

Valor pronóstico del sistema de estadificación “Barcelona Clinic Liver Cancer” y la alfa-fetoproteína en el carcinoma hepatocelular

Rafael Gómez Rodríguez¹, Marta Romero Gutiérrez¹, Tomás Artaza Varasa¹, Concepción González Frutos¹, Juan José Ciampi Dopazo², Gema de la Cruz Pérez¹ y Juan José Sánchez Ruano¹

¹Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. ²Unidad de Radiología Intervencionista. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

Introducción y objetivos: actualmente, el sistema de estadificación de referencia para evaluar el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) es el “Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC). El valor pronóstico de la alfa-fetoproteína (AFP) no ha sido claramente definido. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor del sistema BCLC en nuestra práctica clínica y conocer cuál es el valor pronóstico de la AFP.

Material y métodos: se incluyeron de forma prospectiva 136 pacientes con CHC. Los pacientes fueron diagnosticados de CHC por los criterios de las guías internacionales. El seguimiento y manejo terapéutico se realizó según la práctica clínica habitual. Las curvas de supervivencia fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier y los predictores de supervivencia se identificaron mediante un análisis de regresión de Cox.

Resultados: 110 pacientes (80,9%) eran varones. La edad media de los pacientes fue de $66,62 \pm 11,68$ años. El 91,2% eran cirróticos. La causa más frecuente de enfermedad hepática fue la infección por virus de la hepatitis C (38,97%). La AFP sérica fue ≤ 20 ng/ml en el 57%, $> 20-200$ ng/ml en el 20%, y > 200 ng/ml en el 23%. De acuerdo con el sistema de estadificación BCLC, 79 pacientes fueron clasificados en el estadio A (58,09%), 29 (21,32%) en el estadio B, 17 (12,50%) en el estadio C y 11 pacientes (8,09%) en el estadio D. La mediana de supervivencia fue de 26,52 meses (IC 95% 16,7-36,3). La mediana de supervivencia según el estadio BCLC fue: BCLC A 62,27; BCLC B 12,72; BCLC C 4,83; y BCLC D 0,62 meses ($p < 0,0001$); y según la AFP sérica fue: AFP ≤ 20 : 62,27 meses, $> 20-200$: 22,08 meses, y > 200 ng/ml: 5,39 meses ($p < 0,0001$). El análisis multivariante mostró que la AFP, el sistema BCLC y el tratamiento eran factores pronósticos independientes.

Conclusiones: nuestros resultados confirman que la clasificación BCLC es un adecuado sistema pronóstico. La AFP tiene valor pronóstico en pacientes con CHC. Añadir la determinación de la AFP podría mejorar el sistema BCLC. Son necesarios futuros estudios para confirmar nuestros resultados y determinar de qué forma se pueden combinar BCLC y AFP.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Estadificación BCLC. Alfa-fetoproteína.

Recibido: 25-11-2011.
Aceptado: 02-03-2012.

Correspondencia: Rafael Gómez Rodríguez. Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. 45004 Toledo.
e-mail: 925252585@telefonica.net

ABSTRACT

Introduction and objectives: presently, the reference staging system to evaluate the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients is “The Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC) system. The value of alpha-fetoprotein (AFP) has not been properly defined. The aim of this study was to evaluate the BCLC classification in our clinical practice and to know what the prognostic value of AFP is.

Material and methods: 136 consecutive HCC patients were prospectively included in this study. The diagnosis of HCC was based on the recommendation of international guidelines. The patients were studied and managed according to usual clinical practice. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and predictors of survival were identified using the Cox model.

Results: 110 patients (80.9%) were male. The mean age of the patients was 66.62 ± 11.68 years. Liver cirrhosis was present in 91.2%. The most frequent cause of liver disease was hepatitis C infection (38.97%). Serum AFP was ≤ 20 ng/mL in the 57%, $> 20-200$ ng/mL in the 20%, and > 200 ng/mL in 23%. According to the BCLC staging system, 79 patients were classified as stage A (58.09%), 29 (21.32%) stage B, 17 (12.50%) stage C and 11 patients (8.09%) as stage D. The overall median survival time was 26.52 months (95% CI 16.7-36.3). The median survival according to BCLC system was: BCLC A 62.27, BCLC B 12.72, BCLC C 4.83, and BCLC D 0.62 months ($p < 0.0001$); and according to serum AFP was: AFP ≤ 20 : 62.27 months, $> 20-200$: 22.08 months, and > 200 ng/mL: 5.39 months ($p < 0.0001$). Multivariate analysis showed that AFP, BCLC classification and treatment were independent prognostic factors.

Conclusions: our results confirm that the BCLC is a good prognostic system. The AFP has prognosis value in HCC patients. The addition of AFP could improve the BCLC system. Future studies are needed to confirm our results and also the best way to combine BCLC and AFP properly.

Key words: Hepatocellular carcinoma. BCLC staging. Alpha-fetoprotein.

Gómez Rodríguez R, Romero Gutiérrez M, Artaza Varasa T, González Frutos C, Ciampi Dopazo JJ, de la Cruz Pérez G, Sánchez Ruano JJ. Valor pronóstico del sistema de estadificación “Barcelona Clinic Liver Cancer” y la alfa fetoproteína en el carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 298-304.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente (1) y la principal causa de mortalidad en los pacientes cirróticos (2,3). Existen variaciones regionales en las tasas de mortalidad por CHC (1,4). Probablemente, la mayor incidencia en el sur de Europa esté relacionada con la hepatitis B, la hepatitis C y con un mayor consumo de alcohol (5), que son los principales factores de riesgo para CHC (2,6).

En un estudio basado en datos poblacionales, la supervivencia relativa a los cinco años fue del 8% en el sur de Europa, del 5% en el este de Europa, y del 6% en Estados Unidos (5). En España, la tasa de mortalidad por CHC en los años 2000-2004 fue del 4,92 por 100.000 hombres y del 1,52 por 100.000 mujeres (4).

El cribado en las poblaciones de alto riesgo puede disminuir la mortalidad por CHC (7-9). La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomienda que el cribado de CHC se debe realizar mediante ecografía abdominal en intervalos de 6 meses (10). En España, en una proporción importante de pacientes no se aplica un adecuado programa de cribado (11), lo cual se debe tanto a la falta de cumplimiento estricto del mismo, como al desconocimiento de la existencia de cirrosis hepática subyacente en pacientes con hepatopatía compensada y asintomáticos.

Actualmente el sistema de estadificación de referencia es el "Barcelona Clinic Liver Cancer" (BCLC) (12-14). Su principal ventaja es que relaciona cada estadio BCLC con las modalidades de tratamiento y con una estimación de la esperanza de vida basada en los datos publicados sobre tasa de respuesta a los diferentes tratamientos (10). Sólo hay un estudio prospectivo realizado en población occidental que valide de forma global el sistema BCLC (14).

En el presente, la alfa-fetoproteína (AFP) no se considera una herramienta adecuada de cribado, ni una prueba diagnóstica precisa de CHC, debido a su baja sensibilidad y especificidad. Sin embargo, algunos estudios relacionan la AFP con la supervivencia (15,16), y puede ayudar a identificar un subgrupo de pacientes con CHC con un mayor riesgo de recidiva precoz y un mal pronóstico tras la hepatectomía (17) o el trasplante hepático (TH) (18), pero su valor no ha sido adecuadamente definido.

El objetivo de este estudio fue evaluar el sistema BCLC en nuestra práctica clínica y estudiar el valor pronóstico de la AFP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio observacional fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Se incluyeron 136 pacientes con CHC cuyo diagnóstico, decisión terapéutica y seguimiento fue llevado a cabo en nuestro servicio en el periodo comprendido desde enero de 2004 hasta noviembre de 2010. Los pacientes fueron segui-

dos en una consulta monográfica especializada en CHC. Ningún paciente fue remitido a otros centros hospitalarios, salvo para su evaluación para TH. El seguimiento y manejo terapéutico se realizó según la práctica clínica habitual. El diagnóstico de CHC se basó en las recomendaciones de las guías internacionales: a partir de 2001 se utilizaron los criterios de la Conferencia de Barcelona-2000 de la European Association for the Study of the Liver (19), y desde 2005 los criterios de la AASLD (20).

Se registraron las siguientes variables de cada paciente: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática subyacente, fecha y método diagnóstico de CHC, fecha de exitus o de la última visita durante el seguimiento, presencia de cirrosis (diagnosticado mediante biopsia hepática o signos inequívocos de laboratorio e imagen), pruebas de función hepática y marcadores séricos virológicos (determinada por métodos convencionales), estadio de Child-Pugh y sus variables constitutivas (albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina, ascitis, encefalopatía), presencia de otros tipos de cáncer y de diabetes, tipo histológico de tumor, extensión del tumor, existencia de trombosis venosa portal, nivel de AFP (ng/dl) en el momento del diagnóstico, evidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (comprobado por TC toraco-abdominal) y el tratamiento seguido. La presencia de hipertensión portal clínicamente relevante se basó en la presencia de varices esófago-gástricas, esplenomegalia con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ o un gradiente de presión venosa hepática igual o superior a 10 mmHg.

Nuestro programa de vigilancia de CHC se basó en una ecografía cada 6 meses. La determinación de AFP sérica también se realizó cada 6 meses. La estadificación de los pacientes con CHC se efectuó mediante el sistema BCLC (12). Tres pacientes que presentaban un nódulo único mayor de 8 cm se clasificaron como estadio B, por considerarlo un tumor multinodular.

La determinación de AFP se realizó mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics[®]) con un Modular Analytics E170.

La decisión terapéutica fue tomada por el médico de la consulta monográfica y los casos complejos se estudiaron en un comité de tumores formado por hepatólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos. En la mayoría de los casos se utilizaron las estrategias terapéuticas según el sistema BCLC: TH en un centro de referencia, resección hepática (RH), inyección percutánea de alcohol (IPA), radiofrecuencia (RF), quimioembolización transarterial (TACE), sorafenib (a partir de junio de 2009) y tratamiento sintomático. Cuando se consideró indicado, se utilizó un tratamiento combinado.

Los tratamientos percutáneos (IPA y RF) se realizaron bajo sedación y/o analgesia intravenosa, así como con anestesia local. La IPA se realizó con control ecográfico. La cantidad de etanol utilizado y el número de sesiones dependía del tamaño del nódulo. Desde noviembre de 2007 realizamos RF con aguja LeVeen[®] (Boston Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Tras completar el tratamiento mediante IPA o RF, se realizaba una tomografía computa-

rizada (TC) con contraste. Se definió respuesta completa como la ausencia de áreas de realce tumoral, lo que refleja una necrosis tisular completa. El fracaso del tratamiento se definió como la persistencia de la captación de contraste dentro de la zona tumoral después de completar el tratamiento. El tratamiento se repetía (IPA o RF o combinación de ambos) en los casos en los que no se lograra una respuesta completa. En los últimos años, antes de la TC generalmente se realizaba una ecografía de contraste con SonoVue® (Bracco), y en caso de hallar tumor viable se repetía el tratamiento percutáneo (21). La TACE convencional fue realizada con lipiodol y adriamicina (entre 2002-2006), hasta lograr la obstrucción selectiva de la rama de la arteria hepática que nutre la tumoración con partículas de polyvinyl alcohol 300-500 micras o microesferas, y desde el año 2007, el tratamiento es realizado con TACE precisión, utilizando viales de 300-500 y 500-700 micras de DCBeads (Biocompatibles, Surrey, UK) cargadas con adriamicina (25 mg/vial). Todos estos tratamientos son aplicados de forma selectiva en los vasos arteriales que nutren la tumoración.

Sólo la mortalidad secundaria al CHC o al deterioro progresivo de la función hepática junto con el CHC fueron considerados para el análisis de supervivencia como *end-point*. La supervivencia se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del fallecimiento o la fecha del último día de seguimiento. De forma regular nos comunicábamos telefónicamente con los pacientes cuando no acudían a una cita en consulta.

Las curvas de supervivencia se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier; la comparación de las tasas de supervivencia se realizó mediante la prueba de log-rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para el análisis multivariante. Todos los contrastes fueron bilaterales y a un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS 15 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron 136 pacientes con CHC. El 80,9% eran varones. La edad media fue de $66,62 \pm 11,68$ años. El 91,2% eran cirróticos. La causa más frecuentes de enfermedad hepática fue la infección por virus de la hepatitis C (38,97%), seguida del alcohol (22,79%), y del virus de la hepatitis B (11,03%), siendo el 14,72% un origen mixto vírico (VHB y/o VHC) y/o etílico. Otras causas menos frecuentes fueron la hemocromatosis hereditaria (2,94%), la esteatohepatitis grasa no alcohólica (1,47%), la cirrosis biliar primaria (0,74%), la porfiria cutánea tarda (1,47%) y la cirrosis criptogenética (5,87%). Cuatro de los casos presentaron serología VIH positiva. El 30,1% era diabético y el 10,3% había padecido otro tipo de neoplasia.

Un total de 86 pacientes (63,2%) se diagnosticó mediante programas de cribado. En 100 pacientes (73,5%) se realizó el diagnóstico de CHC por métodos no invasivos (20). La mayoría de los enfermos presentaban un estadio A de Child-Pugh (71,3%) o un estadio B (22,8%), y sólo el 5,9% estaban

en estadio C. Veintitrés pacientes (16,9%) tenían invasión vascular. Seis pacientes (4,4%) tenían extensión extrahepática. En el momento del diagnóstico, la AFP sérica era ≤ 20 ng/ml en el 57%, > 20 -200 ng/ml en el 20% y > 200 ng/ml en el 23%. Un paciente no disponía de AFP al diagnóstico.

De acuerdo con el sistema BCLC, se clasificaron 79 pacientes (58,09%) en el estadio A—entre los cuales 12 pacientes (8,82%) pertenecían al estadio 0, muy precoz—, 29 pacientes (21,32%) en el estadio B, 17 pacientes (12,50%) en el estadio C, y 11 pacientes (8,09%) en el estadio D.

Se utilizaron las siguientes estrategias terapéuticas inicialmente: se realizó RH en 16 pacientes (11,76%); RF en 14 pacientes (10,29%) e IPA en 31 (22,79%), empleadas como tratamiento definitivo o como terapia puente al trasplante hepático; TACE en 24 (17,65%); sorafenib en 7 (5,15%); y tratamiento sintomático en 43 pacientes (31,62%), en el 22,06% porque no existían otras opciones y en el 9,56% porque rechazaron el tratamiento recomendado. El TH se efectuó en 9 pacientes (6,62%), 8 de los cuales fueron tratados antes del trasplante con otra terapia, mientras estaban en lista de espera. Después de estos tratamientos iniciales, en función de su evolución, los pacientes se trataron según la nueva situación clínica, de forma que cuando hubo progresión tumoral se trataron de acuerdo a la nueva estadificación.

A 20 de los 79 pacientes en estadio A (incluido estadio 0) de BCLC (25,32%) no se les aplicó ningún tratamiento con carácter curativo debido a motivos relacionados con límites prácticos en la aplicabilidad del algoritmo. De estos 20 pacientes, 11 pacientes rechazaron el tratamiento inicial ofrecido y 9 pacientes se trataron con TACE, ya que era la única posibilidad técnica. El resto de los pacientes en estadio A fueron tratados inicialmente: 15 con RH, 29 con IPA, 14 con RF y 1 con TH sin tratamiento puente. El tratamiento sintomático fue la única opción para 10 de los pacientes en estadio B de BCLC (34,5%). Dos pacientes tratados inicialmente con IPA y uno de los que se les realizó resección quirúrgica fueron finalmente clasificados en estadio B tras reevaluación.

La media de seguimiento fue de $16,99 \pm 17,58$ meses. Durante el periodo de seguimiento, 59 pacientes (43,38%) fallecieron y 8 pacientes fueron perdidos del seguimiento. La mediana de supervivencia fue de 26,52 meses (IC 95%: 16,7-36,3). En el año 1, 2, 3, 4 y 5 la supervivencia acumulada fue del 68,9%, 51,9%, 42,5%, 39,5% y 35,9%, respectivamente (Fig. 1).

La figura 2 muestra las curvas de supervivencia de los pacientes con CHC según la clasificación de BCLC. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de supervivencia acumulada de cada grupo ($p < 0,0001$) (Tabla I). La mediana de supervivencia en cada grupo fue: BCLC A 62,27 meses; BCLC B 12,72 meses; BCLC C 4,83 meses, y BCLC D 0,62 meses.

La tabla II muestra la de supervivencia según la determinación de AFP sérica (AFP ≤ 20 , > 20 -200, y > 200 ng/ml). La mediana de supervivencia en cada grupo fue: AFP ≤ 20 : 62,27 meses; > 20 -200: 22,08 meses; y > 200 ng/ml:

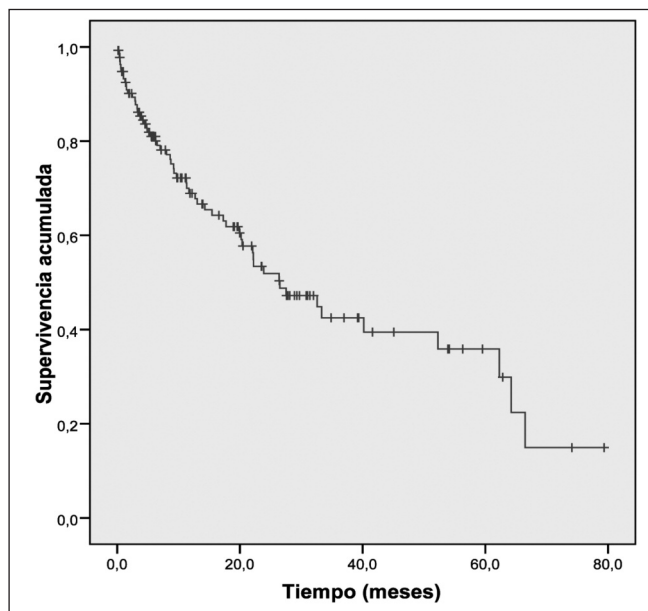


Fig. 1. Supervivencia global. La mediana de supervivencia global fue de 26,52 meses (IC 95% 16,7-36,3).

Tabla I. Supervivencia según sistema BCLC

| | Supervivencia (% ± ES) | | | |
|----------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | BCLC A | BCLC B | BCLC C | BCLC D |
| 6 meses | 98,7 ± 1,3 | 72,7 ± 8,8 | 46,6 ± 14,3 | 18,2 ± 11,6 |
| 12 meses | 91,9 ± 3,5 | 53,8 ± 10,5 | 23,3 ± 13,7 | - |
| 24 meses | 75,9 ± 6,3 | 29,4 ± 9,9 | - | - |
| 36 meses | 59,1 ± 8,4 | 29,4 ± 9,9 | - | - |
| 48 meses | 59,3 ± 8,4 | 22 ± 9,8 | - | - |
| 60 meses | 52,6 ± 9,7 | 22 ± 9,8 | - | - |

Existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para cada estadio (p < 0,0001). BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ES: error estándar.

Tabla II. Supervivencia según AFP sérica

| | Supervivencia (% ± ES) | | |
|----------|------------------------|--------------------|-----------------|
| | AFP 0-20 ng/ml | AFP > 20-200 ng/ml | AFP > 200 ng/ml |
| 12 meses | 83,7 ± 4,5 | 69,3 ± 10,6 | 27,2 ± 9,3 |
| 24 meses | 68,5 ± 6,4 | 43,2 ± 12,3 | 10,2 ± 8,6 |
| 36 meses | 59,1 ± 7,6 | 27 ± 12 | 10,2 ± 8,6 |
| 48 meses | 54,2 ± 8,4 | 27 ± 12 | - |
| 60 meses | 54,2 ± 8,4 | - | - |

Existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para cada grupo (p < 0,0001). AFP: alfa-fetoproteína; ES: error estándar.

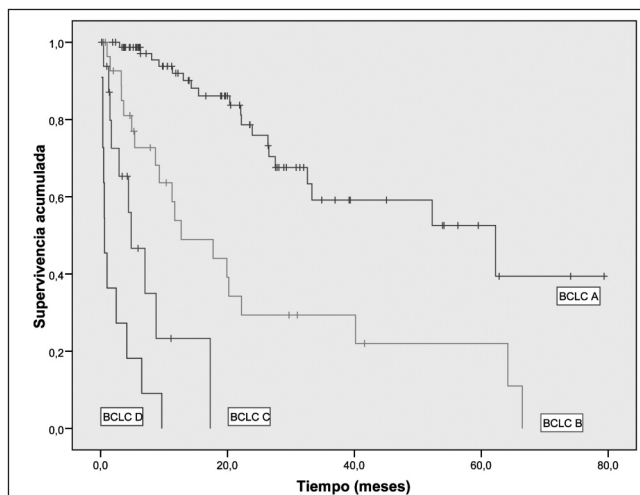


Fig. 2. Curvas de supervivencia según sistema BCLC. Existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para cada grupo (p < 0,0001). BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

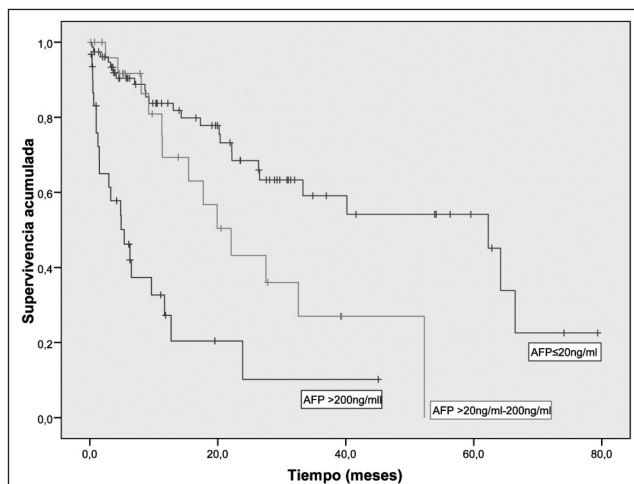


Fig. 3. Curvas de supervivencia según AFP. Existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para cada grupo (p < 0,0001). AFP: alfa-fetoproteína.

5,39 meses (p < 0,0001). La figura 3 muestra las curvas de supervivencia según el rango de AFP sérica.

El modelo de Cox se utilizó para identificar predictores independientes de supervivencia. Si el paciente fue tratado o no, se incluyó en el modelo dado que en la práctica clínica algunos pacientes no pudieron ser tratados de acuerdo con el sistema de BCLC (por imposibilidad técnica o rechazo del tratamiento recomendado). Tras ajustar por edad, sexo y tratamiento, el análisis multivariante mostró que la determinación de AFP sérica, la clasificación BCLC y el tratamiento fueron factores pronósticos independientes, con una disminución del riesgo de muerte en los pacientes tratados y un incremento en los estadios B, C y D de la clasificación

Tabla III. Análisis multivariante

| | <i>p</i> | <i>HR</i> | <i>IC 95%</i> | |
|-----------------------|-----------|------------|-----------------|-----------------|
| | | | <i>Inferior</i> | <i>Superior</i> |
| AFP ≤ 20 ng/ml | 0,009487 | | | |
| AFP > 20 - 200 ng/ml | 0,049192 | 2,16072254 | 1,00272929 | 4,65601432 |
| AFP > 200 ng/ml | 0,003870 | 2,9443783 | 1,4150306 | 6,12662621 |
| BCLC A | 0,000001 | | | |
| BCLC B | 0,000188 | 3,70430383 | 1,86304591 | 7,36528649 |
| BCLC C | 0,000001 | 11,9386479 | 4,39502302 | 32,430163 |
| BCLC D | 0,000001 | 15,0476799 | 5,045057 | 44,8820837 |
| Tratamiento estándar* | 0,001284 | 0,32176942 | 0,16134006 | 0,6417226 |
| Edad ≥ 65 años | 0,696517 | 0,88032001 | 0,46392516 | 1,67044898 |
| Sexo (varones) | 0,8596877 | 0,92796402 | 0,40507108 | 2,12584226 |

Se muestra que la AFP, clasificación BCLC y tratamiento son factores pronósticos independientes. *Tratamiento estándar: resección hepática, trasplante hepático, inyección percutánea de alcohol, radiofrecuencia, quimioembolización transarterial o sorafenib. HR: hazard ratio; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: alfa-fetoproteína.

BCLC (Tabla III). Además, a una mayor concentración de AFP, el riesgo de muerte aumentaba, con un *hazard ratio* (HR) de 2,161 (IC 95%: 1,003-4,656) y de 2,944 (IC 95%: 1,415-6,127) en los rangos de AFP intermedio (> 20-200 ng/ml) y superior (> 200 ng/ml), respectivamente, en relación con el grupo con menor nivel de AFP (≤ 20 ng/ml).

DISCUSIÓN

En los últimos años, el desarrollo de herramientas diagnósticas más sofisticadas, su empleo generalizado, y el progreso de las técnicas terapéuticas, han permitido tratar a un mayor número de pacientes con CHC y han mejorado la supervivencia global. Así, el manejo de pacientes con CHC ha cambiado debido a una mejoría del diagnóstico, del seguimiento del paciente y de los resultados del tratamiento. Es necesario, por tanto, optimizar la predicción del pronóstico de estos pacientes, con el fin de identificar adecuadamente a los potenciales candidatos a las distintas opciones terapéuticas y evaluar críticamente los resultados de las nuevas modalidades de tratamiento.

Varios estudios han descrito una supervivencia variable en pacientes con CHC. Un meta-análisis (22) en pacientes con CHC no tratados confirma la heterogeneidad del comportamiento de este tumor. La diversidad en los estudios puede reflejar tanto la inclusión de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, como la variabilidad en las características moleculares y en el comportamiento biológico del tumor. Existen además sesgos en la selección de los pacientes por diferentes características demográficas y clínicas, por plazos de derivación a consulta y criterios diagnósticos distintos, por la severidad de la cirrosis subyacente

y carga tumoral en términos de número y tamaño de los nódulos, y por la presencia o no de invasión macrovascular o diseminación extrahepática. Algunas publicaciones incluyen a pacientes más específicos, por ejemplo, sólo aquellos asintomáticos con un tratamiento no quirúrgico. Así mismo, estudios retrospectivos pueden haber causado un sesgo de selección, debido a una reducción en la prevalencia de pacientes con un peor pronóstico. Todos estos factores dificultan la comparación de diferentes trabajos.

Las tasas de supervivencia al año y a los 3 años, registradas más recientemente, incluyendo pacientes tratados, son del 44,3 al 67% y del 24 al 45%, respectivamente (14,23-30). La mediana de supervivencia oscila entre 8 y 37,7 meses (14,23-26,28,30-33). Sin embargo, debemos tener en cuenta todos los posibles sesgos en la selección de los pacientes con diferentes estadios del tumor, características demográficas y clínicas. En nuestro estudio, la mediana de supervivencia global fue de 26,52 meses y a los 1, 2, 3, 4 y 5 años la tasa de supervivencia fue del 68,9%, 51,9%, 42,5%, 39,5% y 35,9%, respectivamente (Fig. 1). En este sentido, creemos que nuestra serie es, posiblemente, más homogénea y refleja de forma más apropiada la evolución de los pacientes con CHC en un hospital como el nuestro, debido a un menor sesgo en la inclusión de todos los pacientes con CHC de nuestro departamento, sin excluir a los pacientes con un peor pronóstico, que normalmente no se incluyen en las series de hospitales de referencia.

El sistema de clasificación de Okuda fue el primero en incorporar la función hepática como variable para la estadiación del CHC (34). Sin embargo, sólo es de utilidad para identificar pacientes en fase terminal, y no proporciona ninguna discriminación válida en aquellos con CHC menos avanzado. En diferentes países se han publicado en los últi-

mos años varios trabajos para identificar variables relacionadas con el pronóstico. El sistema de estadificación BCLC fue desarrollado en base a la combinación de datos de diversos estudios independientes a cerca de diferentes etapas de la enfermedad y/o modalidades de tratamiento. Este sistema ha sido validado externamente (26,35), aunque sólo hay un estudio prospectivo (14). Nuestro estudio confirma que BCLC es un buen sistema pronóstico. En la actualidad, es de hecho el sistema de estadificación de referencia. Según este sistema, la supervivencia ha variado de unos estudios a otros. En un meta-análisis de pacientes no tratados se estimó una supervivencia al año del 49,6% para BCLC B, 25% para BCLC C, y 11% para BCLC D (22). En pacientes tratados, Cillo (14) reportó una mediana de supervivencia de 53 meses en el estadio BCLC A, 16 meses en BCLC B, de 7 meses en BCLC C y 3 meses en BCLC D. En la publicación de Grieco (35), la mediana de supervivencia fue 22,3 a 43,4 meses en el estadio BCLC A; 17,6 meses en BCLC B; y 7,4 meses en el estadio BCLC C. Series de pacientes con CHC en un estadio intermedio de BCLC sin tratamiento, mostraron una supervivencia al año del 80% y para el estadio avanzado del 29% (24). En nuestro estudio presentamos tasas de supervivencia similares a las de Cillo (14) al año y a los 3 años, aunque en aquellos casos con enfermedad más avanzada (estadios B-D), nuestros pacientes tienen un pronóstico ligeramente peor. Como hemos dicho antes, nuestra serie es tal vez más homogénea en términos de diagnóstico, estadificación y tratamiento.

Existen otros sistemas de estadificación. En pacientes japoneses, la capacidad de estratificación y el valor predictivo pronóstico con el sistema Japan Integrated Score (JIS) fue mejor que el del método Cancer of Liver Italian Program (CLIP) y la puntuación era fácil de obtener y recordar (36,37). En un estudio retrospectivo en Japón, el sistema JIS se mostró mejor que CLIP y BCLC (38). En el trabajo de Yen (16), los sistemas CLIP y TNM modificado-basado en JIS se mostraron superiores al sistema BCLC en la valoración del pronóstico. En contraste, el sistema de BCLC ha sido recientemente validado en América (26) e Italia (14), y ha demostrado una mejor capacidad para predecir la supervivencia que otros sistemas. De hecho, en Occidente el sistema BCLC es el más utilizado y nuestros resultados confirman que el BCLC es un buen sistema pronóstico.

El valor pronóstico de la AFP no ha sido bien definido. En algunos estudios la AFP se ha relacionado con la supervivencia (23,28-32), pero en otros no ha encontrado un valor práctico (24,39). Una revisión sistemática mostró que los predictores más sólidos de muerte fueron la trombosis portal, el tamaño del tumor, la AFP y el estadio de Child-Pugh (30). En esta revisión, la AFP fue una de las primeras cinco variables más significativas de 20 estudios. En otro trabajo, la AFP fue un factor independiente del riesgo de muerte sólo para pacientes no tratados (40). Varias publicaciones muestran que los pacientes con CHC con AFP elevada tienden a tener mayor tamaño tumoral, afectación bilobar, tumores masivos o difusos, y trombosis portal; y consideran que es un indicador pronóstico (41). Farinati (39) confirma el valor

pronóstico de la AFP en un estudio con 1.158 pacientes, con una peor supervivencia en pacientes con altos niveles séricos, pero sin claro impacto pronóstico de forma individual para cada paciente. En opinión de Yen, el poder pronóstico de la AFP podría no ser reemplazado por factores tumorales y de función hepática, y que el sistema JIS en combinación con una modificación de la clasificación TNM junto con los niveles de AFP podría convertirse en el sistema más aplicable (16).

El aumento de AFP, más que un epifenómeno coincidente, parece que pueda contribuir a la invasión vascular y a la progresión del CHC, y podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes con CHC con un mayor riesgo de recidiva precoz y mal pronóstico después de la hepatectomía (17). Otros estudios incluso han encontrado un papel biológico en la AFP (39,42). Y en otro trabajo la AFP y el volumen del tumor predijeron recurrencias después del TH, por lo que podría colaborar a mejorar la selección de estos pacientes (18). En este sentido, un estudio demostró que los pacientes tratados con IPA con un valor de AFP previo al tratamiento menor o igual a 200 ng/ml, tenían un mejor pronóstico que los pacientes con un nivel de AFP superior (43). Por lo tanto, pensamos que sería interesante ver si la determinación de AFP puede añadir valor pronóstico al sistema BCLC. Encontramos que la AFP era un factor pronóstico independiente (Tabla III), y por lo tanto creemos que puede mejorar el valor pronóstico del sistema BCLC. En este sentido, en los últimos años se han producido mejoras en distintos sistemas pronósticos. De hecho, los sistemas de clasificación más recientes parecen tener una mejor valor pronóstico que los más antiguos (27,33,44) y consideramos que la AFP podría ser un factor a tener en cuenta para mejorar del sistema BCLC, aunque no podemos establecer claramente de qué manera, debido al reducido número de pacientes en nuestro estudio. Tal vez, la clasificación BCLC mejorada sería capaz de demostrar que los pacientes en estadio BCLC B y AFP normal podrían tener un pronóstico similar al de aquellos con BCLC A y un mayor valor de AFP, modificando el manejo de estos pacientes. De igual forma podría ayudar a determinar la actitud a seguir con los pacientes con CHC en lista de espera de TH o en la elección del tratamiento más adecuado para ellos. En nuestra opinión, la eficacia de los criterios pronósticos más potentes, como el tamaño del tumor, la invasión vascular, el estadio de Child-Pugh y la extensión extrahepática, se podrían incrementar con el valor pronóstico de la AFP.

En resumen, nuestros resultados confirman que BCLC es un óptimo sistema pronóstico y que la AFP sérica tiene valor pronóstico en pacientes con CHC. La adición de la AFP podría mejorar el sistema BCLC, aunque son necesarios futuros estudios para confirmar nuestros resultados y saber la mejor manera de combinar ambos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a Rafael Cuenca su apoyo en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Serag HB, Lenhard Rudolph K. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
2. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:7449.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
4. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-45.
5. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F, et al. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-10.
6. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S72-S78.
7. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-84.
8. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
9. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, de Fazio C, Ronchi G, Romeo R. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
11. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc)* 2010;134:569-76.
12. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 1999;19:329-38.
13. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
14. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-31.
15. Trevisani F, Magini G, Santi V, Morselli-Labate AM, Cantarini M, Di Nolfo MA, et al. Impact of etiology of cirrhosis on the survival of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma during surveillance. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1022-31.
16. Yen YH, Changchien CS, Wang JH, Kee KM, Hung CH, Hu TH, et al. A modified TNM-based Japan Integrated Score combined with AFP level may serve as a better staging system for early-stage predominant hepatocellular carcinoma patients. *Dig Dis* 2009;41:431-41.
17. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High α -fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and β -catenin mutations. *Int J Cancer* 2004;112:44-50.
18. Ravaoli M, Ercolani G, Cescon M, Vetrone G, Voci C, Grigioni WF, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: further considerations on selection criteria. *Liver Transplantation* 2004;10:1195-202.
19. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-40.
20. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
21. Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, Bru C. Early-stage hepatocellular carcinoma: the high accuracy of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of response to percutaneous treatment. *Eur Radiol* 2007;17(Suppl. 6):F80-F88.
22. Cabibbo G, Enea m, Atanasio M, Bruix j, Craxi A, Gammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
23. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-5.
24. 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.
25. Cillo U, Bassanell M, Vitale A, Grigoletto A, Burra P, Fagioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004;40:124-31.
26. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
27. Kee K-M, Wang J-H, Lee Ch-M, Chen Ch-L, Changchien Ch-S, Hu T-H, et al. Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: Analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan. *Int J Cancer* 2007;120:2650-5.
28. Park KW, Park J-W, Choi J, Kim TH, Kim SH, Park HS, et al. Survival analysis of 904 patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroen Hepatol* 2007;23:467-73.
29. Changchien Ch-S, Chen Ch-L, Yen Y-H, Wang J-H, Hu T-H, Lee Ch-M, et al. Analysis of 6381 hepatocellular carcinoma patients in southern Taiwan: prognostic features, treatment outcome, and survival. *J Gastroenterol* 2008;43:159-70.
30. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int* 2009;29:502-10.
31. Schöinger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001;48:103-9.
32. Kuo Y-H, Lu Sh-N, Chen Ch-L, Cheng Y-F, Lin Ch-Y, Hung Ch-H, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. *Eur J Cancer* 2010;46:744-51.
33. Ueno Sh, Tanabe G, Nuruki K, Hamanoue M, Komorizono Y, Oketani M, et al. Prognostic performance of the new classification of primary liver cancer of Japan (4th edition) for patients with hepatocellular carcinoma: a validation analysis. *Hepatol Res* 2002;24:395-403.
34. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Gasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.
35. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-8.
36. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-15.
37. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS Score compared with the CLIP Score- *Hepatology* 2004;40:1396-405.
38. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1764-71.
39. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524-32.
40. Cammà C, Di Marco V, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:62-75.
41. 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 α -fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:302-8.
42. Peng Sh-Y, Lai P-L, Chu J-Sh, Lee P-H, Tsung P-T, Chen D-Sh, et al. Expression and hypomethylation of α -fetoprotein gene in unicentric and multicentric human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1993;17:35 41.
43. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltini G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1995;76:1737-46.
44. Huo T-I, Huang Y-H, Lin H-Ch, Wu J-Ch, Chiang J-H, Lee P-Ch, et al. Proposal of a modified cancer of the liver italian program staging system based on the model for end-stage liver disease for patients with hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:975-82.