



¿Se pudo
prevenir con la
vacuna?
Hepatocarcinoma
en niños: 15 años
de experiencia
del Grupo
Oncológico
Pediátrico
EsSalud
Rebagliati –
Almenara Lima
Perú

CONCURSO “PREMIO
KAELIN”

SEUDONIMO: El mataplagas
Lima 21 Mayo del 2013

I INDICE

INTRODUCCION.....	ii
RESUMEN.....	iii
CAPITULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
CAPITULOII:FUNDAMENTACION TEORICA.....	7
CAPITULO III.....	9
CAPITULO IV.....	11
ANEXOS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	49

II. INTRODUCCION

El Hepatocarcinoma Infantil (HCC) se presenta principalmente en pacientes portadores de Hepatopatía crónica por HBV infectados por transmisión vertical de madres portadoras de Hepatitis B Crónica , quienes no fueron inmunizados al momento de nacer ; en segundo lugar por alteraciones genéticas y en tercer lugar por alteraciones metabólicas congénitas . Por el contrario en adultos se desarrolla habitualmente en pacientes portadores de una cirrosis hepática y cuyos factores etiológicos más frecuentes son bien conocidos: la hepatopatía crónica por el virus de la Hepatitis B (HBV), por el virus de la Hepatitis C (HCV) y la asociada al alcoholismo crónico

El Hepatocarcinoma ocupa el sexto lugar en niños de dieciocho patologías oncológicas y es la tercera causa de muerte atribuida al cáncer .Su incidencia no es uniforme a través del mundo sino que es muy variable, dependiendo de la prevalencia de los principales factores etiológicos en cada región. La frecuencia relativa se distribuye entre el 0.8 al 3.3% en Europa , Australia y Estados Unidos (El Serag 2007) y aproximadamente el 2.5% en Japón y Tailandia.

En Europa , Australia y Japón las tasas de incidencia están en torno de cinco a siete casos por millón de niños y adolescentes (Stilller 2006).

En 1990 la Sociedad internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) creó el grupo SIOPEL para el manejo del Hepatocarcinoma infantil , dicho protocolo ha sido sometido a constantes variaciones en función de los avances en la terapia blanco, la quimioterapia intra-arterial hepática, las mejoras en las técnicas quirúrgicas gracias a la contribución de los estudios imagenológicos más prolijos y el trasplante hepático como soporte a la quimioterapia estándar, dicho tratamiento ha originado el aumento de la sobrevida del 20 % de los casos en los años 2000 al 40% en la actualidad.

Esta presente investigación es el primer estudio de Hepatocarcinoma infantil a nivel nacional. Cuya importancia radica en la etiología muy diferente a la del adulto, donde el papel de la inmunización contra el virus de la Hepatitis B juega un rol transcendental en esta enfermedad; el manejo multidisciplinario ya que

participan activamente los hepatólogos, oncológicos, cirujanos , patólogos y radiólogos intervencionistas. basado en la óptima respuesta al tratamiento oncológico para posteriormente ser sometidos a una cirugía radical , los cuales fueron inoperables al debut; a diferencia de los adultos cuyo manejo es principalmente quirúrgico inicialmente o el trasplante hepático . Siendo la sobrevida de los niños cuatro veces mayor a la de los adultos a pesar de debutar con estadios avanzados de la enfermedad.

III. RESUMEN

Una detección temprana es crucial para una potencial terapia curativa por ello la importancia de este Estudio de 15 años de experiencia de manejo de Hepatocarcinoma Infantil en pacientes de ESSALUD: Rebagliati- Almenara , del 1 de Enero de 1999 al 15 de Mayo del 2013, con el propósito de describir la epidemiología, tratamiento, evolución y análisis de costos de 20 casos de Hepatocarcinoma infantil. y su implicancia en la salud infantil.

Este estudio aporta principalmente el manejo multidisciplinario de esta neoplasia, donde la quimioterapia si produce respuesta tumoral en la mayoría de casos donde el estado avanzado del tumor limita ser operados al debut y la terapia antiangiogénica prolonga la sobrevida evitando las recaídas .

Resaltando que en un tercio de la población estudiada pudo haber evitado el cáncer al hígado si el paciente hubiese sido inmunizado con la vacuna antiHepatitis B al nacer.y completado a los seis meses sus tres dosis.

SUMMARY

Study Descriptive-Retrospective Longitudinal type series of cases :13 years of experience in treatment of Hepatocarcinome in children from ESSALUD Rebagliati- Almenara Hospital, since 1 January 1999 until 15 May 2013. The proposition was to describe the epidemiology, treatment, evolution and costs of 20 cases of Hepatocarcinome in children.

The data recollected include demographic aspects, laboratory, images, pathology, treatment, evolution and,survival. We made too the cost's analysis study .

This study shows the multidisciplinary handling of this neoplasia where the chemotherapy plays one important role at the majority of cases where the advanced stage of tumor is one limit for surgery at debut. In addition other therapeutic alternatives how intra-arterial liver chemotherapy and the use of multikinase inhibitors help to produce better therapeutic answer increasing the free disease survival. The liver transplant is the better alternative of treatment but in many cases that is impossible because advanced presentation of disease.

The Hepatitis B vaccine plays important role in the prevention of this cancer, and decreases the costs for the institution.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. PROBLEMATICA RELATIVA AL TEMA DE ESTUDIO

EL Hepatocarcinoma infantil es una patología neoplásica de mucha envergadura cuyo manejo multidisciplinario tanto tecnológico y terapéutico nos ha conllevado a mejorar su sobrevida ,donde los avances en el campo de las inmunizaciones han contribuido a disminuir su incidencia a partir recién del 2002 en que la vacuna de Hepatitis B ingresa al plan nacional de vacunación a pesar de los reportes nacionales de zonas endémicas de Hepatitis B a nivel nacional y madres portadoras crónicas del virus.

B. DELIMITACION DE LA INVESTIGACION

El estudio comprende todos los casos reportados de Hepatocarcinoma Infantil comprendidos en el periodo del 1 de enero de 1999 hasta el 20 de mayo del 2013 en ESSALUD Rebagliati-Almenara.

C. JUSTIFICACION

El Cancer infantil es una patología de muy alto costo para la institución donde el Hepatocarcinoma esta considerado como uno de los tipos de cáncer de mas difícil manejo, ya que se localiza en un órgano vital como es el hígado; es por ello el interés del estudio en describir los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico y tratamiento de cada intervención y un análisis de los costos con la finalidad de analizar el manejo multidisciplinario de esta neoplasia y tratar de continuar aumentando su sobrevida, sin secuelas para que posteriormente estos pacientes sean económicamente productivos al país.

En el Peru existen solo dos instituciones que brindan atención al niño-adolescente con cáncer, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y ESSALUD, dentro de esta última es el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati quien lidera el manejo oncológico infantil a nivel nacional en cooperación con el Servicio de Transplante Hepático del Hospital Nacional Guillermo Almenara es por ello que este trabajo se ha basado en los 20 casos de Hepatocarcinoma que hemos manejado durante 15 años en conjunto.

D. LIMITACIONES

El periodo de estudio de 15 años , basado en la fecha de creación de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (1999) y posteriormente la creación de la Unidad de Transplante de Hígado en el Hospital Guillermo Almenara.

No existen registros anteriores al año 1999 de Hepatocarcinoma infantil en ESSALUD.

La referencia tardía de los casos evidenciando estadios avanzados de la enfermedad lo cual conlleva a un peor pronóstico de sobrevida.

No contamos con pruebas genéticas de PCR en la institución para clasificar a los pacientes de alto riesgo cuyo tratamiento óptimo deberá ser el transplante hepático.

La falta de una red de conocimientos de esta patología por parte de los pediatras para un diagnóstico precoz y anular el concepto de cáncer de hígado como sinónimo de muerte.

E. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

-Describir las estrategias para conducir el manejo multidisciplinario del Hepatocarcinoma infantil con la finalidad de incrementar su sobrevida

Objetivo Secundarios:

-Determinar las características clínico- epidemiológicos de esta patología en la institución

-Evaluar la mejor opción terapéutica y de menor costo incrementando así la sobrevida.

-Enfatizar la importancia de la inmunización anti Hepatitis B a todo recién nacido a nivel nacional

-Evaluar el uso de inhibidores multiquinasa como herramienta de inhibición de la angiogénesis y proliferación celular .

CAPITULO II

FUNDAMENTACION TEORICA

Los tumores hepáticos malignos conforman una gama heterogénea de neoplasias donde ocupa el segundo lugar el Hepatocarcinoma, prevaleciendo esta enfermedad en los escolares y adolescentes. La dificultad terapéutica en todos los casos depende del problema técnico para abordar este tumor, muchos de ellos de gran tamaño aparte del reto natural que implica tratar una neoplasia maligna en los casos de cáncer hepático de cualquier índole.

Existen cuatro factores diferentes relacionados con el Hepatocarcinoma : los genéticos, los ambientales, los infecciosos y los derivados del daño hepático asociado a cirrosis.

Es muy clara la relación de Hepatitis B con Hepatocarcinoma , a través de la cirrosis secundaria al daño hepático por el virus. La transmisión directa vía placenta a los fetos se asocia con el desarrollo de HCC en la segunda década de la vida, la infección posterior produce tumores mas tardíos, generalmente en la tercera década. La Hepatitis C también esta implicada en menor grado con HCC , pero no en edades pediátricas.

La asociación de cirrosis y carcinoma hepatocelular se observa frecuentemente en enfermedades congénitas o hereditarias que cursan con daño hepático como el síndrome de Alagile, déficit de alfa 1 antitripsina, tirosinemia, glucogenosis, Budd Chiari, deficiencia de glucosa 6 fosfato , uso prolongado de andrógenos y radioterapia local.

Constituyen en la actualidad del 08 al 3.3% de los tumores de los niños con una incidencia promedio de 1.6 por millón. Conforman el 10 % de los tumores en pediatría , 2/3 de las masas hepáticas en los niños son malignas. Existen dos tipos de Hepatocarcinoma el convencional y la variante fibrolamelar, que es de mejor pronóstico. Casi siempre son multifocales y rara vez encapsulados.

Los signos mas frecuentes son masa abdominal , acompañándose de dolor y distensión abdominal, en menor frecuencia se observa palidez vómitos , anorexia, perdida de peso e ictericia. El método diagnóstico inicial debe ser una ecografía y sobre todo para evaluar si la vena cava inferior esta permeable o hay un

trombo en ella. Siendo la tomografía abdominal y pélvica con doble contraste el exámen mas recomendable porque precisa los datos de una ecografía y una tomografía de toráx para evaluar extensión de enfermedad.

El estadiaje se basa en la clasificación del grupo europeo para tumores hepáticos SIOPEL denominada pretext (extensión pretratamiento) el cual divide al hígado en 4 segmentos , el segmento de un segmento configura el pretext I, dos segmentos el pretext II , 3 el pretext III los cuales pueden ser reseccables si no hay compromiso de vena porta o hepáticas, y el pretext IV compromete los 4 segmentos del hígado.

El control local es la cirugía , siendo la piedra angular para el tratamiento de los tumores hepáticos.La quimioterapia ha marcado la diferencia en la tasa de curación, su utilización preoperatoria es frecuente en los estadios avanzados. Existen alternativas terapéuticas como la quimioembolización intra.arterial hepática y en la actualidad el trasplante hepático en el caso de enfermedades hereditarias o pretext IV y la terapia antiangiogénica.

Son factores de buen pronostico la resección completa del tumor, los estadios tempranos (I y II), la variedad histológica fibrolamelar y la rápida disminución de la alfafetoproteína con la quimioterapia.

CAPITULO III

A. HIPOTESIS Y VARIABLES

1) Los factores de buen pronóstico para el hepatocarcinoma infantil son:

La resección completa del tumor

Los estadios tempranos de la enfermedad

La rápida disminución del marcador sérico de alfa-fetoproteína

2) La terapia antiangiogénica disminuye el riesgo de recaída

3) El trasplante hepático es la primera opción de tratamiento curativo en los Hepatocarcinoma secundario a enfermedades metabólicas congénitas

4) La vacuna anti Hepatitis B puede contribuir a disminuir el riesgo de padecer Hepatitis viral crónica activa que conlleve a Hepatocarcinoma

5) Es el trasplante hepático la alternativa de tratamiento menos costosa

6) La talidomida potencia la acción de la quimioterapia a menor costo en comparación con el sorafenib

B. DIAGRAMA DE VARIABLES

Las variables :

Cuantitativa: numérica: discreta

Cualitativas: nominales

Continuas

ordinales

C y D .DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES E INDICADORES DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	VALOR DE MEDICION	GRAFICO
HEPATOCARCINOMA	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	PIE
	DICOTOMICA			
GRUPO ETAREO	CUANTITATIVA DISCRETA	INTERVALO	N° %	BARRAS
SEXO	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	BARRAS
	MASCULINO -FEMENINO			
PROCEDENCIA	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	PIE
	COSTA-SIERRA-SELVA			
Ag HBV (+)	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	PIE
	DICOTOMICA			
PRETEXT	CUALITATIVA ORDINAL	ORDINAL	N° %	PIE
	PRETEX I-II-III-IV			
ESTADIO	CUALITATIVA ORDINAL	ORDINAL	N° %	PIE
CIRUGIA AL DEBUT	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	BARRAS
	DICOTOMICA			
TIPO HISTOLOGICO	CUALITATIVA DICOTOMICANOMINAL		N° %	
QT NEOADYUVANTE	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	
QX POST QTNEOADYU	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	
	DICOTOMICA			
CIRROSIS	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	
	DICOTOMICA			
NIVEL DE AFP	CUANTITATIVA DISCRETA	INTERVALO		
REMISION	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	BARRAS
	DICOTOMICA			
RECAIDA	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	BARRAS
	DICOTOMICA			
SOBREVIDA	CUALITATIVA CATEGORICA	NOMINAL	N° %	BARRAS
	DICOTOMICA			

CAPITULO IV

A. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Se reviso las historias clínicas de paciente pediátricos del Hospital Edgardo Rebagliati -Almenara con diagnóstico de tumor Hepático y se seleccionó las cuales tuvieron el diagnostico histológico de Hepatocarcinoma en un periodo comprendido de 15 años desde el 1 de enero de 1999 hasta el 21 de mayo del 2013.

Para ello se hizo una revisión bibliográfica de esta patología con lo cual se confeccionó una ficha de datos la cual fue llenada por cada paciente con diagnostico de Hepatocarcinoma.

B. TIPO DE INVESTIGACION

Estudio Descriptivo-Retrospectivo Longitudinal tipo Serie de Casos de niños comprendidos entre los 0 a 18 años de edad procedentes de ESSALUD (Hospital Rebagliati – Guillermo Almenara) con diagnóstico de Hepatocarcinoma, durante el periodo del 1 de enero de 1999 al 21 de Mayo del 2013.

C. POBLACION Y MUESTRA

La población incluye a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor Hepatico Maligno.

La muestra fueron los pacientes portadores de Hepatocarcinoma.

D. MATERIAL Y METODOS

Estudio Descriptivo-Retrospectivo, longitudinal, tipo serie de casos de niños comprendidos entre los cero a 18 años de edad procedentes de ESSALUD con diagnóstico de Hepatocarcinoma tratados en

nuestra institución (Hospital Rebagliati) en el periodo comprendido del 1 de enero de 1999 al 15 de Mayo del 2013.

La data recolectada incluye aspectos demográficos, laboratorio, estudio de imágenes, estudio anátomo-patológico, tratamiento, evolución y sobrevida.

Además de un análisis de costos sobre las alternativas de tratamiento.

E. TECNICAS APLICADAS EN LA RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se acudió al archivo de Historias Clínicas de Essalud Rebagliati y Almenara para extraer las historias clínicas de los 20 casos con diagnóstico de Hepatocarcinoma comprendido entre las edades de 0 a 18 años.

Se confeccionó un ficha de datos los cuales fueron transcritos al programa EXCEL para luego ser interpretados.

F. RESULTADOS

De una data de 58 casos con tumor hepático maligno infantil, 20 casos (34.5%) fueron reportados como Hepatocarcinoma. La edad media al debut fue de 8 años, siendo el grupo etáreo de escolares el más frecuente (60%). La relación de sexo masculino/femenino fue de 3/1, 14 varones y 6 niñas. Procedentes de la costa el 55%, de la sierra el 35% y de la selva solo el 10%.

Los signos principales fueron hepatomegalia, masa abdominal, vómitos, pérdida de peso, anemia y dolor abdominal.

Solo 8 pacientes (40%) habían recibido la vacuna de Hepatitis B; 6 pacientes (30%) eran portadores de Hepatitis B crónica activa y ninguno de ellos había recibido la vacuna de Hepatitis B.

Solo un caso presentó Tirosinemia, como enfermedad metabólica relacionada con Hepatocarcinoma.

El nivel medio de alfa-fetoproteína , como marcador tumoral de diagnóstico y respuesta al tratamiento fue de 86,940 ng/ml al debút (rango de 300 a 349,650). Los estadios del tumor según la clasificación SIOPEL (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) fueron Pretext(Extensión de la Enfermedad Pre-tratamiento) Pretext IV: 25%, Pretext III: 60%, Pretext II :10% y Pretext I: 5%.

Diez pacientes (50%) tuvieron metástasis al debút (4 en pulmón, 3 adenopatías abdominales, 1 cerebro, 1 en piel y 1 trombo vena cava-aurícula derecha).

El método diagnóstico por imágenes fue la ecografía en todos los casos y estadiados por tomografía contrastada de tórax, abdomen, cerebro y pelvis. La ecodoppler aportó información sobre la presencia de trombos en la vena cava.

La biopsia percutánea fue el método diagnóstico mas frecuentemente utilizado (73%) , evitando así complicaciones operatorias de tipo sangrado y estancia operatoria prolongada.

La histología fue Hepatocarcinoma Epitelial en todos los casos y solo 4 casos (20%) presentaron cirrosis. Los 14 casos que no eran portadores de Ag HBs (+) a nivel sérico tampoco lo fueron a nivel histológico del tumor hepático.

Solo cuatro pacientes que presentaron estadios tempranos de enfermedad pudieron ser sometidos a cirugía primaria al debút (de los cuales en uno se realizó trasplante hepático y en 3 pacientes resección hepática); de los tres pacientes sometidos a cirugía radical al debút recibieron quimioterapia adyuvante , pero solo el que recibió quimioterapia mas el antiangiogénico inhibidor multiquinasa “sorafenib” esta vivo y libre de enfermedad.

Dieciseis pacientes presentaron enfermedad irresecable al debút, de los cuales 3 recibieron solo quimioterapia (basada en el Protocolo SIOPEL), 6 pacientes recibieron quimioterapia sistémica mas doxorubicina intra-arterial hepática, otros 6 pacientes recibieron quimioterapia sistémica y sorafenib y uno quimioterapia sistémica y el antiangiogénico “talidomida” . Después de recibir la quimioterapia neoadyuvante en 12 pacientes (75%) el tumor decreció convirtiéndolo en resecable.

Los 4 pacientes con Hepatocarcinoma y cirrosis fallecieron.

De los 6 pacientes con AgHBs (+) todos recibieron lamidovudina durante el tratamiento oncológico, de los cuales 5 fallecieron (83.3%) por recaída o progresión de la enfermedad, pero solo uno está en remisión con carga viral negativa para Hepatitis B.

Hasta el momento 8 pacientes (40%) se encuentran en remisión y 12 pacientes fallecieron (2 por enfermedad inoperable y progresión de enfermedad, 7 recaída, 2 por hemorragia post-quimioterapia y uno por falla hepática).

La sobrevida libre de enfermedad de los 8 pacientes en remisión es de 4.8 años (rango de 1 a 6 años).

Analisis de costos

Se confeccionó una tabla de costos directos según el manejo de cada paciente de acuerdo al estadio que presentó al debut y a su evolución durante el tratamiento.

El gasto total para la institución en 20 pacientes pediátricos alcanzó la suma de 343,889 56/100 nuevos soles equivalentes a 132,265.29 dólares americanos

De los 20 pacientes estudiados 6 casos de Hepatocarcinoma tuvieron como factor desencadenante del cáncer la Hepatitis viral crónica activa adquirida por transmisión vertical , ya que no fueron inmunizados: con la vacuna anti Hepatitis viral tipo B al nacer ni en la etapa de lactante o pre-escolar.

La administración de las 3 dosis de la vacuna de la Hepatitis B tiene un costo de 26.7 nuevos soles por paciente , si estos 6 pacientes hubieran sido vacunados con un costo total para la institución de 166.2 nuevos soles , la institución hubiese ahorrado un gasto de 124mil 451 96/100 nuevos soles (47,866.13 dólares americanos) en el tratamiento de estos 6 casos de Hepatocarcinoma porque se hubiesen evitado su padecimiento. Además cabe resaltar que a pesar del alto costo de inversión en el tratamiento de esta neoplasia secundaria a la infección del virus de la hepatitis B, solo uno de ellos se encuentra vivo y en

remisión; los otros 5 fallecieron por debutar con estadios avanzados de la enfermedad (1 falleció por recaída , 2 por hemorragia masiva post quimioterapia y dos por progresión de enfermedad).

Los pacientes diagnosticados con Hepatocarcinoma secundario a la Hepatitis B crónica activa recibieron terapia antirretroviral cuyo costo fue de 32.76 nuevos soles por año hasta evidenciar la disminución de la replicación a valores por debajo de 1000 y /o negatividad de la replicación viral.

En la institución el costo directo de un transplante hepático (6159 nuevos soles) , tiene el mismo valor que una hepatectomía por cáncer, evidenciando que el coste de un transplante hepático sería menor porque no necesita sumar a la hepatectomía el costo del tratamiento de quimioterapia (499.5 nuevos soles) y antiangiogenico (sorafenib 31,080 nuevos soles) complementario por paciente, que asciende a un total de 37,738.5 nuevos soles .

Seis pacientes inoperables al debut recibieron quimioterapia neoadyuvante vía endovenosa, al finalizar este tratamiento se evidenció una reducción parcial del tumor permaneciendo inoperables por ello se utilizó la alternativa de quimioterapia intra.arterial hepática con lo cual los 6 casos pudieron ser operados y finalizar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante , el costo total por paciente ascendió a 7239.5 nuevos soles y el costo total en estos 6 casos fue de 43,437 nuevos soles. Solamente 1 de estos cinco casos se encuentra en remisión de enfermedad , los otros 5 presentaron recaída temprana y fallecieron.

Observamos que la administración de la terapia angiogénica (sorafenib o talidomida) complementaria al tratamiento de quimioterapia y cirugía tumoral hepática ha incrementado la sobrevida al evitar la recaída del Hepatocarcinoma , siendo el coste total del tratamiento mucho menor al utilizar el antiangiogénico “talidomida” (7151.7 nuevos soles) versus el coste total del tratamiento al utilizar la otra alternativa antiangiogenica “sorafenib” (37,738.3 nuevos soles) . Cabe mencionar que los estudios sobre el beneficio del uso de la talidomida en cáncer hepático tipo Hepatocarcinoma son recientes, es por ello que solo tenemos un caso reportado, versus los 8 casos donde se utilizó el sorafenib , cuyos estudios sobre sus beneficios en Hepatocarcinoma datan del 2002 a nivel internacional y en nuestra institución desde el año 2007, fecha en que ingresa a la institución como medicamento de compra especial.

G, DISCUSION DE RESULTADOS

Los tumores hepáticos constituyen cerca del 1,1% de las neoplasias malignas en la población pediátrica. De éstos, el Hepatoblastoma es el más común, abarcando casi dos tercios de los casos y el Hepatocarcinoma es el segundo en frecuencia. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta los diferentes grupos etáreos, pues el 90% de los tumores hepáticos malignos en menores de 5 años corresponden a Hepatoblastomas, mientras que en pacientes con edades comprendidas entre 14 y 18 años, el 87% de las neoplasias hepáticas son Hepatocarcinomas.

El Hepatocarcinoma por transmisión vertical del virus de la Hepatitis B madre a hijo puede aparecer a temprana edad en niños pre-escolares a partir del primer año de vida. En el caso de enfermedades metabólicas y alteraciones genéticas el Hepatocarcinoma se puede presentar en pre-escolares (1, 158, 172, 173, 175, 177, 182, 188, 189).

Los Tumores Hepáticos en niños son estadiados utilizando el Protocolo de la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica SIOPEL III-IV PRETEXT : donde PRE indica el pre-tratamiento y TEXT indica la extensión de la enfermedad, esta clasificación esta avalada por el NCI Instituto Nacional del Cáncer. (www.NCI).

El Hepatocarcinoma es tratados de acuerdo a los regímenes establecidos por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, ya que es el ente rector a nivel pediátrico (2,7,197).

El objetivo terapéutico en el manejo de tumores hepáticos malignos en niños es la extirpación total del tumor, pues de hecho, sólo aquellos en quienes se ha logrado una resección completa del tumor pueden ser curados definitivamente. Sin embargo, la resección primaria del tumor no es posible en un 60% de casos, debido al gran tamaño del tumor y al compromiso de múltiples sectores hepáticos, por lo que es necesario tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (88,200).El grupo de estudio de la SIOPEL (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica , dirigida por Francia) propugna el empleo de quimioterapia previo a la cirugía bajo el concepto que este esquema de tratamiento reduciría el tamaño tumoral y facilitaría una resección más radical y sencilla del tumor (103, 188, 197). Debe darse énfasis en que un tratamiento

agresivo con quimioterapia a base de platino y antraciclínicos, un 70 -75% de tumores inicialmente irresecables; post quimioterapia neoadyuvante se convierten en resecables.(69).

El tratamiento más efectivo del Hepatocarcinoma y potencialmente curativo es el trasplante hepático, aunque éste solo es posible en un pequeño porcentaje de pacientes en los que los tumores son detectados en un estadio temprano antes de que exista una implicación multifocal o vascular. La resección quirúrgica también puede prolongar la supervivencia en una fracción de pacientes, pero el número de candidatos para esta técnica es bastante bajo. Técnicas ablativas pueden utilizarse en pacientes seleccionados con tumores marginales resecables.

Un tratamiento que fue considerado como terapia estándar para Hepatocarcinoma no resecable ha sido la embolización (TAE) o quimioembolización transarterial hepática (TACE), administrando el medicamento “doxorubicina”. TACE es apropiado para pacientes con una función hepática razonable. Es muy importante una selección cuidadosa de los pacientes para evitar la toxicidad, en particular fallo hepático y/o necrosis en la administración. Una nueva posibilidad menos tóxica es la administración intraarterial de itrio-90-impregnado en micro esferas de vidrio o resina. La quimioembolización fue una alternativa oportuna para convertir en operable a tumores de gran tamaño, en los cuales la quimioterapia endovenosa no fue suficiente, pero esta alternativa no mantiene en remisión al paciente por un lapso de tiempo prolongado.

Para pacientes con enfermedad avanzada donde no es posible la embolización, el tratamiento estándar durante años ha sido la administración sistémica de doxorubicina, basándose en ensayos clínicos de un solo brazo con tasas de respuesta variables. La administración sistémica de doxorubicina se ha evaluado en más de 1000 pacientes con tasas de respuesta en torno al 10% sin reflejarse en la supervivencia global. También se han realizado estudios con asociaciones de citostáticos PIAF (cisplatino, interferón doxorubicina, 5-fluorouracilo) doxorubicina en monoterapia, tasas de respuesta de 8,67% y 6,83 respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

En base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos el inhibidor multiquinasa : sorafenib y la talidomida recientemente reportado, son los primeros fármacos de acción sistémica, administrados por vía oral que incrementa la supervivencia en pacientes con Hepatocarcinoma avanzado.

Los Hepatocarcinomas en niños tienen características patológicas muy similares que su contraparte en adultos. Estudios preclínicos han demostrado que la vía Raf/MAPK-ERK kinasa y (MEK)/kinasa regulada por señal extracelular (ERK) juega un rol importante en el carcinoma hepatocelular (4). Más aún, la sobreexpresión de MEK-1 activado favorece el crecimiento y supervivencia tumoral al evitar la apoptosis. Además los Hepatocarcinomas son altamente vascularizados, de tal manera que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) contribuye al desarrollo tumoral y la producción de metástasis . De esta manera la vía Raf-MEK-ERK es una vía apropiada como blanco terapéutico(101, 135, 191, 193, 204).

Sorafenib y Talidomida son una molécula pequeña, con actividad inhibidora multiquinasa, que disminuye la proliferación celular tumoral y la angiogénesis tumoral, así como incrementa la tasa de apoptosis en una gran variedad de modelos tumorales. Actúa inhibiendo la quinasa serina-treonina Raf-1 en la vía Raf/MEK/ERK y ejerce su efecto antiangiogénico al inhibir la porción tirosina quinasa de los receptores de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, 2, 3 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGFR- β) (182,183, 191,192,193). Recientemente, un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III ha demostrado que sorafenib prolonga la supervivencia media y el tiempo a la progresión en pacientes adultos con Hepatocarcinoma avanzado (148), lo que ha valido su aprobación por la FDA como primera línea de tratamiento en adultos con Hepatocarcinoma avanzado. Estudios realizados en población adulta han demostrado que Sorafenib como monodroga es efectivo en pacientes con Hepatocarcinoma avanzado, observándose respuestas aceptables, y además que el perfil de seguridad de la combinación de Sorafenib con doxorubicina es similar que el esperado para cada agente por separado (195).

En niños, estudio randomizado y controlado fase III comparando el gold estándar versus gold standar + sorafenib ha sido reportado recientemente por el grupo francés de la SIOP.(187, 189) a favor del segundo.

Debido a la agresividad de este tipo de cáncer hepático y a la dificultad de realizar trasplantes hepáticos en países en vías en desarrollo, se hace necesaria la búsqueda de nuevas armas terapéuticas, que permitan el objetivo final que es la resección completa del tumor con la subsecuente mejoría en la supervivencia global.

H . CONCLUSIONES

Un tercio de la población infantil con tumor hepático fue diagnosticada de Hepatocarcinoma, siendo más frecuente en el sexo masculino y presentándose principalmente en el grupo etáreo de escolares.

La sintomatología característica del Hepatocarcinoma infantil fue la masa abdominal hepática pétreo, los vómitos y la anemia.

Los niños que no hubieron recibido la vacuna anti- Hepatitis B al momento de nacer , hijos de madres portadoras de Hepatitis crónica B activa se relacionó con mayor frecuencia de Hepatocarcinoma debido a la transmisión vertical del virus.

Los pacientes con HCC en estadios avanzados presentan valores muy altos de alfafetoproteína y la disminución de este marcador durante el tratamiento se relaciona con buena respuesta tumoral.

El examen tomográfico contrastado de cerebro-tórax-abdomen y pelvis contribuye a estadiar la enfermedad y discernir en el tipo de conducta terapéutica inicial en cada paciente y el ecodoppler como método diagnóstico inicial nos informa sobre la existencia de trombo en la vena cava.

Alteraciones metabólicas como la Tirosinemia que conlleva a riesgo de HCC, siendo el transplante hepático una alternativa terapéutica si no existe un fármaco que inactive la vía de degradación defectuosa de aminoácidos.

El Hepatocarcinoma epitelial es el subtipo histológico mas frecuente y de peor pronóstico en comparación al fibrolamelar, donde no hubo ningún caso.

La biopsia percutánea diagnóstica se asocia a menor riesgo de complicaciones quirúrgicas (sangrado) e inicio de tratamiento precoz.

Estadios avanzados de HCC se relacionan con mayor riesgo de hemorragia intracapsular hepática durante el tratamiento de quimioterapia.

Una buena técnica quirúrgica durante la resección puede evitar la diseminación de la enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante en HCC infantil inoperable al debút produce una disminución del tamaño tumoral y posibilidad posterior de tratamiento quirúrgico.

La doxorubicina intraarterial hepática asociada a la quimioterapia endovenosa se asocia a una mejor respuesta tumoral.

El descenso del AFP durante el tratamiento de quimioterapia asociado o no a sorafenib evidencia la buena respuesta tumoral.

Lamivudina fármaco que contribuye a neutralizar la carga viral positiva de Hepatitis B no interfirió con el tratamiento oncológico.

La asociación de sorafenib y talidomida como fármacos antiangiogénicos inhibidores multiquinasa, al protocolo de tratamiento a evidenciado una mayor supervivencia y menor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

El trasplante hepático es una alternativa al tratamiento en la actualidad de menor costo que el tratamiento multidisciplinario del Hepatocarcinoma (cirugía hepática + quimioterapia + antiangiogénico).

Los factores de mal pronóstico fueron: presencia de cirrosis hepática, metástasis, Hepatitis B crónica activa y trombo en la vena cava.

Los factores de buen pronóstico son un estadio temprano, el Hepatocarcinoma fibrolamelar, la cirugía completa del tumor y la disminución de la alfafetoproteína durante el tratamiento.

La prevención de la Hepatitis B a través de la inmunización en todo recién nacido conlleva a una disminución del riesgo de padecer hepatocarcinoma y disminuir 1000 veces los costos del tratamiento oncológico al evitar padecer esta neoplasia .

I. RECOMENDACIONES

Todo recién nacido debe recibir la vacuna antiHepatitis B y se debe verificar que halla completado sus tres dosis en la cartilla de vacunación para evitar el riesgo de padecer de Hepatocarcinoma por transmisión vertical y por infección directa a temprana edad.

Un manejo multidisciplinario conlleva a mejorar la sobrevida de esta neoplasia tan agresiva .

El trasplante hepático es la mejor alternativa en los pacientes portadores de Hepatocarcinoma secundario a enfermedades hereditarias como la tirosinemia , déficit de glucosa 6 fosfato entre otras.

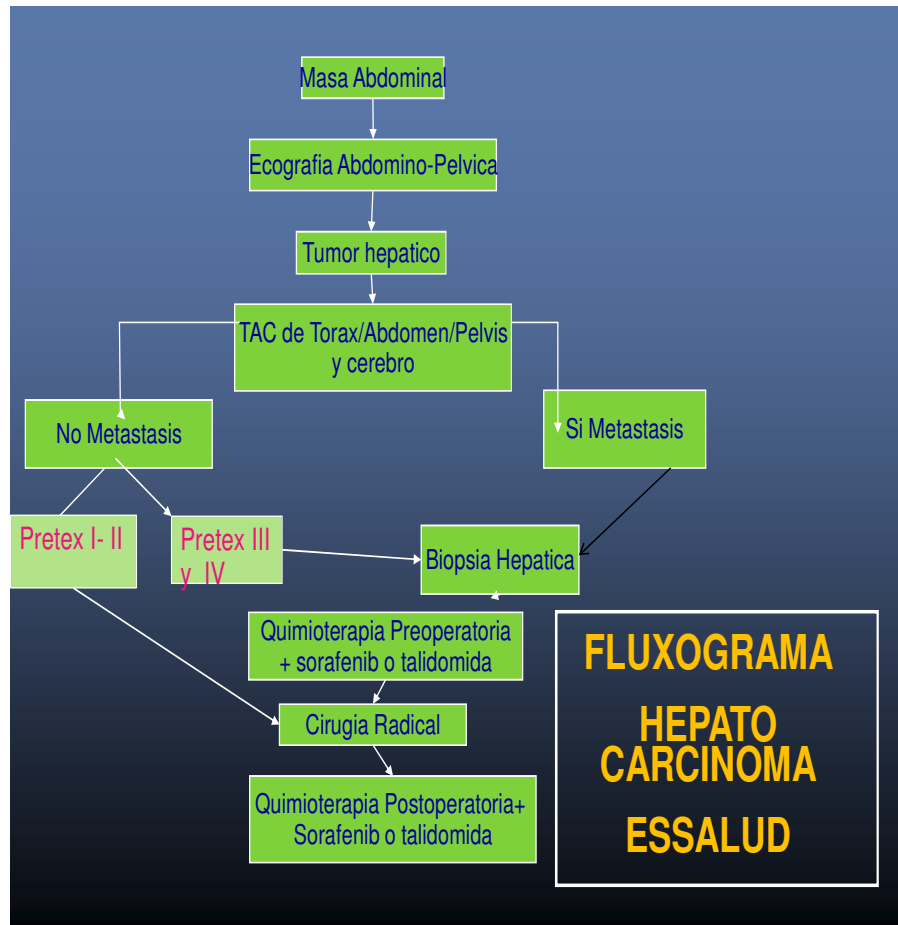
El trasplante hepático es la mejor alternativa en estadio pretext IV.

Se recomienda el uso de la terapia antiangiogénica para Hepatocarcinoma infantil como medida para prevenir la recurrencia de esta neoplasia tan agresiva .

Se recomienda que este trabajo de investigación sirva de base para iniciar estudios prospectivos de cohortes.

ANEXOS

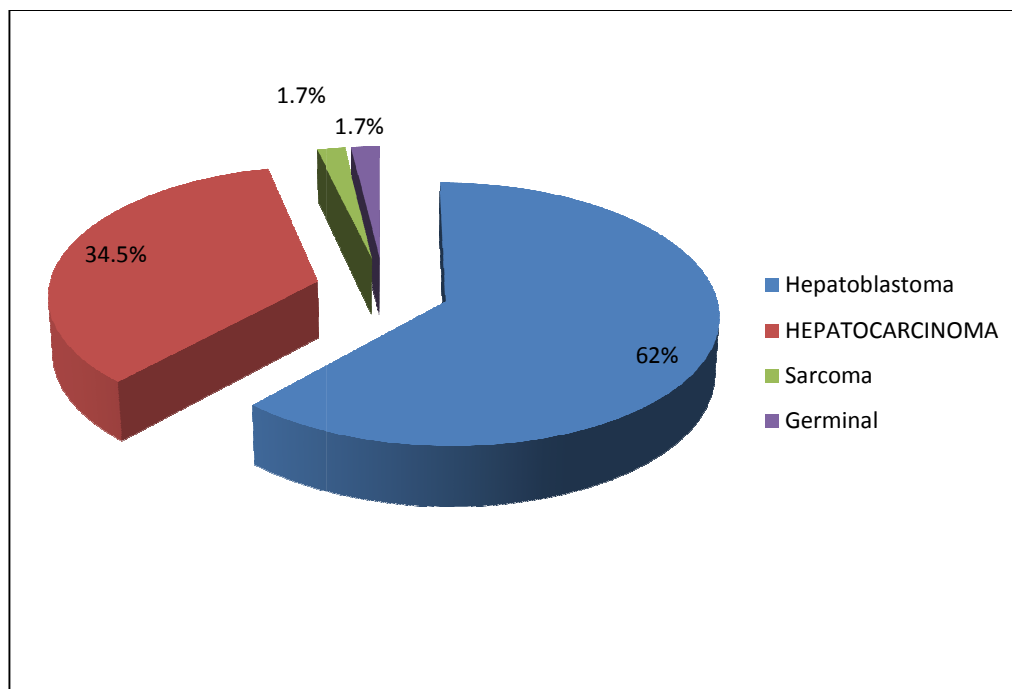
GRAFICO N°1-Fluxograma



**TABLA I - Tumores hepáticos malignos en la infancia
Essalud 1999-2013**

CANCER HEPATICO	Nº	%
Hepatoblastoma	36	62
HEPATOCARCINOMA	20	34.5
Sarcoma	1	1.72
Geminal	1	1.72
TOTAL	58	100

GRAFICO N°2 – Distribución de tumores hepáticos malignos ESSALUD 1999-2013



**TABLA II - Hepatocarcinoma infantil según sexo
ESSALUD 1999-2013**

SEXO	Nº	%
Masculino	14	70
Femenino	6	30
TOTAL	20	100

GRÁFICO N° 3 – Hepatocarcinoma infantil según sexo – EsSalud 1999 – 2013

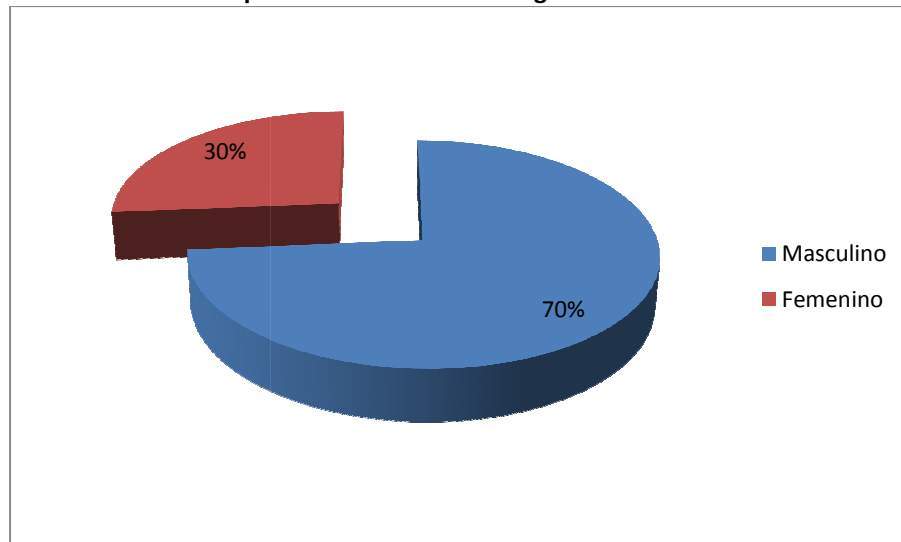


TABLA III – Hepatocarcinoma infantil según grupo etario – ESSALUD 1999 - 2013

GRUPO ETARIO	Nº	%
Infante	0	0
Pre-Escolar	5	25
Escolar	12	60
Adolescente	3	15
TOTAL	20	100

GRÁFICO N° 4 – Hepatocarcinoma infantil por grupo etario – EsSalud 1999 - 2013

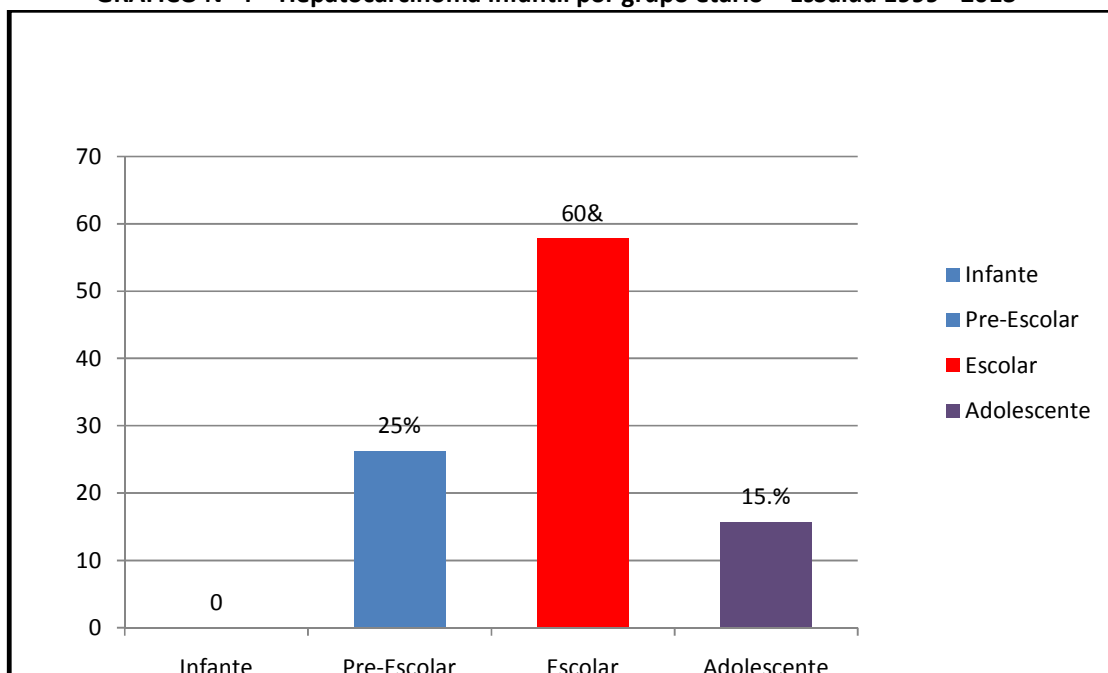


TABLA N° IV a – Hepatocarcinoma infantil según lugar de procedencia – EsSalud 1999 - 2013

PROCEDENCIA	Nº	%
Costa	11	55
Sierra	7	35
Selva	2	10
TOTAL	20	100

GRÁFICO N°5 – Hepatocarcinoma infantil según lugar de procedencia – EsSalud 1999 - 2013

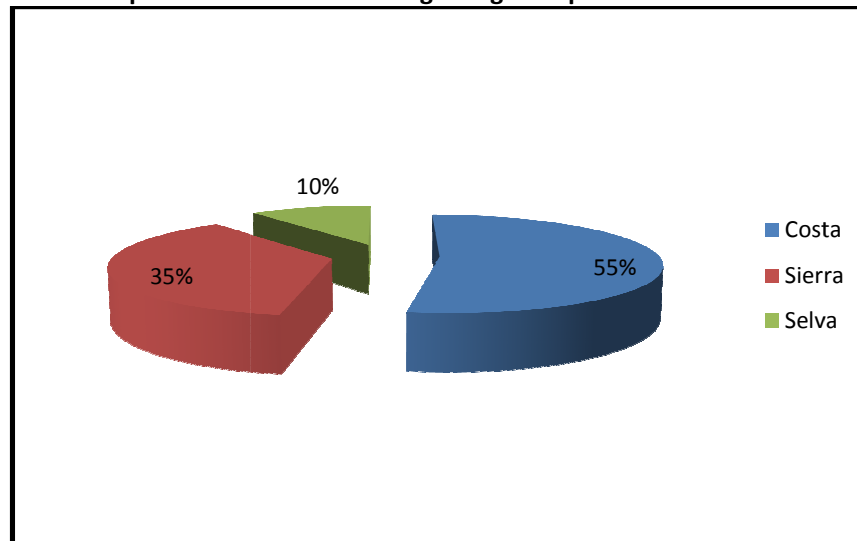


TABLA N° IV b – Hepatocarcinoma relación lugar de procedencia y estadio de enfermedad – EsSalud 1999 - 2013

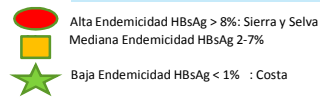
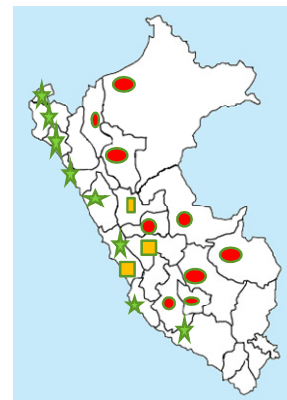
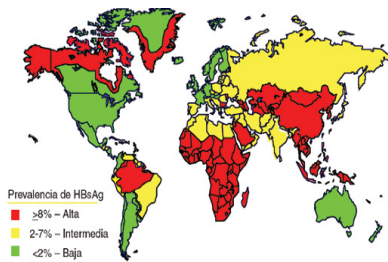
REGION/ESTADIO	PRETEXT	PRETEXT	PRETEXT	PRETEXT	TOTAL
	I	II	III	IV	
COSTA	1	1	5	4	11
SIERRA	0	1	4	2	7
SELVA	0	0	2	0	2
TOTAL	1	2	11	6	20

Figura N.1

EPIDEMIOLOGIA HEPATITIS B

Tabla 1. Nivel de endemicidad según la prevalencia de marcadores para HBV.

Endemicidad	Baja	Intermedia	Alta
Prevalencia HBsAg	< 2%	2-7%	≥ 8%
Prevalencia anti-HBc	< 15%	15-40%	≥ 40%
Infección neonatal	Rara	No común	Común
Infección infantil	Rara	No común	Común
Distribución geográfica	Norte América Europa Occidental Australia Sudamérica (Cono Sur)	Europa Oriental Mediterráneo Centro y Sudamérica Oriente Medio	Sudeste Asiático China, África Islas del Pacífico Oriente Medio Cuenca Amazónica



**TABLA V – Hapatocarcinoma infantil según síntomas y signos
– EsSalud 1999 - 2013**

SINTOMAS Y SIGNOS	Nº	%
Hepatomegalia	20	100
Masa abdominal hepática	20	100
Vómitos	20	100
Anemia	18	100
Dolor abdominal	18	90
Baja de peso	18	90
Circulación colateral	5	25
Ictericia	3	15

Figura N. 2

SECUENCIA DE LA INFECCION VIRUS DE LA HEPATITIS B

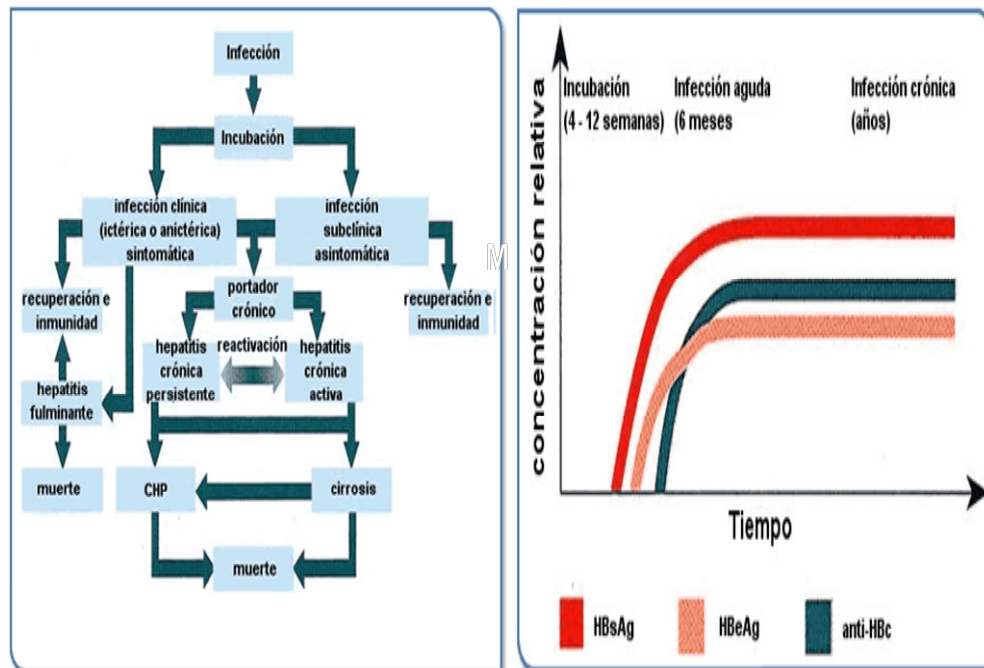
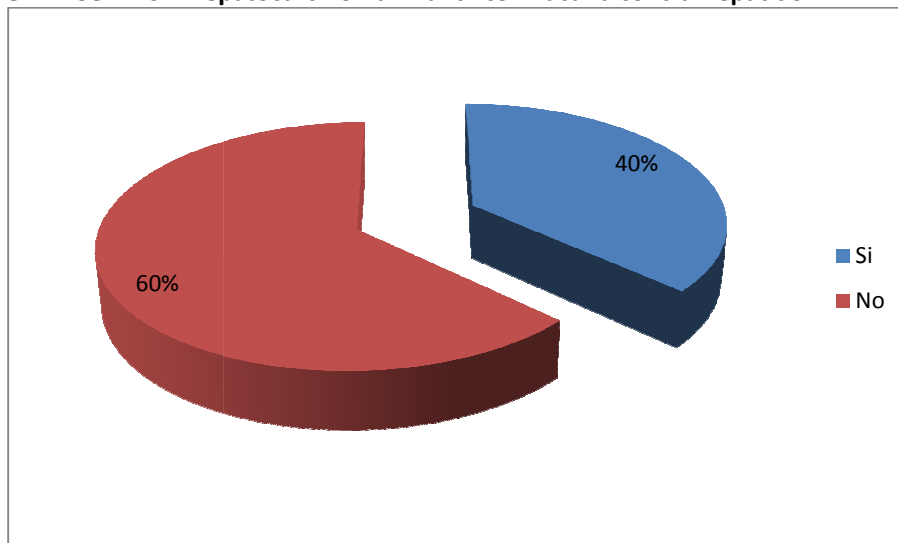


TABLA VI – Hepatocarcinoma infantil vacunados contra Hepatitis B – EsSalud 1999 - 2013

VACUNADOS	Nº	%
Si	8	40
No	12	60
TOTAL	20	100

GRÁFICO N° 6 – Hepatocarcinoma infantil con vacuna contra Hepatitis B



TABLAVII– Hepatocarcinoma infantil con AgHBs positivo – EsSalud 1999 - 2013

AgHBs POSITIVO	Nº	%
Si	6	30
No	14	70
TOTAL	20	100

GRÁFICO N°8 – Hepatocarcinoma infantil con AgHBs positivo – EsSalud 1999 - 2013

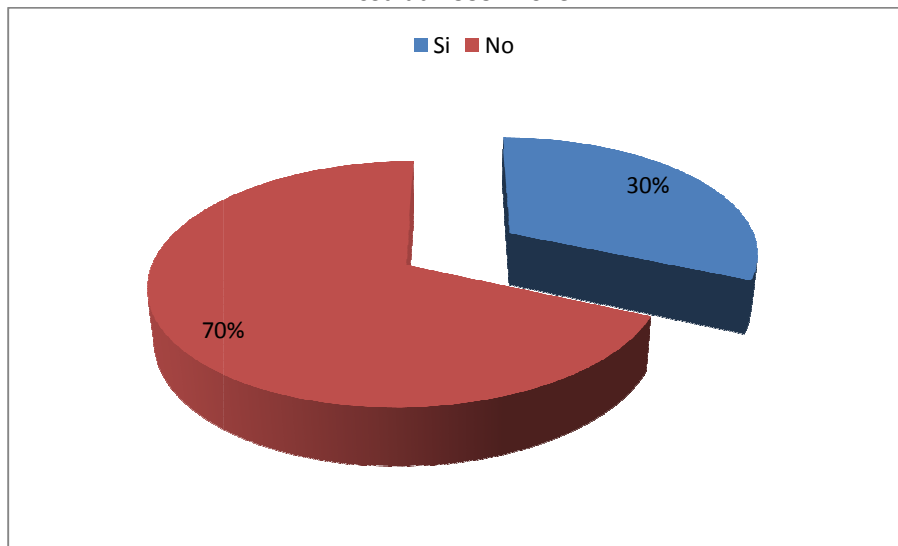


TABLA VIII– A -Hepatocarcinoma infantil – Método diagnóstico por imagen – EsSalud 1999 - 2013

DIAGNOSTICO POR IMAGEN	Nº	%
Ecografía abdominal	20	100
Tac abdominal	20	100

TABLA VII– B – Hepatocarcinoma infantil marcador tumoral alfafetoproteina (AFP) – EsSalud 1999 - 2013

AFP AL DEBUT	Nº
Rango mínimo	300
Rango máximo	349,650
Media al debut	86,940
Media de AFP post Qt neoadyu	840
Media de AFP pasientes en remisión	3.2

GRÁFICO N°9 - Hepatocarcinoma infantil: Marcador tumoral Alfafetoproteina (AFP) EsSalud 1999 - 2013

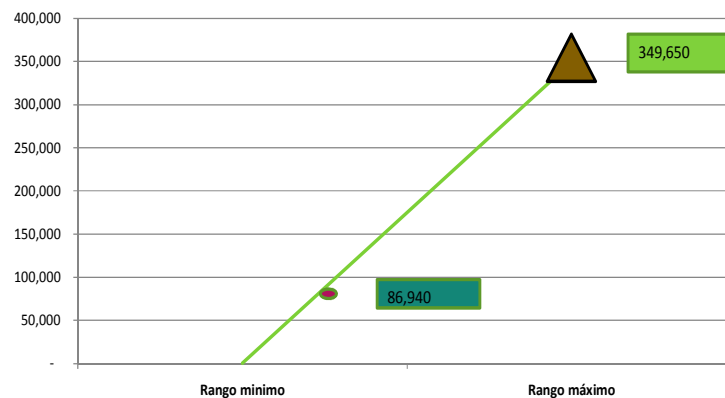


TABLA IX – Hepatocarcinoma infantil según lóbulo hepático afectado
EsSalud 1999 – 2013

LOBULO HEPATICO	Nº	%
Lobulo derecho	12	60
Lobulo izquierdo	5	25
Bilateral	3	15
TOTAL	20	100

GRÁFICO N° 10 – Hepatocarcinoma infantil según lóbulo hepático afectado – EsSalud 1999 – 2013

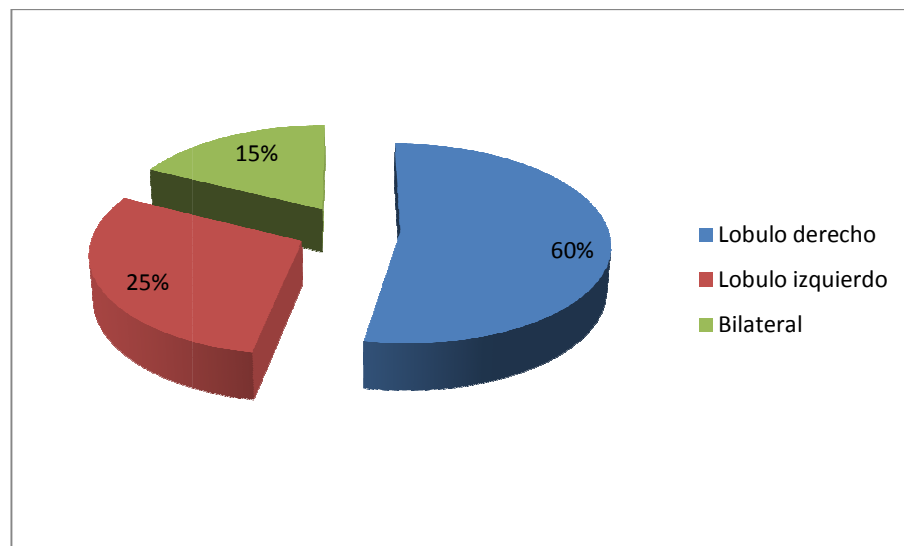


TABLA X – Hepatocarcinoma infantil estadiaje pretext

– EsSalud 1999 – 2013

ESTADIAJE PRETEXT	Nº	%
Pretext I	1	5
Pretext II	2	10
Pretext III	12	60
Pretext IV	5	25
TOTAL	20	100

GRÁFICO N° 11 – Hepatocarcinoma infantil: Estadiaje Pretext – EsSalud 1999 - 2013

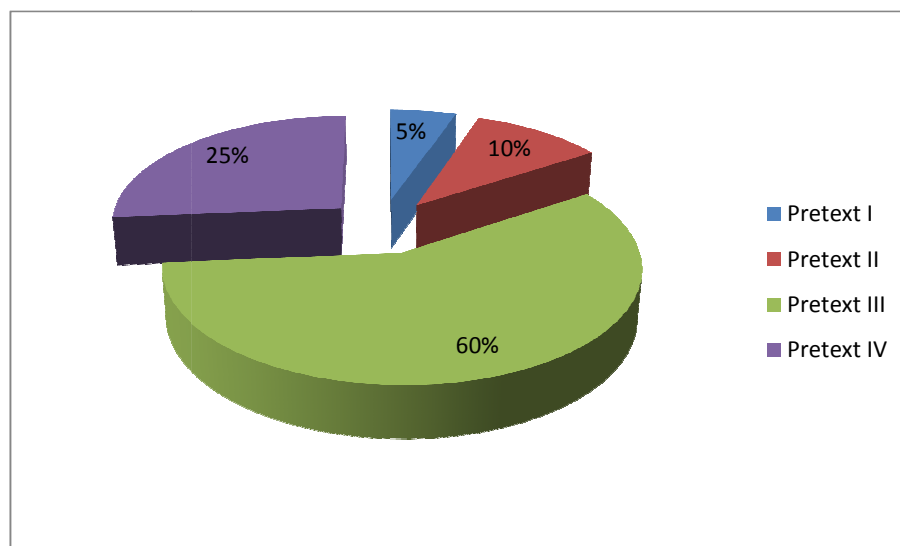


FOTO N.1 ANATOMIA HEPATICA

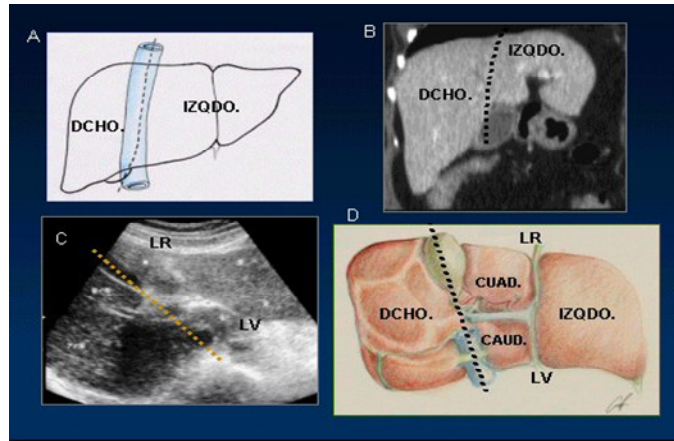
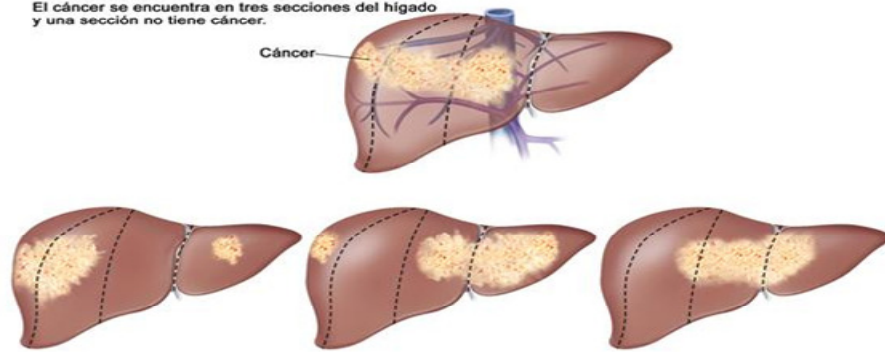


Figura N. 4

Cáncer de hígado en estadio 3 de PRETEXT

El cáncer se encuentra en tres secciones del hígado y una sección no tiene cáncer.



El cáncer se encuentra en dos secciones del hígado y dos secciones que no están cerca entre sí no tienen cáncer.



TABLA XI – Hepatocarcinoma infantil – Metástasis al debut – EsSalud 1999 – 2013

METASTASIS AL DEBUT	Nº	%
Pulmon	4	40
Cerebro	1	10
Piel	1	10
Trombo vena cava - auricula derecha	1	10
Adenopatias abdominal	3	30
TOTAL	10	100

Figura Nº 4

Estadíaaje PRETEXT –SIOPEL 5 (PRETreatment EXTent)

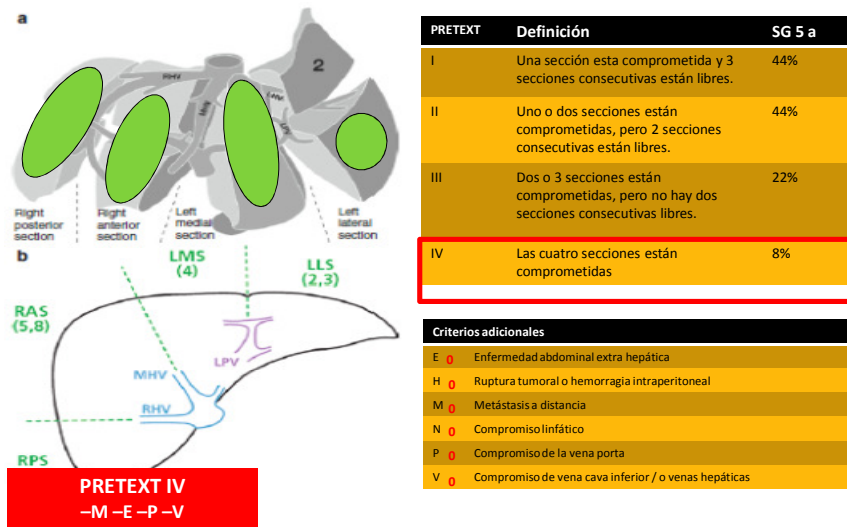
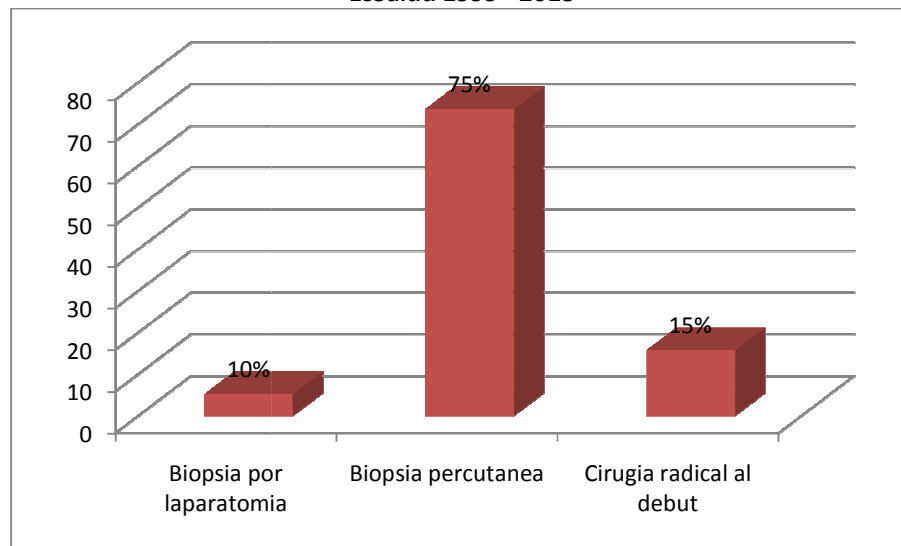


TABLA XII – Hepatocarcinoma infantil: Método diagnóstico quirúrgico – EsSalud 1999 - 2013

METODO DE DIAGNOSTICO Qx	Nº	%
Biopsia por laparatomia	2	10
Biopsia percutánea	15	75
Cirugia radical al debut	3	15
TOTAL	20	100

GRÁFICO N°12 – Hepatocarcinoma infantil de diagnóstico quirúrgica – EsSalud 1999 - 2013



**TABLA XIII– Hepatocarcinoma infantil: Histología –
EsSalud 1999 - 2013**

HISTOLOGIA	Nº	%
Epitelial	20	100
Fibrolamelar	0	0
TOTAL	20	100

TABLA XIV – Hepatocarcinoma infantil con Cirrosis – Essalud 1999-2013

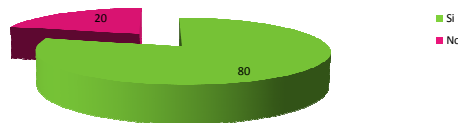
CIRROSIS	Nº	%
Si	*4	20
No	16	80
TOTAL	20	100
* Todos fallecieron		
* 1 de ellos portador AgHBs (+)		

TABLA XV HEPATOCARCINOMA INFANTIL IRRESECCABLE AL DEBUT
ESSALUD 1999-2013

IRRESECCABLE	Nº	%	RESECCABLE POST TRATAMIENTO	
			SI	NO
Si	16	80	16	* 4
No	4	20		
TOTAL	20	100		

* Fallecieron 2 casos por hemorragia post quimioterapia y fallecieron 2 casos por insuficiencia hepática

GRAFICO N. 13. HEPATOCARCINOMA INFANTIL
IRRESECCABLE AL DEBUT
ESSALUD 1999-2013



SIOPEL 4: HEPATOCARCINOMA INFANTIL

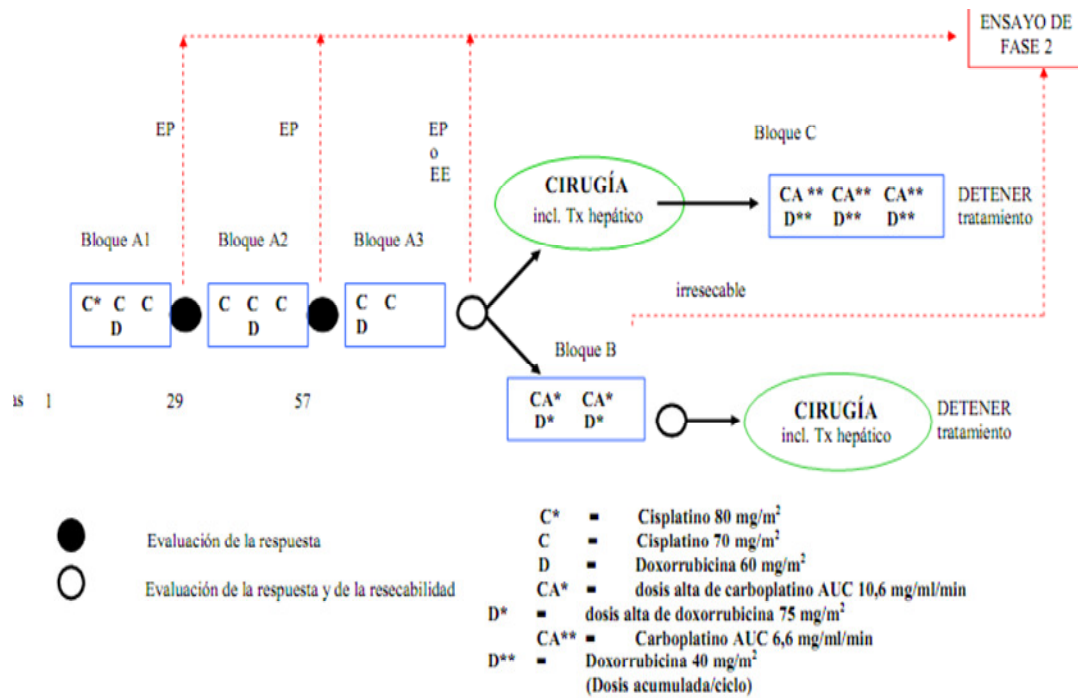


Grafico N.14: Protocolo SIOPEL 4: Tratamiento de Hepatocarcinoma Infantil

Figura Nº 5

CRITERIOS DE RESPUESTA : SIOPEL

<i>Remisión completa (RC)</i>	no hay evidencia de enfermedad y los valores séricos de AFP (ajustados a la edad) son normales.
<i>Respuesta parcial (RP)</i>	<u>cualquier</u> disminución en el volumen tumoral junto con una disminución de los valores séricos de AFP > 1 log por debajo del valor inicial.
<i>Enfermedad estable (EE)</i>	sin cambios en el volumen tumoral, sin descenso en la concentración sérica de AFP o con un descenso de ésta < 1 log.
<i>Enfermedad progresiva (EP)</i>	aumentos inequívocos en una o más dimensiones y/o cualquier aumento inequívoco de la concentración sérica de AFP (en tres determinaciones sucesivas en 1-2 semanas) incluso sin evidencia clínica (médica y/o radiológica) de recaída tumoral.

Momento de realización del Trasplante Hepático

- No debería superar las cuatro semanas posteriores al último ciclo de quimioterapia.

GRAFICO N.16 EVOLUCION DE LOS 20 CASOS DE HCC Y SOBREVIDA

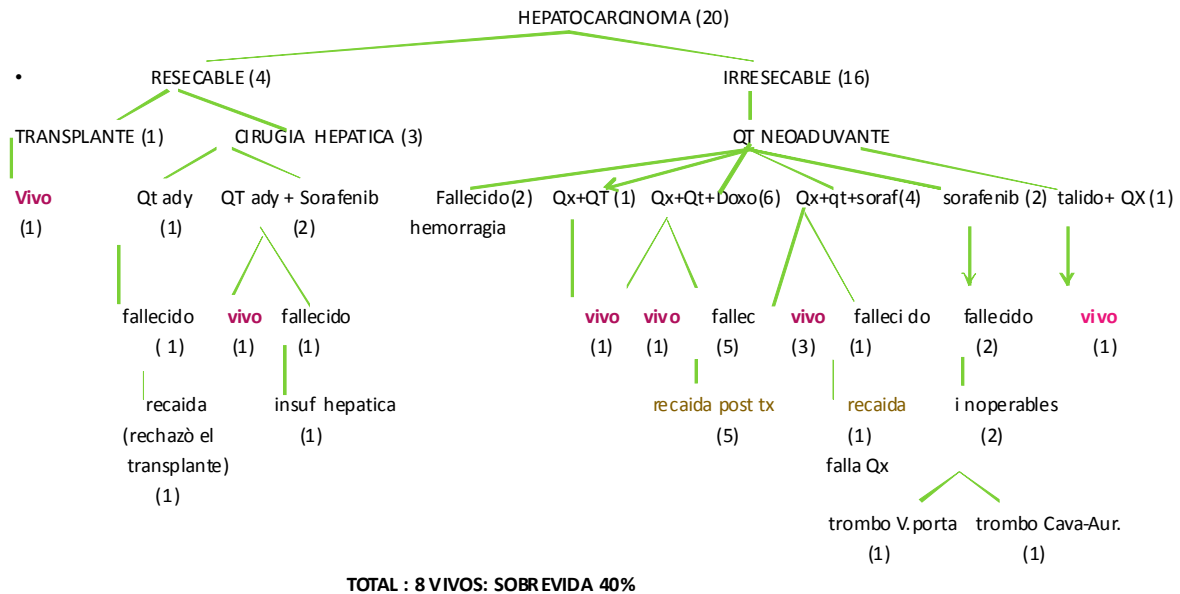


Grafico N. 16 Manejo Multidisciplinario de Hepatocarcinoma Infantil y Sobrevida

HEPATOCARCINOMA INFANTIL SOBRE VIDA DE LOS SEIS CASOS CON

TABLA XVI AgHBs (+)

ESSALUD 1999-2013

SOBRE VIDA CON AgHBs (+)		SI	NO
Caso 1:	Fallece por hemorragia post Qt	0	1
Caso 2:	Fallece por recaída post Qt	0	1
Caso 3:	Fallece por recaída	0	1
Caso 4:	Fallece por progresión de enfermedad	0	1
Caso 5:	Fallece por progresión de enfermedad	0	1
Caso 6:	Vivo post tratamiento	*1	0
TOTAL		6	100
* 16.6 % de sobre vida por HCC con AgHBs (+)			

TABLA XVII HEPATOCARCINOMA INFANTIL PORCENTAJE SOBRE VIDA DE LOS SEIS CASOS CON AgHBs (+)
ESSALUD 1999-2013

SOBRE VIDA CON AgHBs (+)	Nº	%
Fallecidos	5	83.4
Vivos	1	16.6
TOTAL	6	100

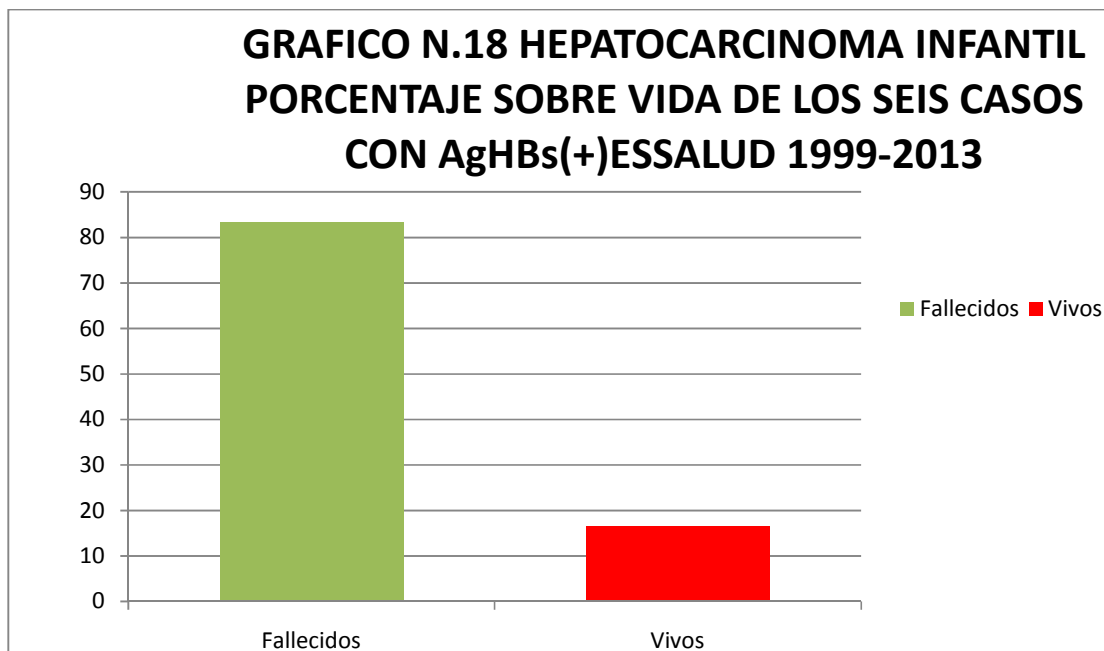


TABLA XVIII-a HEPATOCARCINOMA INFANTIL PORCENTAJE SOBREVIDA
DE LOS 4 CASOS CON CIRROSIS ESSALUD 1999-2013

SOBREVIDA DE HCC CON CIRROSIS	Nº	%
Fallecidos	4	100
Vivos	0	0
TOTAL	4	100

TABLA XVIII-b

**HEPATOCARCINOMA INFANTIL PORCENTAJE
SOBREVIDA**

DE LOS 5 CASOS PRETEXT IV ESSALUD 1999-
2013

SOBREVIDA DE HCCPRETEXT IV	Nº	%
Fallecidos	5	100
Vivos	0	0
TOTAL	5	100

dos por ser inoperables hicieron progresion de enfermedad.

TABLA XIX REMISION DE ENFERMEDAD DE LOS 20 CASOS DE HCC INFANTIL
ESSALUD 1999-2013

PORCENTAJE DE REMISION DE ENFERMEDAD	Nº	%
Fallecidos	12	60
Vivos	8	40
TOTAL	20	100

- Los factores de riesgo asociados a:
- Mal pronóstico Buen pronóstico

Cuadro 1: FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN HCC INFANTIL

ESSALUD 1999-2012

FACTORES DE MAL PRONOSTICO	Nº	ESTADO
Pretext 4	5/5	Fallecidos
Cirrosis	4/4	Fallecidos
AgHBs (+)	5/6	Fallecidos
Trombo en cava - auricula	1/1	Fallecidos
Resección incompleta	1/1	Fallecidos
Falta de descenso de AFP con Qt	1/1	Fallecidos
HCC epitelial	19/19	Siete vivos

Cuadro 2: FACTORES DE BUEN PRONOSTICO EN HCC INFANTIL

ESSALUD 199-2012

FACTORES DE BUEN PRONOSTICO	Nº	ESTADO
Pretext I	uno	Fallece recaída
Pretext II	dos	Uno remisión
Resección completa del tumor	quince	Siete en remisión
Disminución AFP con QT	dieciseis	Siete en remisión
HCC fibrolamelar	cero	Ningún caso

TABLA XX DE COSTOS DIRECTOS EN EL MANEJO DE HEPATOCARCINMA INFANTIL

PACIENTE	TIPO DE COSTO	SOLES	N. PACIENTES	FALLECIO	VIVO	GASTO/PAC
	1 TRANSPLANTE	6159	1	NO	SI	6159
	2 CIRUGIA AL DEBUT	6159	1	SI	NO	17883.02
A	QT 9 CURSOS	499.5		RECAIDA		
	LAMIDOVUDINA AgHBs+	65.52				
	CIRUGIA POR RECAIDA	6159				
	QT 2 LINEA	5000				
	3 CIRUGIA AL DEBUT	6159	1	SI	NO	37738.5
	QT 9 CURSOS	499.5				
	SORAFENIB 12 MESES	31080		INSUF HEPATICA		
	4 CIRUGIA AL DEBUT	6159	1	NO	SI	37804.02
B	LAMIDOVUDINA AgHBs+	65.52				
	QT 9 CURSOS	499.5				
	SORAFENIB 12 MESES	31080				
	5 QT NEOADYUVANTE	37.6	1	SI	NO	5077.6
	1 CURSO			HEMORRAGIA HEP		
	TRANSFUSIONES	5040				
	6 QT NEOADYUVNANTE	37.6	1	SI	NO	167.12
	1 CURSO			HEMORRAGIA HEP		
C	LAMIDOVUDINA AgHBs+	65.52				
	TRANFUSIONES	64				
	7 QT 9 CURSOS	499.5	1	NO	SI	6658.5
	CIRUGIA POST QT	6159				
	8 QT 9 CURSOS	499.5		NO	SI	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL HEPATICA	581				
	CIRUGIA POSTQT	6159				
	9 QT 9 CURSOS	499.5		SI	NO	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL	581		RECAIDA		
	CIRUGIA POSTQT	6159				
	10 QT 9 CURSOS	499.5		SI	NO	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL	581		RECAIDA		
	CIRUGIA POSTQT	6159				
	11 QT 9 CURSOS	499.5		SI	NO	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL	581		RECAIDA		
	CIRUGIA POSTQT	6159				
	12 QT 9 CURSOS	499.5		SI	NO	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL	581		RECAIDA		
	CIRUGIA POSTQT	6159				
	13 QT 9 CURSOS	499.5		SI	NO	7239.5
	DOXO INTRA-ARTERIAL	581		RECAIDA		
	CIRUGIA POSTQT	6159				

	14	QT 9 CURSOS	499.5	SI	NO	22231.26
D		SORAFENIB 6 MESES	15540	RECAIDA		
		LAMIDOVUDINA AgHBs+	32.76			
		CIRUGIA POST QT	6159			
	15	QT 9 CURSOS	499.5	NO	SI	37738.5
		SORAFENIB 12 MESES	31080			
		CIRUGIA POST QT	6159			
	16	QT 9 CURSOS	499.5	NO	SI	37738.5
		SORAFENIB 12 MESES	31080			
		CIRUGIA POST QT	6159			
	17	QT 9CURSOS	499.5	NO	SI	37738.5
		SORAFENIB 12 MESES	31080			
		CIRUGIA POST QT	6159			
	18	QT 9 CURSOS	499.5	SI	NO	34797.02
		SORAFENIB 12 MESES	31080	PROGRESION		
		TRANSFUSIONES	3152			
E		LAMIDOVUDINA AgHBs+	65.52			
	19	QT 2 CURSOS	63.68	SI	NO	11569.52
		SORAFENIB 2 MESES	5180	PROGRESION		
F		LAMIDOVUDINA AgHBs+	21.84			
		TRANSFUSIONES	6304			
	20	QT 9 CURSOS	499.5	NO	SI	7151.7
		TALIDOMIDA	493.2			
		CIRUGIA POST QT	6159			
TOTAL 20 CASOS			343889.76			343889.76

BIBLIOGRAFIA

1. Bircher, J.; Benhamou, JP.; McIntyre, N.; Rizzetto, M.; Rodes, J., editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. 2nd Edition. Oxford University Press; 1999.
2. Sherlock, S.; Dooley, J., editors. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th Edition. Blackwell Science; Oxford, UK; Malden, MA: 2002.
3. Schiff, ER.; Sorrell, MF.; Maddrey, EC., editors. Schiff's Diseases of the Liver. 9th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003.
4. Schaffner H, Popper H. Capillarization of the sinusoids. *Gastroenterology* 1963;44:339–42.
5. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004;40:860– 7. [PubMed: 15094237]
6. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599–607. [PubMed:11079009]
7. Digestive diseases in the United States: Epidemiology and Impact. NIDDK; Bethesda, MD: 1994. NIH Publication No. 94-1447
8. National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; Hyattsville, MD: 2005. Series 13
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825– 32. [PubMed: 9121257]
10. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874–80.[PubMed: 10323892]
11. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. The Dionysos Study Group. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845–50. [PubMed: 9462221]
12. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (3 Suppl 1):S5–10. [PubMed: 16540768]

13. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99–S112. [PubMed: 16447287]
14. Conn, H.; Atterbury, C. Cirrhosis. In: Schiff, L.; Schiff, E., editors. *Diseases of the Liver*. 7th edition. Lippencott Company, Philadelphia; Philadelphia: 1993. p. 875-934.
15. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension. From bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(Suppl 2):S125–30. [PubMed: 15758647]
16. Pirovino M, Linder R, Boss C, Kochli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: Capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988;66:298–302. [PubMed:3131572]
17. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988;83:723–26. [PubMed: 3260068]
18. Cattau E, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical exam in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164–66. [PubMed: 7057606]
19. Erlinger, S.; Benhamou, J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: Mcintyre, N.; Benhamou, J.; Rizzetto, M. Rodes, J., editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. University Press; Oxford: 1991. p. 380
20. Muercke RC. The finger-nails in hypoalbumenemia: a new physical sign. *Br Med J* 1956;4979:1327–28.
21. Epstein O, Adukiewicz AB, Dick R, Sherlock S. Hypertrophic hepatic osteoarthropathy. *Clinica roentgenologica, biochemical hormonal and cardiorespiratory studies, and review of the literature.* *Am J Med* 1979;67:88–97. [PubMed: 463921]
22. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987;147:1065–67. [PubMed: 3592873]
23. Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985;5:35–45. [PubMed: 3983651]
24. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet* 1994;343:483. [PubMed: 7905979] Schuppan and Afdhal Page 10 *Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2009 March 8.

25. Pratt, D.; Kaplan, M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In: Schiff, E.; Sorrell, M.; Maddrey, W., editors. Schiff's Diseases of the Liver. Eighth Edition. Lippincott Williams Wilkens; Philadelphia: 1999. p. 205
26. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973;1:1494–96. [PubMed: 4123153]
27. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 1990;76:675– 88. [PubMed: 2217672]
28. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000;95:795–801. [PubMed: 10648388]
29. Martinez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2002;23:19–36. PubMed: 11866220]
30. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172:389–92. [PubMed: 2526349]
31. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med* 2002;21:1023–32. [PubMed: 12216750]
32. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudateright lobe ratio. *Radiology* 2002;224:769–74. [PubMed: 2202712]
33. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transittime analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579–83. [PubMed: 10334257]
34. Blomley MJ, Lim AK, Harvey CJ, et al. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut* 2003;52:1188–93. [PubMed:12865280]
35. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.[PubMed: 11211142]
36. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol* 2002;12:151–65. [PubMed: 11868093]
37. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral-induced cirrhosis: Grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:591–96. [PubMed: 10470885]

38. Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:777–85. [PubMed: 11584240]
39. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–42. [PubMed:14512891]
40. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: Noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999;212:227–34. [PubMed: 10405746]
41. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience. *Radiology* 2005;237:507–11. [PubMed: 16244259]
42. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54. [PubMed: 15690481]
43. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979;139:667–69. [PubMed: 443970]
44. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57. [PubMed: 14647056]
45. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614–18. [PubMed: 12385448]
46. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–906. [PubMed: 15940625]
47. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500. [PubMed: 11172192]
Schuppan and Afdhal Page 11 *Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2009 March 8.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–49. [PubMed: 4541913]
49. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660–64. [PubMed: 3610046]

50. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:85–101. [PubMed: 1568779]
51. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96. [PubMed: 12512033]
52. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005;11:261–63. [PubMed: 15719393]
53. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005;42:826–32. [PubMed: 15885353] Epub 2005 Mar 31
54. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406–20. [PubMed: 5641303]
55. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:208–14. [PubMed: 3781189]
56. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997;17:163–73. [PubMed: 9308122]
57. Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 2002;51:132–39. [PubMed: 12077107]
58. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42(Suppl1):S65–74. [PubMed: 15777574]
59. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–13. [PubMed: 11984517]
60. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105–17. [PubMed: 12512035]

61. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31. [PubMed: 15470215]
62. Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857–61. [PubMed: 14999707]
63. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207–10. [PubMed: 10613747]
64. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719–27. [PubMed: 12198698]
65. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Longterm therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–81. [PubMed: 15987916]
66. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. BEHoLD Study Group. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198–209. [PubMed: 16230074]
67. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528–36. [PubMed: 16083710]
68. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419–27. [PubMed: 14647053] Schuppan and Afdhal Page 12
Lancet. Author manuscript; available in PMC 2009 March 8.
69. Roberts SK, Thorneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848–57. [PubMed: 8608895]
70. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981–85. [PubMed: 9412303]

71. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127–31. [PubMed: 7557861]
72. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–48. [PubMed: 11179247]
73. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952–4. [PubMed:12648985]
74. de Franchis R, Dell'Era A, Iannuzzi F. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2004;36:787–98. [PubMed: 15646423]
75. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003;124:1700–10. [PubMed: 12761727]
76. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–54. [PubMed: 15084697]
77. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–27. [PubMed: 14654322]
78. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl): 171–80. [PubMed: 10728803]
79. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:744–57. [PubMed: 16979776]
80. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085–90. [PubMed: 10094951]
81. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–7. [PubMed: 12500204]
82. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S138–42. [PubMed: 15758649]

83. Blendis L, Wong F. Portopulmonary hypertension: an increasingly important complication of cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:622–4. [PubMed: 12891571]
84. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–9. [PubMed: 12540791]
85. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:329–37. [PubMed: 16741552]
86. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–30. [PubMed: 11592607]
87. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–17. [PubMed:14667750]
88. Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: Conference proceedings. *Hepatology* 2004;40:1465–73. [PubMed: 15565604]
89. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35–50. [PubMed: 15508101]
90. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:S74–83. [PubMed: 12407579]
91. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886–97. [PubMed: 15237373]
92. Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2005;11:267–80. [PubMed: 15719409]
93. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005;139:2–10. [PubMed: 15606606]
94. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Sem Liver Dis* 2001;21:351–72.

- 95.** Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373–84. [PubMed: 11586466]
- 96.** Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247–50. [PubMed: 10644669]
- 97.** Knittel T, Kobold D, Saile B, et al. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. *Gastroenterology* 1999;117:1205–21.[PubMed: 10535885]
- 98.** Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ* 2003;10 (Suppl 1):S59–67. [PubMed: 12655347]
- 99.** Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor β and the liver. *Hepatology* 2001;34:859–867. [PubMed: 11679955]
- 100.** Muhlbauer M, Bosserhoff AK, Hartmann A, et al. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease. *Gastroenterology* 2003;125:1085–93. [PubMed: 14517792]
- 101.** Hellier S, Frodsham AJ, Hennig BJ, et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology* 2003;38:1468–76. [PubMed: 14647058]
- 102.** Satsangi J, Chapman RW, Haldar N, et al. A functional polymorphism of the stromelysin gene (MMP-3) influences susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:124–30. [PubMed: 11438501]
- 103.** Wright M, Goldin R, Hellier S, et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003;52:1206–10. [PubMed: 12865283]
- 104.** Yoshizawa K, Ota M, Saito S, et al. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens* 2003;61:159–65. [PubMed:12694584]
- 105.** Erhardt A, Maschner-Olberg A, Mellenthin C, et al. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:335–42. [PubMed: 12586300]

- 106.** Silvestri L, Sonzogni L, De Silvestri A, et al. CYP enzyme polymorphisms and susceptibility to HCV-related chronic liver disease and liver cancer. *Int J Cancer* 2003;104:310–7. [PubMed:12569554]
- 107.** Stickel F, Osterreicher CH, Datz C, et al. Prediction of progression to cirrhosis by a glutathione S-transferase P1 polymorphism in subjects with hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1835–40. [PubMed: 16157826]
- 108.** Huang H, Shiffman ML, Cheung RC, et al. Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:1679–87.[PubMed: 16697732]
- 109.** Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493–503. [PubMed: 12601343]
- 110.** Issa R, Williams E, Trim N, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48:548–57. [PubMed: 11247901]
- 111.** Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005;115:56–65. [PubMed: 15630444]
- 112.** Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis:evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004;126:1795–808. [PubMed: 15188175]
- 113.** Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481–92. [PubMed: 12883493]
- 114.** Myers RP, Tenturier MH, Ratzu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222–30. [PubMed: 12873819]
- 115.** Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–92. [PubMed: 12297848]
- 116.** Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–26. [PubMed: 12883497]

- 117.** Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, et al. Does noninvasive staging of fibrosis challenge liver biopsy as a gold standard in chronic hepatitis C? *Hepatology* 2004;39:1456–57. [PubMed: 15122779]
- 118.** Le Calvez S, Thabut D, Messous D, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:862–63. [PubMed: 14999708]
- 119.** Giannini E, Testa R. Noninvasive diagnosis of fibrosis: the truth is rarely pure and never simple. *Hepatology* 2003;38:1312–3. [PubMed: 14578874]
- 120.** Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;41:935–42. [PubMed: 15582126]
- 121.** Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–13. [PubMed: 15578508]
- 122.** Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78–84. [PubMed:15894397]
- 123.** Rosenberg WM. Rating fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:357–60. [PubMed: 12586303]
- 124.** Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160–74. [PubMed: 15180741]
- 125.** Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462–74. [PubMed: 16427156]
- 126.** Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50. [PubMed: 15685546]
- 127.** Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838–45. [PubMed: 16121354]
- 128.** Low TY, Leow CK, Salto-Tellez M, Chung MC. A proteomic analysis of thioacetamide-induced hepatotoxicity and cirrhosis in rat livers. *Proteomics* 2004; 4:3960–74. [PubMed: 15526343]

- 129.** Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, et al. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004;10:429–34. [PubMed: 15152612]
- 130.** Asselah T, Bieche I, Laurendeau I, et al. Liver Gene Expression Signature of Mild Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 2064–2075. [PubMed: 16344072]
- 131.** Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1:98–105. [PubMed: 16265071]
- 132.** Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42(Suppl1):S22–36. [PubMed: 15777570]
- 133.** Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:95– 107. [PubMed: 15704042]
- 134.** Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–18. [PubMed: 15690074]
- 135.** Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004;39:1477–87. [PubMed: 15185286]
- 136.** Gupta S, Chowdhury JR. Therapeutic potential of hepatocyte transplantation. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:439–46. [PubMed: 12468245]
- 137.** Strom S, Fisher R. Hepatocyte transplantation: new possibilities for therapy. *Gastroenterology* 2003;124:568–71. [PubMed: 12557161] Schuppan and Afdhal Page 15 *Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2009 March 8.
- 138.** Kobayashi N, Ito M, Nakamura J, et al. Hepatocyte transplantation in rats with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:851–7. [PubMed: 10733539]
- 139.** Ahmad TA, Eguchi S, Yanaga K, et al. Role of intrasplenic hepatocyte transplantation in improving survival and liver regeneration after hepatic resection in cirrhotic rats. *Cell Transplant* 2002;11:399–402. [PubMed: 12382664]
- 140.** Cai J, Ito M, Nagata H, et al. Treatment of liver failure in rats with end-stage cirrhosis by transplantation of immortalized hepatocytes. *Hepatology* 2002;36:386–94. [PubMed: 12143047]
- 141.** Nagata H, Ito M, et al. Treatment of cirrhosis and liver failure in rats by hepatocyte xenotransplantation. *Gastroenterology* 2003;124:422–31. [PubMed: 12557148]

- 142.** Malhi H, Gorla GR, Irani AN, Annamaneni P, Gupta S. Cell transplantation after oxidative hepatic preconditioning with radiation and ischemia-reperfusion leads to extensive liver repopulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13114–19. [PubMed: 12244212]
- 143.** Bente D, Kumaran V, Joseph B, et al. Hepatocyte transplantation activates hepatic stellate cells with beneficial modulation of cell engraftment in the rat. *Hepatology* 2005;42:1072–81. [PubMed: 16250034]
- 144.** Matsuno Y, Iwata H, Umeda Y, et al. Hepatocyte growth factor gene transfer into the liver via the portal vein using electroporation attenuates rat liver cirrhosis. *Gene Ther* 2003;10:1559–66. [PubMed: 12907947]
- 145.** Malhi H, Irani AN, Gagandeep S, Gupta S. Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes. *J Cell Sci* 2002;115:2679–88. [PubMed: 12077359]
- 146.** Nowak G, Ericzon BG, Nava S, et al. Identification of expandable human hepatic progenitors which differentiate into mature hepatic cells in vivo. *Gut* 2005;54:972–9. [PubMed: 15951545]
- 147.** Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6:1229–34. [PubMed: 11062533]
- 148.** Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003;422:901–4. [PubMed: 12665833]
- 149.** Willenbring H, Bailey AS, Foster M, et al. Myelomonocytic cells are sufficient for therapeutic cell fusion in liver. *Nat Med* 2004;10:744–8. [PubMed: 15195088]
- 150.** Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004;40:1304–11. [PubMed: 15565662]
- 151.** Thorgerirsson SS, Grisham JW. Hematopoietic cells as hepatocyte stem cells: a critical review of the evidence. *Hepatology* 2006;43:2–8. [PubMed: 16374844]
- 152.** Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000;287:1253–8. [PubMed: 10678830]
- 153.** Edwards JT, Macdonald GA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:275–281. [PubMed: 17023886]
- Schuppan and Afdhal Page 16 *Lancet*

154. International Agency for Cancer Research. GLOBCAN 2002: <http://www-dep.iarc.fr> (accessed March 18, 2009). Chen CJ, Wang LY, Lu MH, et al. Elevated aflatoxin and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; **24**: 38–42.
155. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, et al. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis* 1996; **17**: 1317–21.
156. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer* 2001; **84**: 709–13.
157. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992; **51**: 509–14.
158. Chen C-J, Wang L-Y, Yu M-W. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**: 3–6.
159. Moriya T, Koyama T, Tanaka T, et al. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. *Intervirology* 1999; **42**: 2–3.
160. Sun CA, Chen HC, Lu SN, et al. Persistent hyperendemicity of hepatitis C virus infection in Taiwan: the important role of iatrogenic factors. *J Med Virol* 2001; **65**: 30–34.
160. Brechot C, Nalpas B, Feitelson MA. Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver. *Clin Lab Med* 1996; **16**: 273–87.
161. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; **26**: 39–42.
162. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; **36**: 1206–13.
163. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 395–403.
164. Jan CF, Chen CJ, Chen HH. Causes of increased mortality from hepatocellular carcinoma in high incidence country: Taiwan experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; **20**: 521–26.
165. World Bank. Data and statistics: country classification. <http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0> (accessed May 3, 2009).

166. World Health Organization. Executive summary of the national cancer control programmes: policies and managerial guidelines. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
167. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer* 2008; **113** (suppl): 2221–43.
168. Philips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx1025> (accessed May 3, 2009).
169. Yao JL. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. *Gut* 1996; **38** (suppl 2): 37–38.
170. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; **292**: 771–74.
171. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; **294**: 746–49.
172. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; **105**: 94–98.
173. Lee CF, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; **332**: 328–36.
174. Hsu HM, Lu CF, Lee SC, Lin SR, Chen DS. Seroepidemiologic survey for hepatitis B virus infection in Taiwan: the effect of hepatitis B mass immunisation. *J Infect Dis* 1999; **179**: 367–70.
175. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolket T, et al. Impact of hepatitis B immunisation as part of the EPI. *Vaccine* 2000; **19**: 943–49.
176. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997; **26**: 671–81.
177. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; **336**:

- 1855–59. **178.** Chang MH, Shau WY, Chen CJ, et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000; **284**: 3040–42.
- 179.** Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1685–90.
- 180.** Wang JT, Lee CZ, Chen PJ, et al. Transfusion-transmitted HBV infection in an endemic area: the necessity of more sensitive screening for HBV carriers. *Transfusion* 2002; **42**: 1592–97.
- 181.** Shang GF, Seed CR, Wang F, et al. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Shenzhen, China, 2001 through 2004. *Transfusion* 2007; **47**: 529–39.
- 182.** Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1:S20-37. Epub 2008 Feb 12.
- 183.** Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 May 21; 100(10):698-711. Epub 2008 May 13.
- 184.** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359(4):378-90.
- 185** CCN.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf
- 7) O'Neil BH, Venook AP. Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee *Underserved* 2008; **19**: 26–40.
- 186.** Camma C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; **34**: 593–602.
- 187.** Phase III trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with hepatocarcinome . A French Children Oncology Group study . Ivy , Person. Gilbert F. *Pediatric Blood and Cancer* volume 44 October 2009 p440.
- 188.** Ries L, Smith M, Gurney J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program publication 99-4649.
- 189.** Litten J, Tomlinson G. Liver Tumors in Children. *The Oncologist* 2008;13:812–820.

- 190.**Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al: Cisplatin, Doxorubicin and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a succesful approach - Results of the first prospective study of the International Society of Paediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000;18: 3819-3828.
- 191.**Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al. Overexpression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma:Its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 3:19.
- 192.**Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al: Halting the interaction between vascular endothelial growth factor and its receptors attenuates liver carcinogenesis in mice. *Hepatology* 2004; 39:1517-1524.
- 193.**Wilhelm S, Carter C, Tang L, et al: BAY43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progresión and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099-7109.
- 194.**Strumberg D, Clarck J, Awada A, Moore M, Richly H, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Sorafenib: A Review of Four Phase I Trials in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *The Oncologist* 2007;12:426–437.
- 195.**Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
- 196.**Richly H, Kupsch P, Passage K et al. Results of a phase I trial of BAY 43–9006 in combination with doxorubicin in patients with primary hepatic cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:III104.
- 197.**Ray M.B, Desmet V.J et all.Hepatitis B surface antigen in the liver of patients with hepatitis: a comparison with serological detection. *J.clin. Path* 1976,29,89-93.