

# Estadamiento actual del carcinoma hepatocelular

Julio César Hernández Perera\*, Marcia Samada Suárez\*\*, Alejandro Roque Valdés\*\*\*.

\* Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del ISCM-H

\*\* Especialista de segundo grado en Gastroenterología. Profesor Instructor del ISCM-H

\*\*\* Especialista de primer grado en Medicina Interna.

---

## Resumen

El carcinoma hepatocelular es un tumor maligno primario del hígado que constituye actuales un problema de salud mundial. Su pronóstico es dependiente de múltiples factores como: las características del tumor al momento del diagnóstico, el grado de insuficiencia hepática asociado a la cirrosis y el estado general del enfermo. Recientemente se ha desarrollado por el grupo de cáncer hepático del Hospital Clínico de Barcelona (BCLC) un sistema de estadamiento, que ha mostrado ventajas y superioridad con respecto al resto de los sistemas. Brinda también la posibilidad de recomendar las opciones aceptadas de tratamiento, en dependencia de la estratificación de esta neoplasia. **Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, cáncer de hígado, estadificación del cáncer.

---

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is a malignant primary liver tumor, which in fact represents a world health problem. The prognosis is dependent of multiple factors, like tumor characteristics at the moment of diagnosis, the grade of liver failure associated with cirrhosis and the general state of the patient. Recently the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group developed a staging system, which shows advantages and superiority in relation to the remainder systems. Also give the possibility to formulate recommendations of accepted choice of treatment, in dependence of the stratification of this malignant tumor. **Key words:** hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, liver cancer, cancer staging

---

## Introducción

En la actualidad, las estadísticas definen al carcinoma hepatocelular (CHC) como el principal responsable de la mortalidad en personas con cirrosis hepática (CH) compensada, la quinta a sexta neoplasia más frecuente (500 000 a 700 000 casos nuevos por año), con tasas de supervivencia juzgadas como muy bajas (entre 3 a 5% anual), y por esta última razón es la tercera causa de mortalidad por cáncer en el planeta.<sup>1-3</sup>

Predecir la supervivencia del CHC, es una acción que tiene complejidades, debido a que la mayo-

ría de los enfermos tienen una CH de base, y como se ha comprobado, esta enfermedad posee un impacto negativo adicional en el pronóstico, en dependencia de su estadio.<sup>4,5</sup>

Muchos son los factores que se asocian a una mala evolución de la enfermedad, entre ellos encontramos, como los más importantes: el tamaño del tumor, el tiempo de progresión de la lesión, la presencia de invasión vascular, lesiones metastásicas a distancia, el grado de disfunción hepática, la hipertensión portal, la edad, el estado general y la capacidad física del enfermo, entre otros.

En la actualidad ha mejorado la supervivencia

de los pacientes como consecuencia de las estrategias para la detección temprana de la enfermedad en la población de riesgo, la mejoría de las opciones quirúrgicas y la introducción de nuevas modalidades de tratamiento. Sin embargo, la decisión de la mejor conducta terapéutica es muchas veces controversial debido a la gran diversidad de sistemas de estadiamientos que se han diseñado como consecuencia de las grandes limitaciones que tiene la clasificación TNM, que es el que con más frecuencia se emplea en muchos tipos de neoplasias.<sup>6</sup>

**Antecedentes**

Los sistemas de estadiamiento son empleados para definir el pronóstico y las opciones de tratamiento. Con respecto al CHC, algunos de ellos se nutren de la estratificación de otros sistemas de puntuaciones, como por ejemplo el TNM, y otros que clasifican a los enfermos en dependencia de la severidad de la enfermedad hepática. Estos últimos han surgido de diferentes investigaciones epidemiológicas que han analizado la correlación de algunos factores identificados con la supervivencia de los pacientes cirróticos. Dentro de estas, encontramos la clasificación de Child-Pugh<sup>7</sup> y el sistema de puntuación MELD.<sup>8</sup>

El estado general de salud y la capacidad física, también son elementos que se han introducido en la actualidad, que aunque no son adecuados para estimar por si solos un pronóstico adecuado, se emplean cada vez con mayor frecuencia por su utilidad en trazar estrategias terapéuticas en estos enfermos. Dentro de este grupo encontramos por ejemplo el índice de Karnofski y el estado funcional (EF), muchas veces empleado en oncología para clasificar a los enfermos en dependencia de su deterioro físico.<sup>9,10</sup> (tabla 1)

**Principales sistemas de estadiamiento empleados**

Como se ha mencionado anteriormente, se han propuesto muchas clasificaciones pronósticas en los últimos 30 años. Muchos de ellos no han podido validarse totalmente por limitaciones generadas por la falta de homogeneidad de las variables identificadas en las diferentes poblaciones, que no logran confirmar definitivamente su capacidad pronóstica y de esta manera su reproducibilidad universal.

Los sistemas de estadiamiento que más se han empleado son: Okuda,<sup>11</sup> el Programa Italiano de Cáncer de Hígado (CLIP),<sup>12</sup> el Grupo francés de Estudio

Tabla 1. Clasificación del deterioro físico de los pacientes con cáncer en dependencia del estado general (ECOG) y el índice de Karnofski.

ESTADO GENERAL (ECOG)	
Puntuación	Definición
0	Estilo de vida normal. No síntomas relacionados con el cáncer
1	Síntomas ligeros relacionados con el cáncer. Paciente ambulatorio. Incapaz de realizar actividad física intensa.
2	Paciente ambulatorio y capaz de realizar actividades relacionadas con su cuidado, pero incapaz de realizar otra actividad laboral. Se mantiene en inactividad (en la cama o sentado) menos del 50% del día.
3	Capaz de hacer actividades limitadas relacionadas con su cuidado. Se mantiene en inactividad (en la cama o sentado) más del 50% del día.
4	Completamente limitado. Totalmente confinado a la cama o sentado. No puede realizar ningún trabajo relacionado con su cuidado
5	Muerte
ÍNDICE DE KARNOFSKI	
Puntuación	Definición
100	Paciente normal, asintomático, no evidencia de enfermedad.
90	Capaz de realizar una actividad normal; presenta síntomas ligeros.
80	Actividad normal con esfuerzo; presenta síntomas.
70	Capaz de su cuidado, pero incapaz de llevar a cabo otra actividad.
60	Requiere asistencia ocasional.
50	Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado.
40	Inhabilitado: requiere especial cuidado y asistencia.
30	Severamente inhabilitado: hospitalizado, pero la muerte no es inminente.
20	Muy enfermo: necesita cuidados de apoyo activos.
10	Moribundo, rápido deterioro
0	Muerte

del Tratamiento del CHC (GRETCH),<sup>13</sup> el Modelo de Supervivencia de Viena (VISUM),<sup>14</sup> el Índice Pronóstico de la Universidad China (CUPI),<sup>15</sup> el Sistema Integrado Japonés (JIS),<sup>16</sup> Sistema de Puntuación de Tokio<sup>17</sup> y el del Grupo de Cáncer Hepático del Hospital Clínico de Barcelona (BCLC).<sup>18</sup>

Sistema de estadiamiento del Grupo de Cáncer Hepático del Hospital Clínico de Barcelona.

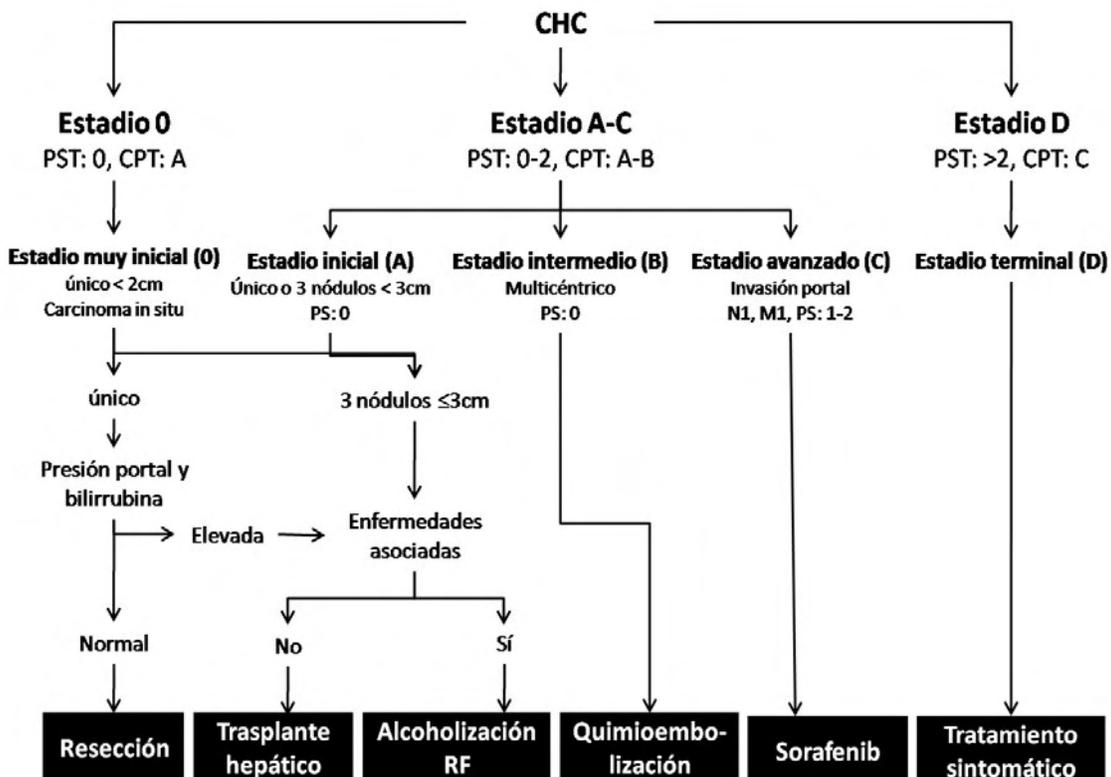
El sistema de estadiamiento BCLC es en la actualidad uno de los más empleados y tiende a ser el más aceptado por la mayoría de los grupos de hepatología del mundo. Su amplia aceptación es consecuencia de su fácil introducción y utilidad en la práctica médica. Se desarrolló hace algunos años como consecuencia de algunas investigaciones de cohorte y ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluaron los principales factores predictores de supervivencia de los pacientes con CHC y las opciones de tratamiento. Esto ha permitido diseñar un sistema que es capaz de proporcionar una guía de tratamiento específico, a la vez que se estratifican a los enfermos en dependencia de su pronóstico.<sup>19</sup> (figura 1)

Divide a los enfermos de acuerdo a las principales categorías que tienen mayor importancia en su evolución. Estas son: el estadio del tumor (definidos por el tamaño tumoral, el número de lesiones, la presencia o ausencia de invasión portal y diseminación metastásica extrahepática), la función hepática (definida a través de la puntuación de Child-Pugh) y el estado general del paciente (definido por la puntuación ECOG). En este caso la etiología no ha sido contemplada como un factor pronóstico independiente.

Los pacientes con *carcinoma in situ*<sup>20</sup> o estadio 0, son caracterizados por lesiones únicas menores de 2 cm, sin lesión vascular o diseminación a distancia. En la actualidad, la mayoría de estos pacientes son diagnosticados después de una resección hepática, debido a limitaciones diagnósticas. Sin embargo, es posible que en el futuro, se puedan diagnosticar las lesiones en estos estadios y ser factible la realización de una técnica terapéutica ablativa local, como la radiofrecuencia.

El estadio inicial de la enfermedad o estadio A, se presenta en aquellos casos que presentan una le-

Figura 1. Sistema de estadiamiento BCLC



sión nodular única no mayor de 5 cm, o no más de tres lesiones que no sean mayores de 3 cm cada uno. Estos criterios se corresponden con los llamados «Criterios de Milán»<sup>21</sup> y son candidatos ideales para realizarles tratamientos radicales, que en estos casos están identificados con la resección hepática, el trasplante hepático, la alcoholización percutánea y la ablación por radiofrecuencia. La aplicación de estas técnicas, se prefiere en pacientes que tengan alguna contraindicación asociada para uno de los procedimientos quirúrgicos antes señalados.

La historia natural de los estadios 0 y A es desconocida, porque la mayoría de los enfermos reciben tratamientos curativos potenciales como la resección hepática, el trasplante hepático, la radiofrecuencia y la alcoholización percutánea. Con estos procedimientos es posible alcanzar tasas de supervivencia a los cinco años entre un 50 a un 70%.<sup>22</sup>

En el caso del trasplante hepático, si la expectativa del enfermo a permanecer en lista de espera es superior a los 6 meses, se puede aplicar una opción de «tratamiento puente» como la quimioembolización.

Los pacientes asintomáticos con grandes lesiones multinodulares sin invasión vascular, diseminación extrahepática, o síntomas relacionados al cáncer (estadio B), son candidatos ideales para la quimioembolización transarterial hepática, especialmente los pacientes que tienen cirrosis compensada (estadio de Child-Pugh: A). En estos casos el pronóstico es malo, con tasas de supervivencia de aproximadamente 16 meses.<sup>23</sup> Mediante la quimioembolización se ha logrado incrementar la supervivencia de estos enfermos a 19 y 20 meses.<sup>24,25</sup>

Recientemente el sorafenib, un inhibidor de la tirosina cinasa, ha logrado mejorar la supervivencia de los enfermos en estadios avanzados (estadio C) de entre 6 y 7 meses a 10,7 meses. Por todo ello ha sido aceptado como tratamiento de estos enfermos por algunas agencias reguladoras de medicamentos.<sup>26,27</sup>

En los pacientes con estadio D o terminal, el pronóstico es muy malo, con supervivencias estimadas menores de 3 meses.<sup>19</sup> En estos casos la única conducta válida es el tratamiento sintomático.

Esta estratificación ha sido validada y en recientes estudios ha demostrado ser superior a otros siste-

mas de estadiamiento tumoral para el CHC.<sup>28-30</sup>

## Conclusiones

El CHC es una enfermedad maligna primaria del hígado que tiene entre sus principales factores de riesgo la cirrosis hepática, independientemente de su causa. Por esta razón son muchos los factores que intervienen en su pronóstico, no solo influye en el estadio tumoral, sino además el estadio de la enfermedad hepática, y el estado general del paciente.

Recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de estadiamiento, desarrollado por el grupo de enfermedades neoplásicas del hígado del hospital Clínic de Barcelona, que incluye todos estos factores. Mediante este sistema, no sólo se logra estratificar a los enfermos en dependencia de la enfermedad maligna, sino que permite aplicar y proponer las conductas terapéuticas aceptadas para el tratamiento de esta enfermedad maligna.

## Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127:S5-16.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132:2557-76.
4. 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;35:421-30.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 suppl 1):S35-50.
6. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis.* 2005;25(2):171-80.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J*

- Surg. 1973;60:646–649
8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–470.
  9. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2:187–193.
  10. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67:773–775.
  11. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56:918–928.
  12. 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.
  13. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol*. 1999;31:133–41.
  14. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*. 2001; 48: 103–9.
  15. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94:1760–9.
  16. 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.
  17. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. 2005;54:419–25.
  18. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
  19. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917
  20. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246
  21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–699.
  22. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000;32(2):233–238.
  23. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429–442.
  24. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164–1171.
  25. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734–1739.
  26. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;LBA 1
  27. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
  28. Marrero J, Fontana R, Barrat A, Askari F,

Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–716

29. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*

2004;40:124–131

30. 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;54:411–418