



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL POSGRADO EN  
ONCOLOGIA MEDICA**

**RESPUESTA OBJETIVA CON SORAFENIB EN PRIMERA LINEA EN  
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL  
DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
COHORTE HISTORICA**

**NOMBRE DEL ALUMNO**

NELIA MARIA IRENE NOH VAZQUEZ

**TUTORES**

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA  
DRA YOLANDA BAUTISTA ARAGON  
DR BENJAMIN CONDE CASTRO

**MEXICO DF A NOVIEMBRE DE 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 23/05/2014

**DR.(A). YOLANDA LIZBETH BAUTISTA ARAGON**

**P R E S E N T E**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RESPUESTA OBJETIVA CON SORAFENIB EN PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI . COHORTE HISTORICA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3602-16

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**ALUMNO:** Dra Nelia María Irene Noh Vázquez

Oncológica Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: [nelia\\_nv@hotmail.com](mailto:nelia_nv@hotmail.com)

Teléfono 5551050914

Firma \_\_\_\_\_

**ASESOR CLINICO:** Dr Juan Alejandro Silva

Jefe del Servicio de Oncología Médica / Profesor Titular del curso de Oncología Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: [drsilva@mexis.com](mailto:drsilva@mexis.com), [alejandro.silvaj@imss.gob.mx](mailto:alejandro.silvaj@imss.gob.mx)

Teléfono 56276900 extensión 22622

Firma \_\_\_\_\_

**ASESOR METODOLOGICO:** Dra Yolanda Lizbeth Bautista Aragón

Médico Adscrito al Servicio de Oncológica Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: [yolabau@hotmail.com](mailto:yolabau@hotmail.com), [yolabau@yahoo.com](mailto:yolabau@yahoo.com)

Teléfono 56276900 extensión 22622

Firma \_\_\_\_\_

**ASESOR RADIOLOGICO:** Dr Benjamin Conde Castro

Médico Adscrito al Servicio de Radiología e Imagen

Hospital de oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: [drconde2004@yahoo.com.mx](mailto:drconde2004@yahoo.com.mx)

Teléfono: 56276900

Firma \_\_\_\_\_

**DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD:** Dr Gabriel González Ávila

Director de educación e Investigación en Salud / Jefe de Enseñanza Hospital de Oncología

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Firma \_\_\_\_\_

## **Agradecimientos**

A Dios por la oportunidad de realizar todos los sueños que me he propuesto y por darme la fortaleza para continuar cuando he estado a punto de darme por vencida.

A mi familia Carlos, Nelia, Carlos Esteban y Miriam por su amor, apoyo y confianza incondicional, nada de esto sería posible sin ellos.

A mis amigos, que ya sea físicamente o por otras vías siempre tuvieron una palabra de ánimo, consejo o comentario agradable que hacía menos difícil el camino.

A los doctores Yolanda Bautista, Benjamín Conde y Juan Alejandro Silva quienes con su consejo y apoyo son parte importante de la realización de este trabajo. Gracias por su sabia asesoría.

A los médicos del servicio de Oncología Médica, gracias por su instrucción, enseñanzas y guía durante estos años de formación.

## INDICE

RESUMEN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION	8
ANTECEDENTES	9
MATERIAL Y METODOS	18
HIPOTESIS	18
OBJETIVOS	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
UNIVERSO DEL TRABAJO	19
TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRA	19
DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	20
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION	22
ANALISIS ESTADISTICO	22
IMPLICACIONES ETICAS	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXOS	38

## RESUMEN

*Antecedentes:* Sorafenib constituye la opción de tratamiento en Hepatocarcinoma avanzado. Por criterios de RECIST se reportan tasas de respuesta de 2.3% a 3.3%. Para mejorar la evaluación de la respuesta se crearon los criterios mRECIST con lo cual 26% de pacientes con enfermedad estable por RECIST podrían reportar respuestas por mRECIST y hasta 4% podrían ser reclasificados con progresión, lo que traduce diferente pronóstico de acuerdo a la respuesta radiológica.

*Objetivo:* determinar la tasa de respuesta objetiva por mRECIST en pacientes con Hepatocarcinoma que reciben Sorafenib como tratamiento de primera línea en el Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI tomando como hipótesis de trabajo que con la aplicación de los criterios de mRECIST la tasa de respuesta objetiva será de hasta 23%.

*Métodos:* Se evaluó una cohorte histórica de pacientes que recibieron Sorafenib entre enero de 2011 y marzo de 2014. Un médico especialista en Radiología Oncológica determinó la respuesta obtenida de acuerdo a criterios de mRECIST y dio seguimiento a los controles radiológicos para identificar progresión y así determinar el tiempo a la progresión radiológica. Por medio de revisión del expediente clínico se determinó el perfil del paciente que recibió tratamiento, la sobrevida global y las principales toxicidades asociadas.

*Análisis estadístico:* Se utilizó el paquete estadístico SPSS 22 (SPSS, IBM). Los datos se analizaron con estadística descriptiva e inferencial. Valores  $p \leq 0.05$  fueron tomados como estadísticamente significativos entre grupos comparados. Razones de Riesgo (RR) fueron considerados para determinar la relevancia clínica del dato, incluyendo IC 95% generados todos por el análisis univariado.

*Resultados:* La tasa de respuesta objetiva fue del 17.6%, no existió diferencia en los resultados obtenidos por RECIST y mRECIST. La respuesta objetiva correlaciona con una tendencia a mejores resultados en cuanto a sobrevida global 13 meses (IC 95% 9 a 17) vs 17 meses (IC 95% 8 a 26) (Log-Rank con  $p= 0.91$

*Conclusión:* La respuesta objetiva observada en esta cohorte fue de 17.6% por mRECIST y no correlaciona de manera significativa con la sobrevida global.

*Palabras clave:* Hepatocarcinoma avanzado, Sorafenib, mRECIST, respuesta objetiva.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hepatocarcinoma constituye el tumor primario hepático más común y corresponde a la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial; en México un estudio evaluó las tendencias de mortalidad por hepatocarcinoma en el período comprendido entre el año 2000-2006 y reportó que la mortalidad por causa específica presentó un aumento del 14%. Asimismo más del 60% de los pacientes se presentan en un estadio avanzado de la enfermedad por lo que únicamente serán candidatos a tratamiento con fines paliativos.

La quimioterapia con fines de paliación posee un papel muy limitado en esta neoplasia con tasas de respuesta bajas y sin beneficios significativos en sobrevida.

Con el advenimiento de la terapia blanco molecular, Sorafenib, un inhibidor multiquinasa, demostró beneficio tanto en sobrevida global como en tiempo a la progresión en dos estudios fase III, con bajas tasas de respuesta objetiva cercanas al 3.3% por medio de criterios de RECIST, sin embargo estudios recientes han demostrado pobre correlación entre el beneficio clínico que aporta el tratamiento con Sorafenib y los métodos de valoración de respuesta convencionales.

En la práctica clínica la ausencia de algún signo de respuesta terapéutica puede significar un problema, ya que las terapias blanco son costosas y no se encuentran exentas de efectos adversos significativos, debido a los cuál se han buscado nuevas maneras de evaluar la efectividad y continuidad de los tratamientos.

Se ha determinado que la vascularización de las lesiones es un elemento crucial para la evaluación de las respuestas en los pacientes con Hepatocarcinoma, debido a lo cual una adaptación de los criterios de RECIST (mRECIST) fue desarrollada específicamente para esta neoplasia, por lo que actualmente se recomienda aplicar éstos criterios como método de evaluación de respuesta.

Debido a esto se plantea la siguiente pregunta:

**¿Cuál es la tasa de respuesta por mRECIST en los pacientes con Hepatocarcinoma que reciben Sorafenib como tratamiento de primera línea en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a Febrero de 2014?**



## JUSTIFICACION.

El CHC corresponde la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, debido a que dos terceras partes de los pacientes se presentan con etapas avanzadas de la neoplasia, cuando ya no existe posibilidad de curación. Actualmente, el tratamiento de primera línea en éstos pacientes se encuentra basado en sorafenib, un inhibidor multiquinasa, que ha presentado beneficios en cuanto a SG y al tiempo de progresión.

En el Servicio de Oncología Médica del hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se ofrece éste tratamiento a los pacientes con etapas avanzadas (BCLC-C) y con etapas intermedias (BCLC-B) no candidatos a quimioembolización y a pacientes con recurrencia no candidatos a un tratamiento local; sin embargo para la valoración de los resultados del tratamiento aún se utilizan criterios de RECIST por lo que no se conoce la respuesta obtenida al utilizar un método de evaluación específico para pacientes en tratamiento con terapia blanco. Tampoco se han documentado otros datos relevantes como el perfil de la población usuaria, toxicidades asociadas a tratamiento o sobrevida alcanzada.

La información obtenida de los hallazgos de éste proyecto de investigación permitiría por un lado, documentar el perfil clínico-epidemiológico del paciente con carcinoma hepatocelular que recibe sorafenib, los efectos secundarios derivados de éste y los resultados alcanzados con el tratamiento utilizando una herramienta de valoración más adecuada para el tipo de terapia empleada, lo que será de utilidad para los clínicos al momento de evaluar los beneficios de la continuidad del fármaco.

## ANTECEDENTES

El carcinoma hepatocelular (HCC) representa el 5.6% de las neoplasias diagnosticadas a nivel mundial (5.6% en el sexo masculino y 3.5% en las mujeres) con una incidencia estimada de medio millón de casos por año en el mundo<sup>1</sup>. A nivel mundial constituye la tercera causa de muerte relacionada con cáncer debido a que más del 60% de los pacientes no serán candidatos a tratamientos curativos por encontrarse en un estadio avanzado de la enfermedad.<sup>2</sup>

En México un estudio que evaluó las tendencias de mortalidad por Hepatocarcinoma durante el período comprendido entre los años 2000-2006 reportó que la mortalidad por causa específica presentó un aumento del 14%, lo que traduce un incremento en la tasa de mortalidad de 4.16 por 100,000 habitantes en el año 2000 a 4.7 por 100,000 habitantes en el año 2006.

Respecto al género se reportó un incremento en la mortalidad del 15.5% en las mujeres (3.81 muertes por 100,000 mujeres en el año 2000 con aumento a 4.4 por 100,000 mujeres en 2006). En los pacientes masculinos la mortalidad por causa específica se incrementó 12.4% (4.5 por 100,000 hombres en 2000 vs 5.06 por 100,000 en 2006). Las mayores tasas de mortalidad se observaron en la población mayor de 60 años: 45 por 100,000 habitantes.<sup>1</sup>

### *FACTORES DE RIESGO*

En el 70 a 90% de los pacientes el HCC se desarrolla dentro del contexto de una enfermedad hepática crónica.

Hasta el 50% de los pacientes tienen diagnóstico de una infección crónica por VHB por lo que ésta se ha identificado como el factor de riesgo más importante.

La Infección por VHC también puede incrementar hasta 100 veces el riesgo relativo de desarrollar esta enfermedad. Sin embargo la incidencia de HCC en personas con VHC y cirrosis es de 3 a 5 % por año.

El alcohol y ejerce un efecto sinérgico en aquellos pacientes con infección crónica por VHB, VHC o ambos por lo que también se considera un importante factor de riesgo.<sup>3,4</sup>

La exposición alimentaria a Aflatoxina B1, derivada del hongo *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus* es un importante cofactor de riesgo en países en desarrollo en las regiones de Asia y África.

Los pacientes con hemocromatosis desarrollan HCC en 45% de los casos, a menudo en el contexto de cirrosis, la cual también se ha asociado a deficiencia de alfa 1 antitripsina. El HCC se desarrolla ocasionalmente en el contexto de la enfermedad de Wilson pero sólo en presencia de cirrosis.

La incidencia de HCC también se incrementa entre pacientes con HIV la explicación propuesta para este hallazgo es que el virus de la inmunodeficiencia humana podría actuar como un cofactor que incrementa el riesgo en pacientes con hepatitis viral crónica.<sup>4</sup>

La diabetes mellitus y la obesidad también han sido identificados como factores de riesgo, ésta última incluso puede incrementar la mortalidad hasta 5 veces más en los pacientes con IMC >40.<sup>1,3,4</sup>

En nuestro país un estudio retrospectivo reveló que el 60% de los pacientes con diagnóstico de HCC son portadores de VHC, 8.4% tienen diagnóstico de infección crónica por VHB, la infección por ambos virus se encontró en un 12.4% de los casos. El 8.4% de los diagnósticos se relacionó a uso crónico de alcohol y un 15.5% a VHC + alcohol.<sup>1</sup>

### *PATOGENESIS MOLECULAR*

Las principales mutaciones encontradas incluyen aquellas en genes supresores de tumores como TP53 (25-40%), en el gen de  $\beta$  catenina y CTNNB1 (25% de los casos de manera predominante en los pacientes con VHC).

Con respecto a las vías de señalización EGFR y la cascada de Ras se encuentran activadas en más del 50% de los casos y la vía de MTOR se encuentra alterada en 40-50% de los pacientes. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (GF1R) se encuentra activo en 20% de los carcinomas hepatocelulares y la desregulación de Factor de Crecimiento Derivado de los Hepatocitos (HGF) y la vía de c-MET también son eventos comunes.<sup>3</sup>

### *DIAGNOSTICO*

Hasta el año 2000 el diagnóstico se basaba en la toma de biopsia, sin embargo este abordaje presentaba varios inconvenientes entre ellos el incremento en el riesgo de sangrado. En 2001 la EASL recomendó en el uso métodos no invasivos basados en criterios radiológicos y bioquímicos, éste último utilizaba la determinación de Alfafetoproteína >400ng/ml; sin embargo actualmente ya no se aconseja su utilización puesto que éste marcador carece de adecuada especificidad, ya que también puede encontrarse elevación significativa en casos de colangiocarcinoma intrahepático, metástasis hepáticas y cirrosis.

En el año 2005 se propuso que el diagnóstico podía ser realizado con un estudio de imagen (TAC o RMN) en nódulos hepáticos mayores de 2 cms que mostraran un patrón radiológico caracterizado por incremento en la captación de contraste durante la fase arterial y eliminación de éste durante la fase de lavado. En el caso de nódulos de 1-2cms, es necesario demostrar el patrón de comportamiento radiológico característico en 2 estudios de imagen, aunque en centros especializados que cuenten con equipos de alta calidad el diagnóstico puede basarse en un solo estudio. En nódulos de 1 -2 centímetros el comportamiento radiológico descrito tiene una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% y una sensibilidad que puede alcanzar un 71%.

En cuanto a los estudios de imagen la TAC trifásica tiene una sensibilidad del 88-94% y una especificidad de 96-99%; sin embargo la sensibilidad puede disminuir en lesiones pequeñas e hígados cirróticos y multinodulares. La Resonancia Magnética posee una sensibilidad del 75%, una especificidad del 76% y una tasa de detección

del 95%, posee mayor sensibilidad que la TAC en el caso de lesiones menores de 2 cms y en hígados con múltiples nódulos.

El diagnóstico no invasivo únicamente se recomienda en el contexto de pacientes con infecciones crónicas por VHB o VHC independientemente del desarrollo de cirrosis.

En caso de presentar un patrón de comportamiento atípico en los estudios de imagen es necesaria la corroboración histológica. En el contexto de un hígado sano el diagnóstico es por medio de biopsia; en este contexto la tasa de falsos negativos puede llegar hasta el 30% debido a errores de muestreo o a la ausencia de marcadores histológicos específicos. El panel actual de Inmunohistoquímica para HCC incluye GPC3, glutamina sintetasa, cadenas pesadas de claritina y heat-shock protein 70. Este provee un 100% de especificidad pero una sensibilidad subóptima.<sup>3,4,5</sup>

Es poco frecuente que el hallazgo de nódulos <1cm sea ocasionado por un HCC, en el caso de pacientes con diagnóstico de cirrosis éstos nódulos deberán seguirse por USG cada 4 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses.<sup>4,5</sup>

### *ETAPIFICACION Y PRONOSTICO*

Para poder establecer el pronóstico y los objetivos del tratamiento es importante determinar la etapa clínica, el grado de afectación de la función hepática y la presencia o ausencia de síntomas relacionados a la enfermedad.<sup>2,3.</sup>

Existen muchos sistemas de etapificación sin embargo el más utilizado y que estratifica a los pacientes de acuerdo a su pronóstico al enlazarlo con el tratamiento es la Clasificación de Barcelona (BDC), la cuál ha sido validada en diferentes escenarios clínicos.

Los pacientes en etapas muy tempranas (BCLC 0) corresponden a pacientes con Child -Pugh A, ECOG 0, diagnosticados con un nódulo asintomático de menos de 2 cms, sin nódulos satélites o invasión vascular. Estos pacientes pueden alcanzar una sobrevida a 5 años del 80-90% con resección o trasplante hepático y hasta del 70% con ablación local.

La etapa temprana (BCLC A) corresponde a un paciente con Child Pugh A-B, ECOG 0 y un solo nódulo >2cms o tres nódulos todos <3 cms. La sobrevida esperada a 5 años puede llegar del 50-70% con resección, trasplante hepático o ablación local.

La etapa intermedia corresponde a un BCLC B: pacientes con enfermedad voluminosa o multinodular, Child-Pugh A-B y ECOG 0, para quienes se recomienda quimioembolización con fines paliativos con una sobrevida de 19-20 meses.

La etapa avanzada o BCLC C se caracteriza por invasión portal, afectación extrahepática, Child-Pug A-B y un ECOG 1-2; en este grupo de pacientes se ha demostrado beneficio del tratamiento con sorafenib.

Los pacientes en estadios terminales (BCLC D) se presentan con Child-Pugh C y ECOG 3-4, su sobrevida promedio es de 3 a 4 meses<sup>2,3,4,5,6,</sup>

## TRATAMIENTO

Los pacientes en etapas tempranas son candidatos a resección, ablación o trasplante con fines curativos. A pesar de esto, el 50% experimentará recurrencia dentro en 18 meses y del 70 al 80% recurrirá a los 5 años.<sup>2</sup>

Los pacientes con estadios intermedios son candidatos a quimioembolización con fines paliativos, sin embargo en sólo 40% de éstos podrá realizarse el procedimiento y en la gran mayoría se documentará progresión de la enfermedad, posterior a la cual se espera una sobrevida de aproximadamente 8 meses.

Los pacientes en etapas avanzadas se benefician de un tratamiento sistémico; el objetivo del tratamiento en estos casos está enfocado en mantener la calidad de vida por medio del retraso de la progresión de la enfermedad a través de agentes con el menor número de efectos secundarios

Mientras que en los pacientes BCLD sólo se recomienda tratamiento con cuidados de soporte que incluyan manejo del dolor, apoyo nutricional y psicológico<sup>2,3,5,6</sup>.

Un gran número de factores limita la eficacia de la quimioterapia en los pacientes con HCC. La resistencia a los tratamientos citotóxicos puede ser atribuible a la expresión de bombas de flujo y expresión de genes de resistencia a multidroga. La cirrosis altera el metabolismo hepático de los medicamentos incrementando la toxicidad, además de que el inmunocompromiso de éstos pacientes puede incrementar el riesgo de infecciones sistémicas severas<sup>4</sup>

Previo a la era de la terapia blanco molecular diversos estudios fase II han evaluado múltiples agentes de quimioterapia que han demostrado cierta actividad, ya sea como agentes únicos (doxorubicina, VP-16, cisplatino, mitoxantrona y paclitaxel), así como en combinación.

El agente más prometedor ha sido la doxorubicina con una tasa de respuesta del 10-20% y con una sobrevida media de 10.6 semanas.<sup>2</sup> Con respecto a la terapia de combinación un estudio fase II que evaluó la combinación de Cisplatino, Doxorubicina, 5-FU e interferón alfa (PIAF) administrado cada 3 semanas por 6 ciclos reportó una tasa de respuesta parcial del 26%, 9 de los 50 pacientes que inicialmente se consideraron irreseccables pudieron llevarse a cirugía de resección y de éstos el 44% alcanzó una respuesta patológica completa. Sin embargo a pesar de estos resultados las toxicidades fueron significativas a nivel hematológico con un 35% de pacientes con leucopenia grado 3, un 8% con diarrea grado 3 y mucositis grado 3 en el 4%.<sup>7</sup>

Un estudio fase III que incluyó 188 pacientes y que evaluó el esquema PIAF vs doxorubicina como agente único y que tenía como objetivo primario la sobrevida falló en demostrar mejores resultados de esquema PIAF vs monoterapia (8.6 vs 6.8 meses  $P=0.83$ ).<sup>8</sup>

Otros esquemas utilizados son los basados en Oxaliplatino, Gemcitabine y 5-FU, los más importantes GEMOX y FOLFOX con tasas de respuesta de hasta 20% pero sin beneficio en sobrevida.(3)

Después de 3 décadas de probar diferentes tratamientos citotóxicos para el tratamiento de pacientes con HCC sin resultados clínicos significativos, el mayor beneficio en sobrevida se ha alcanzado con Sorafenib un inhibidor multikinasa dirigido contra Raf-1, B-Raf, VEGFR-2, PDGR y c-kit.<sup>2,3</sup>

El SHARP es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado que enroló a 699 pacientes con HCC avanzado, 299 pacientes fueron asignados a Sorafenib 400mg cada 12 horas hasta la progresión o toxicidad inaceptable, y 303 a recibir placebo. Entre las características de la población estudiada se destaca que el 58% de los pacientes tenía como etiología la infección por VHB o VHC, el 82% se clasificó como BCLC y el 95% se encontró en un Child-Pugh A.

El estudio fue interrumpido posterior a un segundo análisis interno debido al incremento en la sobrevida del grupo de tratamiento (10.7 vs 7.9 meses) con un HR de 0.69 (95% CI:0.55-0.86, P=0.005), un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de control de enfermedad de 43 vs 32% (p=0.002) y mejores resultados en el tiempo a la progresión con 5.5 meses para sorafenib vs 2.8 meses para placebo.

Respecto a las tasas de respuesta únicamente el 2% de los pacientes alcanzaron respuestas parciales, el 71% consiguió enfermedad estable y 0% de los pacientes alcanzó respuestas completas de acuerdo a criterios de RECIST.<sup>9</sup>

El estudio Asia-Pacífico confirmó el beneficio en sobrevida alcanzado con sorafenib. En este estudio 150 sujetos asiáticos con Hepatocarcinoma avanzado o recurrente recibieron tratamiento sistémico de primera línea con Sorafenib 400mg cada 12 horas vs 76 que recibieron placebo. La población del estudio presentó similitudes respecto a la etapa clínica de la enfermedad (BCLC 95%) y estado de la función Hepática (Child-Pugh A en el 97%); sin embargo difirió significativamente en el factor etiológico ya que más del 80% de los pacientes tenía diagnóstico de Hepatitis B o Hepatitis C.

Se obtuvieron resultados similares en cuanto a mejoría en sobrevida (6.5 vs 4.2 meses) con un HR de 0.68 y una P=0.14. El tiempo a la progresión también se incrementó de manera significativa en aquellos pacientes tratados con sorafenib de 2.8 a 1.4 meses en los pacientes tratados con placebo con un HR 0.59 (P=0.005). En cuanto a las tasas de respuesta 3.3% de los pacientes alcanzaron respuestas parciales, 54% reportaron enfermedad estable y 0% lograron respuestas completas por criterios de RECIST. (10)

En ambos estudios las toxicidades con el tratamiento se presentaron en aproximadamente 80% de los pacientes, la mayor parte de estas grado 1 ó 2 y de predominio gastrointestinal, constitucional o dermatológico. La toxicidad grado 3 se caracterizó por diarrea (8%), síndrome mano pie (8%), hipertensión (2%), dolor abdominal (2%). En cuanto a las alteraciones de laboratorio se encontró hipofosfatemia grado 3 en 11% de los pacientes tratados con sorafenib y trombocitopenia grado 3/4 en el 4%. La tasa de discontinuación debido a efectos adversos fue de aproximadamente el 38%, fue necesario interrumpir temporalmente tratamiento en 44% y la reducción de dosis alcanzó un 26%.<sup>9,10</sup>

Actualmente se están llevando a cabo estudios con otras moléculas de terapia blanco molecular, sin embargo no se han obtenido resultados que superen el beneficio

alcanzado con Sorafenib. Un estudio fase III con sunitinib fue suspendido debido a mayor toxicidad con el brazo experimental sin mejoría en los resultados <sup>11</sup> y otro estudio fase III con Brivanib también arrojó resultados negativos.<sup>12</sup>

No se han demostrado beneficio con tratamientos hormonales o inmunoterapia <sup>4</sup>

## FACTORES PREDICTIVOS

Debido a que el hepatocarcinoma es una enfermedad heterogénea es importante tomar en cuenta al momento del inicio del tratamiento las características basales de los pacientes, ya que se ha inferido que éstas pueden determinar las respuestas individuales a los tratamientos. Para explorar ésta hipótesis Bruix y colaboradores llevaron a cabo un análisis exploratorio en los pacientes del estudio SHARP analizando diversos subgrupos con el objetivo de discernir como las características basales influyen en la eficacia y seguridad del tratamiento.

En cuanto a la etiología se observó que los pacientes con infección por VHC tratados con sorafenib obtuvieron un mayor beneficio en sobrevida (14 vs 7.9 meses al compararla con placebo con un HR 0.58), un tiempo a la progresión de 7.6 vs 2.8 meses y una tasa de control de la enfermedad de 44.2 vs 29.6%. Los pacientes con VHB reportaron una SG de 9.7 meses, pero menor tiempo a la progresión (2.7 meses) y similar tasa de control de enfermedad que aquellos tratados con placebo (34.4%). Para explicar estos resultados Himmelsbach y colaboradores han realizado estudios in vitro que concluyen sorafenib podría interferir con la replicación del HCV. Esta observación aún deberá ser valorada in vivo.

El ECOG es una escala de valoración de estado funcional que evalúa como el efecto del tumor interfiere en las actividades de la vida diaria de los pacientes por lo que se también se considera un indicador pronóstico. Al realizar la evaluación de acuerdo al estado funcional se observó que los pacientes con ECOG 0 presentan mejores desenlaces en cuanto a SG (13.3 vs 8.8 meses), tiempo a la progresión (5.5 vs 2.9 meses) y tasa de control de la enfermedad (46.6 vs 36%) al compararlos con placebo. Los pacientes con ECOG 1-2 reportaron SG 8.9 meses, tiempo a la progresión 5.3 meses y una tasa de control de enfermedad similar a la del grupo placebo de 39%.

A pesar de que los pacientes con BCLB son candidatos a recibir tratamiento de quimioembolización en algunas situaciones no podrá llevarse a cabo un tratamiento locorregional debido a la localización de la tumoración, algunos pacientes serán refractarios al tratamiento o experimentarán progresión. En éstos pacientes el tratamiento con Sorafenib resultó en una SG de 14.5 meses, tiempo a la progresión de 6.9 meses y una tasa de control de la enfermedad de 50%. Los pacientes con Hepatocarcinoma BCLC también obtuvieron un beneficio al reportar sobrevida de 9.7 meses vs 7 al compararla con placebo, tiempo a la progresión de 4.9 vs 2.8 meses y mayor tasa de control de la enfermedad de 42 vs 29.4%. <sup>13</sup>

A pesar de los mejores resultados obtenidos en los pacientes que reciben tratamiento con terapia blanco, es importante reconocer que en la práctica cotidiana la mayoría de los pacientes ser presentan deterioro de la función hepática debido que hasta en un 60% de los casos la enfermedad se presenta en etapas avanzadas, razón por la cual

difieren de las características de los pacientes que se han reclutado en los ensayos clínicos ya mencionados.

El GIDEON es un estudio observacional que evaluó más de 3000 pacientes en 39 países con el objetivo de evaluar la eficacia, duración de tratamiento y seguridad de los pacientes con Hepatocarcinoma que se presentan en la práctica cotidiana, de la población estudiada el 50% de los pacientes se presentó en un estadio BCLC y el 19% en BCLB, el 58% presentó una función hepática Child-Pugh A y 28% Child-Pugh B, existieron diferencias con respecto a la etiología de acuerdo a la región geográfica: en Asia y Pacífico la mayor parte de los casos son causados por infección por VHB y en Europa y Estados Unidos por infección VHC y abuso de alcohol.<sup>14</sup>

Respecto a la función hepática los pacientes con Child-Pugh A recibieron una media de tratamiento de 17 semanas comparados con los pacientes con Child-Pugh B que recibieron una media de 9 semanas. La función hepática no pareció influenciar la dosis de Sorafenib, ya que en ambos grupos el 75% de los pacientes recibió una dosis inicial de 800mg cada 24 horas.

Respecto a la seguridad los efectos adversos más comunes fueron síndrome mano pie (55% vs 42%), diarrea (54% vs 71%), y fatiga (38% vs 62%) en los pacientes con Child-Pugh A y Child-Pug B respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los efectos adversos grado 3 y 4; se presentaron en el 31 y 32% de los pacientes respectivamente. La discontinuación de tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en aquellos pacientes con Child-Pugh B (40%) que en aquellos pacientes con Child-Pugh A (28%).

Con respecto a la sobrevida ésta fue mayor en los pacientes con Child Pugh A (13.6 vs 5.2 meses), el tiempo a la progresión fue similar (4.7 vs 4.4 meses). Entre los pacientes con Child-Pugh B la sobrevida se relacionó con la puntuación obtenida; para un total de 7 puntos 6.2 meses, para un total de 8 puntos 4.1 meses y para un total de 9 puntos 3.7 meses. (12) Presiani y colaboradores han reportado resultados similares en una serie de 300 pacientes.<sup>16</sup>

Debido a estos resultados el tratamiento con sorafenib en dosis de 400mg dos veces al día (dosis total de 800mg) se encuentra recomendado en pacientes con Child Pug A (categoría 1) y Child Pug B (categoría 2A) con enfermedad irsecable y sin posibilidades de trasplante hepático, así como terapia en pacientes con hepatocarcinoma avanzado BCLC C y para tumores que progresan después de un tratamiento locorregional.(5,6)

#### *CRITERIOS DE RESPUESTA*

A pesar de los mejores resultados en sobrevida global y tiempo para la progresión radiológica con Sorafenib, las respuestas objetivas, que se definen como la suma de las respuestas completas y parciales, obtenidas por RECIST se encuentran entre el 2 y el 3.3%; en la práctica clínica la ausencia de algún signo de respuesta terapéutica puede significar un problema, ya que las terapias blanco son costosas y no se encuentran exentas de efectos adversos significativos, debido a los cuál se han buscado nuevas maneras de evaluar la efectividad de los tratamientos.



Los criterios de la OMS y RECIST fueron diseñados en una época donde los tratamientos de los pacientes oncológicos estaban basados en agentes citotóxicos, por lo que para la valoración de la respuesta toman en cuenta únicamente la reducción del tamaño tumoral, sin embargo es sabido que esta forma de valoración puede conducir a resultados equívocos al evaluar otro tipo de terapias oncológicas como tratamiento con terapia blanco molecular e intervenciones terapéuticas, en el caso del HCC estudios recientes han demostrado pobre correlación entre el beneficio clínico que aporta el tratamiento con Sorafenib o las terapias locorregionales y los métodos de valoración de respuesta convencionales.

Se ha determinado que la vascularización de las lesiones es un elemento crucial para la evaluación de las respuestas en los pacientes con Hepatocarcinoma, debido a lo cual una adaptación de los criterios de RECIST (mRECIST) fue desarrollada específicamente para esta neoplasia. El cambio más significativo con respecto al RECIST tradicional es respecto a la lesión blanco, que ya no considera la lesión en su totalidad sino únicamente la porción con incremento en la captación de contraste durante la fase arterial en un estudios de imagen dinámico de tipo TAC o Resonancia Magnética.<sup>17,18</sup>

De tal manera que al realizar la valoración por mRECIST se consideran las siguientes posibilidades de respuesta al tratamiento:

- Respuesta Completa: Desaparición de cualquier realce arterial en las lesiones diana
- Respuesta Parcial: Al menos 30% de disminución de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables, tomando como referencia la suma basal de los diámetros de las lesiones diana.
- Enfermedad estable: No respuesta parcial o progresión
- Progresión de la Enfermedad: > de 20% de incremento de la suma de las lesiones diana viables, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros de lesiones viables recogidas al inicio del tratamiento. Desarrollo de una nueva lesión

Edeline y colaboradores evaluaron y compararon los dos métodos de medición de respuesta. Se reportaron tasas de respuesta objetiva, enfermedad estable y progresión en un 2%, 79% y 10% por RECIST y a un 23%, 57% y 21% por mRECIST(P=0.001). El tiempo a la progresión fue similar con los dos criterios con un promedio de 4.1 meses. También se encontró que hasta un 26% de los pacientes con enfermedad estable por RECIST podían reportar respuestas por mRECIST, y que hasta un 4% pueden ser reclasificados con progresión de la enfermedad, lo que traduce diferente pronóstico de acuerdo a la respuesta radiológica ya que al reportarse respuesta parcial se alcanzó una sobrevida de 17.1 meses, 9.7 meses con enfermedad estable y 3.7 meses al reportarse progresión.<sup>18</sup>

La última actualización de la guía de práctica clínica de la para el manejo de carcinoma hepatocelular de la EASL-EORTC recomienda mRECIST como método de evaluación de respuesta.<sup>4</sup>

En la búsqueda parámetros que ayuden a la mejor valoración de la respuesta a tratamiento se tiene la hipótesis que la medición del descenso de AFP podría correlacionarse con las respuestas obtenidas. Chan y colaboradores reportaron que la tasa de disminución de AFP se encontraba asociada a la respuesta radiológica y sobrevida en pacientes que recibieron terapia de combinación basada en doxorubicina.<sup>19</sup>

En 2010 un estudio fase II que evaluó a 141 pacientes tratados con diferentes terapias antiangiogénicas se reportó que el 17% podrían ser clasificados como respondedores tempranos en relación a la disminución de AFP, éstos pacientes tenían un mejor pronóstico en comparación con aquellos clasificados como no respondedores en cuanto a respuestas objetivas (33 vs 8%  $p=0.002$ ), tasa de control de la enfermedad (83 vs 35%  $p=0.002$ ).

La respuesta de AFP también se considero predictiva de Sobrevida global (7.5 vs 1.9 meses en los no respondedores y de una mayor sobrevida libre de progresión (15.3 vs 4,1 meses). Al realizar un análisis multivariado encontró que la respuesta temprana en cuanto al descenso de AFP es un factor independiente asociado con mayores sobrevidas libres de progresión ( $P=0.003$ ).<sup>20</sup>

## MATERIAL Y METODOS

### HIPOTESIS

De acuerdo a los criterios de mRECIST para Hepatocarcinoma la tasa de respuesta objetiva a tratamiento con Sorafenib será de 23%.

### OBJETIVOS

#### PRINCIPAL

Determinar la tasa de respuesta objetiva por mRECIST en pacientes con Hepatocarcinoma que reciben Sorafenib como tratamiento de primera línea en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XX de enero de 2011 a Febrero de 2014.

#### ESPECIFICOS

- Determinar el perfil de la población evaluada de acuerdo a grado de disfunción hepática, ECOG, etiología y respuesta temprana de AFP.
- Identificar el tiempo a la progresión radiológica en meses.
- Determinar el perfil de toxicidad asociado al tratamiento con Sorafenib.
- Determinar la sobrevida global de los pacientes con Hepatocarcinoma que recibieron tratamiento de primera línea con Sorafenib.

## Diseño del estudio

TIPO DE ESTUDIO: Corresponde a una cohorte histórica.

### UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma que reciben Sorafenib como tratamiento de primera línea que son evaluados en la consulta externa de el Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Casos consecutivos valorados en la consulta externa de oncología médica, considerados para uso de Sorafenib durante el periodo de enero de 2011 a septiembre de 2013.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma corroborado por histología en el caso de pacientes no cirróticos o de aquellos con patrón atípico por estudio de imagen.
- Pacientes daño hepático crónico y diagnóstico de Hepatocarcinoma por un estudio de imagen dinámico(TAC o RMN) con patrón típico.
- Pacientes con estado funcional 0-2 de acuerdo a la Escala ECOG
- Pacientes con una expectativa de vida mayor de 3 meses.
- Pacientes con disfunción hepática leve o moderada de acuerdo a la escala Child-Pug.
- Pacientes en estadio BCLC, BCLB no candidatos a tratamiento locorregional o recurrentes no candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Pacientes que no han recibido algún tipo de tratamientos sistémico previo.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con expediente físico, electrónico y/o radiológico incompleto
- Pacientes que hayan suspendido tratamiento en forma voluntaria.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
mRECIST	De interés primario	Método para monitorizar tratamiento mediante medidas unidimensionales de los tumores	<p>Respuesta completa: Desaparición de cualquier realce arterial en lesiones diana</p> <p>Respuesta parcial: Al menos 30% de disminución de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables</p> <p>Enfermedad estable: sin criterios para clasificar como respuesta o progresión</p> <p>Progresión: Aumento de al menos 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables.</p>	Numérica continua	Porcentaje
Respuesta objetiva	De interés primario	Reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida.	Suma de las repuestas completas + respuestas parciales	Nominal	1.-Si 2.-No
Tiempo a la progresión Radiológica	Auxiliar	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión, en un estudio de imagen de control	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión, determinada por criterios de mRECIST, en un estudio de imagen de control.	Numérica continua	Meses
Estadio Clínico	Auxiliar	Extensión de la neoplasia en el organismo.	Extensión determinada de acuerdo a los Criterios de Barcelona (Anexo 2)	Ordinal	Escala 1.-BCLB 2.-BCLC
Recurrencia	Auxiliar	Detección de neoplasia que se	Detección de hepatocarcinoma	Nominal	1.-Si 2.- No

		consideraba erradicada posterior a un tratamiento con fines curativos.	por un estudios de imagen trifásico (TAC, RMN) que se consideraba erradicada posterior a un tratamiento con fines curativos.		
Disfunción hepática	Auxiliar	Incapacidad del hígado para mantener su función sintética y metabólica.	Determinado de acuerdo al valor obtenido al aplicar los criterios de la Escala de Child-Pugh (Anexo 3)	Ordinal	Escala Child Pugh 1.- Child Pugh A 2.- Child Pugh B
Estado funcional	Auxiliar	Capacidad del paciente para mantener su autonomía en las actividades de la vida diaria.	Determinado de acuerdo a la escala ECOG (Anexo 4)	Ordinal	Escala numérica. 1.-ECOG 0 2.-ECOG 1 3.-ECOG 2
Etiología	Auxiliar	Causa de origen de enfermedad.	Causa de origen de Hepatocarcinoma	Nominal	1.-VHB 2.VHC 3.- Consumo de Alcohol 4.-Infección por Virus de hepatitis + consumo de Alcohol 5.-No se conoce 6.-Otras
Respuesta temprana alfafetoproteína	Auxiliar	Disminución de AFP en una proporción y tiempo predeterminados.	Reducción de al menos 20% de los niveles de AFP en las primeras 4 semanas del tratamiento	Nominal	1.-Si 2.- No
Toxicidad	Auxiliar	Evento adverso presentado tras la utilización de algún tratamiento antineoplásico	Registro de alguna de las siguientes manifestaciones clínicas a)constitucionales (astenia), b)dermatológicos c) gastrointestinales, d)hematológica e) hipertensión derivados del tratamiento con Sorafenib.	Nominal	1.-Si 2.-No
Grados de	Auxiliar	Magnitud del	Determinada de	Ordinal	Escala:

Toxicidad		evento adverso presentado tras la utilización de algún tratamiento antineoplásico.	acuerdo a los criterios del CTCAE 4 (Anexo 4)		Grados 1.-Grado I 2.-Grado II 3.-Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
Sobrevida global	Auxiliar	Tiempo transcurrido desde diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte por cualquier otra causa	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o pérdida del seguimiento	Numérica continua	Meses

## PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

El servicio de Oncología Médica cuenta con una base de datos de los pacientes en tratamiento con Sorafenib, ésta será revisada y se captará a aquellos pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma a quienes se les realizó trámite de e iniciaron tratamiento con medicamento de alto costo.

Se revisará el expediente radiológico y con ayuda de un médico especialista en Radiología Oncológica del servicio de radiología de ésta unidad (Dr Benjamin Conde Castro) se determinará la respuesta obtenida de acuerdo a criterios de mRECIST, se dará seguimiento a los controles radiológicos cada 3 ciclos para identificar progresión y de ésta manera determinar el tiempo a la progresión radiológica.

Posteriormente se revisará el expediente clínico (físico y/o electrónico) para determinar estadio clínico, etiología, respuesta temprana de AFP, toxicidades asociadas a tratamiento y sobrevida global.

Todas estas variables serán registradas en un instrumento de recolección de datos. (Anexo 5)

## ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva e inferencial. Para esto, se emplearon prueba paramétricas para datos continuos no sesgados (t de Student para una, dos medias y más de dos medias) y para datos con sesgo en su distribución (U de Mann-Whitney). Los datos categóricos fueron analizados con la prueba Ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba Exacta de Fisher. Valores  $p \leq 0.05$  fueron tomados como estadísticamente significativos entre grupos comparados. Razones de Riesgo (RR) (Hazard Ratios) fueron considerados para determinar la relevancia clínica del dato, incluyendo IC 95%, generados todos por el análisis univariado. Para el análisis de la SG se utilizó el método de Kaplan-Meier comparándola entre grupos clasificados mediante los criterios mRECIST y se presentó con curvas de supervivencia. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 22 (SPSS, IBM).

Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

#### IMPLICACIONES ETICAS

Se hizo uso del expediente clínico, sin mencionar los nombres ni el número de afiliación de los pacientes con lo que conserva su carácter de confidencialidad.'

El proyecto se sometió a aprobación del comité de investigación de la institución en la que se realizó.

De acuerdo a la declaración de Helsinki.

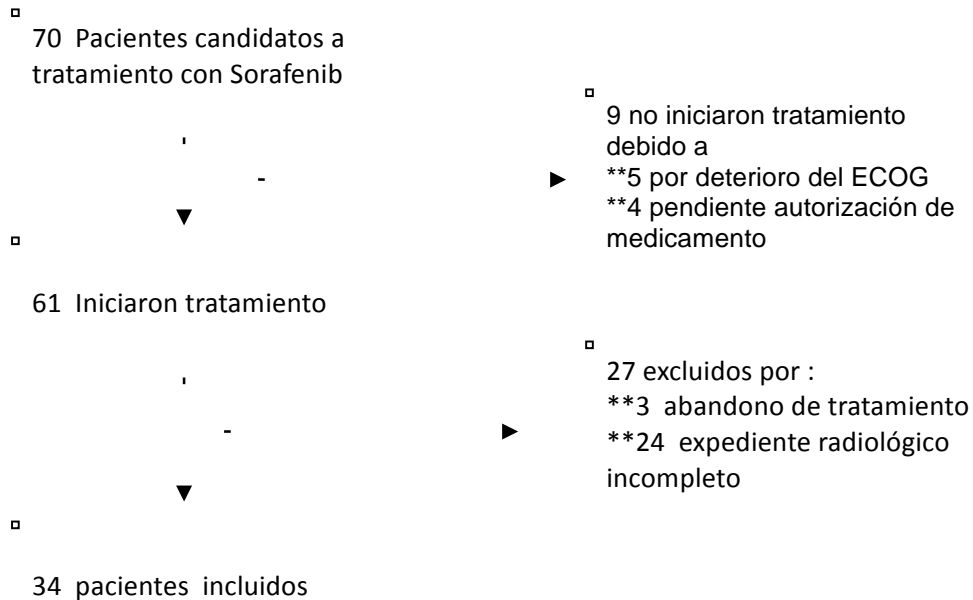
El estudio se considera de riesgo mínimo.

La realización de este estudio fue posible debido a que se cuenta con los recursos físicos (expediente físico y electrónico). Dada la característica retrospectiva del mismo, no requiere contacto con el paciente o su familiar por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado.



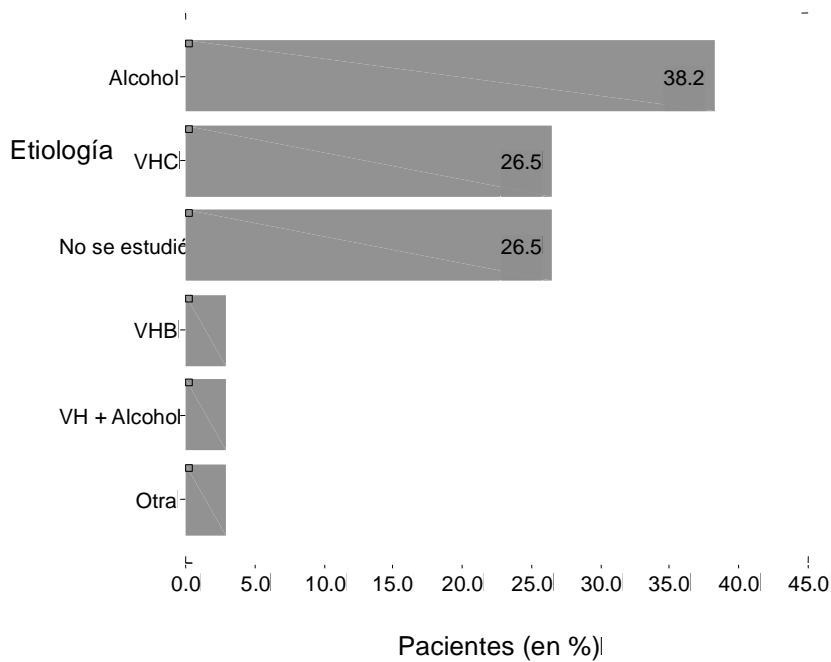
## RESULTADOS

De enero de 2011 a Septiembre de 2013 se valoró en la consulta externa de oncología médica a 70 pacientes con Hepatocarcinoma. Los pacientes incluidos en esta investigación se seleccionaron de la siguiente manera: **(Figura 1)**



Los pacientes fueron seguidos hasta marzo de 2014. La edad promedio muestral fue de  $65 \pm 6.7$  años. Fueron del género masculino 19 (55.9%) cuya edad promedio ( $66.8 \pm 6.3$ ) no fue significativamente diferente de la del grupo de 15 mujeres ( $62.7 \pm 6.1$ ) ( $p=0.07$ ).

En la muestra, la etiología más frecuente fue atribuida al consumo de alcohol (38.2%), en un 26.5% de los pacientes no fue posible determinar la causa de origen. **(Figura 2).**



**Figura 2.** Etiología de CHC en 34 pacientes atendidos durante 2011-2014.

Con respecto a otras características basales se obtuvieron los siguientes resultados: el 82.4% de los pacientes se clasificó dentro de una etapa avanzada al momento de la valoración, a pesar de lo cual aún conservaban una buena reserva hepática (Child-Pugh A 88.2%) y un buen estado funcional (ECOG 1 91.2%).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de 34 pacientes con hepatocarcinoma tratados y seguidos durante 2011-2014.

Datos.	Frecuencia	(%)
<b>Estadio clínico de la neoplasia.</b>		
BCLC-B	6	(17.6)
BCLC-C	28	(82.4)
<b>Recurrencia del tumor. Si:</b>	<b>3</b>	<b>(8.8)</b>
<b>Disfunción hepática.</b>		
Child-Pugh A	30	(88.2)
Child-Pugh B	4	(11.8)
<b>Estadio funcional.</b>		
ECOG 0	3	(8.8)
ECOG 1	31	(91.2)

BCLC: The Barcelona Clinic Liver Cancer staging system.  
ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group.

## PERFIL DE TOXICIDAD

El 100% de los pacientes en seguimiento experimentaron algún tipo de toxicidad asociada a uso de Sorafenib. Las principales toxicidades, de cualquier grado, registradas fueron a nivel gastrointestinal (89.6%), síntomas constitucionales (65.5%), dermatológicas (41.38%), hipertensión (17.2%) y hematológicas (10.3%).

La mayor parte de las toxicidades fueron clasificadas como Grado I-II. Las principales toxicidades grado III correspondieron a astenia (6.8%), síndrome mano-pie (26.8%), estomatitis (27%) y diarrea (10%). (**Tabla 2**)

**Tabla 2.** Grados de toxicidad asociadas a Sorafenib 34 pacientes con hepatocarcinoma tratados y seguidos durante 2011-2014.

<b>TOXICIDAD</b>	<b>GRADO 1-2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
<b>CONSTITUCIONAL</b>			
Astenia	58%	6.8%	0%
<b>HIPERTENSION</b>			
	17.2%	0%	0%
<b>DERMATOLOGICA</b>			
Síndrome Mano-Pie	34%	26.8%	0%
Rash	3.4%	0%	0%
<b>GASTROINTESTINAL</b>			
Náusea	38.3%	3.4%	0%
Diarrea	54%	10%	3.4%
Estomatitis	26.8%	27.5%	0%
Estreñimiento	3.4%	0%	0%
<b>HEMATOLOGICA</b>			
Anemia	3.4%	0%	0%
Neutropenia	0%	0%	0%
Trombocitopenia	6.8%	0%	0%

44.8% de pacientes ameritó ajuste de dosis debido a las toxicidades presentadas y 3.4% suspendió tratamiento por esta causa.

## RESULTADOS DE TRATAMIENTO

Posterior a recibir tratamiento con Sorafenib, el 38.2% de los pacientes experimentó una reducción de más 20% de AFP en las primeras 4 semanas.

No se encontraron diferencias en los resultados obtenidos al evaluar la respuesta al tratamiento entre criterios de RECIST y mRECIST. La estabilidad de la enfermedad fue la principal respuesta obtenida (55.9%), se documentaron 11.8% de respuestas completas. La respuesta objetiva se documentó en 17.6% de los casos. (**Tabla 3**)

**Tabla 3** Resultados obtenidos con **Sorafenib** en 34 pacientes con hepatocarcinoma tratados y seguidos durante 2011-2014.

<b>Datos.</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>(%)</b>
<b>Respuesta temprana de AFP. Si:</b>	13	(38.2)
<b>Respuesta alcanzada.</b>		
Completa	4	(11.8)
Parcial	2	(5.9)
Estable	19	(55.9)
Progresión.	9	(26.5)
<b>Respuesta objetiva. Si:</b>	6	(17.6)
<b>Medianas (y rangos intercuartílicos 25% a 75%).</b>		
<b>Progresión radiológica (meses),(n=22).</b>	5	(0 a 9) meses

Durante el seguimiento fallecieron o se perdieron 22 pacientes (64.7%). El tiempo de seguimiento de los supervivientes y fallecidos fue de  $12.3 \pm 6.3$  y de  $8 \pm 4.1$  meses, respectivamente.

Las medianas de la AFP inicial fueron significativamente diferentes entre supervivientes y fallecidos (5.41 UI vs 709.5 UI, U de Mann-Whitney con  $p= 0.02$ )

Entre fallecidos y supervivientes la distribución del género no fue estadísticamente significativo (RR 0.85, IC 95% 0.20 a 3.55). La causa de CHC tampoco fue significativamente diferente ( $\chi^2$  con  $p= 0.64$ ); al respecto 40.9% y 33.3% de los fallecidos y supervivientes, respectivamente, tuvieron la ingesta de alcohol como principal etiología. Es estadio clínico de la neoplasia fue BCL-C en 90.9% del grupo de fallecidos y en 66.7% del grupo de supervivientes (RR 0.20, IC 95% 0.03 a 1.31).

La disfunción hepática Child-Pugh B se identificó en 13.6% del grupo de fallecidos y en 8.3% de los supervivientes (RR 0.57, IC 95% 0.05 a 6.23) y estadio funcional ECOG 1 en 86.4% y 100% (RR 163, IC 95% 1.23 a 2.15 para el grupo de fallecidos). Respuesta temprana de la AFP se documentó en 40.9% y en 33.3% de los grupos de supervivientes y fallecidos (RR 0.72, IC 95% 0.16 a 3.14); la respuesta alcanzada fue completa en 25% y en 4.5% de los grupos de supervivientes y fallecidos ( $\chi^2$  con  $p= 0.01$ ); la respuesta objetiva se documentó en 13.6% y en 25% de los grupos de fallecidos y supervivientes (RR 2.11, IC 95% 0.35 a 12.6). (**Tabla 4.**)

**Tabla 4.** Distribución de diversas variables demográficas y clínicas entre 34 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, sobrevivientes (n=12) o no\* (n=22), al final del seguimiento.

Dato.	Estatus		p†
	Fallecido n, (%)	Vivo n, (%)	
<b>Género.</b>			<b>0.83</b>
Masculino	12 (54.5)	7 (58.3)	
Femenino	10 (45.5)	5 (41.7)	
<b>Etiología cirrosis.</b>			<b>0.64</b>
VHB	1 (4.5)	0	
VHC	6 (27.3)	3 (25)	
Alcohol	9 (40.9)	4 (33.3)	
VH-alcohol	0	1 (8.3)	
No identificada	5 (22.7)	4 (33.3)	
Otra	1 (4.5)	0	
<b>Recurrencia.</b>			<b>0.53</b>
No	19 (86.4)	12 (100)	
Si	3 (13.6)	0	
<b>Estado funcional.</b>			<b>0.53</b>
ECOG 0	3 (13.6)	0	
ECOG 1	19 (86.4)	12 (100)	
<b>Estadio BCLC.</b>			<b>0.15</b>
B	2 (9.1)	4 (33.3)	
C	20 (90.9)	8 (66.7)	
<b>Disfunción hepática.</b>			<b>1.0</b>
Child-Pugh A	19 (86.4)	11 (91.7)	
Child-Pugh B	3 (13.6)	1 (8.3)	
<b>Respuesta temprana AFP.</b>			<b>0.72</b>
No	13 (59.1)	8 (66.7)	
Si	9 (40.9)	4 (33.3)	
<b>Respuesta alcanzada.</b>			<b>0.01</b>
Completa	1 (4.5)	3 (25)	
Parcial	2 (9.1)	0	
Estable	10 (45.5)	9 (75)	
Progresión	9 (40.9)	0	

\* En este grupo son incluidos fallecidos y perdidos durante el seguimiento 2011-2014.

† Ji al cuadrado o prueba exacta de Fisher.

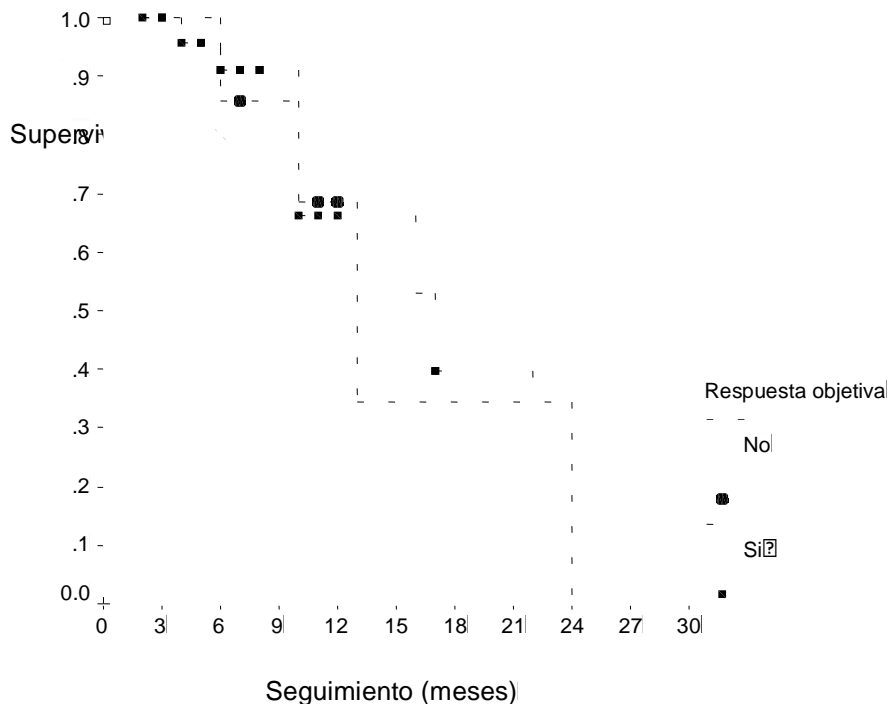
Se encontró correlación entre un mayor tiempo de seguimiento en función de una mejor respuesta alcanzada con el uso de sorafenib. **Tabla 5.**

. **Tabla 5.** Promedios del tiempo de seguimiento de 34 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, según la categoría de respuesta objetiva alcanzada al final del seguimiento. Las frecuencias para cada categoría se representa como (n=).

Dato.	Meses Promedios $\pm$ 2 desviaciones estándar
Respuesta alcanzada (n=34).	
Completa (n=4)	13.5 $\pm$ 7.4
Parcial (n=2)	11.5 $\pm$ 0.7
Estabilidad (n=19)	10.2 $\pm$ 5.5
Progresión (n=9)	5.9 $\pm$ 1.9

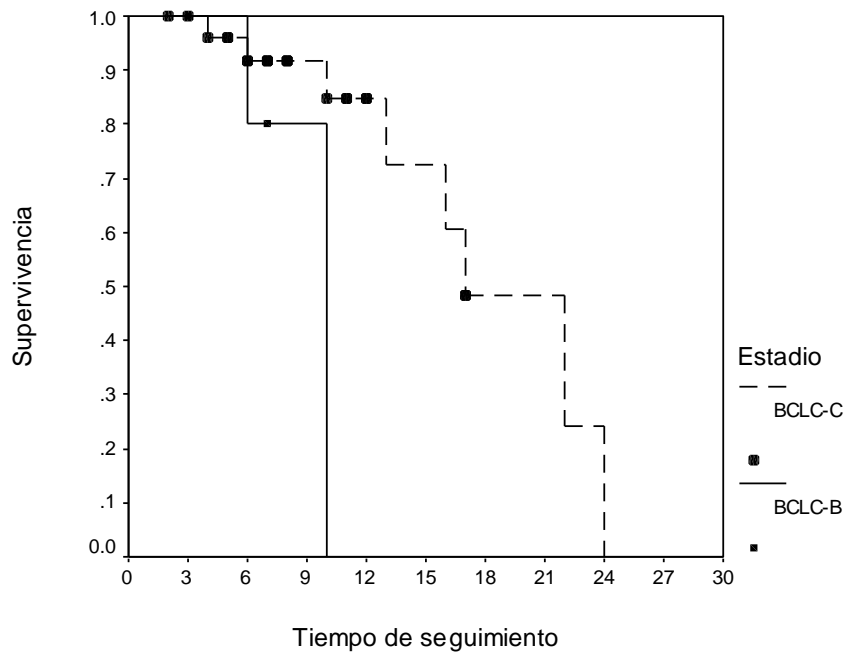
### SUPERVIVENCIA

Al comparar la respuesta objetiva (si vs no) la mediana de supervivencia del grupo que no la tuvo fue de 13 meses (IC 95% 9 a 17) y la del grupo que si la tuvo 17 meses (IC 95% 8 a 26) (Log-Rank con  $p= 0.91$ ) (**Figura 3**).



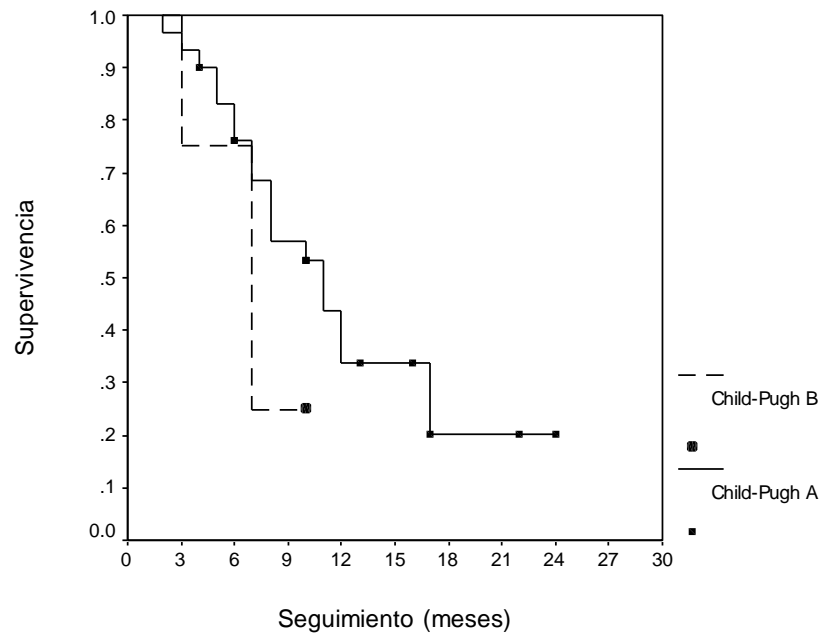
**Figura 3.** Supervivencia acumulada de 34 pacientes en función de la tasas de respuesta objetiva. Las curvas no resultaron significativamente diferentes (Log-Rank con  $p= 0.91$ ).

Por estadio BCLC, el grupo categorizado como B tuvo mediana de supervivencia de 10 meses (IC 95% no generados) y el categorizado como C tuvo mediana de supervivencia de 17 meses (IC 95% 12 a 22) (Log-Rank con  $p= 0.004$ ) (**Figura 4**).



**Figura 4.** Supervivencia acumulada de 34 pacientes en función del estadio Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B o C. Las curvas resultaron significativamente diferentes (Log-Rank con  $p= 0.004$ ).

Por categoría Child-Pugh la mediana de supervivencia de los pacientes categorizados como A fue de 11 meses (IC 95% 7 a 15) y la del grupo categorizado como B de 7 meses (IC 95% 4 a 10), no resultando significativamente diferentes (Log-Rank con  $p= 0.23$ ) (**Figura 5**).



**Figura 5.** Supervivencia acumulada de 34 pacientes en función de la categoría de disfunción hepática Child-Pugh. Las curvas no resultaron significativamente diferentes (Log-Rank con  $p= 0.23$ ).



## DISCUSION

Se ha hecho un análisis epidemiológico de la población con Carcinoma Hepatocelular que recibe tratamiento con Sorafenib en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

En este trabajo en casi 40% de los pacientes se identificó el consumo de alcohol como el principal agente causal de daño hepático crónico, hallazgo que tiene divergencias con los reportados en la literatura y otras investigaciones como la de Lencioni et al.<sup>14</sup> en cuyo estudio la principal etiología predominante, especialmente en China y otros países del Pacífico es de tipo viral; en tanto que en Europa y Estados Unidos predominan tanto la infección por el VHC como el abuso del alcohol, cuya concomitancia se documenta hasta en 45% de los casos.<sup>4</sup> En nuestro país un estudio retrospectivo reveló que el 60% de los pacientes con diagnóstico de HCC son portadores de infección por virus de hepatitis, el 15.5% se relacionó a concomitancia de VHC + alcohol y únicamente el 8.4% de los diagnósticos se relacionó a uso crónico de alcohol.<sup>1</sup>

Respecto a los resultados del tratamiento llama la atención que a diferencia de los estudios realizados para evaluar mRECIST como instrumento de valoración de respuesta, en esta cohorte no se encontró diferencia en los resultados obtenidos entre RECIST y mRECIST. La tasa de respuesta objetiva por ambos métodos de evaluación fue del 17%, la cual es menor al 23% y reportado en otras series con respecto a mRECIST; sin embargo es mayor a lo que se reporta de acuerdo a RECIST<sup>18</sup>. Al comparar los resultados reportados en los estudios SHARP<sup>9</sup> y ASIA PACIFICO<sup>10</sup> con nuestra población, en ésta última, se registró un aumento en el número de respuestas objetivas y un descenso en el porcentaje de pacientes reportados como enfermedad estable o progresión de enfermedad, incluso en cuatro pacientes correspondientes al 11% de ésta cohorte se documentaron respuestas completas. Si bien los estudios clínicos en los cuales se basó la aprobación del medicamento no documentan este tipo de respuesta, existen reportes de caso que refieren este hecho sin que hasta el momento se tenga una explicación al respecto o se conozca que tipo de pacientes tienen mayor posibilidad de obtener este desenlace.

<sup>22, 23</sup>

La diferencia entre las respuestas obtenidas en la población de este centro vs lo reportado en la literatura podría explicarse por el hecho de que los artículos que apoyan el uso de mRECIST como método de valoración mencionan como parte de la evaluación mediciones realizadas por al menos 2 médicos especialistas en Radiología

Oncológica que evalúan en forma separada los resultados llegando a consenso en caso de discrepancia.<sup>14, 18.</sup> También puede explicarse por el hecho de que a pesar de que en el expediente clínico no se menciona, algunos de éstos pacientes tienen cambios radiológicos compatibles con quimioembolización, lo que da lugar a incertidumbre acerca si éste hallazgo es resultado del tratamiento con Sorafenib o existió la posibilidad de otra intervención terapéutica concomitante.

A pesar de que en algunos pacientes se registraron irregularidades en cuanto al tiempo de programación de los controles radiológicos se documentó un tiempo a la progresión radiológica de 5 meses, lo cual concuerda con lo reportado en otras fuentes.<sup>9</sup>

Algunas series refieren el ECOG, la clasificación Child-Pugh, la respuesta temprana de AFP como probables factores pronósticos. Al comparar a 22 pacientes fallecidos, con el grupo de pacientes que aún permanecen vivos, se encontró que las diferencias más importantes entre ambos grupos se refirieron a las medianas de la AFP inicial las cuales fueron significativamente menores entre los vivos (5.41 UI vs 709.5 UI con  $p= 0.02$ ), y al tipo de respuesta obtenida (completa, parcial, estable o progresión) con el tratamiento ( $p=0.01$ ). Se observó que el tiempo de seguimiento se prolonga mientras mejor sea la respuesta alcanzada, con cifras de hasta  $13.5 \pm 7.4$  meses en los pacientes con repuestas completas vs  $5.9 \pm 1.9$  meses en pacientes con reporte de progresión de la enfermedad, similares a lo referido por Edeline y cols con sobrevividas de 17.1 meses y 3.7 meses respectivamente.<sup>18</sup>

Respecto a la sobrevivida no se observó diferencia significativa con el Test de Long-Rank en los pacientes que presentaron respuesta objetiva a tratamiento, definida como suma de respuestas completas + parciales, en comparación con los pacientes que no la obtuvieron (17 vs 13 meses) si bien la tendencia es a obtener una mayor sobrevivida en los pacientes con resultado favorable, esto podría apoyar lo mencionado en párrafos anteriores respecto a la importancia de obtener una respuesta completa más que una reducción parcial en el volumen de la enfermedad para mejorar las expectativas de sobrevivida.

Cuando se analizó la sobrevivida en función de la etapa clínica se observó que la mediana de seguimiento o supervivencia del grupo clasificado como BCLB fue de 10 meses con diferencia significativa respecto al estadio BCLC C donde fue de 17 meses.

Una explicación a este resultado podría ser que el escaso número de pacientes en estadio BCLC-B (solo cuatro) lo que pudo sesgar la supervivencia de este grupo.

Si bien es cierto que el uso de Sorafenib en la etapa BCLC C se ha relacionado con aumento en la sobrevida global, llama la atención que la encontrada en nuestra cohorte (17 meses) es mayor a la descrita en los resultados de otros reportes (entre 6.5 y 10.7 meses)<sup>9, 10</sup> Este hallazgo y el descrito anteriormente de la menor sobrevida alcanzada en la etapa BCLB, llevan a cuestionar si lo encontrado en este trabajo con respecto a sobrevida por etapa clínica es producto de errores en la etapificación inicial, ya que debido al carácter retrospectivo de esta tesis no fue posible tener control sobre algunos factores que pudieran ocasionar errores en la clasificación como el número y experiencia de los médicos involucrados en la evaluación inicial del paciente.

Respecto a la categoría Child-Pugh se documentó, sin encontrar significancia, tendencia mejores resultados en sobrevida en los pacientes con Child-Pugh A (11 meses) en comparación con los pacientes Child-B (7 meses) similares a los obtenidos en el estudio GIDEON, los cuales reportan mayor sobrevida en los pacientes con Child Pugh A (13.6 vs 5.2 meses), razón por la cual las guías de tratamiento para Hepatocarcinoma refieren el tratamiento con Sorafenib como categoría 1 para pacientes Child-Pugh A y categoría 2A para pacientes Child Pugh B.<sup>24</sup>

En esta cohorte se documentó algún tipo de toxicidad en el 100% de los pacientes y fue necesario un ajuste de dosis hasta en el 44% de la población por la misma causa, a diferencia de los hallazgos de Lovet<sup>9</sup> y Cheng<sup>10</sup> en los cuales aproximadamente el 80% de la población experimentó toxicidad y sólo fue necesario reducir la dosis en aproximadamente 30% de los pacientes. De igual manera a pesar de que la mayor parte de las toxicidades fueron clasificadas como grado I ó II, algunos efectos clasificados como grado III (astenia, estomatitis, diarrea y síndrome mano pie) también se presentaron en mayor número en los pacientes de esta cohorte.

Si bien en algunos resultados en este trabajo de investigación se encontraron diferencias con respecto a lo reportado en estudios previamente realizados especialmente en cuanto a etiología, resultados obtenidos con diferentes métodos de valoración de respuesta y magnitud de toxicidad del tratamiento que podrían generar otras preguntas de investigación, el carácter retrospectivo de esta cohorte se menciona como una limitante para la validez de estos hallazgos.

## CONCLUSIONES

- En esta cohorte integrada por 34 pacientes seguidos de enero de 2011 a febrero de 2014, la respuesta objetiva medida por mRECIST fue de 17.6%. Su obtención se correlaciona con una tendencia a la mejoría en la sobrevida.
- La respuesta completa mejora las expectativas de sobrevida en comparación con la reducción parcial en el volumen de la enfermedad.
- No se encontraron diferencias entre los resultados obtenidos por RECIST o mRECIST como método de valoración de respuesta a tratamiento de pacientes con Carcinoma Hepatocelular avanzado que reciben tratamiento de primera línea con Sorafenib.
- Este reporte es una evaluación de un grupo de pacientes que no se tiene anteriormente registro y que es una información valiosa para nuevas preguntas de investigación.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Méndez N, Villa A, Vázquez G, Ponciano G, Uribe M. Mortality trend for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Annals of Hepatology* 2008;7(3):226-229.
- 2.-Wrzesinski S, Taddei T, Strazzabosco M. Systemic therapy in hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15: 423-441.
- 3.- Forner A, Llovet J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245-55.
- 4.-EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;56:908-943.
- 5.-Bruix et al. AASLD practice guideline. Management of Hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53 (3):1020-1058.
- 6.-Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. *GAMO* 2012; 11(2):1-14.
7. Leung T, Patt W. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1676-1981.
- 8.- Yeo W, Mok T, Zee B. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/ fluoruracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(20):1532-1538.
- 9.-Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359 (4):378-390.
- 10.-Cheng A, Kang Y, Chen Z. Efficacy and Safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
- 11.-Bruix J et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2012;57:821-829.
- 12.-Cheng A et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29. Abstract 4000.
- 13.-Johnson P et al. Brivanib versus Sorafenib as first line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3517-3524.
- 14.-Lencioni et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of Therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66(7):675-683.
- 15.-Marrero J et al. Final analysis of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma [HCC] and of Its Treatment with Sorafenib

[Sor]) in >3000 Sor-treated patients (pts): Clinical findings in pts with liver dysfunction J Clin Oncol 31, 2013:suppl; abstr 4126.

16.-Pressiani C et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. Annals of Oncology 2013;24:406-411.

17.-Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST(mRECIST) Assessment for hepatocellular carcinoma. Seminars in Liver Disease 2010;30(1)52-60

18.-Edeline J et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and Modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. Cancer 2012;118:147-156.

19.-Chan S, Mo F, Johnsson P. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurements in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:446-452.

20.-Shao Y et al. Early Alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2010;116:4590-4596

21.- Kostner A, Sorensen M, Krojgaard R, Landekarl M. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a nationwide retrospective study of efficacy and tolerability. The Scientific World Journal 2013; 1:1-6.

22.-Sacco R, Bargellini G. Complete response for advanced liver disease during sorafenib therapy: case report" BMC Gastroenterology 2011;11(4):116-120.

23.-So B, Bekaii-Saab M, Blossom A, Patel T. Complete clinical response of metastatic hepatocellular carcinoma to sorafenib in a patient with hemochromatosis: a case report". Journal of hematology and oncology 2008;1(18): 134-138.

24.-National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2014.

## ANEXOS

### ANEXO 1.- CRITERIOS mRECIST

Lesión Evaluable	Lesiones clasificadas como medibles con criterios de RECIST (1 cms o más en una dimensión).
Método de evaluación	Medida unidimensional del tumor viable ( lesión realzada en fase arterial ) y que sea posible su medida en el seguimiento.
Respuesta completa	Desaparición de cualquier realce arterial en lesiones diana.
Respuesta Parcial	Al menos 30% de disminución de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (realzadas en fase arterial) tomando como referencia la suma basal de los diámetros de las lesiones diana.
Enfermedad Estable	No respuesta parcial ni progresión.
Progresión	Aumento de al menos 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros de lesiones viables recogidas desde el inicio del tratamiento.  Desarrollo de una nueva lesión.

## ANEXO 2.- CLASIFICACION DE BARCELONA

ESTADIO	CARACTERISTICAS
ESTADIO 0	Tumor único menor de 2 cms, Child Pugh A, ECOG 0
ESTADIO A	Tumor único o 3 nódulos menores de 3 cms, Child-Pugh A-B, ECOG 0
ESTADIO B	Enfermedad voluminosa multinodular, Child-Pugh A-B, ECOG 0
ESTADIO C	Enfermedad extrahepática o invasión de la vena porta, Child-Pugh A-B, ECOG 1-2
ESTADIO D	Child-Pugh C, ECOG >2



### ANEXO 3 ESCALA CHILD – PUGH

La escala de Child-Pugh emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
INR / Tiempo de protrombina	<1.7 / >50	1.7-2.30 / 30 - 50	> 2.3 / <30	sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Leve-Moderada	Severa (Refractaria)	sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	sin unidad

El daño hepático crónico secundario a cirrosis u otra enfermedad hepática, se clasifica en las clases A, B o C según Child-Pugh, usando la sumatoria de la puntuación de la escala.

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

#### ANEXO 4.-ESCALA ECOG

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta <u>síntomas</u> que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Paciente fallecido

#### ANEXO 5. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

CUESTIONARIO NUMERO:

DATOS GENERALES

SEXO:

EDAD:

ETIOLOGIA :

- 1.-VHB
- 2.VHC
- 3.-Consumo de Alcohol
- 4.-Infección por Virus de hepatitis + consumo de Alcohol
- 6.-No se conoce
- 5.-Otras \_\_\_\_\_

ESTADIO CLINICO:

- 1.-BCLB
- 3.-BCLC

RECURRENTE 1.-SI  
2.- NO

GRADO DE DISFUNCION HEPÁTICA :

- 1.Child Pugh A
2. Child Pugh B

ESTADO FUNCIONAL :

- 1.- ECOG 0
- 2.- ECOG 1
- 3.- ECOG 2.

TOXICIDADES

\*ASTENIA 1.- SI 2.-No

En caso de ser afirmativa especificar 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.- Grado V

\*HIPERTENSION 1.- SI 2.-No

En caso de ser afirmativa especificar 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.- Grado V

\*DERMATOLOGICA 1.- SI 2.-No

En caso de ser afirmativa especificar tipo y grado

- a)Rash 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- b)Sx Mano pie 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V

\*GASTROINTESTINAL 1.- SI 2.-No

En caso de ser afirmativa especificar tipo y grado

- a)Diarrea 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- b)Naúsea 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- c)Estomatitis 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- d)Otra\_\_\_\_\_ 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V

\*HEMATOLOGICA 1.- SI 2.-No

En caso de ser afirmativa especificar tipo y grado

- a)Anemia 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- b)Neutropenia 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V
- c)Trombocitopenia 1.- Grado I 2.-Grado II 3.- Grado III 4.-Grado IV 5.-Grado V

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

RESPUESTA TEMPRANA ALFAFETOPROTEINA:

- 1.Si
- 2.No

RESPUESTA ALCANZADA

- 1.-Respuesta completa
- 2.-Respuesta parcial
- 3.-Enfermedad estable
- 4.-Progresion

RESPUESTA OBJETIVA

- 1.-Si
- 2.-No

TIEMPO A LA PROGRESION RADIOLOGICA: \_\_\_\_\_meses

SOBREVIDA GLOBAL \_\_\_\_\_meses