



Original breve

Predicción pronóstica en pacientes con carcinoma hepatocelular no subsidiario de tratamiento locorregional

Mario Fernández-Ruiz^{a,*}, Juan Manuel Guerra-Vales^a, Juan Vila-Santos^a y Francisco Colina-Ruizdelgado^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Registro Hospitalario de Tumores, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2009

Aceptado el 12 de junio de 2009

On-line el 13 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular

Historia natural

Sistema de estadificación

Pronóstico

Okuda

Cancer of the Liver Italian Program

Barcelona Clinic Liver Cancer

Japan Integrated Staging

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no subsidiarios de tratamiento locorregional presentan una serie de características (cirrosis descompensada o extensión extrahepática) que obligan a evaluar de forma específica la utilidad de los distintos sistemas de estadificación propuestos para esta entidad.

Pacientes y método: Analizamos 100 pacientes (69 varones) con una edad media (DE) de 70,2 años (10,7), y establecimos su estadificación al diagnóstico del CHC según los modelos de Okuda, Cancer of the Liver Italian Program, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y Japan Integrated Staging score. Empleando la mortalidad a los 6 y a los 12 meses como objetivo, calculamos el área bajo la curva (ABC) de características operativas del receptor.

Resultados: El modelo BCLC mostró la mejor capacidad de predicción, tanto a los 6 (ABC: 0,871) como a los 12 meses (ABC: 0,924), y mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante de Cox (*hazard ratio*: 9,14 para el estadio BCLC C frente a A [$p < 0,001$] y 9,53 para el estadio BCLC D frente a A [$p = 0,004$]).

Conclusiones: El sistema BCLC proporciona el mejor modelo de estratificación pronóstica en pacientes con CHC no subsidiario de tratamiento locorregional.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional treatment

ABSTRACT

Keywords:

Hepatocellular carcinoma

Natural history

Staging system

Prognosis

Okuda

Cancer of the Liver Italian Program

Barcelona Clinic Liver Cancer

Japan Integrated Staging

Background and objective: Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) not amenable to locoregional therapy have some specific clinical characteristics (advanced cirrhosis or extrahepatic spread) that lead us to ascertain the prognostic efficacy of the different staging systems proposed for this entity.

Patients and method: We analyze 100 patients (69 males) with a mean age of 70.2 (10.7) years. Tumor staging was performed at baseline according to the following systems: Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), and Japan Integrated Staging (JIS) score. We determine the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) using the 6 and 12-month mortality as endpoint.

Results: The BCLC system had the best predictive power for mortality both at 6 (AUC, 0.871) and 12 months (AUC, 0.924) from diagnosis. In the Cox multivariate analysis, this model showed an independent prognostic effect [*hazard ratio*: 9.14 for BCLC stage C versus A ($p < 0.001$), and 9.53 for stage D versus A ($p = 0.004$)].

Conclusions: The BCLC system provided the best prognostic stratification for patients with HCC not amenable to locoregional therapy.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) se ve condicionado tanto por su extensión tumoral como por el grado de insuficiencia hepatocelular en el momento del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mario_fdezruiz@yahoo.es (M. Fernández-Ruiz).

diagnóstico. La coexistencia de ambos factores (tumor y cirrosis subyacente) determina igualmente la aplicabilidad clínica y la eficacia de las distintas opciones terapéuticas disponibles para esta entidad¹. Desde la publicación en 1985 del modelo de Okuda et al², en las últimas décadas se han propuesto no menos de 10 sistemas diferentes de estadificación que combinan, en diversa medida, ambas variables, sin que se haya alcanzado hasta la fecha un consenso generalizado en su aplicación²⁻⁶. Las cohortes empleadas en el desarrollo y la validación de estos modelos se basaron mayoritariamente en una combinación heterogénea de pacientes a los que se les realizaron distintas aproximaciones terapéuticas, ya fueran quirúrgicas (resección o trasplante ortotópico hepático [TOH]), no quirúrgicas (ablación local percutánea o quimioembolización transarterial [QET]) o exclusivamente sintomáticas⁶.

Menos del 40% de los sujetos afectados de CHC puede beneficiarse de alguna modalidad de tratamiento potencialmente curativo^{1,7}. Los pacientes con tumores en estadio avanzado al diagnóstico y no subsidiarios, por tanto, de tratamiento activo presentan una serie de características propias (edad, cirrosis evolucionada, comorbilidad, deterioro del *performance status*, extensión extrahepática o invasión vascular) que obligan a analizar de forma específica la validez de los modelos de estadificación en este subgrupo de pacientes^{6,7}. La evidencia recogida en la bibliografía a este respecto es escasa. Por tanto, pretendemos comparar la capacidad de predicción pronóstica de 4 sistemas de estadificación (Okuda², Cancer of the Liver Italian Program [CLIP]³, Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]⁴ y Japan Integrated Staging [JIS] score⁵) en una serie de pacientes con CHC no subsidiario de tratamiento locorregional en el momento de su diagnóstico.

Pacientes y método

En el período comprendido entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2003 se diagnosticó, evaluó y sometió a seguimiento en nuestro centro a un total de 278 pacientes con CHC. A partir del registro hospitalario de tumores, realizamos un estudio observacional longitudinal con recogida de datos retrospectiva de los 100 pacientes (el 35,9% de la cohorte) que no fueron subsidiarios de ninguna modalidad de tratamiento locorregional (resección, TOH, técnicas de ablación percutánea o QET). El diagnóstico de CHC se basó en las recomendaciones propuestas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (Conferencia de Consenso de Barcelona, 2000) y comprendió criterios citohistológicos (32%), radiológicos (43%) o la combinación de hallazgos radiológicos y valores séricos de alfa-fetoproteína (α -FP) superiores a 400 ng/ml (25%). A todos los pacientes se les realizó un tratamiento de soporte; 2 de ellos recibieron además tratamiento sistémico con tamoxifeno. La desestimación para tratamiento locorregional quedó condicionada por la presencia de alguna de las siguientes circunstancias en la evaluación inicial: CHC de gran tamaño, multicéntrico, con trombosis completa del tronco venoso portal o diseminación extrahepática; sujeto de edad avanzada o con elevada carga de comorbilidad, o cirrosis evolucionada con deterioro marcado de la función hepatocelular. El equipo multidisciplinario que atiende esta enfermedad en nuestro centro tomó de forma individualizada esta decisión y no se circunscribió necesariamente a un algoritmo terapéutico concreto. Revisamos de forma retrospectiva las características epidemiológicas y clínicas de los sujetos incluidos así como diversas variables patológicas (número y localización de nódulos tumorales, presencia de trombosis venosa portal y cumplimiento de los criterios de Milán [tumor único menor de 5 cm o bien 3 o menos nódulos menores de 3 cm]). Establecimos retrospectivamente para cada

paciente su estadificación al diagnóstico del CHC según los 4 modelos analizados (Okuda, CLIP, JIS y BCLC). El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global, definida como el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CHC y el fallecimiento del paciente o, en su defecto, la finalización del seguimiento de la cohorte (31 de diciembre de 2005). Los pacientes perdidos se censuraron a partir del último contacto conocido en nuestro centro. Determinamos, cuando fue posible, la causa fundamental del fallecimiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas y cuantitativas se exponen a través de sus frecuencias absoluta y relativa o bien por su media (desviación estándar) o mediana, respectivamente. Estimamos las distribuciones de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y comparamos las diferencias entre grupos mediante el test de rangos logarítmicos. A fin de evaluar y cuantificar la capacidad de predicción pronóstica de cada sistema de estadificación, calculamos el área del polígono localizado bajo la curva de características operativas para el receptor (COR) empleando como variables de contraste la mortalidad a los 6 y a los 12 meses del diagnóstico. A mayor área bajo la curva (ABC) de COR, mejor es la capacidad pronóstica del sistema. Realizamos un análisis multivariante de supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox introduciendo como variables independientes cada uno de los 4 sistemas de estadificación; fue necesario agrupar los estadios extremos de los sistemas JIS (0-1 y 4-5) y CLIP (0-1 y 5-6) a la vista del reducido número de pacientes seleccionados en ellos y de la superposición de sus curvas de supervivencia. Empleamos la aplicación SPSS versión 12.0 y fijamos un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Resultados

Analizamos un total de 100 pacientes (69 varones) con una edad media de 70,2 (10,7) años. La etiología de la hepatopatía de base fue infección crónica por virus de la hepatitis C (61%), enolismo (16%), infección crónica por virus de la hepatitis B (7%), hemocromatosis (3%), infección mixta por virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C (1%), cirrosis biliar primaria (1%) o de naturaleza desconocida (11%). En 91 pacientes se documentó su evolución a cirrosis (distribución según el modelo de Child-Pugh: grado A [27%], grado B [49%] y grado C [24%]). El estudio inicial que condujo al diagnóstico del CHC fue motivado por la aparición de manifestaciones clínicas compatibles (69%) y, en menor medida, en el contexto de programas de seguimiento de cirrosis (27%) o de forma casual (4%). La distribución de los valores séricos de α -FP fue inferior a 20 ng/ml (41%), de 20 a 400 ng/ml (19%) o superior a 400 ng/ml (35%). En función del número de nódulos tumorales, el CHC quedó clasificado como solitario (37%), paucifocal (≤ 3 nódulos) (17%), multifocal (> 3 nódulos) (37%) o difuso (9%); en tan sólo 13 casos se cumplieron los criterios de Milán. La localización tumoral primaria fue mayoritariamente bilobar (47%) o estuvo circunscrita al lóbulo hepático derecho (40%). La trombosis del sistema venoso portal llegó a documentarse en 38 pacientes. Durante el tiempo de seguimiento de la cohorte (mediana: 2,9 meses; extremos: 0,1-50,6), se registró la pérdida de 2 pacientes; tan sólo un participante permanecía vivo al finalizar este período. La supervivencia media se estimó en 8,6 meses (1,1), con una mediana de 3 meses y una probabilidad actuarial de supervivencia a los 6, a los 12 y a los 24 meses desde el diagnóstico del 35, el 24 y el 11%, respectivamente. El fallecimiento se atribuyó a progresión tumoral (20%),

Tabla 1

Supervivencia y área bajo la curva de las características operativas del receptor (empleando como variables de contraste la mortalidad a los 6 y a los 12 meses del diagnóstico) de los 100 pacientes con carcinoma hepatocelular no subsidiario de tratamiento locorregional

Sistema	n (%)	Supervivencia media (IC del 95%) [meses]	Supervivencia, %		ABC de COR (IC del 95%)	
			Doce meses	Veinticuatro meses	Muerte a los 6 meses	Muerte a los 12 meses
Okuda ^a					0,765 (0,668–0,862)	0,816 (0,725–0,908)
1	12 (12)	20,3 (12,8–27,8)	75	42		
2	46 (46)	11,2 (7,7–14,7)	31	15		
3	42 (42)	2,3 (1,4–3,2)	2	0		
CLIP ^a					0,863 (0,786–0,941)	0,891 (0,819–0,962)
0	8 (8)	28,2 (21,4–34,9)	100	63		
1	10 (10)	14,8 (8,5–21,1)	50	27		
2	23 (23)	13,4 (8,1–18,8)	41	14		
3	22 (22)	3,8 (1,9–5,7)	5	0		
4	20 (20)	2,3 (1,0–3,7)	5	0		
5	16 (16)	2,1 (1,2–3,0)	0	0		
6	1 (1)	1,3 (NA)	0	0		
BCLC ^a					0,871 (0,788–0,954)	0,924 (0,857–0,992)
A	18 (18)	24,0 (18,3–29,7)	83	56		
B	13 (13)	16,5 (9,5–23,5)	59	8		
C	23 (23)	4,4 (2,9–5,8)	4	0		
D	46 (46)	2,4 (1,6–3,2)	2	0		
JIS ^a					0,789 (0,691–0,887)	0,856 (0,761–0,950)
0	1 (1)	33,1 (NA)	100	100		
1	12 (12)	20,3 (13,4–27,2)	75	33		
2	19 (19)	15,2 (8,8–21,7)	47	25		
3	30 (30)	6,4 (3,6–9,3)	14	4		
4	33 (33)	2,1 (1,2–3,0)	0	0		
5	5 (5)	4,1 (0,0–9,1)	20	0		

ABC: área bajo la curva; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; COR: características operativas del receptor; IC: intervalo de confianza; JIS: Japan Integrated Staging score; NA: no aplicable.

^a p < 0,0001 para la comparación global entre estadios dentro de cada sistema de estadificación (test de rangos logarítmicos).

a insuficiencia hepatocelular (17%) o a hemorragia digestiva (7%), entre otras causas. El resultado de la distribución de la cohorte según los modelos de Okuda, CLIP, BCLC y JIS se muestra en la tabla 1. Se ofrece igualmente el ABC de COR calculada para cada uno de los sistemas empleando como variables de contraste la mortalidad a los 6 y a los 12 meses del diagnóstico; el modelo BCLC exhibió el valor más alto para este parámetro (0,871 y 0,924, respectivamente). Por su parte, las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global, estratificadas para cada uno de los modelos analizados, se expresan en la figura 1. Al introducir los 4 modelos de estadificación en un análisis multivariante de supervivencia, tan sólo el sistema BCLC mantuvo su significación estadística, con un *hazard ratio* de 9,14 para el estadio C (avanzado) (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,72–30,70; p < 0,0001) y de 9,53 para el estadio D (terminal) (IC del 95%: 2,04–44,45; p = 0,004), ambos en comparación con la categoría de referencia (estadio A [inicial]).

Discusión

La selección de pacientes afectados de formas avanzadas de CHC, con vistas a su inclusión en ensayos clínicos o a la indicación de nuevos tratamientos, requiere de una herramienta de estimación pronóstica validada y reproducible⁶. Un sistema pronóstico ideal sería aquel que combinara las siguientes características: *homogeneidad* (mínimas diferencias de supervivencia entre los pacientes clasificados en un mismo estadio), *capacidad de discriminación* (marcadas diferencias de supervivencia entre los pacientes clasificados en distintos estadios del mismo sistema) y *monotonía de gradientes* (la supervivencia de los pacientes clasificados en estadios iniciales es superior a la de los incluidos en estadios más avanzados del sistema). En el presente estudio, el

sistema BCLC exhibió la mejor capacidad de predicción de la mortalidad, tanto a los 6 como a los 12 meses del diagnóstico, en pacientes con tumores no subsidiarios de tratamiento locorregional activo. Este modelo permitió la estratificación homogénea de la cohorte entre los 4 estadios de los que consta (inicial, intermedio, avanzado y terminal), con diferencias significativas y progresivas en la supervivencia media de cada grupo. Por el contrario, los sistemas CLIP o JIS, si bien son de aplicación sencilla, seleccionaron a un reducido número de pacientes en sus estadios más extremos, en los que se observó, además, la superposición de sus respectivas curvas de supervivencia. Esta circunstancia obligó al agrupamiento de estratos para el análisis multivariante y el cálculo del ABC de COR, limitación comunicada igualmente por otros autores^{5,8}. Además, el modelo JIS, basado en la versión japonesa de la clasificación TNM, carece hasta la fecha de validación externa en pacientes occidentales^{1,5}. El modelo de Okuda, por su parte, se basa en una aproximación grosera al grado de función hepática residual y a la extensión tumoral (mayor o menor del 50% del parénquima hepático), sin considerar otros factores de relevancia pronóstica, como el número de nódulos tumorales o la invasión vascular². En nuestro estudio, otros modelos más recientes han superado ampliamente su capacidad de discriminación. El sistema BCLC surge de la síntesis de varios estudios de cohortes y ensayos clínicos constituidos por pacientes con características clínicas y funcionales comparables y a los que se les realizan similares modalidades terapéuticas¹. Incorpora parámetros que hacen referencia al *performance status* del sujeto, a la extensión tumoral (número de nódulos, presencia de invasión vascular o extensión extrahepática) y a la función hepatocelular (bilirrubina sérica, gradiente de presión venosa hepática y grado de Child-Pugh)⁴. Ha sido validado de forma prospectiva en una cohorte externa⁸ y en el año 2005 la American Association for the

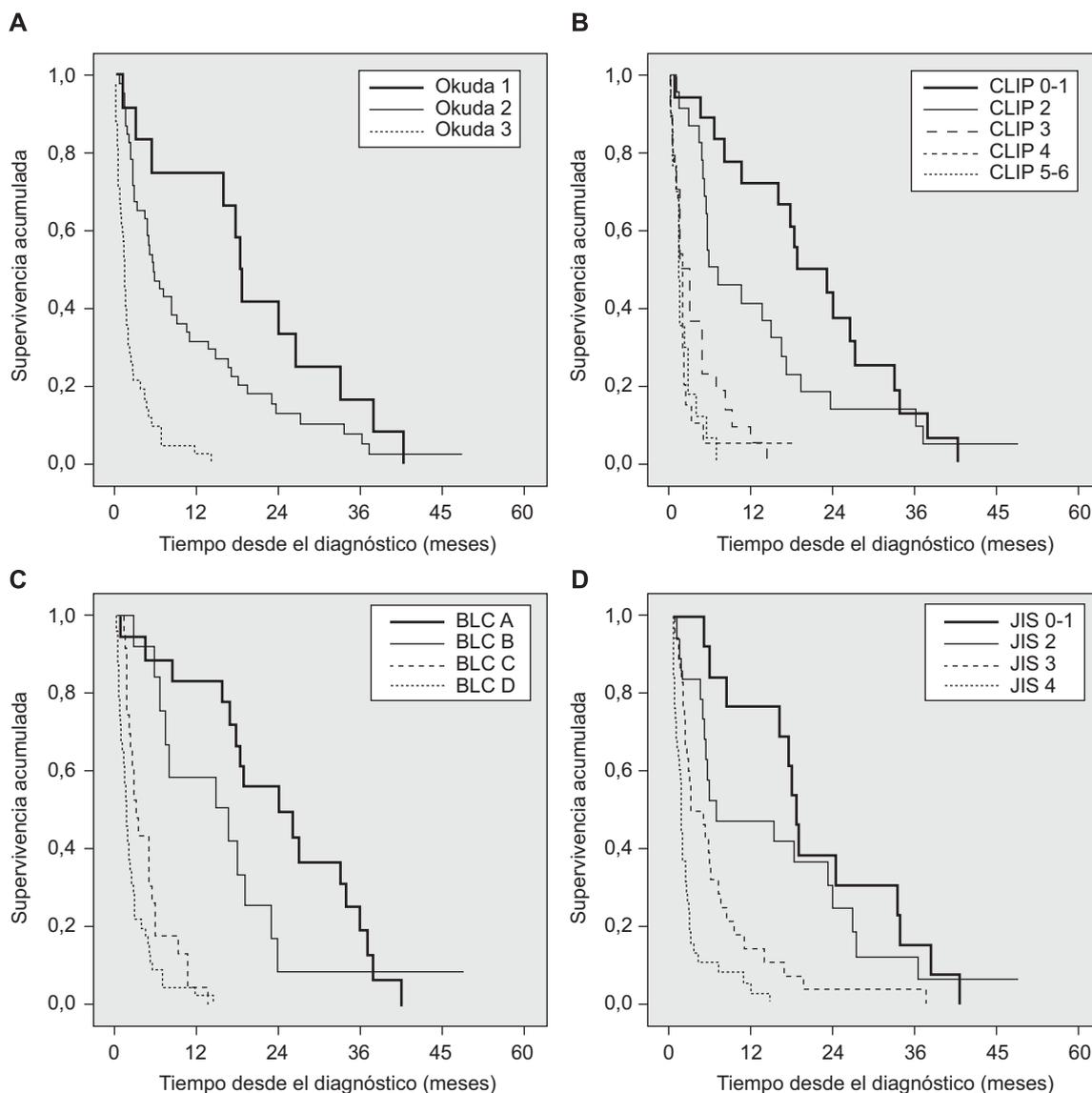


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de la cohorte, estratificada según los modelos de estadificación de Okuda (A), CLIP (B), BCLC (C) y JIS (D).

Study of Liver Diseases en su guía de práctica clínica del CHC recomendó su aplicación al ser el único de los sistemas diseñados hasta el momento que incorporaba variables relacionadas con el tumor, la función hepática y el estado del paciente, además de indicar un esquema terapéutico para cada estadio⁹. Un documento de consenso recientemente publicado, fruto de la colaboración de varias sociedades científicas implicadas en el diagnóstico y el tratamiento del CHC en nuestro país, ha establecido una recomendación en la misma línea¹⁰.

La mayor parte de las series empleadas para desarrollar y validar los modelos pronósticos en el CHC incluyeron a pacientes a los que se les realizaron abordajes terapéuticos no homogéneos (quirúrgicos y no quirúrgicos)^{2,3,5,6}. Las discrepancias en la supervivencia observada en estos estudios pueden responder, por tanto, a la diferente naturaleza del tratamiento aplicado. Por ejemplo, Cillo et al comunicaron una mediana de supervivencia global de 23 meses en su cohorte prospectiva de validación del sistema BCLC⁸. Hasta el 48% de los 195 participantes de esta serie resultó beneficiario de un tratamiento quirúrgico; al analizar de forma específica a los pacientes no subsidiarios de TOH, ablación percutánea o resección, la probabilidad de supervivencia a los 12 meses del diagnóstico caía hasta el 25%, que es superponible a la

de nuestra experiencia (24%). El desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos, como el sorafenib, con beneficio demostrado en las formas de enfermedad no susceptibles de tratamiento curativo, obliga a mejorar los instrumentos disponibles de predicción pronóstica en el CHC avanzado⁶. Estos pacientes constituyen un subgrupo específico de limitada expectativa vital, tal y como confirma la supervivencia mediana observada en nuestra serie (3 meses), asimilable a la de estudios previos con criterios de inclusión similares, como el de Yau et al (2,6 meses)⁶. Recientemente, Carr et al han insistido en la naturaleza heterogénea de la historia natural del CHC irreseccable, en la que determinados factores (cifra de bilirrubina sérica o presencia de trombosis de la vena porta) permitirían discriminar un curso más o menos agresivo de la entidad⁷. La situación funcional del paciente (*performance status*) reviste especial relevancia en este sentido y su inclusión en el modelo BCLC podría explicar en parte la superioridad demostrada por éste sobre otras propuestas de estadificación^{1,4}.

Las conclusiones derivadas del presente trabajo se ven condicionadas por el reducido tamaño de la muestra, su procedencia limitada a un único centro y el carácter retrospectivo de su diseño, que impide controlar por completo la influencia de

potenciales factores de confusión. Es preciso el planteamiento de nuevos estudios basados en un mayor número de sujetos, con formas evolucionadas de CHC no subsidiarias de tratamiento activo, y en los que la estadificación tumoral sea establecida de forma prospectiva. No obstante, los resultados expuestos se han obtenido de una cohorte homogénea de pacientes, con tratamiento clínico similar y un seguimiento prácticamente completo hasta su fallecimiento (2% de pérdidas). Se analiza específicamente la validez pronóstica de los distintos sistemas de estadificación en el CHC avanzado, aspecto abordado de forma parcial en la bibliografía, y se confirma la superioridad del modelo BCLC, ya señalada previamente en pacientes con formas más limitadas de la enfermedad y sometidos a modalidades terapéuticas potencialmente curativas^{1,8,10}.

Bibliografía

1. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7:35–41.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasewaga H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer*. 1985;56:918–28.
3. The Cancer Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998;28:751–5.
4. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
5. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38:207–15.
6. Yau T, Yao TJ, Chan P, Ng S, Fan ST, Poon RT. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional therapy: Implication for patient selection in systemic therapy trials. *Cancer*. 2008;113:2742–51.
7. Carr BI, Buch SC, Kondragunta V, Pancoska P, Branch RA. Tumor and liver determinants of prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma: A case cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1259–66.
8. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006;44:723–31.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
10. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–287.