

Pronóstico de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en un hospital de máximo nivel de atención

Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in a maximum level of hospital care

Catalina Santa,¹ Margarita María Ortiz,¹ Sergio Hoyos, MD, MSc,² Carlos Guzmán, MD, Esp,³ Alvaro Mena, MD, Esp,³ John Jairo Zuleta, MD, Esp,⁴ Germán Osorio, MD, Esp,⁵ Germán Castrillón MD, Esp,⁶ María Cristina Navas, Bact, Msc, PhD,⁷ Gonzalo Correa, MD, Esp,⁸ Juan Carlos Restrepo, MD, Esp, MSc, PhD.⁸

RESUMEN

Introducción. El CHC afecta de manera importante la supervivencia porque se diagnostica tardíamente en muchos países.

Objetivos. Describir la supervivencia, características clínicas y bioquímicas en pacientes con diagnóstico de CHC.

Metodología. Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes diagnosticados con CHC. Se recolectaron variables y se analizó el desenlace, con seguimiento de 6 meses. El diagnóstico de CHC se hizo según los criterios de la Asociación Europea para el estudio del hígado y criterios histológicos en caso de disponer de biopsia.

Resultados. Un total de 35 pacientes ingresaron al estudio. Doce tenían diagnóstico de CHC (34%) y 23 (66%) diagnóstico de CHC asociado a cirrosis. Las etiologías de los casos de cirrosis y CHC fueron consumo de alcohol (12, 52%), virus B (VHB) (3, 13%), virus C (VHC) (1, 4,3%), criptogénica (5,

21,7%), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (1, 4,3%), y coexistencia de virus B y alcohol (1, 4,3%). Con base en los criterios del BCLC cinco pacientes recibieron trasplante hepático (15,6%), 3 (9,4%) resección quirúrgica, 8 (25%) quimioembolización transarterial (TACE) y 16 (50%) cuidado paliativo. Veintinueve (83%) pacientes fallecieron.

Conclusiones. La mayoría de los pacientes solo recibieron terapia debido al diagnóstico tardío lo cual se relaciona con una supervivencia pobre en esta serie, de ahí que sea pertinente buscar políticas de atención en salud que permitan una vigilancia estrecha y tamización adecuada para CHC en los pacientes con hepatopatía crónica. Como se ha descrito por otros autores, los niveles de AFP se relacionan con la supervivencia de los pacientes, independiente del tratamiento recibido.

Palabras clave

Cirrosis, carcinoma hepatocelular.

INTRODUCCIÓN

El CHC es la quinta neoplasia más común en el mundo y la tercera causa de muerte relacionada

con cáncer; en la gran mayoría de los pacientes el CHC se origina de un hígado cirrótico (1). Solo una minoría de los pacientes diagnosticados con CHC tienen un tumor que pueda ser tratado con terapia

¹ Estudiante de Medicina. Universidad de Antioquia. Grupo de Gastrohepatología. Medellín, Colombia.

² Profesor, Departamento de Cirugía. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

⁴ Profesor, Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de Epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe.

⁵ Profesor, Departamento de Patología. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁶ Profesor, Departamento de Radiología, Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁷ Profesor, Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁸ Profesor, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de hepatología y trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Fecha recibido: 03-07-08/ Fecha aceptado: 06-05-09

SUMMARY

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) shortens survival significantly due to its usual late diagnosis.

Objectives. Describe retrospectively the survival, clinical and biochemical characteristics in patients with a diagnosis of HCC.

Patients and Methods. A retrospective study which included patients diagnosed with HCC was performed. The variables of interest were taken and the outcome was analyzed with a follow up of 6 month. The diagnosis of HCC was made in agreement with the criteria of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and histologic criteria in the cases where biopsies were available.

Results. 35 patients were included. Twelve (34%) had HCC and 23 (66%) cirrhosis with HCC. The etiologies of the cir-

rhosis and HCC cases were alcohol (12, 52%), HBV (3, 13%), HCV (1, 4.3%), cryptogenic (5, 21.7%), NASH (1, 4.3%), and coexistence of HBV and alcohol (1, 4.3%). In agreement with the Barcelona Clinic for Liver Cancer criteria 5 patients received liver transplantation (14.3%), 3 (8.6%) surgical resection, 8 (22.9%) TACE and 19 (54.2%) palliative care. Twenty nine (83%) of the patients died.

Conclusions. The majority of patients only received palliative therapy due to the late diagnosis which is related with a poor survival in this series, that's why is important to search for health policies that permit a close follow up and screening for HCC in patients with chronic liver disease. AFP levels are related with the survival of the patients independent of the treatment received.

Key Words

Cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

potencialmente curativa y por eso el diagnóstico en etapas tempranas del tumor tiene importantes implicaciones (2). La resección parcial es el tratamiento de elección para CHC que ocurre en ausencia de enfermedad hepática crónica (3). Solo el 30% de los pacientes con CHC puede recibir tratamiento radical para tumores tempranos (4, 5). Sin embargo, la supervivencia ha aumentado porque se ha mejorado el tiempo de diagnóstico y la eficacia terapéutica. Mientras ningún paciente sobrevivía más de un año en las series antiguas, la supervivencia a 5 años actualmente en pacientes quirúrgicos puede exceder el 70%, mostrando el gran impacto que tiene el diagnóstico temprano en la mortalidad (6, 7). Las mejores supervivencias logradas son con trasplante hepático porque a pesar de que la resección se considera tratamiento radical, la supervivencia a largo plazo disminuye por la tasa de recurrencias de 70% a 5 años (6). Se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes con enfermedad temprana puede ser modificada por el tratamiento, pero en estadios más avanzados es más difícil (4). Por esto, el algoritmo de manejo, según el grupo de Barcelona, recomienda que los pacientes con estadios tempranos sean llevados a cirugía, trasplante, inyección percutánea de etanol o radiofrecuencia, mientras los estadios intermedio, avanzado y terminal sean tratados con quimioembolización transarterial y cuidado paliativo (5, 6). Hay controversia en cuanto a si la quimioembolización transarterial presenta beneficios

para la supervivencia comparada con la terapia conservadora (4, 5). Aquellos con enfermedad intermedia tienen una supervivencia de 6-16 meses y los que tienen enfermedad terminal por lo general es menor a 3 meses; la mayoría de los pacientes se diagnostican en estas etapas. La tamización y el seguimiento son las únicas estrategias que puedan potencialmente disminuir la mortalidad relacionada al CHC porque pueden detectarlo en un estadio temprano, cuando las terapias curativas se puedan aplicar (6). Un estudio controlado aleatorizado de tamizaje en pacientes cirróticos mostró beneficios en la supervivencia para aquellos a quienes se les hizo seguimiento cada 6 meses con ecografía y niveles de alfafetoproteína (AFP) (2). La significancia clínica de AFP elevada en suero en pacientes con hepatitis C no está bien definida (8).

El objetivo de este estudio es describir la supervivencia en un hospital de máximo nivel de atención en nuestro medio y mostrar la importancia de la tamización para un diagnóstico temprano y cómo puede influir esta en el pronóstico de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se construyó una base de datos durante un estudio prospectivo en la cual se identificaron los pacientes que asistieron a la Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe desde enero de 2005 hasta octubre de 2007 con diagnóstico de CHC. De

manera retrospectiva se buscó la información pertinente en las historias clínicas y los datos recolectados se ingresaron a otra base de datos; se hicieron llamadas telefónicas en los casos en que se necesitaba conseguir información adicional. La información se actualizó hasta abril de 2008, con lo cual se hizo un seguimiento de más de 6 meses desde el ingreso a la base de datos del último paciente. El diagnóstico de CHC se realizó con base en los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASLD) y criterios histológicos en los casos en que se disponía de biopsia. La terapia se definió según lo propuesto por el Grupo de Barcelona. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 13.0 (Chi IL) USA.

Resultados. Treinta y cinco pacientes ingresaron al estudio, de los cuales 25 (71,4%) fueron hombres. La media de edad fue de 65,4 años. Doce (34%) tenían diagnóstico de CHC sin cirrosis y 23 (66%) CHC con cirrosis. Las etiologías de los casos de cirrosis y CHC fueron consumo de alcohol (12, 52%), virus B (VHB) (3, 13%), virus C (VHC) (1, 4,3%), criptogénica (5, 21,7%), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (1, 4,3%), y coexistencia de virus B y alcohol (1, 4,3%). Solo un caso de CHC sin cirrosis fue por VHB (8,3%) y 4 (33,3%) tenían asociado un consumo alto de alcohol. Cinco pacientes recibieron como tratamiento trasplante hepático (14,3%), 3 (8,6%) resección quirúrgica, 8 (22,9%) quimioembolización transarterial (TACE) y 19 (54,2%) solo cuidado paliativo. Recidivaron los 3 (100%) que fueron tratados con resección y 4 de los tratados con TACE (50%). De los que recidivaron, 2 (28,5%) se retrataron con TACE, 4 (57%) siguieron con cuidado paliativo y 1 (14,2%) con TACE más resección. Veintinueve (83%) de los pacientes fallecieron y 6 (17%) seguían vivos en abril de 2008. Los porcentajes de pacientes fallecidos de acuerdo a la variable analizada arrojaron los siguientes resultados: en cuanto a género, 22 (88%) de los pacientes eran hombres y 6 (60%) mujeres. Según el diagnóstico, fallecieron 10 (83,3%) de los pacientes con CHC sin CH y 18 (78,3%) de los pacientes con CHC asociado a cirrosis. De acuerdo a la etiología del CHC asociado a cirrosis fallecieron 11 (91,7%) de

las asociadas a consumo de alcohol, 2 (66,7%) de los casos por VHB, 4 (80%) por cirrosis criptogénica, el único caso (100%) por VHB más alcohol falleció, el caso por VHC no falleció y del caso por EHNA se desconoce el desenlace. El paciente con CHC asociado al VHB (100%) falleció y todos los que tenían asociado un alto consumo de alcohol están vivos. La supervivencia según el tratamiento mostró que de aquellos que recibieron trasplante murió 1 (20%), de los que tuvieron resección quirúrgica 2 (66,7%), de los que fueron tratados con TACE 7 (87,5%) y todos los que recibieron cuidado paliativo (100%) fallecieron. Dos (66,7%) de los que recayeron postresección quirúrgica fallecieron y uno (33,3%) sigue vivo; y los 4 con recaída pos TACE (100%) murieron. Tres (75%) de los que recibieron TACE y no recayeron también murieron y uno aún está vivo (25%). La mediana de alfafetoproteína de los pacientes vivos es de 309 ng/ml (13 -3,326) y para los fallecidos 2,143 ng/ml (12-26,810). La media de edad para los pacientes vivos fue 64,6 años con una desviación de 6,5 y una mediana 63,5. La media de edad para los pacientes muertos fue 65,11 con desviación de 10,878 y una mediana de 65,00.

DISCUSIÓN

El propósito principal de la vigilancia de pacientes con riesgo de CHC es disminuir la mortalidad por este carcinoma. Para lograrlo es necesario definir qué poblaciones son de riesgo y dentro de estas se encuentran: aquellos con enfermedad hepática asociada al virus B, especialmente los asiáticos varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 años; los que tengan diagnóstico establecido de cirrosis hepática; si existe historia familiar de carcinoma hepatocelular, y en los pacientes de raza negra mayores de 20 años. Si los pacientes no son cirróticos y tienen infección crónica por el VHB, aquellos con carga viral alta y actividad inflamatoria importante se deben vigilar. De los pacientes que no tienen enfermedad hepática asociada al virus B son de especial importancia para vigilancia aquellos con infección por VHC, los pacientes con cirrosis alcohólica, hemocromatosis hereditaria y cirrosis biliar primaria. También, y aunque con menor importancia, deben vigilarse

los pacientes con deficiencia de alfa 1 antitripsina, con esteatohepatitis no alcohólica y con hepatitis autoinmune. Si observamos nuestros resultados se destaca que en todos los pacientes existieron enfermedades que ameritaban seguimiento estrecho para que de esa manera los diagnósticos hubiesen sido tempranos y la terapia con posibilidades curativas más que paliativas, ya que las terapias radicales como mencionamos anteriormente están indicadas en los estadios tempranos. No obstante el comportamiento de nuestra serie no difiere de lo reportado en otras publicaciones. En un estudio controlado de distribución aleatoria de tamización en pacientes cirróticos, se demostró beneficios en la supervivencia a quienes se les hizo seguimiento cada 6 meses con ecografía y niveles de alfafetoproteína. La tasa de mortalidad por CHC fue menor en el grupo con tamización comparado con el control, con una diferencia estadísticamente significativa (83,2 por 100.000 vs. 131,5 por 100.000 respectivamente RR 0,63 IC 0,41-0,98), esto coincide con otros estudios en los cuales se concluye que el tamizaje para CHC es costo-efectivo (2, 4). En nuestra serie los diagnósticos se hicieron en pacientes que no tenían seguimiento adecuado y la mayoría de ellos llegaron a nuestra consulta sin que sobre ellos se hubiera practicado previamente una vigilancia estrecha como la literatura lo tiene definido. Ya se ha publicado que lamentablemente muchas veces los pacientes llegan a la consulta especializada cuando ya tienen el CHC y no hay ningún papel para la tamización. Por eso es importante identificar en la etapa desde que el paciente accede al sistema de salud por primera vez, así sea solo con factores de riesgo y sin enfermedad; se debe buscar el apoyo de la consulta con hepatología para evitar que se haga el diagnóstico de un CHC de estadio avanzado y de esta manera mejorar la supervivencia de los pacientes con este diagnóstico. Hay muchos factores que se deberán analizar para explicar por qué el manejo por expertos no se traduce en un diagnóstico más temprano y mejor supervivencia. Los esfuerzos también se deben dirigir a la prevención, para evitar el progreso a cirrosis y

disminuir los fallecimientos por CHC (9). Según los resultados arrojados por este estudio, un porcentaje significativo de casos eran prevenibles; por ejemplo, ya existe la vacuna para el virus B, y el virus C, se puede tratar con tamizaje, aunque no se resuelva la infección en un 100% de los casos. Además, se puede ver qué papel tan importante juega el alcohol en nuestro medio como ya se había descrito en otras publicaciones (10). La mayoría de los CHC originados en hígados no cirróticos no tienen factores de riesgo conocidos y por eso es importante encaminar esfuerzos a identificarlos como la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), VHB oculta, la obesidad u otros carcinógenos (11).

En lo que hace referencia a la AFP en los pacientes con enfermedad hepática crónica como la cirrosis, esta se ha utilizado para vigilancia de la aparición de un CHC. Esta medida es importante si se hacen varias tomas en el contexto de una enfermedad hepática previamente establecida, para comparar su evolución en caso que haya ascensos y descensos o que permanezca continuamente en un rango estable. La AFP sigue siendo una adecuada herramienta para tamizar a pacientes en riesgo y a los que han sido tratados para definir si hay recurrencia (12) pero menos útil para el seguimiento, especialmente en Occidente. Con respecto la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CHC se ha publicado que los niveles de AFP mayores de 400 se relacionan con una pobre supervivencia. En nuestra serie, la mediana de alfafetoproteína de los pacientes vivos fue inferior que la encontrada en los fallecidos. En resumen, la mayoría de los pacientes de nuestra serie solo recibieron terapia paliativa debido al diagnóstico tardío, lo cual se relaciona con una pobre supervivencia en esta serie, de ahí que sea pertinente buscar políticas de atención en salud que permitan una vigilancia estrecha y tamización adecuada para CHC en los pacientes con hepatopatía crónica. Y como se ha descrito por otros autores, los niveles elevados de AFP se asociaron con una disminución de la supervivencia de los pacientes, independiente del tratamiento recibido.

Tabla 1. Características de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).

Características	Todos los pacientes: 35
Sexo H/M	25/10
Edad media	65,4
Diagnóstico	
CHC (%)	12 (34%)
CHC + cirrosis (%)	23 (66%)
Etiología CHC + Cirrosis	N: 23
Alcohol	12 (52%)
Virus B	3 (13%)
Virus C	1 (4,3%)
Criptogénica	5 (21,7%)
EHNA*	1 (4,3%)
Virus B + alcohol	1 (4,3%)
Etiología CHC	N: 12
Virus B	1 (8,3%)
Tratamiento	
Trasplante	5 (14,3%)
Resección	3 (8,6%)
TACE	8 (22,9%)
Paliativo	19 (54,2%)

* EHNA=Esteatohepatitis no alcohólica.

Tabla 2. Mortalidad de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).

Características	Fallecidos
Total pacientes (N: 35)	29 (83%)
Sexo	
Hombre (N: 25)	22 (88%)
Mujer (N: 10)	6 (60%)
Diagnóstico	
CHC (N: 12)	10 (83,3%)
CHC + cirrosis (N: 23)	18 (78,3%)
Etiología CHC + cirrosis (N: 23)	
Alcohol (N: 12)	11 (91,7%)
Virus B (N: 3)	2 (66,7%)
Virus C (N: 1)	0 (0%)
Criptogénica (N: 5)	4 (80%)
EHNA* (N: 1)	**
Virus B + alcohol (N: 3)	1 (100%)
Etiología CHC	
VHB (N: 1)	1 (100%)
Tratamiento	
Trasplante (N: 5)	1 (20%)
TACE (N: 8)	7 (87,5%)
Resección (N: 3)	2 (66,7%)
Paliativo (N: 16)	19 (100%)

* EHNA=Esteatohepatitis no alcohólica.

** Se desconoce desenlace.

Tabla 3. Niveles de alfafetoproteína y desenlace.

Desenlace	Mediana de alfafetoproteína (ng/ml)
Vivos	309
Fallecidos	2,143

Este trabajo fue financiado por el Instituto Colombiano para el desarrollo de la Ciencia y la Tecnología "Francisco José de Caldas" Colciencias (Proyecto 1115-041-6445) y la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Josep M. Llovet, Josep Fuster, and Jordi Bruix. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Liver Transplantation, 2004; 10(Suppl 1): S115-20.
2. Rasool Aljabiri M, Lodato F, Burroughs AK. Surveillance and Diagnosis for Hepatocellular Carcinoma. Liver Transpl 2007; 13(Suppl 2): S2-12.
3. Karin W. Houben and John L. McCall. Liver transplantation for Hepatocellular Carcinoma in patients without underlying liver disease: A Systematic Review. Liver Transpl Surg 1999; 5(2): 91-5.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic Prediction and Treatment Strategy in Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2002; 35(3): 519-24.
5. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734-9.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. Journal of Hepatology 2001; 35: 421-430.
7. Salas M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High Pathological Risk of Recurrence After Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma: An Indication for Salvage Liver Transplantation. Liver Transpl 2004; 10(10): 1294-300.

8. Bruce MG, Bruden D, McMahon BG, Christensen C, Homan C, Sullivan D, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein in Alaskan Native patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008; 15(3): 179-87.
9. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl 1): S136-49.
10. Rojas R, Riquelme H. Aspectos médicos y socio-culturales del alcoholismo en Chile, Colombia y Mexico. *Acta psiquiatr psicol Am Lat* 1985; 31(4): 298-306.
11. Dorfman JD, Schulick R, Choti MA, Geschwind JFH, Kamel I, Torbenson M. Differences in characteristics of patients with and without known risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (5): 781-4.
12. Masayoshi I, Takayama T, Matsumura M, Shiratori Y, Omata M, Makuuchi M. -Fetoprotein mRNA in the Circulation as a Predictor of Postsurgical recurrence of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Hepatology* 2002; 35: 853-60.