



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros[☆]

Carlos Rodríguez de Lope^a, María Reig^b, Ana Matilla^c, María Teresa Ferrer^d, Eva Dueñas^e, Beatriz Mínguez^f, Javier F. Castroagudín^g, Inmaculada Ortiz^h, Sonia Pascualⁱ, José Luis Lledó^j, Adolfo Gallego^k, Juan I. Arenas^l, Carles Aracil^m, Montserrat Forneⁿ, Carolina Muñoz^o, Fernando Pons^p, Margarita Sala^q, Mercedes Iñarrairaegui^r, Marta Martín-Llahí^s, Victoria Andreu^t, Carmen Garre^u, Paloma Rendón^v, Javier Fuentes^w, Javier Crespo^a, Manuel Rodríguez^x, Jordi Bruix^b y María Varela^{x,*}, en representación del Grupo de Estudio de Cáncer Hepático (GECH)[◇]

^a Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

^b Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

^c Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^e Servicio de Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital de Bellvitge, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

^g Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^h Servicio de Digestivo, Hospital Dr. Peset, Valencia, España

ⁱ Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Alicante, España

^j Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Servicio de Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^l Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^m Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

ⁿ Servicio de Digestivo, Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^o Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^p Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^q Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^r Sección de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^s Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^t Servicio de Digestivo, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, España

^u Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^v Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^w Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^x Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2016

Aceptado el 29 de diciembre de 2016

On-line el xxx

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: En 2010 publicamos que en España el 53% de los carcinomas hepatocelulares (CHC) se diagnostican fuera de programas de cribado, lo que conlleva una menor supervivencia. El objetivo del presente estudio es evaluar la situación actual y las causas del diagnóstico fuera de cribado.

Material y métodos: Registro prospectivo entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de enero de 2015 en 73 centros asistenciales españoles de segundo/tercer nivel. Se registraron las características basales y el primer tratamiento de los tumores primarios hepáticos incidentales de ese período.

[☆] Estudio realizado en el marco de colaboración previsto en la Acción Transversal del Cáncer aprobada por el Consejo de Ministros de 11 de octubre de 2007, al amparo del convenio suscrito por el ISCIII, organismo autónomo dependiente actualmente del Ministerio de Ciencia e Innovación, el CIBER para el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas y la Asociación Española para el Estudio del Hígado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.varela@sespa.es (M. Varela).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de Estudio de Cáncer Hepático están relacionados en el anexo A.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.048>

0025-7753/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Rodríguez de Lope C, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. Med Clin (Barc). 2017.

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular
Incidencia
Cribado
Tratamiento

Resultados: Se incluyeron 720 pacientes: CHC (n = 686), colangiocarcinoma intrahepático (n = 29), hepato-colangiocarcinoma (n = 2), otros (n = 3). Los pacientes con CHC fueron varones en el 82% de los casos; media de 67 años; cirrosis en el 87%; etiología: alcohol 35%, VHC 30%, alcohol y VHC 15%, enfermedad hepática por depósito de grasa 6%; estadio tumoral: BCLC-0 11%, A 43%, B 19%, C 16% y D 11%; tratamiento inicial: quimioembolización transarterial (23%), ablación percutánea (22%), tratamiento sintomático (20%), resección (11%), sorafenib (11%). Se diagnosticaron fuera de cribado 356 pacientes (53%). Los motivos principales fueron la ausencia de diagnóstico previo de hepatopatía (76%) y la mala adherencia al cribado (18%). Estos pacientes eran predominantemente varones ($p < 0,001$), de etiología alcohólica ($p < 0,001$), con consumo activo de alcohol ($p < 0,001$) y se diagnosticaron en estadios más avanzados ($p < 0,001$), recibiendo menos tratamientos radicales ($p < 0,001$).

Conclusiones: En España, la principal causa del diagnóstico de CHC fuera del cribado es la ausencia de diagnóstico previo de enfermedad hepática, principalmente en varones con consumo de alcohol. La detección de hepatopatía en población asintomática y la mejora de la adherencia al cribado son los principales aspectos para mejorar la detección precoz.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers

A B S T R A C T

Keywords:
Hepatocellular carcinoma
Incidence
Screening
Treatment

Background and objective: In 2010 we published that 53% of cases of hepatocellular carcinoma (HCC) detected in Spain were diagnosed outside the context of standard screening programs, which consequently leads to lower survival rates. The aim of this study was to analyze the current situation and the causes of diagnosis out of screening programs.

Material and methods: Prospective registry of 73 second- and third-level Spanish healthcare centers carried out between October 1, 2014 and January 31, 2015. The baseline characteristics of the disease and the first treatment administered for the incidental primary liver tumors during such period were recorded.

Results: A total of 720 patients were included in the study: HCC (n = 686), intrahepatic cholangiocarcinoma (n = 29), hepatic cholangiocarcinoma (n = 2), other (n = 3). HCC characteristics: male 82%; mean age 67 years; cirrhosis 87%; main etiologies: alcohol 35%, HCV 30%, alcohol and HCV 15%, non-alcoholic fatty liver disease 6%; tumor stage: BCLC-0 11%, A 43%, B 19%, C 16% and D 11%; first treatment: transarterial chemoembolization (23%), percutaneous ablation (22%), symptomatic treatment (20%), resection (11%), sorafenib (11%). Three hundred and fifty-six patients (53%) were diagnosed outside of screening programs, mainly owing to the fact that they suffered from an undiagnosed liver disease (76%) and to the poor adherence to the screening program (18%). These patients were mainly male ($P < .001$), with an alcoholic etiology ($P < .001$) and active alcohol consumption ($P < .001$). Moreover, the disease was predominantly diagnosed at more advanced stages ($P < .001$) and was addressed with less radical treatments ($P < .001$).

Conclusions: In Spain, the main cause of diagnosis of a HCC outside the context of a screening program is the absence of a prior diagnosis of a liver disease, particularly in alcohol-consuming men. Detecting a liver disease in asymptomatic populations and improving adherence to screening programs are the main areas that must be subject to improvement in order to improve the early detection of HCC.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la segunda en cuanto a muertes relacionadas con el cáncer¹. La causa más habitual es la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)², si bien en los países occidentales predomina la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el consumo crónico de alcohol. El CHC asienta fundamentalmente sobre hígados cirróticos, constituyendo la principal causa de muerte de esta población, más allá de las hemorragias o las infecciones³. Se diagnostican más de 780.000 casos de CHC al año y la mortalidad estimada es mayor de 745.000 casos anuales (*ratio* mortalidad:incidencia 0,95)¹. Con un diagnóstico precoz y tratamiento en estadios iniciales la supervivencia del CHC puede alcanzar el 70% a 5 años; sin embargo, en estadio avanzado y sin tratamiento específico la supervivencia mediana es inferior al año⁴. Se estima que la incidencia de la enfermedad seguirá aumentando las

próximas décadas, debido sobre todo al impacto de la infección por VHC⁵ y al crecimiento de la obesidad⁶.

Debido a la mayor frecuencia de CHC y a que existe una técnica de cribado aceptable y eficaz, la población de riesgo, fundamentalmente los pacientes con cirrosis, debe someterse a programas de cribado mediante una ecografía abdominal semestral^{7,8}. A pesar de los resultados de diversos estudios, que muestran el impacto de los programas de vigilancia de CHC en la supervivencia^{9,10}, esta herramienta no está plenamente establecida, fundamentalmente por limitaciones en cuanto a su aplicabilidad dependiendo del área geográfica, y todavía un alto número de pacientes se diagnostica en estadio avanzado y sintomático.

En España el cáncer no es una enfermedad de declaración obligatoria y los registros que existen son escasos y abarcan un espectro poblacional limitado¹¹. Además, más del 50% de los casos de CHC se diagnostican únicamente por criterios radiológicos y muchas veces estos casos se escapan de los registros oficiales de cáncer que tienen

en cuenta únicamente los diagnósticos citohistológicos¹². La ventaja del CHC respecto a otro tipo de tumores es que se concentra mayoritariamente en centros de excelencia y se maneja a través de comités multidisciplinares, por lo que acudiendo a estos centros a obtener la información es más fácil acceder a la mayoría de los casos de CHC, incluidos aquellos diagnosticados únicamente por métodos no invasivos. Asimismo, para evaluar el pronóstico es preciso conocer la función hepática basal y la presencia o no de síntomas en el momento del diagnóstico, e integrar esta información también para ofrecer el tratamiento adecuado⁴. Con esto queremos decir que un registro unidimensional teniendo únicamente en cuenta la carga tumoral (histológica y radiológica) también sería inexacto desde el punto de vista de la estratificación por estadios, al contrario de lo que ocurre con otros tumores.

Por todas estas razones, y para conocer lo que se hacía en las unidades españolas de CHC, durante los años 2008-2009 elaboramos un primer registro nacional de CHC para conocer el estado de la enfermedad¹³. En aquel momento la causa principal de la enfermedad en nuestro medio era la infección crónica por VHC y el 53% de los casos se diagnosticaba fuera de los programas de cribado, asociándose a estadios más avanzados y menores posibilidades terapéuticas¹⁴.

En 2009 se publicaron las primeras guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del CHC en España¹⁵, consensuadas por las principales sociedades científicas que desempeñan un papel en el CHC (Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Trasplante Hepático, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Radiología Médica, Sociedad Española de Radiología Vascular e Intervencionista). Seis años después de su publicación, y coincidiendo con la actualización de las guías⁷, quisimos elaborar un nuevo registro cuatrimestral de casos incidentales para analizar el impacto de la aplicación de dichas guías clínicas y averiguar las causas de la detección de este tumor primario fuera del cribado.

Objetivos

Los objetivos principales de este estudio son: 1) conocer las características clínicas y tumorales de los pacientes con CHC incidental diagnosticados en España, en comparación con los datos de hace 6 años; 2) averiguar las causas del diagnóstico fuera de programas de cribado; 3) revisar si la indicación del primer tratamiento de acuerdo con el estadio del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) se ajusta a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actualmente vigentes.

Pacientes, materiales, métodos

Desde el 1 de octubre de 2014 hasta el 31 de enero de 2015 se han recogido de forma prospectiva las características demográficas, clínicas, analíticas y tumorales de los pacientes con tumores primarios hepáticos diagnosticados durante este tiempo en España. Para ello, se ha diseñado una red de centros secundarios y terciarios en los que se tratan habitualmente estos pacientes, con distribución en toda la geografía española. La recogida de datos se ha realizado de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos se han enviado desde cada centro a una sede central a través de una plataforma electrónica (<https://www.e-clinical.org/registrohcc/>), y han sido revisados a fin de detectar casos duplicados e inconsistencias. El estudio ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética de cada centro participante y los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Diseño de la red de centros

Se contactó con los centros que habían participado en el I Registro. Así mismo, se hizo un llamamiento a través de la página web de la Asociación Española del Estudio del Hígado para contactar con nuevos centros. En cada hospital se identificó a un médico del equipo multidisciplinario que trata el CHC y que estuviera potencialmente interesado en participar en el registro.

Definiciones

1. Caso: cada uno de los pacientes con diagnóstico *de novo* de CHC durante el período comprendido entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de enero de 2015.
2. Otros cánceres: presencia actual o antecedente de otro cáncer primario no hepático.
3. Forma de diagnóstico del CHC: 1) diagnóstico no invasivo en pacientes cirróticos mediante prueba de imagen (TC y/o RM dinámicas), de acuerdo con las guías clínicas^{7,8}, con captación en fase arterial y lavado rápido del contraste en fase venosa portal/tardía; 2) cito/histología.
4. Invasión vascular macroscópica: definida por las pruebas de imagen como trombosis portal de aspecto expansivo.
5. Criterios de Milán: nódulo único ≤ 5 cm de diámetro o ≤ 3 nódulos ≤ 3 cm de diámetro máximo.
6. Forma de detección del CHC: 1) programa de cribado; 2) primer estudio de imagen realizado por el diagnóstico de una hepatopatía crónica; 3) enfermedad hepática crónica conocida sin cribado por mala adherencia del paciente; 4) enfermedad hepática crónica conocida sin cribado por criterio médico; 5) hallazgo casual o por síntomas.
7. Adherencia al cribado: se consideró que el paciente era adherente si tenía al menos una ecografía de cribado en los 6 ± 2 meses previos a la detección del CHC sin lesiones focales.
8. Éxito o fracaso del cribado: de forma arbitraria se definió «éxito» como aquellos casos que se diagnosticaron en estadios inicial o muy inicial (BCLC 0 y A), y «fracaso» como aquellos que se diagnosticaron en estadios intermedio, avanzado o terminal (BCLC B, C o D), aunque también pudieran recibir tratamientos con impacto en la supervivencia.

Variables analíticas recogidas

Bilirrubina sérica, albúmina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, creatinina, sodio, actividad de protrombina (%), INR, plaquetas, alfa-fetoproteína (AFP).

Estado general del paciente

Se definió siguiendo el índice de *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS)¹⁶.

Estadio tumoral

Se definió siguiendo el sistema de estadificación del BCLC¹⁷.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa PASW Statistics (versión 18.0). Las variables cuantitativas se describieron mediante la mediana y el rango. Las variables categóricas se describieron mediante el número y el porcentaje. Para estudiar la relación entre las variables categóricas (estadio tumoral, ECOG-PS, estadio BCLC, tipo de tratamiento aplicado, etc.) y su pertenencia o no al grupo diagnosticado por cribado se aplicó la prueba de χ^2 y el test

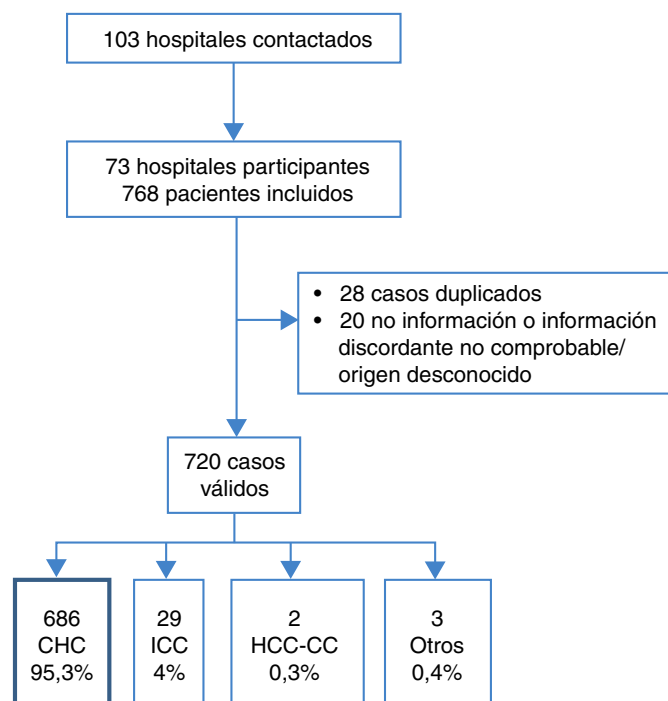


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro. CHC: carcinoma hepatocelular; HCC-CC: hepatocolangiocarcinoma; ICC: intrahepatic cholangiocarcinoma («colangiocarcinoma intrahepático»).

exacto de Fisher. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el T-Test y el ANOVA.

Resultados

1.1. Centros

Se contactó con 103 centros, participando 73 hospitales de todas las comunidades autónomas.

El número total de pacientes registrados durante estos 4 meses fue de 768, de los que 28 eran duplicados y fueron 20 desestimados por presentar datos incompletos/inconsistentes/con información no comprobable, por lo que el número final de pacientes incluidos fue 720. De estos, 686 (95,3%) fueron CHC (fig. 1).

Teniendo en cuenta la incidencia anual estimada mediante los registros de cáncer y mortalidad por cáncer de los países del sur de Europa^{6,18,19}, con 10-12 casos cada 10⁵ habitantes, los casos registrados representan aproximadamente el 46% de los casos incidentes estimados para ese intervalo de tiempo en España (anexo B).

Características de los pacientes con carcinomas hepatocelulares registrados (n = 686, tabla 1)

La mayor parte fueron varones (82%), con una edad mediana de 67 años, con cirrosis en el 87%; el Child-Pugh mediano fue de 6⁵⁻¹³. Las principales etiologías fueron: alcohol 35%, VHC 30%, VHC y alcohol 15%, enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) 6%; la distribución de la etiología fue heterogénea entre las comunidades autónomas con diferencias significativas; la etiología VHC fue predominante en Madrid y Cataluña, mientras que el alcohol fue la etiología predominante en la mayoría de las comunidades (fig. 2) (Anexo, tabla suplementaria disponible en la versión online).

La prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue de 1,9%. La prevalencia de diabetes mellitus fue del 37%.

Un 17,4% tenía antecedente de otro tumor primario (n = 117); los más frecuentes fueron próstata (n = 22; 18,8%), colorrectal (n = 18; 15%) y vesical (n = 18; 15%). Se registraron 10 neoplasias de piel diversas (8,5%), 9 linfomas (7,7%), 9 neoplasias pulmonares (7,7%) y 3 casos de neoplasia de mama (2,6%), entre otros.

Características tumorales de la cohorte global de carcinomas hepatocelulares (n = 686)

La mayoría de los casos de CHC se diagnosticó mediante pruebas de imagen, aplicando los criterios no invasivos establecidos en las guías clínicas⁷ (81%), y en un 19% de los casos el diagnóstico se obtuvo mediante cito/histología. Las características tumorales en la cohorte global se reflejan resumidamente en la tabla 1.

La mediana del número de nódulos por caso fue 1 (rango 1-20); el tamaño mediano fue de 3 cm (1-24); el 18% presentaba invasión vascular y el 8% diseminación extrahepática. La mayor parte de los pacientes estaba asintomática (ECOG-PS 0: 58,1%). La distribución por estadios de acuerdo con el BCLC fue BCLC-0: 11%, BCLC-A: 43%, BCLC-B: 19%, BCLC-C: 16% y BCLC-D: 11%. El primer tratamiento indicado fue la TACE, quimioembolización transarterial (23%), seguida de la ablación percutánea (22%), la resección (11%) y el sorafenib (11%). El 10% (n = 67) se evaluó para trasplante hepático.

Características de la población en programa de diagnóstico precoz (n = 316)

El 47% de los casos con CHC se diagnosticó en programa de cribado, y las características clínicas principales vienen reflejadas en la tabla 1: 76% hombres, edad media 66 años, 40,2% con infección crónica por VHC, 28,2% de causa alcohólica y el 14,9% con ambas causas (alcohol y VHC). El 86% se diagnosticó mediante técnicas de imagen. La mayoría de los pacientes estaban clínicamente compensados (71,8% sin ascitis, 91,8% sin encefalopatía). En este grupo de pacientes diagnosticados en el seno de un programa de cribado el 71% de los tumores se diagnosticaron en fase inicial (16,7% en estadio BCLC-0). Solamente un 6,5% de los casos incluidos en programas de cribado se diagnosticó con invasión vascular y solo un 2,9% con extensión extrahepática del CHC.

Entre los pacientes diagnosticados fuera de cribado (n = 356), en la mayoría de ellos (76,2%) no se había realizado este previamente por desconocer la enfermedad hepática; en el 18% el motivo de diagnosticarse fuera de cribado fue una mala adherencia por parte del paciente; en el 6% restante, aun conociendo que presentaban una hepatopatía crónica, no se había realizado cribado por criterio del médico.

Al comparar los pacientes incluidos en el seno de programas de cribado con los diagnosticados fuera de estos, observamos que el tamaño del nódulo principal fue significativamente menor (28,6 vs. 53,3 mm, p < 0,001). Lo mismo ocurre con el estadio BCLC (fig. 3; 0/A/B/C/D: 16,7/54,3/18,3/6,1/4,5 frente a 5,8/32,6/20,5/23,9/17,3%; p < 0,001). Así mismo sucede con la primera opción de tratamiento escogida, de manera que el grupo diagnosticado en cribado recibe más frecuentemente tratamientos con intención radical (resección, ablación percutánea y trasplante hepático) (53,5 frente a 31,5%, p < 0,001).

La aplicación del cribado no varía en cuanto a la distribución por grupos de edad (≤ 50, 51-65, 66-75, > 75 años; p = 0,532), presencia de infección por VIH (p = 0,556), diabetes (p = 0,665) o antecedente de otros tumores (p = 0,123). Sí varía respecto a la distribución por sexos (p < 0,001), la distribución por etiologías (mayor prevalencia de etiología alcohólica entre los no diagnosticados en cribado y de VHC entre los incluidos en cribado, p < 0,001) y hábitos tóxicos (mayor proporción de pacientes con consumo abusivo de alcohol en la población diagnosticada fuera del cribado, 42,1 frente a 18,7%,

Tabla 1

Características basales de los 686 pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular y comparación de las características clínicas y tumorales según el diagnóstico hubiera sido en cribado o fuera de cribado

Variables cuantitativas/variables categóricas	Mediana/n	Rango/%	No cribado (n = 356)	Cribado (n = 316)	p
Edad en años (n = 666)	66,8	27,4-93,8	66,7	65,9	0,352
Edad en años categorizada (n = 666)					
≤ 50	52	7,8	7,7%	7,7%	0,532
51-65	272	40,8	41,6%	39,9%	
66-75	181	27,2	25,1%	29,9%	
> 75	161	24,2	25,6%	22,5%	
Sexo (n = 684)					
Hombre/mujer, % varones	559/125	81,7	87,4	75,6	< 0,001
Raza: blanca/negra/asiática (n = 682)	667/7/8	97,8/1/1,2	97,7/1,1/1,1	98,1/0,6/1,3	0,785
Hígado sano/hepatitis crónica/cirrosis (n = 676)	27/61/588	4/9/87	7,6/11,3/81,1	0/6/94	< 0,001
Etiología:					
alcohol/VHC/alcohol + VHC/EHGNA/VHB/otros (n = 659)	233/196/97/39/25/69	35,4/29,7/14,7/5,9/3,8/10,5	42,6/19,5/14,2/6,5/5/12,2	28,2/40,2/14,9/5,4/2,5/8,8	< 0,001
Bilirrubina en mg/dl (n = 661)	1,1	0,2-31	1,1	1,1	< 0,001
Albúmina en g/dl (n = 634)	3,7	0,8-5,4	3,5	3,7	0,601
INR (n = 645)	1,16	0,82-5,7	1,14	1,17	0,334
Child-Pugh: A/B/C (n = 622)	391/182/49	62,9/29,3/7,1	57,5/31,7/10,9	68,4/26,9/4,7	0,003
MELD (n = 628)	9	6-42	9	9	0,142
Diabetes (n = 674)	247	37	34,4%	36,1%	0,665
HTA (n = 672)	301	44,8	48,7%	40,8%	0,039
Dislipidemia (n = 671)	85	12,7	15,3%	9,6%	0,025
IMC en kg/m² (n = 429)	27,6	15,14-46	27,3	28	0,186
IMC en kg/m² (n = 429)					
< 25	129	30,1			
25-30	158	36,8	IMC > 30	IMC > 30	
> 30	142	33,1	32,4	33,7	0,788
Ascitis: no/leve-diuréticos/refractaria (n = 676)	468/174/34	68,2/25,4/5	66,6	71,8	0,285
			27,5	24,1	
			5,9	4,1	
VIH (n = 670)	13	1,9	1,4%	2,5%	0,556
Otro tumor primario (n = 673)	117	17,4	19,5%	15%	0,123
Antecedentes familiares CHC (n = 625)	17	2,7	2,1%	3,4%	0,316
Antecedentes familiares CH/TOH (n = 629)	42	6,7	7,3%	6,1%	0,567
Número de nódulos (n = 651)	1	1-20	1	1	0,196
Tamaño en mm (n = 650)	30	10-240	53,3	28,6	< 0,001
Categoría CHC (n = 668)					
Único < 2 cm	98	14,7	7,7%	22,5%	< 0,001
Único 2-5 cm	208	31,1	25,8%	37,1%	
Multifocal hasta 3 < 3 cm	77	11,5	8,6%	14,6%	
Único > 5 cm	67	10	15,2%	4,1%	
Multifocal	218	32,6	42,7%	21,6%	
Invasión vascular (n = 657)	117	17,8	28	6,5	< 0,001
Extensión extrahepática (n = 649)	52	8	12,6	2,9	< 0,001
ECOG-PS: 0/1/2/3/4 (n = 663)	385/168/64/34/12	58,1/25,3/9,7/5,1/1,9	45,1/29,7/14,3/8/2,9	72,4/20,5/4,5/1,9/0,6	< 0,001
BCLC: 0/A/B/C/D (n = 659)	72/283/128/102/74	10,9/42,9/19,4/15,5/11,2	5,8/32,6/20,5/23,9/17,3	16,7/54,3/18,3/6,1/4,5	< 0,001
AFP en ng/ml (n = 605)	11	0,8-380250	16,2	8,5	0,003
AFP < 20	361	59,7	51,7%	68,8%	< 0,001
AFP 20-200	126	20,8	21,5%	19,9%	
AFP 200-400	19	3,1	3,4%	2,8%	
AFP > 400	99	16,4	23,4%	8,5%	
Diagnóstico: histológico/no invasivo (n = 674)	131/555	19,1/80,9	75,5	86	0,001
Hospital > 15 casos	367	53,5	51,4%	56,3%	0,201
Tratamiento					
Resección	77	11,2	12,6%	10,1%	0,307
Ablación percutánea	151	22	12,1%	33,9%	< 0,001
RFA	94	74,6			
PEI	17	16,5			
MW	15	11,9			
TACE	156	22,7	17,4%	29,7%	< 0,001
Y90	10	1,5	2,8%	0%	0,003
Sorafenib	72	10,5	15,7%	4,7%	< 0,001
Historia natural	139	20,3	28,1%	12,3%	< 0,001
Evaluación TOH	67	9,8	7,6	12,3	0,039
Tratamiento radical (resección y/o ablación y/o TOH)	283	41,3	31,5%	53,5%	< 0,001
Alcohol activo (n = 666)	209	31,4	42,1	18,7	< 0,001

AFP: alfafetoproteína; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CH: cirrosis hepática; CHC: carcinoma hepatocelular; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; INR: international normalized ratio; MELD: Model for End-stage Liver Disease; MW: microondas; PEI: percutaneous ethanol injection («inyección percutánea de etanol»); RFA: ablación por radiofrecuencia; TACE: transarterial chemoembolization («quimioembolización transarterial»); TOH: trasplante ortotópico hepático; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; Y90: radioembolización con itrio-90.

Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango) y las categóricas, como n (%).

Los valores p < 0,05 se han destacado en negrita.

Cómo citar este artículo: Rodríguez de Lope C, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. Med Clin (Barc). 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.048>

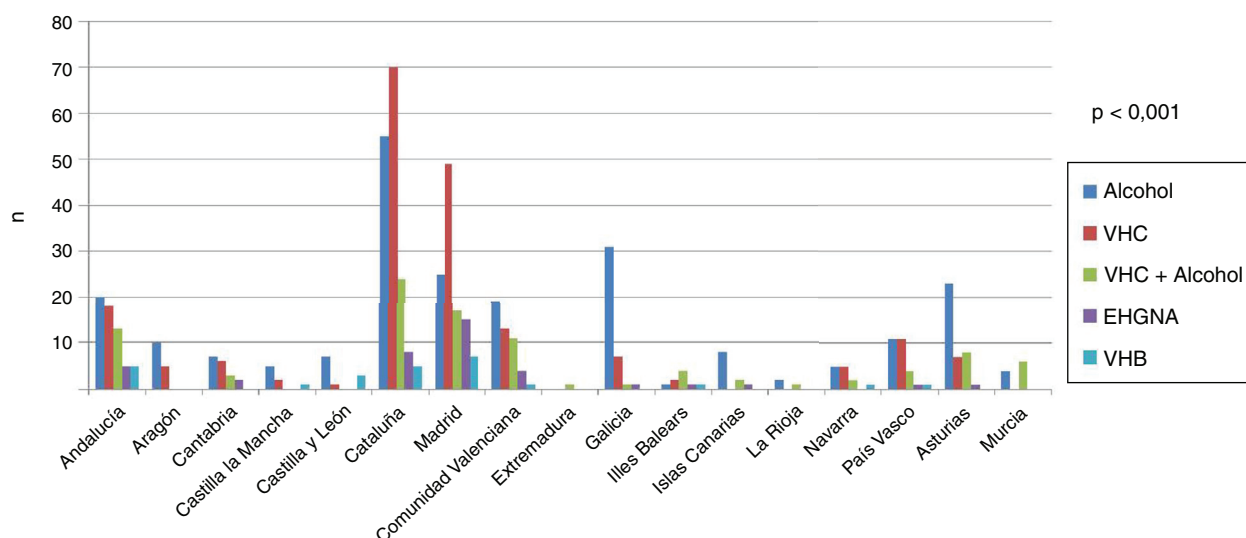


Figura 2. Diagrama de barras que muestra las distintas etiologías según las comunidades autónomas con el número total de casos aportado por cada una de ellas. EHGA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

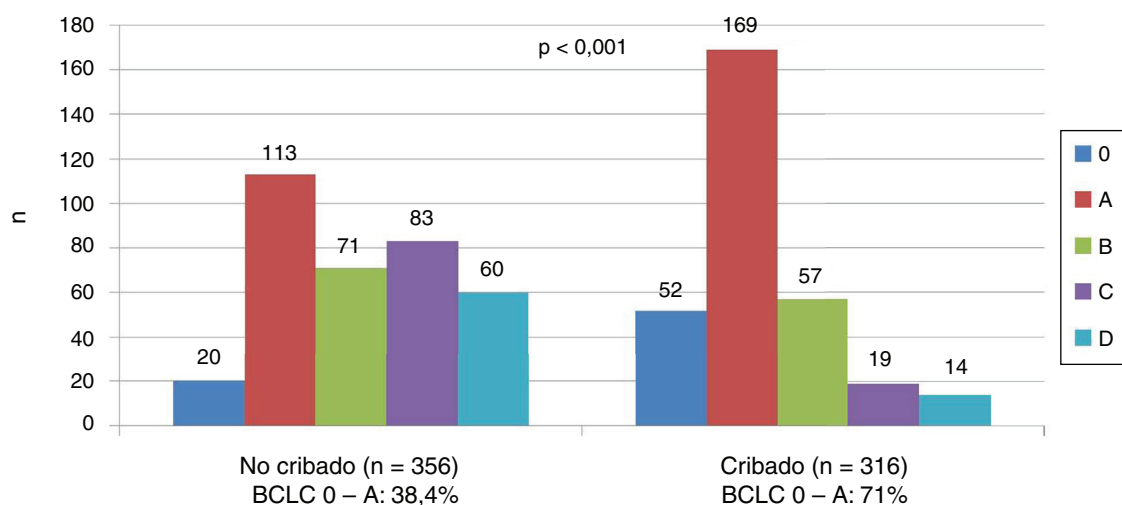


Figura 3. Diagrama de barras en que se muestra el número de pacientes en cada estadio *Barcelona Clinic Liver Cancer* según el abordaje diagnóstico: cribado (n = 316), no cribado (n = 356).

$p < 0,001$). También se encontraron diferencias en cuanto a la función hepática, encontrando que en el grupo de cribado había una mayor proporción de pacientes Child-Pugh A (68,4 frente a 57,5%) y menor de Child-Pugh C (4,7 frente a 10,9%) ($p = 0,003$).

«Éxito» frente a «fracaso» del cribado

Entre los pacientes diagnosticados en cribado (n = 316) comparamos las características basales de ambos grupos de pacientes (éxito = BCLC 0 y A; fracaso = BCLC B-D) con intención de detectar factores que pudiesen influir en la detección precoz de las lesiones.

Encontramos que no hubo diferencias en variables como la edad ($p = 0,854$), la raza ($p = 0,653$), la etiología ($p = 0,522$), la presencia de esteatosis ($p = 0,422$), el índice de masa corporal ($p = 0,557$), el Child-Pugh ($p = 0,233$) o el MELD ($p = 0,812$). Tampoco el número de casos reportados por cada centro (asumiendo esta cifra como marcador indirecto del grado de experiencia del mismo) influyó en el éxito o fracaso del cribado; dividiendo los centros de acuerdo con el número de casos reportados (< 15 frente a ≥ 15) no se encontraron diferencias ($p = 0,758$).

Sí se encontraron diferencias en cuanto al sexo, con una mayor proporción de varones en el grupo de «fracaso» de cribado (85,6 frente a 71%; $p = 0,007$); también se encontraron diferencias en cuanto al consumo de alcohol, encontrando una proporción mayor de bebedores activos y exbebedores en el grupo de «fracaso» (64,4 frente a 50,6%; $p = 0,045$).

Aplicación de los tratamientos de acuerdo con las guías

En las guías, además de recoger la opción terapéutica ideal para cada estadio, se recomienda la migración de tratamiento si por alguna contraindicación (edad, localización tumoral, comorbilidad, etc.) el paciente no puede recibir el tratamiento indicado en primera línea⁷.

Se evaluaron para *trasplante* como primera opción terapéutica 67 casos, el 89,5% tumores iniciales (dentro de criterios de Milán), 2 casos eran tumores únicos mayores de 5 cm de diámetro y 5 casos eran tumores multifocales (que superaban ≤ 3 nódulos ≤ 3 cm). Es decir, se indicó trasplante más allá de las recomendaciones de las guías en un 10,5%.

La resección quirúrgica ($n = 77$) se indicó en un 85,7% de los casos con tumores únicos. Cuatro casos (5,2%) tenían más de un nódulo pero dentro de los criterios de Milán, y en 7 casos (9,1%) la resección fue indicada en tumores multifocales fuera de los criterios de Milán. Un 9,1% presentaba varices esofágicas en la gastroscopia previa a la resección y en un 8,5% de los casos la función hepática era $>$ Child-Pugh A. Se indicó resección más allá de las recomendaciones de las guías en un 36,4% (GPVH $>$ 10 mmHg o multifocal o invasión vascular o Child-Pugh $\geq$ B o presencia de varices esofágicas).

El procedimiento de ablación percutánea se indicó en 151 pacientes, siendo la radiofrecuencia el más utilizado ($n = 94$). La inyección percutánea de etanol se indicó en 17 pacientes y la ablación con microondas, en 15. Se aplicó en tumores únicos de hasta 5 cm (76,1%), predominando como tratamiento de tumores entre 2 y 5 cm (47%). Dieciocho casos (11,9%) fueron multifocales dentro de los criterios de Milán. Un 13,2% ($n = 20$) se trató fuera de las recomendaciones de las guías.

La quimioembolización fue el tratamiento de aplicación más frecuente ($n = 156$). Un 13,4% de los BCLC 0 y un 25,2% de los BCLC A hicieron migración terapéutica a TACE. Apenas se indicó en tumores únicos mayores de 5 cm ($n = 11$). La mayoría de los pacientes fueron Child-Pugh A (75%) o Child-Pugh B (21,5%) y un 3,5% de los pacientes se trataron siendo Child-Pugh C. El 78,2% de los procedimientos se realizó con partículas cargadas, mientras que en los casos restantes se realizó con lipiodol.

El sorafenib fue la primera opción de tratamiento para 72 casos (10,5% de los CHC del registro; 13,8% de los pacientes BCLC B). La mayoría de los casos procedía del grupo diagnosticado fuera de cribado (78,9%). Solo un caso presentaba enfermedad terminal BCLC D (1,4%) y 11 casos (16,5%) presentaban una función hepatocelular Child-Pugh $>$ 7.

Diez pacientes recibieron radioembolización con Itrio 90 como primer tratamiento. Todos fueron estadio B o C de BCLC y 7 de ellos tenían invasión macrovascular. Nueve de los 10 fueron Child-Pugh A y solo uno de los pacientes fue Child-Pugh B, con 8 puntos.

Un 20,3% de los pacientes ($n = 139$) no recibieron ningún tratamiento específico. No se preguntó por el motivo determinado de no recibir tratamiento, pero estos pacientes presentaban una edad mediana más avanzada (71,3 frente a 65,1 años; $p < 0,001$), una peor función hepática (Child-Pugh A 33,1 frente a 71,3%; $p < 0,001$), un estadio BCLC más avanzado (BCLC D 44,2 frente a 1,3%; $p < 0,001$) y estaban más sintomáticos (ECOG-PS 0 22,5 frente a 68,3%; $p < 0,001$). En cuanto a la presencia de otros tumores primarios, hubo una mayor tendencia en el grupo de no tratamiento (21,7 frente a 15,5%), pero fue no significativa ($p = 0,082$).

Comparación entre el I Registro (2008-2009) y el II Registro (2014-2015) (tabla 2)

Quisimos reproducir el estudio previo transversal multicéntrico de incidencia de tumores primarios hepáticos en los mismos 4 meses del año, a fin de poder hacer un análisis comparativo. En el período 2014-2015 el número de tumores por centro ha disminuido (11,3 en 2008 frente a 9,4 en 2014), probablemente como consecuencia de que han participado más centros pequeños y menos centros grandes. Por este motivo, y teniendo en cuenta las diferencias en la etiología entre las diferentes comunidades, a efectos de comparar ambos períodos seleccionamos únicamente los centros que hubieran participado en ambos registros ($n = 47$). Así, quedaron 555 pacientes en el período 2008-2009 y 535 pacientes en el período 2014-2015. En este hubo un discreto pero estadísticamente significativo aumento de la proporción de varones (82,7 frente a 77,8%, $p = 0,042$) y de razas diferentes a la blanca (2,2 frente a 0,5%, $p = 0,024$). La enfermedad por depósito de grasa se ha multiplicado por 2,9 (2% en 2008-2009 frente a 5,8% en 2014-2015, $p < 0,001$), y ha bajado la incidencia de la hepatitis C, pasando a ser la primera

causa el consumo de alcohol. El incremento de la etiología EHGA se acompaña de un incremento significativo de diabetes en 2014-2015 (38,7 frente a 29,7%, $p = 0,002$) y de la proporción de pacientes obesos (34,4 frente a 15,1%, $p < 0,001$). No encontramos diferencias en la proporción de pacientes diagnosticados en cribado (45,2 frente a 47,8%, $p = 0,394$), ni en el estadio tumoral ($p = 0,294$), ni en la aplicación de tratamientos radicales ($p = 0,418$). Sí encontramos una menor proporción de pacientes evaluados para trasplante ortotópico hepático en 2014-2015 (11 frente a 22%, $p < 0,001$). También encontramos un mayor número de otros tumores primarios (17 frente a 10,1%, $p = 0,001$).

Colangiocarcinoma intrahepático (ICC)

En este registro se han detectado 29 casos, lo que supone el 4% de los tumores primarios incluidos. En el 45% de los casos el ICC asienta sobre cirrosis, lo cual limita la posibilidad de resección quirúrgica (solo el 38% recibió tratamiento quirúrgico). Entre los pacientes con hepatopatía las etiologías fueron: alcohol 60%, VHC 20%, VHB y alcohol 13%, EHGA 7%. Dos pacientes con ICC (10%) presentaban en el momento del diagnóstico una AFP $>$ 400 ng/ml.

Discusión

El cáncer constituye la segunda causa de muerte global en España, después de las enfermedades cardiovasculares, y la primera causa de mortalidad en varones. En el año 2014, las defunciones por tumores malignos (110.278 casos) representaron el 27,9% del total de las muertes (www.ine.es). Por otra parte, el CHC es una enfermedad grave y frecuente, la principal causa de mortalidad en pacientes con cirrosis. La estimación de incidencia y mortalidad por cáncer hepático en España en 2012 según Globocan fue de 5.522 y 4.536 personas, respectivamente²⁰. Cada año aproximadamente un 3% de cirróticos desarrolla un CHC, y la historia natural de la enfermedad es infausta en los tumores avanzados, con una supervivencia mediana inferior a un año. En cambio, en el CHC en estadio inicial se alcanzan supervivencias superiores al 70% a 5 años con aplicación de tratamientos con intención curativa.

Los registros poblacionales de cáncer en España conforman una red colaborativa desde 2010 llamada REDECAN¹⁰. Según los propios miembros, abarcan un 26% de la población española. Áreas muy pobladas como Barcelona o Madrid, gran parte de Andalucía, Extremadura y Galicia están fuera de esta red de registro poblacional.

Según nuestros datos, obtenidos de 73 centros asistenciales de segundo y tercer nivel de todas las comunidades autónomas, el 87% de los casos de CHC en España asienta sobre hígados cirróticos, y en el 80,9% de ellos se ha realizado el diagnóstico de CHC con criterios no invasivos, siguiendo las recomendaciones de las guías. La información más relevante que hemos obtenido de este segundo registro puede resumirse en los siguientes puntos:

1. Respecto a las características clínicas de nuestra población, la prevalencia de infección por VIH es de un 1,9%, casi 6 veces mayor que la reportada en España según el Ministerio de Sanidad y Consumo (0,32%). Es lógico que esto sea así dado que un gran número de pacientes de este registro tiene una etiología (VHC, VHB) que comparte vía de transmisión con el VIH. Un porcentaje significativo de los pacientes (17,4%) presentaron antecedente de otro tumor primario, aunque debido a la estructura del registro no podemos precisar si se trata de diagnósticos previos o coincidentes con el de CHC. En una cohorte de 565 pacientes con cirrosis por alcohol del norte de España, con una mediana de seguimiento de más de 60 meses, la proporción de pacientes que desarrolló CHC (14,6%) fue similar a la que desarrolló cáncer extrahepático (13,6%), siendo los

Tabla 2
Comparación de las características clínicas y tumorales de los pacientes aportados por los mismos centros sanitarios en ambos períodos (2008-2009 frente a 2014-2015)

	2008-2009 (n = 555)	2014-2015 (n = 535)	p
Edad en años, mediana (n = 1.077)	66,2	66,2	0,518
Sexo, % varones (n = 1.088)	77,8	82,7	0,042
Raza: blanca/negra/asiática (n = 1.086)	99,5/0,5/0	97,7/1,1/1,1	0,024
Hígado sano/hepatitis crónica/cirrosis	3,8/7,6/88,6	4/9,1/86,9	0,646
Etiología: alcohol/VHC/alcohol + VHC/EHGNA/VHB/otros (n = 1.060)	30,3/42,8/8,4/2/5,3/11,2	37,1/29,3/13,8/5,8/4,1/9,9	<0,001
VIH (n = 1.022)	3,3	2,5	0,431
Child-Pugh: A/B/C (n = 820)	62,6/28,6/8,8	64/27,5/8,6	0,926
HTA	—	45,1	—
DM (n = 1.067)	29,7	38,8	0,002
Dislipidemia	—	12,5	—
IMC, mediana (n = 676)	25,6	27,7	<0,001
IMC			<0,001
<25	45,1	29,1	
25-30	39,7	36,5	
>30	15,1	34,4	
Ascitis: no/leve-diuréticos/refractaria (n = 1.090)	71,4/22,9/4,9	68,8/24,7/5,2	0,775
Tamaño en, mediana (n = 1.055)	30	30	0,672
Categoría CHC (n = 1.075)			
Único < 2 cm	11,7	13,8	0,161
Único 2-5 cm	33,2	31,7	
Multifocal hasta 3 < 3 cm	9,7	12,3	
Único > 5 cm	13,9	9,6	
Multifocal	31,4	32,5	
Invasión vascular (n = 1.053)	15,7	18,5	0,222
Extensión extrahepática (n = 1.037)	11,4	8,2	0,085
BCLC 0/A/B/C/D (n = 1.071)	9/40,4/19,1/19,3/11,5	10/7/42,4/18,2/16,5/12,2	0,294
AFP en ng/ml, mediana (n = 1.014)	13,8	10,7	0,049
AFP < 20	54,7	60,7	0,255
AFP 20-200	22,2	19,5	
AFP 200-400	4,4	3,2	
AFP > 400	18,7	16,7	
Diagnóstico (histológico/no invasivo)	20,2/79,8	21,7/78,3	0,546
Otro cáncer primario (n = 1.076)	10,1	17	0,001
Cribado	47,8	45,2	0,394
Tratamiento radical	44,9	42,4	0,418
Evaluación TOH	22	11	<0,001

AFP: alfafetoproteína; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; CHC: carcinoma hepatocelular; DM: diabetes mellitus; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TOH: trasplante ortotópico hepático; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Los datos se expresan en porcentaje, excepto donde se indica.

Los valores $p < 0,05$ se han destacado en negrita.

más frecuentes los del área ORL, pulmón, colorrectal y vejiga²¹. En una cohorte portuguesa de 217 pacientes con CHC, 24 (11%) presentaron otro tumor primario, 71% metacrónico, los más frecuentes, vejiga, pulmón y mama²². Dada la alta frecuencia de tumores primarios extrahepáticos en población con cirrosis, es muy importante descartar que las lesiones focales hepáticas sean metástasis y tener en cuenta la supervivencia competitiva de los otros primarios para realizar un tratamiento combinado y coordinado.

La prevalencia de diabetes mellitus (37%) es más de 5 veces superior a la de la población general española (6,9%), aunque es cierto que la población del registro tiene una edad mediana de 66,8 años y que la prevalencia de diabetes aumenta con la edad. Según la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, para el rango de pacientes entre 65-74 años, la prevalencia de diabetes fue del 17,56%. También se ha observado una mayor prevalencia de diabetes con respecto al período de registro previo.

Hemos detectado un incremento de la enfermedad crónica hepática por depósito de grasa como causa de CHC, que prácticamente se ha triplicado con respecto a hace 6 años, en consonancia con el aumento de pacientes con obesidad y con diabetes, aunque estamos lejos de la incidencia de EHGNA de Estados Unidos, Holanda e Inglaterra, con un 14,1, 16 y 22,8%, respectivamente²³⁻²⁵. Esta tendencia hace previsible que se convierta en un problema emergente en los próximos años, al igual que sucede en otros países²⁶. Respecto al resto de las etiologías, los pacientes con CHC

asociado a EHGNA presentaban una edad mediana significativamente mayor (72 años en EHGNA frente a 65,4 años en el resto, $p = 0,001$) y una menor proporción de cirrosis (74,4% en EHGNA frente a 89,2% en el resto, $p = 0,005$); sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al diagnóstico en el cribado (43,6% en EHGNA frente a 48,6% en el resto, $p = 0,542$), al contrario que en un estudio publicado recientemente en un centro de referencia del norte de Europa²⁷.

2. El tratamiento se realizó de acuerdo con las guías de práctica clínica en la mayoría de los casos, con desviaciones especialmente en la indicación de cirugía y de ablación percutánea. Debido al diseño del estudio actual no es posible analizar los resultados de dichos tratamientos fuera de las recomendaciones y su verdadero impacto en la supervivencia de los pacientes.

3. La proporción de pacientes diagnosticados en programas de cribado no ha cambiado con respecto a hace 6 años (47%). Ello puede ser debido a que en este intervalo de tiempo no se ha llevado a cabo ninguna estrategia a nivel nacional para mejorar este aspecto. Aunque la proporción es mucho más alta que en los países de nuestro entorno (Estados Unidos 17%, Inglaterra 26%, Holanda 27%, Francia 28%, Suecia 22%)^{24,25,27-29}, existe margen de mejora, y para ello es imprescindible conocer los motivos por los que los pacientes no realizan cribado. En nuestro estudio, en la mayor parte de los pacientes que no realizan cribado el motivo es el desconocimiento de padecer una enfermedad hepática (76,2%); un porcentaje de los

pacientes tenían indicación de cribado, pero no eran adherentes al programa (17,8%); y en un porcentaje menor (6%) no se había indicado cribado por criterio médico. Las estrategias para aplicar y reducir cada uno de estos grupos son diferentes e irán desde la detección de los pacientes en riesgo de tener hepatopatía crónica en atención primaria, pasando por proporcionar información y refuerzo de la importancia de la adherencia al cribado en consulta especializada, hasta el refinamiento de los métodos de seguimiento y clasificación de los pacientes para definir si tienen indicación de cribado periódico de hepatocarcinoma y en qué momento han de iniciarlo. Para ello es importante conocer las características de estos pacientes.

4. En nuestro estudio, el perfil del paciente que está fuera del cribado es el de un varón con cirrosis con consumo activo de alcohol. Asimismo, en estos pacientes, cuando están incluidos en programa de cribado, la proporción de CHC diagnosticado en estadios intermedio/avanzado/terminal también es mayor, quizás debido a que el hígado es ecográficamente más heterogéneo y más difícil de evaluar³⁰.

Por el contrario, las mujeres con CHC relacionado con VHC están mucho más frecuentemente incluidas en cribado (71,8% en cribado frente a 28,2% no cribado, $p < 0,001$). A pesar de la alta eficacia de los nuevos antivirales de acción directa en alcanzar una respuesta viral sostenida en pacientes con VHC, es conocido que los pacientes con cirrosis establecida siguen en riesgo de desarrollar CHC³¹. Probablemente a medida que se conozca mejor el impacto de estos nuevos tratamientos en el riesgo de desarrollar CHC, las pautas del cribado cambien para estos pacientes.

En Estados Unidos se estima que un 0,27% de la población presenta cirrosis hepática, unos 633.323 adultos, y que el 69% de ellos no lo saben³². Actuaciones sencillas como la identificación de casos a través del cálculo del índice APRI con la estimación de la AST y la cifra de plaquetas en los análisis periódicos de la población general en los centros de salud pueden servir para detectar casos con cirrosis hepática no conocida^{28,33-38}. Indudablemente la medida más coste-eficaz es la prevención primaria de la aparición de cirrosis, pero además hay que identificar la cirrosis silente para incluir a estos pacientes en cribado y así identificar con mayor premura los casos de CHC. Recientemente se han publicado diversas propuestas para hacer emerger los casos ocultos de infección por VHC mediante cribado poblacional³⁹. Otra opción planteada es el uso de la medición de la elastografía hepática como técnica de cribado de enfermedad hepática avanzada en los centros de atención primaria⁴⁰. En Reino Unido, debido a un incremento de la mortalidad de causa hepática de un 400% en las últimas 4 décadas, una comisión de expertos estableció una serie de recomendaciones, entre las que se encontraban algunas para reducir el desarrollo de enfermedad hepática o para su detección precoz, tales como: implementar el uso de la *ratio* AST/ALT para seleccionar pacientes que pudiesen beneficiarse de ampliar el estudio; establecer un precio mínimo por unidad de alcohol e impuestos más altos a mayor graduación; alertas sanitarias en los productos con alcohol, así como restricción en la publicidad de alcohol y en las ventas; promover hábitos de vida saludables y reducir el contenido de azúcar en comida y bebidas; erradicación del VHC con nuevos antivirales y reducir la carga de la infección por VHB mediante tratamiento antiviral y vacunación; aumentar la concienciación sobre enfermedades hepáticas en la población general mediante campañas nacionales elaboradas por el Servicio Nacional de Salud⁴¹.

En conclusión, el número de casos de CHC diagnosticados a nivel estatal es relevante. El diagnóstico en fase inicial, cuando es posible aplicar un tratamiento con finalidad curativa, se da únicamente en un 45,2% de los casos. Esto indica la necesidad de aumentar la detección de los pacientes en riesgo, especialmente de aquellos con cirrosis por alcohol no conocidos previamente, e incluirlos en programas de seguimiento intencionado.

Conflicto de intereses

Carlos Rodríguez de Lope: Bayer por conferencias y asesoramiento médico.

María Reig: Bayer por conferencias y asesoramiento médico; BMS por curso; Gilead por conferencia.

Ana Matilla: Bayer por honorarios debidos a actividades docentes.

María Teresa Ferrer: Bayer, Bristol, AbbVie, MSD y BTG por conferencias; Gilead por asesoramiento médico.

Sonia Pascual: Bayer, Gilead, Novartis y MSD por conferencias y asesoramiento médico.

Javier Crespo: MSD y Gilead por becas y asesoramiento médico; AbbVie, Janssen e Intercept por asesoramiento médico.

Manuel Rodríguez: AbbVie, Gilead y Bristol por conferencias y asesoramiento médico.

Jordi Bruix: asesoramiento médico y consultor de Gilead, AbbVie, Kowa, Bayer, BTG, Arqule, Terumo, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, OSI, Roche y Onxeo.

María Varela: Bayer por conferencias y asesoramiento médico; Gilead y AbbVie por conferencias.

El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.048>.

Anexo 1. Participantes en el Registro (orden alfabético provincial). Grupo de Estudio de Cáncer Hepático (GECH)

- 1 Javier Fernández Castroagudín. Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Coruña.
- 2 Jose María Moreno Planas. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.
- 3 Sonia Pascual Bartolomé. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.
- 4 Fernando Fernández Cadenas. Hospital Álvarez Buylla, Asturias.
- 5 Alejo Mancebo Mata. Hospital de Cabueñes, Asturias.
- 6 María Varela Calvo y Manuel Rodríguez. Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias.
- 7 Antonio Altadill Arregui. Hospital de Jove, Asturias.
- 8 Rebeca Pereira Quintano. Hospital Valle del Nalón, Asturias.
- 9 Lucía Bonet Vidal. Hospital Universitari Son Espases, Illes Balears.
- 10 Beatriz Mínguez Rosique. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- 11 Mercedes Vergara Gómez. Corporació Parc Taulí, Barcelona.
- 12 Gloria de la Red Bellvis. Hospital Esperit Sant, Barcelona.
- 13 Mercè Roget Alemany. Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona.
- 14 Margarita Sala Linàs. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.
- 15 Marta Martín Llahí. Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.
- 16 María Rosa Rota Roca. Hospital de Bellvitge, Barcelona.
- 17 María Reig, Andrea Ribeiro y Jordi Bruix. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona.
- 18 Victoria Andreu Solsona. Hospital de Viladecans, Barcelona.
- 19 Montserrat Forné Bardera. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona.
- 20 Adolfo Gallego Moya. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

- 21 Cristina Fernández Marcos. Hospital Universitario de Burgos, Burgos.
- 22 Miguel Fernández Bermejo. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.
- 23 Paloma Rendon Unceta. Hospital Puerta del Mar, Cádiz.
- 24 Jesús López-Cepero Andrada. Hospital de Jerez, Cádiz.
- 25 Germán José Santamaría Rodríguez. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.
- 26 Carlos Rodríguez de Lope, Luis Martín Ramos y Javier Crespo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria.
- 27 Ainhoa Díaz Pérez. Hospital Comarcal de Laredo, Cantabria.
- 28 Antonio Palau Canós. Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.
- 29 Roberto Patón Arenas. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.
- 30 Pilar Gancedo Bringas. Hospital de Santa Bárbara, Ciudad Real.
- 31 Juan Arenas Ruiz-Tapiador. Hospital Donostia, Gipuzkoa.
- 32 Carlos Huertas Nadal. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona.
- 33 Javier Salmerón Escobar. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
- 34 Luis Cortés García. Hospital San Jorge, Huesca.
- 35 Tania Hernández Alsina. Hospital San Pedro, La Rioja.
- 36 Jose Luis Olcoz Goñi y Juan Llor Baños. Hospital de León, León.
- 37 Carlos Aracil Blanch. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- 38 Abel González Ramirez. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
- 39 Fernando Pons Romero. Hospital Puerta de Hierro, Madrid.
- 40 Carolina Muñoz Codoceo. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- 41 Sonia Alonso López. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.
- 42 Leticia González Moreno. Hospital Universitaio de La Princesa, Madrid.
- 43 Mariano Gómez Rubio. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
- 44 Antonio Díaz Sánchez. Hospital Universitario del Sureste, Madrid.
- 45 Ana María Matilla Peña. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
- 46 Susana Soto Fernández. Hospital del Tajo, Madrid.
- 47 Miriam Romero Portales. Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Madrid.
- 48 Gemma Carrion Alonso. Hospital Infanta Leonor, Madrid.
- 49 José Luis Lledó Navarro. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- 50 María José Devesa Medina. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
- 51 Daniel Domingo Senra. Hospital Infanta Cristina de Parla, Madrid.
- 52 José Miguel Rosales Zabal. Hospital Costa del Sol, Málaga.
- 53 María Carmen Garre Sánchez. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- 54 Ana Campillo Arregui. Hospital Reina Sofía, Navarra.
- 55 Mercedes Iñarrairaegui. Clínica Universidad de Navarra, Navarra.
- 56 Inmaculada Elizalde Apestegui. Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra.
- 57 José Manuel Mera Calviño. Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.
- 58 Dolores Rodríguez Martínez. Hospital Xeral, Pontevedra.
- 59 Fulgencio Dominguez Rodríguez. Hospital do Meixoeiro, Pontevedra.
- 60 Felipe Jimenez Vicente. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.
- 61 Dalia Elena Morales Arraez. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.

- 62 Dácil Díaz Bethencourt. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.
- 63 Blanca Figueruela López. Hospital de Valme, Sevilla.
- 64 María Teresa Ferrer Ríos. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- 65 Silvia Montoliu Llopis. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.
- 66 Gemma Pacheco del Río. Hospital Universitario La Ribera, Valencia.
- 67 Lucía Durbán Serrano. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.
- 68 Inmaculada Ortiz Polo. Hospital Dr. Peset, Valencia.
- 69 Sara Gómez de la Cuesta. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.
- 70 Javier Bustamante Schneider. Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya.
- 71 Fernando Menendez Blázquez. Hospital Universitario de Basurto, Vizcaya.
- 72 Javier Fuentes Olmo. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
- 73 Alberto Lué. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Anexo 2. Cálculo de la incidencia de carcinomas hepatocelulares en España

Según el Instituto Nacional de Estadística a día 1 de enero de 2015 la población española era de 46.449.565 personas.

Si la incidencia estimada de CHC es de 10-12 casos/100.000 habitantes al año en nuestro medio, se deberían registrar más de 4.677 casos de CHC al año, esto es, unos 1.559 casos al cuatrimestre. En el registro se han incluido 720 tumores primarios hepáticos, que equivalen al 46% de los casos, aproximadamente.

Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
2. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-44.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S35-50.
4. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.
5. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-73.
6. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008;48:137-45.
7. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH] Spanish. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:511.e1-22.
8. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908-43.
9. Chen JG, 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;10:204-9.
10. Sangiovanni A, del Ninno E, Fasani P, de Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126:1005-14.
11. Cabanes A, Vidal E, Aragones N, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii14-20.
12. Hong TP, Gow P, Fink M, Dev A, Roberts S, Nicoll A, et al. Novel population-based study finding higher than reported hepatocellular carcinoma incidence suggests an updated approach is needed. *Hepatology*. 2016;63:1205-12.
13. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. [Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers] Spanish. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:569-76.
14. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001624.
15. Forner A, Ayuso C, Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma] Spanish. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272-87.
16. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67:773-5.

17. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245–55.
18. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S5–16.
19. Ribes J, Cleries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol*. 2008;49:233–42.
20. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [consultado 6 Jul 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
21. Fernandez J, González-Diéguez L, Nuevo OK, Varela M, Navascués CA, Cadahía V, et al. El riesgo de desarrollar cáncer extra-hepático y carcinoma hepatocelular es similar en pacientes con cirrosis alcohólica. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:18–9.
22. Coelho R, Cardoso H, Gaspar R, Silva M, Peixoto A, Morais R, et al. Hepatocellular carcinoma and other primary tumors: A case series. *International Liver Cancer Association 10th Annual Conference*. Vancouver, Canada, 9–11 September, 2016. Poster #255.
23. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64: 73–84.
24. Van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KM, Klumpen HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol*. 2015;63:1156–63.
25. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60:110–7.
26. Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: A problem of growing magnitude. *Semin Liver Dis*. 2015;35:304–17.
27. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stal P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int*. 2015;35:1862–71.
28. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2010;52:132–41.
29. Caumes JL, Noursbaum JB, Bessaguet C, Faycal J, Robaszekiewicz M, Goureau H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère. Prospective study from June 2002 to May 2003. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31: 259–64.
30. Taylor KJ, Gorelick FS, Rosenfield AT, Riely CA. Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. *Radiology*. 1981;141:157–61.
31. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584–93.
32. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: A population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:690–6.
33. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Ward JW. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945–1965: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2012;157:817–22.
34. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, Skinner CS, Halm EA, Okolo E, et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:1124–30.
35. Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrie N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: A modeling approach. *Hepatology*. 2014;59:1471–81.
36. Singal AG, Marrero JA, Yopp A. Screening process failures for hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:375–82.
37. Singal AG, Yopp A, Skinner CS, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2012;27:861–7.
38. Trevisani F, de Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: Effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002;97:734–44.
39. Shiffman ML. Universal screening for chronic hepatitis C virus. *Liver Int*. 2016;36:62–6.
40. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: A cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open*. 2015;5:e007516.
41. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: A blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet*. 2014;384:1953–97.