INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 650-2013-J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013

VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF, precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, MIELOMA MÚLTIPLE, MESOTELIOMA MALIGNO, TIMOMA, CARCINOMA TIMICO, PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS, NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA, TROBOBLASTICA GESTACIONAL, CANCER

DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS, CANCER DE ESOFAGO, CANCER HEPATOCELULAR, CANCER DE ENDOMETRIO 1.2, CANCER DE OVARIO, CANCER GASTRICO, CANCER DE MAMA, CANCER DE COLON, CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO, CANCER DE CUELLO UTERINO, NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL, CANCER DE PROSTATA, NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA, CANCER TESTICULAR, LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS), emitidas por el Departamento de Oncología Médica del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema Nº 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9º concordante con en el literal g) del Artículo 6º del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo Nº 001-2007-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica:

1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MESOTELIOMA MALIGNO.
6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TIMOMA, CARCINOMA TIMICO.
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS.
8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA.
9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TROBOBLASTICA GESTACIONAL.
10. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
11. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ESOFAGO.
12. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER HEPATOCELULAR.
13. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ENDOMETRIO 1.2.
14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE OVARIO.
15. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER GASTRICO.
16. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE MAMA.
17. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE COLON.
18. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
19. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO.
20. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL.
21. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PROSTATA.
22. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA.
23. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER TESTICULAR.
24. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS).

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional

PERÚ | Ministerio de Salud | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas | INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER HEPATOCELULAR

Lima- Perú
2013

Jefa Institucional
M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Subjefe Institucional
Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Medicina
Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer
M.C. Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Autores:
Departamento de Oncología Médica

Revisión y Validación:
Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

GUIA DE PRÁCTICA CLINICA DE CÁNCER HEPATOCELULAR

I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1 NOMBRE CÁNCER HEPATOCELULAR

1.2. CÓDIGO CIE-10

C22 Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas
C22 0Carcinoma de células hepáticas
C22 1Carcinoma de vías biliares intrahepáticas
C22 2Hepatoblastoma
C22 3Angiosarcoma del hígado
C22 4Otros sarcomas del hígado
C22 7Otros carcinomas especificados del hígado
C22 9Tumor maligno del hígado, no especificado

II. DEFINICIÓN

2.1. DEFINICIÓN

Tumor maligno derivado de los hepatocitos. Es la neoplasia primaria de hígado más frecuente.

2.2. ETIOLOGIA

Aunque su etiología es multifactorial, por lo general se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica.
El carcinoma hepatocelular está relacionado con cirrosis en 80% de los pacientes constituyendo el factor de predisposición más fuerte; de 3 a 5% de los pacientes cirróticos eventualmente desarrollan cáncer hepatocelular.

La infección crónica por hepatitis B y la hepatitis C se relacionan directamente con el carcinoma hepatocelular. Los portadores del virus de la hepatitis B crónica tienen cien veces más probabilidades de desarrollar HCC cuando se les compara con los no portadores. La seropositividad para el antígeno de superficie y el antígeno e están asociados con mayor riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con infección crónica por hepatitis B. También se ha identificado que las cargas virales altas de hepatitis B y C son factores de riesgo independientes para el desarrollo de esta neoplasia, en pacientes con infección crónica. El riesgo mayor afecta los pacientes cirróticos, cuya tasa de incidencia anual de HCC es de 2 a 6,6%, mientras que esta es de 0,4% en los pacientes no cirróticos.

Recientemente, los factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y obesidad han sido reconocidos como causas potenciales de esteatosis no alcohólica, cirrosis y hepatocarcinoma.

La Aflatoxina B1 es producida por especies de Aspergillus y es un contaminante común de granos, nueces y vegetales en algunas partes de África y Asia.

Los errores del metabolismo hereditarios; hemocromatosis (incrementa el riesgo de HCC en 20 veces), porfiria cutánea tarda, deficiencia de α1-antitripsina y la enfermedad de Wilson, se consideran causas no virales asociadas.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de desarrollo del hepatocarcinoma difiere de acuerdo a la enfermedad subyacente. Típicamente ocurre en el contexto de un hígado histológicamente anormal. Es así que la presencia de enfermedad hepática crónica constituye un riesgo potencial para el desarrollo de esta neoplasia.

2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

El CHC es un problema médico relevante. Actualmente es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer. Su distribución mundial es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia. La incidencia es máxima en el Sudeste asiático y en África subsahariana. La mayor parte de los casos que se presentan en esas zonas se hallan en relación con el virus de la hepatitis B (VHB) y la incidencia excede los 15 casos cada 100.000 habitantes por año.

Respecto al CPH, nuestro país tiene la más alta incidencia de todo el Continente Americano (<15.5 casos anuales por 100000) habitantes, y Lima es la ciudad con la más elevada incidencia de CPH de Latino América.

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse al evitar la adquisición de factores de riesgo. La vacuna frente al VHB ha demostrado su eficacia, mientras que la infección por VHC, la ingesta de aflatoxina, el consumo de alcohol o el síndrome metabólico pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones socio sanitarias de los ciudadanos y la promoción de hábitos de vida saludables.

Se dispone de un único estudio prospectivo y aleatorizado que se efectuó en China. Incluyó sujetos con infección crónica por VHB y demostró que el programa de cribado basado en ecografía abdominal y en determinación de alfafetoproteına (AFP) cada 6 meses aumentaba la supervivencia de los sujetos en la cohorte bajo vigilancia. La eficacia del programa se relacionó con la capacidad de la ecografía, mientras que la determinación de AFP no fue eficaz. Diversos estudios de cohortes y análisis de coste y eficacia refuerzan el beneficio de establecer un seguimiento mediante ecografía abdominal cada 6 meses. Dado que el principal factor de riesgo de CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse así mismo, candidatos a cribado todos los sujetos con cirrosis, independientemente de la etiología. En sujetos afectados de hepatopatía crónica por VHC con cirrosis establecida, la obtención de respuesta vírica persistente tras tratamiento no elimina el riesgo de que se desarrolle CHC. Por tanto, también en estos sujetos se debería recomendar cribado de CHC.

RECOMENDACIONES

1.-Los sujetos afectados de cirrosis hepática deben participar en programas de cribado (nivel I)
2. La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal que realiza personal experto (nivel II).
3. Se debe abandonar el uso de AFP como técnica de cribado (nivel II).

4. Las técnicas de cribado se deben realizar cada 6 meses. El intervalo de cribado no necesita acortarse en sujetos con mayor riesgo de desarrollar CHC (nivel II).

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1 .MEDIO AMBIENTE

- Ambientales: Exposición a aflatoxinas.

3.2. ESTILOS DE VIDA

- Dieta: Alimentos ricos en grasas, tabaquismo, alcoholismo.
- Hábitos nocivos: Alcoholismo.

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

- Ictericia.
- Dolor en epigastrio o nasogástrico que puede irradiarse a la espalda.
- Pérdida de peso injustificada.
- Prurito.
- Masa abdominal palpable (hígado y vesícula biliar)
- Hiporexia
- Heces pastosas
- Dispepsia
- Inicio súbito de diabetes mellitus tipo 2 (pacientes mayores de 50 años)
- Malestar
- Astenia
- Depresión

V. DIAGNÓSTICO

4.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Existen criterios para diagnosticar carcinoma hepatocelular:

- Criterio cito histológico.
- Criterios diagnósticos no invasivos (restringidos a pacientes con cirrosis y tumores mayores de 1cm).
- 1 - 2cm: Dos técnicas de imágenes dinámicas coincidentes (TAC o RMN) que muestren captación de contraste en fase arterial con eliminación del contraste en fase venosa tardía. (fenómeno de wash out).
    - 2cm: Un examen de imágenes dinámico que muestre el patrón específico de carcinoma hepatocelular (toma de contraste en fase arterial y eliminación en fase venosa tardía).
- AFP: Un nivel de AFP > 200ng/ml asociado a una masa hepática mayor de 2cm tiene un valor predictivo positivo alto para carcinoma hepatocelular. Si el nivel de AFP es mayor de 200ng/ml con la presencia de captación clásica de contraste en TAC o RMN trifásica es considerada diagnóstica de carcinoma hepatocelular.

  El diagnostico se establece de acuerdo a la clasificación de tumores malignos del Hígado y Vías biliares de la OMS.

Clasificación histológica de la WHO para los tumores de hígado y conductos biliares intra-hepáticos

Tipo	ICD-O
Tumores epiteliales	
Benignos	
Adenoma hepatocelular	8170/01
Hiperplasia focal nodular	
Adenoma intrahepático de conducto biliar	8160/0
Cistadenoma intra hepático de conducto biliar	8161/0
Papilomatosis biliar	8264/0
Malignas	
Carcinoma hepatocelular	8170/3
Colnagiocarcinoma intra hepático (carcinoma de conducto biliar periferico)	8160/3
Cistadenocarcinoma de conducto biliar	8161/3
Colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular combinado	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Tumores no epiteliales	
Benigno	
Angiomiolipoma	8860/0
Limfangioma y limfangiomatosis	9170/0
Hemangioma	9120/0
Hemangioendotelioma infantil	9130/0
Maligno	
Hemangioendotelioma epiteloide	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Sarcoma embrionario (sarcoma indiferenciado)	8991/3
Rabdomiosarcoma	8900/3
Tumores misceláneos	
Tumor fibroso solitario	8815/0
Teratoma	9080/1
Tumor del seno endodermal	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Sarcoma de Kaposi	9140/3
Tumor rabdoide	8963/3
Otros	
Tumores linfoides y hematopoyeticos	
Tumores metastásico	
Anomalías epiteliales	
Displasa de células hepáticas	
Tipo células grandes	
Tipo células pequeñas	
Nódulos displasicos (hiperplasia adenomatosa)	
Bajo grado	
Alto grado (hiperplasia adenomatosa atípica)	
Anomalías de los conductos biliares	
Hiperplasia (epitelio de conductos biliares y glándulas peri biliares)	
Displasia (epitelio de conductos biliares y glándulas peribiliares)	8500/211
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ)	

Lesiones miscelaneas
Hamartoma mesenquimal
Transformación nodular (nodular regenerative hyperplasia)
Seudotumor inflamatorio

VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

Hemograma completo con conteo plaquetario, bioquímica hepática y renal (incluye perfil hepático completo, perfil de coagulación para valorar escala Child - Pugh), Serología hepatitis B y C, AFP.

6.2. IMÁGENES

TAC 3 Partes (idealmente trifásica), (puede ser Rx de tórax) RMN abdominal superior en caso de determinar resecabilidad del tumor (idealmente trifásica), gammagrafía ósea si hay dolor óseo o en candidatos a trasplante hepático.

6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

PET CT indicado en los pacientes con enfermedad potencialmente resecable cuando los estudios tomográficos son equívocos para enfermedad metastásica. Un scan positivo llevaría a la decisión de no operar. Así mismo, ante la sospecha de recurrencia, cuando otros estudios se imágenes son equívocos o negativos, teniendo en cuenta que hasta un 50% de los hepatocarcinomas diferenciados puedes ser no ávidos de FDG.

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1 ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

CLASIFICACION AJCC.

TNM

TX No es posible conocer la extensión del tumor primario.
T0 No evidencia de tumor primario.
T1 Tumor solitario sin invasión vascular.
T2 Tumor solitario de 5cm o menor en su mayor dimensión con invasión vascular o tumores múltiples, ninguno mayor de 5cm en su mayor dimensión.
T3 Tumores múltiples mayores de 5cm o con invasión vascular (vena portal o hepática).
T4 Invasión tumoral directa o perforación de peritoneo visceral.
NX No se conoce si los ganglios linfáticos están afectados o no.
N0 No metástasis a ganglios regionales.
N1 Metástasis a ganglios regionales.
MX No se conoce si hay metástasis.
M0 No hay extensión a otros órganos distantes.
M1 Hay extensión a otros órganos distantes.

AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition (2002) published by Springer velag, New York.

Grupos de estadiaje.

Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío II	T2	N0	M0
Estadío IIIA	T3	N0	M0
Estadío IIIB	T4	N0	M0
Estadío IIIC	Cualq T	N1	M0
Estadío IVB	Cualq T	Cualq N	M1

7.2. EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Una vez que se obtiene el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronostica. El grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia (independientemente de la presencia del CHC), es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Finalmente, la presencia de síntomas ha mostrado un gran valor pronóstico y, al igual que el grado de reserva funcional hepática, determina la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles.

CLASIFICACION DE CHILD-PUGH

	1	2	3
ENCEFALOPATIA (grado)	**No**	**1-2**	**3-4**
ASCITIS	**No**	**Leve**	**Moderada**
ALBÚMINA (g/dl)	**> 3.5**	**2.8 – 3.5**	**< 2.8**
TIEMPO DE PROT (seg) * Correspondencia en INR	1-4 <1.7	4-6 1.8-2.3	>6 ≥2.3
BILIRRUBINAS (mg/dl) * Pactes con cirrosis biliar primaria	1-2 1-4	2-3 4-10	>3 >10

CHILD A: 5-6 puntos (compensado)
CHILD B: 7-9 puntos (no compensado, riesgo operatorio moderado)
CHILD C: 10-15 puntos (no compensado, pobre riesgo operatorio)

MELD (Model for End Stage Liver Disease)

Es un modelo matemático de predicción de la sobrevida de una persona con enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Actualmente es usado para la prioridad en la lista de trasplante hepático. El rango de valores va de 6 a 40.

MELD Score = 9,57 Log_c(Creatinina en mg/dL) + 3,78 Log_c(Bilirrubina en mg/dL) + 11,2 Log_c(INR) + 6,4

CLASIFICACION DEL GRUPO BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Este sistema tiene la ventaja de vincular estadificación con tratamiento. Tiene capacidad predictiva y es útil en el proceso de decisión terapéutica. Incluye variables asociadas al estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas; además, establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

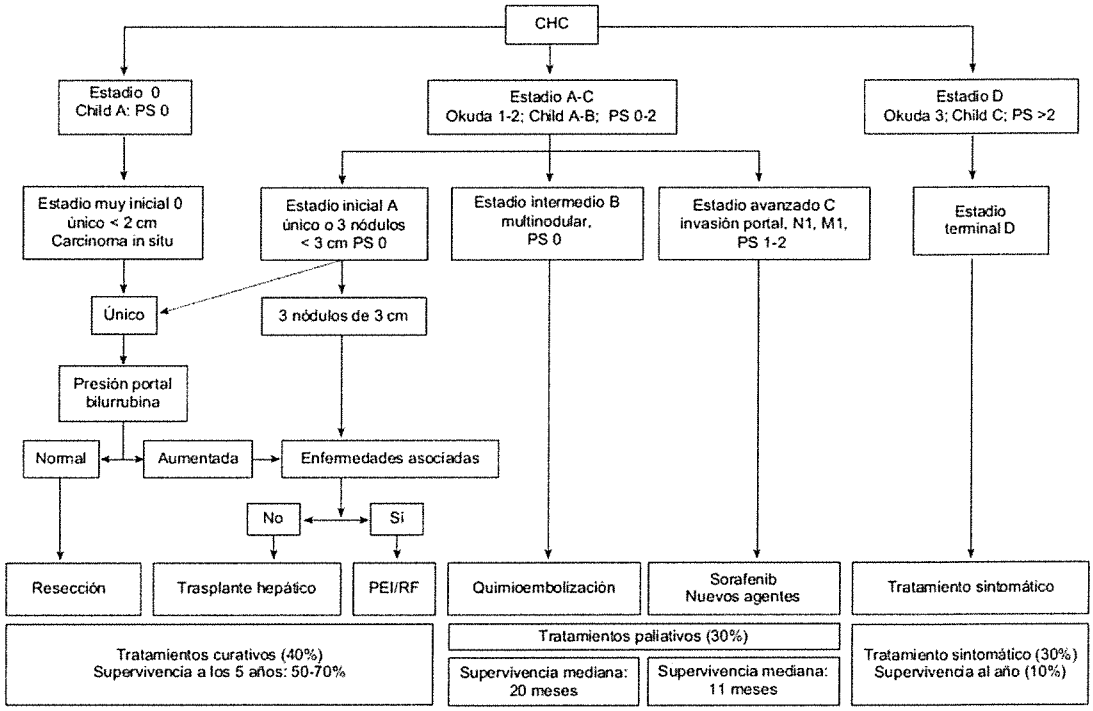

Figura 2. Sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer. Adaptado de Llovet et al[29]. CHC: carcinoma hepatocelular, PEI: *percutaneus ethanol injection* 'inyección percutánea de etanol', PS: *performance status* 'capacidad functional del sujeto', RF: *radiofrequencia*.

- Estadio A (temprano): asintomático; tumor único < 5 cm o 3 tumores < 3 cm; Okuda I; pudiendo presentar hipertensión portal o bilirrubina aumentada.
- Estadio B (intermedio): asintomático; Child A-B; tumor multinodular, sin invasión vascular o metástasis, Okuda I-II
- Estadio C (avanzado): sintomático, Child A-B; tumor invasivo o metástasis presentes, Okuda I-II.
- Estadio D (terminal): síntomas importantes o Child C o Okuda III.
- Supervivencia a 3 años : A: 60 a 75%; B: 50%; C: 10%; D: 0%

7.3. PLAN DE TRATAMIENTO

NIVELES DE EVIDENCIA

I. Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.

II. Evidencia:
- Obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización.
- Obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
- Obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Evidencia científica de los tratamientos de carcinoma hepatocelular de acuerdo con la calidad del diseño del estudio

	Beneficio	Nivel de evidencia
Tratamientos quirúrgicos		
Resección quirúrgica	Incrementa supervivencia	3iiA
Tratamientos adyuvantes	Controvertido	1A-D
Trasplante hepático	Incrementa supervivencia	3iiA
Tratamientos neoadyuvantes	Respuesta terapéutica	3Diii
Tratamientos locorregionales		
Tratamiento percutáneo	Incrementa supervivencia	3iiA
Ablación por radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD
Quimioembolización	Incrementa supervivencia	1iiA
Lipiodolización	Respuesta terapéutica	3iiDiii
Radiación interna (I^{131}, Y^{90})	Respuesta terapéutica	3iiDiii
Tratamientos sistémicos		
Sorafenib	Incrementa supervivencia	1iA
Compuestos hormonales	No incrementa supervivencia	1iA
Tamoxifeno		
Antiandrógenos		
Seocalcitriol		
Quimioterapia sistémica	No incrementa supervivencia	1iiA
Inmunoterapia	No incrementa supervivencia	1iiA

La valoración de la eficacia de un tratamiento debería basarse en ensayos clínicos aleatorizados y meta análisis de datos individuales. Otras fuentes de evidencia, como ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales, son menos consistentes. En el CHC, a diferencia de otras neoplasias únicamente una minoría de las opciones terapéuticas se ha evaluado correctamente.

7.4. PRINCIPIOS DE CIRUGÍA

El tratamiento primario con intento curativo es la cirugía, las terapias locales o sistémicas (quimioterapia o terapia blanco) son con intento paliativo.

- El paciente debe estar clínicamente apto para una cirugía mayor.
- Una resección hepática con intento curativo debe tener las siguientes características:
- Función hepática adecuada (generalmente Child-Pugh clase A sin hipertensión portal)
- Masa solitaria sin invasión vascular grosera.

- Adecuado remanente hepático futuro (por lo menos 20% sin cirrosis y al menos 30% a 40% con cirrosis Child A, tener adecuado drenaje biliar y adecuada irrigación o drenaje vascular).

Una resección hepática es controversial en las siguientes circunstancias pero debe considerarse:

- Enfermedad multifocal.
- Invasión vascular grosera.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica candidatos para una resección mayor, puede tomarse en cuenta una embolización venosa portal pre-operatoria.
Indicada en sujetos con CHC iniciales que no son candidatos a resección quirúrgica o como tratamiento eficaz puente durante el tiempo de espera del trasplante hepático (nivel II). No deben ser utilizadas en pacientes con criterios quirúrgicos como reemplazo de la cirugía.

7.5. TRATAMIENTO LOCO REGIONAL

ABLACIÓN

Con sustancias químicas (etanol, ácido acético, etc.) o con alteración de la temperatura (radiofrecuencia, microondas, crio ablación). La instilación percutánea de etanol (PEI) y la ablación por radiofrecuencia (RFA) poseen una eficacia similar en tumores menores de 2 cm. Sin embargo, la RFA tiene más capacidad ablativa y su eficacia es claramente mayor a la PEI en tumores mayores de 2 cm (nivel I).

EMBOLIZACIÓN

Infusión de partículas (quimioembolizacion, radioembolización) en la rama de la arteria hepática que alimenta la porción del hígado en la que el tumor está localizado para lograr isquemia y posterior necrosis. Considerar que la mayor parte de la irrigación del parénquima normal proviene de la vena porta y la irrigación de los tumores hepáticos proviene principalmente de la arteria hepática. Es el tratamiento recomendado para tumores mayores a 5cm.

7.6. TRATAMIENTO ADYUVANTE

En el momento actual, no hay ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado eficacia

7.6. ESQUEMAS PARA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE O METASTÁSICA

Hasta la fecha, el único agente que ha mostrado eficacia en términos de supervivencia en un estudio fase 3 controlado con placebo es el sorafenib. Indicado en pacientes con Child A o B.

Población de pacientes estudiados:
Estudio fase III con 602 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado sin tratamiento sistémico previo o con progresión a tratamiento loco regional. El 97% con Child-Pugh A y teniendo como causa principal de la enfermedad hepática la infección crónica por hepatitis C. Fueron randomizados a Sorafenib versus placebo.

EFICACIA

	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)
Sobrevida global media	10.7 meses (p=<0.001)	7.9 meses
Sobrevida global a 1 año	44% (p=0.009)	33%
Tiempo a la progresión sintomática media	4.1 meses (p=0.77)	4.9 meses
Tiempo a la progresión radiológica media	5.5 meses (p=<0.001)	2.8 meses
Respuesta completa	0%	0%
Respuesta parcial	2%	1%
Enfermedad estable	71% (p=0.17)	67%
Tasa de control de enfermedad (mejor tasa de respuesta mantenida por más de 28 días)	43% (p=0.002)	32%

ADMINISTRACIÓN

Sorafenib 400mg VO dos veces al día de manera continua, se toma con agua una hora antes de los alimentos o dos horas después de las comidas (comidas bajas en grasas).

Evento	G3 O 4 (%)
Fatiga	4
Pérdida de peso	2
Alopecia	0
Síndrome mano-pie	8
Rash	1
Anorexia	<1
Diarrea	8
Naúseas	<1
Vómitos	1
Hipertensión	2
Disfunción hepática	<1
Hemorragia	1

Los estudios con quimioterapia a título paliativo con agente único o en combinación han demostrado bajas tasas de respuesta y sin beneficios significativos en sobrevida.

GEMOX

Gemcitabina 1000mg/m2 día 1
Oxaliplatino 100mg/m2 día 2

Evento	G3 o 4 (%)
Trombocitopenia	49
Neutropenia	37
Diarrea	28
Neurotoxicidad	24
Neutropenia febril	6

CAPOX

Oxaliplatino: 130mg/m2 en infusión de 2 horas en Dx5% día 1, cada 3 semanas.
Capecitabine: 850mg/m2 – 1000 mg/m2 vía oral cada 12 horas los días 1-14 en ciclos repetidos cada 3 semanas.

No hematológica

Evento	Grado 3 o 4 (%)
Dolor abdominal	13
Diarrea	31
Náuseas/vómitos	38
Fatiga	6
Parestesias	21
Síndrome mano-pie	19
Trombosis venosa Prof.	0
Hipertensión	2

Hematológica

Evento	Grado 3 o 4 (%)
Anemia	6
Neutropenia	15
Trombocitopenia	10

FOLFOX

Oxaliplatino: 85mg/m2 en Dx5% 250ml en infusión de 2 horas, administrado cada 2 semanas (dosis total por ciclo: 85mg/m2) concurrente con la administración de LCV.
Leucovorina: 200mg/m2 en infusión de 2 horas diluido en 25-500ml de NaCl 0.9% o dextrosa al 5% los días 1 y 2 cada dos semanas (dosis total por ciclo: 400mg/m2)
5FU: 400mg/m2 en bolo de 1 a 2 minutos luego de LCV y luego 600mg/m2 en infusión de 22 horas diluido en 100 a 1000ml de NaCl 0.9% o Dextrosa 5% los días 1 y 2 cada 2 semanas (dosis total por ciclo 2000mg/m2)

No Hematológica

Evento	% G1	% G2	% G3	% G4
Nauseas	44	22.5	5.7	0
Vómitos	24	24.4	4.3	1.5
Diarrea	30.6	16.3	8.6	3.3
Mucositis	24.9	12.9	5.3	0.5
Cutánea	19.6	9.1	0	0
Alopecia	15.8	1.9	0	0
Neurológico	20.6	29.2	18.2	0

Hematológica

Evento	% G1	% G2	% G3	% G4
Neutropenia	14.3	14.3	29.7	12
Trombocitopenia	62.2	11.5	2	0.5
Anemia	59.8	23.5	3.3	0

ADRIAMICINA AGENTE ÚNICO

Adriamicina 60mg/m2 en dosis única los días 1 y 22.

Evento	G3 o 4 (%)
Neutropenia	63
Trombocitopenia	24
Anemia	28
Neutropenia febril	17
Hipertransaminasemia	13
Hiperbilirrubinemia	16
Diarrea	7
Vómitos	4
Mucositis	7
Anorexia	3

VIII.COMPLICACIONES

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

9.1. REFERENCIA

9.2. CONTRA REFERENCIA

Culminado el tratamiento el paciente debe ser contra-referido a su centro hospitalario de origen con un documento de resumen de todas las medidas de tratamiento instaladas.