

El hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra: estudio de características y evolución en la práctica clínica habitual

Hepatocellular carcinoma in Navarre: study of characteristics and evolution in clinical practice

I.R. Elizalde Apestegui^{1,3}, C. Saldaña Dueñas¹, S. Goñi Esarte¹, C. Prieto Martínez^{1,3}, B. Sangro Gómez-Acebo^{2,3}, J.M. Zozaya Urmeneta^{1,3}

RESUMEN

Fundamento. El hepatocarcinoma asienta generalmente sobre una cirrosis hepática. El cribado pretende mejorar la supervivencia. Los objetivos de nuestro trabajo son conocer las características del hepatocarcinoma, su evolución y la influencia del cribado en su supervivencia, en la práctica clínica en Navarra.

Material y Métodos. Estudio prospectivo y retrospectivo de 111 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en hospitales públicos navarros, entre enero de 2009 y enero de 2015. Se analizaron características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas, estadio tumoral, tratamiento y evolución, y el efecto del cribado.

Resultados. El 84,7% de los pacientes eran varones. La edad media fue 67 años. El 85,6% tenían cirrosis. La etiología más frecuente fue la enólica (40,7%). El 62,2% se diagnosticó en estadios tempranos, el 15,3% en intermedio y el 22,5% en avanzado o terminal. El 4,5% se trató mediante trasplante, el 21,6% con resección, el 23,4% mediante ablación, el 10,8% con quimioembolización, el 5,4% con radiembolización, el 2,7% con embolización, el 13,5% con sorafenib y el 18% de modo sintomático. Solamente 32 pacientes (28,8%) realizaban cribado. No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia según la realización de cribado (mediana de 32 y 34 meses; $p = 0,971$).

Conclusiones. En Navarra, el hepatocarcinoma se desarrolla generalmente sobre una cirrosis, cuya etiología más frecuente es el consumo de alcohol. El hepatocarcinoma se ha diagnosticado con más frecuencia en estadios iniciales, fuera de cribado. El cribado no ha mejorado la supervivencia.

Palabras clave. Hepatocarcinoma. Epidemiología. Cribado.

ABSTRACT

Background. Hepatocellular carcinoma generally arises in a cirrhotic liver. The aim of screening is to improve survival. The aims of our study are to determine the characteristics and evolution of hepatocellular carcinoma and the effect of screening on survival, in clinical practice in Navarre.

Methods. Prospective and retrospective study of 111 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma in public hospitals in Navarre between January 2009 and January 2015. Epidemiological, clinical, analytical, radiological characteristics, tumour staging, treatment and evolution were analyzed. Survival was compared between patients subjected to screening and those not.

Results. Mean age was 67 years. The patients (84.7%) were mainly male and 85.6% had cirrhosis. The most frequent aetiology was alcohol consumption (40.7%). 62.2% were diagnosed in early stages, 15.3% in intermediate and 22.5% in advanced or terminal stages. 4.5% received transplants, 21.6% received surgical resection, 23.4% were treated with ablation techniques, 10.8% with chemoembolization, 5.4% with radiembolization, 2.7% with embolization, 13.5% with sorafenib and 18% symptomatically. Only 32 patients (28.8%) were subjected to screening. No statistical differences were found in survival depending on surveillance (32 month versus 34; $p = 0.971$).

Conclusions. In Navarre, hepatocellular carcinoma generally appears against a background of cirrhosis, and alcohol is the most frequent aetiology. Hepatocellular carcinoma is diagnosed most frequently in early stages and out of screening practices. Screening was not associated to better survival.

Keywords. Hepatocellular carcinoma. Epidemiology. Screening.

An. Sist. Sanit. Navar. 2016; 39 (2): 249-260

1. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA). Pamplona.

Recepción: 09-02-2016

Aceptación provisional: 10-03-2016

Aceptación definitiva: 04-05-2016

Correspondencia:

Inmaculada Elizalde Apestegui
Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: ielizala@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma representa el 70-90% del cáncer hepático primario. Según datos del 2012, su incidencia estandarizada por edad (por 100.000) a nivel mundial es del 10,1, aunque presenta una gran variabilidad geográfica, siendo el norte y oeste africano y el este y sudeste asiático las áreas de mayor incidencia, frente a norte de Europa, Europa central y del este, Asia centromeridional y Sudamérica que constituyen las zonas de menor incidencia¹. Esta variabilidad está relacionada con la diferente distribución de los factores de riesgo asociados a su desarrollo. En los países subdesarrollados los principales factores de riesgo son la exposición a la aflatoxina y sobre todo la infección crónica por el virus de la hepatitis B, mientras que en los países industrializados son la infección crónica por el virus de la hepatitis C y en menor medida el consumo abusivo de alcohol^{2,3}. Los cambios en la prevalencia de estos factores de riesgo en las últimas décadas se están reflejando en cambios en la incidencia del hepatocarcinoma, que ha disminuido en algunas poblaciones asiáticas al reducirse la tasa de infección por el virus de la hepatitis B y se ha incrementado en Norteamérica, Europa y Oceanía, debido a un aumento de la infección por el virus de la hepatitis C y de otros factores como la enfermedad hepática grasa no alcohólica³⁻⁷. No obstante, en el 80-90% de los casos el hepatocarcinoma asienta sobre una cirrosis hepática y se considera que la cirrosis, sobre todo asociada a infección viral, es el principal factor de riesgo para su desarrollo^{2,8}.

Las características y evolución del hepatocarcinoma en España han sido estudiadas mediante un registro nacional multicéntrico⁹ y en algunas series procedentes de ámbitos locales^{10,11}. En Navarra se conocen los datos de incidencia gracias al Registro de Cáncer de Navarra¹². Sin embargo hasta ahora no se han estudiado sus características ni evolución.

El objetivo de nuestro estudio es conocer las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiológicas, el estadio

tumoral en el momento del diagnóstico, el tratamiento que se ha aplicado y la evolución de los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra, en la práctica clínica habitual. Además, queremos analizar si en nuestra serie los pacientes sometidos a cribado de hepatocarcinoma se diagnostican en estadios más iniciales, reciben con más frecuencia tratamientos curativos y por tanto, presentan mejor supervivencia que los pacientes en los que no se realiza cribado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido de forma retrospectiva y prospectiva, a partir de datos asistenciales, 111 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hepatocarcinoma entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de enero de 2015, en el hospital García Orcoyen, en el hospital Reina Sofía y en el Complejo Hospitalario de Navarra.

Los datos se han obtenido a partir de la información registrada en las historias clínicas de los pacientes, correspondientes a la práctica clínica real. Se han recogido los datos epidemiológicos (edad, sexo, raza); clínicos (comorbilidad, presencia de síntomas, motivo del diagnóstico, existencia de cirrosis, hipertensión portal y estado general según el índice del Eastern Cooperative Oncology Group Performance status -ECOG-PS-); analíticos (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, INR, albúmina, bilirrubina, creatinina, sodio y alfa-fetoproteína), radiológicos (número y tamaño de los nódulos, adenopatías, invasión vascular y afectación pulmonar) y gammagráficos (afectación ósea), así como el estadio funcional de la cirrosis (según la clasificación de Child-Pugh) y el estadio tumoral (según la clasificación BCLC-Barcelona Clinic Liver Cancer-) en el momento del diagnóstico. Además, se han recogido el tratamiento aplicado en primera línea y la evolución de los pacientes. Dado que el estudio se inició en el año 2013, algunos casos se han incluido de forma retrospectiva y en estos no siempre ha sido posible recoger todos los parámetros. El seguimiento se ha realizado desde la fecha de diagnósti-

co hasta la fecha del fallecimiento o la última valoración, el 15 de mayo de 2015.

Se ha considerado que realizaban cribado aquellos pacientes vigilados de forma periódica mediante ecografía abdominal. En función de la adecuación de la frecuencia de exploraciones con los periodos recomendados en las guías clínicas¹³⁻¹⁵, se ha considerado que el cribado era correcto cuando la última ecografía se había realizado en los 6 meses previos a la detección de la lesión, e incorrecto cuando se había realizado en un tiempo superior. Los pacientes en los que se habían practicado previamente al diagnóstico ecografías abdominales de forma puntual o irregular, o bien no tenían ecografías previas se han considerado como pacientes no sometidos a cribado, aunque el hepatocarcinoma se hubiera detectado en un estudio ecográfico de control con intención de detectar su aparición.

Análisis estadístico

Las características demográficas, clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes se han descrito mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y mediante medidas de tendencia central y de dispersión como media (sd) y mediana (rango intercuartílico) para las continuas. Los mismos estadísticos se han utilizado para describir los factores etiológicos del hepatocarcinoma y la presencia de cirrosis u otro tipo de daño hepático subyacente. La comparación entre dichas características y los grupos de pacientes sometidos o no a cribado se ha realizado mediante test paramétricos como el test de la t-Student o no paramétricos como el test U de Mann-Whitney, según corresponda.

El estudio de supervivencia y el de recidiva se han realizado mediante las curvas de Kaplan-Meier, considerando como evento el exitus o la recidiva, y como tiempo de seguimiento los meses desde el diagnóstico hasta el evento o el fin del seguimiento, en su caso. Asimismo, las diferencias en la evolución según se sometieran o no a cribado se han realizado mediante curvas Kaplan-Meier y la comparación entre cur-

vas se ha valorado mediante la prueba de Mantel-Haenszel (logrank). Para la realización de los análisis estadísticos, se ha utilizado un nivel $\alpha=0.05$, y se ha empleado el programa estadístico SPSS versión 20.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

RESULTADOS

Características de los pacientes en el momento del diagnóstico

Como se muestra en la tabla 1, 94 pacientes eran varones (84,7%) y la edad media fue de 67,39 años (rango: 39-84 años). Un paciente era asiático, siendo el resto de raza caucásica. El 80,2% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad.

El 73,9% de los pacientes estaban asintomáticos, presentando el resto síntomas atribuibles a la neoplasia (dolor abdominal, síndrome constitucional, ictericia). De los 79 pacientes no diagnosticados por cribado, el motivo del diagnóstico fue la existencia de síntomas en un 21,5%, una elevación de alfa-fetoproteína en un 8,9%, una alteración de la analítica hepática en un 26,6%, un hallazgo casual al realizar estudio de imagen por otros motivos en el 20,3% y en el resto de los casos se detectó al realizar un estudio ecográfico solicitado por control de hepatopatía de forma puntual o irregular. En 3 de los 32 pacientes que realizaban cribado, el estudio ecográfico no mostró lesión focal, pero se observó una elevación de alfa-fetoproteína que hizo sospechar la existencia de hepatocarcinoma y por ello se realizó un estudio dinámico con TAC o RM, en el que se detectó la neoplasia.

En cuanto a la existencia de una lesión hepática subyacente, 95 pacientes (85,6%) presentaban una cirrosis diagnosticada por datos clínico-radiológicos o anatomopatológicos, 5 pacientes (4,5%) mostraban en la ecografía un hígado de aspecto esteatósico pero no cirrótico, 8 pacientes (7,2%) presentaban una hepatitis crónica confirmada histológicamente, y en 3 pacientes (2,7%) la histología hepática no mostró lesión.

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes

	Global N = 111	No cribado N = 79	Cribado N = 32	p	Cribado correcto N = 17	Cribado incorrecto N = 15	p
Edad –años–	67,39	68,72	64,09	0,019	65,76	62,20	0,274
Sexo				0,566			1
Mujer (%)	17 (15,3)	11 (13,9)	6 (18,8)		14 (82,4)	12 (80)	
Hombre (%)	94 (84,7)	68 (86,1)	26 (81,2)		3 (17,6)	3 (20)	
Raza				1			
Caucásica (%)	110 (99,1)	78 (98,7)	32 (100)		17 (100)	15 (100)	
Asiática (%)	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Comorbilidad				0,384			0,229
No (%)	22 (19,8)	14 (17,7)	8 (25)		6 (35,6)	2 (13,3)	
Sí (%)	89 (80,2)	65 (82,3)	24 (75)		11 (64,7)	13 (86,7)	
Cirrosis				0,005			
No (%)	16 (14,4)	16 (20,3)	0 (0)		0 (0)	0 (14,4)	
Si (%)	95 (85,6)	63 (79,7)	32 (100)		17 (100)	15 (100)	
Child-Pugh				0,325			1
A (%)	73 (77,7)	47 (74,6)	26 (83,9)		13 (81,2)	13 (86,7)	
B (%)	16 (17)	11 (17,5)	5 (16,1)		3 (18,8)	2 (13,3)	
C (%)	5 (5,3)	5 (7,9)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Hipertensión portal				0,044			0,033
No (%)	34 (35,8)	27 (42,9)	7 (21,9)		1 (5,9)	6 (40)	
Sí (%)	61 (64,2)	36 (57,1)	25 (78,1)		16 (94,1)	9 (60)	
Descompensación				0,828			1
No (%)	76 (80)	50 (79,4)	26 (81,2)		14 (81,4)	12 (80)	
Sí (%)	19 (20)	13 (20,6)	6 (18,8)		3 (17,6)	3(20)	
Síntomas				0,011			0,229
No (%)	82 (73,9)	53 (67,1)	29 (90,6)		14 (82,4)	15 (100)	
Sí (%)	29 (26,1)	26 (32,9)	3 (9,4)		3 (17,6)	0 (0)	
Diagnóstico				0,004			0,589
Histológico (%)	32 (28,8)	29 (36,7)	3 (9,4)		1 (5,9)	2 (13,3)	
Radiológico (%)	79 (71,2)	50 (63,3)	29 (90,6)		16 (94,1)	13 (86,7)	
Alfafetoproteína (ng/ml)				0,515			0,338
< 400 (%)	87 (80,6)	60 (78,9)	27 (84,4)		13 (76,5)	14 (93,3)	
≥ 400 (%)	21 (19,4)	16 (21,1)	5 (15,6)		4 (23,5)	1 (6,7)	

	Global N = 111	No cribado N = 79	Cribado N = 32	p	Cribado correcto N = 17	Cribado incorrecto N = 15	p
Etiología hepatopatía				0,427			0,942
Alcohol (%)	44 (40,7)	32 (42,1)	12 (37,5)		7 (41,2)	5 (33,3)	
VHB (%)	9 (8,3)	7 (9,2)	2 (6,2)		1 (5,9)	1 (6,7)	
VHC (%)	28 (25,9)	19 (25)	9 (28,1)		4 (23,5)	5 (33,3)	
NAFLD (%)	8 (7,4)	7 (9,2)	1 (3,1)		1 (5,9)	0 (0)	
Mixta (%)	18 (16,7)	11 (14,5)	7 (21,9)		3 (17,6)	4 (26,7)	
Desconocida (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (3,1)		1 (5,9)	0 (0)	
Tipo de tumor				0,004			0,164
Único ≤ 5 (%)	52 (46,8)	36 (45,6)	16 (50)		10 (58,8)	6 (40)	
Único > 5 (%)	17 (15,3)	16 (20,3)	1 (3,1)		0 (0)	1 (6,6)	
≤ 3 y ≤ 3 (%)	7 (6,3)	1 (1,3)	6 (18,8)		1 (5,9)	5 (33,3)	
> 3 o > 3 (%)	27 (24,3)	20 (25,3)	7 (21,9)		5 (29,4)	2 (13,3)	
Infiltrativo (%)	8 (7,2)	6 (7,6)	2 (6,2)		1 (5,9)	1 (6,7)	

VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica; ≤ 3 y ≤ 3: 2-3 nódulos de hasta 3 cms de diámetro máximo; > 3 o > 3: más de 3 nódulos o 2-3 nódulos de más de 3 cms de diámetro máximo.

Respecto a la etiología de la hepatopatía el consumo abusivo de alcohol (ingesta superior a 40 gramos al día en varones y 20 gramos al día en mujeres), fue la causa más frecuente, observada en el 54,9% de los pacientes. El alcohol era el único factor en el 40,7% de los pacientes y en el resto estaba asociado a otras causas. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) fue el segundo factor etiológico más frecuente, presente en el 37,8% de los casos, como único factor en el 25,9% y en el resto asociado a otras causas. La combinación de alcohol e infección por VHC estaba presente en el 11,7% de los pacientes. De entre las otras causas, en un 8,4% la hepatopatía era secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B y en un 7,5% la causa fue la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Dentro del grupo de los pacientes con cirrosis, ésta era conocida previamente en el 54,7%, mientras que en los restantes se detectó en el momento del diagnóstico del hepatocarcinoma o en el estudio de la pieza quirúrgica. La gran mayoría (77,7%) presentaba un estadio funcional A según la clasificación de Child-Pugh y solamente un

5,3% tenían una insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

En la mayoría de los pacientes (71,2%), el diagnóstico de hepatocarcinoma se estableció aplicando criterios no invasivos según se establece en las guías de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas –AASLD¹³, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado –EASL¹⁴ y en el Documento de Consenso español¹⁵. Estos criterios se basan en el comportamiento específico de los hepatocarcinomas en los estudios radiológicos dinámicos (TAC o RM con contraste) debido a su vascularización fundamentalmente arterial y consisten en una intensa captación de contraste en fase arterial seguida de un lavado rápido del contraste en fase venosa o de equilibrio, y son aplicables en los pacientes cirróticos y en los pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B. En el resto de los pacientes o cuando no se cumple este comportamiento dinámico el diagnóstico requiere estudio histológico. En nuestra serie el diagnóstico se estableció mediante punción biopsia o punción aspiración por aguja fina de la lesión en el 28,8% restante.

Estadio, tratamiento y evolución

Hemos analizado el estadio en el momento del diagnóstico según la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) en la que se diferencian 5 estadios con supervivencia progresivamente peor: el estadio 0 o muy temprano, el estadio A o temprano, el estadio B o intermedio, el estadio C o avanzado y el estadio D o terminal¹⁶. Como

puede verse con detalle en la tabla 2, casi dos tercios de los pacientes se diagnosticaron en estadios precoces (0 y A), en los que con mayor frecuencia se pueden aplicar tratamientos de intención curativa; y solo un 4,5% de los pacientes se diagnosticó en estadio terminal, susceptible únicamente de tratamiento sintomático.

Como queda ilustrado en la tabla 3, la mitad de los pacientes se trataron con métodos

Tabla 2. Estadio en el momento del diagnóstico según la Clasificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)

	Global N = 111	No cribado N = 79	Cribado N = 32	p	Cribado correcto N = 17	Cribado incorrecto N = 15	p
Estadio BCLC				0,433			0,463
Muy temprano (%)	3 (2,7)	1 (1,3)	2 (6,2)		0 (0)	2 (13,3)	
Temprano (%)	66 (59,5)	45 (57)	21 (65,6)		11 (64,7)	10 (66,7)	
Intermedio (%)	17 (15,3)	13 (16,5)	4 (12,5)		2 (11,8)	2 (13,3)	
Avanzado (%)	20 (18)	16 (20,3)	4 (12,5)		3 (17,6)	1 (6,7)	
Terminal (%)	5 (4,5)	4 (5,1)	1 (3,1)		1 (5,9)	0 (0)	

* Para la estabilidad en el análisis se han fusionado las categorías Muy temprano y Temprano, y las categorías Avanzado y Terminal.

Tabla 3. Tratamiento aplicado en los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma

	Global N = 111	No cribado N = 79	Cribado N = 32	p	Cribado correcto N = 17	Cribado incorrecto N = 15	p
Tratamientos				0,378			0,172
Radicales (%)	55 (49,5)	37 (46,8)	18 (56,2)		8 (47,1)	10 (66,7)	
Trasplante (%)	5 (4,5)	1 (1,3)	4 (12,5)		2 (11,8)	2 (13,3)	
Resección (%)	24 (21,6)	18 (22,8)	6 (18,8)		2 (11,8)	4 (26,7)	
RFA (%)	8 (7,2)	7 (8,9)	1 (3,1)		1 (5,9)	0 (0)	
Microondas (%)	10 (9)	5 (6,3)	5 (15,6)		1 (5,9)	4 (26,7)	
IPE (%)	8 (7,2)	6 (7,6)	2 (6,2)		2 (11,8)	0 (0)	
Locorregionales (%)	21 (18,9)	14 (17,7)	7 (21,9)		3 (17,6)	4 (26,7)	
TACE (%)	12 (10,8)	8 (10,2)	4 (12,4)		1 (5,9)	3 (20)	
TARE (%)	6 (5,4)	4 (5,1)	2 (6,2)		1 (5,9)	1 (6,7)	
Embolización (%)	3 (2,7)	2 (2,5)	1 (3,1)		1 (5,9)	0 (0)	
Paliativos (%)	35 (31,5)	28 (35,4)	7 (21,9)		6 (35,3)	1 (6,7)	
Sorafenib (%)	15 (13,5)	11 (13,9)	4 (12,5)		3 (17,6)	1 (6,7)	
Sintomático (%)	20 (18)	17 (21,5)	3 (9,4)		3 (17,6)	0 (0)	

* Para la estabilidad en el análisis se han agrupado los tratamientos radicales, los locorregionales y los paliativos. RFA: ablación por radiofrecuencia; IPE: inyección percutánea de etanol; TACE: quimioembolización arterial; TARE: radioembolización transarterial.

radicales. De éstos, el más utilizado (23,4%) fue la ablación, realizada habitualmente por vía percutánea mediante microondas, radiofrecuencia o inyección de etanol, seguido por la resección hepática (21,6%), realizándose trasplante hepático en el 4,5% de los pacientes. El 18,9% del total de pacientes recibió tratamiento locorregional transarterial mediante quimioembolización (10,8%), radioembolización con microesferas de ^{90}Y (5,4%) o embolización (2,7%). El resto recibió tratamiento sistémico con sorafenib (13,5%) o con medidas sintomáticas (18%).

La elección del tratamiento depende en gran medida del estadio en el momento del diagnóstico. Por ello no sorprende que de los pacientes diagnosticados en estadios iniciales el 73,9% (51 pacientes) se trataran con métodos radicales. En el 18,8% (13 pacientes) se aplicó tratamiento locorregional: en 2 casos con intención de reducir volumen tumoral para posterior rescate quirúrgico, en 8 por no considerarse adecuados candidatos quirúrgicos por edad y/o comorbilidad y presentar el hepatocarcinoma un tamaño o más frecuentemente una localización que contraindicaba o desaconsejaba la aplicación de métodos ablativos, en 2 no se conoce el motivo pues se trataron fuera de nuestro centro y en un caso por rechazo del paciente. Del 7,2% restante, un paciente fue valorado para trasplante hepático pero progresó rápidamente a un estadio avanzado y recibió sorafenib y en el resto se pautó tratamiento sintomático por tratarse de pacientes añosos y con comorbilidad (3 pacientes) o por rápido empeoramiento clínico (1 paciente). En el estadio intermedio, se aplicó tratamiento locorregional en 6 pacientes (35,3%), aunque pudieron recibir tratamiento radical 4 pacientes (23,5%). Del 41,2% restante, un paciente se trató con sorafenib por no poderse aplicar tratamiento locorregional y 6 pacientes recibieron tratamiento sintomático por descompensación, edad y/o comorbilidad. En el estadio avanzado, 13 pacientes se trataron con sorafenib, un paciente con invasión vascular exclusivamente recibió tratamiento mediante radioembolización y un paciente con infiltración por contiguidad de diafragma y bazo mediante

quimioembolización. Los 5 pacientes restantes recibieron tratamiento sintomático: por descompensación hepática en 3 casos, por edad y/o comorbilidad en un caso y por empeoramiento clínico en otro. Todos los pacientes en estadio terminal se trataron con medidas de soporte sintomático.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 21 meses (4-75). En el seguimiento, 10 de los 24 pacientes tratados mediante resección hepática (41,6%) y 12 de los 26 pacientes tratados mediante ablación física (46,1%) presentaron recidiva tumoral. El tiempo medio a la recidiva fue de 15 meses para el total de los pacientes (IC 95% 6,9-23) y también para los pacientes sometidos a resección (IC 95% 13,4-16,5), mientras que para los sometidos a ablación fue de 17 meses (IC 95% 3,4-30,5) (Fig. 1).

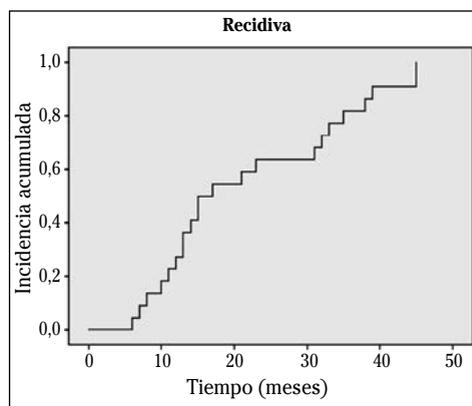


Figura 1. Incidencia acumulada de recidiva en los pacientes con hepatocarcinoma tratados mediante resección quirúrgica o ablación percutánea.

La mediana de supervivencia global de la serie fue de 22 meses (IC 95% 15-28,9) y la mediana de supervivencia específica por hepatocarcinoma de 32 meses (IC 95% 16,1-47,8) (Fig. 2).

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 68, 34 y 31% respectivamente.

El efecto del cribado

Los pacientes del grupo de cribado presentaban menor edad y mayor frecuencia de cirrosis e hipertensión portal que los del

grupo de no cribado, sin observarse otras diferencias significativas en el resto de las características epidemiológicas, clínicas y analíticas. En cuanto a las características radiológicas del tumor, como puede observarse en la tabla 1, en los pacientes en cribado era superior la proporción de tumores únicos de hasta 5 centímetros y de tumores múltiples de hasta 3 nódulos de 3 centímetros de diámetro máximo, a diferencia de los observados en los pacientes sin vigilancia en los que era mayor la proporción de tumores únicos mayores de 5 centímetros y de tumores múltiples de más de 3 nódulos o superiores a 3 centímetros de diámetro. No se observaron diferencias en las características tumorales entre los pacientes bajo cribado correcto e incorrecto.

Para la estabilidad en el análisis del estadio en el momento del diagnóstico, se han fusionado las categorías muy temprano y temprano, y las categorías avanzado y terminal. No se han observado diferencias significativas en el estadio al diagnóstico entre los pacientes que realizaban cribado y los que no lo realizaban ($p = 0,433$). Especialmente importante es destacar, como puede verse en la tabla 2, que tanto en los pacientes que realizaban cribado como en aquellos en los que se detectó por otros motivos, el hepatocarcinoma se diagnosticó con mayor frecuencia en estadios precoces.

En cuanto a la aplicación de tratamientos, no se observaron diferencias significativas en la aplicación de las distintas categorías de tratamientos entre los pacientes sometidos a cribado respecto a los que no habían sido vigilados ($p = 0,378$) ni entre los pacientes sometidos a un cribaje correcto respecto a aquellos en los que el cribaje había sido incorrecto ($p=0,172$). Sin embargo, cabe destacar que 4 de los 5 pacientes trasplantados habían sido diagnosticados en programa de cribado y 17 de los 20 pacientes que recibieron sólo tratamiento sintomático habían sido diagnosticados fuera de programa de cribado.

Tampoco hubo diferencias en la supervivencia de los grupos, siendo la mediana de supervivencia global de los pacientes

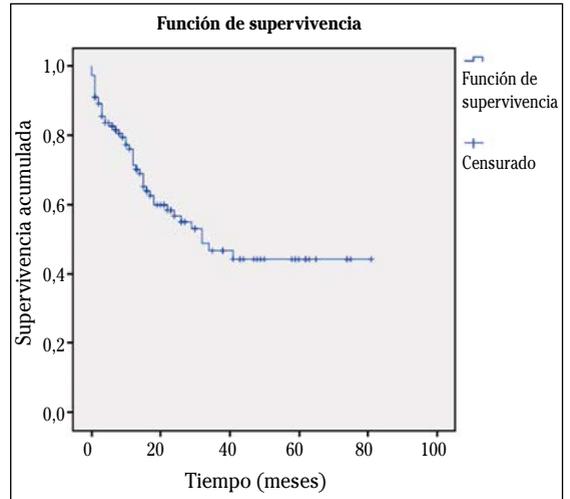


Figura 2. Función de supervivencia específica de los pacientes con hepatocarcinoma.

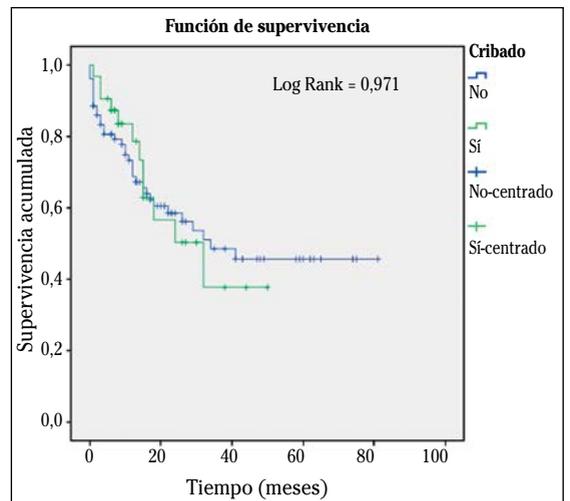


Figura 3. Comparación de supervivencia específica de los pacientes con hepatocarcinoma según realización de cribado.

del grupo de cribado de 18 meses, y la de los pacientes del grupo de no cribado de 22 meses ($p=0,962$). Al analizar la supervivencia específica por hepatocarcinoma, tampoco se han observado diferencias entre la supervivencia del grupo de cribado y no cribado, siendo las medianas de 32 y 34 meses, respectivamente ($p=0,971$) (Fig. 3).

Es importante destacar que tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de cribado correcto e incorrecto. Igualmente, al analizar el grupo de pacientes en los que la cirrosis era conocida, tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes que realizaban cribado respecto a los que no lo realizaban.

DISCUSIÓN

El hepatocarcinoma, según los últimos datos de incidencia y mortalidad publicados, constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo, con 782.000 casos nuevos y cerca de 745.000 muertes en 2012, lo que le sitúa como la segunda causa de mortalidad por cáncer, superada solo por el cáncer de pulmón. Su distribución no es igual en ambos sexos, siendo más frecuente en los hombres, cuya incidencia estandarizada por edad (por 100.000) es de 15,3 y supone la quinta neoplasia en frecuencia, frente al 5,4 en mujeres, en las que ocupa el noveno lugar¹. Su incidencia en Navarra se conoce gracias al Registro de Cáncer de Navarra, y según los últimos datos publicados tiene una incidencia estandarizada por edad (por 100.000) de 7,8 en varones y de 2,2 en mujeres¹².

En España, al igual que en otros países industrializados, el principal factor de riesgo es la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Según los resultados del primer registro nacional del carcinoma hepatocelular, en el que se analizaron 705 casos procedentes de 62 centros nacionales, la causa más frecuente fue la infección por el virus C, seguida por la etiología enólica⁹. En nuestro estudio en cambio, el principal factor etiológico fue el consumo abusivo de alcohol, seguido de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Ello pudiera deberse a una mayor prevalencia de consumo abusivo de alcohol en nuestra población o a un mejor seguimiento de los pacientes cirróticos de causa enólica.

El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma depende del grado de daño hepático ya que asienta en un 80-90% de los casos sobre una cirrosis. En nuestra serie también hemos observado que la mayoría de

los pacientes tenían una cirrosis hepática, diagnosticada por datos clínico-radiológicos o demostrada por estudio anatómopatológico. Aunque recientemente se ha descrito que la enfermedad hepática asociada a grasa puede estar detrás del aumento de hepatocarcinoma en los últimos años¹⁷, esta etiología fue poco frecuente en nuestra serie. No obstante, identificar esta etiología en estudios retrospectivos resulta especialmente difícil ya que puede haber un solapamiento con la etiología enólica y además la definición de consumo abusivo de alcohol no es homogénea¹⁸.

En algunos estudios se ha observado que el diagnóstico en estadios iniciales se realiza en aproximadamente el 50% de los casos, y puede ser menor el porcentaje de pacientes en los que se puede aplicar un tratamiento curativo^{9,10,11}. En nuestra serie, el 62,2% de los pacientes se diagnosticó en estadios precoces, aunque solo la mitad pudo recibir tratamientos potencialmente curativos. La mediana de supervivencia global ha sido de 22 meses, similar a la observada en otras series¹¹.

Actualmente se recomienda cribado de hepatocarcinoma mediante ecografía abdominal semestral en los pacientes con riesgo alto de desarrollo, que en caso de ser diagnosticados van a ser tratados¹³⁻¹⁵. No obstante, existe escasa evidencia del beneficio del cribado en términos de supervivencia, sobre todo en población no asiática. La realización de cribado en poblaciones de riesgo mediante determinación de alfa-fetoproteína, o mediante ecografía abdominal o con ambas, ha sido evaluada generalmente a partir de estudios de cohortes¹⁹⁻²², existiendo escasos estudios randomizados controlados²³⁻²⁵. Algunos de estos estudios han demostrado que los pacientes en cribado tienen una mayor tasa de detección de hepatocarcinoma en estadios más precoces, se benefician más frecuentemente de tratamientos curativos y tienen una mayor supervivencia^{19,20,24,25}. Sin embargo, en otros estudios no se ha demostrado la eficacia del cribado, porque o bien no se consigue detectar tumores en estadio más temprano, o porque a pesar del diagnóstico de tumores más precoces

no se puede aplicar tratamiento curativo o porque a pesar del tratamiento no se consiguen diferencias en la supervivencia²¹⁻²³. Al igual que en estos estudios y a diferencia del estudio multicéntrico español, en nuestra serie, el grupo de pacientes en cribado no ha sido diagnosticado en estadios más precoces de la enfermedad, ni ha tenido una mayor aplicabilidad de tratamientos curativos ni ha conseguido mayor supervivencia que los pacientes sin seguimiento. Dada la limitación inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio y el reducido número de pacientes en cribado, no es posible analizar los motivos por los que a pesar de la vigilancia un tercio de los pacientes se ha diagnosticado en estadios intermedios y avanzados. No obstante, algunos tumores de pequeño tamaño pueden tener infiltración vascular macroscópica, modificando por tanto su estadio. Además, a pesar de que diversos estudios han evaluado la eficacia de la ecografía en la detección de hepatocarcinomas en pacientes con cirrosis, con una sensibilidad y una especificidad cercana al 90%, resultados de un metaanálisis han puesto de manifiesto que la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de lesiones en estadio inicial se reduce al 63%²⁶. Se debe tener en cuenta por tanto, que a pesar de estar bajo vigilancia, pequeñas lesiones pueden ser más difíciles de detectar en los pacientes con cirrosis y lo mismo ocurre con los tumores infiltrativos. En cualquier caso, es muy notable que la ausencia de diferencias se deba en gran medida a que la tasa de tumores precoces en el grupo de no cribado es muy alta, y de hecho, superior a lo que cabría esperar, ya que los síntomas suelen ser un evento relativamente tardío en la historia natural del hepatocarcinoma. Quizá este hecho se explique en parte por un alto grado de alerta en los especialistas que atienden a los pacientes con patología digestiva en general y a los cirróticos en particular.

Creemos que el hecho de que el grupo de cribado no haya presentado una mayor tasa de tumores en estadio inicial respecto al grupo de no cribado, repercute en que no tenga una mayor aplicabilidad de tratamientos potencialmente curativos o una

mayor supervivencia. Además de que algunos pacientes en cribado diagnosticados en estadio inicial no pudieron tratarse con métodos radicales y esto ha podido influir en una menor supervivencia, la alta tasa de tumores precoces en el grupo de no cribado se ha traducido en una supervivencia de este grupo superior a la esperable.

En nuestra serie, menos del 30% de los casos se han diagnosticado bajo vigilancia, aunque queremos destacar que en casi la mitad de nuestros pacientes cirróticos, la cirrosis no era conocida previamente y se diagnosticó al mismo tiempo que el hepatocarcinoma o en el estudio de la pieza quirúrgica. Pensamos que el hecho de que no se conociera previamente la cirrosis y en algunos casos no existieran datos clínicos o radiológicos que indicaran su existencia también ha podido influir en que el diagnóstico se estableciera mediante punción en un porcentaje algo superior a otras series, en las que se sitúa en el 20-22.1 %^{9,10}.

Queremos destacar entre las limitaciones de este estudio, que no se trata de un estudio poblacional, sino que se han incluido pacientes diagnosticados en la red pública, a partir de datos asistenciales, en algunos casos de forma retrospectiva y con un tamaño limitado para la comparación del cribado correcto e incorrecto.

En conclusión, según los datos de nuestra serie, en nuestra comunidad el hepatocarcinoma se desarrolla generalmente sobre una cirrosis hepática, desconocida en casi la mitad de los casos, siendo la etiología más frecuente el consumo de alcohol. A pesar de que solo el 28,82% de los pacientes estaban sometidos a vigilancia periódica, globalmente se ha podido diagnosticar en estadios iniciales en el 62,2% de los casos y se han aplicado tratamientos potencialmente curativos en el 49,5%. Desde el punto de vista práctico, nuestros resultados sugieren al menos dos formas de mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma en nuestro entorno: a) incrementar la eficiencia en el diagnóstico de pacientes cirróticos; y b) incrementar la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica por parte de los pacientes cirróticos.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Berta Ibañez Beroiz, de Investigación Biomédica, por su ayuda en la realización de este trabajo y a los Servicios de Anatomía patológica, Cirugía Hepatobiliopancreática, Medicina Nuclear, Oncología, Radiofísica, Radiología general y Radiología vascular intervencionista del Complejo Hospitalario de Navarra y Hepatología de la Clínica Universidad de Navarra.

ADDENDUM

Colaboradores en el estudio:

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Huarte Muniesa, MP.
Martínez Echeverría, A.
Uriz Otano, J.

Sección de Digestivo. Hospital García Orcóyen. Estella. Navarra.

Borobio Aguilar, E.

Sección de Digestivo. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.

Campillo Arregui, A.
Kutz Leoz, M.
Lalglesia Izquierdo, M.

BIBLIOGRAFÍA

1. FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
2. GOMAA AI, KHAN SA, TOLEDANO MB, WAKED I, TAYLOR-ROBINSON SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-4308.
3. BOSCH FX, RIBES J, DIAZ M, XLERIES R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S5-S16.
4. ALTEKRUSE SF, MCGLYNN, KA, REICHMAN ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-1491.
5. ZHANG Y, REN JS, SHI JF, LI N, WANG YT, QU C et al. International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. *BMC Cancer* 2015; 15: 94.
6. CENTER MM, JEMAL A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2362-2368.
7. CAPOCACCIA R, SANT M, BERRINO F, SIMONETTI A, SANTI V, TREVISANI F et al. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival at the end of the 20th Century. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1661-1670.
8. BEASLEY RP, HWANG KY, LIN CC, CHIEN CS. *Lancet* 1981; 21: 1129-1133
9. VARELA M, REIG M, DE LA MATA M, MATILLA A, BUSTAMANTE J et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin* 2010; 134: 569-576.
10. GÓMEZ RODRÍGUEZ R, ROMERO GUTIÉRREZ M, GONZÁLEZ DE FRUTO C, DE ARTAZA VARASA T, DE LA CRUZ PEREZ G, CIAMPI DOPAZO J et al. Características clínicas, estafitificación y tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular en la práctica clínica. Estudio prospectivo de una serie de 136 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 524-531.
11. VERGARA M, GIL M, DALMAU B, RIBOT R, NAVARRO C, MARTIN A et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in a cohort of patients from a county hospital. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100: 682-687.
12. FORMAN D, BRAY F, BREWSTER DH, GOMBE MBALAWA C, KOHLER B, PIÑEROS M et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (http://ci5.iarc.fr/Ci5-X/Pages/bySite3_sel.aspx).
13. BRUIX J, SHERMAN M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
14. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
15. FORNER A, REIG M, VARELA M, BURREL M, FELIU J, BRICEÑO J et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>
16. LLOVET JM, BRÚ C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
17. YOPP AC, CHOTI MA. Non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: a growing epidemic? *Dig Dis* 2015; 33: 642-647.
18. JINJUVADIA R, PATEL S, LIANGPUNSAKUL S. The Association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: doi:10.1097/MCG.0b013e3182a030c4

19. BOLONDI L, SOFIA S, SIRINGO S, GAJANI S, CASALI A, ZIRONI G et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
20. SARKAR M, STEWART S, YU A, CHEN MS, NGUYEN TT, KHALILL M. J. Hepatocellular carcinoma screening practices and impact on survival among hepatitis B-infected Asian Americans. *Viral Hepatol* 2002; 19: 594-600.
21. COLOMBO M, DE FRANCHIS R, DEL NINNO E, SANGIOVANNI A, DE FAZIO C, TOMMASINI M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-680.
22. PATERON D, GANNE N, TRINCHET JC, AUROUSSEAU MH, MAL F, MEICLER C et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71.
23. CHEN JD, PARKIN DM, CHEN QG, LU JH; SHEN QJ, ZHANG BC et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204-209.
24. ZHANG BH, YANG BH, TANG ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-422.
25. YANG B, ZHANG B, XU Y, WANG W, SHEN Y, ZHANG A et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 357-360.
26. SINGAL A, VOLK ML, WALJEE A, SALGIA R, HIGGINS P, ROGERS AM et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.