

# Factores pronósticos en pacientes con carcinoma hepatocelular desestimado para tratamiento

Antonio Díaz Sánchez<sup>a</sup>, Óscar Núñez Martínez<sup>a</sup>, Marisa Prieto Martín<sup>b</sup>, Inmaculada Beceiro Pedreño<sup>a</sup>, Javier Calleja Kempin<sup>c</sup>, Leandro Santos Castro<sup>a</sup>, Avertano Muro de la Fuente<sup>b</sup>, Gerardo Clemente Ricote<sup>a</sup> y Ana Matilla Peña<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) desestimados para el tratamiento activo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Entre mayo de 2003 y junio de 2005 se desestimaron 50 pacientes para el tratamiento curativo o paliativo del CHC, según los criterios de la Clasificación de Barcelona, y desde ese momento se realizó un soporte sintomático. Se valoraron los factores pronósticos independientes de la mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier, comparadas a través del test de rangos logarítmicos, y posteriormente mediante análisis de regresión de Cox.

**RESULTADOS:** La edad media fue de  $65,9 \pm 11,9$  años y el 84% eran varones. El 48% de los pacientes tenían hepatitis C, y el 58% tenían un grado A de Child-Pugh. El CHC era multinodular en el 54% de los pacientes, y en el 90% el tamaño tumoral total fue mayor de 5 cm. El 34% presentaba una trombosis portal maligna y 4 pacientes, metástasis. El 38% había sido tratado previamente a su desestimación. La mediana de seguimiento fue de 9,2 meses, y la supervivencia a 1 y 2 años fue del 46 y del 17,5%, respectivamente. Los factores asociados a una mayor mortalidad fueron los siguientes: sexo masculino, alfafetoproteína  $> 400$  ng/ml, albúmina sérica  $< 3$  g/dl y presencia de metástasis. Se identificaron los siguientes factores pronósticos independientes de la mortalidad: sexo masculino, albúmina  $< 3$  g/dl y alfafetoproteína  $> 400$  ng/ml. La mediana de supervivencia de los pacientes sin ninguno o un factor de mortalidad fue claramente superior respecto a los pacientes con 2 o más factores (14,2 frente a 4,1 meses).

**CONCLUSIÓN:** La supervivencia de los pacientes desestimados para el tratamiento activo del CHC puede ser estimada, y los factores implicados permiten separar grupos de pacientes con diferente pronóstico a corto-medio plazo.

## PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH NON-ACTIVE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**OBJECTIVE:** To evaluate factors associated with poor survival in patients with non-active treatment of hepatocellular carcinoma (HCC).

**MATERIAL AND METHODS:** Between May 2003 and June 2005, 50 patients with HCC were deemed unsuitable for active treatment, following the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. Symptomatic treatment was provided. Kaplan-Meier curves were constructed and compared by the log-rank test to identify factors associated with poor survival. Independent factors predictive of survival were evaluated by multivariate Cox regression analysis.

**RESULTS:** The mean age was  $65.6 \pm 11.9$  years and 84% of the patients were men. Forty-eight percent of the patients had hepatitis C infection and 58% were Child-Pugh grade A. HCC was multinodular in 54% and the total tumor size was more than 5 cm in 90% of patients. Thirty-four percent of the patients had malignant portal thrombosis and four patients had metastases. Thirty-eight percent of the patients had received previous treatment. The median follow-up was 9.2 months and 1- and 2-year survival was 46% and 17.5%, respectively. Poor survival was associated with male sex, alpha-fetoprotein values of  $> 400$  ng/ml, albumin levels of  $< 3$  g/dl, and metastases. Independent predictors identified by multivariate Cox regression analysis were male sex, albumin levels of  $< 3$  g/dl, and alpha-fetoprotein values of  $> 400$  ng/ml. The median survival in patients with two or more independent factors was significantly lower than that in patients with none or only one factor (14.2 vs. 4.1 months).

Correspondencia: Dra. A. Matilla Peña.

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: anmatilla@eresmas.com

Recibido el 8-3-2007; aceptado para su publicación el 14-5-2007.

**CONCLUSION: Survival in patients with non-active treatment of hepatocellular carcinoma can be estimated and the factors involved allow separate groups of patients with different short- to medium-term prognoses to be identified.**

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa actualmente un área de creciente interés debido al aumento progresivo de su incidencia, especialmente en relación con el diagnóstico de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. En general, el diagnóstico del CHC implica un mal pronóstico por el frecuente hallazgo de la enfermedad en una fase avanzada y su aparición sobre una cirrosis hepática; la supervivencia, en muchos casos, está directamente relacionada con el grado de función hepática. Actualmente, disponemos de un amplio arsenal terapéutico con intención curativa para el CHC, como el trasplante hepático, la resección quirúrgica y los tratamientos percutáneos. A pesar de todo, tan sólo la cuarta parte de los pacientes podrá beneficiarse de este tipo de tratamientos. Para los CHC no sujetos a tratamiento curativo se han diseñado varias terapias con intención paliativa, de las cuales la quimioembolización es la única que ha demostrado un beneficio en la supervivencia, confirmado por un reciente metaanálisis<sup>1</sup>.

Hasta hace pocos años la elección de tratamiento para los pacientes con CHC era difícil debido a la gran variabilidad de factores que había que tener en cuenta, como el tamaño tumoral, la extensión extrahepática, el grado de función hepática o los síntomas asociados al tumor. Ello hizo que la primera aproximación al tratamiento de este tumor no fuera la adecuada, y se constató una alta tasa de fracaso terapéutico entendido como recurrencia o recidiva tumoral, ya fuera en el propio hígado enfermo o en el trasplantado. En 1996, Mazzaferro demostró que la realización de un trasplante hepático ortotópico (THO) en pacientes con CHC lograba una supervivencia similar al realizado por una causa no tumoral, siempre que cumpliera los llamados, desde entonces, Criterios de Milan<sup>2</sup>. En 1999 se estableció la clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), considerada actualmente una de las que mejor combina las características tumorales, la expectativa de supervivencia, la función hepática y la situación clínica del paciente, y que proporciona una información pronóstica aceptada como guía de actuación terapéutica por la comunidad científica europea<sup>3</sup>. Según esta clasificación, los pacientes con una enfermedad tumoral extensa, un grave deterioro de la función hepática o un estado de salud alterado no se beneficiarían de tratamientos con intención curativa, por lo que se indicaría un control paliativo de su sintomatología o incluirlos en los escasos protocolos de nuevos tratamientos disponibles. La supervivencia de este grupo de pacientes es de sólo un 10-20% al año.

Varios trabajos han estudiado la historia natural del CHC no tratado, y han descrito una escasa supervivencia de los

pacientes, sobre todo en los que presentan tumores multicéntricos o infiltrantes, afectación vascular o metastásica, o un grave deterioro hepático<sup>4-16</sup>. Muchos de estos estudios se han realizado sobre población de países orientales, donde las características de la enfermedad hepática son diferentes respecto a la población occidental, por lo que los datos obtenidos pueden diferir respecto a nuestro medio. Con este trabajo, nuestro objetivo fundamental es evaluar la supervivencia y los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma desestimados para el tratamiento activo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre mayo 2003 y junio 2005, 50 pacientes consecutivos con CHC fueron desestimados para el tratamiento activo, en sesión del Comité de CHC de nuestro hospital, conformado por hepatólogos, radiólogos y cirujanos. Dicha desestimación se realizó basándose en los criterios de la clasificación BCLC, debido a la presencia de tumores extensos o con afectación vascular o extrahepática, o bien una función hepática deteriorada, pacientes muy añosos o con comorbilidad que impedían la realización de tratamientos con intención curativa o paliativa. De ellos, 19 pacientes habían recibido previamente tratamiento para el CHC.

En los pacientes con cirrosis hepática, ésta fue confirmada por una combinación de criterios histológicos, analíticos, clínicos o ecográficos. Se definió la presencia de CHC mediante confirmación histológica o citológica o a partir de la existencia de un patrón vascular de captación de contraste típico (realce en fase arterial con posterior lavado en fase venosa) en 2 pruebas de imagen.

Se recogieron las variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes, así como las características tumorales y el tratamiento previo a su desestimación. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, etiología de la hepatopatía, grado de Child-Pugh, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, cociente internacional normalizado (INR), bilirrubina, creatinina, albúmina, fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa (GGT), hemoglobina, plaquetas, leucocitos, alfa-fetoproteína, Model for End-Stage Liver Disease (MELD), número y tamaño de los nódulos, extensión del tumor, presencia de trombosis portal y metástasis. Se valoró la extensión del CHC como uninodular, multinodular e infiltrante-multicéntrico, este último cuando el patrón de afectación tumoral era en forma de nódulos incontables y/o con una gran invasión e infiltración del parénquima hepático. A los pacientes se les efectuó un seguimiento periódico en las consultas de nuestro servicio, donde se realizaron los controles analíticos y las pruebas de imagen según la práctica clínica habitual. El período de seguimiento fue desde la inclusión hasta la última revisión clínica, con fecha límite de enero de 2006, o hasta la aparición del evento estudiado, la muerte del paciente.

En el análisis estadístico se describieron las variables cualitativas mediante porcentajes, comparándose mediante la prueba de la  $\chi^2$ , y las variables cuantitativas mediante su media y desviación típica, o por su mediana y rangos, y se realizó la comparación mediante la prueba de la *t* de Student, o el test de Mann-Whitney si no siguiera una distribución normal. Para valorar los factores asociados con la supervivencia se trazaron curvas de Kaplan-Meier comparadas mediante el test de rangos logarítmicos. Los valores cuantitativos fueron transformados en dicotómicos, según las medidas de tendencia central o por valores clínicamente significativos, para poder realizar su análisis. Los factores con un valor de  $p < 0,1$  se incluyeron como variables independientes en el análisis de regresión de Cox para obtener los factores independientes de mortalidad, y se determinó la presencia de significación estadística con valores de  $p < 0,05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el programa informático de bioestadística SPSS, versión 12.0, para Windows.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I. De los 50 pacientes analizados, 42 (84%) eran varones y 8 (16%) mujeres, con una edad media de 65,9 años (rango, 39-83). La proporción varón:mujer fue

TABLA I. Variables epidemiológicas y clínicas

	n (%)
Sexo (varón/mujer)	42 (84)/8 (16)
Etiología	
VHC	24 (48)
Alcohol	8 (16)
VHB	4 (8)
VHC y alcohol	4 (8)
Otras*	10 (20)
Child-Pugh (A/B/C)	29 (58)/15 (30)/6 (12)
Ascitis	21 (42)
PBE	3 (6)
Encefalopatía hepática	4 (8)
HDA variceal	5 (10)
Insuficiencia renal (Cr $\geq$ 1,5 mg/dl)	2 (4)
	Media $\pm$ desviación típica (n = 50)
Edad (años)	65,9 $\pm$ 11,9
Hemoglobina (g/dl)	13 $\pm$ 2,4
Plaquetas (células/ $\mu$ l)	151.720 $\pm$ 94.937
Leucocitos (cel/ $\mu$ l)	6.292 $\pm$ 2.893
INR	1,29 $\pm$ 0,32
Bilirrubina (mg/dl)	2,2 $\pm$ 1,8
Albumina (g/dl)	3,5 $\pm$ 0,6
Alfafetoproteína (ng/ml)	1512,5 $\pm$ 6369,2
Creatinina (mg/dl)	1 $\pm$ 0,5
Fosfatasa alcalina (U/l)	163 $\pm$ 79
GGT (U/l)	184 $\pm$ 151
MELD	10 $\pm$ 6

HDA: hemorragia digestiva alta; INR: cociente normalizado internacional; GGT: gamma-glutamilo-transpeptidasa; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Otras causas: 1 cirrosis biliar primaria, 1 hemocromatosis, 1 VHB + VHD + VIH, 1 autoinmune, 4 criptogénicas, 1 VHB + etílica, 1 VHC + VHB.

de 5,2:1. La etiología predominante fue la relacionada con el virus de la hepatitis C (48%) seguida de la etílica (16%). Respecto al grado de función hepática, la mayoría de los pacientes presentaba un grado A de Child-Pugh (n = 29 [58%]). El 46% había presentado previamente una descompensación edematoascítica. El valor medio de MELD fue de 10 puntos (rango, 4-16), lo que demuestra una hepatopatía poco avanzada en la mayoría de los casos.

### Características tumorales

En la tabla II se muestran los hallazgos relacionados con el tumor. La lesión fue uninodular en 4 pacientes (8%), multinodular en 27 (54%), e infiltrante o multicéntrico en 19 (38%). El 90% de los tumores tenía un tamaño total mayor de 5 cm. Se encontró una afectación bilobar en 29 pacientes (58%). Respecto a la extensión extrahepática, descubrimos una afectación vascular portal en 17 pacientes (34%), adenopatías de tamaño patológico en la misma proporción y metástasis en 4 pacientes (8%). En 3 pacientes fueron pulmonares y en uno se demostraron metástasis pulmonares y óseas. En un paciente se diagnosticó una trombosis portal aislada, histológicamente maligna, sin observarse en las pruebas de imagen lesiones nodulares en el parénquima hepático pero sí alteraciones que podrían indicar la presencia de un tumor difu-

TABLA II. Características tumorales

	n (%)
Tamaño tumoral total	
$\leq$ 5 cm	5 (10)
> 5 cm	45 (90)
Patrón tumoral	
Lesión única	4 (8)
Multinodular (2-3/4-7 nódulos)	17 (34)/10 (20)
Infiltrante/multicéntrico	19 (38)
Extensión tumoral	
Unilobar	21 (42)
Bilobar	29 (58)
Trombosis portal maligna	17 (34)
Trombosis tras la desestimación	6 (12)
Adenopatías	17 (34)
Metástasis	4 (8)
Confirmación histológica	30 (60)
Tratamiento previo	19 (38)
Alfafetoproteína > 12 ng/ml	27 (54)
Alfafetoproteína > 400 ng/ml	11 (22)
Clasificación BCLC	
B	5 (10)
C	39 (78)
D	6 (12)
Estadificación TNM	
I	2 (4)
II	11 (22)
IIIA	24 (48)
IIIC	9 (18)
IV	4 (8)

so infiltrante. Seis pacientes desarrollaron una trombosis portal maligna tras la desestimación. Se estableció la confirmación histológica del tumor en 30 pacientes (60%). De los 50 pacientes analizados en el momento de la desestimación, según la clasificación BCLC, 5 pacientes se encontraban en un estadio B (10%), 39 en un estadio C (78%) y 6 en un estadio D (12%). Los pacientes que se encontraban en el estadio B fueron desestimados debido a la combinación de diferentes factores, como la edad avanzada, la situación y la extensión del tumor, y la comorbilidad. El 38% había recibido tratamiento previo a su desestimación: 8 pacientes un tratamiento único (4 radiofrecuencia y otros 4 quimioembolización) y 11 pacientes un tratamiento combinado (8 radiofrecuencia, 9 quimioembolización, 3 alcoholización y uno resección quirúrgica). La mediana del nivel sérico de alfafetoproteína fue de 20,8 ng/ml (rango, 1-43.433), que es la cifra patológica (valor de corte > 12 ng/ml según el laboratorio de nuestro hospital) en el 54% de los pacientes y mayor de 400 ng/ml en el 22%.

### Análisis de supervivencia

La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes una vez desestimados fue de 9,2 meses, y de 6 y 12,2 meses para pacientes fallecidos y vivos, respectivamente. En este período, 35 pacientes (70%) habían muerto. Las principales causas de fallecimiento fueron: progresión tumoral en el 30,4%, hemorragia digestiva en el 21,7% y fallo hepático e infecciones en el 13% cada una. La mediana de supervivencia desde la desestimación fue de 9,2 meses (rango, 0,5-32,5). La supervivencia actuarial a 1 y 2 años

fue del 46 y el 17,5%, respectivamente (fig. 1). La mediana de supervivencia desde el diagnóstico del CHC fue de 14,7 meses (rango, 1-98).

De todas las variables recogidas se analizaron las que pudieran tener valor pronóstico desde el punto de vista clínico en la supervivencia de los pacientes (tablas III y IV). Entre estas variables, las que se asociaron con una mayor mortalidad en el análisis univariado mediante curvas de supervivencia fueron el sexo masculino (7,1 frente a 13,7

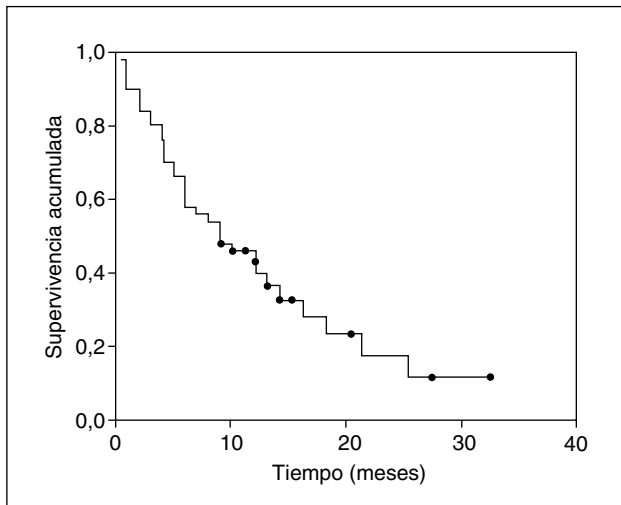


Fig. 1. Supervivencia actuarial de los 50 pacientes desestimados para tratamiento.

TABLA III. Análisis univariado de factores clínicos y epidemiológicos pronósticos de mortalidad

	Pacientes	Mediana de supervivencia (meses)	p
Edad (años)			
≥ 65,9	27	12,2	0,56
< 65,9	23	8,1	
Sexo			
Varón	42	7,1	0,009
Mujer	8	13,7	
Etiología			
VHC o VHB	33	10,1	0,83
Otras	17	9,1	
Child-Pugh			
A	29	12,2	0,25
B	15	8,1	
C	6	5	
Ascitis			
Sí	21	6,1	0,2
No	29	12,2	
Bilirrubina (mg/dl)			
≥ 3	11	6,1	0,67
< 3	39	10,1	
Albumina (g/dl)			
≥ 3	38	12,2	0,08
< 3	12	4,1	
INR			
≥ 1,5	13	6,1	0,18
< 1,5	37	12,2	
MELD			
≥ 15	8	6,1	0,86
< 15	42	9,2	

INR: cociente normalizado internacional; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

meses;  $p = 0,009$ ), una cifra de alfafetoproteína  $> 400$  ng/ml (4,1 frente a 9,2 meses;  $p = 0,03$ ), valores de albúmina sérica  $< 3$  g/dl (4,1 frente a 12,2 meses;  $p = 0,08$ ) y la existencia de metástasis (3,1 frente a 10,1 meses;  $p = 0,02$ ) (fig. 2). La realización de tratamiento previo a la desestimación no fue un factor asociado a la mejoría de la supervivencia de los pacientes tras ella, si bien se observa en estos pacientes una mayor supervivencia desde el diagnóstico ( $p = 0,0001$ ), a expensas de un mayor tiempo de vida entre el diagnóstico del CHC y la desestimación ( $p = 0,0001$ ).

Mediante análisis multivariado de regresión de Cox se identificaron 2 factores pronóstico independientes de mortalidad: el sexo masculino (*odds ratio* [OR] = 5,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-24,8;  $p = 0,02$ ) y una cifra de albúmina  $< 3$  g/dl (OR = 3,23; IC del 95%, 1,2-8,5;  $p = 0,018$ ) (tabla V). Casi alcanzó la significación estadística un valor de alfafetoproteína  $> 400$  ng/ml (OR = 2,2; IC del 95%, 0,96-5,2;  $p = 0,06$ ), aunque se consideró como factor pronóstico, dada la importancia de este marcador en la práctica clínica.

En la figura 3 se muestra la supervivencia de los pacientes según su agrupación en 2 grupos pronósticos. Este

TABLA IV. Análisis univariado de factores tumorales pronósticos de mortalidad

	Pacientes	Mediana de supervivencia (meses)	p
Tamaño tumoral total			
≤ 5 cm	5	7,1	0,89
> 5 cm	45	9,2	
Patrón tumoral			
1, 2 o 3 nódulos	21	9,1	0,93
> 3 nódulos, infiltrante o multicéntrico	29	9,2	
Extensión tumoral			
Unilobar	21	9,2	0,94
Bilobar	29	10,1	
Trombosis portal maligna			
Sí	17	6,1	0,21
No	33	12,1	
Metástasis			
Sí	4	3,1	0,02
No	46	10,1	
Tratamiento previo			
Sí	19	10,1	0,43
No	31	9,1	
Alfafetoproteína (ng/ml)			
≥ 400	11	4,1	0,03
< 400	39	9,2	

INR: cociente normalizado internacional; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

TABLA V. Variables con valor pronóstico independiente en el análisis multivariante

	Odds ratio (intervalo de confianza del 95%)	p
Sexo	5,7 (1,3-24,8)	0,02
Albumina $< 3$ g/dl	3,2 (1,2-8,5)	0,018
Alfafetoproteína $> 400$ ng/ml	2,2 (0,96-5,2)	0,06

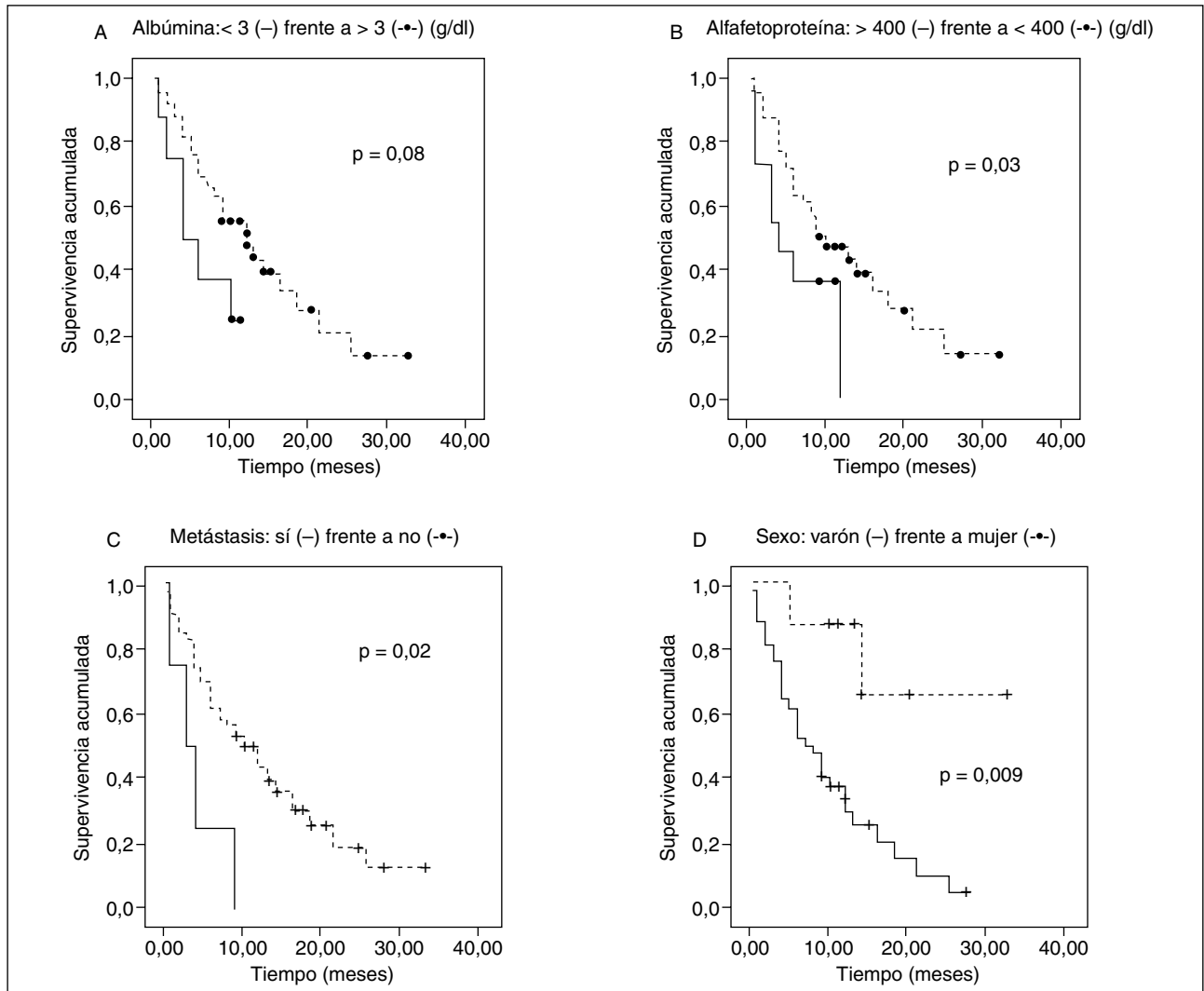


Fig. 2. Comparación de las curvas de supervivencia, mediante el test de rangos logarítmicos, de los pacientes con carcinoma hepatocelular desestimado para tratamiento según los factores sexo, albúmina, alfafetoproteína y existencia de metástasis.

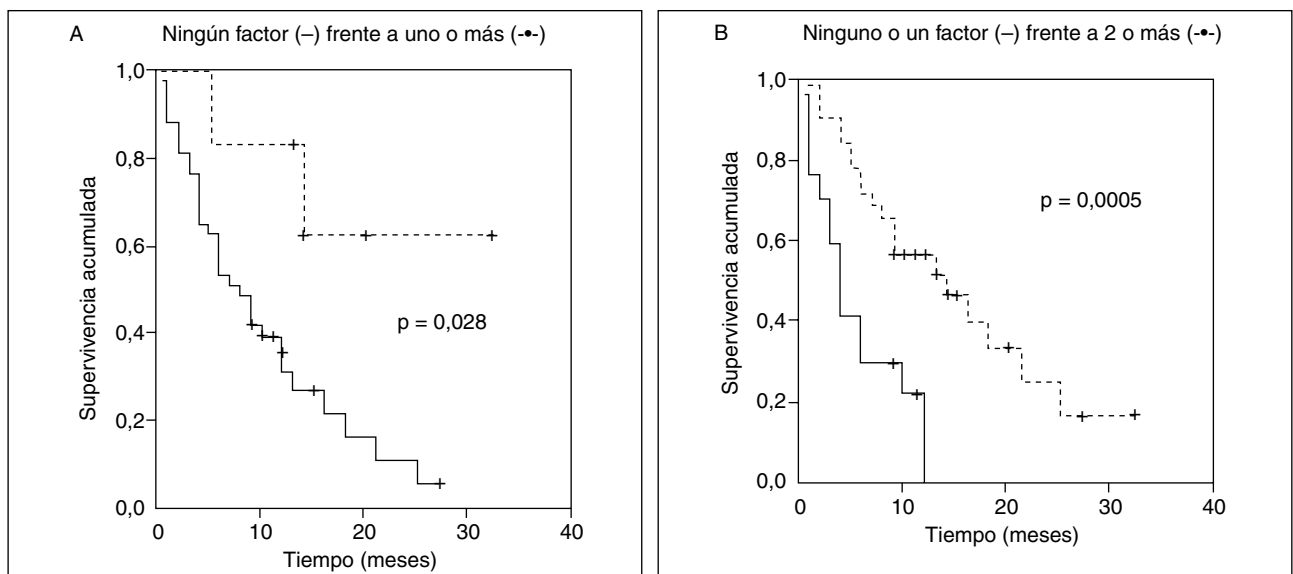


Fig. 3. Curvas de supervivencia según la presencia de factores pronósticos de mortalidad.

análisis se realizó, de cara a valorar si había diferencias clínicamente significativas en la disminución de la supervivencia de nuestros pacientes según el número de factores independientes de mortalidad que presentaban. La supervivencia de los pacientes sin ningún factor pronóstico independiente de mortalidad era claramente superior; solamente 6 pacientes cumplían estas características, por lo que se analizó si no tenían ninguno o un factor, frente a 2 o más, y se determinó que se mantenían las diferencias observadas. Así, los pacientes que no presentaban ninguno o un factor de riesgo ( $n = 32$ ; mediana de supervivencia, 14,2 meses) tenían una supervivencia significativamente mayor que los que presentaban 2 o 3 factores de riesgo ( $n = 18$ ; mediana de supervivencia, 4,1 meses) (supervivencia a 1 y 2 años del 56,3 y el 25% frente al 22,1 y el 0%, respectivamente;  $p = 0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

El CHC es actualmente una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio, y tiene un mal pronóstico en los pacientes que no son candidatos a tratamientos con intención curativa. Desgraciadamente, a pesar de la realización de un adecuado cribado del CHC, un elevado porcentaje de pacientes se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad. Aunque la aplicación de tratamientos curativos es la mejor opción para los pacientes con CHC, la aparición de recidiva o recurrencia tumoral no es desdeñable, y en ocasiones es de tal magnitud que impide el retratamiento de las lesiones. En estos casos terminales sólo se puede aplicar en su mayoría tratamiento sintomático paliativo. Pero incluso dentro de este grupo de pacientes sin posibilidad terapéutica se pueden diferenciar subgrupos con un buen pronóstico a medio plazo, tal como demostramos en nuestro estudio, aunque la aparición de nuevos tratamientos en un futuro próximo podría generar cambios favorables para estos pacientes.

Si bien hemos podido encontrar factores predictivos independientes de mortalidad dentro del grupo de pacientes con CHC no candidatos a tratamiento activo, el estudio presenta ciertas limitaciones que deben comentarse. El tamaño muestral es pequeño, por lo que quizás la potencia del estudio no sea la deseada; además, el estudio es de carácter retrospectivo, pero el realizarlo sobre variables objetivas, recogidas de forma protocolizada en la historia del paciente en nuestra unidad, ha facilitado una alta calidad de los datos obtenidos. Asimismo, el número de eventos fue alto (35 pacientes fallecidos), por lo que la inclusión de factores en el estudio multivariado no fue excesivo; se probaron diferentes modelos (según las variables estadística y clínicamente significativas) hasta seleccionar el actual, que era el que mejor se adaptaba a los objetivos del estudio. Por último, cabe comentar que ésta es una población ya seleccionada a partir de una clasificación pronóstica-terapéutica, por lo que nuestro objetivo no fue crear un nuevo modelo de estadificación en pacientes con CHC, ni tampoco podemos valorar o compararla con otras clasificaciones creadas a

partir de muestras no seleccionadas de pacientes con CHC.

En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue de 65,9 años, similar a de otros trabajos realizados en nuestro medio<sup>4,5</sup>. Curiosamente, en estudios realizados en países orientales se describen casos de pacientes que presentan CHC en edades más tempranas, como en los trabajos de Nagasue et al<sup>6</sup> (mediana de edad de 50 años), Yeo et al<sup>7</sup> (57 años), Pawarode et al<sup>8</sup> (50,9 años) o Sakar et al<sup>9</sup> (58 años). Estas diferencias tienen un origen claro en la alta proporción de pacientes incluidos con infección por el virus de la hepatitis B, que tiene un elevado potencial oncogénico y una alta prevalencia en dichos países, con primoinfección desde el nacimiento o la infancia. Por otro lado, encontramos una preponderancia del sexo masculino (84%) similar al resto de estudios. En este aspecto se ha investigado sobre el papel que pudieran desempeñar los receptores de las hormonas sexuales en la evolución y el pronóstico de los pacientes con CHC<sup>17</sup>. Así, Villa et al demostraron que la presencia de una variante de receptores estrogénicos condicionaba una peor evolución con una mayor mortalidad que los CHC que presentaban la forma salvaje, en pacientes con un CHC inoperable<sup>10</sup>. En nuestro estudio se identificó el sexo masculino como una variable independiente de mortalidad, al igual que en la reciente comunicación de Benvegna et al<sup>11</sup> y en el trabajo de Sutton et al<sup>12</sup>.

La etiología predominante fue la relacionada con el virus de la hepatitis C, actualmente la causa principal de hepatopatía en nuestro medio, junto con el alcohol. Más de la mitad de los pacientes tenía un grado A de Child-Pugh, lo que demuestra la presencia de una hepatopatía poco evolucionada, al igual que en los estudios de Yeung et al<sup>13</sup> y de Llovet et al<sup>5</sup>. El valor de MELD fue asimismo bajo en la mayoría de los pacientes, con una puntuación  $< 15$  en el 84% de los casos. El valor de albúmina  $\geq 3$  g/dl, como expresión de funcionalidad hepática, y también quizás de la situación nutricional de estos pacientes, se correlacionó de manera independiente con la supervivencia en el análisis multivariado. Este resultado también es compartido por Pawarode et al<sup>8</sup> y Lerose et al<sup>16</sup>. No encontramos ninguna asociación entre una mayor supervivencia y la bilirrubina, el grado de Child-Pugh o la presencia de ascitis, al igual que otros autores<sup>4,7,10,11,13,14</sup>.

Respecto a las características tumorales, a pesar de que los pacientes tenían una buena función hepática, en la mayoría de los casos la extensión tumoral era grande. Así, el 90% presentaba masas tumorales mayores de 5 cm, con una afectación bilobar en más de la mitad de los casos y un patrón infiltrante o multicéntrico en un tercio de ellos. Estos datos son similares a los encontrados por autores occidentales<sup>4,5</sup>. En nuestro trabajo encontramos una asociación entre la presencia de metástasis y una mayor mortalidad en el estudio univariado, sin alcanzar significación en el estudio multivariado, posiblemente debido a su tamaño muestral y al número de pacientes que habían presentado el evento. No encontramos relación entre el tamaño tumoral, el patrón tumoral o el número de nódulos con una mayor mortalidad. Sólo 3 estudios

han demostrado dicha asociación como factores independientes<sup>6,11,14</sup>.

Llama la atención que sólo el 22% de los pacientes tuviera cifras de alfafetoproteína > 400 ng/ml, valor que clásicamente ha sido punto de corte, junto con las pruebas de imagen típicas, para considerar un nódulo hepático como CHC, y que el 46% tuviera cifras normales. Ello convierte a la alfafetoproteína en un marcador muy específico pero poco sensible, sobre todo en la detección de tumores en fases precoces. A pesar de todo, la determinación de la alfafetoproteína sigue realizándose tanto para la detección como el seguimiento de los pacientes con CHC. En este sentido, los datos de nuestro grupo (no publicados) demuestran que las cifras de alfafetoproteína > 400 ng/ml se asocian con la multicentricidad o un patrón infiltrativo tumoral. Tangkijvanich et al<sup>15</sup> demostraron en una amplia serie que las cifras elevadas de este marcador se correlacionaban con una mayor extensión tumoral y la presencia de trombosis portal. También observaron que los pacientes con cifras de alfafetoproteína > 400 ng/ml presentaban significativamente una menor supervivencia que los pacientes con cifras inferiores, al igual que en nuestro trabajo. Otros autores también han encontrado los valores de alfafetoproteína como marcador pronóstico independiente de supervivencia. Así, Benvegnu et al<sup>11</sup> y Yeung et al<sup>13</sup> observaron que cifras mayores de 400 ng/ml implicaban una menor supervivencia, aunque en otros trabajos la cifra de corte para alcanzar la significación es diferente o bien está expresada en otras unidades<sup>4,9,16</sup>.

En nuestro estudio la supervivencia actuarial al año y a los 2 años fue del 46 y el 17,5%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 9,2 meses. Estos datos son mejores que los obtenidos por otros autores<sup>4,6-8,12-14</sup>, aunque difieren de manera significativa respecto a las cifras de supervivencia de los trabajos de Lerose et al<sup>16</sup> (mediana de supervivencia de 18 meses), Villa et al<sup>10</sup> (22 meses), Llovet et al<sup>5</sup> (17 meses) o Sakar et al<sup>9</sup> (17 meses), lo que puede deberse a los distintos criterios para la inclusión de los pacientes.

Si bien en nuestro estudio no hemos podido valorar la calidad de vida del paciente, al ser un estudio de carácter retrospectivo, cabe destacar que recientemente se ha descrito la asociación entre la calidad de vida basal comunicada por el paciente mediante el cuestionario EORTC-C30 y una mayor supervivencia<sup>7</sup>. También un menor valor de *performance status* se ha demostrado como un valor pronóstico de supervivencia<sup>5,9</sup>.

El 38% de los 50 pacientes analizados había recibido tratamiento previo a su desestimación: 6 recibieron tratamiento exclusivamente con intención curativa (radiofrecuencia y alcoholización), 6 con intención inicialmente curativa, pero posteriormente recibieron quimioembolización paliativa por progresión tumoral, y 7 tratamiento inicial con quimioembolización. Aunque se observó una mayor supervivencia de los pacientes tratados desde el diagnóstico, ésta dependía de un mayor tiempo entre el diagnóstico del CHC y la desestimación, sin diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes tratados y no tratados una vez que se había producido su de-

sestimación. Esta observación sugiere que una vez alcanzado un estadio tumoral avanzado, los tratamientos previos no tienen efecto sobre la evolución del paciente. Si bien, dadas las características metodológicas del presente estudio, no podemos estimar si el tratamiento aumentó la supervivencia de los pacientes tratados, ya que éstos generalmente presentaban un estadio inferior cuando lo fueron y, por tanto, no comparable con los no tratados. El efecto de la realización de tratamiento sobre el pronóstico de los pacientes con CHC lo han evaluado otros autores, que encontraron una menor mortalidad en el grupo de pacientes tratados<sup>4,9,12,14,16</sup>, aunque difieren respecto a nuestro estudio en los distintos tipos de tratamiento empleados. Así, por ejemplo, Calvet et al<sup>14</sup> utilizan tratamiento quimioterápico en la mayoría de los pacientes tratados en su serie y resección quirúrgica o alcoholización en un menor porcentaje, y constatan un incremento de la supervivencia sólo en el estudio univariado. A pesar de todo, este trabajo se realizó años antes de la aparición de estudios controlados que analizan la supervivencia de las diferentes modalidades terapéuticas del CHC. El trabajo que más se aproxima a los tratamientos empleados en nuestro estudio es el de Sakar et al<sup>9</sup>, que utiliza radiofrecuencia, alcoholización y quimioembolización en el 60% de los pacientes, aunque no indica el porcentaje de pacientes tratados con cada modalidad.

Por último, hemos podido reunir a estos pacientes en 2 grupos, con un pronóstico claramente diferente según la existencia de ninguno o un factor pronóstico de mortalidad respecto a los que presentan más de un factor. Esta diferencia puede establecerse fácilmente con parámetros obtenidos en la práctica clínica y, por tanto, aplicables a nuestra labor diaria.

En conclusión, el CHC es un tumor que incluso a pesar de la realización de un eficaz cribado periódico para la detección en estadios iniciales, presenta un elevado porcentaje de pacientes con un diagnóstico en fases avanzadas y con un pronóstico infausto a corto plazo. Por otro lado, muchos pacientes que se someten a tratamiento no quirúrgico con intención curativa presentan una recidiva o una progresión tumoral. En ambos grupos de pacientes, una vez desestimados los tratamientos disponibles, se puede estimar el pronóstico de la enfermedad con variables clínicas, encontrando subgrupos de buen y mal pronóstico a corto-medio plazo.

## EN MEMORIA

A nuestro compañero Leandro Santos Castro, que falleció durante la redacción del presente artículo, al que nunca olvidaremos y mantendremos en nuestro recuerdo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429-42.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.

3. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19:329-38.
4. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2001;7:208-15.
5. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology.* 1999;29:62-7.
6. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer.* 1984;54:1461-5.
7. Yeo W, Mo FKF, Chan ATC, Leung T, Hui P, Chan L, et al. La calidad de vida es predictiva de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable. *Ann Oncol* (ed. esp.). 2006;3:167-74.
8. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt Y. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:386-91.
9. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Faruk Aykan N. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:489-93.
10. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology.* 2000;32:233-8.
11. Benvegnu L, Gios M, Pasin F, Di Nolfo A, Del Poggio P, Rappacini G, et al. Natural history of untreated hepatocellular carcinoma on cirrhosis: survival analysis and prognostic factors in 559 patients. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:97.
12. Sutton FM, Russell NC, Guinee VF, Alpert E. Factors affecting the prognosis of primary liver carcinoma. *J Clin Oncol.* 1988; 6:321-8.
13. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1995-2004.
14. Calvet X, Bruix J, Gines P, Bru C, Sole M, Vilana R, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology.* 1990;12: 753-60.
15. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:302-8.
16. Lerosé R, Molinari R, Rocchi E, Manenti F, Villa E. Prognostic features and survival of hepatocellular carcinoma in Italy: impact of stage of disease. *Eur J Cancer.* 2001;37:239-45.
17. Villa E, Camellini L, Dugani A, Zucchi F, Grottola A, Merighi AL, et al. Variant estrogen receptor messenger RNA species detected in human primary hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1995;55:498-500.