ORIGINALS

Estudi de supervivència i factors pronòstics de 39 malalts diagnosticats de carcinoma primari de fetge

J. Rifà*, H. Manzano*, A. Llompart** i A. Obrador**

* Secció d'Oncologia Mèdica. ** Secció d'Aparell Digestiu. Hospital Son Dureta. Ciutat de Mallorca.

STUDY OF THE SURVIVAL RATE AND PROGNOSTIC FACTORS IN 39 PATIENTS WITH PRIMARY CARCINOMA OF THE LIVER

We present a retrospective study of 39 patients with carcinoma of the liver, with a complete follow-up, and diagnosed between January 1983 and September 1987 in the Son Dureta Hospital in Ciutat de Mallorca. The aim of the work is to establish the prognostic value of a series of clinical and biochemical data.
The average time of survival for the entire group was 90 days. The patients diagnosed in stage I had a survival time of 5.1 months, in stage II of 3.1 months and in stage III of 1.5 months ($p < 0,05$ between stages I and II).
The only clinical variable of prognostic interest was the presence of jaundice at the time of diagnosis. Increased alkaline phosphatase and gamma-GT and a SGOT/SGPT quotient > 2 were also singinificant variables in prognosis.
Treatment with adriamycin did not prove effective in improving the prognosis in these patients.

Paraules clau:
Hepatocarcinoma. Factors pronòstics. Supervivència. Classificació per estadis. Quimioteràpia.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE 39 ENFERMOS DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMA PRIMARIO DE HÍGADO

Presentamos un estudio retrospectivo sobre 39 enfermos diagnosticados de hepatocarninoma, con un seguimiento completo, y diagnosticados desde enero de 1983 a septiembre de 1987 en el hospital Son Dureta de la Ciutat de Mallorca. El objetivo del trabajo es establecer el valor pronóstico de una serie de datos clínicos y bioquímicos.
La media de supervivencia para todo el grupo fue de 90 días. Los enfermos diagnosticados en estadio I tuvieron una supervivencia de 5,1 meses, en estadio II de 3,1 meses y en estadio III de 1,5 meses ($p < 0,05$ entre estadio I y II).
La única variable clínica de interés pronóstico fue la presencia de ictericia en el momento del diagnóstico. El aumento de las fosfatasas alcalinas, gammaglutamiltranspeptidasa y el cociente SGOT/SGPT > 2 fueron también variables pronósticas significativas.
El tratamiento con adriamicina no resultó eficaz para mejorar el pronóstico de estos enfermos.

Ann Med (Barc) 1990; 76:77-80.

Introducció

L'hepatocarcinoma és un tumor que presenta una alta incidència en algunes regions del món[1] como l'Àfrica subsahariana, amb taxes que se situen per damunt de 25/100.000 habitants/any. En el món occidental les taxes són molt més baixes, i a la nostra àrea geogràfica, segons les dades del Registre Poblacional de Tarragona, les taxes són de 6/100.000 en els homes i 3,6/100.000 en les dones[2].
La incidència relativament baixa d'aquest tumor en el nostre país fa que considerem interessant comunicar l'experiència del nostre hospital en els darrers anys, en els quals hem diagnosticat 39 malalts amb carcinoma primari hepàtic (CPH), amb un seguiment complet de tots els casos fins a la seva mort. Hem estudiat el valor pronòstic d'una sèrie de variables clíniques i de laboratori amb la finalitat de poder definir millor un grup de malalts amb una supervivència suficientment llarga. Aquest grup de malalts es podrien beneficiar d'un tractament quimioteràpic que allargui la supervivència, que avui per avui no sobrepassa la mitjana de 3-4 mesos.

Material i mètodes

Des del mes de gener de 1983 fins al setembre de 1987, hem localitzat 39 malalts diagnosticats de carcinoma primari de fetge, en el registre de tumors de l'Hospital Son Dureta de la Ciutat de Mallorca. L'estudi retrospectiu d'aquests malalts constitueix la base d'aquest treball.
El diagnòstic d'hepatocarcinoma l'havíem fet de la manera següent: amb una biòpsia en 11 casos (29 %), amb una determinació de l'alfafetoproteïna sèrica (AFP) amb uns nivells superiors als 400 ng/ml en 14 casos (34,2 %) i en 13 (34,2 %) amb una citologia positiva, obtinguda per punció-aspiració amb agulla fina d'una massa hepàtica sospitosa,

Correspondència: Juli Rifà Ferrer.
Secció d'Oncologia Mèdica. Servei de Medicina Interna.
Hospital Son Dureta.
C/ Andrea Doria, 52. Palma 07014 (Illes Balears).

TAULA I
Dades clíniques i analítiques dels 39 pacients amb càncer hepàtic

Edat (anys)	63 DE = 9,09
Homes	84,6 %
Història de cirrosi	87 %
Ascitis	43 %
Icterícia	30 %
HBsAg (+)	3 %
Bilirubina (mg/dl)	2,44 DE = 3,4
SGOT (mU/ml)	175,8 DE = 196,2
SGPT (mU/ml)	97,5 DE = 130,8
Raó SGOT/SGPT	2,17 DE = 1,31
Fosfatases alcalines (mU/ml)	570,9 DE = 486,7
Gamma-GT (mU/ml)	278,3 DE = 281,2
LDH (mU/ml)	650,7 DE = 841,2
Albúmina (g/dl)	3,19 DE = 0,40
AFP (ng/ml)	
< 20 ng/ml	6,1 %
20-400 ng/ml	33,3 %
401-1.000 ng/ml	30,3 %
> 1.000 ng/ml	30,3 %

juntament amb uns valors d'AFP que en alguns casos no sobrepassen la xifra de 400 ng/ml.
Coneixem la supervivència de tots els malalts, per la qual cosa hem fet l'anàlisi d'una sèrie de paràmetres clínics i biològics, amb la finalitat de trobar dades d'interès pronòstic en una malaltia que generalment és letal a curt termini[3].
Hem analitzat com a possibles factors pronòstics: l'existència d'ascitis, icterícia i massa tumoral que ocupa més del 50 % del fetge, i també la SGOT, SGPT, la raó SGOT/SGPT, les fosfatases alcalines, la LDH, la bilirubina i l'albúmina sèrica, així com els nivells d'AFP.
Seguint la classificació proposada per Okuda[4] hem dividit els pacients en 3 estadis: *estadi I:* massa tumoral que ocupa menys del 50 % de la víscera hepàtica (mesurada mitjançant l'ecografia o la tomografia informatitzada) sense ascitis, albúmina > 3 g/dl, i bilirubina < 3 mg/dl; *estadi II:* un o dos dels factors de malaltia avançada, i *estadi III:* tres o quatre dels factors de malaltia avançada, és a dir tumor de més del 50 % del fetge, presència d'ascitis, albúmina < 3 g/dl i bilirubina > 3 mg/dl. Nou malalts (24, 3 %) presentaven un estadi I, 20 (54, 1 %) estadi II, vuit (21, 6 %) estadi III i en 2 casos l'estadi no es va poder determinar.
Cap dels malalts no va ser tractat quirúrgicament, però vuit (20, 5 %) es tractaren amb quimioteràpia amb adriamicina. En el moment de l'anàlisi (desembre de 1988) tots els malalts havien mort, la qual cosa permet un estudi real de la supervivència, sense necessitat d'una anàlisi actuarial.
Les anàlisis estadístiques es feren amb *software* SAS.

Resultats

Dels 39 malalts, 33 eren homes i 6 dones. La mitjana d'edat fou de 63 anys (desviació estàndard [DE] = 9,09 anys) i uns valors extrems de 29 i 78 anys. Trentaquatre pacients (87 %) havien estat diagnosticats amb anterioritat d'una hepatopatia crònica la majoria de les vegades d'origen alcohòlic. En 22 malalts es va determinar l'HBsAG i només va ésser positiu en un cas (3 %).
A la taula I presentem les dades clíniques i de laboratori dels 39 malalts. *Un 30 % presentava icterícia en el moment del diagnòstic i un 43 % ascitis.* En la taula es poden observar la mitjana dels valors trobats de les diferents dades de laboratori amb la seva desviació estàndard. L'AFP va ser > 400 ng/ml en el 60,6 % dels malalts i < 20 només en el 6,1 %.
La revisió dels resultats es va fer el desembre de 1988, i en aquesta data tots els malalts havien mort. La mitjana de supervivència comptada des de la data del diagnòstic de tot el grup és de 91 dies, amb un valor màxim de 731 dies i mínim de 15.
Com podem observar a la taula II, la mitjana de supervivència dels malalts amb estadi I és de 5,1 mesos, la de l'estadi II de 3,1 mesos i la de l'estadi III d'1,5 mesos; les diferències són estadísticament significatives entre l'estadi I i l'estadi III ($p < 0,05$).
Només un pacient va sobreviure més de 2 anys (un malalt amb estadi II) que finalment va morir als 25 mesos. Tots els casos amb estadi III havien mort abans dels 6 mesos del diagnòstic.
En 14 de 36 pacients (39 %) es trobà ascitis en el moment del diagnòstic (en 3 casos no constava). La icterícia era present en 14 de 38 (37 %) (no constava en un cas), i en 12 de 31 (39 %) el tumor hepàtic ocupava més del 50 % del fetge (en vuit no es va poder aconseguir aquesta informació).
La mitjana de supervivència del grup que presentava ascitis en el moment del diagnòstic és de 2,5 mesos per 3,05 mesos la del grup sense ascitis (NS). Els malalts amb un tumor que ocupa més del 50 % del fetge tenen una mitjana de supervivència d'1,03 mesos i 2,5 mesos els que presenten un tumor menor del 50 % (NS) (taula III).
La icterícia en el moment del diagnòstic és un factor pronòstic valorable, ja que la mitjana de supervivència dels que la presentaven fou d'1,5 mesos, significativament més baixa ($p < 0,05$) que la dels que no la presentaven, 3,1 mesos (taula III).
A la taula IV podem observar la mitjana de supervivència en relació amb una sèrie de dades analítiques, enzims hepàtics, albúmina i AFP. Comprovem que si el quocient GOT/GPT és > 2, la supervivència és significativament més baixa ($p < 0,04$) que si aquest quocient és < 2. Els nivells alts d'AFP no es correlacionen

TAULA II
Supervivència en mesos dels 39 malalts amb hepatocarcinoma

Estadi	Pacients	Mitjana en mesos	Supervivència (%)				
			1 mes	3 mesos	6 mesos	12 mesos	2 anys
I	9 (24,3)	5,1*	89	78	44,4	22,2	0
II	20 (54,1)	3,1	75	55	25	15	5
III	8 (21,6)	1,5*	75	25	0	0	0
Desconeguda	2						
Total	39	3	69	38,5	23,1	12,8	1,0

* < 0,05 entre estadi I i estadi II.

TAULA III
Mitjana de supervivència segons dades clíniques i d'exploració

Mitjana supervivència (en mesos)		p
Ascitis	2,5	NS
Sense ascitis	3,05	
Tumor > 50 %	1,03	NS
Tumor < 50 %	2,5	
Icterícia	1,5	> 0,05
No ictericia	3,1	

TAULA IV
Influència de determinades dades bioquímiques sobre la supervivència dels malalts amb carcinoma primari hepàtic

	Nombre de malalts	Mitjana de supervivència (en mesos) ± error estàndard	p
Albúmina			
≤ 3,2	14	4,3 ± 1,5 EE	NS
> 3,2	15	7,4 ± 1,9 EE	
Fosfatases alcalines			
≤ 570	19	7,5 ± 1,8 EE	< 0,01
> 570	19	2,4 ± 0,5 EE	
Gamma-GT			
≤ 177	18	7,9 ± 1,9 EE	< 0,02
> 177	18	2,7 ± 0,5 EE	
LDH			
≤ 412	14	6,7 ± 1,9 EE	NS
> 412	14	5,7 ± 1,9 EE	
AFP			
≤ 664	16	5,9 ± 1,9 EE	NS
> 664	17	5,1 ± 1,3 EE	
Quocient SGOT/SGPT			
≤ 2	28	6,3 ± 1,3 EE	< 0,04
> 2	11	2,0 ± 1,5 EE	

amb una supervivència pitjor, com es podria esperar, ja que els malalts amb xifres d'AFP per damunt de la mitjana observada (664 ng/ml) tenen la mateixa supervivència que els pacients amb nivells d'AFP < 664 ng/ml. La hipoalbuminèmia, com es veu a la taula, tampoc no empitjora significativament el pronòstic. En canvi, tant les fosfatases alcalines (FA) com la gammaglutamiltranspeptidasa (gamma-GT) elevades per sobre de la mitjana observada (570 i 177, respectivament) són una variable de mal pronòstic en relació amb els malalts amb xifres més baixes que les esmentades ($p < 0,01$ per a les FA i $p < 0,02$ per a la gamma-GT).

Els 8 malalts que van ser tractats amb quimioteràpia amb adriamicina tingueren una mitjana de supervivència de 5,2 mesos, i 2,0 mesos els no tractats, diferències que no són significatives; hem de tenir en compte, a més a més, que els malalts tractats foren seleccionats entre els que presentaven millor estat general.

Discussió

Aquest estudi confirma el pronòstic fatal a curt temini que té l'hepatocarcinoma[5,15], ja que la supervivència a l'any és només d'un 12,8 %, i d'un 1 % als 2 anys, amb una mortalitat molt elevada durant els 3 primers mesos després del diagnòstic.

La quimioteràpia amb adriamicina ha estat ineficaç per millorar aquestes curtes expectatives de vida, malgrat que el reduït nombre de malalts tractats no permet extreure cap conclusió vàlida. En canvi altres estudis han demostrat un augment de la supervivència en els malalts sotmesos a tractament quimioteràpic[6,7].

La relació del CPH amb el virus de l'hepatitis B (VHB) s'ha demostrat clarament en estudis de tipus ecològic[8], estudis de casos i controls[9] i en estudis prospectius o de cohorts[10]; el més conegut dels darrers és el de Taiwan, on es trobà que la incidència del CPH en els exposats al VHB era 170 vegades superior a la dels no exposats[10]. És sorprenent que nosaltres només hem trobat un cas sobre 22 (3 %), amb $HBsAg^+$, quan la majoria d'estudis situa aquest percentatge entre un 19 i un 50 %[11,12]. Malgrat la baixa freqüència de $HBsAg^+$, el 87 % dels pacients estaven diagnosticats prèviament d'una hepatopatia crònica, la majoria de les vegades d'origen alcohòlic.

Els nivells d'AFP foren de més de 200 ng/ml en el 82 % dels pacients, coincidint amb els resultats d'altres autors[14]. S'han observat xifres per davall de 200 ng/ml en pacients diagnosticats d'una hepatopatia crònica[14] i no són per tant diagnòstics de CPH. Tots els nostres casos que tenien una xifra d'AFP < 200 ng/ml tenien una biòpsia o una citologia positiva.

Els nostres resultats confirmen la utilitat de la classificació per estadis proposada per Okuda[4], si bé no hem trobat diferències estadísticament significatives entre l'estadi I i el II, però sí entre el I i el III (taula II). De les variables clíniques analitzades, únicament la icterícia sembla tenir una importància pronòstica significativa, ja que si és present en el moment del diagnòstic, la mitjana de supervivència és d'1,5 mesos, essent en canvi de 3,1 mesos si és absent ($p < 0,05$). La presència d'ascitis o d'una gran massa tumoral no sembla condicionar el pronòstic a la nostra sèrie.

En els malalts amb CPH s'ha observat una elevació de la SGOT amb valors sovint normals de la SGPT; nosaltres hem vist que si el quocient SGOT/SGPT era < 2 la supervivència era significativament millor ($p < 0,04$) que si aquesta raó era > 2. També hem vist que l'elevació de FA i gamma-GT per sobre la mitjana de la nostra mostra de pacients empitjora significativament la supervivència. Per contra, l'AFP elevada no comporta un pitjor pronòstic, encara que es podria esperar que signifiqués un volum tumoral major. Ni la hipoalbuminèmia ni les xifres de LDH per sobre dels valors normals han estat un factor pronòstic valorable.

En conclusió, podem dir que el CPH té un pronòstic molt dolent, en l'actualitat amb una mitjana de supervivència de 3 mesos. De les variables pronòstiques analitzades, hem trobat que l'ascitis, l'estadi III de la classificació d'Okuda, l'augment significatiu de les FA i la gamma-GT, així com també un quocient SGOT/SGPT > 2, empitjoren de manera clara el pronòstic. La quimioteràpia amb adriamicina ha estat ineficaç. Pensem que els malalts amb un estadi III, o amb icterícia o amb xifres molt altes de fosfatases alcalines i gamma-GT probablement han de ser tractats només amb terapèutica simptomàtica.

Creiem que s'han de fer esforços per aconseguir un diagnòstic més precoç, que faria que augmentés l'operabilitat del CPH, que en l'actualitat és l'únic tractament guaridor[14], encara que recentment s'ha descrit amb èxit el tractament amb injeccions d'alcohol dels petits hepatocarcinomes[16].

Resum

Presentem un estudi retrospectiu sobre 39 malalts diagnosticats d'hepatocarcinoma, amb un seguiment complet, i diagnosticats des de gener de 1983 a setembre de 1987 a l'Hospital de Son Dureta de la Ciutat de Mallorca. L'objectiu del treball és establir el valor pronòstic d'una sèrie de dades clíniques i bioquímiques. La mitjana de supervivència per tot el grup fou de 90 dies. Els malalts diagnosticats en estadi I tingueren una supervivència de 5,1 mesos, en estadi II de 3,1 mesos i en estadi III d'1,5 mesos ($p < 0,05$ entre estadi I i III). L'única variable clínica d'interès pronòstic va ésser la presència d'icterícia en el moment del diagnòstic. L'augment de les fosfatases alcalines, gammaglutamiltranspeptidasa i el quocient SGOT/SGPT > 2 foren també variables pronòstiques significatives.

El tractament amb adriamicina no va resultar eficaç per millorar el pronòstic d'aquests malalts.

AGRAÏMENTS

Agraïm al Dr. Xavier Pueyo (Servei de Radiodiagnòstic de l'Hospital Son Dureta) i al Dr. Ramon Canet (Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Son Dureta) la seva col·laboració.

BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz N, Bosch FX, Gallén M et al. Epidemologia de l'Hepatocarcinoma. Gaseta Sanitària.1986; 5:221-231.
2. Borrás J, Galceran J, Anglada Ll et al. El càncer a Tarragona 1980-1985. Estudi epidemològic descriptiu. RCT Monografia 2. Tarragona, abril 1988.
3. Attali P, Prod'Home S, Pelletier G et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. Cancer 1987; 59:2.108-2.111.
4. Okuda K, Obata H, Nakajima Y et al. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. Hepatology 1984; 4:3S-6S.
5. Cady B. Natural history of primary and secundary tumors of the liver. Seminars in Oncology 1983; 10:127-134.
6. Sciarrino E, Simonetti RG, LeMoli S et al. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. Cancer 1985; 56:2.751-2.755.
7. Hochster HS, Green MD, Speyer J et al. 4'epidoxorubicin (epirubicin): activity in hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 1985; 3 (8):1.553-1.540.
8. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. Hepatology 1982; 2 (2):215-265.
9. Trichopoulos D, Gerety RJ, Sparros L et al. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in european population. Lancet 1978; 9.
10. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1.942-1.956.
11. Omata M, Ashcavai M, Peters RL. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europe and USA. Lancet 1979; 24.
12. Vargas V, Pedreira JD, Vilaseca J et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europe. Lancet 1979; 31:1.
13. Okuda and the liver cancer study grup of Japan. Primary liver cancer in Japan. Cancer 1980; 45:2.663-2.669.
14. Adson MA, Weilan LH, Resection of primary solid hepatic tumors. Am J Surg 1981; 141:18-21.
15. Chlebowski RT, Tong M, Weissman J et al. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. Cancer 1984; 53:2.701-2.706.
16. Bru C, Bruix J, Bianchi L et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular mediante la inyección intratumoral de alcohol etílico. Resultados preliminares. Gastroenterol Hepatol 1988; 11:111-115.