

Características de pacientes con carcinoma hepatocelular en una unidad de cuidados paliativos.

Mañas García M.D.¹, Lázaro Bermejo C.^{1,2}, Galiana Gómez del Pulgar J.^{1,2}, Romero Pastilla T.¹, Hernandez Albújar A.³, Salmoral Luque R.³

¹Servicio de Medicina Interna, GAI-CR.

²Unidad de Cuidados Paliativos, GAI-CR.

³Unidad de Digestivo, GAI-CR.

Resumen

Objetivo: Describir las características de los pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio avanzado seguidos por Digestivo y Unidad de Cuidados Paliativos. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma hepatocelular valorados en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital General Universitario de Ciudad Real de 2012 a 2017. Se recogieron datos clínicos, analíticos, estadio, tratamiento y supervivencia. **Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes en 6 años. El 85 % eran varones, la mediana de edad fue 75 años. La etiología principal fue VHC (41,6 %) e ingesta de alcohol (29 %). La valoración por cuidados paliativos se realizó en consulta en el 66,7 % de los casos. El ECOG fue 2 en el 48 %, el 48 % Child Pugh grado B, estadiaje C por la clasificación de Barcelona en 60,4 %. La mediana de supervivencia fue de 115 días. **Conclusiones:** La valoración conjunta favorece el seguimiento en consulta externa.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular — cuidados paliativos — sorafenib.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of patients with advanced stage hepatocellular carcinoma monitoring by Digestive and Palliative Care Unit. **Methods:** Retrospective study of patients with hepatocellular carcinoma evaluated in the Palliative Care Unit of the General University Hospital of Ciudad Real from 2012 to 2017. The data included were clinical, analytical, stage, treatment and survival of patients. **Results:** Forty-eight patients were included in 6 years. Eighty-five percent were male, the median age was 75 years. The main etiology was HCV (41.6 %) and alcohol intake (29 %). The assessment for palliative care was performed in outpatient consultation in 66.7 % of the cases. The ECOG was 2 in 48 %, 48 % in Child Pugh grade B, stage C in the Barcelona classification in 60.4 %. The median survival was 115 days. **Conclusions:** The combined assessment enable follow-up in outpatient consultation.

Keywords: hepatocellular — carcinoma — palliative care — sorafenib.

Correspondencia: mdmgarcia75@gmail.com

Introducción.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta neoplasia y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Representa el 90 % de los casos de tumor primario hepático¹. La incidencia en el Sur de Europa, incluida España es de 5-10 casos/100.000 habitantes/año²⁻⁴. Aunque las causas más frecuentes son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), C(VHC), la ingesta de alcohol (OH) y de aflatoxinas, puede aparecer en el seno de una cirrosis de cualquier etiología.

En un 15-20 % de los casos el tumor se produce sobre un hígado no cirrótico, esto supone un reto importante para el diagnóstico⁴. Actualmente, se realiza seguimiento activo o cribado a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar hepatocarcinoma, ya que la detección precoz en estadios iniciales puede alcanzar una supervivencia de 70 % a 5 años; en fase avanzada y sin tratamiento específico la supervivencia mediana es inferior a 1 año. En el estudio realizado por Rodríguez de Lope et al, se recoge que el 87 % de los casos de CHC en España asientan sobre hígados cirróticos. El tratamiento

empleado en nuestro país fue: quimioembolización transarterial 23 %, ablación percutánea 22 %, resección 11 %, sorafenib 11 %². Sorafenib fue el primer tratamiento sistémico que mejoró la supervivencia global en pacientes en los que el tumor era irreseccable y con buen estado funcional¹.

En nuestro hospital, los enfermos con hepatocarcinoma realizan seguimiento por la Unidad de Digestivo hasta que la evolución de la enfermedad llega al estadio avanzado y final, momento en el que son remitidos a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP).

Tras revisar la literatura disponible sobre el tema, no hemos encontrado trabajos que recojan el tratamiento y evolución por digestivo y unidades de cuidados paliativos. Presentamos una revisión de las características de los pacientes con CHC atendidos en nuestra unidad durante 6 años.

Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, derivados desde Digestivo a la Unidad de Cuidados Paliativos, en el Hospital General Universitario de Ciudad Real desde el año 2012 al 2017.

El protocolo de recogida de datos incluyó: edad, sexo, etiología de la cirrosis (VHB, VHC, OH, otras); otros antecedentes personales relevantes (cardiovasculares, renales, otras neoplasias); estado general del paciente (ECOG); clínica en el momento de la derivación y durante el seguimiento en la UCP; datos analíticos (hemograma, coagulación, y bioquímica); grado de función hepática medido por Child-Pugh; el estadio mediante el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)⁵, características del hepatocarcinoma (tamaño ≥ 3 cm ó < 3 cm, nódulo único o múltiple); tratamiento recibido; en caso de recibir sorafenib (tiempo de tratamiento, efectos secundarios, si precisó suspensión); tiempo de seguimiento desde la derivación a consulta, y supervivencia.

El ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) consideró:

- grado 0: completamente activo sin restricciones,
- grado 1: ambulatorio, capaz de hacer trabajos ligeros, restringido para actividad de esfuerzo,
- grado 2: ambulatorio, capaz de cuidar de sí mismo. Despierto y activo más del 50 % del horario diurno,
- grado 3: cuida de sí mismo de forma limitada, permanece en cama o silla más del 50 % del horario diurno,
- grado 4: incapacitado. No puede cuidarse a sí mismo. Limitado en cama o silla.

Se incluyeron todos los pacientes valorados en consulta y hospitalización de la UCP con diagnóstico de hepatocarcinoma durante el período referido. Se excluyeron los que no se disponía de lo requerido en el protocolo de recogida.

Se realizó un análisis descriptivo de variables cualitativas y cuantitativas. Los datos se recogieron de forma anonimizada, según las normas de buena práctica clínica y éticas de la declaración de Helsinki y modificaciones posteriores. Se solicitó la aprobación del comité ético de nuestro hospital.

Resultados.

Se han revisado 54 pacientes valorados por UCP durante 6 años (2.012-2.017). De ellos se han excluido 6 por no disponer de todos los datos del protocolo de recogida.

Se han incluido 48 pacientes con una edad media de 70 años, mediana de 75 (43-89). En cuanto al sexo, 41(85,4 %) eran varones y 7(14,6 %) mujeres. La etiología del CHC se describe en la Tabla 1.

Entre los antecedentes personales se recogieron: 26(54,1 %) pacientes con hábito tabáquico (10 fumadores activos, 9 exfumadores y 7 diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 20(41,6 %) ex bebedores de alcohol, 32(66,6 %) con HTA, 26(54,1 %) con DM tipo 2, 5(10,4 %) con dislipemia, 5(10,4 %) con cardiopatía (3 de etiología isquémica, 2 hipertensiva), 3(6,2 %) con enfermedad renal crónica no terminal, 3(6,2 %) con otras

Tabla 1: Etiología del carcinoma hepatocelular.

Causas		Nº pacientes (n=48)	
Factor único	VHC	5 (10,4%)	20 (41,6%)
	OH		14 (29,2%)
	VHB		3 (6,3%)
	Otros		Esteatohepatitis: 2
			Hemocromatosis: 1
	Colangiocarcinoma: 1		
	Desconocido: 1		
Varios factores	VHC + OH		5 (10,4%)
	VHB + OH		1 (2,1%)

*VHC: virus hepatitis C, VHB: virus hepatitis B, OH: ingesta enólica

neoplasias (2 tumores de próstata, 1 colangiocarcinoma).

El estado general del paciente (ECOG) al inicio del seguimiento en UCP fue el siguiente: 2 (4,2%) en grado 1, 23(48%) grado 2, 20(41,6%) grado 3, 3(6,2%) grado 4.

Los pacientes fueron atendidos por UCP mediante derivación a consulta en 32(66,7%) casos o tras hospitalización en 16(33,3%). En las tablas 2 y 3 se exponen los motivos de valoración por UCP y los datos analíticos que presentaban.

El grado de función hepática medido por Child-Pugh fue A en 21(43,7%) casos, B en 23(48%) y C en 4(8,3%). El estadiaje según la clasificación de Barcelona fue B (intermedio) en 5(10,4%) casos, C (avanzado) en 29(60,4%), y D (terminal) en 14(29,2%).

Mediante técnica de imagen (ecografía o TAC) se identificaron CHC como nódulo único ≥ 3 cm en 13(27%) pacientes; multinodulares en 35(73%), de ellos 19 ≥ 3 cm, 16 < 3 cm.

El tratamiento recibido antes de comenzar el seguimiento en UCP fue 58,3%(28/48) quimioembolizaciones, 20,8%(10/48) radiofrecuencia, 18,7%(9/48) embolizaciones con etanol, 4,2%(2/48) resecciones, 4,2%(2/48) trasplantes hepáticos, 33,3%(16/48) sorafenib. En 10(20,8%) casos no se había administrado tratamiento para el CHC, bien por desaconsejarlo la situación clínica o negativa del paciente.

La supervivencia desde que se inició el seguimiento por UCP fue de una mediana de 115 días, media de 150 (7-502).

De los 16 pacientes que tomaban sorafenib: en 5 se suspendió antes de remitir a UCP (4 de ellos por insuficiencia hepática, 1 por lesiones cutáneas vasculares pruriginosas). Once enfermos continuaron sorafenib en UCP, se suspendió cuando empeoró la situación clínica; en dos casos se utilizó regorafenib como segunda línea. La función hepática medida por Child-Pugh fue estadio A en 6 casos, B en 9, C en 1. El estadiaje según la clasificación de Barcelona: B en 1, C en 6, D en 9. La duración del tratamiento con sorafenib desde que se pausó por Digestivo fue de una mediana de 195 días (42-1.185).

Discusión.

Los pacientes que se remiten a la UCP ya se encuentran en estadio avanzado de la enfermedad (grupos B, C y D de la clasificación de Barcelona). Este estadio incluye pacientes con síntomas debidos al tumor (ECOG 1-2), invasión macrovascular (trombosis vascular adyacente o relacionada con el tumor) o extensión extrahepática (metástasis o afectación ganglionar). La mediana de supervivencia es de 6-8 meses y de un 25% al año^{1,4}. En nuestro caso, la mediana de supervivencia fue de casi 4 meses, esto probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes valorados se encontraban en estadios C y D.

Tabla 2: Motivos de valoración por UCP.

Ámbito	Motivo	Nº Pacientes
Derivación a consulta (32/48, 66,7 %)	Seguimiento	26
	Mal control del dolor	4
	Astenia	1
	Descompensación edemo-ascítica	1
Ingreso hospitalario (16/48, 33,3 %)	Encefalopatía hepática	7
	Descompensación edemo-ascítica	4
		3
	Infección	1 colangitis 1 PBE* 1 ITU*
	Ictericia	2
	Hemorragia digestiva alta	1

*PBE: peritonitis bacteriana espontánea, ITU: infección del tracto urinario.

Tabla 3: Datos analíticos.

	Media	Mínimo	Máximo
Leucocitos (miles/mcL)	5.804	1.900	12.500
Hemoglobina (g/dl)	10,5	8	12
Hematocrito (%)	37,4	32	45
VCM (fl)	93,8	72	102
Plaquetas (miles/mcL)	136.636	50.000	347.000
Actividad de protrombina (%)	75	28	100
Urea (mg/dL)	45,8	15	93
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,4	1,9
Proteínas totales (g/dL)	6,6	5,5	7
Bilirrubina total (mg/dL)	4,3	2	8
GOT/AST (UI/L)	96,7	17	377
GPT/ALT (UI/L)	69	17	354
GGT (UI/L)	415	17	4.382
Fosfatasa alcalina (UI/L)	218	63	1.019
Albúmina (g/dl)	3	2,2	4,2
Sodio (mmol/L)	136,7	122	145
Potasio (mmol/L)	4,6	4	5
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	2.375	14	10.000

En el trabajo realizado por Rodríguez de Lope et al, se recogen las características del CHC en España. En el 82% de los casos se trata de pacientes varones con una mediana de edad de 67 años, destacan como principales etiologías el alcohol (35%), VHC (30%)². En nuestro caso, también predomina el sexo varón (85,4%) con una mediana de edad ligeramente superior, 75 años. La causa principal en nuestra muestra fue la hepatopatía por virus C en el 41,6% de los casos, seguido de la ingesta de alcohol en el 29%.

Los síntomas más frecuentes son los relacionados con la enfermedad crónica hepática (ascitis, encefalopatía, ictericia o hemorragia por varices, dolor abdominal, pérdida de peso). También se producirán disnea, caquexia, anorexia y vómitos, entre otros, derivados tanto de la evolución de la hepatopatía como de la progresión tumoral^{6,7}. En nuestro caso, la clínica de consulta difiere según el circuito utilizado; en el grupo de pacientes que precisó hospitalización (33,3%) los motivos de ingreso fueron secundarios a descompensación de la patología hepática; mientras que en los derivados a consulta (66,6%) el síntoma más frecuente fue el mal control del dolor. El seguimiento conjunto de estos pacientes por parte de Digestivo y UCP ha permitido el control de la sintomatología de los enfermos valorados en consulta, con un mayor confort para el enfermo.

Sorafenib es un inhibidor oral de multicitinasa que bloquea la proliferación celular y la neoangiogénesis. Está indicado como primera línea de tratamiento en CHC en estadio avanzado con buen estado funcional. Demostró una mejoría de la supervivencia global con respecto a placebo (mediana de 10,7 meses vs 7,9 respectivamente). La tolerancia es buena, destacan como efectos adversos la diarrea (8%) y los cutáneos (8-16%). En muchos casos se resuelven con ajuste de dosis, sólo precisa suspensión definitiva en el 11%^{1,5,8-13}. En los trabajos realizados en España se recoge una utilización de este fármaco en el 11% de los pacientes con CHC. En nuestro estudio, el 22,9%(11/48) de los enfermos derivados para valoración conjunta por UCP lo estaban tomando; esto probablemente se deba a que la muestra la componen pacientes en estadio avanzado. En el estudio GIDEON⁹, se evaluó de forma prospectiva, no intervencionista la seguridad de sorafenib en pacientes con CHC. La causa más

frecuente para suspender el fármaco, 19,6% de los casos, fue la aparición de efectos secundarios. La mediana de supervivencia global fue de 384 días. En nuestro estudio, sólo en 1 caso precisó suspenderlo tras aparición de lesiones cutáneas vasculares pruriginosas que no mejoraron tras disminuir la dosis. En el resto, se suspendió tras insuficiencia hepática debida al tumor. Nuestros pacientes presentaron una mediana de tratamiento con sorafenib de 195 días, nuestro grado de función hepática y el estadio BCLC son más avanzados que los recogidos en el estudio GIDEON.

En la literatura revisada se recogen estudios que han analizado los efectos de los cuidados paliativos en pacientes con hepatocarcinoma^{14,15}. Todos coinciden en la importancia de controlar los síntomas para conseguir un mayor confort tanto del paciente como de la paciente y evitar en lo posible las hospitalizaciones.

Tras revisar la literatura no hemos encontrado trabajos similares que nos permitan comparar nuestros resultados con otras UCP. Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran el tratarse de un estudio retrospectivo y con un pequeño tamaño muestral, lo que limita la extracción de conclusiones extrapolables a otras poblaciones. En cualquier caso, consideramos que el seguimiento conjunto de los pacientes por Digestivo y UCP ha permitido la valoración y el seguimiento de forma ambulatoria en el 67% de los casos.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the liver. EASDL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182-236.
2. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin (Barc)* 2017;149:61-71.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.

4. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Medicine* 2016;12:683-692.
5. Armengol C, Sarrias MR, Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2018;150:390-307.
6. Schwartz JM, Carithers RL. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January, 2017).
7. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*;2014;4:S130-S139.
8. Abdalla EK, Stuart KE. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January, 2017).
9. Turnes J, Díaz R, Hernandez-Guerra M, Gómez M, Castells L, Bustamante J, et al. Decisiones terapéuticas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y patrones de uso de sorafenib. Resultados del estudio internacional observacional GIDEON en España. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:263-273.
10. Forner A, Rodríguez de Lope C, Reig M, Bruix J. Tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:461-468.
11. Chavez Hernández NH, Sánchez Cruz AA. Serie de casos de pacientes con hepatocarcinoma tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización y finalmente como paliativo. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2016;15:195-198.
12. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-853.
13. Ziogas IA, Tsoulfas G. Evolving role of sorafenib in the management of hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol* 2017;8:203-213.
14. Mudumbi SK, Bourgeois CE, Hoppman NA, Smith CH, Verma M, Bakitas MA, et al. Palliative care and Hospice Interventions in decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a rapid review of literatura. *J Palliat Med* 2018;21:1177-1184.
15. Woodrell CD, Hansen L, Schiano TD, Goldstein NE. Palliative care for people with hepatocellular carcinoma, and specific benefits for older adults. *Clin Ther* 2018;40:512-525.