

# Factores relacionados con la supervivencia en el carcinoma hepatocelular en el área geográfica de Sabadell

Mireia Miquel<sup>1,3</sup>, Julia Sopeña<sup>1</sup>, Mercedes Vergara<sup>1,3</sup>, Montserrat Gil<sup>1</sup>, Meritxell Casas<sup>1</sup>, Jorge Sánchez-Delgado<sup>1</sup>, Jordi Puig<sup>2</sup>, Anna Alguersuari<sup>2</sup>, Eva Criado<sup>2</sup> y Blai Dalmau<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio Aparato Digestivo. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Diagnóstico por la Imagen, UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona. <sup>3</sup>Instituto Carlos III, CIBERehd

## RESUMEN

**Introducción:** el carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor muy prevalente. Su cribado es eficaz, pero los factores pronósticos son difíciles de evaluar.

**Objetivos:** 1. Conocer datos epidemiológicos y evolución clínica en nuestra área. 2. Comparar la supervivencia de los pacientes según si seguían cribado o no. 3. Evaluar los factores pronósticos de supervivencia.

**Pacientes y métodos:** se recogieron prospectivamente (enero 2004-diciembre 2006) datos epidemiológicos y evolución clínica de pacientes diagnosticados de CHC. Se estudiaron dos grupos en función del cribado (grupo A = cribado, grupo B = sin cribado).

**Resultados:** 110 pacientes fueron diagnosticados de CHC (70% hombres). La etiología más frecuente de la cirrosis fue por virus C en 56,1%, eran Child A el 69%. El seguimiento mediano fue de 1,8 años. El 51% estaban en programa de cribado. El diagnóstico de CHC fue mediante pruebas de imagen en el 48,2% y 51,8% por criterios histológicos. El tamaño tumoral mediano fue 23 mm en el grupo A y de 28 mm en el B ( $p = 0,005$ ). El tratamiento con intención curativa fue del 72% en el A y del 48% en el B ( $p = 0,011$ ). La supervivencia global mediana fue de 1,99 años: grupo A, 2,67 años y grupo B 1,75 años ( $p = 0,05$ ).

El análisis multivariado de la supervivencia global evidenció que el tipo de tratamiento –OR = 2,82 (IC 95%: 1,3-6,12) ( $p = 0,009$ )– y la funcionalidad hepática –OR = 1,71 (IC 95%: 1,1-2,68) ( $p = 0,020$ )– predicen independientemente la supervivencia.

**Conclusiones:** el cribado permite el diagnóstico de lesiones de menor tamaño y mayor porcentaje de tratamientos curativos. De forma independiente el grado de función hepática y la realización de un tratamiento curativo predicen la supervivencia.

**Palabras clave:** Carcinoma hepatocelular. Cirrosis. Cribado. Factores predictivos de supervivencia.

Recibido: 21-11-11.  
Aceptado: 14-02-12.

Correspondencia: Mireia Miquel. Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell, Barcelona  
e-mail: mmiquel@tauli.cat

## ABSTRACT

**Background:** hepatocellular carcinoma (HCC) is a very frequent tumor. Screening for the disease is effective, but the prognostic factors are difficult to evaluate.

**Objectives:** 1. To determine epidemiological data and the clinical course of HCC in our setting. 2. To compare patient survival according to whether screening is performed or not. 3. To evaluate survival prognostic factors.

**Patients and methods:** data on the epidemiology and clinical course of patients diagnosed with HCC were collected on a prospective basis (January 2004-December 2006). Two groups were considered according to whether screening had been performed (group A) or not (group B).

**Results:** a total of 110 patients were diagnosed with HCC (70% males). The most common etiology of cirrhosis was hepatitis C (56.1%), and 69% presented mild liver failure (Child-Pugh grade A). The median follow-up was 1.8 years. Fifty-one percent had been subjected to screening. The diagnosis of HCC was established by imaging techniques in 48.2% of the cases, and by histological criteria in 51.8%. The median tumor size was 23 mm in group A and 28 mm in group B ( $p = 0.005$ ). Treatment with curative intent was provided in 72% of the cases in group A and in 48% in group B ( $p = 0.011$ ). The median overall survival was 1.99 years-2.67 years in group A and 1.75 years in group B ( $p = 0.05$ ).

The multivariate analysis of overall survival showed the type of treatment (OR = 2.82 95%CI: 1.3-6.12,  $p = 0.009$ ) and liver function (OR = 1.71 95%CI: 1.1-2.68,  $p = 0.020$ ) to be independent predictors of survival.

**Conclusions:** screening allows the diagnosis of smaller lesions and a higher percentage of curative treatments. The degree of liver function and the provision of curative treatment are independent predictors of survival.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Screening. Survival predictive factors.

Miquel M, Sopeña J, Vergara M, Gil M, Casas M, Sánchez-Delgado J, Puig J, Alguersuari A, Criado E, Dalmau B. Factores relacionados con la supervivencia en el carcinoma hepatocelular en el área geográfica de Sabadell. Rev Esp Enferm Dig 2012; 104: 242-247.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor de mayor prevalencia mundial (1). Sin embargo sus características epidemiológicas, incidencia y factores de riesgo son variables según el área geográfica estudiada (2-4). La infección crónica por virus hepatitis B (VHB) es el principal factor de riesgo en Asia y África, mientras que en los países occidentales y Japón lo es la hepatitis crónica por virus C (VHC), siendo en España, la etiología predominante (5-10).

El CHC asienta en más del 80% sobre un hígado cirrótico, por ello la cirrosis se considera una enfermedad pre-neoplásica (11,12) y el principal factor predisponente (13,14). La incidencia del CHC en estos pacientes oscila entre 1,5 y 6% anual (2,15,16) aunque tiende a aumentar (17). Recientemente se ha publicado una incidencia del 8,6% (17,18). Las características de estos pacientes son ideales para la realización de cribado semestral con ecografía abdominal (13,19), pues se trata de una población diana bien establecida, que con técnicas no invasivas y de bajo coste, permiten la aplicación de tratamientos potencialmente curativos (9,18,20). En las mejores series, el diagnóstico del CHC en un estadio precoz permite tasas de supervivencia de hasta el 70% a los 5 años (21). No obstante, todavía hay pacientes que se diagnostican de cirrosis tras la detección de un CHC.

Se han identificado algunos factores de riesgo del CHC como la edad, sexo varón, infección por VHB y la alteración de la AFP (6). En nuestro medio, la hepatitis crónica VHC es uno de los principales factores. Sin embargo, los factores pronósticos en el momento del diagnóstico son difíciles de evaluar debido a la presencia habitualmente de una cirrosis subyacente.

Los objetivos del estudio son: conocer los factores epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos del CHC en nuestra área; comparar la supervivencia de los pacientes en programa de cribado respecto a los que no seguían controles; evaluar los factores pronósticos de supervivencia en una cohorte de pacientes diagnosticados de CHC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes diagnosticados de CHC, desde enero de 2004 hasta diciembre de 2006, en la Unidad de Hepatología de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (área de referencia de 400.000 habitantes) y con seguimiento evolutivo hasta febrero 2011.

Se clasificaron en dos grupos según la procedencia del paciente. Por un lado los pacientes, mayoritariamente procedentes de nuestra consulta externa, diagnosticados de cirrosis que estaban en programa de cribado, mediante ecografía hepática y determinación de AFP semestrales (grupo A). Por otro lado, aquellos que no estaban en programa de cribado (se desconocía enfermedad hepática subyacente,

habían perdido seguimiento o este era irregular) y eran remitidos desde los centros de atención primaria de nuestra área de referencia para estudio de lesión hepática hallada por pruebas de imagen realizada a criterio del médico de cabecera y tras confirmar el diagnóstico de CHC (grupo B).

### Variables del estudio

En el momento del diagnóstico e inclusión en el estudio, se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, tipo de tratamiento aplicado. El seguimiento fue hasta finalizar el estudio, pérdida de seguimiento o muerte recogiendo, en este último caso, la causa de la misma.

El diagnóstico de cirrosis se realizó por criterios clínicos, analíticos, ecográficos y/o endoscópicos compatibles o por criterios histológicos. Se estudió en todos ellos, la etiología de la hepatopatía de base con determinación de serologías de virus B y C, metabolismo del hierro, alfa 1 antitripsina, autoanticuerpos ANA y AMA, así como una anamnesis para valorar consumo de alcohol (gramos/día). Se calculó la función hepática basal según la clasificación de Child-Pugh (22) y el Model for end-stage liver disease (MELD) desarrollado por la Clínica Mayo (23).

Los criterios diagnósticos de CHC fueron los establecidos por la European Association for the Study of Liver (EASL) (24): biopsia compatible, dos métodos de imagen compatibles en lesiones < 2 cm, un método de imagen compatible en lesiones ≥ 2 cm y una alfa-fetoproteína (AFP) > 200 ng/ml.

Una vez diagnosticado el CHC, se determinó si el paciente estaba en programa de cribado y si comportaba diferencias en el tamaño tumoral, posibilidades terapéuticas, pronósticas y evolutivas.

El tratamiento del CHC a aplicar en cada paciente se acordó en comité de tumores según los criterios propuestos por Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (19). Se clasificó en dos grupos según fuera potencialmente curativo (cirugía resectiva, trasplante hepático o tratamiento percutáneo) o paliativo (embolización o sintomático).

Tras realizar un tratamiento percutáneo, al mes se realizó una RMN hepática y ecografía abdominal; considerándose criterios de ablación tumoral cuando no se observaban signos de persistencia tumoral. En caso de que se evidenciara algún signo de persistencia tumoral en alguna de las pruebas era respuesta parcial. Finalmente, si se objetivaba crecimiento de las lesiones o aparición de nuevas se consideró progresión de la enfermedad.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante SPSS 15.0. El estudio bivalente mediante los tests estadísticos de Chi-cuadrado, T-Student y U-Mann-Withney, el análisis de la supervivencia con Kaplan-Meyer y el multivariante usando la regresión de Cox. Las variables continuas se presentan

**Tabla I. Características epidemiológicas de todos los pacientes y en función del programa de cribado**

	<i>Global</i>	<i>Cribado</i>	<i>No cribado</i>	<i>p</i>
N.º pacientes	110	56 (50,9%)	54 (49,1%)	
Sexo (hombre/mujer)	77/33	39/17	38/16	
Edad diagnóstico CHC (años)	69,7 ( $\pm$ 10,3)	69,6 $\pm$ 10,8	69,8 $\pm$ 9,89	0,7
Etiología de la cirrosis (n)				0,236
VHC	55 (56,1%)	32 (64%)	23 (48,9%)	
Alcohol	25 (25,1%)	13 (26%)	12 (25%)	
VHB	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	
VHC + alcohol	11 (11,2%)	3 (6%)	8 (16,7%)	
Criptogénica	5 (5,2%)	1 (2%)	4 (8,3%)	
Child-Pugh				0,456
A	76 (69,1%)	41 (73,5%)	35 (64,8%)	
B	30 (27,3%)	14 (25%)	16 (20,4%)	
C	4 (3,6%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	
MELD (DE) (puntos)	10,14 (3,17)	10,42 (3,55)	9,85 (2,73)	
Complicaciones de la cirrosis				
Hipertensión portal*	64 (58,2%)	41 (73,2%)	23 (42,6%)	0,001
Ascitis	26 (23,6%)	15 (26,8%)	11 (20,4%)	0,286
HDA	12 (16,4%)	8 (14,3%)	4 (7,4%)	0,198
Encefalopatía hepática	7 (10,9%)	3 (5,4%)	4 (7,4%)	0,480
Peritonitis bacteriana espontánea	5 (4,5%)	3 (5,4%)	2 (3,7%)	0,517
Alfa-fetoproteína (UI/L)	15,7	12,9	17,3	
rango (UI/L)	(0,5-99510)	(0,5-9930)	(1,4-99510)	0,247

\* Diagnosticado por criterios endoscópicos y/o clínicos.

como media y desviación estándar (DE). Si la distribución de las variables no sigue la normalidad se presentan como mediana y rango.

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas basales

Se diagnosticaron un total de 110 pacientes con CHC, de los cuales 77 (70%) fueron varones. Todos ellos eran cirróticos. La edad media al diagnóstico de cirrosis fue de 65,8 (DE 11,2) años. La etiología más frecuente fue: 56,1% hepatitis crónica VHC y 25,1% alcohol (Tabla I). En el momento del diagnóstico, 17 pacientes (15,45%) presentaban un consumo de alcohol excesivo (> 60 g/día), 4 entre 20 y 40 g/día y el resto inferior a 20 g/día o abstinentes.

### Características de los pacientes al diagnóstico del CHC

Seguían programa de cribado 56 pacientes (51%). La edad media fue de 69,72 (DE 10,3) años. Setenta y seis (69%) pacientes presentaban una insuficiencia hepática leve (Child A), treinta (27,3%) moderada (Child B) y cuatro (3,6%) grave (Child C). La media del MELD fue de 10,14

puntos (DE 3,17). Respecto a las complicaciones de la cirrosis, 74 pacientes (67,3%) no habían presentado ninguna descompensación clínica. Entre los descompensados (36 pacientes), la causa más frecuente fue la ascitis en 26 (72,2%), de los cuales 5 (19,2%) habían presentado una peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hemorragia digestiva alta (HDA) por hipertensión portal en 12 (33,3%) y al menos un episodio de encefalopatía hepática (EH) en 7 (19,4%). Sesenta y cuatro pacientes (58%) presentaban criterios endoscópicos y/o clínicos de hipertensión portal. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los dos grupos, salvo por la presencia de hipertensión portal (Tabla I).

El CHC se diagnosticó en 57 pacientes (51,8%) por criterios histológicos (grupo A = 29 y grupo B = 28), en 38 (34,5%) por dos métodos de imagen compatibles (grupo A = 24 y grupo B = 14) y 15 (13,6%) un método de imagen y alfa-fetoproteína > 200 UI/L (grupo A = 3 y grupo B = 12) ( $p = 0,03$ ).

### Características del CHC al diagnóstico

Setenta y seis pacientes (69,1%) presentaron una única lesión cuyo tamaño mediano era de 25 mm. Diez pacientes (9,1%) presentaban dos lesiones, el tamaño mediano de la de mayor tamaño era de 25 mm y de 17 mm la de menor

Tabla II. Características del CHC en el momento del diagnóstico

	Global	Cribado	No cribado	p
Pacientes según el número de lesiones:				0,25
Única	76 (69,1%)	43 (76,8%)	33 (61,1%)	
2 Lesiones	10 (9,1%)	5 (8,9%)	5 (9,3%)	
Multifocal	20 (18,2%)	7 (12,5%)	13 (24,1%)	
Difuso	4 (3,6%)	1 (1,8%)	3 (5,6%)	
Tamaño mediano lesión (mm)	25	23	28	
rango (mm)	8-135	8-80	12-135	
Tratamiento realizado				
Curativo	66 (60%)	40 (71,4%)	26 (48,1%)	0,011
Resección	4	1	3	
Trasplante hepático	6	2	4	
Percutáneo (RF/OH)	56 (33/23)	37 (23/14)	19 (10/9)	
Paliativos	44 (40%)	16 (28,6%)	28 (51,9%)	
TACE	18	7	11	
Sintomático	26	9	17	

RF: radiofrecuencia. OH: alcoholización. TACE: quimioembolización.

tamaño, y de los 24 restantes, 20 (18,2%) tenían un CHC multifocal y en 4 (3,6%) era difuso.

Teniendo en cuenta si se hallaban en programa de cribado, 43 pacientes (76,8%) pertenecientes al grupo A presentaron una única lesión, mientras que en el grupo B fueron 33 pacientes (61,1%). Se detectaron 2 lesiones en 5 pacientes del grupo A (8,9%) y en 5 (9,3%) del B. Se diagnosticó CHC multifocal a 7 pacientes del grupo A (12,5%) y a 13 del B (24,1%). Sólo 1 paciente (1,8%) del grupo A tenía un CHC difuso frente a 3 (5,6%) del grupo B. La diferencia respecto al número de lesiones no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,25$ ) (Tabla II).

De acuerdo con los criterios de tratamiento del BCLC (17), se evaluó si el CHC cumplía criterios para realizar tratamiento con intención curativa (3 lesiones menores de 3 cm o 1 menor de 5 cm) o paliativo, observando que en el grupo A 40 pacientes (71,4%) eran tributarios de tratamiento curativo, y en el grupo B 26 pacientes (48,1%) ( $p = 0,011$ ).

Respecto al tratamiento, globalmente se realizaron un total de 66 (60%) tratamientos con intención curativa: radiofrecuencia en 33 pacientes (30%) (69,7% del grupo A y 30,3% del grupo B), alcoholización en 23 pacientes (20,9%) (61% del grupo A y 39% del grupo B), 6 pacientes (5,5%) fueron propuestos para trasplante hepático (33,3% del grupo A y 66,6% del grupo B) y se practicó resección quirúrgica tumoral en 4 pacientes (3,6%) (25% del grupo A y 75% del grupo B). Respecto a los 44 tratamientos realizados con intención paliativa, se practicó embolización arterial a 18 pacientes (16,4%) (38,8% del grupo A y 61,2% grupo B) y tratamiento sintomático a 26 (23,6%) (34,6% del grupo A y 65,4% del grupo B) de los cuales 13 presentaban trombosis portal tumoral. Los pacientes en programa de cribado se trataron con intención curativa un 71,4% frente al 48,6%

de los pacientes que no seguían programa de cribado. Mientras que el 51,8% de los pacientes que no seguían programa de cribado se realizó tratamiento paliativo frente al 28,5% que estaba en programa de cribado.

De los 56 pacientes a los que se les realizó tratamiento percutáneo, el control fue al mes mediante dos técnicas de imagen (ecografía abdominal con contraste y resonancia magnética hepática) evidenciando signos de ablación tumoral en 43 pacientes (76,8%). De los 13 pacientes restantes, 8 (14,3%) presentaron remisión parcial tras el primer tratamiento percutáneo, en 3 (5,4%) progresión de la enfermedad y en dos pacientes no se pudo evaluar la respuesta.

### Evolución de los pacientes

Ochenta y siete pacientes (82,1%) habían fallecido, 19 (17,9%) continuaban vivos y 4 (3,6%) se perdieron al finalizar el periodo de seguimiento. En cuanto al grupo A, la mediana de supervivencia fue de 2,67 años (1,07-4,28) frente a 1,75 años (1,02-2,5) del grupo B ( $p = 0,046$ ).

La principal causa de *exitus* fue en 47 pacientes (54%) la insuficiencia hepática, incluyendo la producida por el propio CHC en 34 pacientes (39%) o como resultado de una cirrosis avanzada, 13 pacientes (15%). En 24 casos (27,6%) fue debido a complicaciones de la propia cirrosis (PBE/HDA/Sd. hepatorenal/ infecciones), en 5 pacientes (5,7%) por causas no relacionadas con su hepatopatía y en 3 pacientes (3,4%) por complicaciones de la terapéutica aplicada (2 por insuficiencia hepática post-embolización y 1 por complicaciones post-quirúrgicas). No se pudo determinar con exactitud la causa de *exitus* en 8 pacientes (9,2%).

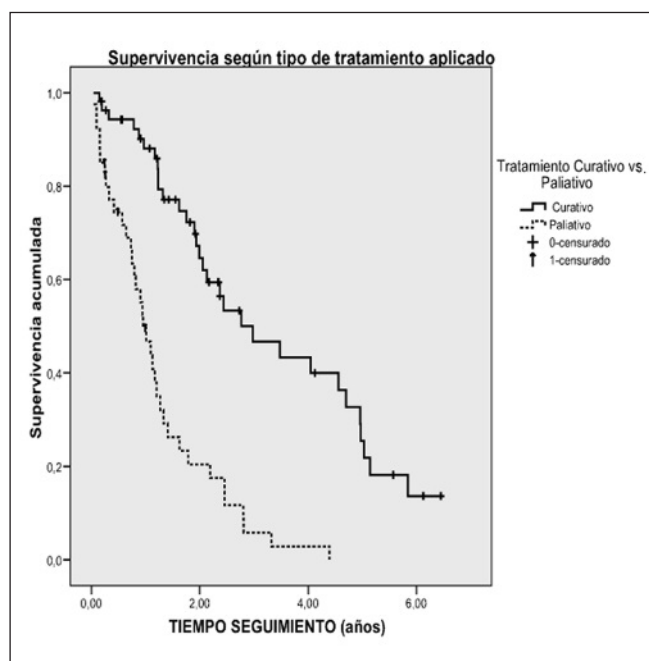


Fig. 1. Curva de supervivencia en función del tratamiento realizado (intención curativa respecto a paliativo).

La mediana de supervivencia global de los pacientes fue de 1,99 años (1,14-2,84), mientras que fue de 3,48 años (1,79-5,17) y de 0,9 años (0,66-1,14) según si realizaron tratamiento curativo o paliativo respectivamente ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 1).

El tamaño tumoral al diagnóstico determinó la supervivencia. Así los pacientes con un CHC  $\leq 30$  mm presentaron una supervivencia de 2,98 años (IC 95%: 1,9-4,1), entre 30-50 mm de 4,65 años (IC 95%: 0,87-8,43) y  $\geq 50$  mm 0,73 años (IC 95%: 0,46-1) ( $p = 0,000$ ).

Al analizar la supervivencia según la función hepática, se evidenció que en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child A) la mediana de supervivencia fue 2,46 años (1,62-3,3), mientras que fue de 1,22 años (0,74-1,71) y 0,15 años (0-2,21) en los pacientes con Child B y Child C, respectivamente ( $p = 0,021$ ).

Respecto a las complicaciones asociadas a su hepatopatía, sólo el antecedente de ascitis fue un factor relevante en cuanto a la supervivencia. Los pacientes con ascitis presentaron una supervivencia de 1,1 años (IC 95%: 0,74-1,46), frente a 2,37 años (IC95%: 1,78-2,96) del resto ( $p = 0,015$ ). El antecedente de haber presentado otras complicaciones de la cirrosis (encefalopatía hepática, HDA o PBE) no modificó la supervivencia.

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas al analizar otros factores como el sexo ( $p = 0,36$ ), la edad menor a 65 años al diagnóstico ( $p = 0,21$ ) o la etiología de la cirrosis ( $p = 0,53$ ).

Para el análisis multivariado se tuvieron en cuenta los factores que eran estadísticamente significativos en el univariante; grado de función hepática, programa de cribado, tama-

ño tumoral y tratamiento realizado (curativo *versus* paliativo). No se incluyó la ascitis pues clínicamente el grado de función hepática medida por el Child-Pugh tiene más relevancia y este la contempla. En los resultados de este análisis, únicamente la intención de tratamiento (OR = 2,82 -IC 95%: 1,3-6,12 y  $p = 0,009$ ) y el grado de función hepática (OR = 1,71 (IC 95%: 1,1-2,68 y  $p = 0,02$ ) fueron factores predictores independientes de la supervivencia, mientras que el programa de cribado (OR: 1,13 (IC 95%: 0,64-2,01,  $p = 0,68$ ) y el tamaño tumoral (OR: 1,01 (IC 95%: 0,99-1,03,  $p = 0,4$ ) no fueron estadísticamente significativos.

## DISCUSIÓN

La cirrosis independientemente de la etiología es el principal factor de riesgo del CHC. En nuestra serie, todos los pacientes eran cirróticos. La etiología más prevalente en Europa es la infección por virus C (25). Más de la mitad de nuestros pacientes presentaban la infección por este virus, asociado o no, con el consumo excesivo de alcohol. Es interesante observar que en nuestro medio, todavía la infección por hepatitis B sigue teniendo una baja incidencia, tal y como ya se ha descrito (9,18,26). Otros datos como la relación varón/mujer (2,3/1) y la edad media en el momento del diagnóstico de CHC nos sitúa en valores similares a otros estudios realizados en esta área (5,9,18,26).

Desde hace años, se recomienda que los cirróticos sean incluidos en programas de cribado para el CHC. Niveles altos de alfa-fetoproteína se consideran un factor de riesgo de desarrollo de CHC y se ha relacionado con el tamaño tumoral. Asimismo, se considera como factor predictor independiente de mortalidad para el CHC en pacientes con cirrosis por VHC (27), sin embargo son de escasa utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad (28). En esta cohorte, sólo el 20% presentaron niveles altos de AFP al diagnóstico. Se ha puesto en entredicho que el cribado pueda mejorar la supervivencia, sin embargo, se ha demostrado que con estos programas se diagnostican lesiones de menor tamaño y esto permite la realización de tratamientos con intención curativa (7,10,29), por lo que, de manera indirecta, se reduce la mortalidad. En nuestro estudio ocurre lo mismo, a pesar de que da la impresión que los pacientes con tamaño tumoral intermedio (entre 3 y 5 cm) tienen una mayor supervivencia. Pensamos que esto es debido a que se trata de un número pequeño de pacientes y menos homogéneo, lo que conlleva un intervalo de confianza mucho mayor que el grupo de pacientes con un tumor pequeño cuya muestra es de mayor tamaño (55 pacientes) y más homogénea.

Otro factor bien conocido que influye en la supervivencia, es el grado de insuficiencia hepática. Las guías clínicas recomiendan el cribado en pacientes con estadio de Child-Pugh A, desaconsejando aquellos pacientes Child-Pugh C (19) y respecto a los pacientes con insuficiencia hepática moderada que es más dudosa, parece que la supervivencia es mayor si siguen estos programas (30). En nuestro estudio, los resultados son acordes con esta premisa. Si bien, dado

que el tumor afecta de manera directa la funcionalidad hepática es difícil valorar si la mortalidad es atribuible a la cirrosis o al crecimiento tumoral por lo que este aspecto se ha valorado en conjunto.

Los factores predictores independientes de supervivencia evidenciados en este estudio fueron el tipo de tratamiento realizado (intención curativa) y el grado de función hepática. La importancia de la misma se ha visto reconocida en muchas de las clasificaciones para estadiaje tumoral del CHC, como la clasificación del BCLC o Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) e incluso fuera de Europa como la Japanese Integrated Staging (JIS) (31).

Aunque, el tamaño de la lesión no fue estadísticamente significativo en este estudio, sí que es un factor clínicamente importante utilizándose para determinar el estadiaje y tratamiento del CHC.

En conclusión, en los pacientes con CHC, el grado de función hepática y la posibilidad de realizar un tratamiento con intención curativa en el momento del diagnóstico predice la supervivencia de estos al final del seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- Colombo M, de FR, Del NE, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675-80.
- Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(10):798-9.
- Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:13-20.
- García-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(6):385-4.
- Macías Rodríguez MA, Rendon UP, Tejada CM et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92(7):458-69.
- Pascual S, Irurzun J, Zapater P, et al. Usefulness of surveillance programmes for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Liver Int* 2008;28(5):682-9.
- Velázquez RF, Rodríguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(3):520-7.
- Vergara M, Gil M, Dalmau B, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in a cohort of patients from a county hospital. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(11):682-7.
- Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(8):484-8.
- Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1987;4(1):140-7.
- Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1984;4(2):136-46.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362(9399):1907-17.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma 2008. *J Hepatol* 2008;48(Supl. 1):S20-S37.
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. *J Hepatol* 1994;21(6):1029-34.
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20(1):65-71.
- Bosetti C, Levi F, Boffeta P, Lucchini F, Negri E, La V. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-45.
- Sort P, Alvarez MA, Bargallo A, et al. Cost of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(8):519-23.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(3):519-24.
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
- 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(3):421-30.
- Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Nahon P, N'kontchou G, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:2455-60.
- Calvet X, Bruix J, Bru C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990;10:311-7.
- Tyson GL, Duan Z, Kramer JR, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Level of alpha-fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(11):989-94.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
- Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448-57.
- Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2010;15 (Supl. 4):23-33.