

Utilidad de las clasificaciones clínicas en el pronóstico del carcinoma hepatocelular

Dra. Judith Meza Junco,* Aldo Montaña Loza,** Dan Green Renner*

*Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dra. Judith Meza Junco. Vasco de Quiroga No. 15, Sección XVI, Tlalpan, México, D.F., C.P. 14000. Correo electrónico: judith_mj@hotmail.com

Recibido para publicación: 24 de febrero de 2006.

Aceptado para publicación: 31 de mayo de 2006.

RESUMEN Introducción: existen diferentes clasificaciones para el carcinoma hepatocelular (CHC), entre las que se encuentran: Okuda, TNM, Barcelona (BCLC), Italiana (CLIP), Francesa y Japonesa; las cuales no permiten determinar el pronóstico para pacientes individuales, pero son útiles como guía de pronóstico y tratamiento en grupos de pacientes. Los principales factores del tumor a considerar en un modelo pronóstico son: tamaño, multicentricidad, presencia o ausencia de invasión vascular tumoral, grado de diferenciación y metástasis extrahepáticas. Los factores del paciente son: estado físico, comorbilidad, presencia o ausencia de cirrosis y eficacia de las intervenciones terapéuticas. **Objetivo:** evaluar la utilidad de las diferentes clasificaciones para el CHC sobre el pronóstico de una cohorte de pacientes con CHC atendidos en nuestro Instituto en un periodo de 10 años. **Pacientes y Métodos:** en forma retrospectiva, revisamos los expedientes clínicos de 148 pacientes consecutivos con diagnóstico de CHC. De todos se recabó información clínica y de laboratorio. Además, se clasificaron de acuerdo con Okuda, TNM, BCLC, CLIP, Francesa, Japonesa y en caso de presentar cirrosis hepática, Child-Pugh. Los pacientes recibieron tratamiento oncológico a discreción del médico tratante: cirugía, alcoholización percutánea, quimioterapia sistémica, quimioembolización intraarterial, tamoxifeno, talidomida o tratamiento sintomático. **Resultados:** en esta cohorte de pacientes la mediana de supervivencia fue de 15.43 meses. Las clasificaciones de Child-Pugh, Okuda, TNM, CLIP, el porcentaje de daño hepático, presencia de ascitis y tipo de tratamiento fueron factores predictores de supervivencia en el análisis univariado; sin embargo, el análisis multivariado seleccionó a la elevación de fosfatasa alcalina, alfafetoproteína (AFP), la clasificación de Child-Pugh y el tratamiento quirúrgico como factores predictores independientes de supervivencia. **Conclusiones:**

SUMMARY Background: Several pronostic classifications for the hepatocellular carcinoma (Okuda, TNM, Barcelona, French, Italian and Japanese), which do not allow to determine a precise prognosis for individual patients, but they are useful as a guide for the prognosis and treatment of sub-groups of patients. The main tumor factors to consider in a model prognosis are: size, the multicentricity, the presence or absence of tumor invasion, the degree of differentiation and the metastasis out of the liver; and the factors of the patient are: the physical state, morbidities, the presence or absence of cirrhosis and the effectiveness of the therapeutic interventions. **Objective:** To evaluate the utility of the different classifications from Okuda, Italian (CLIP), Barcelona (BCLC), French, TNM, and in patients with cirrhosis, Child-Pugh in the therapeutic decision and the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in a cohort of 148 subjects taken care of in the National Institute of Medical Sciences and Nutrition, Salvador Zubirán in a period of 10 years. **Patients and Methods:** In retrospective form, we reviewed the clinical files of 148 consecutive patients with HCC diagnosis and treaties in a period of 10 years. The patients were classified according to the Child-Pugh, Okuda, TNM, BCLC, CLIP and French classifications. The patients received treatment to discretion of the oncologist doctor and consisted of surgery, percutaneous ethanol injection, tamoxifen, systemic chemotherapy, arterial chemoembolization, thalidomide or symptomatic treatment. **Results:** The classifications of Child-Pugh, Okuda, TNM, CLIP, the percentage of liver damage, the ascitis presence, the ECOG and the type of treatment were predicting of survival in the univariate analysis; but the multivariate analysis selected to the alkaline phosphatase and alfafetoprotein (AFP) elevation, the Child classification and the surgical treatment like independent factors to predicting survival. The medium one of

la clasificación de Child-Pugh fue de utilidad pronóstica en esta cohorte de pacientes con CHC. La resección quirúrgica es una modalidad terapéutica que mejora significativamente la supervivencia en el CHC. La elevación de AFP y fosfatasa alcalina fueron factores independientes para el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: clasificaciones, carcinoma hepatocelular, supervivencia.

survival was of 15.43 months. **Conclusion:** Child-Pugh classification was of prognostic utility in ours patients. The surgical resection is one of the curative therapeutic modalities in the HCC with compensated liver function. The elevation of the alkaline phosphatase and AFP were important in the prognosis of these patients.

Key words: Classifications, hepatocelular carcinoma, survival.

INTRODUCCIÓN

La predicción de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) representa una situación clínica difícil, debido a que el CHC se desarrolla en la mayoría de los casos en un hígado cirrótico, ambas enfermedades influyen en la supervivencia y en la decisión terapéutica. Por tal motivo, los sistemas pronóstico unidimensionales que toman en cuenta en forma individual cada una de estas enfermedades hepáticas como la escala de Child-Pugh y la clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM) resultan ser imprecisos para predecir la supervivencia de los pacientes con CHC. La población con CHC es heterogénea, ya que el tumor y la cirrosis pueden ser diagnosticados en diferentes estadios cada uno y por tanto con diferentes perspectivas de tratamiento y probabilidades de supervivencia.¹ Un sistema pronóstico efectivo debe ser capaz de estratificar a los pacientes con CHC en diferentes categorías y reflejar así el amplio rango de supervivencia. Los principales factores del tumor a considerar son: tamaño, multicentricidad, presencia o ausencia de invasión tumoral, grado de diferenciación y metástasis extrahepáticas. Los factores del paciente son: estado físico, comorbilidad, presencia o ausencia de cirrosis y eficacia de las intervenciones terapéuticas.²

La clasificación de Okuda³ fue la primera en considerar la función hepática del paciente y los factores del tumor (*Cuadro 1*); sin embargo, algunos autores consideran que tiene poca capacidad para identificar pacientes con mejor pronóstico y candidatos a terapias radicales. Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de estadificación (*Cuadros 2-5*) para el CHC, en Italia,⁴ Francia,⁵ China⁶ y España.⁷ Las clasificación Italiana (CLIP), la Francesa y la China (CUPI) usan un conjunto de variables que mostraron ser significativas en estudios para la población con CHC; sin embargo, éstas incluyeron principalmente casos con enfermedad avanzada y solamente un pequeño número de pacientes trata-

dos en forma radical, mostrando supervivencia limitada a tres años, aun en los mejores estadios. La clasificación Española (BCLC) está basada en varios estudios realizados en pacientes con características tumorales, función hepática y modalidades de tratamiento comparables; sin embargo, carece de una evaluación cuantitativa y de una validación externa de su valor predictivo. Si bien estos modelos no proveen un pronóstico preciso para pacientes individuales, son útiles como una guía para el pronóstico y tratamiento de subgrupos de pacientes.¹

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de las diferentes clasificaciones: Okuda, CLIP, BCLC, Francesa, TNM y Child-Pugh en el pronóstico de pacientes con CHC, en una sola institución.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes clínicos de 148 pacientes consecutivos con diagnóstico de CHC tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre enero de 1991 y diciembre de 2000.

El diagnóstico de CHC se realizó con base en la presencia de al menos un tumor hepático detectado por estudio de imagen (ultrasonido, resonancia magnética, angiografía y/o tomografía computada) y biopsia con-

CUADRO 1
DEFINICIONES DE LA CLASIFICACIÓN DE OKUDA PARA CHC

Factores	0 puntos	1 punto
Bilirrubina (mg/dL)	< 3	> 3
Albúmina (g/dL)	> 3	< 3
Ascitis	Ausente	Presente
Tamaño tumoral	< 50%	> 50%

Estadio I: 0 puntos, II: 1-2 puntos y III: 3-4 puntos.

Clasificaciones clínicas en el carcinoma hepatocelular

CUADRO 2
DEFINICIONES DE LA CLASIFICACIÓN DE TNM DE LA AJCC PARA CHC

T1	Tumor solitario sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular
T3	Múltiple, ≤ 5 cm
T4	Múltiple, > 5 cm
N	Regionales
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIa	T3 N0 M0
Estadio IIIb	T4 N0 M0
Estadio IIIc	Cualquier T N1 M0
Estadio IV	Cualquier T y N M0

CUADRO 3
DEFINICIONES DE LA CLASIFICACIÓN CLIP PARA CHC

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Child-Pugh	A	B	C
Morfología del tumor	Uninodular y extensión ≤ 50%	Multinodular y extensión ≤ 50%	Masivo o extensión ≥ 50%
AFP (ng/mL)	< 400	≥ 400	
Trombosis portal	No	Sí	

CUADRO 4
DEFINICIONES DE LA CLASIFICACIÓN DE BARCELONA PARA CHC

Estadio	Estado Físico	Estado tumoral	Okuda	Función hepática
A: CHC temprano				
A1	0	Único	I	No HTP ¹ , BT ² =1
A2	0	Único	I	HTP, BT =1
A3	0	Único	I	HTP y BT >1
A4	0	3 tumores < 3cm	I-II	Child A-B
B: CHC intermedio				
	0	Multinodular	I-II	Child A-B
C: CHC avanzado				
	1-2	Invasión vascular o diseminación extrahepática	I-II	Child A-B
D: CHC terminal				
	3-4	Cualquiera	III	Child C

Estadio A y B: todos los criterios deben estar presentes, C y D: al menos un criterio. 1. HTP: manifestada como presión portal ³ 10 mm Hg, esplenomegalia, várices esofágicas, plaquetas < 100,000. 2. BT: bilirrubinas totales < 1 y > 1.

firmatoria y/o elevación de alfafetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/mL. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con Okuda, TNM, BCLC, CLIP, Francesa y Child-Pugh. Los pacientes recibieron tratamiento oncológico a discreción

del médico tratante que consistió en resección quirúrgica en 23 pacientes (15.5%), alcoholización percutánea en siete (4.7%), tamoxifeno en 11 (7.4%), quimioterapia sistémica en 5 (3.4%), quimioembolización intraar-

CUADRO 5
DEFINICIONES DE LA CLASIFICACIÓN FRANCESA PARA CHC

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Karnofsky	≥ 80%			< 80%
Bilirrubinas (imol/L)	< 50			≥ 50
Fosfatasa alcalina (límite superior normal)	< 2		≥ 2	
AFP	< 35		≥ 35	
Trombosis portal	No	Sí		

Estadio A: bajo riesgo de muerte = 0, B: riesgo intermedio de muerte = 1-5, C: riesgo alto = 6.

terial en 9 (6.1%) y cuidados de soporte o tratamiento sintomático en 90 pacientes (60.8%).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La supervivencia fue la única medida para valorar la utilidad de los diferentes sistemas para estadificación. La supervivencia se definió como el intervalo entre el diagnóstico del paciente hasta su muerte o su última visita de seguimiento. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó prueba de χ^2 , de Pearson o prueba exacta de Fisher en caso de esperar frecuencias (*n*) menores de 5 en algunas de las celdas de las tablas. Para las variables dimensionales se utilizó prueba de t de Student o ANOVA. Las curvas de supervivencia univariadas se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y fueron evaluadas con la prueba de log rank. Además se realizó análisis de riesgos proporcionales de Cox para determinar las variables que se asociaron de manera independiente con la supervivencia. Para evitar el problema de colinearidad todos los factores incluidos en las clasificaciones de TNM, CLIP, BCLC, Francesa, Okuda y Child-Pugh, fueron excluidos del análisis multivariado. Las razones de momios (RM) se calcularon con la ecuación $(a \times d) \div (b \times c)$, con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró significancia con valor de $p \leq 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el *cuadro 6*. La edad promedio fue de 58 años y la mayoría fueron hombres (57%). Sesenta y nueve por ciento de los pacientes tenían cirrosis hepática y las principales causa fueron: infección por virus de hepatitis C e ingesta de alcohol en 28 y 19%, respectiva-

CUADRO 6
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS 148 PACIENTES CON CHC

Variable	N (%)
Edad (media)	58.2 (±15.19)
Sexo (M/F)	84/64 (56.8/43.2)
Presencia de cirrosis	102 (68.9)
Etiología de la cirrosis	
-VHC	42 (28.4)
-VHB	12 (8.1)
-Alcohol	28 (18.9)
-Otras ¹	20 (13.5)
Child (n = 102)	
-A	32 (21.6)
-B	45 (30.2)
-C	25 (16.9)
TNM	
-I	41 (27.7)
-II	24 (16.2)
-IIIa	48 (32.4)
-IIIb	8 (5.2)
-IIIc	13 (8.8)
-IV	14 (9.5)
Daño hepático < 50%/> 50%	66 (44.6)/82 (55.4)
Tratamientos	
-Cuidados de soporte	90 (60.8)
-Resección	23 (15.5)
-Ablación	7 (4.7)
-Quimioterapia sistémica	5 (3.4)
-QEIA ²	9 (6.1)
-Tamoxifeno	11 (7.4)
-Talidomida	3 (2.0)

1. Otras: hepatitis autoinmune, fibrosis hepática congénita, cirrosis criptogénica. 2. QEIA: Quimioembolización intraarterial.

mente. El diagnóstico histológico se obtuvo en 61%, en 23% el diagnóstico se estableció por niveles de AFP

y en 15% por ambos métodos. El 90% de los pacientes ($n = 135$) tuvieron determinación de AFP al momento del diagnóstico, 38 (26%) tuvieron valores normales (≤ 10 ng/dL) y 97 (65%) mayor a 10 ng/dL.

El 61% de los pacientes no recibió tratamiento oncológico, por deseo del paciente o porque sus condiciones generales y el estado de la enfermedad lo contraindicaban. La clasificación de Barcelona se obtuvo en 90 pacientes (61.5%), Francesa en 130 (87.8%), CLIP en 91 (62.2%), Okuda y TNM en todos los pacientes y Child-Pugh en 102 pacientes con cirrosis hepática.

Las clasificaciones de Child-Pugh, Okuda, TNM, CLIP, el porcentaje de daño hepático, la presencia de ascitis, el ECOG y el tipo de tratamiento fueron predictoras de supervivencia en el análisis univariado (*Cuadro 7*); sin embargo, el análisis multivariado (*Cuadro 8*) seleccionó a la elevación de fosfatasa alcalina, la AFP, el tipo de tratamiento y la clasificación de Child Pugh como predictores independientes de supervivencia. La mediana de supervivencia global fue de 15.43 meses con IC95% de 6.88-23.99 (*Figura 1*). Los pacientes que recibieron cuidado de soporte vivieron 3.60 meses, los que se trataron con resección quirúrgica 40.8 meses, el grupo de ablación 14.28 meses, QTIA 14.10 meses, quimioterapia sistémica 4.77 meses, tamoxifeno 3.52 meses y talidomida 2.01 meses. La supervivencia mediana del grupo tratado con cirugía en comparación con el no operado fue de 40.80 y 7.70 meses, respectivamente. La mediana de supervivencia de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh fue para A, B y C de 19.3, 8.6, y 3.0 meses, respectivamente (*Figura 2*); para Okuda I, II y III fue de 24.0, 8.6, y 2.2 meses, respectivamente (*Figura 3*); para BCLC A, B, C y D de 20.6, 7.9, 17.4, 3.8 meses, respectivamente, (*Figura 4*); para la Francesa con riesgo alto, intermedio y bajo de 4.5, 16.3 y 20.6 meses, respectivamente (*Figura 5*); para CLIP con 0-1, 2-3 y más de 3 puntos fue 19.3, 4.8 y menos de un mes, respectivamente (*Figura 6*) y para TNM I-II y III-IV de 19.3 y 4.7 meses, respectivamente (*Figura 7*).

DISCUSIÓN

La evaluación pronóstica del CHC fue revisada recientemente por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.⁸ El reporte final de la reunión concluyó que los principales factores que afectan el pronóstico del CHC son el estadio, la agresividad y el patrón de crecimiento tumoral, el estado general del paciente, la función hepática y la opción de tratamiento. Se sugiere que diferentes modelos pronóstico deberían ser desarrollados para

evaluar cada estrato de la enfermedad, ya que un único sistema no puede establecer con precisión el pronóstico de todos los pacientes al momento del diagnóstico y la eficacia de todos los tratamientos disponibles. Consideramos de suma importancia evaluar a nuestra cohorte de pacientes con CHC con las diferentes clasificaciones pronósticas e identificar las mejores herramientas disponibles para evaluar el pronóstico y decidir el manejo clínico de estos pacientes. Esta cohorte incluyó pacientes con características heterogéneas en términos de diagnóstico, estadio, tratamiento y seguimiento, con alta prevalencia de pacientes tratados con cuidados de soporte (61%) debido a enfermedad avanzada y con pobre supervivencia (3.6 meses) y pocos casos de cirugía radical (15.5%), quienes tuvieron la mejor supervivencia de toda la cohorte (40.8 meses). En la literatura mundial encontramos resultados similares^{9,10} y también otros que reportan mejores supervivencia¹¹⁻¹³ ya que incluyen pacientes con enfermedad temprana.

Nuestros resultados mostraron que los pacientes con fosfatasa alcalina normal tuvieron 9.6 veces más probabilidades de sobrevivir ($p = 0.008$), con AFP normal 28 veces más ($p = 0.005$), los que se operaron 37.7 veces más ($p = 0.003$) y los que se encontraron en Child-Pugh A, tres veces más ($p = 0.046$); siendo factores independiente para predecir la supervivencia en el análisis multivariado. El papel de la fosfatasa alcalina y la AFP en el pronóstico del CHC es controversial, algunos autores consideran que debe tomarse en cuenta y están incluidas en algunas clasificaciones, como la Francesa⁵ y la Italiana.⁴ La resección quirúrgica completa, al igual que el trasplante hepático y la ablación tumoral, es una modalidad terapéutica curativa para el CHC con función hepática compensada; si bien, sólo se puede llevar a cabo en 5 a 40% de los casos. La selección cuidadosa de los pacientes permite supervivencia a cinco años de 70%.^{8-10,11}

Aunque solamente la clasificación de Child Pugh fue predictora independiente de supervivencia; los resultados obtenidos al utilizar otras clasificaciones fueron homogéneos, es decir, los pacientes que se encontraron en estadios tempranos tuvieron supervivencia similar, alrededor de 19 a 24 meses; y los que se encontraron en estadios avanzados tuvieron supervivencia de uno a cinco meses. La mayoría de los pacientes que se encontraron en etapas tempranas, de acuerdo con las clasificación de Okuda, Child-Pugh, Francesa y TNM, fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, excepto en la clasificación de Barcelona, donde la mayoría de los pacien-

CUADRO 7
ANÁLISIS UNIVARIADO (VARIABLES PREDICTORAS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CHC)

Variable	Mediana de SV en meses	IC al 95%	p
BCLC			.108
A	20.60	7.36-33.86	
B	7.93	.00-19.36	
C	17.43	13.73-21.14	
D	3.83	1.85-5.82	
Francesa			.258
A	20.60	2.38-38.82	
B	16.33	11.85-20.82	
C	4.57	-	
Child			.006
A	19.37	13.06-25.67	
B	8.63	.00-19.21	
C	3.03	1.23-4.84	
Okuda			.0000
I	24.07	15.73-32.40	
II	8.63	.00-18.15	
III	2.27	.00-4.97	
CLIP			.009
0-1	19.37	13.27-25.46	
2	4.87	.00-11.06	
3-5	.90	.00-1.6	
Estadio TNM			.0018
I-II	19.37	.99-37.74	
III-IV	4.77	3.30-6.23	
Ascitis			.0002
Ausente	19.37	14.36-24.37	
Leve	14.10	.00-31.65	
Moderada	1.0	.00-6.25	
ECOG			.0008
1	20.60	4.08-37.12	
2	18.00	14.38-21.62	
3	3.20	.94-5.46	
4	0.43	.00-.80	
Daño ≤ 50%	20.60	.00-41.88	.000
Daño > 50%	4.57	2.67-6.46	
Resección quirúrgica	40.80	5.24-76.36	.0022
No resección quirúrgica	7.70	1.79-13.61	

Se consideraron variables predictoras de supervivencia para el análisis univariado cuando la $p = 0.05$.

CUADRO 8

ANÁLISIS MULTIVARIADO (VARIABLES PREDICTORAS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CHC)

Variable	p	RM
Fosfatasa alcalina	.008	9.6
Resección quirúrgica	.003	37.7
Alfafetoproteína	.005	.035
Child	.046	3.0
Estadio TNM	.187	1.34
Okuda	.473	1.33
BCLC	.244	.53
Francesa	.221	.625
CLIP	.566	1.27

Para evitar el problema de colinearidad, cualquier factor incluido en las clasificaciones de Okuda, Child, TNM, BCLC, Francesa y CLIP fueron excluidos del análisis multivariado.

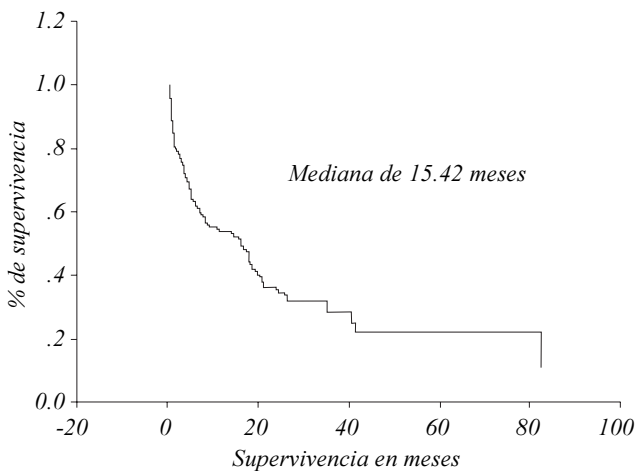


Figura 1. Supervivencia global.

tes operados se encontraban en etapa C (etapa que considera pacientes en estadio intermedio, no candidatos a cirugía).

La historia natural del CHC depende de la severidad de la cirrosis, de las características tumorales, de las condiciones del paciente y de la eficacia del tratamiento. Los modelos pronóstico conocidos hasta el momento,⁸ no son precisos debido a que contienen variables con información pronóstica débil, no enfocada al fundamento bioquímico o molecular y los efectos de la enfermedad; se basan principalmente en variables obtenidas al momento del diagnóstico y omiten información del seguimiento; debido a que las variables interactúan entre sí, los modelos lineales deberían ser muy simples.

La mayoría de los estudios son reportes retrospectivos, que describen resultados obtenidos sin un protocolo de-

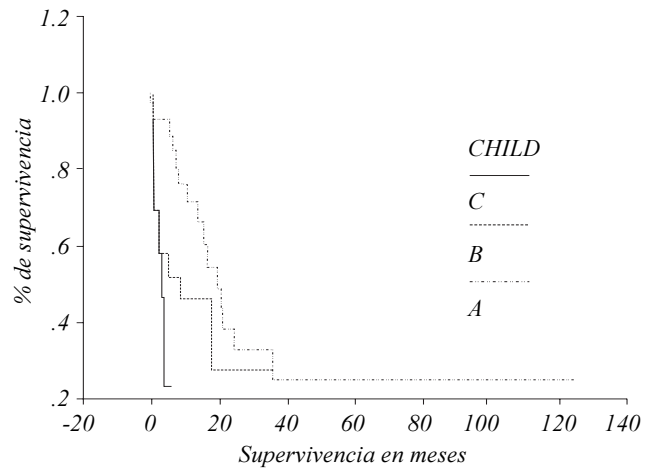


Figura 2. Supervivencia según la clasificación de Child.

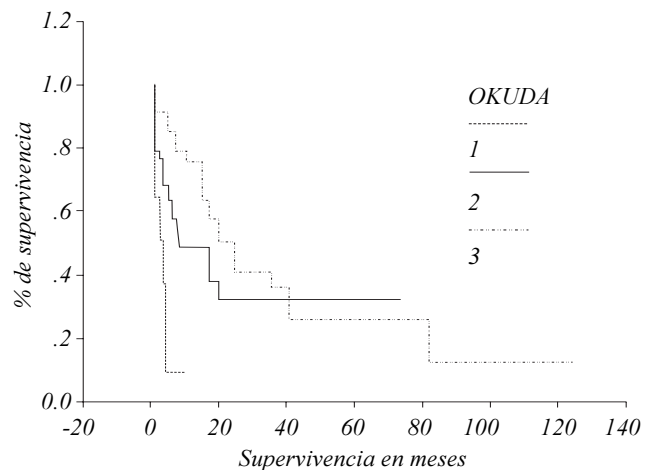


Figura 3. Supervivencia según la clasificación de Okuda.

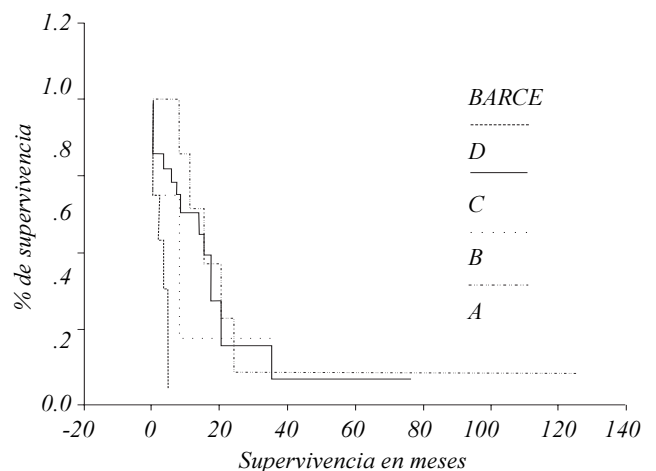


Figura 4. Supervivencia según la clasificación de Barcelona.

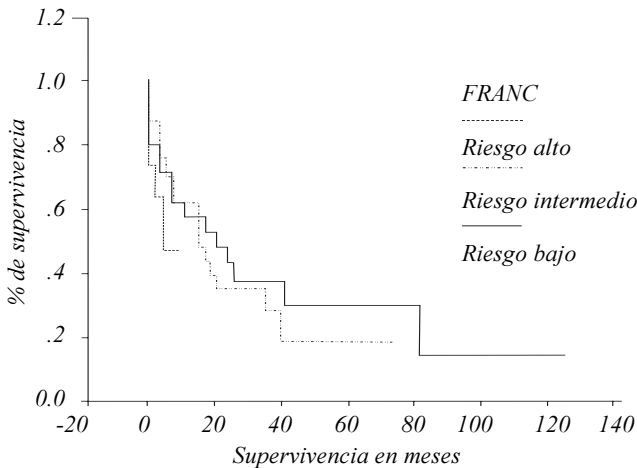
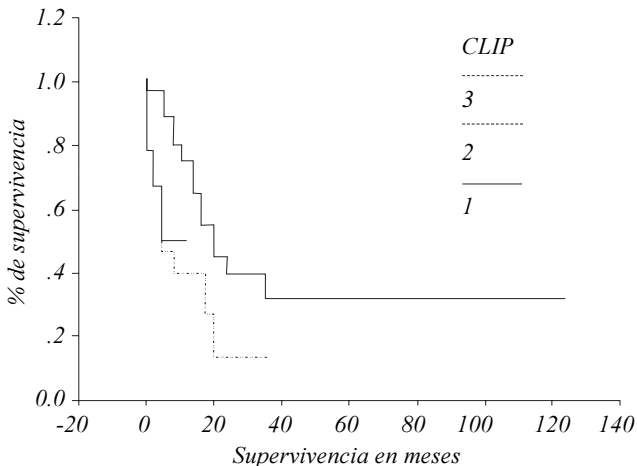
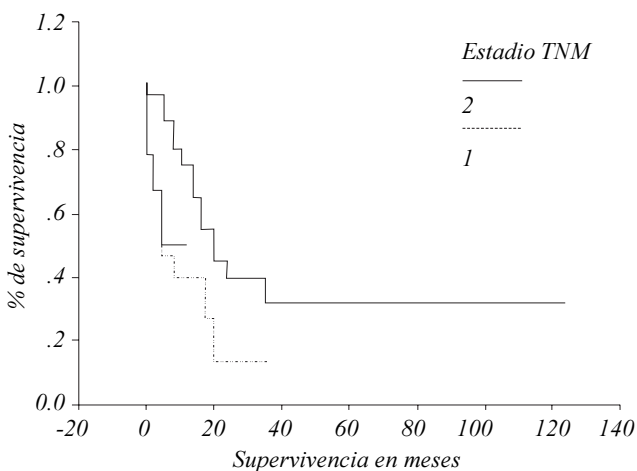


Figura 5. Supervivencia según la clasificación Francesa.



Clip 1: 0-1 puntos, Clip 2: 2-3 puntos, Clip 3: más de 3 puntos

Figura 6. Supervivencia según clasificación CLIP.



1: Incluye estadios I-II, 2: Incluye estadios III y IV

Figura 7. Supervivencia según TNM.

finido y la selección de pacientes de acuerdo con una práctica terapéutica específica tampoco bien definida. Por lo tanto, los sistemas actuales no pueden proveer un pronóstico preciso para pacientes individuales y solamente son una guía para el pronóstico de grupos de pacientes. Una solución óptima y simple puede ser el desarrollo de un modelo pronóstico para cada estadio de la enfermedad (temprano, intermedio, avanzado y terminal) y un modelo para cada estadio con variables relacionadas con la intervención específica.

CONCLUSIONES

Esta cohorte mostró que la mayoría de los pacientes con CHC se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, con pocas opciones de tratamiento curativo. La clasificación de Okuda, CLIP, BCLC, TNM y Francesa no fueron útiles para predecir en forma independiente el pronóstico de los pacientes, únicamente la clasificación de Child-Pugh. La resección quirúrgica fue la modalidad terapéutica más efectiva, con impacto en la supervivencia. La fosfatasa alcalina y la AFP también fueron factores importantes en el pronóstico de esta cohorte de pacientes.

REFERENCIAS

- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, D'Amico DF. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124-31.
- Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S126-S132.
- 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. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
- 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.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31: 133-41.
- 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. *Cancer* 2002; 94: 1760-9.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni P, Colombo M, Rode's J, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, for the EASL Panel of Experts on HCC. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
- Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Candelaria-Myrna. Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular: una serie retrospectiva de una sola institución en México. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 11-7.

Clasificaciones clínicas en el carcinoma hepatocelular

10. Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Can Treat Rev* 2003; 29: 99-104.
11. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western Center. *Ann Surg* 1999; 229: 790-800.
12. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M, Sala M, Bru C, Rode's J, Bruix J. Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
13. Wayne JD, Lauwers GY, Ikai Y, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau J, Nagorney DM, Do K, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2002; 235: 722-31.
14. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.