasión macrovascular o metástasis a distancia se asocia con una sobrevida más pobre <sup>(13)</sup>.

El CHC en etapa terminal se asocia con pobre función hepática y estado fisiológico y tiene una sobrevida promedio de 5 a 6 meses <sup>(14)</sup>. Estos pacientes generalmente no son candidatos para el tratamiento. En un ensayo prospectivo en el que 102 pacientes no tratables fueron aleatorizados para recibir sólo tratamiento sintomático, las tasas globales actuales de sobrevida a 1, 2 y 3 años fueron del 54%, 40% y 28%, respectivamente. Las causas principales de muerte en este grupo fueron la progresión del CHC y la insuficiencia hepática (y las complicaciones relacionadas) en el 78% y 18%, respectivamente. Estos datos

demuestran los efectos deletéreos de la enfermedad hepática subyacente sobre la historia natural de la sobrevida de los pacientes con CHC <sup>(13)</sup>.

## Tratamiento

En general, los pacientes sometidos a tratamiento curativo tienen CHC tempranos y cirrosis Child Pugh A y una tasa global de sobrevida del 50% al 70% después del trasplante hepático, resección o ablación <sup>(15)</sup>. La elección de la modalidad de tratamiento depende de muchos factores, incluyendo el estadio del CHC, enfermedad hepática subyacente y riesgo quirúrgico global.

Para los pacientes con enfermedad hepática más avanzada (clases B y C de Child-Pugh) y CHC que entran dentro de los criterios de trasplante, el mismo es la mejor opción; estos pacientes no pueden ser sometidos a resección debido a la función marginal de sus hígados y el trasplante tratará la enfermedad subyacente.

Es importante detectar los candidatos no adecuados para la resección porque dicha cirugía en pacientes con una función hepática marginal puede resultar en una insuficiencia hepática. La hipertensión portal, definida como un gradiente de presión en la vena hepática  $> 10$  mmHg y sugerida por signos tales como várices esofágicas, *shunts* anatómicos portosistémicos y ascitis <sup>(16)</sup>, se ha asociado con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad después de las resecciones mayores <sup>(17)</sup>. La trombocitopenia, con un recuento de plaquetas  $< 100.000$  células/mm<sup>2</sup>, es un indicador de laboratorio de la hipertensión portal y se ha asociado con mortalidad intrahospitalaria después de la resección hepática <sup>(18)</sup>. La hepatitis viral en actividad es otro factor de riesgo para la insuficiencia hepática postoperatoria y la muerte perioperatoria y es sugerida por niveles séricos de alanina aminotransferasa elevados (cuatro veces en una serie) <sup>(19)</sup>. Aunque los indicadores clínicos y de laboratorio no pueden medir certeramente las presiones portales, las mediciones directas no son obtenidas preoperatoriamente a causa de los riesgos potenciales <sup>(20)</sup>. El algoritmo de manejo de los autores para el CHC reseccable se

basa en muchos de esos parámetros clínicos y de laboratorio. Aunque los algoritmos de tratamiento paliativo varían entre los centros, el trasplante, la resección, o ambos ofrecen la única posibilidad de curación. Debido a las múltiples opciones de tratamiento y a la baja tasa global de curación, existe un desacuerdo continuo entre los centros que manejan el CHC.

*Quimioterapia sistémica.* Aunque los agentes quimioterápicos citotóxicos han alcanzado, a veces, tasas de respuesta de hasta el 20% en CHC no curable, han fracasado en lograr cualquier beneficio en la sobrevida<sup>(21)</sup>. Aunque la doxorubicina es uno de los agentes más ampliamente utilizados, apoyada principalmente por datos antiguos que mostraban buenas tasas de respuesta, ensayos aleatorizados más recientes de fase II y III no han confirmado ninguna ventaja en la sobrevida sobre los controles<sup>(22)</sup>. Otros ensayos de fase II sobre la doxorubicina en relación con otros agentes (gemcitabina, lomustina, streptozocina, clofazimina, cisplatino o capecitabina, o ambos cisplatino o interferón o fluoruracilo o todos) han mostrado alguna mejora en las tasas de respuesta pero no beneficios en la sobrevida sobre los controles<sup>(23)</sup>. Otros agentes citotóxicos han sido estudiados, solos o en combinación, en pacientes con CHC no curable, con tasas de respuesta equívocas y sin diferencias notables en las tasas de sobrevida.

*Inmunoterapia con interferón.* Por sus efectos contra los virus de la hepatitis B y C y sus propiedades antiproliferativas, el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) ha sido estudiado como un tratamiento posible para el CHC. Un ensayo temprano de fase III mostró que 71 pacientes con CHC no curable que recibieron tratamiento con IFN- $\alpha$  tuvieron un marcado incremento en la sobrevida en comparación con el grupo placebo<sup>(24)</sup>. Pero un estudio controlado prospectivo subsiguiente, mostró que los pacientes con CHC no curable que recibieron IFN- $\alpha$  no tuvieron beneficios en la sobrevida sino sólo toxicidad relacionada con el tratamiento<sup>(25)</sup>.

En estudios aleatorizados más recientes, el IFN-a ha demostrado una marcada mejora en la sobrevida global después de resección por CHC en pacientes con VHB,VHC <sup>(10,18)</sup> . Cuadro 2.

Cuadro 2

Quimioterapia Sistémica para carcinoma Hepatocelular

Estudio	No.	Tratamiento	Respuesta Parcial (%)	Enfermedad Estable (%)
Leung	50	Cisplatín,doxorubicin,5-FU + IFN	13 (26)	10(20)
O'Reilly	7	CPT-11	1	2 (29)
Umsawasdi	13	5-FU, mitomycin C	5 (38)	NR
Vogel	41	Doxorubicin	7 (17)	9 (29)
Baker	38	Doxorubicin + 5-FU	5 (13)	NR
Ravey	26	Doxorubicin + bleomycin	5 (19)	8 (31)
Okada	27	Cisplatín, mitoxantrone, CI + 5-FU	9 (33)	16 (59)
Patt	20	Cisplatín, doxorubicin,5-FU + IFN	2 (10)	10 (50)
Zanibone	14	Vitamin K	0	4 (29)
Noy	20	FUDR, doxorubicin + IFN	4 (10)	NR
Benson	25	Eniluracil + 5-FU	0	6 (24)
Cheng	33	Etoposide + tamoxifen	8 (24)	NS
Bobbio-Pallivicine <sup>36</sup>	36	Epirubicin + etoposide	14 (39)	11 (30)
Strumberg	16	Paclitaxel	1 (6)	9 (56)
Chao	20	Paclitaxel	0	5 (25)
Stuart	10	5-FU + IFN	0	NR
Mani	16	UFT + LV	0	3 (19)
Gebbia	50	5-FU + LV + hidroxyurea	5 (10)	15(30)
Chlewowski	157	Doxorubicin	17 (11)	NR
Falkson	25	Neocarzinostatin	2 (8)	NR
Melia	44	VP-16	7 (16)	NR
Falkson	35	Cisplatín	6(17)	NR
Ji	30	Cisplatín + IFN	4 (13)	NR
Falkson	35	Mitoxantrone	0	NR

<http://www.TheOncologist.com/cgi/content/full/12/12/1425>

En conclusión, el tratamiento de pacientes con CHC puede ser ampliamente categorizado en curativo o paliativo. El tratamiento de los pacientes con CHC requiere un conocimiento tanto del cáncer como de la enfermedad hepática subyacente. A pesar de la multitud de disciplinas investigadas, sin embargo, nuestro armamento actual no puede curar la mayoría de los pacientes con CHC. Por esta razón, la investigación de la maquinaria celular de este cáncer puede conducir a nuevos y más efectivos tratamientos.

El estudio SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) presentado en la Reunión Anual del American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el 2007; estudio internacional fase III, demostró una sobrevida de 10.8 meses para pacientes tratados con Sorafenib concluyendo establecer este medicamento como

terapia blanco estándar para el tratamiento de paciente con carcinoma hepatocelular localmente avanzado <sup>(26)</sup> .

El 16 de Noviembre del 2007, la FDA aprobó el uso de Sorafenib para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable <sup>(27)</sup>. Esta aprobación se basó en los resultados de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado en pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado por biopsia de carcinoma hepatocelular. Un total de 602 pacientes fueron aleatorizados; 299 con sorafenib 400 mg dos veces al día y 303 tratados con placebo.

Existen diferentes proyectos de investigación a nivel Mundial que apoyan el uso de este medicamento como terapia estándar para tratamiento del carcinoma hepático localmente avanzado.

**Estudios Clínicos planeados y desarrollados con Sorafenid para el tratamiento de CHC**

Población	Control	Experimenta l	País/Continent e	Status
BCLC grado B	TACE	TACE + Sorafenid	Japón	En curso
Trombosis VP o metástasis	Doxorubicina	Doxorubicina + Sorafenid	E.U. / Europa	Finalizado
Trombosis VP o metástasis	Sorafenid	Erlotinib + Bevacizumab	E.U./ Europa	Planeado
Adjuvante (resección o ARF)	Placebo	Sorafenid	Europa/ E.U.	Planeado

BCLC: Barcelona Liver Clinic; VP: vena Porta; ARF: ablación con radiofrecuencia; TACE : quimioembolización transarterial (por sus siglas en inglés)

### **III. JUSTIFICACION.**

El Sorafenib se considera terapia blanco de primera línea para los pacientes con CHC localmente avanzado. A nivel Mundial se ha hecho reportes acerca de su aplicación, sin embargo en México no existe una publicación sobre los resultados de la administración de Sorafenib en estos pacientes.

### **IV. HIPOTESIS.**

Hipótesis Verdadera

La población de Petróleos Mexicanos con carcinoma hepatocelular localmente avanzado tratados con Sorafenib tiene una respuesta oncológica mejor que con la quimioterapia habitual.

Hipótesis Nula

La población de Petróleos Mexicanos con carcinoma hepatocelular localmente avanzado tratados con Sorafenib no aumenta la supervivencia y no prolonga el periodo libre de progresión.

### **V. OBJETIVO GENERAL.**

Describir el resultado de la aplicación de Sorafenib como terapia blanco en pacientes derechohabientes al sistema con PEMEX con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular localmente avanzado y compararlo con archivos históricos del mismo grupo de pacientes manejados con otro tipo de medicamento.



## **Objetivo Secundario**

1.- Definir la supervivencia de los pacientes derechohabientes al sistema PEMEX con Cáncer Hepático localmente avanzado tratados con Sorafenib

2.- Definir el periodo libre de progresión de pacientes derechohabientes al sistema PEMEX con Cáncer Hepático localmente avanzado tratados con Sorafenib midiendo marcadores tumorales , y evolución radiológica

## **VI. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.**

Pacientes de sexo indistinto, adultos, derechohabientes al sistema PEMEX con diagnóstico de carcinoma hepatocelular localmente avanzado

## **VII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Todos los pacientes de cualquier sexo, adultos, derechohabientes al sistema PEMEX con diagnóstico de carcinoma hepatocelular localmente avanzado

## **VIII. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes con tumor segundo primario, pacientes sometidos previamente o simultáneamente a otra terapia oncológica , pacientes con Karnofski <60%, pacientes que no aceptaron el tratamiento.

## **IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realizó la revisión sistemática de todos los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; se revisaron sus expedientes electrónicos y del archivo clínico del Hospital Central Sur de Alta especialidad PEMEX-Picacho, incluyéndose en total 15 pacientes tratados con Sorafenib y 18 pacientes tratados con otro tipo de quimioterapia.

## X. METODOLOGIA

Después de obtener la aceptación del Comité de Ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX (HCSAE-PEMEX) se realizó un ensayo descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

La selección de los pacientes se llevó a cabo por el servicio de Oncología del hospital clasificándolos como enfermedad localmente avanzada

Después de seleccionar a los pacientes se les propuso el tratamiento con Sorafenib explicando ampliamente la mecánica del estudio. Una vez aceptado y firmado el consentimiento informado se prescribió el medicamento para ingesta diaria. Cada paciente acudió una vez al mes a revisión clínica, resurtimiento de medicamento, laboratoriales mensuales , y estudio radiológico cada dos meses (los cuales se llevaron a cabo rutinariamente en pacientes oncológicos como parte de seguimiento clínico).

Se analizaron los expedientes electrónicos de todos los pacientes que llevaron el tratamiento con Sorafenib en el periodo Enero 2007 a Diciembre 2008. Se analizo de forma retoyectiva los expedientes de pacientes con CHC localmente avanzado que recibieron otro tipo de quimioterapia de Enero 2004- Diciembre 2006.

Se realizó una base de datos para vaciado de variables con registros de las diferentes mediciones.

El análisis estadístico se realizó por medio del software Epidat 3.1 Las variables metodológicas categóricas se estudiaron con chi cuadrada. Para las variables continuas se realizaron análisis estadísticos que incluyeron prueba de t para muestras independientes o prueba de U de Mann-Witney dependiendo de la distribución de las variables. De igual manera para las variables bioquímicas en las cuales se utilizaron los parámetros iniciales y finales se utilizó una prueba de t

pareada o prueba de Wilcoxon dependiendo de la distribución de las variables . Se utilizaron también pruebas de diferencias de proporciones y finalmente la comparación de curvas de Kaplan – Meier se analizó con la prueba estadística de Log Rank. Para los parámetros bioquímicos iniciales y finales se utilizó una prueba de t pareada.

## **XI. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

Se realizó una revisión sistemática del archivo clínico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, así como el control de citas del sistema electrónico de servicios médicos de PEMEX de pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Hígado (CIE10- C22) de Enero del 2007 a Diciembre del 2008. De ellos se seleccionó aquellos bajo tratamiento con Sorafenib. Al cumplir con los criterios de inclusión se incluyeron un total de 15 pacientes. Y se recabaron 18 pacientes con mismo diagnóstico tratados con otra quimioterapia de Enero 2004 a Diciembre del 2006. Así mismo se corroboró que el reporte histopatológico de todos los pacientes positivos para carcinoma hepatocelular.

## **XII. DEFINICION DE VARIABLES**

Variables Independientes: (probable relación de causa)

Edad : adultos 18-90 años

Género: femenino o masculino

Marcadores bioquímicos: Alfafetoproteína : marcador tumoral que puede elevarse en diferentes neoplasias, siendo muy sensible para carcinoma hepatocelular. Medido en ng/dl su valor normal oscila de 0 – 9.

Bilirrubinas totales (mg/dl), Transaminanasas (U/L), Deshidrogenasa Láctica (U/L), Fosfatasa Alcalina (U/L), Albúmina (gr/dl), Hemoglobina (gr/dl), Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ ) y Tiempo de Protrombina (segundos).

Evolución radiológica: demostrada a través de estudios de imagen como Tomografía computada o Ultrasonografía, definiendo dimensiones de tumor, disminución o aumento del volumen tumoral y evidencia necrosis postquimioterapia

Hepatitis viral: positiva para virus C y B, pruebas realizadas por PCR.

#### Clasificación funcional de Child-Pugh

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubinas (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
TP	1-3	4-6	>6
Ascitis	No	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	I-II	III-IV
<b>Grado A 5-6 puntos</b>	<b>Grado B 7-9 puntos</b>	<b>Grado C 10-15 puntos</b>	

## Clasificación Barcelona Liver Clinic (BCLC)

Estadio BCLC	Tamaño Tumoral	Función Hepática	Opciones de Tx
A1	Único ≤ 5 cm	No HP	Cirugía, ARF
A2	Único ≤ 5 cm	HP BT nl	Cirugía, ARF , Trasplante
A3	Único ≤ 5 cm	HP BT anl	ARF, Trasplante
A4	3 tumores ≤3cm	No aplica	Trasplante, TACE
B	Multinodular	CP A-B	TACE
C	Invasión vascular o metástasis	CP A-B	Terapia Sistémica
D	Cualquiera	CP C	Tratamiento de soporte

*BT: Bilirrubina total, CP: Child Pugh, HP: hipertensión portal, ARF: ablación con radiofrecuencia , TACE: quimioembolización transarterial (por sus siglas en inglés). Normal: nl, anormal: anl*

Variables dependientes: (efecto)

Supervivencia: se define como circunstancia en una muerte colectiva de dos o más individuos de haber vivido uno de éstos más tiempo que otro.

Período libre de progresión: es el periodo que por medio de estudios bioquímicos y radiológicos existe incremento de la neoplasia maligna.





### XIII. RESULTADOS.

Se recabaron los datos de 33 pacientes, 15 en el grupo Sorafenib y 18 en el grupo control. La media de edad del grupo tratados con Sorafenib fue de 69.2 años  $\pm$  6.8 y el grupo control 69.1 años  $\pm$  6.1 (NS). De los 33 pacientes fueron 24 hombres y 9 mujeres con igual distribución en ambos grupos. Las características basales de ambos grupos se resumen en la tabla 1.

VARIABLES GRUPO		N	Media	DE	Sig
Edad	Sorafenib	15	69.2	6.889	NS
	Control	18	69.11	10.352	NS
Peso	Sorafenib	15	61.82	7.417	0.032
	Control	18	68.15	8.591	0.030
Alfafetoproteína	Sorafenib	15	2602.66	3716.128	NS
	Control	18	2337.27	6882.074	NS
Bilirrubinas Totales	Sorafenib	13	1.35	0.684	NS
	Control	16	0.91	0.427	NS
TGO	Sorafenib	12	89.12	56.634	NS
	Control	15	57	34.501	NS
TGP	Sorafenib	12	64.31	56.276	NS
	Control	15	51.73	49.5	NS
DHL	Sorafenib	13	218.62	73.48	NS
	Control	16	185.19	77.993	NS
FA	Sorafenib	13	196.23	100.358	NS
	Control	15	180.27	105.446	NS
Plaquetas	Sorafenib	13	187.46	114.398	NS
	Control	17	263.76	93.141	NS
Albúmina	Sorafenib	12	2.992	0.6273	NS
	Control	15	3.447	0.5817	NS
Hb	Sorafenib	15	12.327	1.7458	NS
	Control	17	12.318	3.1209	NS
TP	Sorafenib	13	13.985	1.7151	0.025
	Control	17	12.582	1.5314	0.029

*Tabla 1.  
Características  
basales de grupos de  
estudio.*

Se engloban las características iniciales de las diferentes variables medidas en todos los pacientes destacando un significancia estadística en peso, y tiempo de protrombina.

Se clasificó a los pacientes con según estado funcional hepático con la Clasificación de Child Pugh. Y se estadificó el Cáncer Hepático de acuerdo a Barcelona Liver Clinic (BCLC). Teniendo mayor porcentaje de pacientes con clase funcional Child-Pugh A y BCLC B. Tabla 3 y 4.

*Tabla 3. Clasificación funcional Child-Pugh en ambos grupos.*

		Child-P Total		
		A	B	
Grupo	Sorafenib	11 (73.3%)	4 (26.6%)	15
	Control	12 (66.6%)	6 (33.3%)	18
Total		23	10	33

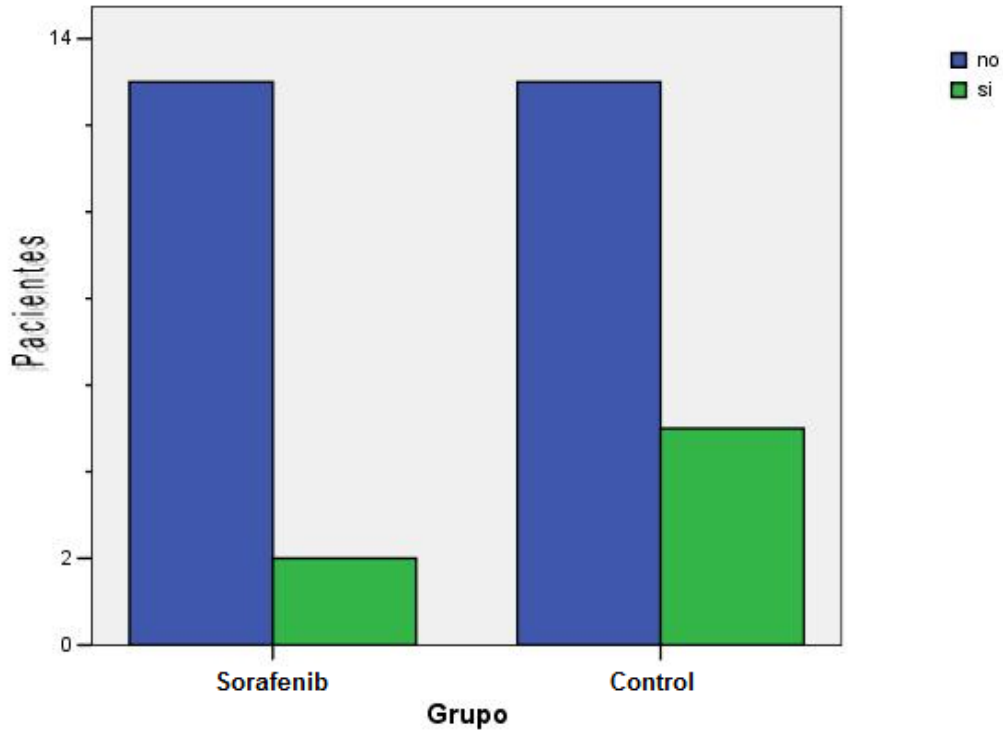
*Tabla 4. Clasificación Barcelona Liver Clinic (BLCC) en ambos grupos.*

		BCLC Total		
		B	C	
Grupo	Sorafenib	11 (73.3%)	4 (26.6%)	15
	Control	15 (83.3%)	3 (16.6%)	18
Total		26	7	33

En ambos grupos se identificaron aquellos pacientes con Hepatitis viral documentada encontrando dos pacientes en el grupo tratados con Sorafenib y cinco pacientes en el grupo control. Gráfica 1.

Gráfica 1

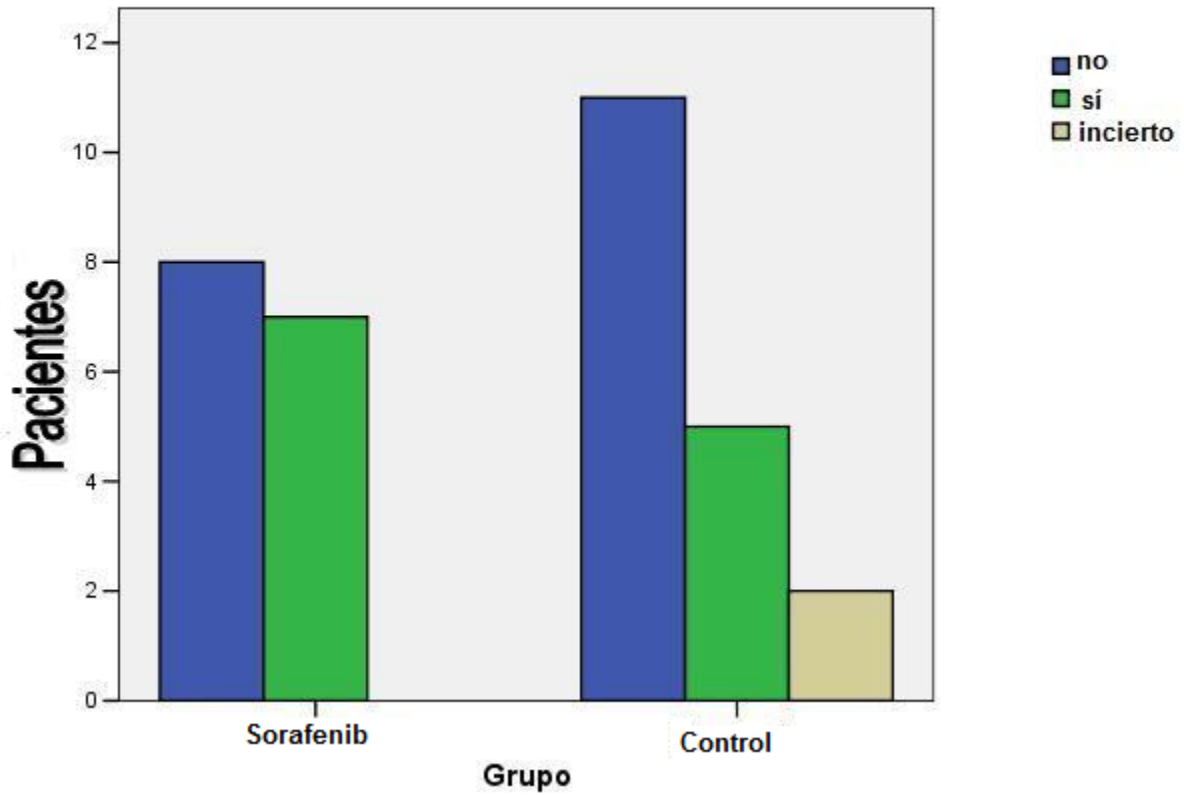
### Relación de pacientes con Hepatitis Viral



En cuanto al tamaño tumoral se tomaron dos parámetros como la disminución del volumen tumoral, y evidencia de necrosis tumoral postquimioterapia. Obtuvimos que el 46.6% de los pacientes tratados con Sorafenib disminuyeron el tamaño de tumor contra el 27.7% del grupo control. Gráfica 2.

Gráfica 2

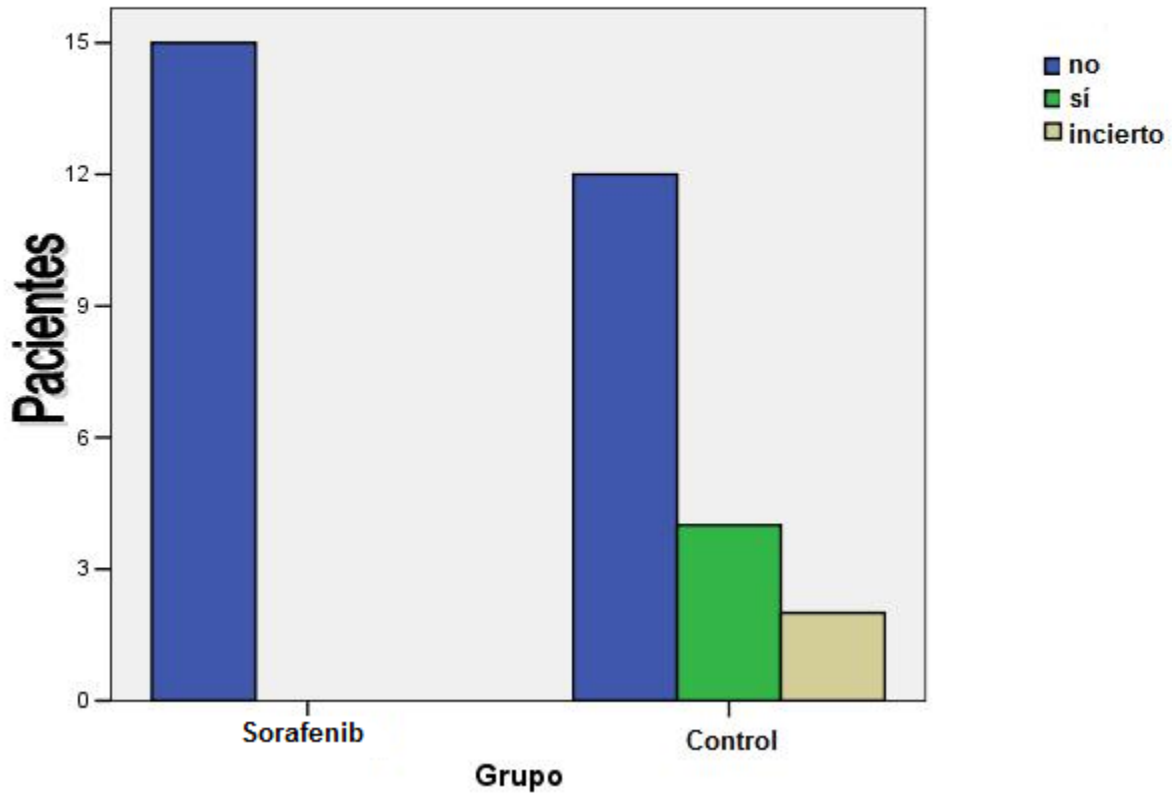
### Disminución de tamaño tumoral



Por otro lado los pacientes que aumentaron el tamaño tumoral fueron el 66.6% de los pacientes en el grupo control y ningún paciente en el grupo tratado con Sorafenib. Gráfica 3.

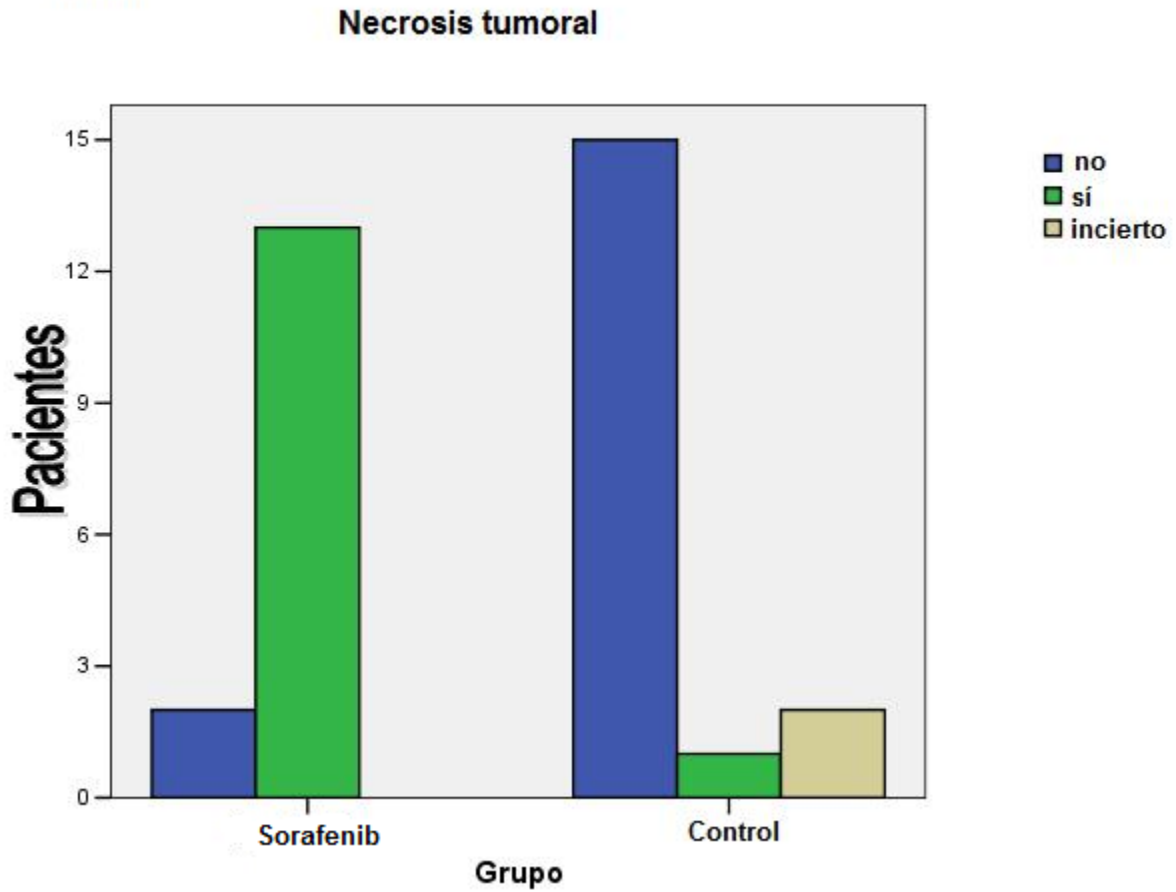
Gráfica 3

### Aumento de tamaño tumoral



Los pacientes que mostraron necrosis tumoral fue el 86.66% de los pacientes tratados con Sorafenib y el únicamente el 5.5% de los pacientes del grupo control. ( $p < 0.005$ ) Gráfica 4.

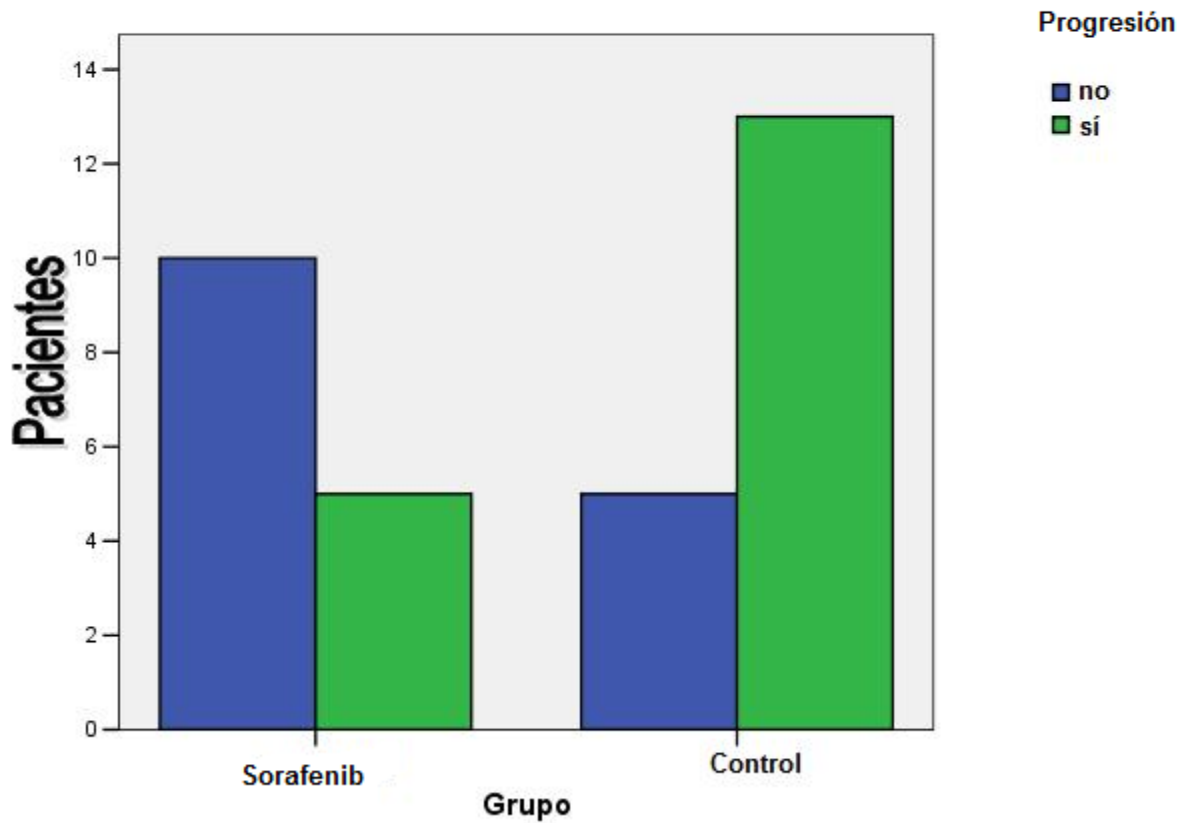
Gráfica 4



En un análisis bivariado entre ambos grupos para estudiar la progresión y la sobrevida encontramos que progresaron un mayor porcentaje de pacientes en el grupo control siendo este porcentaje del 72.2% contra el 33.3% del grupo con tratado con Sorafenib. ( $p < 0.005$ ) Gráfica 5.

Gráfica 5

### Progresión

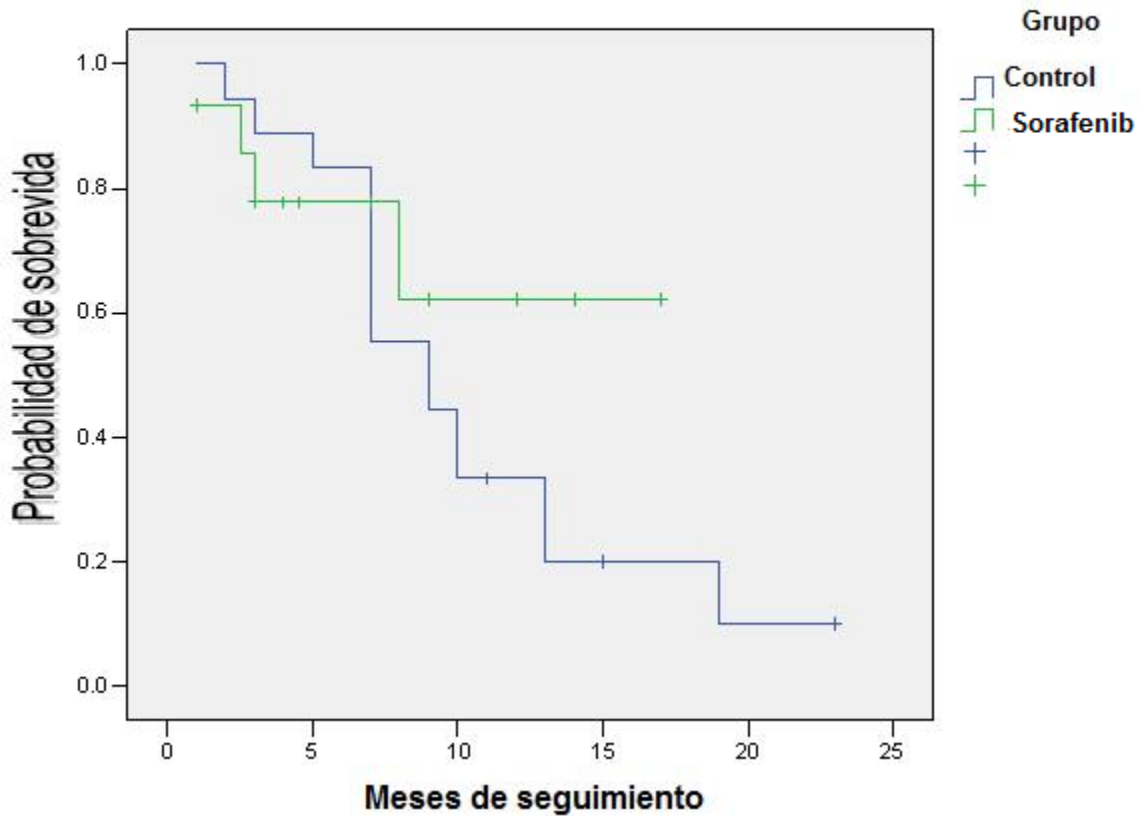


Realizamos curvas de Kaplan-Meier con prueba de Log-Rank para la sobrevida y los meses de seguimiento observando que la media de sobrevida de los pacientes tratados con Sorafenib es mayor que la media de sobrevida de los pacientes tratados con la quimioterapia habitual. Aunque la prueba de Log Rank no fue significativa. ( $p < 0.005$ ) Gráfica 6.



Gráfica 6

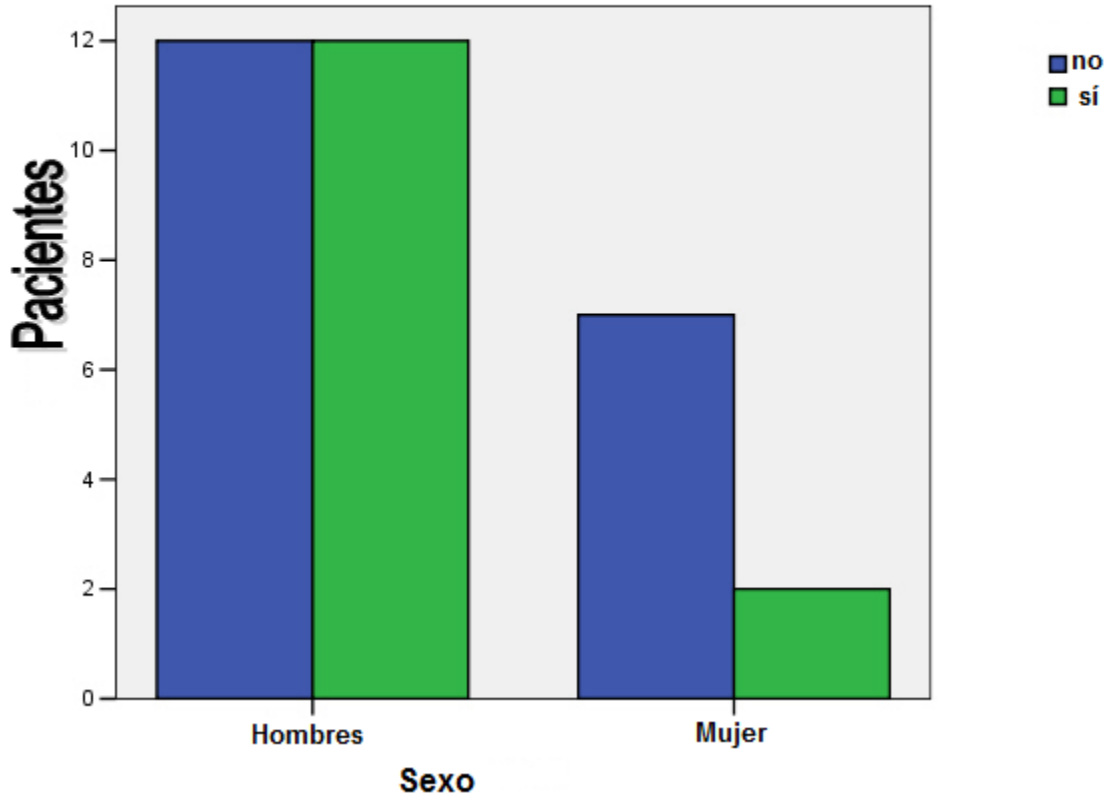
**Curva de Sobrevida global por grupo y los meses de seguimiento oncológico**



Posterior a estos resultados realizamos análisis estadístico de supervivencia y progresión de enfermedad según diferentes variables. La supervivencia por género resultó ser mucho mayor para los hombres con un porcentaje de supervivencia del 50% en comparación con el 22.2% de supervivencia para las mujeres. Gráfica 7.

Gráfica 7

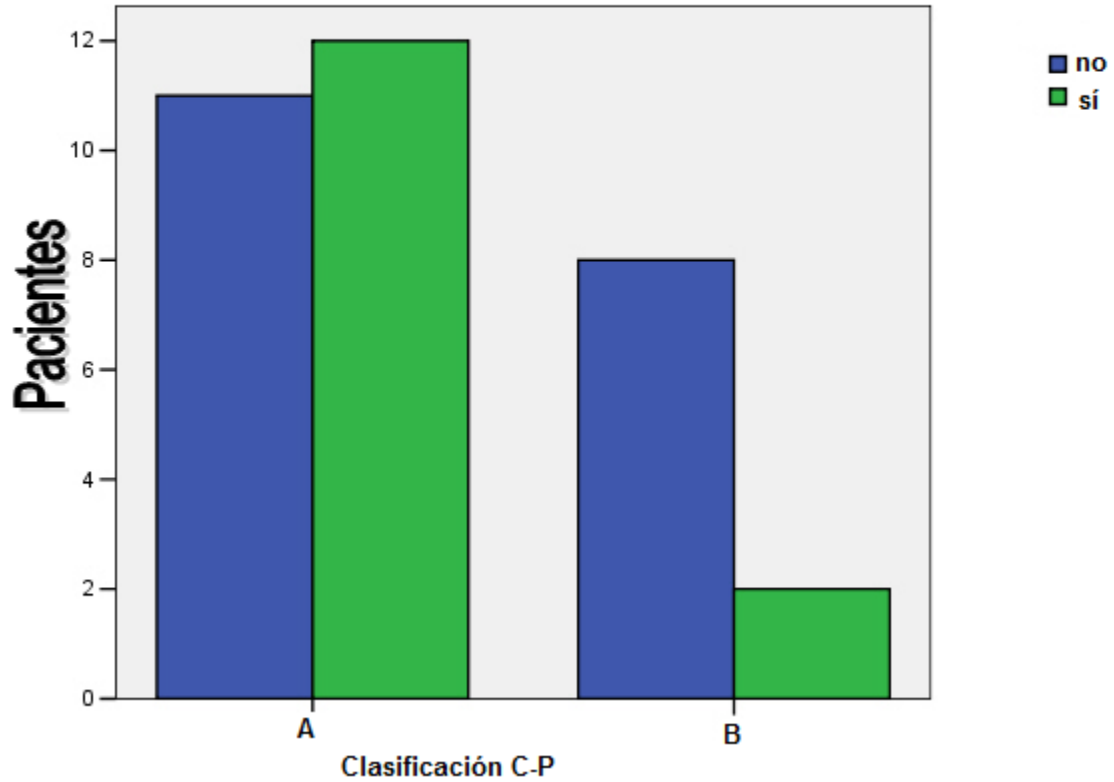
### Distribución de Sobrevida por sexos



Todos los pacientes estudiados se clasificación como Child- Pugh A o B. Teniendo 23 pacientes grado A y 10 pacientes con grado B. En cuanto a la sobrevida tomando en cuenta esta clasificación obtuvimos que los pacientes con grado A sobreviven en un 52.1% en comparación con el grado B en la cual sobrevive un 20%. Gráfica 8.

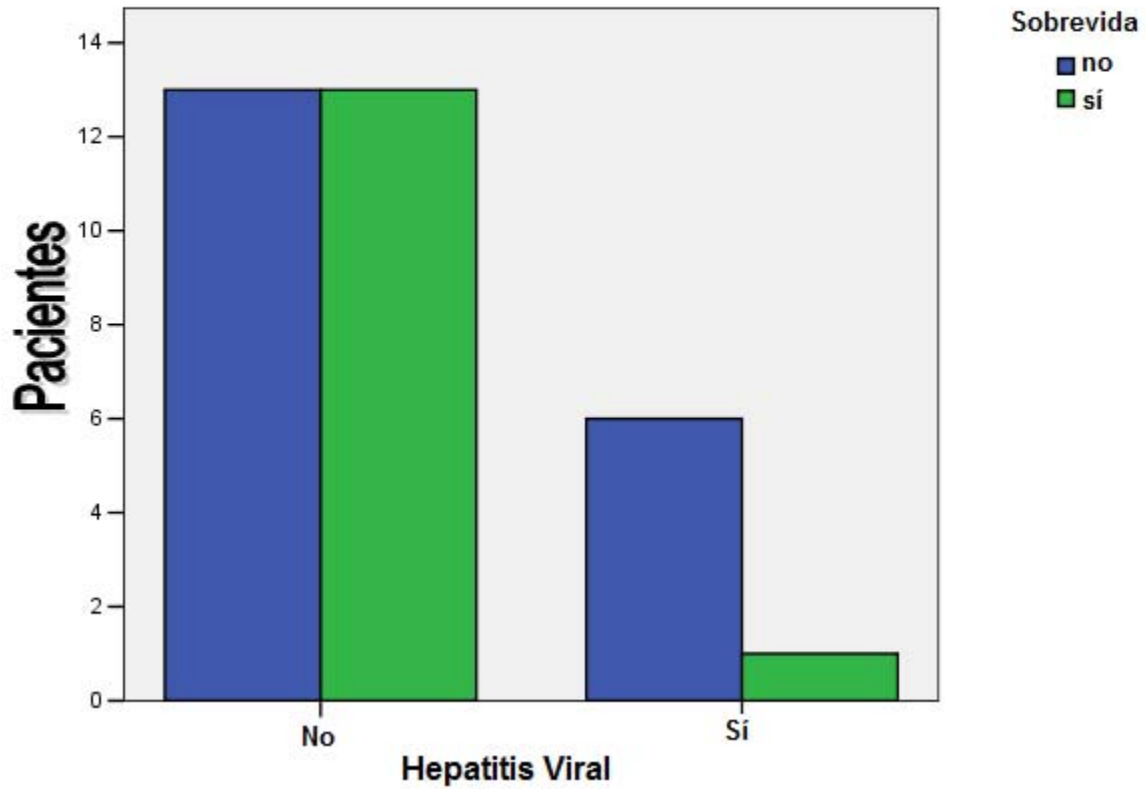
Gráfica 8

**Distribución de sobrevida según  
Clasificación Child - Pugh**



Tomando en cuenta la presencia de hepatitis en la sobrevida, obtuvimos que los pacientes con hepatitis viral disminuye la sobrevida correspondiendo al 14.2% y los pacientes sin enfermedad viral sobreviven en un 50%. Gráfica 9.

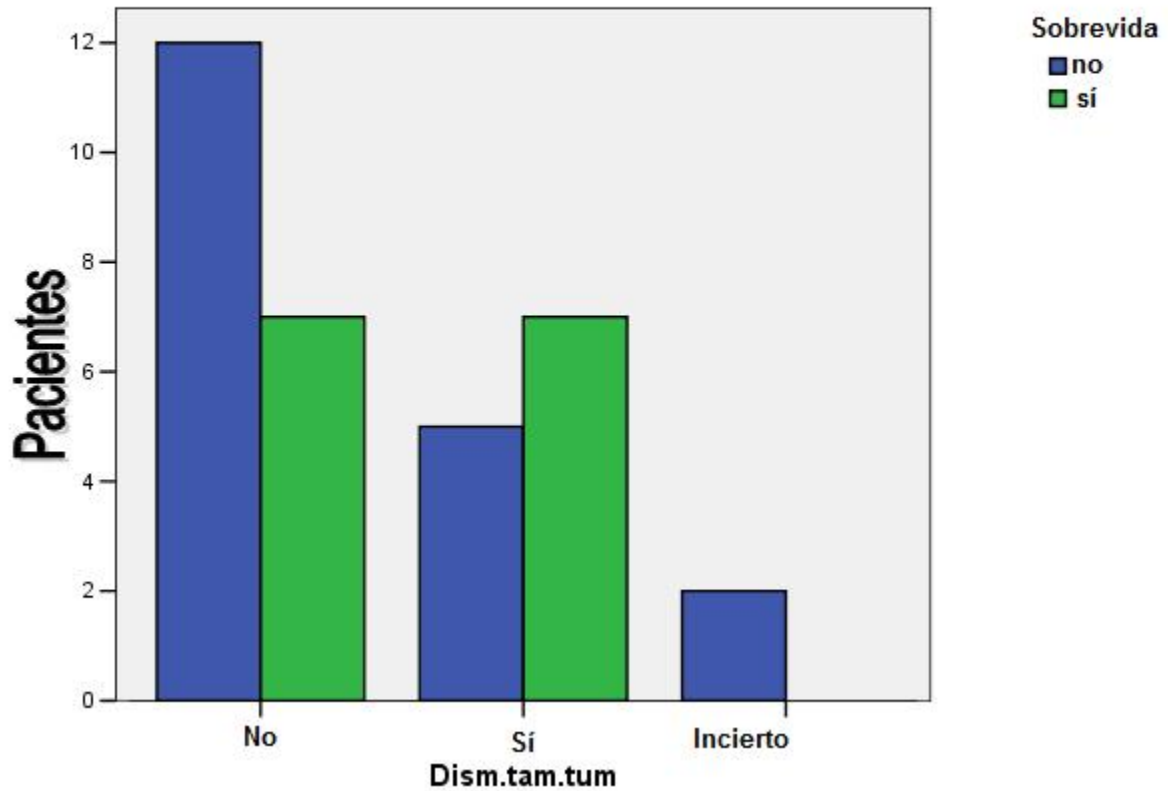
**Gráfica 9 Distribución de sobrevida según la presencia de Hepatitis Viral**



Si tomamos en cuenta la reducción de tamaño tumoral obtenemos que cuando existe disminución de volumen tumoral los pacientes sobreviven en un 58.3% contra el 36.8% si no disminuye el tumor. Gráfica 10.

Gráfica 10

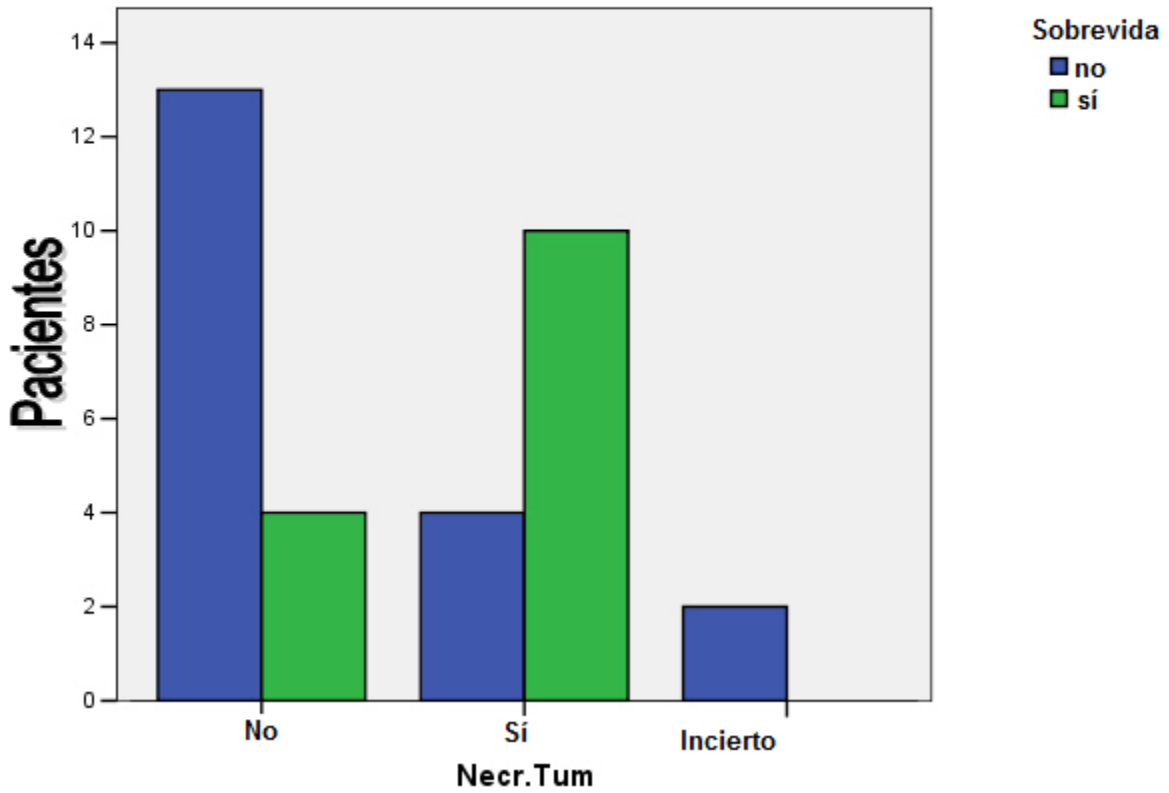
**Distribución de sobrevida según Disminución de tamaño tumoral**



La necrosis tumoral postquimioterapia en la sobrevida nos muestra que los pacientes con este hallazgo radiográfico sobreviven en un porcentaje mayor que corresponde al 71.4% en comparación con los que no presentan este dato sobreviven 23.5%. Gráfica 12.

Gráfica 12

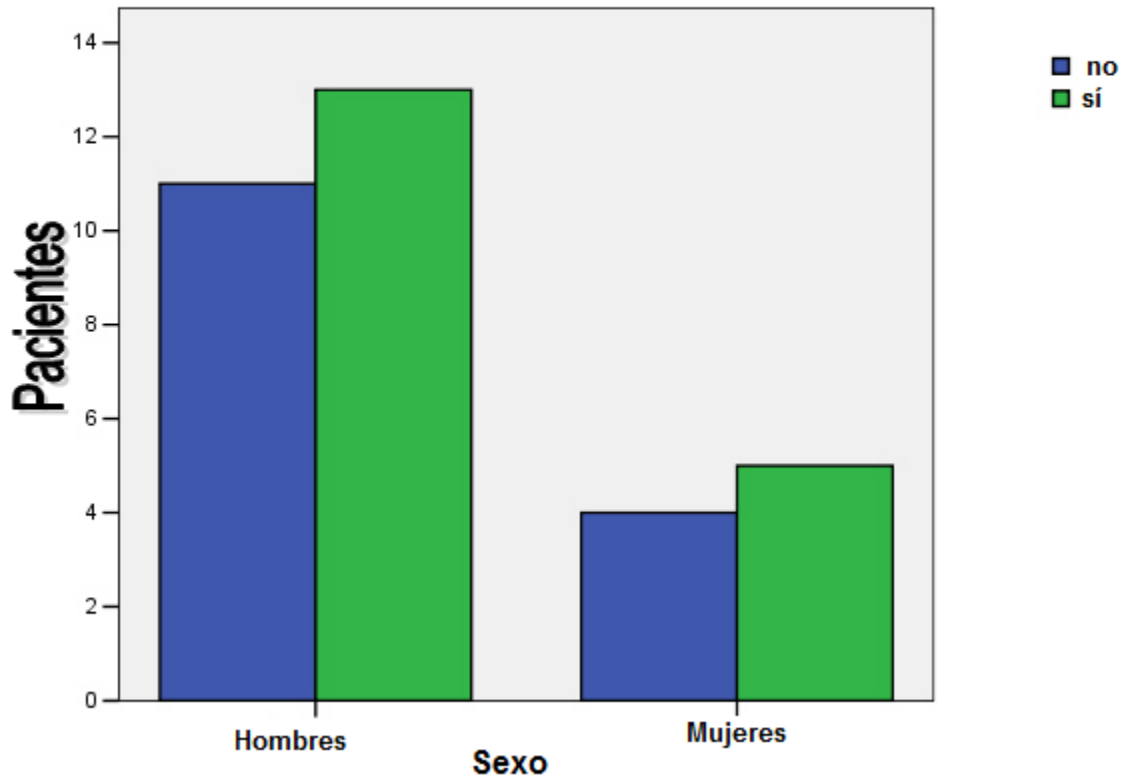
**Distribución de sobrevida según la Necrosis tumoral**



La progresión por género resulto ser 54.1% para los hombres y 55.5% para las mujeres. Gráfica 13.

Gráfica 13

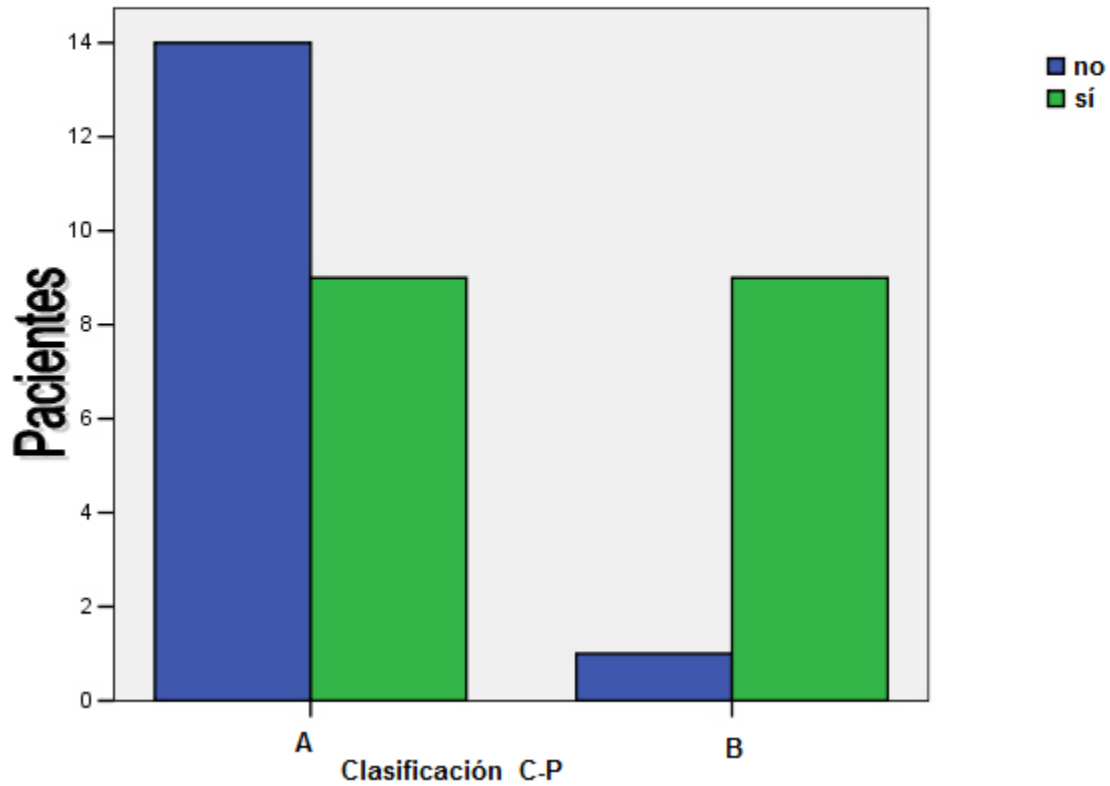
### Distribución de Progresión por sexos



En cuanto a la progresión tomando en cuenta la clasificación de Child-Pugh obtuvimos que los pacientes con grado A fue de 39.1% y para los pacientes con grado B fue del 90%. Gráfica 14.

Gráfica 14

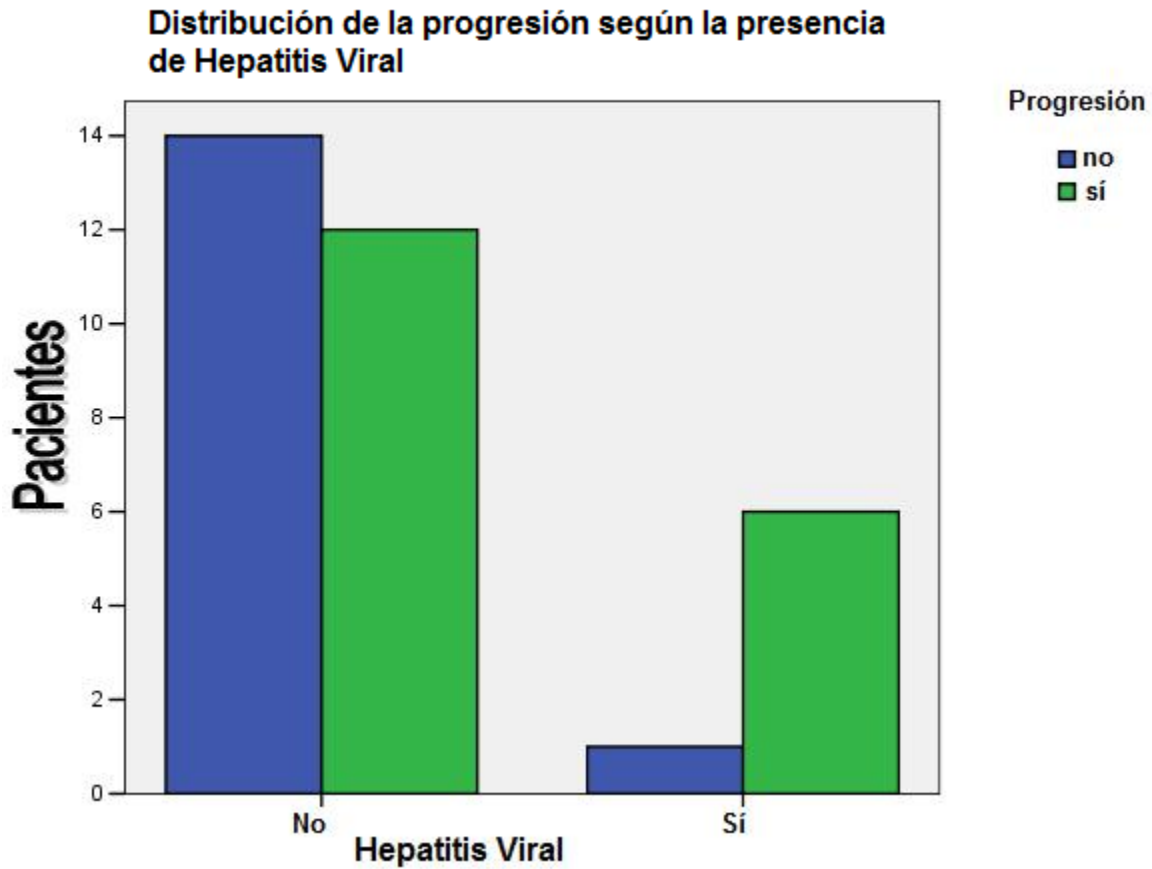
**Distribución de progresión según Clasificación Child - Pugh**



Tomando en cuenta la presencia de hepatitis viral en la progresión de la enfermedad obtuvimos que progresan en un mayor porcentaje los pacientes infectados por virus de la hepatitis , siendo de 85.7% contra los pacientes que no están infectados progresan en un 46.1%. Gráfica 15.



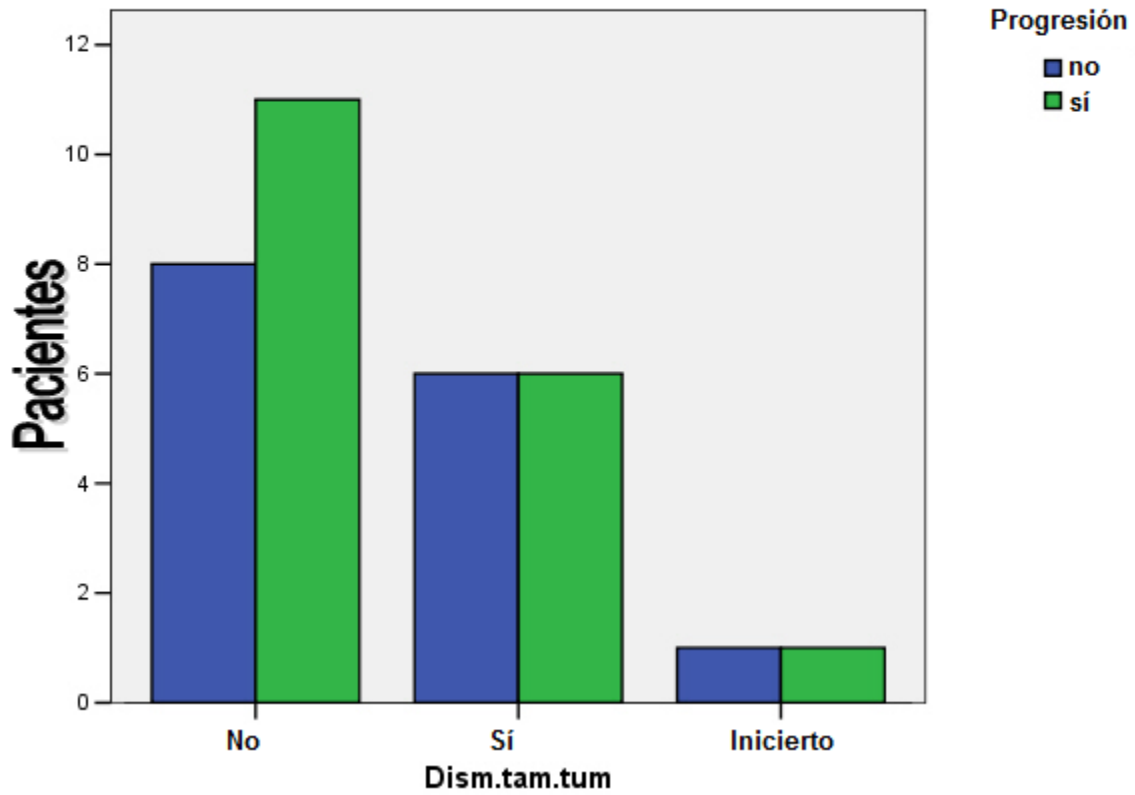
Gráfica 15



En cuanto a la disminución del tamaño tumoral y la progresión de la enfermedad observamos que los pacientes que si disminuyeron el volumen tumoral y no progresaron fueron el 50%, y los pacientes que no disminuyeron radiológicamente el tumor y que progresaron fue el 57.8%. Gráfica 16

Gráfica 16

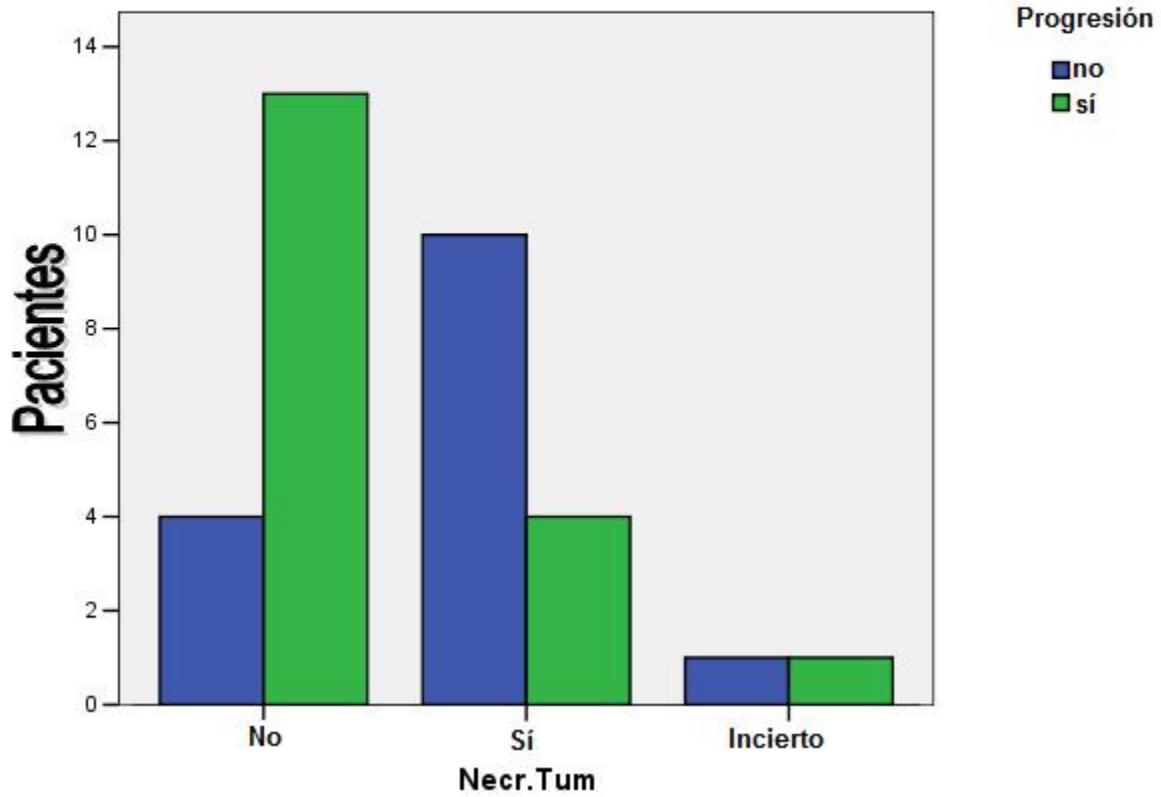
**Distribución de la progresión según la Disminución del tamaño tumoral**



Los pacientes que mostraron necrosis radiológicamente progresaron el 28.5%, en cambio los pacientes que no mostraron necrosis progresaron el 76.4%. Gráfica 17.

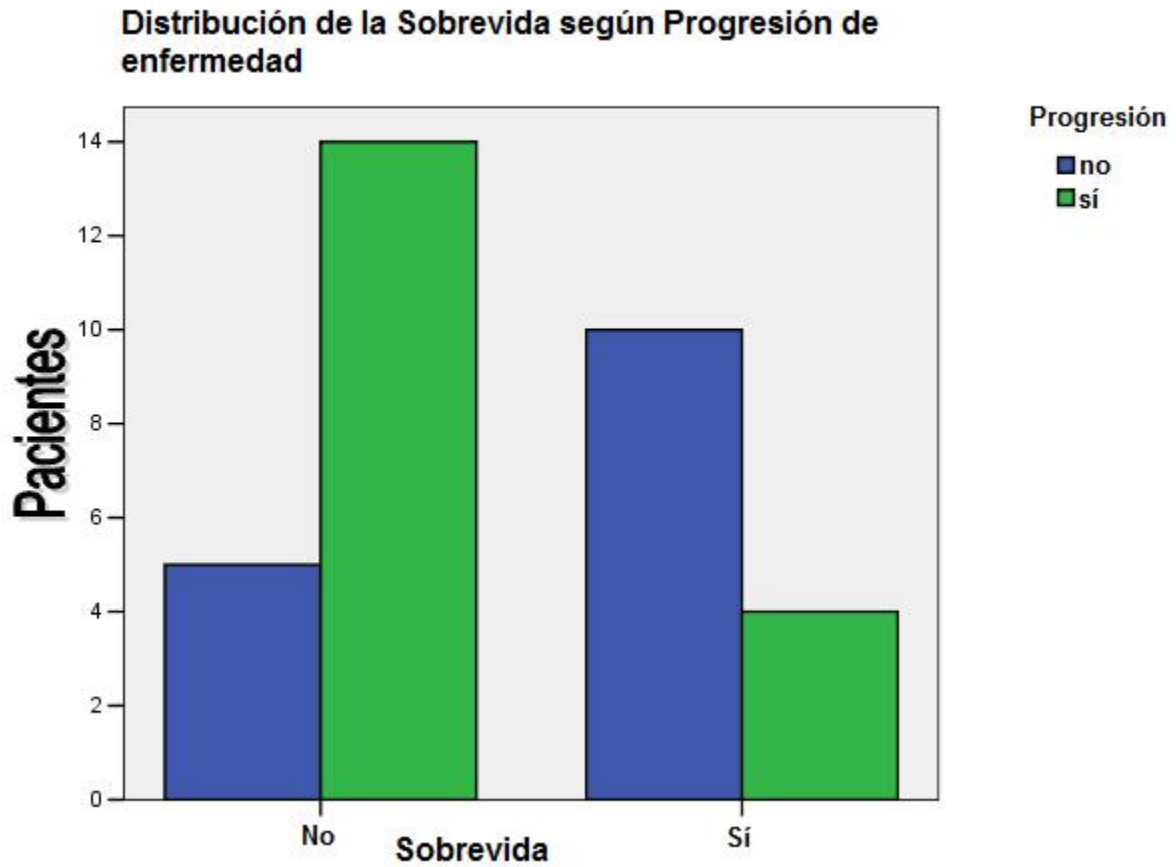
Gráfica 17

### Distribución de la progresión según la Necrosis tumoral



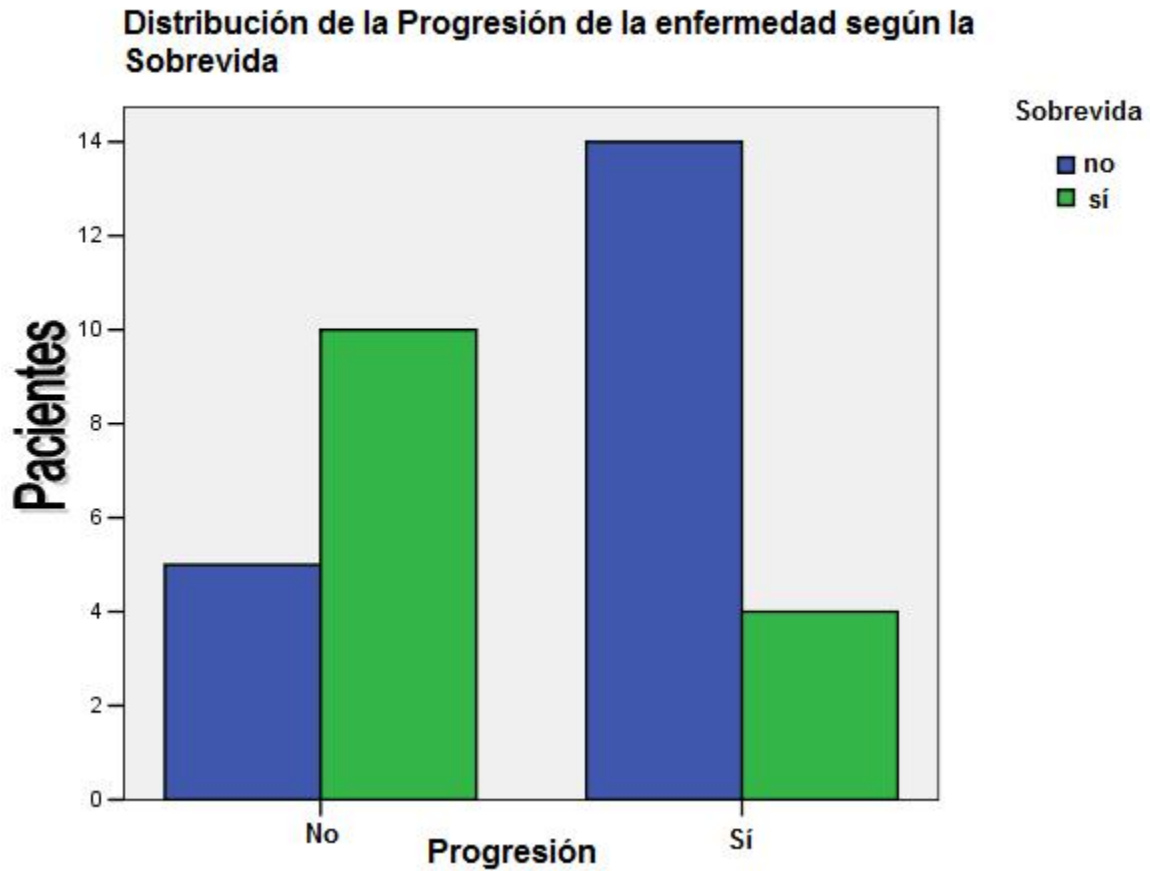
Con estos resultados decidimos agregar la progresión como variable en la sobrevida y encontramos que los pacientes que progresaron y sobrevivieron fue el 28.5%, y los pacientes que no progresaron y sobrevivieron fue el 71.42 %. Gráfica 18.

Gráfica 18



De manera inversa, utilizando la sobrevida como factor influyente en la progresión de enfermedad, encontramos que los pacientes que sobrevivieron y no tuvieron progresión fue del 66.6%, y los pacientes que sobrevivieron y sí progresaron fue del 22.2%. Gráfica 19.

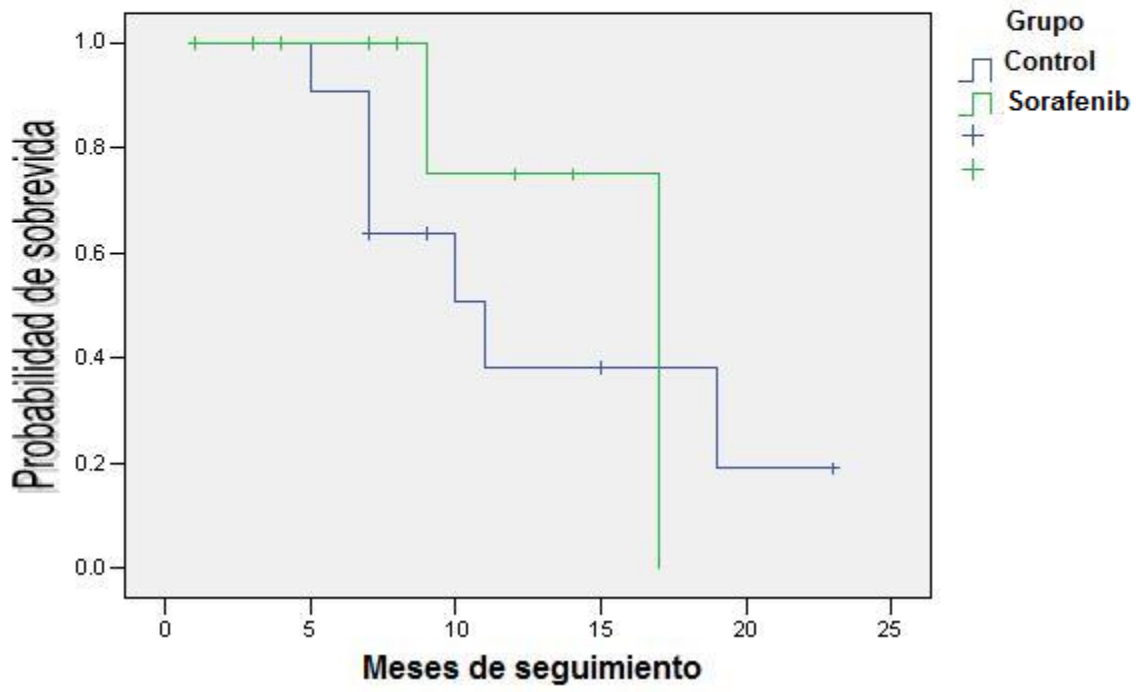
Gráfica 19



Al dividir los grupos por Clasificación funcional Child-Pugh observamos que en pacientes con Grado A persiste mejor sobrevida en el grupo tratado con Sorafenib que en el grupo control, contrariamente esto no sucede en el grupo de pacientes con grado B de Child Pugh. Gráfica 20 y 21.

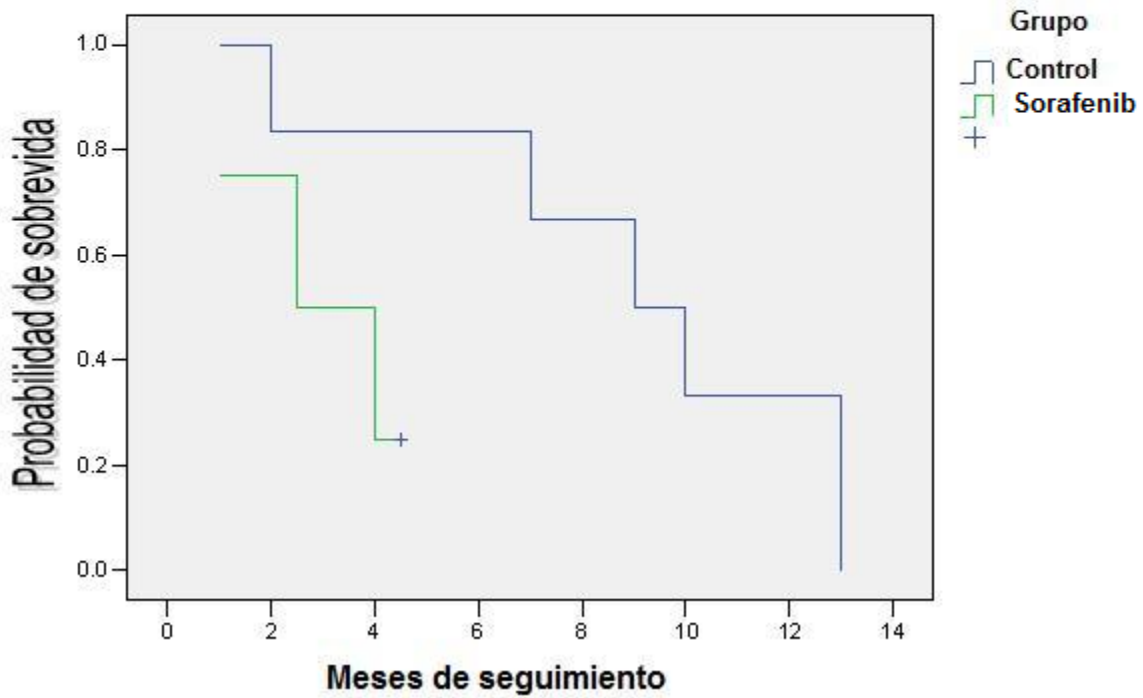
Gráfica 20

**Curva de Sobrevida por Clasificación Child - Pugh A y meses de seguimiento**



Gráfica 21

**Curva de Sobrevida por Clasificación Child - Pugh B y meses de seguimiento**



Se realizó un análisis del cambio de la variación de los parámetros basales con respecto a los mismos parámetros al final del estudio para cada grupo y los resultados fueron los siguientes.

Parámetro	Media	DE	P
peso inicial	61.82	7.417	0.035
peso final	59.13	9.978	
AFP inicial	2602.66	3716.128	NS
AFP final	14658.78	51322.277	
bilirrubinas-inicial	1.47	0.733	NS
bilirrubinas-final	3.908	6.1448	
tgo- inicial	95.44	60.312	NS
tgo-final	186.3	210.197	
tgp-inicial	72.07	58.843	NS
tgp-final	159.3	334.648	
dhl-inicial	200.18	53.514	0.016
dhl-final	356.27	175.263	
fa-inicial	200.73	102.86	NS
fa-final	339.55	281.812	
plaquetas-i	167.5	92.875	NS
plaquetas-f	165	131.289	
albumina-inicial	2.891	0.5467	NS
albumina-final	2.518	0.9042	
hb-inicial	12.538	1.7438	NS
hb-final	12.177	1.5089	
tp-inicial	14.089	1.642	NS
tp-final	15.867	2.0285	

*Tabla 5. Cambios de variación de los diferentes parámetros en el Grupo tratado con Sorafenib*

Se muestra significancia estadística el peso y dhl.

Parámetro	Media	DE	P
peso inicial	68.15	8.591	0.003
peso final	64.75	8.11	
AFP inicial	2522.09	7513.218	NS
AFP final	2110.11	6545.649	
bilirrubinas-inicial	0.92	0.428	0.004
bilirrubinas-final	2.69	3.6637	
tgo- inicial	57	34.501	NS
tgo-final	372.33	861.792	
tgp-inicial	51.73	49.5	NS
tgp-final	160.6	261.467	
dhl-inicial	187.13	80.328	0.003
dhl-final	578	1163.963	
fa-inicial	177.5	108.86	0.012
fa-final	270.5	134.618	
plaquetas-i	260.69	95.299	NS
plaquetas-f	201.19	115.266	
albumina-inicial	3.4	0.5117	0.029
albumina-final	2.858	0.983	
hb-inicial	12.263	3.2147	NS
hb-final	12.144	3.2102	
tp-inicial	12.867	1.6334	NS
tp-final	15.725	5.6696	

*Tabla 6. Cambios de variación de los diferentes parámetros en el Grupo Control*

Se muestra significancia estadística el peso, bilirrubinas,

deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, y albúmina



## XIV. DISCUSION

En este estudio se recopilan datos bioquímicos y radiológicos de los pacientes con CHC localmente avanzado tratados con Sorafenib (terapia blanco) y se comparan con pacientes que tienen el mismo diagnóstico que llevaron otra quimioterapia. Los resultados que arroja este análisis son equiparables en varios sentidos a lo reportado en la literatura. La distribución por género fue igual para ambos sexos. Dentro de las características basales la media de peso de los pacientes en grupo control fue superior a la media de peso del grupo tratado con Sorafenib y que se deba meramente a un parámetro constitucional. El tiempo de protrombina cuyo valor es también significativo puede explicarse porque en el grupo tratado con Sorafenib la media fue 1.4 segundos superior al del grupo control, sin poder determinar su causa.

Como bien sabemos el pronóstico depende del grado de reemplazo del tumor local y de la extensión del daño a la función hepática <sup>(28)</sup>. Con referencia al último punto los pacientes estudiados se clasificaron según su grado de función hepática y más del 60% del total de los pacientes fueron Child-Pugh A con lo cual la mayoría estaban favorecidos con un factor pronóstico; independientemente del tipo de terapia aplicada.

La estadificación Barcelona Liver Clinic únicamente la utilizamos para protocolizar a los pacientes, no sirvió para determinar una diferencia en la supervivencia o en la progresión de la enfermedad y se entiende que haya sido de esa manera ya que esta clasificación engloba indistintamente el grado funcional hepático Child – Pugh A y B.

La infección por hepatitis B y la infección por hepatitis C parecen ser las causas más significativas para el desarrollo de carcinoma hepatocelular <sup>(29)</sup>. En nuestro trabajo vemos una minoría de estos pacientes pero los resultados posteriores muestran una drástica diferencia en sobrevida y progresión si se tiene la infección concomitante.

Al observar las gráficas de disminución tumoral obtuvimos que el porcentaje de pacientes que redujeron el tumor en el grupo tratado con Sorafenib fue mayor en

comparación al grupo control , este resultado es muy subjetivo ya que algunos estudios de gabinete ; como el ultrasonido, no fueron de alta resolución y realizados por distintos operadores por lo tanto con diferentes criterios; además nuestro trabajo carece del estudio de concordancia interobservador.

Sin embargo en ninguno de los pacientes tratados con Sorafenib se evidencio aumento de tamaño tumoral; lo cual se explica porque al tratarse de un inhibidor multikinasa actúa a nivel del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). El VEGF ejerce sus efectos angiogénicos activando el receptor VEGF-2 (VEGFR-2) en la superficie de las células endoteliales y también en las superficies de las células tumorales<sup>(30)</sup> ; induciendo la sobrevida endotelial, migración, adhesión y formación vascular. Al inhibir la angiogénesis del tumor no ocurre crecimiento del mismo.

El Sorafenib también tiene un efecto proapoptótico mediante regulación negativa (reducción) del Mcl-1 a partir de la inhibición de la Raf cinasa <sup>(31)</sup>, que se encarga de regular positivamente los mediadores antiapoptóticos; explica el gran porcentaje de pacientes que presentan evidencia radiológica de necrosis tumoral postquimioterapia.

La acción del Sorafenib directamente en el tejido tumoral puede explicar la progresión solo de la tercera parte de este grupo de pacientes; en comparación con los tratados con otra terapia. Estos resultados engloban todos los parámetros evaluados por lo que aún no podemos afirmar que sea únicamente por el uso del medicamento.

La curva de sobrevida Global por grupos nos traduce que la media de sobrevida para el 50% de los pacientes con Sorafenib es de 17 meses y para el 50% de los pacientes en el grupo control es de 10 meses. Estos números superan el reporte mundial, sin embargo por las deficiencias metodológicas del trabajo será necesario ampliar el tamaño de la muestra y realizar estudios aleatorizados para sostener esta casuística.

Obtuvimos en la Población de Petróleos Mexicanos una relación 2:1 a favor del hombre para esta patología. Sin embargo se encontró que la sobrevida es

superada por el género masculino. Las mujeres tienen mayor asociación a muerte con una razón de momios de 3.5. La progresión es indistinta para ambos sexos. Otras variables pronósticas son el estado de rendimiento y la función hepática <sup>(32)</sup>; lo cual se engloba en la Clasificación de Child-Pugh, en este trabajo se refleja en la menor sobrevida y mayor progresión de enfermedad cuando el paciente cuenta con un grado de función hepática B. Tener una función hepática Child- Pugh B se asocia a fallecimiento con una razón de momios de 4.3; y para progresión una razón de momios de 14.

Las vías de señalización implicadas dentro de la hepatocarcinogénesis como son las mutaciones oncogénicas del gen Ras dejan una activación constitutiva de Raf cinasa que resulta en una sobre expresión de sus receptores <sup>(33)</sup>. La proteína HBx core del virus de la hepatitis B activa directamente esta Raf cinasa así como también lo hacen las proteínas del core de la hepatitis C <sup>(34)</sup>. Esto explica el impacto en la supervivencia y en la progresión que obtuvimos en los pacientes con infección viral; comparándolo con las gráficas de aquellos pacientes no infectados los cuales sobreviven o mueren en la misma proporción.

A pesar de que la sobrevida y la no progresión obtenida con los parámetros de disminución del tamaño tumoral y necrosis tumoral postquimioterapia sea favorable para los pacientes que muestran cualquiera de estos dos hallazgos radiográficos se debe completar el estudio y verificar si se alcanzan los criterios RECIST estándar (Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos) <sup>(35)</sup>, el impacto del tratamiento en el beneficio clínico como la sobrevida global (OS-Overall Survival) ó la sobrevida libre de progresión (PFS-Progression-Free-Survival) que son más apropiados para evaluar los resultados.

Agregando el factor de progresión a la sobrevida global podemos discutir que pese a las diferencias encontradas, la sobrevida no es sinónimo de período libre de progresión y que influyen otros factores no estudiados en la supervivencia de pacientes que progresan. Del mismo modo; estudiar los otros factores que promueven la progresión en los pacientes que sobreviven.

Las curvas de Kaplan-Meier para sobrevida según la clasificación de Child- Pugh apoyan el uso de Sorafenib en pacientes con clasificación de Child- Pugh grado

A, no así en pacientes en clasificación de Child- Pugh grado B; ya que de hecho se muestra una media de supervivencia menor que con otra quimioterapia.

Dentro de los factores bioquímicos se ha mostrado que las concentraciones de Alfa feto proteína (AFP) en estudios como el RTOG-8301 tienen importancia pronóstica <sup>(36,37)</sup>, siendo la supervivencia media de los pacientes negativos para AFP significativamente mayor que la de los pacientes positivos a la AFP <sup>(38)</sup>. Sin embargo en nuestro estudio este parámetro no mostró diferencia significativa en ninguno de los grupos, lo cual puede explicarse por no contar en México con una prueba de radioinmunoanálisis estandarizada.

En los resultados de estudios pareados de Sorafenib, vemos una diferencia estadística en el peso y puede explicarse a que la diferencia numérica es casi dos mil gramos, además estos valores fueron tomados en diferentes básculas, por diferentes personas, o inclusive referidos por el paciente de manera verbal; por lo que consideramos son valores subjetivos. La diferencia en la deshidrogenasa láctica podría explicarse por la elevación ocurrida en aquellos pacientes que progresaron y tomarse como consecuencia de la misma. En el grupo control los mismos parámetros tuvieron otras diferencias estadísticamente significativas en bilirrubina total, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina; lo cual se sugiere que ocurre como reflejo de una menor función hepática y mayor progresión. Debemos agregar a esto el factor tiempo, ya que el grupo control tuvo más meses de seguimiento y quizás esto explique más alteraciones bioquímicas.

Con todo lo discutido podemos afirmar que la hipótesis del estudio fue respondida parcialmente, como ya mencionamos anteriormente, encontramos resultados opuestos en cuanto a la aplicación de Sorafenib en pacientes con CHC localmente avanzado en pacientes con clase funcional Child Pugh A y B. El objetivo general, es decir; la descripción del uso de este medicamento y compararlo con otra quimioterapia se logró.

## **XV. CONCLUSIONES.**

En este estudio pudimos observar resultados similares a los reportados en la literatura respecto al Cáncer de hígado.

Lo más destacado de este estudio es la descripción de los efectos de la terapia blanco para pacientes con Carcinoma Hepatocelular localmente avanzado en pacientes mexicanos. Sin embargo la mayor limitante es el tamaño de muestra.

Es de vital importancia resaltar los resultados obtenidos ante la evidencia de hepatitis viral (B y C) ya que se demuestra que tienen mal pronóstico con período libre de progresión corto. Consideramos que se relaciona con actividad viral; por lo que proponemos agregar el uso de interferón alfa.

Por otro lado los pacientes con Clasificación Child – Pugh A responden mejor a la terapia blanco con Sorafenib probablemente por contar con una reserva hepática mayor; sin que esto implique estancamiento en su evolución natural, o a la presencia de necrosis tumoral como adyuvante a la función hepática.

Se determina que existen factores radiológicos y bioquímicos pronósticos para la progresión de la enfermedad. El parámetro radiológico más significativo en este estudio fue la Necrosis tumoral postquimioterapia con Sorafenib ya que se demostró que triplica el porcentaje de sobrevida y un período libre de progresión más prolongado. Comparando terapia sistémica (poliquimioterapia) y la terapia blanco (Sorafenib) existe una diferencia de supervivencia para el 50% de los pacientes de 7 meses.

Se concluye que los pacientes tratados con Sorafenib, con respuesta radiológica (necrosis y disminución tumoral) se prolonga el período libre de progresión con impacto en supervivencia.

Se deben de continuar los estudios para ampliar la muestra y poder otorgar una recomendación de tratamiento para en pacientes mexicanos.

## XVI. BIBLIOGRAFIA.

1. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362. 1907-1917.2003;
2. Moradpour D., Blum H.E.: Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17. 477-483.2005;
3. Zhou X.D., Tang Z.Y., Yang B.H., et al: Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 91. 1479-1486.2001;
4. Trevisani F., D'Intino P.E., Caraceni P., et al: Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients *Cancer* 75. 2220-2232.1995;
5. Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A., et al: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 29. 944-952.1998;
6. Van Roey G., Fevery J., Van Steenberghe W.: Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12. 61-66.2000;
7. Bralet M.P., Regimbeau J.M., Pineau P., et al: Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 32. 200-204.2000;
8. Chiesa R., Donato F., Tagger A., et al: Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9. 213-216.2000;
9. Ming L., Thorgeirsson S.S., Gail M.H., et al: Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 36. 1214-1220.2002;

10. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients *Cancer* 56. 918-928.1985;
11. American Joint Committee on Cancer: Liver (including intrahepatic bile ducts). *AJCC cancer staging manual*, Springer New York 2002: 131-138.
12. Llovet J.M., Bruix J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37. 429-442.2003;
13. Llovet J.M., Bustamante J., Castells A., et al: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29. 62-67.1999;
14. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30. 1434-1440.1999;
15. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334. 693-699.1996;
16. Poon R.T., Fan S.T., Lo C.M., et al: Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 240. 698-708.2004;
17. Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V.: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 25. 181-200.2005;
18. Imamura H., Matsuyama Y., Tanaka E., et al: Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 38. 200-207.2003;

19. Shimada M., Gion T., Hamatsu T., et al: Evaluation of major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 46. 401-406.1999;
20. Llovet J.M.: Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 40. 225-235.2005;
21. Bruix J., Castells A., Bosch J., et al: Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 111. 1018-1022.1996;
22. Noun R., Jagot P., Farges O., et al: High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients. *World J Surg* 21. 390-394.1997;
23. Poon R.T., Fan S.T.: Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12. 31-37.2005;
- 24.El- Serag .Hb: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver dis* 2001;5:87-107, vi
- 25.Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Pisani P. Globa cancer statics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
26. O´Neil B.H., Venook A.P.. Hepatocellular Carcinoma: The Role of the North Amaerican GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the Advent of Effective Drug Therapy. *The Oncologist* 2007; 12; 1425-1432
27. <http://cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-sorafenid-tosylate/>
28. Mor E., Kaspa RT., Sheiner P., et al. Treatment of hepatocelular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 129 (8): 643-53, 1998
29. Ringe B., Wittekind C, Weimann A, et al: Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 175 (4): 229-305, 1992.
30. Tsuchiya N., Sato K., Akao T.,et al. Quantitative analysis of gene expressions of vascular endothelial growth factor – related factors and their receptors in renal cell carcinoma. *Tohoku J Exp Med*, 2001; 195:101-113.



31. Hwang YH.,Choi JY et al. Over – expression of c-Raf proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocelular carcinoma. *Hepatol Res*, 2004;29:113121.
32. Nakakura EK.,Choti MA.,Managment of hepatocelular carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 14 (7): 1085-98; discussion 1098,102, 2000.
33. Gollob JA., Wilhem S., Carter C, et al. Role of Raf Kinasa in cancer: therapeutic potencial of targeting de Raf/MEK/ERK signal transduction pathway.semin *Oncol* 2006; 33:392-406.
34. Roberts LR., Gores GJ., Emerging drugs for hepatocelular carcinoma.*Expert Opin Drugs*. 2006; 11: 469-87.
35. Awada A, Hendilisz A., Gil T., et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on 7 days off in patients with adadvanced, refractory solid tumors. *Br J Cancer*, 2005; 92:1855-1861.
36. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S, et al.: Risk factors for hepatocelular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N. England J Med* 328 (25):1707-801,1993.
37. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al.: Prognostic factors in unresectable hepatocelular cancer: Radiation Therapy Oncology group Study 83-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 65-71, 1991.