

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11, Supl. 2, DICIEMBRE 2012

ISSN: 1665-9201

Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado



SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tesorera

Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera
Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Dr. Adrián Cravioto Villanueva
Dra. María Isabel Enríquez Aceves
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca
Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología
y miembros de la Sociedad Mexicana de
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:
Pedro Turbay Garrido

Diciembre 2012, Vol. 11, Supl. 2

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología Molecular

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ

Cabeza y Cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES

Editor Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. FELIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía Computarizada

DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Tumores mamarios

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Tumores neuroendocrinos

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorial

Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma 1
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma 3
Erazo Valle-Solís Aura A, *et al.*

Contenido

Editorial

Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado 1
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado 3
Erazo Valle-Solís Aura A, et al.

Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

En este número, la *Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)*, de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), presenta la más reciente contribución de la oncología nacional para el tratamiento del cáncer hepático. Se trata de la publicación de la *Guía Mexicana de Tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado*.

Estas recomendaciones han sido desarrolladas por un grupo multidisciplinario de 27 especialistas mexicanos con reconocida experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia, adscritos a los principales centros de atención de tercer nivel de nuestro país.

Los avances alcanzados en años recientes en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas, así como en el desarrollo de opciones farmacológicas con potencial terapéutico para esta neoplasia, motivaron la reunión de estos expertos, con el fin de publicar recomendaciones actualizadas y factibles en el esquema de posibilidades e infraestructura de los centros de atención de nuestro país.

Se conformó un grupo multidisciplinario representativo, que reunió a cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, cirujanos hepatobiliares y radiólogos intervencionistas. Estos expertos aportaron las recomendaciones del documento con base en su experiencia de varios años de trabajar con pacientes con hepatocarcinoma, así como en la información aparecida en las publicaciones más recientes y con mayor peso de evidencia. Del análisis de estos reportes, desde el punto de vista de las diferentes especialidades interesadas y en talleres independientes, se pasó a la deliberación colectiva de los puntos de acuerdo o consenso, y finalmente se integraron en las guías, las cuales enfatizan el manejo multidisciplinario y se adaptan a la realidad de la atención en México.

Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer primario del hígado más común.

Destaca entre las neoplasias en general por mostrar en las últimas décadas un muy rápido aumento de las tasas de incidencia. Hoy en día se la ubica como la tercera causa más importante de mortalidad por cáncer en el mundo, después de los cánceres pulmonar y gástrico. El hepatocarcinoma es un tumor agresivo que típicamente se diagnostica en etapas tardías, y la supervivencia posterior al diagnóstico es, en promedio, de sólo ocho meses.

Se calcula que produce casi 600 000 muertes por año, así como medio millón de nuevos diagnósticos en el mundo. Ocupa el quinto lugar entre los cánceres más frecuentes en el sexo masculino y el séptimo lugar en el sexo femenino. Es interesante señalar que hasta 85% de los nuevos casos de hepatocarcinoma se registra en vías de desarrollo. El hepatocarcinoma primario suele ser mortal. Sólo el 5% de los pacientes alcanza una supervivencia de cinco años.

Los principales factores de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma son infección crónica por virus de hepatitis B (HBV) y hepatitis C (HCV), la hepatopatía crónica alcohólica y —muy probablemente, aunque aún sin evidencia definitiva— la presencia de hígado graso no alcohólico. El común denominador de estas afecciones es la cirrosis resultante, a la que se debe considerar como el factor de riesgo mayor. Las publicaciones reportan que hasta 90% de los casos de hepatocarcinoma aparece en pacientes con cirrosis previa. Por otro lado, se ha vuelto evidente el papel que desempeña la obesidad en el desarrollo y agresividad de esta neoplasia, reportándose tasas de mortalidad que casi quintuplican a la mortalidad registrada entre los pacientes no obesos.

Por otro lado, si se considera el número de personas infectadas por HBV y HCV en el mundo, observamos que, en países como Estados Unidos, se reporta un

incremento de hasta 80% de casos nuevos en sólo 20 años. Ahora bien, cuando no hay un proceso cirrótico subyacente en el paciente con hepatocarcinoma, la supervivencia a cinco años puede ser hasta de un 75%. Ante esta situación, establecer programas de escrutinio y diagnóstico temprano de HCC en pacientes de riesgo es fundamental en el apartado de la prevención.

La resección hepática es el procedimiento de elección en el manejo del hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis. Los pacientes pueden tolerar adecuadamente resecciones de más del 50% del volumen total hepático, si el procedimiento se realiza en un centro especializado. El paciente ideal para resección tiene un hepatocarcinoma solitario, confinado al hígado, y no muestra evidencia radiográfica de invasión a la vasculatura hepática, hipertensión portal y tiene buena función hepática. Desafortunadamente, estos pacientes son los menos.

La quimioterapia sistémica ha demostrado ser relativamente ineficaz en el tratamiento del hepatocarcinoma, con una tasa de respuesta menor de 20%. Estudios clínicos han evaluado el uso de quimioterapia citotóxica en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado con bajos porcentajes de respuesta, sin evidencia favorable en términos de supervivencia global.

El hepatocarcinoma es considerado quimiorresistente. Esto puede deberse a la expresión de genes resistentes a medicamentos (glucoproteína P, glutatión-S-transferasa, proteínas de choque térmico y mutaciones del gen p53, entre otros). El uso de quimioterapia sistémica citotóxica como agente único o en combinación, de quimioterapia intraarterial, así como de la combinación de quimioterapia y radioterapia en pacientes con hepatocarcinoma irresecable, sólo se ha registrado en el contexto de estudios clínicos.

El tratamiento selectivo transarterial de tumores hepáticos con agentes quimioterapéuticos se ha usado por décadas, con resultados superiores a la cirugía en un

número considerable de pacientes, y mejoría en el pronóstico de pacientes irresecables. La quimioembolización transarterial (*transarterial chemoembolization*, TACE) es una opción para pacientes con hepatocarcinoma en un contexto de cirrosis y con tumores irresecables de gran tamaño, ya sea como técnica paliativa o como terapia “puente” antes del trasplante hepático.

Sorafenib es el primer tratamiento sistémico indicado para el hepatocarcinoma avanzado no susceptible de resección o trasplante, en pacientes con insuficiencia hepática con Child-Pugh A. Sorafenib es un inhibidor múltiple de cinasas de tirosina, que suprime la proliferación y angiogénesis de las células. Este fármaco de terapia blanco mostró beneficio en la tasa de supervivencia global en pacientes con hepatocarcinoma avanzado. Esto indica potencial en el manejo del HCC avanzado.

El manejo con trasplante hepático es el estándar de oro, siempre y cuando el paciente cumpla con los llamados *Criterios de Milán*. Desafortunadamente, la cantidad de donadores cadavéricos que cumplen con los requisitos para generar órganos útiles para trasplante es aún muy reducida. De acuerdo con las políticas de trasplante hepático, éste debe llevarse a cabo en pacientes que cumplan con los criterios de Milán o UCSF. Los casos que excedan dichos criterios pueden tener la posibilidad de recibir trasplante parcial de hígado, o bien de aceptar injertos marginales o trasplante hepático de donador vivo.

Sea pues esta contribución un instrumento valioso que auxilie al oncólogo en la toma de decisiones de manejo de este padecimiento.

Francisco Javier Ochoa Carrillo

Cirujano oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología de México. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan, México, D.F. CP 14080. Teléfonos: (52-55) 5568-5013 / (52-55) 5652-9395. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

Aura A. Erazo-Valle Solís,¹ Pedro Mario Escudero-de-los-Ríos,² Jorge Arellano-Sotelo,³ José Luis Barrera-Franco,⁴ Héctor Benítez-Arroyo,⁵ Paula Anel Cabrera-Galeana,⁶ Germán Calderillo-Ruiz,⁷ Raúl Contreras-Omaña,⁸ Mauricio de la Fuente-Lira,⁹ Miguel Arnoldo Farías-Alarcón,¹⁰ Armando Fernández-Orozco,¹¹ Noé Flores-Anaya,¹² Carlos Florez-Zorrilla,¹³ Lourdes Yadira García-Briseño,¹⁴ Mario G. Jáuregui-Chiu,¹⁵ Alejandro Juárez Ramiro,¹⁶ Alma Laura Ladrón de Guevara-Cetina,¹⁷ Arturo Pabel Miranda-Aguirre,¹⁸ Ana María Landa-Fernández,¹⁹ Antonio Muñoz-Martínez,²⁰ Francisco Javier Ochoa-Carrillo,²¹ Julita del Socorro Orozco-Vázquez,²² Jessica Gricelda Reyes-Contreras,²³ Mónica Edith Serna-Camacho,²⁴ Pedro Solano Murillo,²⁵ Juan Alejandro Silva,²⁶ Laura Torrecillas-Torres,²⁷ Ricardo Villalobos-Valencia.²⁸

1Subdirectora de Enseñanza, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

2Director General, UMAE Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.

3Médico Radiólogo Intervencionista, Adscrito al Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

4Cirugía Oncológica, COE ISSEMYM, Toluca, Edo. de México

5Oncología Médica, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal.

6Coordinación de Oncología Médica, COE ISSEMYM, Toluca, Edo. de México

7Jefe de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

8Hepatología y Gastroenterología, Clínica IMSS, Pachuca, Hidalgo

9Adscrito al Servicio de Gastroenterología, CMN Siglo XXI, IMSS. Profesor de la Especialidad de Cirugía General, UNAM, México, D.F.

10Coordinador de Servicios Modulares (Padecimientos Neoplásicos, Cardiocirugía y Neurociencias), CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

11Jefe de, Servicio de Radio-oncología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

12Oncólogo Médico, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, México, D.F.

13Adscrito al Servicio de Trasplantes, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

14Oncólogo Médico, Hospital General "Fernando Quiroz", ISSSTE, Hospital Central Norte PEMEX, México, D.F.

15Coordinador de Programas Sectoriales no Secretariales, ISSSTE, México, D.F.

16Adscrito al Servicio de Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

17Gastroenterología-Hepatología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

18Adscrito a Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

19Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

20Cirujano de Cirugía Hepatobiliar y Responsable del Programa de Trasplante Hepático, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

21Cirujano oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología de México, México, D.F.

22Jefe del Servicio de Radiología e Imagen, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

23Oncóloga Médica del Hospital Ángeles Centro Médico del Potosí. Médico Adscrito al Servicio de Oncología, HGZ No. 50, IMSS, San Luis Potosí, SLP.

24Médico Adscrito al Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, México, D.F.

25Jefe de Servicio del Hospital Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.

26Jefe de Oncología Médica del CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal.

27Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

28Oncólogo Médico Gastrointestinal, UMAE Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Correspondencia: Aura A. Erazo Valle Solís. Subdirectora de Enseñanza del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo 502, 2º piso, Subdirección de Enseñanza, Col. del Valle, México, D.F. C.P. 03100, D.F. Teléfono: 52-00-35-28. Correo electrónico: auaer@prodigy.net.mx

▷ RESUMEN

El hepatocarcinoma es el cáncer más común del hígado. Sus principales factores de riesgo son la infección crónica por virus de hepatitis B y C y la hepatopatía crónica por alcohol. El incremento de los nuevos casos es notorio y se estima que continuará aumentando. Los avances en las técnicas quirúrgicas, la selección más adecuada de los pacientes, mejores cuidados posoperatorios y las nuevas opciones de tratamiento médico (con terapias dirigidas molecularmente) han motivado la reunión de distintos especialistas mexicanos para desarrollar la Guía Mexicana de Tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado. Se convocó a un grupo representativo de radiólogos intervencionistas, cirujanos oncólogos, oncólogos médicos y cirujanos hepatobiliares para redactar dichas guías con base en la realidad nacional y en la información publicada más reciente y con mayor peso de evidencia. Se constituyeron grupos de trabajo por subtemas y se realizó un cuestionario *Delphi* para preconsensar puntos básicos. Los puntos controvertibles fueron discutidos en una reunión presencial. De estas deliberaciones se tomaron los resultados y se integró el presente texto, cuyos objetivos son unificar criterios, actualizar a los especialistas involucrados en el manejo del hepatocarcinoma en México y enfatizar la importancia del manejo multidisciplinario.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, hepatopatía crónica por alcohol, hepatitis B y C, *Delphi*, Guía Mexicana.

▷ ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common cancer in the liver. Its main risk factors are chronic infection by hepatitis B and C virus and alcoholic hepatopathy. An increase in the number of new cases is manifest and it is likely to go up. Improvement in the surgical techniques, more accurate selection of patients, better postoperative medical care, and new pharmacological options (i.e. targeted molecular therapies) called for a meeting of Mexican specialists in the management of this neoplasm, in order to draw up the Guía Mexicana de Tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado (Mexican Guideline for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma). A representative group of interventional radiologists, surgical oncologists, oncologists, and hepatobiliary surgeons gathered with the aim of establishing such guidelines founded on our national reality and on the latest published data (based on evidence). Teamworks were formed to discuss sub-topics, and a Delphi questionnaire was drawn up to pre-consense the basic points. Controversial topics were discussed at an on-site reunion. Results and conclusions were reached according to those deliberations, and this document was integrated, with the aim of unifying criteria, updating medical specialties involved in the management of the hepatocellular carcinoma in our country, and enhancing the importance of a multi-disciplinary treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma, alcoholic hepatopathy, hepatitis B and C virus, *Delphi*, Mexican Guideline.

▷ INTRODUCCIÓN

ESCRUTINIO Y DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma, o carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), es el tumor maligno

primario del hígado más común y una de las neoplasias con mayor aumento en incidencia a nivel global. Cada año se diagnostican cerca de medio millón de casos nuevos en todo el mundo.¹ En la actualidad ocupa el quinto lugar entre los cánceres más frecuentes en el sexo masculino y el séptimo lugar

en el sexo femenino, lo cual lo convierte en la tercera causa mundial de mortalidad por cáncer (después de pulmón y estómago), ya que provoca cerca de 600 000 muertes por año.² Hasta 85% de los casos surge en países en vías de desarrollo, tiene mayor prevalencia en el sexo masculino (2:1 a 4:1), rara vez ocurre en menores de 40 años de edad, y alcanza su mayor incidencia en individuos de la séptima y octava décadas de la vida.¹⁻³

Los principales factores de riesgo para desarrollar HCC son infección crónica por virus de hepatitis B (HBV) o virus de hepatitis C (HCV), hepatopatía crónica alcohólica y —muy probablemente, aunque aún sin evidencia definitiva— la presencia de hígado graso no alcohólico; sin embargo, lo que estas enfermedades tienen en común es que derivan en cirrosis hepática, que es en realidad el factor de riesgo mayor para el desarrollo de este tumor, ya que hasta 90% de los HCC aparece en pacientes con cirrosis previa, y el riesgo que tiene un individuo con cirrosis de desarrollar un HCC es del 5% al 15% a cinco años.¹⁻⁴ Cada vez es mayor la evidencia acerca del papel que desempeña la obesidad en el desarrollo y agresividad de estaneoplasia, con reportes de un riesgo de mortalidad por HCC hasta de 4.52 en pacientes obesos, en comparación con pacientes no obesos.³ Debido a lo anterior, y asociado al enorme número de personas infectadas por HBV y HCV en el mundo, en países como Estados Unidos se describe un incremento hasta de 80% de casos nuevos de HCC en las últimas dos décadas, número que se estima se elevará hasta 81% en 2020, principalmente debido a la epidemia de infección por HCV.^{5,6} Así, el establecimiento de programas de escrutinio y diagnóstico temprano de HCC en pacientes de riesgo se vuelve fundamental.

Los principales grupos en quienes se resalta la importancia del escrutinio para HCC son: 1) cirróticos de cualquier causa, 2) infección por HBV en cualquier etapa, 3) infección por HCV en fase de cirrosis o con carga viral elevada, o 4) hepatopatías crónicas de cualquier etiología, previamente estables, con descompensación súbita inexplicable. La importancia de aplicar medidas de escrutinio de HCC radica en que, al lograr detectarse una lesión en fase temprana, la sobrevida a cinco años luego de recibir tratamiento puede ser mayor de 50%, mientras que si el diagnóstico se establece cuando el paciente

presenta síntomas, o en etapas avanzadas, la sobrevida a cinco años es menor de 10%.⁴ Asimismo, al aplicar estas medidas se lograría reducir la mortalidad por esta neoplasia hasta en 30%,⁷ oscilando entre 16% y 37%, según diversos estudios.⁴⁻⁷ Existen dos pruebas que pueden emplearse en el escrutinio de HCC en pacientes y grupos de riesgo:

- a. Alfafetoproteína (AFP) sérica: por sí sola, la cuantificación de AFP tiene una baja sensibilidad (25% a 65%) para la detección temprana de HCC, y por lo tanto, no es adecuada como medio único de escrutinio. Además, es importante recordar que hasta 30% a 50% de los HCC no elevan niveles de AFP, incluso en etapas avanzadas. En general, la recomendación es que de emplearse la AFP, ésta debe ser asociada a la realización de ultrasonido (US) hepático, ya que en combinación eleva su sensibilidad. No obstante, hay que recordar que combinar ambos estudios incrementa también el costo, lo que disminuye el apego del paciente a su realización.^{1,4,6,8}
- b. Ultrasonido hepático: con una sensibilidad aproximada de 65% y una especificidad hasta de 90%, en la actualidad el US hepático se considera el estudio de escrutinio de primera elección en los casos en que la disponibilidad o los costos permitan la realización de una sola prueba. El US hepático es capaz de distinguir lesiones mayores de 1 cm de diámetro, no es invasivo y no presenta efectos adversos, por lo que puede realizarse con la periodicidad necesaria. Su principal limitante es que se considera un estudio dependiente del operador.^{1,4,6,8}

En general, se recomienda realizar estas pruebas a pacientes en riesgo con una periodicidad de seis a 12 meses.^{1,4,6,8} Es importante recordar que una prueba inicial negativa no significa que ese paciente no tenga riesgo de desarrollar un HCC en el futuro. Estudios recientes han demostrado que si se suspende el escrutinio en los pacientes de riesgo luego de uno o dos estudios normales, hasta 11% de ellos podría

desarrollar un HCC dentro de los siguientes cinco años, lo cual significa perder el beneficio que les podría haber brindado la detección temprana.^{7,9}

Una vez que se ha detectado una lesión sospechosa durante el escrutinio, las pruebas y la confirmación diagnóstica que se deban realizar dependerán fundamentalmente del tamaño de la misma, como sigue:

1. Lesiones mayores de 1 cm: al contrario de la prueba de escrutinio, los niveles de AFP han mostrado cierta utilidad diagnóstica cuando se detectan por arriba de 200 ng/ml, en unión con la radiología, aunque no son indispensables. Como ya se mencionó, muchos HCC pueden no elevar AFP, por lo que los estudios de imagen son en la actualidad la herramienta diagnóstica principal para esta neoplasia. La confirmación de un HCC por esta vía depende de su comportamiento vascular por TAC o resonancia magnética (IRM) contrastadas en cuatro fases (simple, arterial, venosa y portal), dado que este tumor muestra notable reforzamiento en las fases arteriales —al contrario del comportamiento del hígado circundante— y vaciamiento venoso rápido en las fases tardías, lo que se considera un comportamiento prácticamente confirmatorio, de la siguiente manera:
 - a. Una lesión mayor de 1 cm que presente comportamiento vascular clásico —es decir, reforzamiento arterial y vaciamiento venoso rápido— en una técnica de imagen (TAC o IRM) de cuatro fases se diagnostica en ese momento como un HCC, sin necesidad de biopsia confirmatoria.
 - b. En una lesión mayor de 1 cm que no presenta comportamiento vascular clásico en un estudio inicial de cuatro fases, se deberá realizar un segundo estudio de imagen (TAC si se realizó inicialmente IRM, o viceversa), y si en esta segunda prueba sí se detecta reforzamiento arterial con vaciamiento venoso, se considera diagnóstico de

HCC, sin necesidad de biopsia confirmatoria.

- c. Sólo las lesiones mayores de 1 cm que no muestren comportamiento vascular clásico, ni por TAC ni por IRM, ameritarán biopsia para demostrar que se trata de un HCC.^{1,4}

2. Lesiones menores de 1 cm: en general, los consensos coinciden en que las lesiones de este tamaño detectadas en US de escrutinio tienen bajo riesgo de ser HCC, y en pacientes cirróticos es más probable que se trate de nódulos de regeneración. Por lo tanto, la recomendación actual es que, al encontrarlas, sólo se debe aumentar la frecuencia del rastreo por US a cada tres meses durante año y medio. Si en ese tiempo la lesión permanece igual o desaparece, se regresa al escrutinio habitual de cada seis a 12 meses, pero si en ese tiempo aumenta su tamaño, entonces pasa a los estudios de diagnóstico descritos para las lesiones mayores de 1 cm.^{1,4}

MANEJO QUIRÚRGICO DEL HEPATOCARCINOMA

Los avances en las técnicas de resección hepática, una selección más adecuada de los pacientes, mejoras en los cuidados posoperatorios, y un manejo anestésico experto y adecuado, han dado como resultado una espectacular disminución tanto de la morbilidad como de la mortalidad en la cirugía hepática.⁹⁻¹³

La resección hepática es el procedimiento de elección en el manejo del hepatocarcinoma, cuando el tumor es menor de 5 cm aproximadamente y en ausencia de cirrosis. Estos pacientes pueden tolerar de forma adecuada resecciones de más del 50% del volumen total hepático, con una morbilidad y mortalidad cercanas al 2%, cuando los procedimientos se realizan en centros especializados.⁹⁻¹³

En pacientes con cirrosis, la resección hepática tolerada es menor. Cuando existe evidencia clínica de hipertensión portal, o un gradiente vena hepática a aurícula derecha mayor de 10, varices esofágicas, esplenomegalia con plaquetas menores a 100 000/mm,³ el pronóstico quirúrgico es sombrío. En general, una resección hepática mayor de 2

segmentos en clases funcionales B o C de Child se encuentra contraindicada. Entre los pacientes en los que se lleva a cabo una resección hepática exitosa por hepatocarcinoma, la supervivencia aproximada a cinco años es del 75%, cuando no presentan descompensación de la cirrosis.⁹⁻¹³

Posterior a una resección hepática, el 75% de los pacientes puede desarrollar recurrencia intrahepática. Estas recurrencias pueden ser hepatocarcinomas *de novo*, o diseminación del tumor primario. Las características asociadas con una frecuencia mayor de recurrencia son: tumor en los márgenes de resección, presencia de cirrosis, invasión vascular, grado de diferenciación del tumor, número de nódulos y trombosis microvascular de la porta.⁹⁻¹³

Otros factores relacionados con un índice elevado de recurrencia del carcinoma hepatocelular son presencia de alfa-fetoproteína mayor de 10 000 ng/ml preoperatoria, requerimientos transfusionales altos durante la resección, AST mayor del doble de las cifras normales, y cirrosis por hepatitis C. En los pacientes con recurrencia del hepatocarcinoma y función hepática conservada, así como con buena reserva fisiológica, puede plantearse una segunda resección, la cual puede alargar la supervivencia cuando se compara con el manejo médico de la recidiva.⁹⁻¹³

El manejo con trasplante hepático es el estándar de oro, siempre y cuando el paciente se encuentre por debajo de los criterios de Milán, para lo cual debe ser enviado a tiempo para su estudio y tratamiento. Desgraciadamente, la cantidad de donadores cadavéricos que cumplen con los requisitos para generar órganos útiles para el trasplante aún es reducida.⁹⁻¹³

El manejo del hepatocarcinoma idealmente debe realizarse por un grupo multidisciplinario, requiriendo apoyo del hepatólogo, cirujanos de trasplante hepático, cirujanos hepatobiliares, anestesiólogos de cirugía hepática, radiólogos intervencionistas y especialistas en medicina paliativa.⁹⁻¹³

TRATAMIENTOS ABLATIVOS Y QUIMIOEMBOLIZACIÓN

QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN EL HEPATOCARCINOMA

El carcinoma hepatocelular primario suele ser mortal; el 5% de los pacientes sobrevive cinco años

después del diagnóstico. La quimioterapia sistémica es relativamente ineficaz, con una baja tasa de respuesta menor del 20% y una tasa de mortalidad hasta del 25%.¹⁴⁻¹⁷

El tratamiento selectivo transarterial de tumores hepáticos con agentes quimioterápicos se ha utilizado por más de 20 años en todo el mundo; sus resultados son superiores a los de la cirugía en un número considerable de pacientes, además de que mejora el pronóstico en los tumores hepáticos irresecables, así como las condiciones clínicas de los pacientes.¹⁴⁻¹⁷

La quimioembolización puede tener diversas complicaciones, tanto por errores técnicos como por el procedimiento en sí. Dichas complicaciones se han descrito ya: insuficiencia hepática, absceso o infarto, biloma, colecistitis y trombosis de la vena porta.¹⁴⁻¹⁷

En el manejo del hepatocarcinoma es importante el enfoque multidisciplinario y elegir a los pacientes en forma adecuada, de acuerdo con los criterios clínicos de Barcelona (BCLC). Dado que se presentan muchos errores y complicaciones potenciales, vinculados con la quimioembolización de tumores hepáticos no resecables, es importante una buena comprensión y entendimiento de las variaciones congénitas y adquiridas de la anatomía arterial; también es importante la evaluación adecuada de la vena porta, para que en caso de ser necesario se modifique la técnica y la dosis de mezcla a utilizar, evitándose así las complicaciones referidas. En relación con la técnica, es importante conocer y contar con el material adecuado de acuerdo con cada caso, ya que el árbol arterial se modifica en cada paciente y es en ocasiones tan fácil de cateterizar la arteria tumoral con catéteres convencionales o complicados como utilizar catéteres hidrofílicos o microcatéteres. En relación con los agentes quimioterápicos, se ha demostrado que la doxorubicina, daunorrubicina y epirrubicina, así como el 5-fluoracilo, han dado buenos resultados, mezclándolos con lipiodol; es importante saber que no en todos los países se cuenta con las diferentes presentaciones de quimioterápicos, por lo que se deben conocer todas las alternativas disponibles. Esta técnica ha demostrado eficacia en tumores irresecables y preserva la función hepática.¹⁴⁻¹⁷

La quimioembolización produce necrosis completa en el 30% de los casos y reduce el tamaño

tumoral en 50% de los pacientes tratados; también se utiliza como coadyuvante en pacientes en lista de espera para trasplante hepático. La recurrencia tumoral varía del 2% al 30% de acuerdo con la serie. La terapia combinada de quimioembolización, más termoablación por radiofrecuencia, radioembolización o sorafenib, son terapias más aceptadas que la quimioembolización pura.¹⁴⁻¹⁷

TUMOR POTENCIALMENTE RESECABLE O PACIENTE TRASPLANTABLE

El tratamiento de cada paciente con hepatocarcinoma siempre debe ser discutido y planificado por un equipo de salud multidisciplinario.¹⁸

De acuerdo con las políticas de trasplante, el trasplante hepático debe llevarse a cabo en pacientes que cumplan con los criterios de Milán o UCSF. Los casos que excedan dichos criterios pueden tener la posibilidad de recibir trasplante parcial de hígado, aceptar injertos marginales o trasplante hepático de donador vivo. (Evidencia 2B; grado de recomendación 2B).¹⁸

Los criterios de Milán para paciente candidato a trasplante hepático son: a) tumor único de 5 a 7 cm y b) dos o tres tumores cuyo volumen no exceda los 7 cm.

La tasa de supervivencia posterior a trasplante hepático ortotópico, en pacientes que cumplen los criterios de Milán, es hasta de 75% a cuatro años. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A).¹⁹

Aunque la base terapéutica del hepatocarcinoma avanzado es la resección quirúrgica, no todos los pacientes son candidatos a ella, debido al tamaño del tumor y fallas hepáticas subyacentes.²⁰

La hepatectomía parcial curativa es el tratamiento óptimo para los pacientes con hepatocarcinoma y con una reserva funcional hepática adecuada. (Evidencia 2A; grado de recomendación 1B).²⁰

El paciente ideal para resección tiene un hepatocarcinoma solitario, confinado al hígado y no muestra evidencia radiográfica de invasión a la vasculatura hepática, ni tampoco hipertensión portal, y tiene buena función hepática. (Evidencia 2A; grado de recomendación 1B).²⁰

El beneficio de la radiofrecuencia, relativo a la resección quirúrgica en pacientes con hepatocarcinoma resecable, suscita controversia. La mayoría de

los especialistas prefiere la cirugía. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1C).²⁰

En candidatos a trasplante deben realizarse pruebas de imagen con TC de tórax y gammagrafía ósea.¹⁸

Los pacientes candidatos a trasplante deben ser evaluados con la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A).¹⁸

Los pacientes trasplantados sólo deben ser tratados en centros de atención especializada. El tratamiento postrasplante incluye corticoesteroides, inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), mofetil micofenolato o inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus). Deben programarse seguimientos una vez al mes durante seis meses, después una vez cada tres meses, durante un año, y posteriormente dos veces al año durante dos años; finalmente, cada año. Se deben realizar estudios de imagen según se requiera.¹⁸

Los pacientes que están en lista de espera para trasplante de hígado deben ser tamizados para detectar, tratar la progresión del tumor y definir la política de trasplante a seguir. (Evidencia 3D; grado de recomendación 1B).²¹

La selección de pacientes para resección depende de la evaluación de la reserva funcional hepática y la extensión del tumor. La evaluación de la reserva se ha modificado y ya no considera la clasificación de Child-Pugh. Ahora se determina mediante la medición de la tasa de retención de verde de indocianina a 15 minutos, o el gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg, como una medida directa y relevante de hipertensión portal. El concepto de hipertensión portal, recientemente se ha constituido (en Asia) como un factor pronóstico en pacientes que serán sometidos a resección.²¹

Las listas de espera para trasplante están basadas en la escala MELD (pronóstico de supervivencia de tres meses para pacientes con enfermedad hepática terminal [*End-Stage Liver Disease*]). Se recomienda sacar de la lista de espera a los pacientes cuya enfermedad ha desarrollado invasión macrovascular o diseminación extrahepática.²¹

Actualmente se está probando la eficacia del sorafenib en combinación con erlotinib o doxorubicina para pacientes con hepatocarcinoma avanzado (clase B en la escala de Child-Pugh) como primera línea de tratamiento. Aunque la combinación es

efectiva, se ha informado un aumento de la toxicidad.²¹

La terapia de “puente” se diseñó debido a que aproximadamente un 10% a 20% de los pacientes salía de las posibilidades de un trasplante por progresión del tumor durante la espera.²²

Las opciones estudiadas como terapia de “puente” son: quimioembolización, radioembolización, inyección percutánea con etanol, ablación por radiofrecuencia y resección inicial (como terapia de salvamento).²³⁻²⁸

El hepatocarcinoma es un tumor agresivo que típicamente se diagnostica en etapas tardías y la media de supervivencia posterior al diagnóstico es, en promedio, de ocho meses.²⁹

No existe un tratamiento estándar para tumores avanzados y debe decidirse de acuerdo con la particularidad de cada caso, utilizando la recomendación de las Guías de Barcelona (BCLC) con cierta flexibilidad, ya que existen en curso terapias mixtas con resultados promisorios, estando pendientes su validación y nivel de evidencia.¹⁸

La resección hepática es la primera opción de tratamiento de tumores reseccables localizables en hígado no cirrótico o en pacientes seleccionados con hígado cirrótico clase A en la escala de Child-Pugh. (Evidencia 2A; grado de recomendación 1B).¹⁸

Los criterios de Milán³⁰ corresponden a:

- a. Lesión única menor o igual a 5 cm
- b. Hasta tres lesiones separadas, pero ninguna mayor de 3 cm
- c. Sin evidencia de invasión vascular macroscópica
- d. Sin metástasis ganglionares regionales o a distancia

No existe una terapia sistémica efectiva para pacientes con hepatocarcinoma avanzado.³¹

No existe alternativa terapéutica sistémica al sorafenib y aunque la efectividad es limitada con este fármaco, es el único que ha demostrado mantener enfermedad estable y prolongar ligeramente la supervivencia.³¹

De acuerdo con la UNOS (*United Network for Organ Sharing*), los requisitos que debe tener un

paciente antes de un trasplante hepático ortotópico son los siguientes:³²

- a. Tener una evaluación completa sobre el número y tamaño de los tumores
- b. Haber descartado enfermedad extrahepática o afectación vascular, mediante tomografía o resonancia magnética más tomografía de tórax
El grupo de trabajo propone excluir al ultrasonido sin contraste como estudio determinante de compromiso vascular, y se sugiere gammagrafía ósea para descartar metástasis óseas
- c. La biopsia no es obligatoria; sin embargo, los pacientes deben tener por lo menos uno de los siguientes:
 - i. Biopsia confirmatoria de HCC
 - ii. Estudio radiográfico sospechoso de HCC
 - iii. Niveles de alfafetoproteína mayores de 200 mg/ml
 - iv. Arteriografía que confirme la presencia de tumor
 - v. Antecedente de quimioembolización
 - vi. Ablación por radiofrecuencia
 - vii. Crioablación o ablación química
 - viii. El paciente no debe ser candidato a resección

El límite en el criterio de extensión del tumor para trasplante como tratamiento para hepatocarcinoma no ha sido establecido. La modesta expansión de los criterios de Milán aplica la escala “hasta siete” en pacientes sin invasión microvascular. (Evidencia 2B; grado de recomendación 2B).²¹

Tomando en consideración que en el medio de los autores la tasa de donación es muy baja, se recomienda mantener como criterios de trasplante para HCC a los criterios de Milán. (Evidencia 2A; grado de recomendación 1A).²¹

En pacientes con hepatocarcinoma y en lista de espera para trasplante hepático, se debe reestadificar el estado tumoral con estudios de imagen, llegando a considerarse el *downstaging* en aquellos programas de trasplante en los que el tiempo promedio de espera

supere los seis meses. En ese caso, habrá que aguardar tres meses para reevaluar al paciente antes de volver a colocarlo en lista de espera. A pesar de lo anterior, en caso de progresión de la enfermedad más allá de los criterios de Milán, se propone dar de baja al paciente de la lista de espera. (Evidencia 2D; recomendación 2C).³³

El grupo de trabajo propone que los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en los que recurre la enfermedad, no deben ser considerados para retrasplante. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A).³³

TUMOR NO RESECABLE: CANDIDATO A TRASPLANTE, RADIOTERAPIA LOCALREGIONAL O ESTEREOTÁCTICA, TRATAMIENTO LOCALREGIONAL, QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA, SORAFENIB, QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA O INTRAARTERIAL

La quimioembolización transarterial (TACE, *transarterial chemoembolization*) es un tratamiento aceptado para pacientes con hepatocarcinoma en un contexto de cirrosis y con tumores irresecables de gran tamaño, ya sea como una técnica paliativa o como terapia “puente” antes del trasplante hepático.¹⁸

Sorafenib es el primer tratamiento sistémico indicado para hepatocarcinoma avanzado no susceptible a resección o trasplante, en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh A.²¹

El trasplante hepático es la mejor opción de tratamiento para pacientes con tumores solitarios <5 cm o ≤ 3 nódulos, de los que el mayor presenta ≤ 3 cm de diámetro (criterios de Milán) no candidatos para resección. (Evidencia 2A; grado de recomendación 1A).²¹

El carcinoma hepatocelular es considerado quimiorresistente. Esto puede ser en parte debido a la alta expresión de genes resistentes a medicamentos (glucoproteína P, glutatión-S-transferasa, proteínas de choque térmico y mutaciones del gen p53, entre otros).³⁴⁻³⁶

Otros fármacos citotóxicos estudiados en este contexto incluyen epirrubicina, mitoxantrona, fluoropirimidinas, gemcitabina, combinaciones (GEMOX, XELOX, PIAF); sin embargo, no hay un solo fármaco o combinación que esté aprobada para el tratamiento de HCC.³⁷

El estudio SHARP fue el primer estudio de fase III que valoró el beneficio del sorafenib contra el

placebo en pacientes con HCC avanzando y cirrosis de Child-Pugh A. El efecto que obtuvo fue en supervivencia global (10.7 *vs.* 7.9 meses) y en la reducción del tiempo de progresión radiológica (5.5 *vs.* 2.8 meses).³¹

La toxicidad fue bien tolerada; los únicos efectos adversos de grados 3 o 4 que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo del sorafenib fueron diarrea (8% *vs.* 2%) y síndrome mano-pie (8% *vs.* < 1%) sin diferencia en la incidencia de falla hepática o hemorragia.³¹

En la actualidad existen otras terapias moleculares en estudio (bevacizumab, sunitinib, erlotinib, entre otras), así como combinaciones de terapia blanco con quimioterapia sistémica; sin embargo, hasta el momento ninguna de estas combinaciones ha sido aprobada.²⁰

En teoría, todos los pacientes candidatos a trasplante hepático tienen tumores no resecables debido a la carga tumoral o a la presencia de hipertensión portal, a pesar de tener función hepática de Child-Pugh A y ECOG de 0-1.²⁰

El trasplante hepático ortotópico (THO) es una opción para pacientes con enfermedad hepática (generalmente cirrosis), que no tolerarían resección hepática y que tienen un hepatocarcinoma solitario ≤ 5 cm de diámetro o máximo tres lesiones, con la mayor de ellas no excediendo 3 cm de diámetro (criterios de Milán).²⁰

La ablación por radiofrecuencia del hepatocarcinoma es una opción razonable para pacientes que no pueden ser sometidos a resección ni a trasplante. Aunque no se ha establecido un tamaño absoluto del tumor por el cual la radiofrecuencia pueda ser descartada, los mejores resultados se han obtenido de pacientes con un solo tumor < 3 cm de diámetro. En algunos casos, la radiofrecuencia se ha empleado antes de trasplante cuando se prevé estancia en lista de espera mayor de tres meses, aunque no existe amplia evidencia al respecto.^{4,20}

El uso de radiofrecuencia queda restringido a pacientes cirróticos con una gravedad de Child-Pugh de clases A y B. La radioablación está contraindicada en tumores subcapsulares o en la periferia hepática por riesgo de lesión diafragmática o intestinal. Sus contraindicaciones relativas son trombosis portal, enfermedad extrahepática y coagulopatía grave o trombocitopenia < 40 000/ml.²⁰

A la fecha no existe evidencia clara para indicar terapia molecular posterior a terapias locorregionales. De igual modo, la aplicación de ablación posterior a quimioembolización tampoco cuenta todavía con evidencia suficiente, por lo que se necesitan más estudios al respecto, que se están llevando a cabo en diversas partes del mundo.²¹

Debido a la buena información de costo-efectividad y a las tasas de respuesta del tumor, el tratamiento neoadyuvante con terapias locorregionales (ablación por radiofrecuencia o quimioembolización), puede ser considerado si el tiempo de la lista de espera a trasplante excede los seis meses, aunque no se conoce el efecto de estas medidas en la evolución a largo plazo. (Evidencia 2D; grado de recomendación 2B).²¹

La quimioterapia sistémica para HCC en pacientes no cirróticos es un área no explorada, y en pacientes cirróticos brindar quimioterapia sistémica, tamoxifeno, inmunoterapia, antiandrógenos y fármacos de herbolaria no está recomendado. (Evidencia 1-2A).³⁸

ENFERMEDAD METASTÁSICA: SORAFENIB, TRATAMIENTO DE SOPORTE, PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

La mayoría de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma se encuentra en estadios avanzados y un gran número de ellos no es elegible para terapias potencialmente curativas.

Estudios clínicos han evaluado el uso de quimioterapia citotóxica en el tratamiento de hepatocarcinoma avanzado con bajos porcentajes de respuesta, sin tener una evidencia favorable en términos de supervivencia global.³⁹

El uso de quimioterapia sistémica citotóxica como agente único o en combinación, quimioterapia intraarterial, así como la combinación de quimioterapia y radioterapia en pacientes con hepatocarcinoma irreseccable, sólo se ha dado en contexto de estudios clínicos.⁴⁰

Sorafenib es un inhibidor múltiple de tirosina cinasa que suprime la proliferación y angiogénesis de las células. Este medicamento fue el primero que demostró un beneficio en la supervivencia global en pacientes con hepatocarcinoma avanzado.³¹

En un estudio de fase III se demostró que el promedio de supervivencia global con el sorafenib aumentó de 7.9 meses a 10.7 meses, comparado con placebo. Ello se tradujo en una disminución de 31% en el riesgo relativo de mortalidad. En ese mismo estudio, el sorafenib mostró un beneficio significativo en tiempo a la progresión valorado mediante una revisión radiológica independiente (5.5 meses del sorafenib *vs.* 2.8 meses del placebo).³¹

Sorafenib se administra en dosis de 400 mg dos veces al día (dosis total de 800 mg). La dosis debe ajustarse a 1 tableta de 200 mg dos veces al día en caso de eventos adversos, ya que existen casos especiales como toxicidad dermatológica en donde están establecidos ajustes posológicos⁴¹ (**Tabla 1**).

Sorafenib ha mostrado buen efecto terapéutico en pacientes con hepatocarcinoma avanzado. Es recomendado para pacientes con Child-Pugh A (categoría 1) y para pacientes con Child-Pugh B (categoría 2A), con enfermedad irreseccable extrahepática y sin posibilidad de trasplante hepático.

Sorafenib está indicado como terapia sistémica para pacientes con hepatocarcinoma avanzado (etapa C en la escala BCLC) y para tumores que progresan después de tratamiento locorregional. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A).²¹

En la actualidad no existen marcadores moleculares o clínicos disponibles que identifiquen la mejor respuesta al sorafenib. (Evidencia 1A; grado de recomendación 2A).²¹

En pacientes que presentan progresión tumoral después de la exposición al sorafenib o intolerancia, no hay un tratamiento estándar de segunda línea que mejore la supervivencia global comparada con placebo, por lo que es válido que estos pacientes ingresen a un ensayo clínico (**Tabla 2**) o continúen con mejor cuidado de soporte.²¹ (Grado de recomendación 2B).

En circunstancias específicas, la radioterapia está indicada para el control del dolor en pacientes con metástasis óseas. (Evidencia 3A; grado de recomendación 2C).

Los pacientes con hepatocarcinoma avanzado etapa D en la escala BCLC deben recibir cuidados paliativos que incluyan manejo del dolor, apoyo nutricional y psicológico; y no deben ser considerados para protocolos de estudio o ensayos clínicos. (Grado de recomendación 2B).

Tabla 1.

Ajuste posológico en la toxicidad dermatológica.

Grado	Evento	Modificación posológica del sorafenib
Grado 1	Cualquier	Instituir medidas de apoyo inmediatamente y continuar con el tratamiento de sorafenib
Grado 2	Primero	Instituir medidas de apoyo inmediatamente y considerar una disminución de la dosis de sorafenib a 400 mg al día durante 28 días. Si la toxicidad retorna a grado 0 o 1 después de reducir la dosis, aumentar el sorafenib hasta la dosis completa después de 28 días. Si la toxicidad no retorna a grado 0 o 1 a pesar de la reducción, interrumpir el tratamiento con sorafenib durante un mínimo de 7 días, hasta que la toxicidad remita a grado 0 o 1. Cuando se reinicie el tratamiento después de la interrupción, reanudar sorafenib a una dosis reducida de 400 mg al día durante 28 días. Si la toxicidad se mantiene en 0 o 1 en dosis reducida aumentar el sorafenib a dosis completa después de 28 días
	Segundo o tercero	Como en el primer episodio, pero al reanudar el tratamiento disminuir la dosis hasta 400 mg diarios indefinidamente.
	Cuarto	La decisión de interrumpir el tratamiento de sorafenib debe realizarse en base a un juicio clínico y la preferencia del paciente
Grado 3	Primero	Instituir medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir el tratamiento con sorafenib durante un mínimo de 7 días, hasta que la toxicidad remita a grado 0 o 1. Cuando se reinicie el tratamiento después de la interrupción, reanudar sorafenib a una dosis reducida de 400 mg al día durante 28 días. Si la toxicidad se mantiene en 0 o 1 en dosis reducida aumentar el sorafenib a dosis completa después de 28 días
	Segundo	Como en el primer episodio, pero al reanudar el tratamiento disminuir la dosis hasta 400 mg diarios indefinidamente.
	Tercero	La decisión de interrumpir el tratamiento de sorafenib debe realizarse en base a un juicio clínico y la preferencia del paciente

PACIENTE INOPERABLE POR MAL ESTADO GENERAL O ENFERMEDADES GRAVES CONCOMITANTES: SORAFENIB, TRATAMIENTO LOCORREGIONAL, TRATAMIENTO DE SOPORTE

En aquellos casos de pacientes que por baja reserva hepática se consideran de acuerdo con la clasificación en etapa D de la BCLC, la supervivencia esperada es menor a tres meses debido al daño hepático ocasionado por la cirrosis, por lo que el tratamiento debe ir encaminado sólo a las mejores medidas de soporte.⁴²

1. Sorafenib es una terapia sistémica para el hepatocarcinoma. Está indicado

para pacientes con buena función hepática (Child-Pugh de clase A) y con hepatocarcinoma avanzado o para tumores que progresan después de terapias locorregionales. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A). No existe evidencia 1A para el uso de sorafenib en los pacientes con Child B, por lo que sólo se recomienda en pacientes bien seleccionados, o bajo protocolos de investigación. (Evidencia 2C).⁴³

2. Sorafenib está indicado como terapia sistémica para pacientes con hepatocarcinoma avanzado (etapa C en la escala BCLC) y para tumores que progresan

Tabla 2.
Protocolos de investigación.

Indicación	Estudios aleatorizados
Hepatocarcinoma avanzado	
Primera línea	1. Sorafenib +/- erlotinib
	2. Sorafenib vs. brivanib
	3. Sorafenib vs. sunitinib *
	4. Sorafenib vs. linifanib **
	5. Sorafenib +/- itrio 90
	6. Sorafenib +/- doxorrubicina
Segunda línea	1. Brivanib vs. placebo***
	2. Everolimus vs. placebo
	3. Ramucirumab vs. placebo

Modificado de la ref. 21.

*Suspendido por toxicidad.

** Sin mejoría clínica.

*** Suspendido en el análisis.

- después de tratamiento locorregional. (Evidencia 1A; grado de recomendación 1A).³¹
- No hay biomarcadores clínicos ni moleculares disponibles para identificar a los pacientes que mejor responden al sorafenib. (Evidencia 1A; grado de recomendación 2A).²¹
 - No existen datos suficientes sobre el uso de quimioterapia en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. Los estudios realizados hasta el momento son de fase II, por lo que sólo se recomienda su uso en protocolos de investigación.²¹ (Evidencia 2C; grado de recomendación 2C).
 - No existe tratamiento de segunda línea disponible para pacientes con falla al sorafenib o que no lo toleran. En estos casos se recomienda el mejor

tratamiento de soporte para estos pacientes o su inclusión en estudios clínicos.²¹ (Grado de recomendación 2B).

- En circunstancias específicas se recomienda radioterapia para aliviar el dolor de los pacientes con metástasis óseas.²¹ (Evidencia 3A; grado de recomendación 2C).
- Los pacientes con etapa D en la escala de BCLC deben recibir tratamiento paliativo, incluidos el manejo del dolor, nutrición y apoyo psicológico. En general, no deben ser incluidos en estudios clínicos de terapia sistémica.²¹ (Grado de recomendación 2B).
- El tratamiento locorregional no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática descompensada, falla hepática avanzada, invasión portal o diseminación extrahepática.²¹ (Evidencia 1A; grado de recomendación 1B).

REFERENCIAS

- El-Serag HB. Current concepts: hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118-1127.
- Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14 (27):4300-4308.
- El-Serag HB, Lenhard-Rudolph K. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576.
- Bruix J, Sherman M; AASLD Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep. 24199.
- Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 17, 448-458.
- Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH). *Guías Latinoamericanas de Diagnóstico, Clasificación y Tratamiento del Hepatocarcinoma*. Asociación Mexicana de Hepatología (AMH), 2008.
- El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila A. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011; 60: 992-997.
- Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Repor* 2008; 10:60-66.
- Broelsch CE, Frilling A, Malago M. Hepatoma-resection or transplantation. *Surg Clin North Amr* 2004;84(2):495-511.
- Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11(9):1086-92.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an american cohort. *Hepatology* 2005; 41(4):707-16.

12. Sugimachi K, Maehara S, Tanaka S, et al. Repeat hepatectomy is the most useful treatment for recurrent hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(5):410-6.
13. Busuttil RW, Farmer DG. The surgical treatment of primary hepatobiliary malignancy. *Liver Transpl Surg* 1996;2(5 Suppl 1): 114-30.
14. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(3):519-24.
15. Mazzaferro V, Llovet JM, Micelli R, Bhoori S. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(1):35-43.
16. Takaki H. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:217-224.
17. Cheng B-Q. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(14):1669-1677.
18. Jelic F, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Supl 5):v59-v64.
19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693.
20. Abdalla EK, Stuart KE. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. Available at http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma?source=search_result&selectedTitle=3%7E150
21. European Association for the Study of the Liver. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
22. Lim HW, Mascaro JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. *Dermatol Clin* 1995; 13:135.
23. Venook AP, Ferrell LD, Roberts JP, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results with preoperative chemoembolization. *Liver Transpl Surg* 1995; 1:242.
24. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008; 248:617.
25. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006; 94:572.
26. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 235:373.
27. Castroagudín JF, Delgado M, Villanueva A, et al. Safety of percutaneous ethanol injection as neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma in waiting list liver transplant candidates. *Transplant Proc* 2005; 37:387
28. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1130.
29. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: S27.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693.
31. Llovet JV, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, Cosme de Oliveira A, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
32. Tsoulfas G, Curley SA, Abdalla EK, Barnett CC, Hertl M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Wolters Kluwer. UpToDate. Available from URL <http://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma>.
33. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncology* 2012;13(1):e11-22
34. Soini Y, Virkajärvi N, Raunio H, Pääkkö P. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potential marker of prognosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:470.
35. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: a clinicopathological correlation. *Anticancer Res* 1999; 19:3853.
36. Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25:3069.
37. Stuart K, Tessitore J, Huberman M. 5-Fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:136.
38. Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988; 62:479.
39. Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1008-1014.
40. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
41. NCCN Guidelines Version 2.2012.
42. El Serag H, Marrero JA, Rudolph L, Rajender RK. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135(4):1752-1763.
43. Chiu J, Fong Y, Yao T, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh liver cirrhosis. *Cancer* 2012; doi:10.1002/cncr.27543.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)
Otros Autores	(2) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)
	(3) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)
	(4) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)
	(5) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)
	(6) _____	_____
	(nombre completo)	(firma)

Fecha: _____



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogos a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).

7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
 - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:
www.icmje.org;
www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma
Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.
Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706
Fax: 5584 1273
E-mail: smeo@prodigy.net.mx



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
 2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net.mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
 3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
 4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
 5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
 - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
 - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
 - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
 - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
 - Material and methods (ethic issues and statistical tests) or clinical case (as needed) • Outcomes
 - Discussion (main features of the article) • Conclusions
 - Acknowledgments
 - References
 - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
 6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
 7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
 - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
 - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
 - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/ Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

REFERENCES EXAMPLES:

Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.

Html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx