

# Nuevos conceptos sobre hepatocarcinoma

Doctores: Abarca Cecilia (1), Aguilar Janine (1), Trujillo Gustavo (2), Mendoza Francisco (4), Paladines Ernesto (3). Nieto Iván (3)

1. Médicos Residentes 3 del Posgrado de Gastroenterología del ION-SOLCA Guayaquil
2. Médico Residente 2 del Postgrado de Gastroenterología del ION. SOLCA-Guayaquil
3. Médicos Tratantes del Servicio de Gastroenterología del ION.SOLCA Guayaquil
4. Médico Jefe del Servicio de Gastroenterología del ION-SOLCA Guayaquil

### ABSTRACTO

Si bien el hepatocarcinoma, es considerado como uno de los cánceres menos frecuentes, no es menos cierto el hecho de que su incidencia se incrementa en distintas partes del mundo, esto principalmente debido a una cada vez más numerosa población de pacientes diagnosticados con procesos cirróticos, especialmente de origen viral, (entre otros factores carcinogénicos), grupo que en la mayoría países se encuentra desprotegido en lo referente a prevención oncológica, sin olvidar las limitaciones económicas que les significan los tratamientos de tipo antiviral-inmunomodulador.

**Palabra clave:** Hepatocarcinoma

### ABSTRACT

Although the hepatocarcinoma is considered as one the less common cancers, it is not less certain the fact that its incidence is increased in different parts of the world, due to a population every time numerous of patients diagnosed especially with cirrhotic processes of viral origin (among other carcinogenic factors), group that is unprotected regarding oncological prevention without forgetting the economic limitations in means of treatment of antiviral type and immunomodulators.

**Key word:** Hepatocarcinoma

### INTRODUCCIÓN

Considerado como un tumor poco frecuente, con una incidencia a nivel mundial, entre otros procesos oncológicos, de tan solo un 5%, y una mortalidad mundial anual de 500.000/año. En Norteamérica, Europa y Australia, la tasa ajustada de incidencia es de 2/100.000 habitantes por año. Países del Sur de Europa y del Mediterráneo tienen altas incidencias, más de 50/100.000 en el subsahara Africano y sudeste de Asia (1). La frecuencia es en cuanto a sexo, cuatro veces mayor en hombres, con una edad media de presentación de entre los 40 y 60 años. En cirróticos sin embargo, aparece con una frecuencia del 90%, observándose que inclusive un 5% de los casos compensados son portadores de un HCC, alcanzando un 15-20% en aquellos con Hemorragia Variceal Esofágica, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía hepática. Si bien la mayor relevancia como factor predisponente lo constituyen las infecciones por virus B y C, cualquier hepatopatía inflamatoria es potencialmente capaz de degenerar en HCC una vez alcanzado el estadio de cirrosis.

#### Correspondencias y Separatas:

Dr. Francisco Mendoza Jaime  
Servicio Gastroenterología  
ION Solca Guayaquil  
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)  
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

El alcohol parece no tener un efecto carcinógeno directo, pero si una vez que se ha instaurado la cirrosis; otros factores involucrados, como la Aflatoxina B es importante en determinados lugares como China y Mozambique. Las enfermedades metabólicas y hereditarias como hemocromatosis y déficit de Alfa 1 antitripsina se relacionan en menor medida con el desarrollo de HCC (2-5), no teniendo la relevancia clínica ni epidemiológica de la infección viral.

En términos generales, la incidencia de HCC difiere en su distribución geográfica. En EEUU y Europa Occidental, los casos se incrementan en las últimas dos décadas, sin que las causas estén claras. EEUU reporta 15.000 casos cada año. Francia reconoce un crecimiento de sus índices y calcula 4.000 casos anuales nuevos. Al parecer estos crecimientos se relacionan con el incremento de afecciones virales hepáticas, especialmente por virus C, y por otro lado, con las mejoras logradas en el control y seguimiento de pacientes cirróticos (3-5).

Los patrones geográficos influyen en diferentes aspectos: distribución, factores de riesgo, alteraciones genéticas adquiridas a través de agentes oncogénicos, características de presentación del tumor, etc. En Africa y el Sur de Asia es importante el rol de la Aflatoxina B y la Hepatitis B adquirida al nacer. En estas poblaciones, la aparición de HCC se da entre personas jóvenes, e inclusive, en ausencia de cirrosis, lo que confirma el hecho de que si bien el HCC se desarrolla en el contexto de una cirrosis, también puede ser visto en su ausencia, y con la presencia tan solo de cambios histológicos mínimos (4), aunque esto sea muy poco frecuente.

En contraste, Japón, Egipto y el sud-este de Europa, la causa principal es la Hepatitis C. Su presentación se observa en sujetos ancianos en los que se observa un rápido proceso de fibrosis-cirrosis. (5).

En el Norte y en el centro de Europa, la hepatitis C en conjunción con el alcohol son los de más alta causalidad de cirrosis y HCC. Igual ocurre en Francia en donde la cirrosis provocada por alcoholismo es responsable en la última década, del 60% de casos de HCC. (6).

En América Latina la afección por virus de hepatitis C, es responsable del 75% de casos y el virus B, de un 10%.

El fenómeno de disminución de las tasas de incidencia en áreas con alta afectación y el incremento en otras con índices bajos como en algunas zonas de EE.UU y sur de Europa, quizá se deba a mejoras diagnósticas, pero se debe recordar también la alta diseminación de los agentes involucrados, específicamente del virus C. Esto representaría el escalón final de la epidemia de Hepatitis C vista en occidente luego de la segunda guerra mundial, apareciendo en Asia, décadas después.

La real importancia de la relación de la HBV (hepatitis por virus B) y el HCC (hepatocarcinoma) se formularon casi inmediatamente luego del descubrimiento del HBsAg, y la aparición de severas epidemias demostraron la coincidencia geográfica entre la presencia endémica de la infección y el HCC (54). En el Suroeste de Asia, la prevalencia de HBV es de entre el 10-15% y las de HCC de entre el 10-25% / 100.000 Hbts. (1-55-56). En las áreas de alta prevalencia de HCC, existe una elevada tasa de positividad en los marcadores virales serológicos de HBV presente o pasada, en relación a aquellas en las que la lesión oncológica no es frecuente. Estudios transversales y de cohorte han establecido que la infección crónica por virus B, condiciona un incremento del riesgo de HCC y por tanto de muerte debida a el. ( 57-55). En hombres taiwaneses, portadores crónicos de HBV, el riesgo es 100 veces mayor que en los no infectados (58). Este riesgo también ha sido visto en estudios Japoneses (59), en Alaska (60), en Europa (60-61) y en Canadá (62).

En poblaciones asiáticas y caucásicas el fenómeno involucra frecuentemente a jóvenes. La existencia de agentes oncogénicos adicionales en estas áreas, en donde la infección es adquirida en la etapa perinatal o durante etapas tempranas de la niñez, es también un hecho muy importante. Se señala por ejemplo el caso de la aflatoxina, un carcinógeno que contamina los alimentos almacenados en condiciones de humedad (63), el cual induce una mutación genética a nivel del gen p53 en el codón 249 (64), este hecho es frecuentemente observado en países asiáticos, es rara en occidente.

Finalmente, y como un punto por demás importante en la demostración del rol de la HBV en el HCC, se señala el efecto preventivo de la vacunación. En Taiwan, esta ha contribuido a la disminución de la prevalencia de la infección en los niños desde el 15% al 1% y también una reducción del 60% de HCC en pacientes jóvenes (65). Si se considera que más del 70% del

HCC en países en vías de desarrollo es atribuible a HBV, el reto es entonces, asegurar la disponibilidad de vacunas en esos países. No se puede ignorar, dentro de la prevención la información y educación en las áreas de riesgo, insistiendo en el almacenamiento correcto de alimentos y el no consumo de productos fumigados.

Con relación a la acción nociva de la aflatoxina, estudios de fase II, realizados en Quidong (China), en donde el HCC es la primera causa de muerte, y la exposición a dietas contaminadas con aflatoxina es muy frecuente, investigan el potencial terapéutico del OLTIPRAZ, y su influencia en el metabolismo de aquella, durante los cuales experimenta los cambios metabólicos nocivos; las dosis y horarios se incluyen en esas investigaciones. Se tratan sin embargo de RTCs (estudios rdbomizados y de cohorte) con resultados a largo plazo, aún no evaluables. (66-67)

El mecanismo oncogénico del virus B, aún no está del todo claro (56-68-69), el DNA del virus se integra con el genoma del hepatocito, lo que le provoca una severa transformación. La integración sin embargo es un hecho fortuito, y siempre involucra diferentes partes del genoma viral. El llamado gen viral X, puede tener un rol muy importante en dicho fenómeno, y es además un poderoso transactivador para la transcripción de oncogenes como C-myc y C-jun; otros eventos adicionales pueden actuar como disparadores de dicha integración virus B-hepatocito y expresión del gen X, que incluye daño o deterioro en la reparación del DNA, incremento en la producción de citoquinas y agentes agiogénicos, entre los que se menciona al factor de crecimiento endotelial y óxido nítrico (55-68), los que elevan el potencial mutagénico (70) e inducen el proceso de inflamación asociado a la hepatitis crónica. Recientes investigaciones en humanos, sugieren que la relación HCC-HBV positivo, se caracteriza por una alta inestabilidad cromosomal, con daño o pérdida heterocigótica, en comparación con tumores asociados a HCV (71).

El fenómeno aparecido en hígados cirróticos luego de muchos años de inflamación, necrosis celular y regeneración, define un microambiente caracterizado por la liberación de citoquinas de acción muy severa, factor de crecimiento y otros mediadores, que afectan a los hepatocitos, promoviendo stress oxidativo permisivo para la aparición de grave daño genético, aún independiente de la presencia del mismo virus.

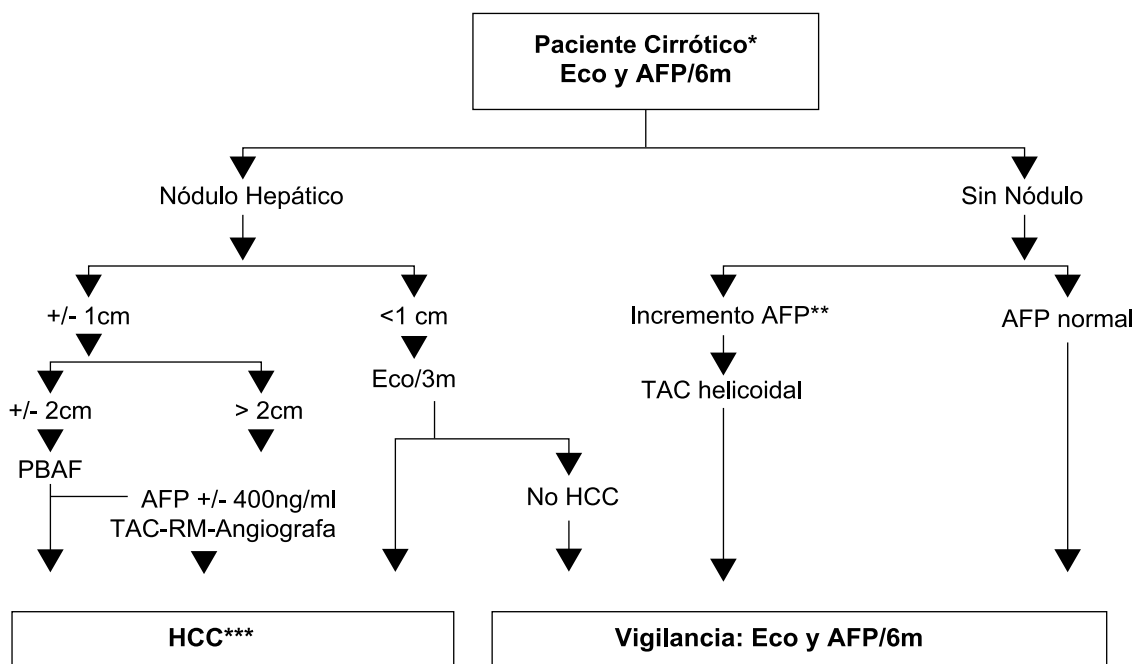
## DISCUSIÓN

En la Historia natural del hepatocarcinoma podemos encontrar un deprimente pronóstico que se revela en los datos de años anteriores en donde encontramos índices de sobrevida menores a un año en la mayoría de reportes; sin embargo esta situación va cambiando, y vemos que actualmente en Occidente, la sobrevida para pacientes con opción quirúrgica alcanza hasta el 75% a cinco años, hecho que se relaciona en forma directamente proporcional a las mejoras en el seguimiento de pacientes (cirróticos) principalmente. La estrategia de vigilancia es básica, para una detección oportuna. El esquema planteado en el **Cuadro #1**, nos brinda orientación al respecto:



**Cuadro N- 1**

• Estrategia de Vigilancia en HCC. Tomado de J.Bruix, JM. Llovet/ Journal of Hepatology 39 (2003) S59- S



\* Susceptible de tratamiento curativo si se diagnostica HCC

\*\* Elevación definida de AFP

\*\*\* Confirmación patológica con criterios no invasivos

La prudente selección de pacientes para implementar las estrategias de vigilancia, es mandatoria en relación a factores costo-beneficio así como, el consenso a los métodos de screening. El objetivo ideal son los pacientes cirróticos, con función hepática normal o Child-Pugh A.; el propósito ideal es el reconocimiento de HCC temprano. La identificación de pequeños tumores de menos de 2 cm es ideal, no solo por ser susceptibles de tratamiento curativo, sino por que es poco probable que haya invadido la vecindad del parénquima hepático.

### CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO DE HCC

Entre los métodos de detección empleados figuran la determinación sérica de AFP, aunque es reconocida su pobre sensibilidad (39-64%) y especificidad (76-91%) con una capacidad de predicción positiva del 9-32%; se transforma entonces tan solo en una herramienta para vigilancia (71-72-73-74), inapropiada por si sola para diagnóstico, señalándose que hasta un 40% de pacientes con HCC (especialmente pequeños) pueden no producirla; puede hallársela además en embarazo, tumores gonadales y lo más importante: durante brotes de replicación en hepatopatías virales. (5) así como de manera intermitente en pacientes cirróticos. Forma parte, sin embargo de las técnicas de vigilancia, fijándose como límite para sospecha diagnóstica, valores superiores a 400 ng/ml. La ultrasonografía

(US) tiende a surgir como una técnica utilizable, pero se anota que es un método observador-dependiente, pueden existir dificultades de interpretación en relación a características de paciente (obesidad, gas intestinal abundante), del tumor (isoecogenicidad, o localizaciones subdiafragmáticas, lesiones no tumorales del parénquima, como patrones heterogéneos en la esteatosis o cirrosis micronodular). A pesar de estas limitaciones, su utilidad es reconocida, permite detectar lesiones de hasta 3 cm en un 85% de casos. Estudios realizados le adjudican una sensibilidad del 71%, especificidad del 93% y capacidad de predicción positiva del 14%.

La TAC y la RMN, deben ser métodos de descarte dentro del screening dado su costo y relativo carácter invasivo. La TAC helicoidal con contraste, incrementa la sensibilidad diagnóstica hasta el 90% (a partir de datos de US), igualmente la RMN que además permite diferenciar el HCC de otras lesiones seudotumorales como las anteriormente indicadas y otras como nódulos de regeneración y lesiones vasculares (hemangioma). (5).

En consenso, se ha establecido que los criterios diagnósticos para HCC deben establecerse en base a lo resumido en el siguiente cuadro.

## Cuadro N- 2

• Criterios diagnósticos de HCC. Tomado de J. Bruix, J.M.Llovet/ *Journal of Hepatology* 39 (2003)S59-S63.

1. Criterios cito-histológicos
2. Criterios no invasivos (pacientes cirróticos)
  - A. Criterios radiológicos: coincidencia diagnóstica en dos técnicas de imagen.\*
    - Lesión focal > 2cm con hipervascularización arterial.
  - B. Combinación de criterios: una técnica de imagen asociada a AFP
    - Lesión focal > 2cm con hipervascularización arterial.
    - Elevación de AFP > 400ng/ml

\*Se consideran cuatro técnicas: US, TAC espiral, RMN, angiografía

El empleo actual de un mejor arsenal diagnóstico y la adopción de tratamientos eficaces son también factores de gran valor. Todo esto lleva a lograr una variación del pronóstico de supervivencia (actualmente la mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico se halla entre 6 a 20 meses) que estará lógicamente, relacionado al estadio evolutivo en el que la neoplasia sea diagnosticada, y al tratamiento recibido. (7-8-9).

Desde el punto de vista histológico, son numerosas las morfologías que pueden encontrarse entre el nódulo de regeneración y el tumor maligno. La displasia celular, es un estadio premaligno encontrado en hígados cirróticos con hepatocarcinoma hasta en un 60%, pero solo en un 10% de hígados normales con hepatocarcinoma. (5). De inicio el hepatocarcinoma es una neoplasia bien diferenciada, con una apariencia nodular mal definida, en donde la activa proliferación celular en estadio temprano, puede llegar a formar tumores silenciosos de hasta 1-1,5cm, pero capaces de dar metástasis locales o invasión a la vena porta al alcanzar tamaños de alrededor de 2cm. (10). La neoplasia tiende a ser multicéntrica, observándose en programas de vigilancia, que un 20 a 60% de pacientes afectados tienen pequeños tumores multicéntricos (11), más aún, la ultrasonografía intraoperatoria identifica hasta un 10 a 15% de nódulos multicéntricos no reconocidos previamente, y las exploraciones de hígados transplantados los presentan en un 50 a 60%, reconociéndose que por lo menos el 30% no han sido localizados previamente, aún con técnicas sofisticadas de imagen (12). Es preciso señalar al respecto que, si bien dichos nódulos multicéntricos pueden ser resultado de metástasis intrahepáticas de "tumores hepáticos primarios solitarios", pueden corresponder también a una presentación primaria multicéntrica. Respecto a ello, existen estudios que señalan la existencia de determinados perfiles genéticos involucrados en la aparición de dicho tipo de variedad primaria multicéntrica, hasta en 1/3 de casos (13).

A medida que avanza el estadio, el pronóstico del hepatocarcinoma empeora, así como la imposibilidad de instaurar procedimientos curativos, esto es notable ya inclusive en el estadio intermedio-avanzado, pero debe indicarse que si bien esto cierto en la mayoría de estudios poblacionales, estos en su mayoría, incluyen datos retrospectivos (incluso de hasta 10 años atrás) en donde existían severas fallas en el estadiaje.

En otros, publicados en años recientes sobre la base de estudios rdbdomizados de cohorte (RCTs), se incluyen casos sin tratamiento y

con manejo conservador (14). Los resultados informan de índices de supervivencia del 10 al 72% al año, y del 8 al 50% a los dos años, disparidad que revela una indiscriminada consideración de la población estudiada, y en la que se incluyen a todos los "hepatocarcinomas no quirúrgicos".

Como indicamos los avances en seguimiento- diagnóstico-tratamiento, han favorecido el pronóstico. Recientemente, un estudio rdbdomizado de cohorte realizado en 102 pacientes, y dos RCTs, en una población menor (15) informan un pronóstico de supervivencia dentro de la historia natural de los hepatocarcinomas no tratados de en un 54% - 40%- y 28% a 1-2 y 3 años respectivamente. Sin duda que los mejores predictores de supervivencia son la presencia de síntomas relacionados con el cáncer, y la presencia o no de patrones de invasión que evidencian la presencia de invasión vascular o extrahepática. (10)

Es así como se identifican dos grupos con marcadas diferencias en sus expectativas de vida:

1. Pacientes con un verdadero estadio intermedio (asintomático, sin ningún patrón invasivo) con índices de supervivencia a 1, 2 y 3 años del 80%, 65%, y 50% respectivamente.
2. Pacientes con estadio avanzado (sintomáticos, con evidencia de patrones invasivos) con un factor pronóstico adverso y tasas de supervivencia de 29%, 16% y 18% a 1, 2 y 3 años respectivamente.

Muchos otros sistemas de estadificación informan predicciones de supervivencia similares (16-17), aunque consideran otros parámetros pronósticos como AFP, FA, calificación de Child-Pugh, ascitis .etc.

El estadio final exhibe un avance tumoral notable y franca sintomatología asociada a él. La expectativa de vida no es mayor a tres meses. Los factores pronósticos identificados en viejas series, se reflejan en la estadificación III de Okuda, con puntuaciones de 3-4. La clasificación C en Child-Pough se relaciona también con tumores avanzados y de muy mal pronóstico, y en los que se puede observar una frecuencia de hasta un 5% de desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea, dato que ha sido reportado recientemente(18). La inclusión de este tipo de pacientes en estudios RTCs no beneficiarían la confiabilidad de los resultados.



## NUEVAS CONSIDERACIONES DE ESTADIFICACIÓN EN HCC.

La predicción de sobrevida en el HCC, dado que se desarrolla en su mayoría, dentro del contexto de una hepatopatía crónica (cirrosis), depende del comportamiento de las dos patologías que van a determinar simultáneamente la aplicabilidad y eficiencia de las terapias. Un pronóstico unidimensional, consideraría una sola de las patologías, como ocurre en el Child-Pugh en el caso de la cirrosis (19), o en la clasificación TNM, que resulta valiosa en los casos de HCC. (20-21)

La heterogeneidad de las poblaciones afectadas por HCC, debida a que en ellos se detectan tumor y cirrosis, cada uno en diverso estadio evolutivo, con posibilidades terapéuticas y de sobrevida, distintas (22-23), requiere de un sistema que analizando la gravedad de cada una de ellas, unifique criterios con un fin pronóstico.

Un sistema pronóstico efectivo debe considerar fundamentalmente este hecho, pues el HCC constituye una forma de neoplasia particular; en oncología, el pronóstico de tumores sólidos se relaciona exclusivamente con la etapa tumoral, considerándose cofactores como edad, grupo histológico, (10) etc. Se requiere entonces de un sistema que permita clasificar a los pacientes en categorías diferentes que registren de la manera más exacta posible su potencial individual de sobrevida, así como permitirnos elegir apropiadamente la terapia primaria y/o adyuvante, y evaluar apropiadamente los resultados obtenidos.

La falta de un sistema de estadiaje de uso universal, permiten que los estudios de cohorte realizados hasta la fecha, describan una historia natural de la enfermedad e índices de sobrevida encontrados en ensayos de fase II o RTCs, muy heterogéneos, lo que revela la falta de herramientas apropiadas para la estadificación y/o su incapacidad para diferenciar pacientes en distinto estadio evolutivo. Recientemente, cinco nuevos sistemas intentan superar esas dificultades y establecer una clasificación tumoral útil. (16-17)

### Cuadro N- 3

• Tomado de U. Cillo et al./ Journal of Hepatology 40 ( 2004) 124-131

| NUEVOS SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN PARA HCC       |                                   |                                     |                         |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Estadificación de Okuda*                         |                                   |                                     |                         |
| Variables:                                       | Puntaje                           |                                     |                         |
|                                                  | 0                                 | 1                                   |                         |
| Bilirrubina (mg/dl)                              | <3                                | >3                                  |                         |
| Albumina (g/dl)                                  | >3                                | <3                                  |                         |
| Ascitis                                          | NO                                | SI                                  |                         |
| Tamaño tumoral (en corte trans-versal de imagen) | <50%                              | >50%                                |                         |
| Sistema de Puntuación CLIP                       |                                   |                                     |                         |
| (Cancer of the liver Italian Program)            |                                   |                                     |                         |
| Variables:                                       | Puntaje                           |                                     |                         |
|                                                  | 0                                 | 1                                   | 2                       |
| Child-Pugh                                       | A                                 | B                                   | C                       |
| Morfolog a tumoral                               | Uninodular, exten-sión del 50% o< | Multinodular, exten-sión del 50% o< | Extensión ma-siva, >50% |
| AFP (ng/dl)                                      | <400                              | >400                                |                         |
| Trombosis de la vena porta                       | NO                                | SI                                  |                         |
| Estadíos de clasificación BCLC**                 |                                   |                                     |                         |
| (Barcelona Clinic Liver Cancer)                  | Estado físico PST.                | Aspecto tumoral                     |                         |
|                                                  |                                   | -----                               |                         |
|                                                  |                                   | Tumor                               | Okuda                   |
| Estadio A: HCC temprano                          |                                   |                                     |                         |
| A1                                               | 0                                 | solitario                           | I                       |
| A2                                               | 0                                 | solitario                           | I                       |
| A3                                               | 0                                 | solitario                           | I                       |
| A4                                               | 0                                 | 3 tumores <3cm                      | I-II                    |
| Estadio B: intermedio                            | 0                                 | multinodular                        | I-II                    |
| Estadio C: avanzado                              | 1-2                               | invasión vas-cular o extrahepática  | I-II                    |
| Estadio D: final                                 | 3-4                               | Cualquiera                          | III                     |
|                                                  |                                   |                                     | Función hepática        |
|                                                  |                                   |                                     | No CRPH.Bilirr: N       |
|                                                  |                                   |                                     | CRPH y Bilrr: N         |
|                                                  |                                   |                                     | CRPH y Bilrr:aum        |
|                                                  |                                   |                                     | Child A-B               |
|                                                  |                                   |                                     | Child A-B               |
|                                                  |                                   |                                     | Child A-B               |
|                                                  |                                   |                                     | Child C                 |



| <b>Clasificación Francesa***</b> |                |    |          |          |
|----------------------------------|----------------|----|----------|----------|
| <b>Variables:</b>                | <b>Puntaje</b> |    |          |          |
|                                  | 0              | 1  | 2        | 3        |
| Karnofsky (%)                    | 80 o más       |    |          | <80      |
| Bilirrubina sérica (milmol/L)    | <50            |    |          | 50 o más |
| FA sérica (ULN)                  | <2             |    | 2 o más  |          |
| AFP sérica                       | <35            |    | 35 o más |          |
| Trombosis portal                 | NO             | SI |          |          |

| <b>Indice CUPI****</b>                |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| (Chinese University Prognostic Index) |                             |
| <b>Variables:</b>                     | <b>Valor (puntaje CUPI)</b> |
| Estadio TNM                           |                             |
| I y II                                | -3                          |
| IIIa y IIIb                           | -1                          |
| IVa y IVb                             | 0                           |
| Bilirrubina sérica (milmol/l)         |                             |
| <34                                   | 0                           |
| 34-51                                 | 3                           |
| 52 o más                              | 4                           |
| FA sérica de 200 o más UI/L           | 3                           |
| AFP sérica de 500 o más ng/ml         | 2                           |
| Enfermedad asintomática               | -4                          |
| Ascitis                               | 3                           |

- \* Estadios de Okuda: I:0 puntos; II:1-2 puntos; III:3-4 puntos.
- \*\* Estadios A y B: deben llenarse todos los criterios; Estadio C: por lo menos un criterio: PST 1-2 o invasión vascular o extrahepática; Estadio D: por lo menos un criterio: PST 3-4 o Okuda III o Child C.
- \*\*\* ULN sobre el límite del rango superior normal; Grupo A ( bajo riesgo de muerte=0), Grupo B (riesgo intermedio, puntaje 1-5), Grupo C (alto riesgo, puntaje de 6 o más).
- \*\*\*\* Grupo de bajo riesgo, puntaje de 1 o menos; resgo intermedio, puntaje de 2-7; alto riesgo, puntaje de 8 o más.

La Clasificación Francesa, basada en el estudio de 761 pacientes con HCC, entre los que el 47% recibió tratamiento específico (6), combina cinco variables en un sistema de puntuación que clasifica a los pacientes en tres estadios. A dos años, la supervivencia para estos estadios es de 51%, 16% y 3% respectivamente. Esto refleja que en este estudio de cohorte se incluye en su mayoría, pacientes en estadios avanzados. Su aplicación merece ser esclarecida. (10) El Programa Italiano de Cáncer de hígado (CLIP), basado en un estudio retrospectivo, ha sido validado por otros autores en estudios prospectivos. Su puntuación se basa en la estimación de cuatro variables, que conforman un sistema de clasificación de siete estadios. Comparada con el sistema de Okuda y el TNM, tiene esta una mayor capacidad de discriminación de pacientes. Sin embargo, grupos de investigación asiáticos han reportado tasas de sobrevida claramente distintas a las de los autores originales, lo que compromete su validación externa. (24). Tampoco permite la selección apropiada de la terapia para cada paciente. (10)

El Sistema de Estadaje de la Clínica del Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC) (25), está basado en la síntesis de resultados de diversos estudios serios de cohorte y RCTs del llamado Grupo de Barcelona, en los que se consideraron grupos de pacientes con tumores de características similares, así como en su función hepática y modalidades de tratamiento, los que determinan estadios evolutivos, cada uno con sus propios factores pronósticos. (26). Su propuesta no es un sistema de puntuación, ya que deriva de la

identificación de factores pronósticos independientes en el marco de estudios estrictos que conforman una clasificación en estadios. Las variables consideran: estado del tumor, estado funcional hepático, estado físico del paciente, presencia de síntomas relacionados con el cáncer, y enlaza cada uno de los cuatro estadios propuestos con un algoritmo de tratamiento(14-25), mejorando las guías de tratamiento, la selección de pacientes en estadio temprano que puedan beneficiarse de terapias curativas (25). El sistema sin embargo carece de una valoración cuantitativa y de una validación externa de su valor predictivo. (27)

Investigadores en Hong Kong han descrito un sistema de estadiaje a partir de la experiencia lograda en 962 pacientes, la mayoría de ellos con cirrosis por hepatitis B (28); el CUPI, o índice pronóstico de la Universidad de China, considera seis variables predictivas en base a las que clasifica a los pacientes en tres estadios. Consideran que se logra una mejor estimación del pronóstico de sobrevida en comparación con el CLIP y/o la clasificación de Okuda, pero la discriminación lograda en estadios tempranos es cuestionable, pues el pronóstico de sobrevida mayor de un año es solo de un 50%.

El sistema convencional de TNM, relacionado estrictamente con variables relacionadas con el estadio tumoral, debe en su mayor parte ser probado en quirófano y muestran una pobre predicción pronóstica en pacientes con HCC sujetos a resección o trasplante (29). Una reciente modificación ha sido propuesta luego de un



estudio en 557 pacientes quienes fueron sometidos a resección (17-21), e incluye estadio tumoral y presencia de fibrosis. El nuevo sistema de cuatro estadios permite mejorar la estratificación de la resección tumoral, pero es controversial si se debe aplicar a pacientes no quirúrgicos. (10).

Si bien no hay acuerdo sobre el mejor sistema de estadiaje pronóstico todos orientan a la eficacia terapéutica (en relación con pronóstico de sobrevida) en los casos tempranos y a la insignificancia de ellos en los avanzados.

La heterogeneidad de los índices de sobrevida descritos para las etapas más tempranas (3 años en un 80-25%) reflejados en la siguiente tabla, nos revela la inclusión en la mayoría de estudios, de casos avanzados en donde los tratamientos son con mucho pobremente eficaces. En estos estudios el tratamiento, relacionado con las variables, no se identifica como un predictor relevante de sobrevida, y el uso del mismo grupos de variables para todos los pacientes, puede parecer adecuada (21-16-29). Sin embargo, para fines clínicos, esto resulta informativo y logra una clasificación muy aproximada de los pacientes, en un sistema pronóstico para cada categoría. (28).

#### Cuadro N- 4

• Tomado de: J.M.Llovet, M.Beaugrand/ Journal Of Hepatology 38 (2003)S 136-S149.

| <b>Nuevo sistema de estadiaje para HCC/Pronóstico de sobrevida</b> |                                                                                                                                                             |                           |       |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------|
| <b>SISTEMA DE CLASIFICACIÓN</b>                                    | <b>VARIABLES</b>                                                                                                                                            | <b>SOBREVIDA REAL (%)</b> |       |       |
|                                                                    |                                                                                                                                                             | 1año                      | 3años | 5años |
| <b>Clasificación Francesa</b>                                      | Estadio tumoral: invasión portal<br>AFP, FA; función hepática: bilirrubinas; estado de salud: Karnofsky                                                     |                           |       |       |
| Estadio A (puntaje 0)                                              |                                                                                                                                                             | 71                        | 38    | --    |
| Estadio B (puntaje 1-5)                                            |                                                                                                                                                             | 33                        | 12    | --    |
| Estadio C (puntaje de 6 o más)                                     |                                                                                                                                                             | 7                         | 3     | --    |
| <b>Clasificación CLIP</b>                                          | Estadio tumoral: invasión portal, Morfología, AFP; función hepática: Child-Pugh                                                                             |                           |       |       |
| Puntaje 0                                                          |                                                                                                                                                             | 84                        | 50    | --    |
| Puntaje 1                                                          |                                                                                                                                                             | 66                        | 35    | --    |
| Puntaje 2                                                          |                                                                                                                                                             | 45                        | 12    | --    |
| Puntaje 3                                                          |                                                                                                                                                             | 36                        | 5     | --    |
| Puntaje 4-6                                                        |                                                                                                                                                             | 9                         | 0     | --    |
| <b>Sistema de Estadificación BCL</b>                               | Estadio tumoral: invasión portal/ Metástasis, morfología, Okuda; Función hepática: Child-Pugh, hipertensión portal, bilirrubinas; estado de salud: test PST |                           |       |       |
| Estadio A (temprano)                                               |                                                                                                                                                             | 85                        | 70    | 50-70 |
| Estadio B (intermedio)                                             |                                                                                                                                                             | 80                        | 50    | 16    |
| Estadio C (avanzado)                                               |                                                                                                                                                             | 29                        | 8     | 0     |
| Estadio D (final)                                                  |                                                                                                                                                             | 10                        | 0     | 0     |
| <b>Indice CUPI</b>                                                 | Estado tumoral: TNM, AFP, FA; función hepática: ascitis, bilirrubinas; estado de salud: presencia de síntomas                                               |                           |       |       |
| Bajo riesgo (puntaje de 1 o menos)                                 |                                                                                                                                                             | 47                        | 25    | --    |
| Riesgo intermedio (puntaje de 2-7)                                 |                                                                                                                                                             | 17                        | 5     | --    |
| Altoriesgo (puntaje de 8 o más)                                    |                                                                                                                                                             | 5                         | 0     | --    |
| <b>Sistema de estadiaje TNM</b>                                    | Estadio tumoral: morfología, invasión portal/metástasis; función hepática: fibrosis                                                                         |                           |       |       |
| Estadio I                                                          |                                                                                                                                                             | 90                        | 75    | 55    |
| Estadio II                                                         |                                                                                                                                                             | 80                        | 65    | 33    |
| Estadio III                                                        |                                                                                                                                                             | 60                        | 25    | 15    |

## TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE HCC

A pesar de que con cirugía apropiada, es posible eliminar la mayoría de ocasiones la totalidad del tumor, y con técnicas percutáneas se logra suprimir volúmenes tumorales significativos, especialmente en lesiones de menos de 3cm lo que brinda a los pacientes seleccionados para estas terapias una mejoría en su expectativa de vida, no se ha llegado a establecer un acuerdo total respecto a la

opción de primera línea, y por lo general la conducta terapéutica está normada en virtud a los recursos médicos disponibles, experiencia técnica, factores económicos del paciente, entre otros. Los diversos tratamientos que pueden incluir: resección, terapia percutánea, trasplante o quimioterapia sistémica, aceptan o rechazan pacientes según el estadio evolutivo en el que se hallen, así como se expone en este cuadro.

### Cuadro N- 5

• Selección de Pacientes para Tratamiento. Tomado de U.Cillo et al./ *Journal of Hepatology* 40 (2004) 124-131.

| Tratamientos:           | Criterios de Inclusión:                                       | Criterios de Exclusión:                                           |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Resección               | Localización técnicamente resecable<br>Child A-B              | HCC bilobular<br>Mets.Extrahepáticas<br>Enf. Extrahepática severa |
| Terapia percutánea      | No posible de resección<br>Tumor <5cm<br>Número de nódulos <3 | Ascitis<br>Localización crítica                                   |
| Trasplante              | Exclusión de terapias radicales<br>Child A-B                  | Trombosis portal<br>Anormalidades vasculares                      |
| Quimioterapia sistémica | Exclusión: terapias radicales/<br>TACE Child A-B              | Contraindicaciones generales                                      |

## RESECCIÓN

Se considera como la primera opción en el tratamiento de los HCC sin cirrosis, ya que en estos pacientes se ha visto pobres tasas de sobrevida postquirúrgica que alcanza menos del 50% a 3 años (29) esto debido a frecuentes complicaciones de fallo hepático. Aún cuando algunos grupos de estudio consideran a los pacientes con clasificación Child-Pugh's A afectados con HCC como buenos candidatos a esta terapia, las tasas de morbilidad que presentan, son inaceptables. Por ello la mayoría recomienda incluir en la selección tan solo a pacientes con una función hepática extremadamente bien preservada, a los que se conoce también como "pacientes Child-Pugh "hiper-A" (12-9-30). Muchos otros factores e índices son considerados en la selección de pacientes para resección. Algunos, como el índice de excreción del verde de indocianida, es muy aceptado en Japón por ejemplo, pero su uso no es rutinario en Occidente, en Europa se dan gran valor como parámetros, a la presencia o no de hipertensión portal (HTP: gradiente de presión en la vena hepática, mayor de 10mmHg (31), várices esofágicas o esplenomegalia, con un conteo de plaquetas de menos de 100.000/mm<sup>3</sup>) y los índices de bilirrubina (9- 31). En relación a ello se ha comprobado que los pacientes sin HTP, y con valores normales de bilirrubina registran hasta un 70% de sobrevida a cinco años, con una mortalidad quirúrgica por debajo del 3%.(14). En cuanto a recurrencias tumorales, estas se ven hasta en un 50%

en un lapso de 3 años, a pesar de la estricta selección de pacientes (quizá con relación a los nódulos multicéntricos no reconocidos previamente referidos con anterioridad) En estos casos se considera que factores como: invasión microvascular, pobre grado de diferenciación, presencia de lesiones satélites, serían los mejores predictores de recurrencia (12). Actualmente se considera que si bien pueden estar estos factores eventualmente involucrados en la recurrencia de HCC existirían otros de importancia relevante. Al respecto Chen y col. (13 ) han realizado estudios de hibridación genómica comparativa (CGH), técnica en la que documentan el perfil cromosómico aberrante que distingue las verdaderas recurrencias o tumores surgidos separadamente del original, y un segundo HCC de novo o nuevo foco independiente del cáncer previo, estos avances han permitido diferenciar metástasis intrahepáticas luego de resección ( 35%) de segundos primarios (35%); sin embargo no resultan ser específicos en el 30% de casos restantes. Aún son necesarios estudios que ayuden a discriminar la real incidencia de cada una de esas entidades. (10).

Debido justamente a la alta incidencia de recurrencias, los casos de trasplante se convierten entonces en el objetivo para la evaluación del uso de agentes preventivos, luego de la cirugía, ya sea para recurrencias verdaderas, como lo son: quimioterapia adyuvante, quimioembolización, lipiodol intraarterial, inmunoterapia, etc., o para tumores metacronos, como con los retinoides e IFNs .



## Cuadro N- 6

• Tomado de J:M: Llovet, M. Beaugrand / Journal of Patology 38 (2003) S136-S149.

| <b>Fuentes de evidencia para Tratamiento primario y prevención de recurrencia de HCC</b> |                             |                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TRATAMIENTO</b>                                                                       | <b>FUENTE DE EVIDENCIA</b>  | <b>BENEFICIOS EVIDENTES</b>                                                  |
| <b>Tratamientos Curativos:</b>                                                           |                             |                                                                              |
| Resección                                                                                | Estudios de cohorte         | Incremento de sobrevida en candidatos selectos; CR: 100%                     |
| Transplante (CLT/DLT)                                                                    | Estudios de cohorte         | Incremento de sobrevida en candidatos selectos; CR: 100%                     |
| Tratamientos percutáneos                                                                 | 5 RCTs; estudios de cohorte | Incremento de sobrevida en candidatos selectos; CR: 60-80%                   |
| <b>Tratamientos Paliativos:</b>                                                          |                             |                                                                              |
| Embolización arterial/quimioembolización                                                 | 17 RCTs; metaanálisis       | Posible incremento de sobrevida en candidatos selectos; CR: 5%<br>PR: 20-50% |
| Lipiodol arterial/quimioterapia                                                          | 10 RCTs                     | No beneficios de sobrevida: PR: 20-30%                                       |
| Radiación Interna                                                                        | 3 RCTs                      | No beneficios de sobrevida: PR: 20-30%                                       |
| <b>Terapia Hormonal:</b>                                                                 |                             |                                                                              |
| Tamoxifén                                                                                | 8 RCTs; metaanálisis        | No beneficios de sobrevida: PR: 0%                                           |
| Otros compuestos                                                                         | 4 RCTs                      | No beneficios de sobrevida                                                   |
| Quimioterapia Sistémica                                                                  | 9 RCTs                      | No beneficios de sobrevida: PR: 5-15%                                        |
| Inmunoterapia                                                                            | 4 RCTs                      | No beneficios de sobrevida: PR: 10%                                          |
| <b>Prevención de recurrencia luego de Tratamientos curativos:</b>                        |                             |                                                                              |
| Embolización arterial                                                                    | 1 RCTs                      | Ningún efecto                                                                |
| Quimioterapia                                                                            | 3 RCTs                      | Ningún efecto                                                                |
| I 131* intraarterial, adopción de inmunoterapias:acd                                     |                             |                                                                              |
| Poliprenoico; IFN                                                                        | 4 RCTs                      | Posible disminución de recurrencias. Más datos son necesarios                |

• CR:respuesta completa; PR:respuesta parcial; CLT: transplante hepático de cadáveres; DLT: transplante hepático de donante vivo.

\* Iodo radioactivo



De estudios clínicos, se desprende que los métodos de quimioterapia o quimioembolización pre o pos quirúrgicos, presentan fallas de eficacia (reporte en 4 estudios RCTs). Tampoco el uso de epirrubicina en la embolización arterial preoperatoria ha dado resultados significativos en cuanto a sobrevida y/o recurrencia (evaluación en 97 pacientes con HCC solitarios de entre 2 a 5 cm.) (32). Pero resultados muy alentadores se han obtenido con el uso de radiación interna con I 131\* (Incluido un estudio RCTs, con uso de esta técnica como adyuvante de resección y con excelentes resultados en pacientes con presencia tumoral y hepatitis B) (33), adopción de inmunoterapia o retinoides acíclicos. Resultados benéficos con relación a la prevención de recurrencia a dos años, han sido logrados en Japón al evaluar 150 pacientes a los que se les administró inyecciones de linfocitos activados (34), técnica descrita como compleja, de difícil aplicación así como costosa. A pesar de haberse obtenido buenos resultados con el uso de retinoides acíclicos en la prevención de aparición de HCC secundarios luego de tratamientos curativos de resección o inyección percutánea de etanol (35) los escasos estudios incluyen además un bajo número de pacientes por lo que dentro de las guías mundiales, no son aceptados como agentes preventivos luego de tratamientos curativos.

### TRANSPLANTE HEPÁTICO

Esta es una terapia que ha dado un giro a las estrategias de tratamiento del HCC y en muchos centros es considerado como la opción de primera línea para los HCC tempranos. Lo importante de su propuesta es el de la cura del tumor y la cirrosis al mismo tiempo, en pacientes muy bien seleccionados.

Aunque durante la década de los ochenta los resultados obtenidos fueron muy devastadores (recurrencias del 32 al 54% y tasas de sobrevida a cinco años, menores al 40%) es aceptado que los criterios de selección no fueron los actuales (incluían pacientes con invasión vascular microscópica, extensión extrahepática, presencia de nódulos linfáticos) (29-36). En los noventa, la orientación fue la de seleccionar a los "candidatos más óptimos" (con presencia de HCC únicos, de hasta 5cm o tres nódulos de hasta 3 cm cada uno), lográndose índices de sobrevida de hasta el 70% a cinco años, y tasas de recurrencia de menos de 15% (8-12-37). El sistema MELD (Model for End-Stage Liver Disease) selecciona pacientes de acuerdo a un sistema de puntajes determinados por marcadores, como las bilirrubinas, actividad de protrombina, índice de creatinina, y la etiología de la hepatopatía para pacientes no cancerosos, con un puntaje variable de entre 34 y 29 puntos para pacientes con HCC (38), y aunque su impacto real no se conoce, se acepta que en la práctica esta política representa una priorización de pacientes con HCC. Por otro lado, y en relación con la clasificación TNM, se cuestiona su eficiencia como herramienta para la estadificación previa a transplante(39).

Si bien los criterios correctamente aplicados permiten una selección de candidatos óptimos, la validez de esta selección es a corto tiempo, generalmente menor a seis meses en condiciones ideales. Esto complica aún más su aplicación si recordamos que el mayor problema de esta terapia es justamente la falta de donadores, alargando el tiempo de espera y disminuyendo el número de candidatos calificados inicialmente como óptimos, lo que la limita a pesar de sus excelentes resultados. A efectos de disminuir el impacto de la progresión tumoral durante el tiempo de espera de

donador, terapias adyuvantes como: ablación percutánea, quimioembolización, u otras quimioterapias, han reportado en estudios de observación, buenos resultados, pero no existe evidencia de beneficios en términos de sobrevida por lo que otros estudios randomizados son necesarios. (14). Solo análisis de costo-efectividad, sugieren ventajas de sobrevida de hasta 6 meses con terapias adyuvantes (Resección o tratamientos percutáneos), en comparación con tratamientos conservadores.

Con relación al tipo de transplante, el proveniente de donadores vivos (LDLT), surge como mejor alternativa al de proveniente de cadáveres (LT) (40). Existen al momento numerosos pacientes adultos con LDLT de lóbulo hepático derecho en condiciones óptimas, especialmente en países en donde el tiempo de espera es demasiado prolongado y/o con difícil disponibilidad de transplantes de cadáveres, en los que el procedimiento está cambiando la terapéutica del HCC temprano. Entre sus limitaciones se cuentan la falta de donadores vivos, debido a que el procedimiento entraña una mortalidad de un 0,5% y un 20% de morbilidad para el donador.

### TRATAMIENTO PERCUTÁNEO

Están considerados dentro de los procedimientos mínimamente invasivos, aceptándose como la mejor opción médica dentro de las terapias no quirúrgicas (14-41-42). Con fines de ablación tumoral se emplean sustancias químicas como alcohol o ácido acético, o también usando cambios de temperatura en las células neoplásicas mediante Radiofrecuencia (RF), microonda, láser o crioblación. Se han logrado respuestas completas en un 70% con la inyección percutánea de etanol (PEI) en tumores de alrededor de 3cm, considerándose el "gold estándar" del tratamiento. (14-41). Una alternativa de esta terapia es la RF.

Si bien no existen grandes RCTs que evidencien los beneficios de sobrevida, lo expuesto ha sido visto en metanálisis de pequeños RCTs (43) que proveen de informaciones válidas al ser integradas. Es importante sin embargo, estudios de RTCs bien diseñados y con un número suficiente de pacientes para lograr resultados concluyentes sobre la evaluación terapéutica, puesto que pequeños estudios no brindan valor estadístico suficiente para establecer la eficacia de estas terapias. Este problema ha sido visto de dos tratamientos con relación a embolización / quimioembolización y tamoxifeno; así como, también en el caso de la radiación interna con I 131, octreotide, e inmunoterapia con INF. Inicialmente se reportaron muy buenos resultados con INF (44) y octreotide (80) que han sido negados en estudios recientemente publicados (45-46). La quimioterapia intraarterial ha sido bien estudiada en estudios RCTs, pero solo dos de ellos incluyen un número satisfactorio de pacientes, sin embargo de que pueden lograr un 20 a 30% de tasas de respuesta parcial, las conclusiones respecto a ventajas de sobrevida son cuestionables; al respecto es necesario que se realicen más investigaciones.

En nueve estudios RTCs de quimioterapia sistémica, solo dos incluyen condiciones necesarias de control de tratamiento (47-48), los resultados parciales solo se logran en un 5 a 15%, y se asocian con relevante toxicidad.



## EMBOlizACIÓN ARTERIAL

Este es el tratamiento indicado para pacientes no aptos para terapias radicales. Agentes embolizantes (inicialmente, gelatina) pueden ser aplicados en asociación a quimioterapia intraarterial selectiva mixta con lipiodol (quimioembolización). Substancias como doxorubicina, mitomicina, cisplatino, son las más frecuentemente usadas. Las respuestas obtenidas en estudios de fase II, fluctúan entre el 20 y 70%, con ellos solos o asociados a quimioterapia. Esto ha estimulado a ahondar investigaciones al respecto con el empleo especialmente de doxorubicina o cisplatino lográndose respuestas parciales de entre un 15 a 55% de pacientes, postergando además la progresión tumoral y la invasión vascular (49-50). Algunos de los metaanálisis revelan un beneficioso efecto en la sobrevida con la embolización/quimioembolización en comparación con grupos control (51), la sobrevida al segundo año registró un 41% en el grupo tratado Vs un 27% en el de control; estas significativas diferencias de sobrevida se hallan en relación con la quimioembolización, más no con la embolización solamente. La principal complicación es el fallo hepático dada la isquemia severa que puede darse en el hígado no tumoral, esto es particularmente frecuente en pacientes con descompensación o fallo hepático previo (Child-Pugh's B-C) en los que no se recomienda el tratamiento. Aunque no está bien aclarado, se sospecha alguna influencia de la etiología sobre el tratamiento (cirrosis por hepatitis viral Vs alcohol) pero aún debe ser evaluado en futuros estudios.

Se puede concluir que la quimioembolización es recomendable en el subgrupo de pacientes con HCC no resecables, lo que resulta más benéfico en términos de sobrevida, la mayoría de candidatos son pacientes con función hepática conservada y con tumores multinodulares, asintomáticos y sin invasión vascular o extensión extrahepática.

Por último, el empleo de antiestrógenos en el tratamiento de HCC avanzado, resulta aún controversial. Siete estudios de RTCs comparan el tamoxifen Vs tratamiento conservador, en un total de 898 pacientes; los metaanálisis de estos estudios revelan la falta de efectividad del tamoxifen en términos de eficacia antitumoral y de sobrevida (51). En 1999, algunos análisis sugerían efectos positivamente benéficos (52-53) pero que no han podido ser confirmados en los estudios más recientes.

## CONCLUSIONES

La correcta aplicación de parámetros de estadificación, acordes a los métodos disponibles en el medio, grado de incidencia, etiología, facilidades de una u otra terapia etc, permitirán establecer conductas de tratamiento racionales, brindando a los pacientes expectativas de vida más amplias, y de mejor calidad además de lograr canalizar de mejor manera los recursos hospitalarios.

Resultaría orientador el revisar las estadísticas retrospectivas en nuestras instituciones a fin de tener una visión real sobre la estadística de casos diagnosticados como aptos y no aptos para terapia sobre la base de parámetros que por su diversidad resultan desordenados, considerando las opciones terapéuticas que podrían adoptarse de normatizarse con criterios actualizados, la conducta diagnóstica y terapéutica de los pacientes con HCC.

## Bibliografía:

En orden de mención:

1. Bosch Fx, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin liver Dis.* 1999;19:271-285.
2. Bosch Fx, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin liver Dis.* 1999;19:285.
3. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay I, Pisani P. Estimating the world cancer burden: globocan 2000. *Int J cancer* 2001; 94:153-6
5. Programa anual 2001-2002 de formación continuada acreditada para médicos de atención primaria. Hepatocarcinoma. *Diario electrónico de salud.* N- 892. Enero 10/03. Bogotá .Colombia.
6. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beagraund M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J hepatol* 1999;31:133-141.
7. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Haregawwa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 1985; 56:918-928
8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl Med* 1996; 334:693-699.
9. Ari S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
10. Llovet Josep M., Beaugrand Michael. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *Journal of Hepatology* 38. (2003) S136-S149
11. Bolondi I, Sofia S, Siringo S, Gaiani s, Casali A, Zoroni G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
12. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;39:1434-1440.

13. Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, Wu CC, Hsu MT, Tsai SF, et al. Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000;119:431-440.
14. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.
15. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
16. CLIP. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-845.
17. Greene F, Page D, Fleming I, Balch C, Haller D, Morrow M. *AJCC cancer staging handbook*, 6<sup>th</sup> ed.. New York: Springer-Verlag, 2002. pp.145-153.
18. Llovet JM, Moitinho E, Saa M, Bataller R, Rodríguez-Iglesias MP, Castells A, et al. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J. Hepatol* 2000;33:423-429.
19. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-664.
20. Fleming ID, Copper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al. *AJCC cancer staging manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
21. Izumi R, Shimizu K, Ii T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 1994; 106:720-727.
22. Johnson P, Bruix J. Hepatocellular carcinoma and the art of prognostication. *J. Hepatol* 2000;33:1006-1008.
23. Stone M, Akaike's criteria. In: Armitage P, Colton T, editors. *Encyclopedia of biostatistics*. Chichester: Wiley; 1998. p. 123-124.
24. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
25. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
26. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1609-1619.
27. Vauthey J, Lauwers G, Esnaola N, Do K, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
28. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Leoncini R, Christensen E, et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona -2000. EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35:421-430.
29. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-285.
30. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994; 74:2272-2280.
31. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : prognostic value preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996 ;11 :1018-1022.
32. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn. J Cancer Res* 1996; 87:206-211.
33. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine 131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353:797-801.
34. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower post-surgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 802-807.
35. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-1567.
36. Moreno P, Jaurieta E, Figueras J, Benasco C, Rafecas A, Fabregat J, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma?. *Transplant Proc* 1995; 27:2296-2298.
37. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322.



38. Freeman R, Wiesner R, Harper A, McDiarmid S, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002; 8:851-858.
39. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-1577.
40. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kamm I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N. Engl J Med* 2002; 346:1074-1082.
41. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi a, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients; long term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197:101-108.
42. Vilana r, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357.
43. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH, Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern med* 1997;127:820-826.
44. Lai CL, Lau JY, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993; 17:389-394.
45. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31:1-5.
46. Yuen M, Poon R, Lai Ch, Fan Sh, Lo Ch, Wong K, et al. A randomized placebo-controlled study of long -acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-691.
47. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy inoperable hepatocellular carcinoma. A prospectived randomized trial. *Cancer* 1988; 62: 479-483.
48. Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, Tsuboi Y, Genda T, Sugahara S, et al. Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:452-459.
49. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM,. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma-a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453-456.
50. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or ghemboembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1939.
51. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37 in press.
52. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, Mangishi OG. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26:66-68.
53. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, Enriquez J, Guarner C, Balanzo J, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 20:702-706.
54. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982;2:21-26s.
55. Chang Mh, Chen DS. Prospects for hepatitis B virus eradication and control of hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:511-7.
56. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol* 2000;32:225-37
57. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Leoncioni r, Burroughs AK, et al. Clinival Management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL. Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
58. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
59. Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, JitsuKawa H, Yoshino I, Yamaguchi M, et al. Relative risk of death due to liver disease among Japanese male adults having varius statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:1642-6.
60. Mc Mahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screenig for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-6.
61. Fattovich G, Brollo I, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A et al. Natural History and prognostic factors for chronic hepatitis type b. *gut* 1991; 32:294-8.
62. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screenig for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis



- B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
63. Jackson PE, Groopman JD. Aflatoxin and liver cancer. *Baillieres best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:545-55.
64. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338:1356-9.
65. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal Hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
66. Kensler TW, He X, Otieno M, Egner PA, Jacobson LP, Chen B, et al. Oltripaz chemoprevention trial in Quidong, People's Republic of China: modulation of serum aflatoxin albumin adduct biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:127-34.
67. Wang JS, Shen X, He X, Zhu YR, Zhang BC, Wang JB, et al. Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B1 by oltripaz in residents of Quidong, People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:347-54.
68. Brechot C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Brechot P. Molecular bases for development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol* 2000;10:211-31.
69. Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: molecular genetics and clinical perspectives. *Semin Liver Dis* 1999;19:253-62.
70. Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutat Res* 1999;443:37-52.
71. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001;120:1763-73.

## Del Editor

### INSTRUCCIONES PARA CARTAS AL EDITOR

Las cartas al editor son consideradas para su publicación si tratan temas dentro de los lineamientos generales de "ONCOLOGÍA" o si comentan artículos de los números previos.

Las cartas deben escribirse a doble espacio sin exceder las 300 palabras. Se puede listar hasta cinco referencias bibliográficas y 1 figura o tabla. Por favor, incluya los datos completos del autor con su filiación, dirección, teléfono, fax, e-mail.

Nuestra dirección es:  
Editor, Revista "ONCOLOGÍA"  
Av. Pedro J. Menéndez Gilbert  
Apt. Postal No. 5255 / ó 3623  
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 2293366 - 2287151  
e-mail: editor@solca.med.ec  
jasanchez@msn.com

### POLÍTICA Y CÁNCER

Nada sucederá mientras el cáncer no sea considerado como un problema político

Con lo anterior como premisa se podrá legislar:

- a.- Ley contra el cigarrillo
- b.- Ley contra los desechos orgánicos y químicos
- c.- Ley obligatoria del Papanicolaou.

