

Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular: una serie retrospectiva de una sola institución en México

J. Meza-Junco^a, A. Montaño-Loza^b y Candelaria-Myrna^a

^aDepartamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F. ^bServicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Actualmente, las opciones de tratamiento curativas para el carcinoma hepatocelular (CHC) son la resección quirúrgica y el trasplante hepático ortotópico. La mayoría de los pacientes son detectados tardíamente, debido a la extensión del cáncer o a los factores de comorbilidad, y sólo se les pueden ofrecer tratamientos paliativos. Son pocas las series de tratamiento para pacientes con CHC en Latinoamérica. Nosotros revisamos la experiencia en el tratamiento del CHC en una institución en 10 años.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyó a 135 pacientes visitados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), de enero de 1991 a diciembre de 2000. En todos los pacientes se documentó etiología, estadio y medidas terapéuticas. El tiempo de supervivencia se calculó en función de la estadificación y el tratamiento.

RESULTADOS: De los 135 pacientes, 77 (57%) fueron varones y 58 (43%) mujeres. En el momento del diagnóstico de CHC, la edad promedio fue 59 años (16-87 años). Se diagnosticó cirrosis hepática en 89 (64,4%) pacientes. La supervivencia global de todos los pacientes fue de 7,9 meses. El tratamiento incluyó: resección quirúrgica (n = 22), quimioembolización intraarterial (n = 10), alcoholización percutánea (n = 6), quimioterapia sistémica (n = 5), tamoxifeno (n = 11), talidomida (n = 1) y 80 pacientes recibieron medidas de soporte. La supervivencia global de los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica (37,8 meses) fue significativamente mayor en comparación a los pacientes que no se operaron.

CONCLUSIONES: Los pacientes que recibieron tratamiento de soporte tuvieron una supervivencia de 1,7 meses. La resec-

ción hepática es la opción terapéutica que ofrece la mejor posibilidad de curación en los pacientes con CHC. La alta asociación entre CHC y cirrosis hepática hace que la resección quirúrgica sea difícil en pacientes con pobre reserva hepática.

TREATMENT MODALITIES IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A RETROSPECTIVE SERIES IN A SINGLE INSTITUTION IN MEXICO

BACKGROUND: To date, curative treatment options for hepatocellular carcinoma (HCC) include orthotopic liver transplantation or surgical resection. Most patients are detected with nonresectable or transplantable HCC due to disease extension or comorbid factors, and are therefore candidates for palliative treatments only. Few follow-up data are available in patients with HCC in Latin America. We therefore reviewed the experience of HCC treatment in a single institution over a 10-year period.

PATIENTS AND METHOD: A total of 135 patients attending the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a national referral center in Mexico, from January 1991 to December 2000 were included. In all patients etiology, stage, and diagnostic and therapeutic measures were documented. Survival time was calculated as a function of staging and therapy.

RESULTS: Of 135 patients, 77 (57%) were men and 58 (43%) were women. The mean age at diagnosis was 59.17 years (range: 16-87 years). Cirrhosis was diagnosed in 89 patients (64.4%). The median overall survival for all patients with HCC was 7.9 months. Treatment included surgical resection (n = 22), hepatic artery chemoembolization (n = 10), percutaneous ethanol injection (n = 6), systemic chemotherapy (n = 5), tamoxifen (n = 11), and thalidomide (n = 1). Eighty patients received support measures. The median survival in the group of patients who underwent surgical resection (37.89 months) was significantly higher than that in the groups of patients who did not undergo resection.

Correspondencia: Dra. Judith Meza-Junco.
Departamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga, 15, sección XVI, Tlalpan, CP 14000, México DF, México.
Correo electrónico: judith_mj@hotmail.com

Recibido el 8-4-2003; aceptado para su publicación el 15-9-2003.

CONCLUSIONS: Patients with HCC who received no treatment had a median survival of 1.7 months. Hepatic resection offers the best chance of cure in patients with HCC. The strong association between HCC and cirrhotic liver disease makes surgical resection difficult in patients with low hepatic reserve.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno de órgano sólido más frecuente a nivel mundial, siendo el responsable de más de un millón de muertes por año¹. La mayoría de los casos se presentan en áreas endémicas para hepatitis viral como Japón, donde el 75% se asocia a infección por el virus de la hepatitis C (VHC)² y China, donde la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se ha encontrado hasta en el 80% de los casos³. El factor más importante para el desarrollo de CHC es la cirrosis hepática (CH), y su frecuencia en pacientes con CHC va del 70 al 100% de los casos según la serie revisada, por lo que se considera un hallazgo constante en la literatura mundial⁴⁻⁷.

Son pocas las series de incidencia y tratamiento del CHC en la población latinoamericana, y parece que los resultados son diferentes a los reportados por otros países⁸⁻¹⁰. Si bien los avances tecnológicos han logrado obtener diagnósticos con prontitud y mayor precisión en los pacientes con riesgo alto para el desarrollo de esta neoplasia, su asociación frecuente con CH continúa restringiendo las opciones terapéuticas¹¹. El refinamiento de los métodos diagnósticos y de las maniobras terapéuticas ha impactado de forma favorable, contribuyendo al aumento en la incidencia de resección hepática con intentos curativos¹². Además, la introducción de técnicas de quimioterapia regional combinada con embolización ha mejorado la eficacia de la terapia paliativa, si bien, los estudios que evalúan el uso de quimioterapia sistémica en los pacientes con CHC no han podido demostrar beneficios de manera clara¹³⁻¹⁵.

Los pacientes con diagnóstico de CHC en estadio temprano deben ser considerados para tratamientos efectivos que consigan curación a largo plazo, como son la resección quirúrgica, el trasplante hepático ortotópico (THO) o la ablación percutánea¹⁶. Desafortunadamente, este tipo de tratamiento sólo se puede realizar en el 20-30% de los pacientes¹⁷⁻¹⁹. En México y en otros países latinoamericanos no existe información publicada con respecto a la disponibilidad de un programa de THO para pacientes con CHC, pero probablemente es limitada.

Debido a que no existen ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que comparen las diferentes opciones de tratamiento en los pacientes con CHC y CH compensada, no contamos con evidencia firme que establezca cuál es el tratamiento de primera línea en estos pacientes. En los pacientes con CH descompensada parece ser que el tratamiento de elección es el THO²⁰. En la década pasada, el THO se aceptó con gran entusiasmo para el tratamiento del CHC, pero la alta frecuencia de recurrencias tumorales locales y a distancia ha llevado a la mejor selección de

pacientes en este contexto. Dentro de las modalidades terapéuticas paliativas figuran la inyección percutánea de alcohol, la quimioterapia sistémica y la administración oral de tamoxifeno o talidomida^{21,22}.

El CHC tiene un mal pronóstico, ya que en la mayoría de los pacientes la resección quirúrgica no puede realizarse debido a la localización anatómica del tumor o por la pobre reserva funcional hepática²³. Además, la región hepática no resecada generalmente presenta focos neoplásicos no detectables^{24,25}, y después de la resección quirúrgica los valores de factores de crecimiento aumentan, lo que promueve la proliferación del tejido neoplásico residual^{26,27}.

En el presente estudio analizamos los factores de riesgo, evolución, supervivencia y respuesta al tratamiento de 135 pacientes con diagnóstico de CHC, realizado en un centro de referencia nacional como es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

PACIENTES Y MÉTODO

De forma retrospectiva, se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer hepático primario entre enero de 1991 y diciembre de 2000 en el INCMNSZ. El diagnóstico de CHC se realizó en base a la presencia de al menos un tumor hepático por estudios de imagen, más resultado de histopatología y/o valores de alfafetoproteína (AFP) > 400 ng/ml. Todos los pacientes se clasificaron de acuerdo a los estadios de TNM y Okuda. Los pacientes con CH preexistente se estratificaron de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh.

En nuestro instituto los criterios de selección para resección quirúrgica del tumor fueron: una lesión < 5 cm o 3 lesiones < 3 cm unilobares en pacientes sin cirrosis o con un estadio Child-Pugh A. El grado de hipertensión portal no fue considerado como criterio para la intervención quirúrgica. La quimioembolización arterial o la inyección percutánea de etanol se realizó en pacientes con una lesión < 5 cm o de 2 a 5 lesiones < 5 cm, y ambas técnicas se llevaron a cabo de acuerdo a la disponibilidad del equipo y del personal médico así como por preferencia del médico tratante. A los pacientes que no fueron candidatos a estas intervenciones por enfermedad avanzada, se les dio el tratamiento de soporte para CH y sus complicaciones, en caso de que éstas estuvieran presentes, así como:

1. Quimioterapia sistémica (QTS) cuando su Karnofsky era mayor del 70%, y todos ellos la recibieron en el período de tiempo comprendido entre 1991 y 1994.

2. Tamoxifeno, cuando existía al menos uno de los siguientes criterios: Karnofsky menor de 70%, por presencia de CH estadio Child-Pugh C, o por preferencia del paciente (todos ellos recibieron este tratamiento en el período comprendido entre 1991 y 1997).

3. O talidomida, la cual se administró bajo protocolo de investigación aceptado por el comité de ética de la institución en 2001.

La respuesta al tratamiento se definió como completa cuando se presentó reducción del 100% de la enfermedad; parcial, cuando se presentó reducción del 50%; enfermedad estable, cuando la reducción fue menor del 50%, y progresión, cuando se presentó aumento mayor al 25%.

La supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo en que se documentó la respuesta objetiva al tratamiento hasta la fecha de la progresión. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte o de la última consulta.

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows y las variables descriptivas se expresaron como frecuencias y promedios \pm desviaciones estándar (DE). El tiempo de supervivencia se calculó utilizando análisis de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron 135 pacientes: setenta y siete fueron varones (57%) y 58 mujeres (43%). En el momento del diagnóstico del CHC, la edad promedio fue de 59,1 años,

TABLA I. Características de los pacientes según el tratamiento

	Cirugía curativa (n = 18)	Alcoholización (n = 6)	QTIA (n = 10)	Tamoxifeno (n = 11)	Sin tratamiento (n = 80)
Edad ^a	54,7 (18-84)	67,8 (65-73)	59,1 (27-73)	63,2	67,2 (65-83)
Sexo M/F ^b	11/7 (61,1/38,9)	2/4	5/5	3/8	50/30
Cirrosis ^b	7 (38,9)	6	9	8	53 (66)
Child-Pugh A ^b	5 (71,4)	2	4	3	8 (15)
Child-Pugh B ^b	2 (28,6)	4	4	4	24 (45,2)
Child-Pugh C ^b	0	0	1	1	21 (39)
AFP > 20 ng/ml ^b	9 (50)	4	8	9	53 (66,2)
Okuda 1 ^b	11 (61,1)	1	4	2	9 (11,2)
Okuda 2 ^b	7 (38,9)	5	5	8	46 (57,5)
Okuda 3 ^b	0	0	1	1	25 (31,3)
Estadio II ^b	11 (61,1)	6	3	4	6 (7,5)
Estadio IIIA ^b	5 (27,8)	0	4	3	26 (32,5)
Estadio IIIB ^b	1 (5,6)	0	0	0	4 (5)
Estadio IVA ^b	1 (5,6)	0	3	4	32 (40)
Estadio IVB ^b	0	0	0	0	12 (15)
Cirugía curativa ^b	18 (81,8)	—	—	—	—
Cirugía paliativa ^b	4 (18,2)	—	—	—	—
Morbilidad ^c	5 (22,7)	3	7	0	—
Mortalidad ^d	2 (13,6)	0	0	0	—
Recaídas ^b	9 (50)	—	—	—	—
Progresión	—	4	7	6	80 (100)
Respuesta estable	—	2	1	4	—
Respuesta completa	—	0	2	1	—
SLE ^e	25,1 (0,7-88,4)	—	—	—	—
SLP ^e	—	13,9	8,38	9,6	—

^aEl dato se expresa en promedio y rango.

^bEl dato se expresa en número y porcentaje.

^cLa morbilidad asociada a cirugía fue infección o hemorragia. La asociada a alcoholización fue el empeoramiento de la función hepática. La asociada a QTIA fue toxicidad hepática, hematológica y gastrointestinal.

^dLa mortalidad asociada a la cirugía fue se produjo por complicación de ésta o empeoramiento de la función hepática.

^eEl dato se expresa en meses.

AFP: alfafetoproteína; QTIA: quimioterapia intraarterial; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión.

(rango, 16-87). A 101 pacientes (75%) se les realizó biopsia del tumor hepático percutánea o transoperatoria, y se obtuvo diagnóstico histológico en todos ellos. Cuarenta y seis (34%) pacientes no presentaron datos clínicos, de laboratorio o histopatológicos de CH. Las causas de cirrosis fueron: infección por VHC en 37 pacientes (41,6%), por VHB en 5 (5,6%), por alcohol en 24 (27%), criptogénica en 16 (18%) y otras causas que incluyeron fibrosis hepática congénita, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune en 7 (7,8%). De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, los pacientes se clasifican en: A, 26 (19%); B, 38 (27,7%), y C, 25 (18,2%). Basándose en la clasificación de Okuda, 31 (23%) se clasificaron en estadio 1, 75 (55,6%) en estadio 2 y 29 (21,5%) en estadio 3. Utilizando la clasificación de TNM, 32 (23,7%) pacientes se clasificaron en estadio II, 40 (29,2 %) en estadio IIIa, 7 (5,2 %) en estadio IIIb, 44 (32,1%) en estadio IVa y 12 (8,8 %) en estadio IVb. Se realizó determinación de AFP en 128 pacientes, de los cuales 34 (25,2%) tuvieron valores superiores a 400 ng/ml.

El 59,3% (n = 80) de los pacientes no recibieron tratamiento, en el 16,3% (n = 22) se realizó resección quirúrgica, el 4,4% (n = 6) recibió alcoholización percutánea, el 7,4% (n = 10) quimioembolización intraarterial (QTIA), el 3,7% (n = 5) QT sistémica, el 8,1% (n = 11) tamoxifeno y el 0,7% (n = 1) talidomida. En la tabla I se observan las características de cada grupo de acuerdo al tratamiento.

El promedio de SG de los pacientes sin tratamiento fue de 1,79 meses (DE = 0,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,93-2,64), para los pacientes a quienes se les reali-

TABLA II. Supervivencia global de acuerdo al tratamiento

Tratamiento (N)	SG (meses) promedio	DE	IC
Sin tratamiento (80)	1,79	0,44	0,93-2,64
Cirugía (22) ^a	37,89	8,84	20,57-55,21
Alcoholización (6)	14,33	5,52	3,51-25,15
QTIA (10)	10,72	2,3	6,21-15,23
QT sistémica (5)	3,44	1,39	0,72-6,16
Tamoxifeno (11)	11,61	2,99	5,76-17,47
Talidomida (1)	19,63	0	19,63

^aHubo diferencia estadísticamente significativa con p < 0,001 cuando se comparó el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento no quirúrgico.

QTIA: quimioterapia intraarterial; OT: quimioterapia.

zó resección quirúrgica fue de 37,89 meses (DE = 8,84; IC del 95%, 20,57-55,21), para los que se sometieron a alcoholización percutánea fue de 14,33 meses (DE = 5,52; IC del 95%, 3,51-25,15), para los que recibieron quimioembolización intraarterial fue de 10,72 meses (DE = 2,3; IC del 95%, 6,21-15,23), para los que recibieron quimioterapia sistémica fue de 3,44 meses (DE = 1,39; IC del 95%, 0,72-6,16), para los que recibieron tratamiento con tamoxifeno fue de 11,61 meses (DE = 2,99; IC del 95%, 5,76-17,47) y para un paciente que recibió talidomida la SG fue de 19,63 meses (tabla II). La supervivencia promedio para el estadio II fue de 17,8 meses; para el estadio IIIa y IIIb, de 7,9 y 9,0 meses, respectivamente, y para el estadio IVa y IVb, de 2,8 y 0,8 meses, respectivamente.

Al realizar el análisis univariado y multivariado que incluyó estadio de Child-Pugh y Okuda, niveles de albúmina y bilirrubina, ascitis, número de tumores, porcentaje de daño hepático, estadio del tumor y tratamiento quirúrgico,

TABLA III. Factores que influyeron en la supervivencia en el análisis multivariado

	DE	p	IC
Resección quirúrgica	0,81	0,001	0,64-0,88
Daño del parénquima > 50%	0,39	0,001	1,64-7,70
≥ 3 tumores	0,16	0,023	1,05-2,02
Clasificación de Child-Pugh	0,27	0,493	0,70-2,05
Albúmina	0,31	0,147	0,85-2,88
Bilirrubina	0,38	0,479	0,62-2,76
Ascitis	0,17	0,218	0,87-1,76
Clasificación de Okuda	0,30	0,670	0,48-1,59
Estadio (TNM)	0,13	0,368	0,67-1,56

las únicas variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron: tener ≥ 3 tumores ($p = 0,023$), el porcentaje de daño hepático > 50% ($p = 0,001$) (dicho término fue definido como tumor o tumores que involucraban más de un lóbulo o 4 o más segmentos de la glándula hepática, documentado por estudios de imagen [tomografía computarizada o resonancia magnética]) y el tratamiento quirúrgico. Estas 3 variables se consideraron factores que influyen en la SG de los pacientes (tabla III). La morbilidad asociada a los procedimientos terapéuticos se definió como infección y/o sangrado para cirugía, que se presentó en 5 pacientes (22,7%); empeoramiento de la función hepática para la alcoholización, que se presentó en 3 pacientes, y toxicidad hepática, hematológica y gastrointestinal para la quimioterapia intraarterial, que se presentó en 7 pacientes. La mortalidad asociada a la cirugía se definió como complicación de ésta o empeoramiento de la función hepática, y se presentó en 2 pacientes (13,6%). No se presentó mortalidad asociada a otra modalidad terapéutica. Las recaídas en los pacientes sometidos a cirugías se presentaron en 9 pacientes (50%). No se logró remisión con alguna otra modalidad de tratamiento.

De los 135 pacientes, 120 habían fallecido en el momento de la recolección de los datos, y la causa más frecuente de muerte fue la progresión de la enfermedad neoplásica ($n = 100$; 84,6%). Otras causas de muerte, menos frecuentes, fueron insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda y sepsis.

DISCUSIÓN

El CHC es una de las neoplasias más frecuentes del mundo, ocupa entre el cuarto y el onceavo lugar según la serie y es responsable del 2-6% de todos los cánceres humanos. Su incidencia está distribuida de forma irregular por todo el mundo, y se estima que en Estados Unidos, en la última década, su incidencia fue de 6 por 100.000 habitantes^{28,29}, similar a la de Europa y Australia (5 por 100.000), mientras que en Asia y África es de 20-28 casos por 100 000 habitantes¹⁶. La mayoría de los CHC se presentan en pacientes con CH, hallazgo constante en la mayoría de las series reportadas a nivel mundial, donde la frecuencia de CH en pacientes con CHC oscila entre el 70 y el 100%^{6,7,30,31}. Sin embargo, en este estudio encontrá-

mos 89 pacientes (66%) con CH; uno de los factores que influyó en este hallazgo es que no fue posible realizar biopsia hepática en todos los pacientes (se biopsiaron 101 pacientes [el 75%]), por lo que probablemente la cifra de pacientes cirróticos está subestimada. Es probable que en México y otros países en vías de desarrollo exista un subregistro en el diagnóstico de CHC y CH.

Cifras similares se han comunicado en México por 2 autores: Cortes⁹, en una revisión de necropsias realizadas a lo largo de 25 años, reportó 73 pacientes con CHC, en los cuales la CH estuvo presente en el 55% de los casos. Mondragón¹⁰ reportó su experiencia en un estudio retrospectivo de 10 años en el cual halló 63 pacientes con CHC y una frecuencia de CH del 56%. Otros autores internacionales también han reportado frecuencias similares a las nuestras de CH en CHC. Lin³², en 266 pacientes con CHC en Taiwán, encontró CH en 65,4%; Kashala³³ estudió a 223 pacientes con CHC en Zaire, mostrando que el 50% no tuvo CH; asimismo, Nzeako³⁴ reportó una serie de 804 pacientes estadounidenses y el 42,6% no tuvo CH.

Es posible que las diferencias de prevalencia de CH en CHC encontradas en México con respecto a otros países se deban a diferencias étnicas.

Actualmente, la infección por el VHC es la principal causa de CHC a nivel mundial¹⁶. Nosotros encontramos una prevalencia del 30,6%. La prevalencia de anticuerpos anti-VHC en los pacientes con CHC es de alrededor del 30% en China y en África, del 28-76% en Europa, del 80 al 90% en Japón y del 25 al 55% en Estados Unidos¹⁶. En los pacientes infectados por VHC, los factores relacionados con el huésped y el medio ambiente son determinantes en la progresión de la infección hacia la CH y el CHC. Entre estos factores se incluyen: edad, sexo masculino, ingesta de alcohol (> 50 g/día) y la coinfección con VHB^{35,36}.

Los únicos tratamientos curativos para el CHC son la resección quirúrgica y el trasplante hepático. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad neoplásica avanzada o una pobre reserva hepática, por lo que sólo del 5 al 10% de los pacientes son candidatos a estas opciones terapéuticas³⁷. A la mayoría de los pacientes sólo se les ofrecen tratamientos paliativos³⁸. El desarrollo de complicaciones y el pronóstico posterior al tratamiento dependen en gran medida del estado clínico de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh y el estadio del tumor según la clasificación de Okuda y/o TNM. En pacientes no cirróticos, la resección del tumor se asocia a una supervivencia a 5 años mayor del 30%, pero en los pacientes con CH la mortalidad operatoria es superior al 10% y la supervivencia a 5 años no alcanza el 20%. Por otra parte, en los pacientes en estadio I o II de la clasificación de TNM la supervivencia a 5 años es del 60 al 70%, con una mortalidad quirúrgica del 5 al 10%³¹⁻³⁹. Sobre la base de estos resultados, la resección quirúrgica se recomienda a pacientes en estadio Child-Pugh A, en estadios I o II de TNM o estadio 1 de Okuda, en pacientes con tumores unifocales < 5 cm de diámetro, preferentemente encapsulados y sin evidencia de invasión a la vena porta, vena hepática, serosa o cápsula. Si se encuentran múltiples lesiones, la cirugía sigue siendo una opción mientras

los tumores afecten un solo lóbulo y el paciente cuente con una buena reserva hepática⁴⁰⁻⁴².

A 22 pacientes (16,3%) de esta serie se les pudo realizar resección quirúrgica del tumor. Esta opción terapéutica mejoró la SG en 37,89 meses, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación a los pacientes que no se operaron ($p < 0,001$).

Vale la pena señalar que ningún paciente se sometió a una evaluación de THO o al procedimiento mismo, debido a que en nuestra institución el programa de THO se inició en el año 2000 y hasta la fecha no contempla entre sus criterios de inclusión pacientes con tumores malignos del hígado y vías biliares.

La QTIA es un procedimiento, que se basa en la infusión selectiva a través de la arteria hepática de agentes quimioterapéuticos directamente dentro del tumor, optimizando la dosis del fármaco y minimizando sus efectos adversos⁴³. Es apropiada para pacientes con CHC confinado al hígado^{44,45}. En nuestra serie la SG de los pacientes sometidos a QTIA fue de 10,72 meses.

La inyección de etanol intratumoral causa deshidratación, coagulación intracelular, necrosis, oclusión vascular y fibrosis. Generalmente se utiliza en pacientes con < 3 tumores y con diámetros < 3 cm^{46,47}. Los resultados de esta estrategia terapéutica varían de acuerdo a la serie. Okuda reportó una supervivencia a 5 años del 44% en pacientes en Child-Pugh A y 34% en pacientes en Child-Pugh B. Livraghi reportó una supervivencia a 3 años del 63% para pacientes con una sola lesión y del 31% en pacientes con varias lesiones^{48,49}. En nuestra serie, la SG de los pacientes sometidos a inyección percutánea de alcohol fue de 14,33 meses, siendo mayor en comparación a los pacientes que recibieron QTIA y QTS (10,7 y 3,4 meses, respectivamente).

La QTS es una opción para los pacientes con enfermedad hepática multifocal y enfermedad extrahepática. El 5 fluorouracilo (5FU) se ha utilizado en diversos esquemas de QTS, pero la respuesta global es alrededor del 10% y la supervivencia media es de sólo 2 a 6 meses^{50,51}. Otros esquemas emplean una combinación de cisplatino, α-interferón, doxorubicina y 5FU en forma sistémica, con resultados que se describen a continuación: respuesta radiológica en el 26%, de los cuales en el 18% la enfermedad pudo ser resecable después de la QT y el 9% presentaron remisión histológica completa⁵²⁻⁵⁴. Sin embargo, este esquema es pobremente tolerado en pacientes con CH en estadios avanzados. En nuestros pacientes se observaron resultados similares a los descritos en la literatura mundial, con una SG de tan sólo 3,44 meses.

La talidomida es un agente anti-angiogénico e inmuno-modulador que inhibe el proceso de codificación del ARN, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular. Patt⁵⁵ realizó un estudio con talidomida en pacientes con CHC, y encontró que el 5% de los pacientes tuvieron respuesta parcial, el 5% tuvieron respuesta mínima y el 45% mantuvieron enfermedad estable con toxicidad leve. La estabilidad de la enfermedad se asoció a la disminución en los valores de AFP. La talidomida puede utilizarse sola o en combina-

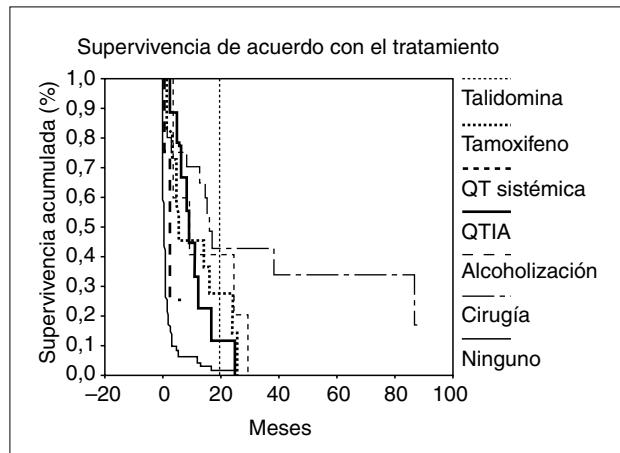


Fig. 1. Supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo con el tipo de tratamiento.

ción con otros agentes como la capecitabina, aun en pacientes con CH grave⁵⁶. En nuestra serie sólo se administró talidomida a un paciente, pero llama la atención que la supervivencia fue mayor (19,63 meses) en comparación con los grupos a los que se aplicó QT, QTS y alcoholización de las lesiones.

Los receptores de estrógenos están presentes en aproximadamente el 33% de los CHC, por lo que algunos estudios iniciales sugerían beneficios de la modulación hormonal en pacientes con CHC en estadios avanzados. Sin embargo, la realización de estudios prospectivos y ciegos no mostró beneficios con este fármaco^{57,58}. Es de notar que en nuestra serie la SG de los pacientes tratados con tamoxifeno fue casi el doble en comparación con lo reportado en otros estudios, con una SG de 11,61 meses, por lo que cabe cuestionarse si el efecto de la manipulación hormonal depende de la población estudiada o del curso natural de la enfermedad⁵⁵.

A 80 de nuestros pacientes (60%) no se les ofreció ningún tratamiento oncológico, debido a que se encontraron en estadios avanzados (74 pacientes se encontraban en estadios más avanzados al II del TNM) y tenían pobre función hepática, con Child-Pugh B o C (45 pacientes de 53 con CH), por lo que este grupo de enfermos presentó una pobre supervivencia global de tan sólo 1,79 meses. Hebold⁵ reportó supervivencia de 7 meses en pacientes que no recibieron tratamiento para CHC; Llovet⁵⁹, en un estudio europeo encontró una supervivencia a 3 años del 50% en pacientes con CHC pequeños, y Villa⁶⁰, del 10% a 3 años; Marcos⁴² refiere supervivencia de 5,2 meses, y Pawarode^{58,61}, de 2,1 meses y 6% a 5 años. En México no existen programas de detección precoz a nivel nacional de CHC. En las instituciones de tercer nivel, como la nuestra, existe un protocolo de escrutinio para detección de CHC en los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, nosotros, como institución de salud, representamos un porcentaje mínimo en lo que a atención médica nacional se refiere. Por otro lado, aún tenemos un alto índice de nivel socioeconómico y cultural bajos, que sin duda podría in-

fluir en este hallazgo. La poca aceptación al tratamiento médico y la pobre continuidad de los pacientes a sus consultas es también un factor presente en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital morbidity of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203.
2. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1995;15:64-9.
3. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
4. Okuda K. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancers in Japan. *Cancer* 1980;45:2663-69.
5. Herold C, Reck T, Fischler P, Ott R, Radespiel-Troeger M, Ganslmayer M, et al. Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre. *Liver* 2002;22:23-8.
6. Fong Y, Sun R, Jarnagin W, Blumgart L. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999;229:790-800.
7. Kaczyński J. Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. *Br J Cancer* 1996;73:128-32.
8. De Santibanes E, McCormack L, Pekolj J, Mattera J, Acuna Barrios J, Aldet A, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001;31:367-75.
9. Cortes T, Mondragón R, Hurtado A, Sánchez R. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: a 25 years necropsy review. *Hepato-Gastroenterology* 1997;44:1401-3.
10. Mondragón R, Ochoa FJ, Ruiz JM, Herrera R, Oñate LF, Aiello V. Carcinoma hepatocelular: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterología Méx* 1997;62:34-40.
11. Schwartz ME, Sung M, Mor E, Fisher AI. A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 1995;180:596-603.
12. 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;15:270-85.
13. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994;19:1115-23.
14. Kanematsu T, Furuta T, Takenaka K, Matsumata T, Yoshida Y, Nishizaki T, et al. A 5-year experience of lipiodolization: selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;10:98-102.
15. Stuart K, Stokes K, Jenkins RL, Trey C, Clouse M. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin/ethiodized oil/gelatin powder chemoembolization. *Cancer* 1993;72:3202-9.
16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
17. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-339.
18. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a clinical analysis, a review. *Liver Transpl* 2000;6:3-20.
19. Renz JF, Busuttil R. Adult to adult living donor liver transplantation: a critical analysis. *Sem Liv Dis* 2000;20:411-24.
20. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction factors and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
21. Schwartz ME. Primary hepatocellular carcinoma: transplant versus resection. *Semin Liver Dis* 1994;14:135-9.
22. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Denison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
23. Ebara M, Ohto M, Sugiura N. Percutaneous ethanol injection for treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:616-26.
24. 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;197:101-8.
25. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-28.
26. Yamamoto M, Mogaki M, Matsuda M. A possible prototype of multifocal recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today* 1993;23:830-5.
27. Hu RH, Lee PH, Yu SC. Serum hepatocyte growth factor before and after resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1842-7.
28. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
29. El-Serag HB, Mason A. Rising of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
31. Dalgic A, Mirza D. Role of total hepatectomy and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Proc* 1994;26:3564-5.
32. Lin DY, Liaw YF, Chu CM, Chang-Chien CS, Wu CS, Chen PC, et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer* 1984;54:1466-8.
33. Kashala LO, Conne B, Kalengayi MM, Kapanci Y, Frei PC, Lambert PH. Histopathologic features of hepatocellular carcinoma in Zaire. *Cancer* 1990;65:130-4.
34. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinicohistopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996;105:65-75.
35. Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. *Clinics in Liver Disease* 2001;5:1-27.
36. Colombo M, de Francis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, de Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrosis. *N Engl J Med* 1991;325:657-80.
37. Chokshi MM, Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:276-80.
38. Takano S, Watanabe Y, Ohishi H. Multimodality treatment for patients with hepatocellular carcinoma: a single institution retrospective series. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:67-72.
39. 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;16:353-7.
40. Pichlmayr R, Weimann A. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg* 1995;19:807-13.
41. Shiu JC. Molecular mechanism of hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S309.
42. Marcos A, Jenkins RL, Washburn WK, Lewis D, Stuart KE, Gordon FD, et al. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in hepatobiliary speciality center. *Arch Surg* 1996;131:298-8.
43. Lui C, Fan S. Non resectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997;173:358-65.
44. Colleoni M, Vicario G. Intra-arterial chemotherapy followed by chemoembolization in unresectable HCC. *Eur J Cancer* 1997;33:56-60.
45. Kaczyński J. Incidence of primary liver cancer and etiological aspects: a study of a defined populations from a low endemicity area. *Br J Cancer* 1996;73(1):128-32.
46. Colleoni M, Audisio RA, de Braud F, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsh A. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs* 1998;55(3):367-82.
47. Yamamoto K, Masuzawa M. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997;24:50-5.
48. Livraghi T, Bolondi L. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis cancer. *Cancer* 1992;69:925-9.

49. Lin DY, Lin SM. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S319.
50. Ohto M, Yoshikawa M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Surg* 1995;19:42-9.
51. Patt YZ, Charnsangavej C, Yoffe B, Smith R, Lawrence D, Chuang V, et al. Hepatic arterial infusion of flouxuridine, leucovorin, doxorubicin and cisplatin for hepatocellular carcinoma: effect of hepatitis B and C viral infection on drug toxicity and patient survival. *J Clin Oncol* 1994;12:1204-11.
52. Carr B, Iwatsuki S. Regional cancer chemotherapy for advanced stage hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 1993;3:100-3.
53. Stuart K, Tessitore J. 5-Fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;19:136-42.
54. Chung YH, Song IH. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000;88:1986.
55. Patt YZ, Hassan MM. Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. *Am J Clin Oncol* 2000;23:19.
56. Lozano RD, Patt TZ. Oral capecitabine (Xeloda) for the treatment of hepatobiliary cancers (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder cancer). New Orleans: Am Society of Clin Oncol, 2000; p. 264.
57. Martínez-Cerezo FJ, Tomás A, Donoso L, Enríquez J, Guarner C, Balanzó J. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20:702-6.
58. Castells A, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Roca M, Boix L. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
59. Llovet JM, Bustamante J, Castells A. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-7.
60. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, del Bruno M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors', status in the tumor in the strongest prognostic factors for survival. *Hepatology* 2000;32:233-8.
61. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998;21:386-91.