



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

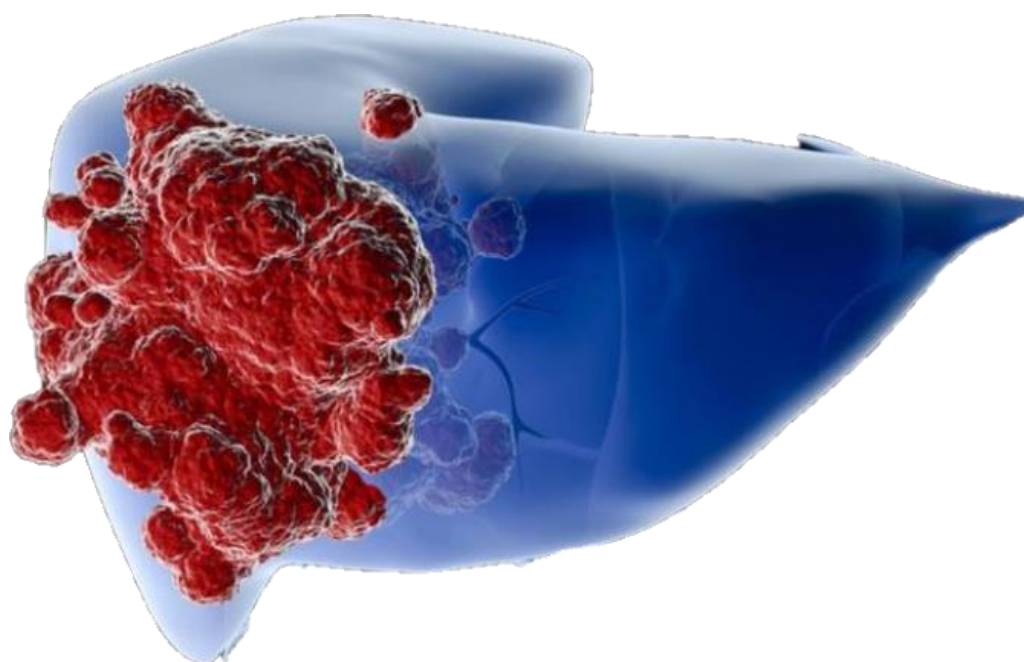


---

# ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA EN EL ÁREA OESTE DE VALLADOLID

TRABAJO FIN DE GRADO 2018/19

---



**Autores: Jorge Moussallem González, Ignacio López Miñarro**

**Director TFG: Dra. Gloria Sánchez Antolín**

*“El éxito de la vida no se mide por lo que logras,  
si no por los obstáculos que superas”*

*Anónimo*

A nuestros padres

Este TFG no hubiera sido posible sin las imprescindibles aportaciones de la *Dra. Sánchez Antolín* y por supuesto todo el equipo de la Unidad de hepatología del *Hospital Rio Hortega*, sobre todo al *Dr. Javier Tejedor Tejada* y al apoyo estadístico del *Dr. González Sagrado*.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1. Epidemiología .....	5
2. Etiología .....	5
3. Diagnóstico.....	5
4. Cribado.....	6
5. Tratamiento .....	7
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
1. Base de datos .....	10
2. Análisis de datos.....	11
a) Recogida y tratamiento de datos .....	11
b) Análisis estadístico.....	11
3. Aspectos éticos.....	12
4. Búsqueda bibliográfica.....	12
<b>RESULTADOS:.....</b>	<b>14</b>
1. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico: .....	14
2. Diagnóstico y estadio .....	16
3. Tratamiento y evolución.....	19
4. El efecto del cribado.....	20
<b>DISCUSIÓN: .....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES:.....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIA:.....</b>	<b>26</b>



## RESUMEN

El hepatocarcinoma (CHC) es un problema médico relevante por su elevada mortalidad. La mayoría presenta una cirrosis hepática subyacente. En España el VHC constituye el principal factor de riesgo. El cribado con ecografía abdominal cada 6 meses en cirróticos es fundamental para detectar pacientes en estadios precoces y mejorar la supervivencia a largo plazo.

Los objetivos de nuestro trabajo son: describir las características de los pacientes diagnosticados de CHC en el área Valladolid Oeste; conocer el estadio tumoral al diagnóstico; conocer el tratamiento recibido; determinar la supervivencia global y según estadio; valorar la tasa de cribado en los pacientes diagnosticados y el efecto del cribado en la tasa de diagnóstico en estadios precoces y en la supervivencia.

Estudio retrospectivo, observacional de todos los pacientes (n=98) diagnosticados de CHC entre enero de 2009 y diciembre de 2017 pertenecientes al área Valladolid Oeste de. Para ello se ha elaborado una base de datos que incluye datos demográficos, de etiología de la cirrosis, factores de riesgo, estadio al diagnóstico y tratamiento recibido.

La incidencia del CHC en nuestro área sanitaria fue 10,88 pacientes/año/100.000 h. El 73% de los pacientes eran varones. La edad media fue  $70,42 \pm 13,33$  años. El 84% tenían cirrosis. La etiología más frecuente fue el VHC (45%). La prueba de sospecha más predominante fue la ecografía, y la prueba de confirmación más prevalente fue la RMN. El 55% se diagnosticó en estadios avanzados, por lo que solo un 24% recibieron tratamientos curativos. Hubo diferencias significativas en la media de Br, albumina, AFP, CHILD y MELD en el grupo de pacientes en estadio D. La mediana de supervivencia global ha sido de 19,7 meses. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media de los pacientes en estadios precoces respecto a los pacientes en estadio C y D. Solamente un 31,52 % realizaban cribado. No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes en los que se realizó cribado y entre en los que no.

En el área Valladolid Oeste la incidencia de HCH en nuestro área es similar a las descritas en nuestro medio y es más prevalente en hombres. Las etiologías que más se asociaron al desarrollo de CHC fueron el VHC y el alcohol. La mayoría de los pacientes se diagnosticaron fuera del programa de cribado. Al diagnóstico la mayoría de pacientes presentaban un estadio de Child A, con un MELD-Na medio de 12. El 55% de los pacientes presentaban al diagnóstico un estadio tumoral avanzado no siendo subsidiarios de tratamientos curativos, por lo que la mortalidad de nuestra serie ha sido muy alta. La supervivencia no fue diferente según los pacientes estuvieran o no en programa de cribado, pero si hubo diferencias significativas según el estadio al diagnóstico. Es fundamental el diagnóstico precoz de las enfermedades hepáticas crónicas para poder controlar a los pacientes y realizar programas de vigilancia de CHC en pacientes cirróticos para poder detectar este tumor en las fases curativas precoces.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatocarcinoma, diagnóstico, tratamiento, cribado.



# INTRODUCCIÓN

## 1. Epidemiología

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) es un problema médico relevante. Actualmente constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y representa el 70-90% del cáncer hepático primario. Es más frecuente en varones (4/1) entre los 50-60 años. En España la incidencia es de 7,9 varones frente a 4,7 mujeres por 100.000 personas por año <sup>(1)</sup>. Se prevé un aumento de la incidencia en Europa y en todo el mundo durante los próximos años. El índice de frecuencia es igual al índice de defunción.

## 2. Etiología

Más del 80% de los pacientes afectados de CHC presentan una cirrosis hepática subyacente. En España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC ya que en torno al 70 % de ellos están asociados a la hepatitis C <sup>(3, 4)</sup>, pero otras causas como el alcohol, algunos fármacos, la hepatitis B, y problemas autoinmunes son otros factores de riesgo de desarrollar esta neoplasia.

## 3. Diagnóstico

Como en cualquier tumor, es importante el diagnóstico precoz porque el estadio en el que se diagnostica la enfermedad, condiciona las posibilidades de tratamiento, de curación y de supervivencia del paciente.

Actualmente la clasificación BCLC (Barcelona Clínic Liver Cancer), desarrollada por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona, es la más utilizada para el estadiaje del hepatocarcinoma <sup>(5)</sup>.

El hepatocarcinoma se desarrolla en la mayoría de los casos sobre hígados cirróticos, siendo muy poco frecuente la aparición de hepatocarcinoma sobre hígado sano <sup>(3, 6)</sup>. Se ha descrito en la literatura también la aparición de hepatocarcinoma sobre hígados con fibrosis grado 3 en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) <sup>(7)</sup>.

El abordaje diagnóstico de una lesión en un hígado cirrótico, no siempre es fácil, debido en ocasiones al pequeño tamaño del tumor o a las características atípicas de la lesión. Por ello se han desarrollado diversos protocolos de manejo de dichas lesiones. El más utilizado se muestra en la figura 1.



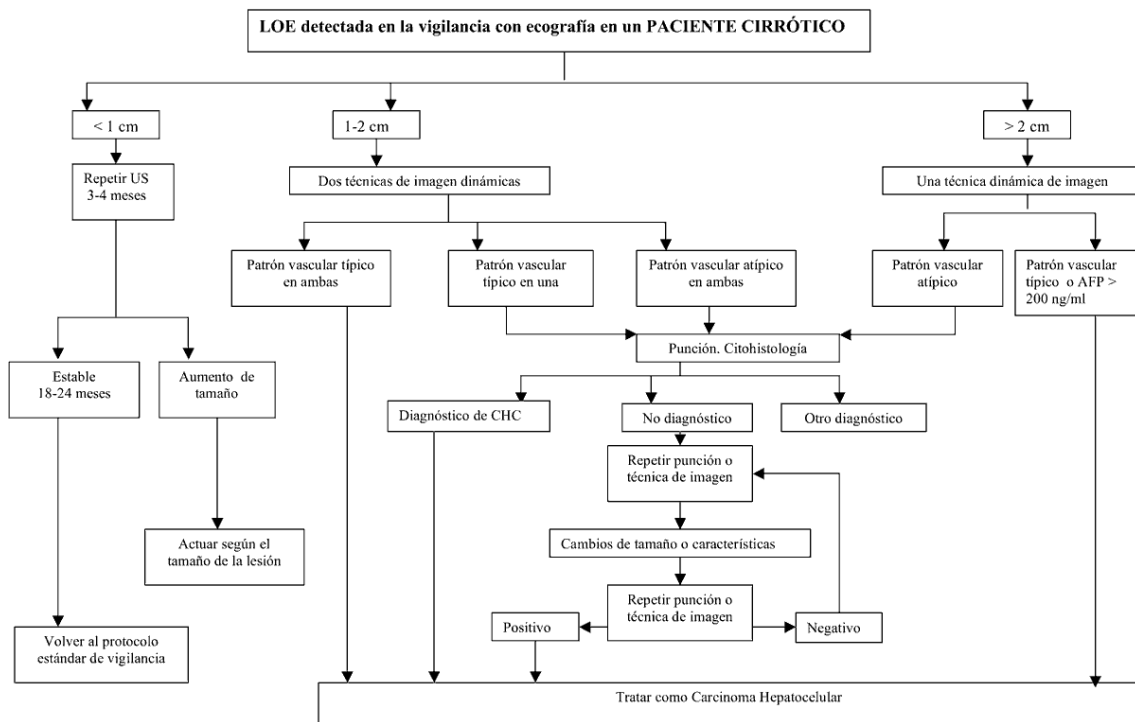


Figura 1: Protocolo diagnóstico de una LOE detectada en programa de vigilancia de hepatocarcinoma en paciente cirrótico

#### 4. Cribado

Dado que está identificada la cirrosis como factor de riesgo de aparición de esta neoplasia, existen recomendaciones de cribado en los pacientes en los que se conoce la presencia de cirrosis hepática. Pero también las pruebas de vigilancia del CHC deben realizarse en pacientes sin cirrosis mayores de 50 años con hepatitis B crónica ya que en este caso el riesgo de aparición de CHC va asociado a la replicación del virus de la hepatitis B aunque no existe una cirrosis establecida.

Las recomendaciones de las guías (EASL, ESMO y AASLD) actualmente <sup>(8)</sup> son realizar cribado a todos los pacientes cirróticos con ecografía abdominal cada 6 meses, con objeto de detectar nódulos compatibles con hepatocarcinoma en estadios precoces para mejorar la supervivencia a largo plazo.

La alfa-fetoproteína (AFP) del suero es el marcador tumoral más común investigado para la vigilancia del CHC aunque existen otros marcadores tumorales (PIVKA-II y AFP-L3) para la detección precoz del CHC que aún no están validados para este tumor y requieren ser más investigados. La AFP no se usa para el cribado de hepatocarcinoma por su baja sensibilidad a la hora de detectar tumores pequeños <sup>(1)</sup>, aunque puede ser útil su determinación para detectar recidivas del tumor.



Existen varios estudios que muestran que solo en torno al 50% de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces <sup>(9-11)</sup> y esto tiene evidentes consecuencias en la supervivencia de pacientes con un diagnóstico en estadios avanzados. Por ello, mejorar esta tasa de diagnóstico precoz sería deseable para conseguir mejorar la supervivencia de los pacientes.

La implementación de protocolos de vigilancia de la aparición de CHC en la práctica clínica, es una recomendación de las guías científicas desde hace años, aunque por diversos motivos, se sabe que la tasa de realización de dicho protocolo es muy baja. El valor de la detección precoz del CHC está determinado por la disponibilidad de tratamientos eficaces para el CHC en etapas tempranas <sup>(2)</sup> y su repercusión en la supervivencia.

## 5. Tratamiento <sup>(12)</sup>

La elección del tratamiento adecuado para cada paciente depende de la edad, de la reserva funcional hepática y de las características del paciente y del tumor.

Para el tratamiento del CHC en estadio precoz disponemos en la actualidad de tres tratamientos curativos:

- La resección hepática es la opción de tratamiento de primera línea en los pacientes con tumores solitarios y una función hepática bien preservada (definida como una bilirrubina normal con un gradiente de presión venosa hepática  $\leq 10$  mmHg o un recuento de plaquetas  $\geq 100.000$ /mL).
- La radiofrecuencia (RF), una técnica que consisten en la necrosis de las proteínas tumorales mediante una sonda introducida en la lesión tumoral con control ecográfico, que desprende calor en su interior y consigue la necrosis del nódulo. Pacientes mayores o con una función hepática muy deteriorada pueden beneficiarse de la RF, que además es una técnica poco agresiva.
- El trasplante ortotópico hepático (TOH o TH) es otro tratamiento curativo del hepatocarcinoma, que además de curar el tumor, resuelve la cirrosis de base que el paciente presenta. Se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con tumores únicos de menos de 5 cm o con  $\leq 3$  nódulos de  $\leq 3$  cm (criterios de Milán) que no son aptos para la resección. Está indicado cuando el paciente tiene una edad biológica adecuada, poca comorbilidad y una disfunción hepática avanzada con hipertensión portal, de modo que toleraría mal la hepatectomía.



Otros tratamientos sin intención curativa del CHC cuando se diagnostica en estadios avanzados son:

- Quimioembolización (TACE, por sus siglas en inglés): se recomienda en pacientes con tumores en estadio BCLC B. El uso de microesferas liberadoras de quimioterapia (adriamicina o doxorubicina) ha mostrado unas tasas de respuesta similares a las de las partículas de gelespumalipiodol asociadas a menos acontecimientos adversos sistémicos. Se desaconseja la quimioembolización en pacientes con hepatopatía descompensada, disfunción hepática avanzada, invasión macroscópica o extensión extrahepática. En algunos centros se utiliza también la etanolización<sup>(14)</sup> o inyección percutánea de etanol (PEI). En este procedimiento, se inyecta alcohol concentrado directamente en el tumor, que consigue la necrosis tumoral.
- Radioembolización (RACE): consiste en la administración de radiación directamente al tumor, respetando el hígado sano. Esta radiación la emiten unas esferas radiactivas de tamaño microscópico que van cargadas de Ytrio-90, elemento emisor de radiación de escasa penetración.<sup>(13)</sup>
- Sorafenib: es el tratamiento sistémico estándar para el CHC. Está indicado en los pacientes con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locorregionales. No disponemos de marcadores clínicos ni biomarcadores moleculares que permitan identificar a los pacientes con una mejor respuesta a sorafenib.

En la figura 2, mostramos las opciones terapéuticas del hepatocarcinoma según su estadio tumoral al diagnóstico, según el grupo de Barcelona.<sup>(15)</sup>

Como vemos en dicha figura<sup>(16)</sup>, cuando el hepatocarcinoma se diagnostica en estadios avanzados, los tratamientos ya no tienen intención curativa y por tanto la supervivencia disminuye dramáticamente. La quimioembolización, alcoholización o la terapia sistémica con Sorafenib son los tratamientos empleados.





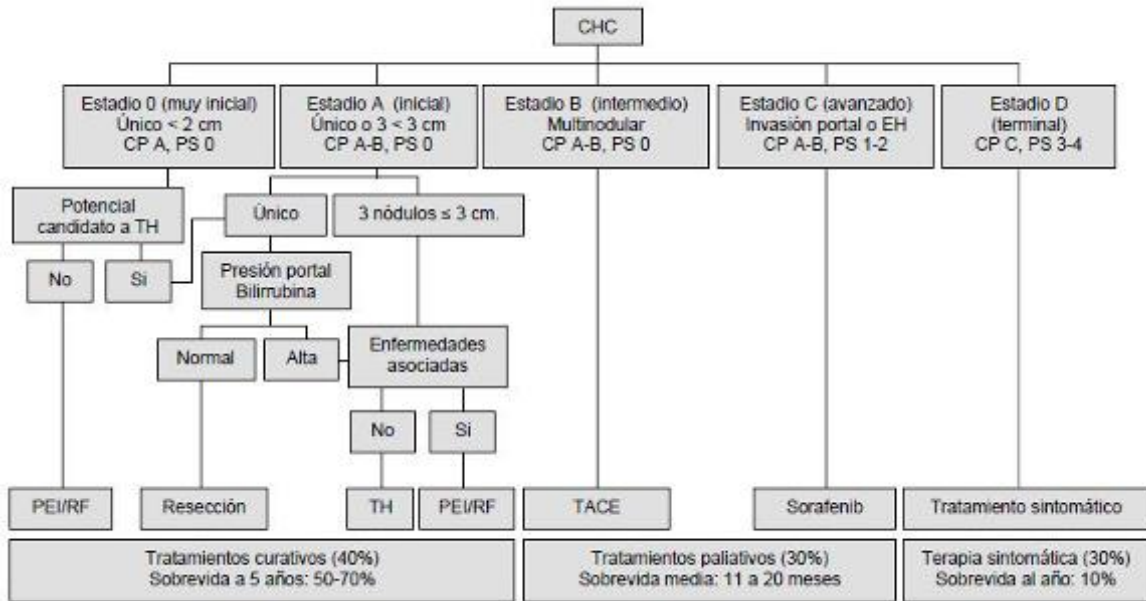


Figura 2: Algoritmo de tratamiento del hepatocarcinoma según el estadio al diagnóstico

## OBJETIVOS

Los objetivos del estudio son:

- Describir las características de los pacientes diagnosticados de CHC en nuestro medio.
- Conocer el estadio tumoral al diagnóstico del hepatocarcinoma en nuestro medio.
- Conocer el tratamiento recibido por los pacientes.
- Determinar la supervivencia global según estadio.
- Valorar la tasa de cribado en los pacientes diagnosticados y el efecto del cribado en la tasa de diagnóstico en estadios precoces y supervivencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional que incluye todos los pacientes diagnosticados de CHC entre enero 2009 y diciembre de 2017 pertenecientes al área de Salud Valladolid Oeste.

### 1. Base de datos.

Para ello se ha elaborado una base de datos en las que se incluyeron los siguientes datos:

#### Datos demográficos

- Fecha de nacimiento.
- Sexo: mujer o varón.

#### Enfermedad de base al diagnóstico del CHC

- Presencia de cirrosis (sí, no).
- Diagnóstico cirrosis (FibroScan®, biopsia, datos clínicos, analíticos o ecográficos).
- FibroScan® (en KPa).
- Alfafetoproteína.
- Creatinina, bilirrubina, INR, Na.
- Diálisis la semana pasada (sí o no).
- Albumina.
- Ascitis (no, moderada o controlada, grave ó refractaria).
- Encefalopatía hepática (no, grado I-II, III-IV ó refractaria).
- Child y MELD – Na.
- Etiología de la cirrosis (alcohol, VHB, VHC, EHGNA, mixta, otros).



- Si VHC: no tratado o sí tratado.
- Si VHC tratado: AAD, no AAD.

#### **Datos relativos al Hepatocarcinoma:**

- Fecha de diagnóstico.
- Primera prueba en la que se sospecha (ecografía, TC, RM).
- Prueba de confirmación (TC, RM).
- Incluido en programa de cribado (sí, no o desconocido).
- Nº de nódulos, Nódulo de mayor tamaño (mm).
- Invasión vascular (sí o no).
- Enfermedad extrahepática (sí o no).
- Performance status.
- BCLC.

#### **Datos de Seguimiento posterior:**

- Tratamiento recibido (cirugía, TOH, RF, TACE, Sorafenib, sintomático, otros).
- Número de sesiones de RF.
- Número de sesiones de TACE.
- Fecha fin seguimiento.
- Exitus (sí o no), fecha exitus.

## **2. Análisis de datos.**

### **a) Recogida y tratamiento de datos**

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel 2018 y se dio de alta en la Agencia de Protección de datos. En esta base de datos los pacientes fueron adecuadamente anonimizados. Los datos fueron introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable fue considerada como un posible sesgo del estudio.

### **b) Análisis estadístico.**

La normalidad de las variables cuantitativas fue establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal fueron descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas fueron descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías.



Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medidas independientes y dependientes se utilizó la prueba de la T de Student o la U de Mann-Whitney, para muestras independientes y/o pareadas dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

El nivel de significación para todas las pruebas se consideró para una  $p \leq 0,05$ .

### 3. Aspectos éticos.

Este trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega - Área Oeste de Valladolid.

No precisa consentimiento informado porque solo precisa la revisión de historias clínicas.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

### 4. Búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH).

La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (15 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada.



Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.



## RESULTADOS:

### 1. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico:

En nuestra serie la incidencia anual fue de 10,88 pacientes al año por 100.000 habitantes. Se incluyeron en el estudio 98 pacientes cuya edad media fue de  $70,42 \pm 13,33$  años (rango: 38-93 años) 70 de ellos varones (73%) y 26 mujeres (27%), como se observa en la figura 3. En nuestro estudio todos los pacientes son de raza caucásica.

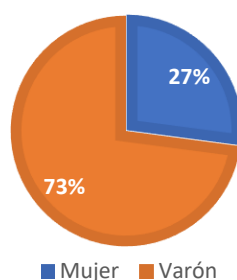


Figura 3: Distribución por sexos

Variables	Global
<b>Edad en años (media <math>\pm</math> DS)</b>	70,42 $\pm$ 13,33
<b>Diagnóstico de cirrosis</b>	
- Histológico (%)	5 (6,3)
- Radiológico (%)	74 (93,7)
<b>FibroScan® (grado)</b>	
- $\leq$ F3	6 (42,8)
- F4	8 (57,2)
- No realizado	82
<b>MELD-Na (media <math>\pm</math> DS)</b>	12,22 $\pm$ 4,98
<b>Ascitis</b>	
- No (%)	64 (67,4)
- Sí (%)	26 (27,4)
- Grave – refractaria	5 (5,3)
<b>Encefalopatía</b>	
- No (%)	83 (89,2)
- Sí (%)	10 (10,8)
<b>AFP (media <math>\pm</math> DS)</b>	312,8 $\pm$ 987,7

Tabla 1: Variables clasificadas según los resultados obtenidos en el estudio.

Como se observa en la figura 4 el 84% de los pacientes tenían una cirrosis hepática de base. La mayoría de las cirrosis fueron diagnosticadas por datos clínico-radiológicos 74 (93,7 %) y tan solo un 6,3 % por criterios anatomopatológicos. De los 14 pacientes a los que se realizó elastografía de transición (FibroScan®) un 57,2% presentaban un grado F4 (cirrosis), mientras que el resto (42,8%) presentaban un grado  $\leq$  F3 (Tabla 1).

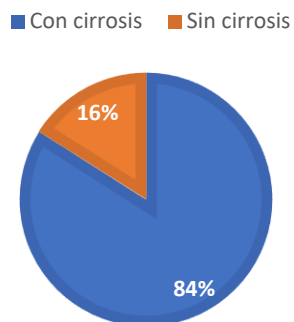


Figura 4: Prevalencia de la cirrosis en pacientes estudiados

Un 67,4% no presentaban ascitis y un 89,2% no presentaban encefalopatía al diagnóstico. El MELD-Na medio fue de 12,22. La AFP media fue de 311,65 (Tabla 1).

Respecto a la etiología de la hepatopatía, el VHC fue el factor etiológico predominante (45%), frente al alcohol, como segunda causa (33,7%). En la clasificación, aquellos pacientes con consumo de alcohol y VHC concomitante, se consideraron dentro del grupo de VHC. Menos prevalencia existía de causa mixta (VHC y VHB, 2,2%), EHGNA (Hepatitis grasa de origen no alcohólico, 4,5%) y otros (otras causas). En esta última categoría se encontraron 1 caso de hepatitis autoinmune, 1 con porfiria y hemocromatosis, 1 con hemocromatosis, 1 hallazgo incidental (hallado por PET), y 6 de origen desconocido (Figura 5).

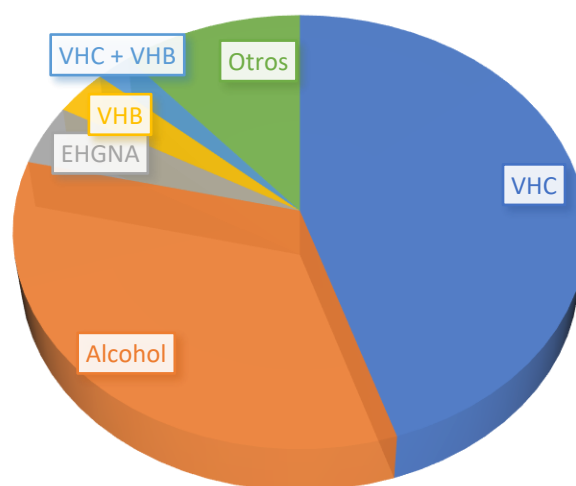


Figura 5. Clasificación en función de la etiología de la cirrosis.

De todos los pacientes con VHC solo un 35,9% recibieron algún tipo de tratamiento, de los cuales solo un 42,9% fue del tipo AAD (antirretrovirales de acción directa) (Tabla 2).

VHC tratado	
- No (%)	25 (64,1)
- Sí (%)	14 (35,9)
Tratamiento VHC	
- AAD	6 (42,9)
- No AAD	8 (57,1)

Tabla 2: Tratamiento del VHC

La gran mayoría de los pacientes (62,8%) se diagnosticaron en estadios cirróticos poco avanzados (Child-Pugh A) y solamente un 6,4% tenían una insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) como se observa en la figura 6.

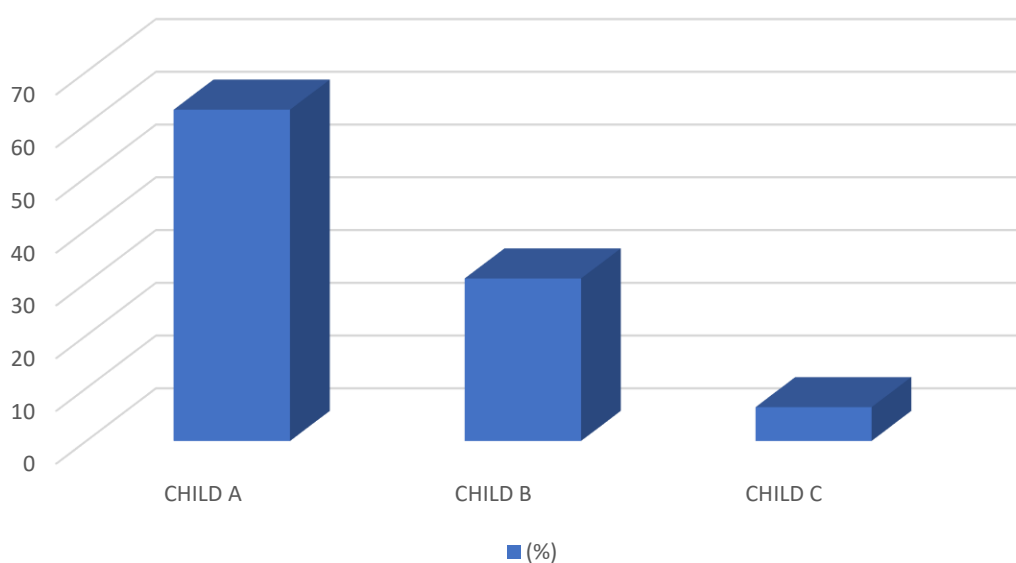


Figura 6: Estadio de Child-Pugh al diagnóstico de hepatocarcinoma

Los pacientes diagnosticados en estadios precoces tuvieron una edad media significativamente menor (media: 67 años) que aquellos diagnosticados en estadios avanzados (media: 73 años). ( $p < 0.05$ ).

## 2. Diagnóstico y estadio

Como se puede apreciar en la figura 7, la prueba de sospecha predominante fue la ecografía (82%), y la prueba de confirmación más prevalente fue la resonancia magnética (RMN). El número de nódulos en el momento del diagnóstico fue de 1 en la mayoría de los casos (55 %) y el 32% eran multicéntricos ( $\geq 4$  nódulos). La media de tamaño de los nódulos hallados fue de 38,43 mm (rango: 6 -110 mm). En la mayor parte tampoco había invasión vascular (85%).



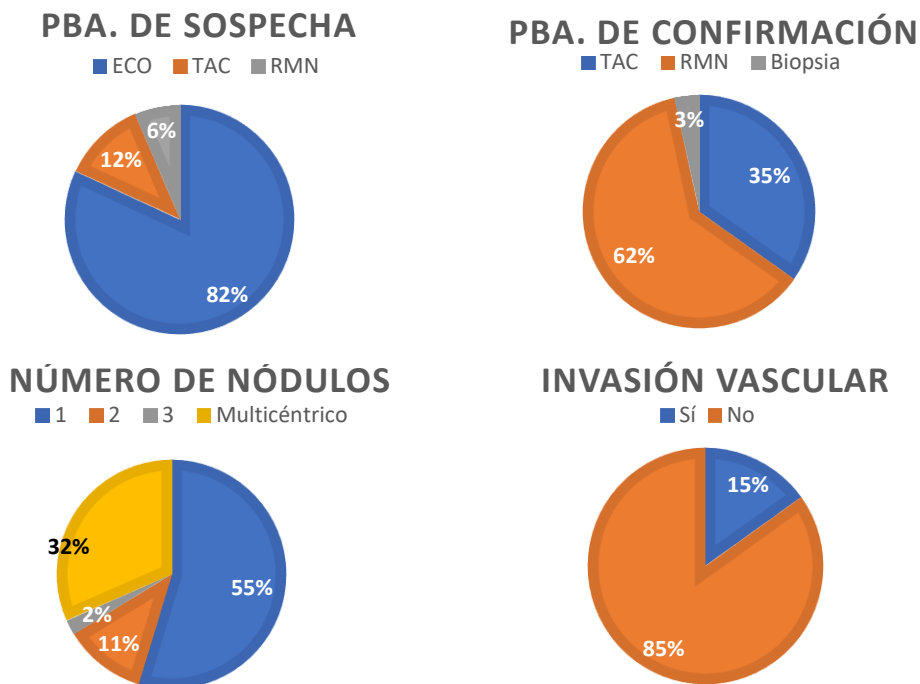


Figura 7: Distribución de las pruebas diagnósticas de sospecha y de confirmación y del número de nódulos y existencia de invasión vascular.

Hemos analizado el estadio en el momento del diagnóstico según la clasificación de 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 terminal. Como puede verse con detalle en la siguiente figura, 41 de los pacientes (43,6%) se diagnosticaron en estadios precoces (0 y A), en los que con mayor frecuencia se pueden aplicar tratamientos de intención curativa; un 38,2 % de los pacientes se diagnosticaron en estadios B y C; y un 18,2 % de los pacientes se diagnosticó en estadio terminal (D), susceptible únicamente de tratamiento sintomático (Figura 8).

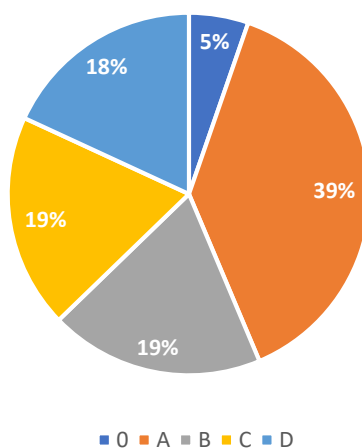


Figura 8: Distribución de los pacientes según estadios BCLC

La función renal fue normal en todos los grupos de pacientes salvo en el estadio D. Hubo diferencias significativas en la media de Br, albumina, AFP, Child-Pugh y MELD-Na en el grupo de pacientes en estadio D (p-valor < 0,05) (Figura 9).

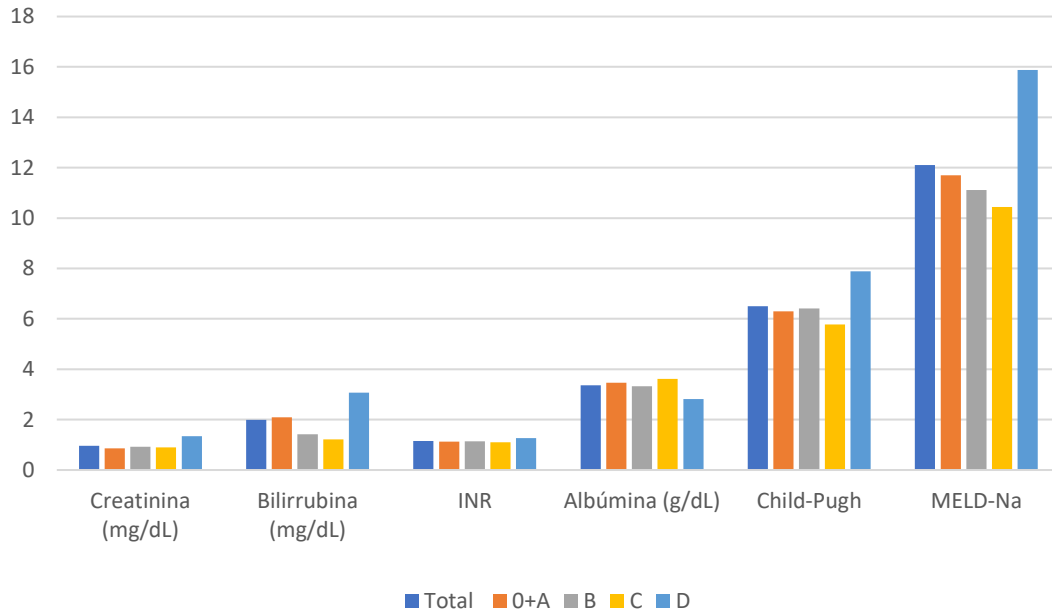


Figura 9. Valores analíticos de creatinina, bilirrubina, INR, albúmina, Child-Pugh y MELD-Na, al momento del diagnóstico, según estadios BCLC.

Se observó una diferencia significativa (p valor<0,05) de los valores de AFP entre los pacientes diagnosticados en estadios iniciales respecto a los diagnosticados en estadios avanzados (Figura 10).

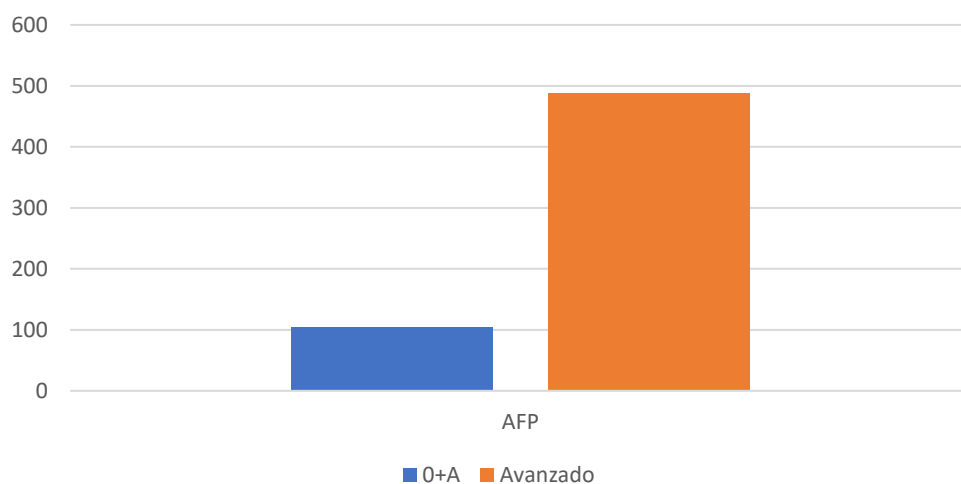


Figura 10. Diferencias según estadio en los niveles de AFP.



### 3. Tratamiento y evolución

Del total de los pacientes como se observa en la figura 11 la mayoría recibieron TACE (25,3 %), sintomático (14,7%), sorafenib (12,6%), radiofrecuencia (9,5%), trasplante hepático (7,4 %), resección hepática focal (7,4 %) y otros (23,2 %; en los que se incluye radioembolización, etanolización...)

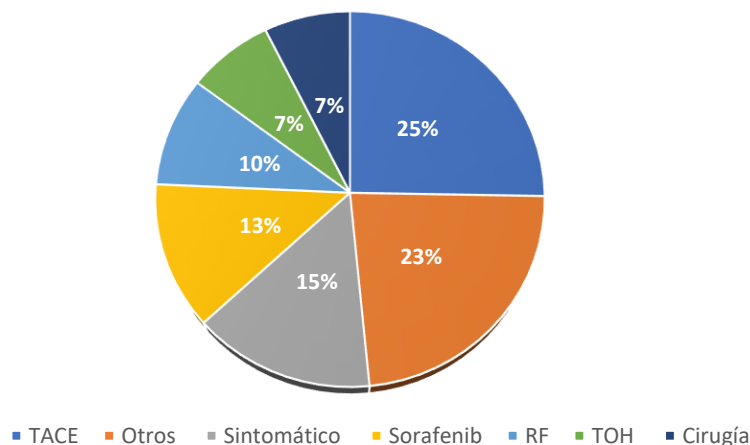


Figura 11. Proporción de tratamientos recibidos en el total de los pacientes.

Hubo diferencias significativas en la proporción de tratamientos curativos llevados a cabo en pacientes diagnosticados en estadios precoces respecto a los que lo fueron en estadios avanzados ( $p < 0,05$ ) como se observa en la tabla 3.

Tipo de tratamiento aplicado	Estadios precoces (0+A) N (%)	Estadios avanzados (C +D+E) N (%)
TOH	6 (15)	1 (1,9)
Resección	5 (12,5)	2 (3,8)
RF	8 (20)	0 (0)
TACE	8 (20)	16 (30,2)
Otros	9(22,5)	12 (22,6)
Sintomático	4 (10)	10 (18,9)
Sorafenib	0 (0)	12 (22,6)

Tabla 3. Proporciones de pacientes que recibieron cada tipo de tratamiento.

De los que recibieron RF, 70,5% recibieron una sesión; 23,5% dos sesiones; 5,9% tres sesiones o más. De los que recibieron TACE, un 67,54% recibieron una sesión;16,2% dos sesiones;16,2% tres sesiones o más.

La mortalidad en el grupo de pacientes durante su seguimiento fue muy alta (69 %) debido en parte a que la mayoría de pacientes fueron diagnosticados en estadios

avanzados por lo que no se pudieron aplicar tratamientos con intención curativa (Figura 12).

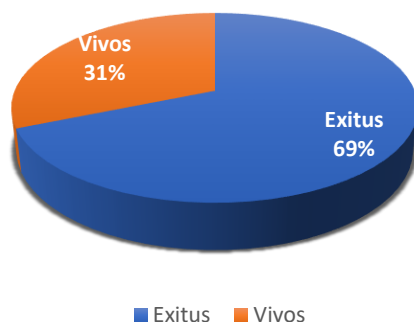


Figura 12: Proporción de pacientes fallecidos en el seguimiento

#### 4. El efecto del cribado

El 68,48% de los pacientes fueron diagnosticados fuera del programa de cribado del CHC.

Para la estabilidad en el análisis del estadio en el momento del diagnóstico, se han fusionado las categorías muy temprano y temprano (0+A), y las categorías avanzado y terminal (B+C+D). Los pacientes diagnosticados en protocolo de cribado fueron diagnosticados en estadios más precoces que aquellos que no se realizó cribado de hepatocarcinoma ( $p < 0,05$ ) (Figura 13).

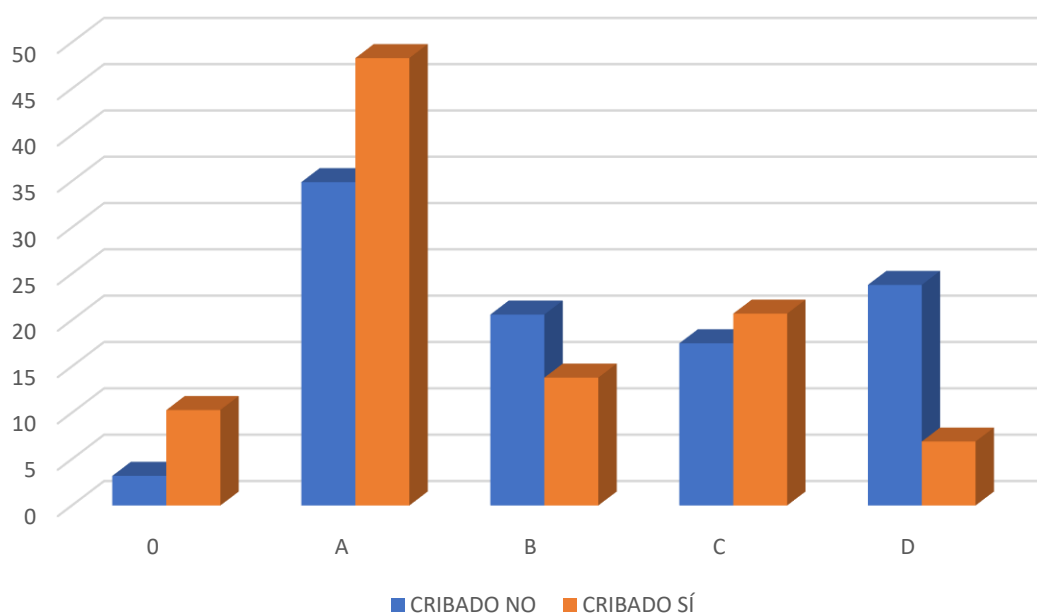


Figura 13. Efecto del cribado por estadios



Como se ve en la figura 14, no hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes en los que se realizó cribado y entre en los que no ( $p=0,634$ ), siendo la mediana de supervivencia global de los pacientes del grupo de cribado de  $24,06 \pm 10,7$  meses, y la de los pacientes del grupo de no cribado de  $15,16 \pm 7,03$  meses.

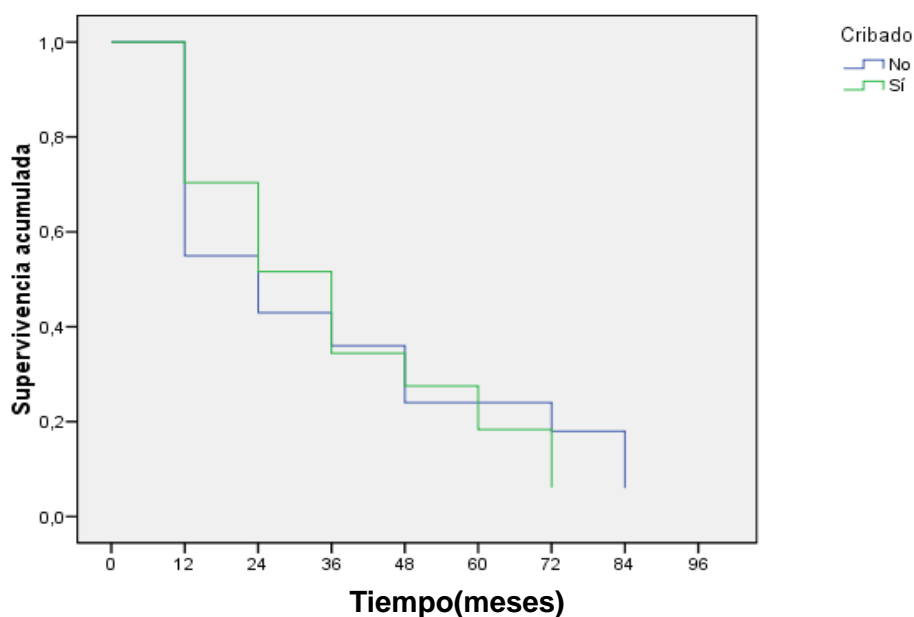


Figura 14. Curvas de supervivencia

En los pacientes en los que se realizó el cribado se observó una supervivencia al año del 70% frente a un 55% en los que no se realizó el cribado. En cambio a los 3 años se observó una supervivencia del 34% en los que realizaron el cribado frente a un 36% en los que no se realizó cribado; y a los 5 años se observó el mismo comportamiento. (Tabla 4).

Momento de inicio de intervalo (años)	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo (%)
<b>No cribado</b>	
1	55
3	36
5	24
<b>Cribado</b>	
1	70
3	34
5	18

Tabla 4. Proporción de pacientes que sobreviven al año, dos años y tres años.



La media de supervivencia global fue de  $30,1 \pm 3,3$  meses. En los pacientes diagnosticados en el estadio 0 fue de  $45,1 \pm 10,1$  meses mientras que en el estadio D fue tan solo de  $9,5 \pm 3,6$  meses. (Tabla 5). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media de los pacientes en estadios precoces respecto a los pacientes en estadio C y D. ( $p < 0,05$ )

BCLC	Tiempo de supervivencia en meses (media $\pm$ DS)
<b>0</b>	$45,1 \pm 10,1$
<b>A</b>	$39,4 \pm 5,9$
<b>B</b>	$28,6 \pm 6$
<b>C</b>	$24,3 \pm 6,3$
<b>D</b>	$9,5 \pm 3,6$
<b>Global</b>	$30,1 \pm 3,3$

Tabla 5. Media de supervivencia en meses según estadio BCLC.

## 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<sup>(17)</sup>.

En España la incidencia es de entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes/año. En nuestra serie la incidencia anual fue similar, pero en el rango superior: 10,88 pacientes al año por 100.000 habitantes.

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 enólica<sup>(9)</sup>. En nuestro estudio también, el principal factor etiológico fue la cirrosis ocasionada por la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

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 anatomopatológico.

Aunque recientemente se ha descrito que la enfermedad hepática asociada a grasa puede estar detrás del aumento de hepatocarcinoma en los últimos años<sup>(7)</sup>, 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 homogénea<sup>(19)</sup>.

En la mayoría de los pacientes (96,6 %), 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 -AASLD-13, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado -EASL-14 y en el Documento de Consenso español.<sup>(20)</sup>

En el resto de los pacientes o cuando no se cumplen estos criterios el diagnóstico requiere estudio histológico. En nuestra serie el diagnóstico se estableció mediante



punción biopsia de la lesión sólo en 3 pacientes (3,4%) y, siguiendo las guías, se realizó por dudas en el diagnóstico por imagen.

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 <sup>(9-11)</sup>. En nuestra serie, la cifra de pacientes diagnosticados en estadios precoces fue similar, (45 %). En este grupo aproximadamente solo la mitad (47,5%) recibieron tratamientos curativos. La mediana de supervivencia global ha sido de 19,7 meses, similar a la observada en otras series<sup>(11)</sup>.

Actualmente se recomienda cribado de hepatocarcinoma mediante ecografía abdominal semestral en los pacientes con riesgo alto de desarrollo, que en caso de ser diagnosticados en estadios precoces, van a poder recibir tratamientos curativos <sup>(12, 20, 21)</sup>. 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 cohortes <sup>(22-25)</sup>, existiendo escasos estudios randomizados controlados <sup>(26-28)</sup>. 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 <sup>(22, 23, 27, 28)</sup>. 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 supervivencia <sup>(26-28)</sup>. En nuestra serie encontramos diferencias en supervivencia el primer año, en los pacientes diagnosticados en estadios precoces entre el grupo de pacientes en protocolo de cribado frente a los pacientes en los que no se estaba realizando dicho cribado de hepatocarcinoma ( $p < 0,05$ ), aunque a largo plazo, este dato no se refleja en una mayor supervivencia. Es posible que esta mortalidad este también asociada a la progresión de la cirrosis hepática y no a la progresión tumoral.

Dada la limitación inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio y el reducido número de pacientes en cribado ( $n=29$ ), no es posible analizar los motivos por los que a pesar de la vigilancia un 41% 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% <sup>(29)</sup>. 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. De hecho hemos visto que otras exploraciones radiológicas como el TAC o la RMN han sido necesarios para conseguir un diagnóstico definitivo del/los nódulos de hepatocarcinoma.

Queremos destacar entre las limitaciones de este estudio, que se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones inherentes a la recogida de datos de este modo.

En conclusión, según los datos de nuestra serie, en el Área Oeste de Valladolid el hepatocarcinoma se desarrolla generalmente sobre una cirrosis hepática, siendo la etiología más frecuente la cirrosis por infección crónica por VHC. A pesar de que solo el 31,5 % de los pacientes estaban sometidos a vigilancia periódica, globalmente se ha podido diagnosticar en estadios iniciales en el 44,6 % de los casos. 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.



## CONCLUSIONES:

- La incidencia de HCH en nuestro área es similar que las publicadas en nuestro medio y es más prevalente en hombres
- La hepatitis C y el alcohol fueron las dos etiologías asociadas con mayor frecuencia al diagnóstico de hepatocarcinoma.
- La mayoría de los pacientes se siguen diagnosticando fuera del programa de cribado
- Al diagnóstico la mayoría de pacientes estaban en un estadio de Child A, con un MELD-Na medio de 12.
- El 55% de los pacientes presentaban al diagnóstico un estadio tumoral avanzado no siendo subsidiarios de tratamientos curativos, por lo que la mortalidad de nuestra serie ha sido muy alta, aunque similar a las publicadas
- La supervivencia no fue diferente según los pacientes estuvieran o no en programa de cribado, pero si hubo diferencias significativas según el estadio al diagnóstico.
- Es fundamental el diagnóstico precoz de las enfermedades hepáticas crónicas para poder controlar a los pacientes y realizar programas de vigilancia de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos para poder detectar este tumor en las fases curativas precoces.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Harrison, principios de Medicina Interna, 18ª ed.
2. Loho IM, Lianda Siregar, Agus Sudiro Waspodo, y Irsan Hasan. «Current Practice of Hepatocellular Carcinoma Surveillance». . Acta Medica Indonesiana 50. (octubre de 2018); n.º 4.
3. 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.
4. Bosch FX RJ, Diaz M, Xleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004;127 (5 Suppl 1): S5-S16.
5. A. Linares MR, L. Rodrigo. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular. Oncología, . 2004;27 (4):223-229.
6. Beasley RP HK, Lin CC, Chien CS. . Lancet 1981;21: 1129-1133.
7. Yopp AC, Choti MA. Non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: a growing epidemic? Dig Dis 2015; 33: 642-647.
8. Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular. Journal of Hepatology 2012 vol. 56



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, estadificación 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, Martín 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. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
13. Cun.es. España: Clínica Universidad de Navarra; 2008 [actualizado 11 feb 2017; citado 1 may 2019].  
Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/tratamientos/radioembolizacion-microesferas/tratamiento>.
14. Cancer.org. España:Cancer; 2017 [actualizado 14 Feb 2019; citado 1 may 2019].  
Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/tratamiento/ablacion-del-tumor.html>.
15. Foner A RM, Bruix J. *Lancet*. 2018 Mar 31;391 (10127).
16. Forner A LJ, Bruix. *Hepatocellular carcinoma Lancet*. 2012;379.
17. 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.
18. Servicios.jcyl. España: SACYL; 2010 [actualizado 10 Ene 2019; citado 1 may 2019].  
Disponible en: <https://servicios.jcyl.es/reca/>
19. 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.
20. 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>.
21. Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
22. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani 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.
23. Sarkar M, Stewart S, Yu A, Chen MS, Nguyen TT, Khalil M. J. Hepatocellular carcinoma screening practices and impact on survival among hepatitis B-infected Asian Americans. *Viral Hepatol* 2002; 19: 594-600.
24. 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.



25. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau 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.
26. 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.
27. Zhang BH, Yang Bh, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-422.
28. 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.
29. 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.



# ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA EN EL ÁREA OESTE DE VALLADOLID

Autores: *Jorge Moussallem González, Ignacio López Miñarro*; Director TFG: *Dra. Gloria Sánchez Antolín*.  
Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

## INTRODUCCIÓN

- El hepatocarcinoma (CHC) es un problema médico relevante por su elevada mortalidad.
- La mayoría presenta una cirrosis hepática subyacente.
- En España el VHC constituye el principal factor de riesgo.
- Es importante el diagnóstico precoz ya que condiciona el tratamiento y la supervivencia del paciente.
- El cribado con ecografía abdominal en cirróticos es fundamental para detectar pacientes en estadios precoces y mejorar la supervivencia a largo plazo.

## OBJETIVOS

- Describir las características de los pacientes diagnosticados de CHC en nuestro medio.
- Conocer el estadio tumoral al diagnóstico del hepatocarcinoma en nuestro medio.
- Conocer el tratamiento recibido por los pacientes.
- Determinar la supervivencia global según estadio.
- Valorar la tasa de cribado en los pacientes diagnosticados y el efecto del cribado en la tasa de diagnóstico en estadios precoces y supervivencia.

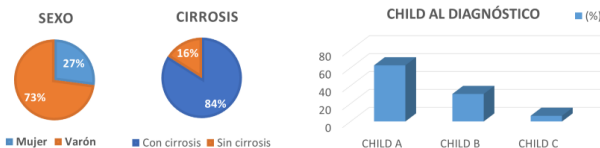
## MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio retrospectivo, observacional.
- Se revisaron las historias de pacientes diagnosticados de CHC entre enero de 2009 y diciembre de 2017 pertenecientes al Área de Valladolid Oeste.
- Se incluyeron 98 pacientes en el estudio.
- Variables:

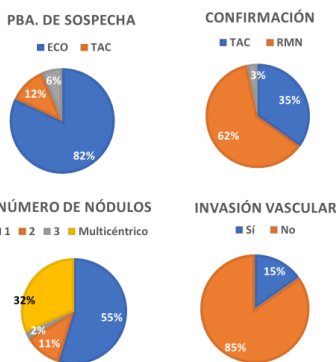


## RESULTADOS

- La incidencia del CHC en nuestro área sanitaria fue 10,88 pacientes/año/100.000 h.
- La edad media global fue 70,42 ± 13, 33 años.
- La mayoría de los pacientes fueron varones.
- La mayoría de los pacientes presentaban una cirrosis de base (84%).
- El MELD medio fue de 12,22 ± 4,98.
- El 62,8% estaban en un estadio A de Child-Pugh al diagnóstico.

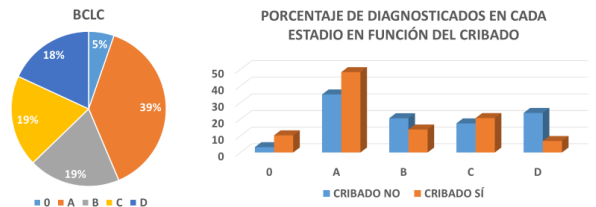


- La etiología más frecuente fue VHC
- La prueba de sospecha más predominante fue la ecografía, y la prueba de confirmación más prevalente fue la RMN
- El número de nódulos en el momento del diagnóstico fue de 1 en la mayoría
- En la mayor parte tampoco había invasión vascular.

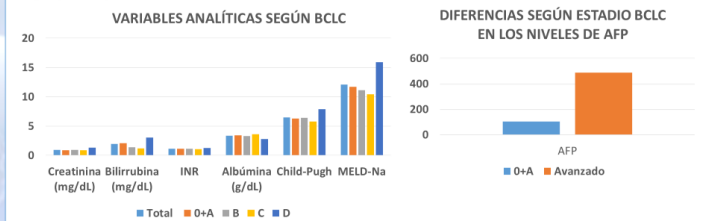


## RESULTADOS

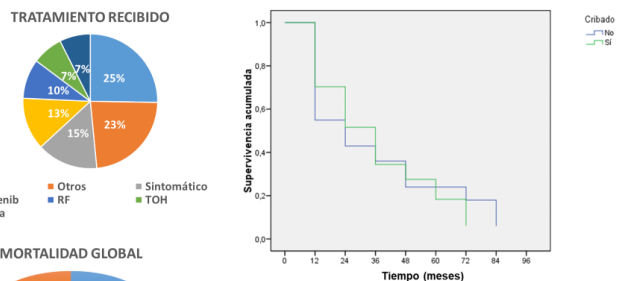
- El 68,48% de los pacientes fueron diagnosticados fuera del programa de cribado del CHC.
- El 55% de los pacientes presentaban al diagnóstico un estadio tumoral BCLC avanzado.



- La función renal fue normal en todos los grupos de pacientes salvo en el estadio D.
- Hubo diferencias significativas en la media de Br, albumina, AFP, Child y MELD en el grupo de pacientes en estadio D.



- La mayoría de los pacientes recibieron como tratamiento TACE (25,3 %).
- La mediana de supervivencia global ha sido de 19,7 meses.
- No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes en los que se realizó cribado y entre en los que no.
- La mortalidad global fue de un 69%.
- Hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media de los pacientes en estadios precoces respecto a los pacientes en estadio C y D.



BCLC	Tiempo de supervivencia en meses (media ± DS)
0	45,1 ± 10,1
A	39,4 ± 5,9
B	28,6 ± 6
C	24,3 ± 6,3
D	9,5 ± 3,6
Global	30,1 ± 3,3

## CONCLUSIONES

- La incidencia de HCH en nuestro área es similar a las descritas en nuestro medio y es más prevalente en hombres.
- Las etiologías que más se asociaron al desarrollo de CHC fueron el VHC y el alcohol.
- La mayoría de los pacientes se diagnosticaron fuera del programa de cribado.
- Al diagnóstico la mayoría de pacientes presentaban un estadio de Child A, con un MELD-Na medio de 12.
- El 55% de los pacientes presentaban al diagnóstico un estadio tumoral avanzado no siendo subsidiarios de tratamientos curativos, por lo que la mortalidad de nuestra serie ha sido muy alta.
- La supervivencia no fue diferente según los pacientes estuvieran o no en programa de cribado, pero si hubo diferencias significativas según el estadio al diagnóstico.
- Es fundamental el diagnóstico precoz de las enfermedades hepáticas crónicas para poder controlar a los pacientes y realizar programas de vigilancia de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos para poder detectar este tumor en las fases curativas precoces.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harrison, principios de Medicina Interna, 18ª ed.
- Loho IM, Lianda Siregar, Agus Sudiro Wasopodo, and Irsan Hasan. «Current Practice of Hepatocellular Carcinoma Surveillance». Acta Medica Indonesiana 50. (octubre de 2018); n.º 4.
- A. Linares MR, L. Rodrigo. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular. Oncología. 2004;27(4):223-229.
- Guías de Práctica Clínica de EASL-EORTC. Tratamiento del carcinoma hepatocelular. Journal of Hepatology 2012 vol. 56.
- Foner A RM, Bruix J. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127).

