

Eficacia de los programas de cribado de hepatocarcinoma: ¿mejoran las opciones terapéuticas de estos pacientes?

E. Zapata¹, L. Zubiaurre¹, A. Castiella¹, P. Salvador², M. García Bengoechea², P. Esandi², A. Arriola², A. Beguiristain³, I. Ruiz³, G. Garmendia⁴, R. Orcolaga⁴ y J. M. Alústiza⁵

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Mendaró. Servicios de ²Aparato Digestivo, ³Cirugía General y ⁴Radiodiagnóstico. Hospital Donostia. ⁵Servicio de Radiodiagnóstico. OSATEK Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa

RESUMEN

Objetivo: determinar si la utilización en nuestro medio del programa de cribado de HCC establecido –alfa-fetoproteína (AFP) y ecografía semestral– en pacientes con hepatopatía crónica permite detectar pacientes en estadios precoces de la enfermedad.

Material y métodos: *Diseño experimental:* estudio retrospectivo. Criterios diagnósticos de HCC: 2 o más técnicas de imagen con lesión hipervascular mayor de 2 cm o 1 técnica de imagen con lesión hipervascular mayor de 2 cm asociado a AFP mayor de 400 ng/ml. *Pacientes:* 85 pacientes diagnosticados de HCC en el Hospital Donostia entre los años 2003 y 2005. Datos analizados: información demográfica (sexo, edad), factores de riesgo (alcohol, virus de hepatitis, hemocromatosis, otras enfermedades asociadas), e información clínica (etiología de la hepatopatía, estadio de Child-Pugh, determinación de AFP, hallazgos radiológicos, criterios de resecabilidad, tratamiento recibido, evolución). Se divide la muestra en dos grupos según hubieran seguido o no un programa de cribado.

Resultados: el 70% de los pacientes del grupo de cribado se diagnostican en estadio precoz frente al 26,7% del grupo de no cribado ($p < 0,05$). Trece pacientes no pueden recibir tratamiento curativo a pesar del diagnóstico en fase precoz (9 en el grupo de cribado y 4 en el de no cribado). La sensibilidad global del cribado en nuestra serie es del 95%.

Conclusiones: en nuestro medio, el programa de cribado de hepatocarcinoma es eficaz en términos de aplicación de tratamientos curativos.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Cribado. Hepatopatía crónica. Ecografía abdominal. Alfa-fetoproteína.

ABSTRACT

Aim: to evaluate whether the current surveillance programs (ultrasonography and alpha-fetoprotein testing every six months) are successful in detecting patients in the early stages.

Material and methods: the health records of all patients diagnosed with hepatocellular carcinoma in Donostia Hospital between 2003 and 2005 were reviewed retrospectively. Eighty-five patients (11 women and 74 men) were included in the study and demographic data, risk factors and clinical data were obtained. Patients were split into two groups according to whether or not they had been included in a surveillance program.

Results: seventy per cent of patients of the surveillance group is diagnosed in early stage opposite to 26.7% of patients in no surveillance group ($p < 0.05$). Thirteen patients cannot receive curative treatment in spite of the diagnosis in early stage (9 in the surveillance group and 4 in the no surveillance group). The global sensibility of the surveillance program in our series is 95%.

Conclusions: current hepatocellular carcinoma surveillance programs, which comprise six-monthly ultrasonography and alpha-fetoprotein tests, are highly sensitive and effective. These programs result in the detection of hepatocellular carcinoma in its early-stages, when potentially curative treatment may be offered.

Key words: Hepatocellular carcinoma. Surveillance. Ultrasonography. Abdominal echography. Alpha-fetoprotein.

Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García Bengoechea M, Esandi P, Arriola A, Beguiristain A, Ruiz I, Garmendia G, Orcolaga R y Alústiza JM. Eficacia de los programas de cribado de hepatocarcinoma: ¿mejoran las opciones terapéuticas de estos pacientes? *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 484-488.

Recibido: 24-02-10.

Aceptado: 30-04-10.

Correspondencia: Eva Zapata Morcillo. Área de Aparato Digestivo. Hospital de Mendaró. Barrio Mendarozabal, s/n. 20850 Mendaró, Guipúzcoa. e-mail: evingerzap@yahoo.es; evamaria.zapatamorcillo@osakidetza.net

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor maligno primario más común del hígado y el quinto más frecuente en el mundo (tercero en cuanto a mortalidad) (1). Su in-

cidencia en pacientes cirróticos es de 3 a 5% y constituye la primera causa de mortalidad en ellos (2). Es más frecuente en varones y su incidencia aumenta de forma progresiva con la edad. Los factores de riesgo de HCC son múltiples y actúan de manera sinérgica favoreciendo la heterogenicidad clínica y genética características de esta neoplasia. Generalmente los pacientes se mantienen asintomáticos hasta que el tumor está en un estadio avanzado.

El tratamiento del HCC depende del estadio tumoral, el grado de disfunción hepática y la clínica tumoral (3). Tres son hoy considerados como tratamientos con potencial curativo, la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea (4). Pero para poder ofrecer estas opciones debe realizarse un diagnóstico en estadio precoz (hasta tres nódulos menores de 3 cm o un único nódulo menor de 5 cm), además de cumplirse criterios de estabilidad y poca progresión de la hepatopatía de base. Esta restricción en las posibilidades terapéuticas hace necesaria la implantación de programas de cribado que permitan diagnosticar a nuestros pacientes en estadios precoces, para que se les pueda ofrecer un tratamiento curativo.

Se trata de una patología que cumple los requisitos necesarios para poder establecer un programa de cribado: es una neoplasia frecuente (quinta más frecuente en el mundo), con una importante morbimortalidad, la población a la que debe ir dirigido el programa de cribado es fácil de identificar (pacientes cirróticos), y las herramientas diagnósticas a utilizar son fácilmente disponibles (ecografía y/o alfafetoproteína). Aunque los programas de cribado de HCC son controvertidos la mayoría de las sociedades internacionales –European Association for the Study of Liver (5), American Association of the Study of Liver Diseases (6)– recomiendan su utilización en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC. Son ya múltiples los estudios que demuestran que su utilización permite aumentar el número de tratamientos curativos y por lo tanto la supervivencia (3,7-15).

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la utilización en nuestro medio del programa de cribado de HCC establecido, que consiste en realizar determinación de alfa-fetoproteína (AFP) y ecografía semestral en pacientes con hepatopatía crónica, nos permite detectar pacientes en estadios precoces de la enfermedad a los que les podamos ofrecer un tratamiento curativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de HCC en el Hospital Donostia entre los años 2003 y 2005. Los criterios diagnósticos de HCC utilizados son los definidos por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (2 o más técnicas de imagen con lesión hipervascular mayor de 2 cm o 1 técnica de imagen con lesión hipervascular mayor de 2 cm asociado a AFP mayor de 400 ng/ml).

Se obtienen 85 pacientes que cumplen los criterios de inclusión de los cuales se recoge información demográfica (sexo, edad), factores de riesgo (alcohol, virus de hepatitis, hemocromatosis, otras enfermedades asociadas), e información clínica (etiología de la hepatopatía, estadio de Child-Pugh, determinación de AFP, hallazgos radiológicos, criterios de reseccabilidad, tratamiento recibido, evolución).

Se divide la muestra en dos grupos según hubieran seguido o no un programa de cribado de HCC entendiendo como tal el seguimiento con analítica que incluye AFP y ecografía semestral. El valor de AFP considerado como patológico se establece en 7 UI/ml, que es el valor estandarizado como patológico en nuestro hospital.

Se comparan ambos grupos en cuanto a características demográficas y clínicas utilizando la variable t de Student para la comparación de variables continuas y la prueba de Chi cuadrado para variables cuantitativas considerando como diferencias estadísticamente significativas las que arrojan un valor de $p < 0,05$.

Se define HCC precoz como aquel diagnosticado en un estadio en el que se puede ofrecer un tratamiento terapéutico, esto es, el definido como 3 nódulos menores de 3 cm o un único nódulo de menos de 5 cm. Se comparan los diagnósticos en este estadio en ambos grupos de pacientes.

RESULTADOS

Durante el 2003 a 2005 se diagnosticaron de HCC en el Hospital Donostia (hospital terciario de referencia de la provincia de Guipúzcoa) 85 pacientes con una edad media de 63 años y una distribución por sexo de 74 varones y 11 mujeres. La etiología predominante de la hepatopatía fue el alcohol (38 pacientes, 44,7%), seguido de hepatitis vírica (32 pacientes, 37,64%), etiología mixta (alcohol y viral) (8 pacientes, 9,4%), hemocromatosis (3 pacientes, 3,5%) y otras (4 pacientes, 4,7%). En cuanto al estadio de la hepatopatía en el momento del diagnóstico, 43 pacientes (50,6%) se encontraban en estadio A de Child-Pugh, 19 (22,3%) en estadio B y 22 pacientes (25,9%) en estadio C. Cuarenta de estos pacientes, el 47,1%, habían seguido un programa de cribado para la detección precoz de HCC con determinación de AFP y realización de ecografía semestral, frente a 45 pacientes (52,9%) que fueron diagnosticados de manera casual o por síntomas de enfermedad avanzada. Las características demográficas y de estadio de hepatopatía de ambos grupos quedan reflejados en la tabla I donde se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la etiología (alcohol como etiología más frecuente en el grupo de no cribado frente a vírica en el grupo de cribado) y al estadio de la enfermedad (en el grupo de cribado la mayoría de los pacientes diagnosticados se encuentran en estadio A frente al grupo de no cribado en que la mayoría de los pacientes tienen un estadio B o C de Child-Pugh en el momento del diagnóstico de HCC).

Tabla I. Características demográficas y clínicas de ambos grupos de pacientes

	Grupo de no cribado (45 pacientes)	Grupo de cribado (40 pacientes)	p
Etiología			
Alcohol	26 (57,8%)	12 (30%)	< 0,05
Virus	10 (22,2%)	22 (55%)	
Hemocromatosis	1 (2,2%)	2 (5%)	
Mixta	5 (11,1%)	3 (7,5%)	
Otras	1 (2,2%)	1 (2,5%)	
Idiopática	2 (4,4%)		
Sexo			
MV	39/6	35/5	> 0,05
Child-Pugh			
A	14 (31,1%)	29 (72,5%)	< 0,05
B	13 (28,9%)	6 (15%)	
C	17 (37,8%)	5 (12,5%)	

En el grupo de pacientes que habían seguido un programa de cribado, la etiología más prevalente fue la vírica (55%), seguida del alcohol (30%) (Tabla I). El 72,5% de los pacientes de este grupo tienen en el momento del diagnóstico de HCC un estadio A de Child-Pugh de su hepatopatía, el 15% un estadio B y el 12,5% un estadio C. Durante el programa de cribado, 27 pacientes (67,5%) tuvieron elevación de AFP y diagnóstico ecográfico de la lesión (Tabla II). La sensibilidad del cribado (positividad de una de las dos pruebas o de las dos) fue del 95% (Tabla III).

En el grupo de pacientes que no habían seguido programa de cribado, la etiología más frecuente fue la alcohólica (57,8%) seguida de la vírica (22,2%). La distribución según el estadio Child-Pugh fue del 28,9% de los pacientes en estadio A, 31,1% en estadio B y 37,8% estadio C (Tabla I).

Tabla II. Características diagnósticas de ambos grupos

	Grupo de no cribado (45 pacientes)	Grupo de cribado (40 pacientes)
AFP		
> 7 UI/ml	22 (48,9%)	27 (67,5%)
< 7 UI/ml	23 (51,1%)	13 (32,5%)
Ecografía		
Diagnóstica	36 (85,71%)	27 (69,2%)
No diagnóstica	6 (14,28%)	12 (31,8%)
TAC		
Diagnóstica	38 (92,68%)	30 (93,7%)
No diagnóstica	3 (7,31%)	2 (6,3%)
RNM		
Diagnóstica	28 (96,55%)	31 (100%)
No diagnóstica	1 (3,44%)	

Tabla III. Resultados del programa de cribado

	Sensibilidad
AFP	67,5% (27/40)
Ecografía diagnóstica	69,2% (27/39)
Cribado diagnóstico (eco y/o AFP)	95%

En cuanto al diagnóstico de pacientes en estadio precoz de HCC obtenemos que al 70% (28 pacientes) del grupo de cribado se les diagnostica en este estadio frente al 26,7% (12 pacientes) del grupo que no recibió cribado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Fig. 1). De los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de HCC precoz, 9 del grupo de cribado, no pudieron recibir finalmente tratamiento curativo que fue rechazado por causa de hipertensión portal (6 pacientes), insuficiencia hepática (1 paciente) y patología de base (2 pacientes). En el grupo de no cribado, 4 de los 12 pacientes diagnosticados en estadio precoz no recibieron tratamiento curativo por presentar hipertensión portal. Si se eliminan aquellos que por tener una hepatopatía en estadio avanzado, C de Child-Pugh, no van a poder recibir un tratamiento curativo, obtenemos que el 71% de los pacientes del grupo de cribado son diagnosticados en un estadio precoz con posibilidades de realizar tratamiento curativo, frente al 29% del grupo de no cribado, manteniendo estas diferencias la significación estadística ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos querido analizar si la utilización de los programas de cribado de HCC en nuestro medio permite detectar a pacientes en una fase lo suficientemente precoz de la enfermedad como para que les podamos ofrecer un tratamiento curativo.

Las guías clínicas de las principales sociedades científicas –EASL (5), AASLD (6)– recomiendan la utilización del cribado en pacientes en riesgo de desarrollar HCC. La

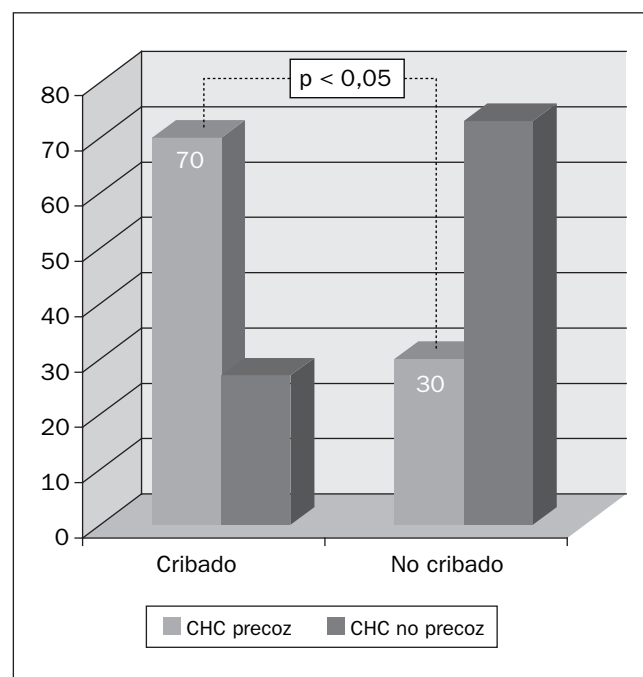


Fig. 1. Comparación de diagnósticos en estadio precoz de ambos grupos.

evidencia científica disponible también apoya su utilización. Un estudio reciente llevado a cabo en China (8) sobre una población con hepatitis crónica viral diagnosticados de HCC ha demostrado que los pacientes que proceden de un programa de cribado son diagnosticados de tumores más pequeños (4,2 *versus* 7,7 cm) y en menor número (2,6 *versus* 3,8) que aquellos que son diagnosticados de manera casual o por síntomas, y que estas diferencias son estadísticamente significativas. Esto determina que en el grupo de cribado la posibilidad de aplicar un tratamiento quirúrgico o una terapia ablativa sea mayor, y por ende que la supervivencia sea significativamente superior (88 *versus* 26 semanas). Similares resultados son los que encontraron Tanaka y cols. (9) en un estudio japonés sobre 384 pacientes con hepatopatía crónica por virus de hepatitis C diagnosticados de HCC, 182 de los cuales procedían de un programa de cribado y fueron comparados con los restantes que no habían seguido ningún programa de cribado. Encuentran que los tumores en el momento del diagnóstico son significativamente menores (19 *versus* 35 mm) y mayor incidencia de tumores simples (67 *versus* 46%) en el grupo de cribado, y una tasa de supervivencia mayor (46 *versus* 32%). Otro estudio randomizado que compara pacientes en programa de cribado con pacientes sin cribado ha demostrado beneficio en términos de aplicabilidad de tratamiento curativo en pacientes infectados por virus de hepatitis B independientemente de la presencia de cirrosis (10). Un estudio clínico controlado, randomizado, llevado a cabo en China (11), demostró también que los pacientes que siguen un programa de cribado tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados en estadios precoces y de recibir tratamientos curativos objetivando un descenso del 37% en la mortalidad de estos pacientes. De la misma manera, en un estudio poblacional de cohortes en Italia (12) se encuentra que los pacientes con cirrosis por virus de hepatitis C que entran en un programa de cribado tienen un 29% más probabilidades de ser tratados con resección hepática, un 28% más de ser tratados con etanolización y un 60% más probabilidades de aumentar su supervivencia.

Aunque los programas de cribado no están bien establecidos, se sugiere que los intervalos de estos deben ser de 6 meses puesto que los datos disponibles demuestran que de esta manera se pueden detectar la mayoría de los tumores con tamaños menores de 3 cm. Las herramientas disponibles son la determinación de AFP (sensibilidad 39-64%, especificidad 76-90%, VPP 9-32%) y la ecografía (sensibilidad 71%, especificidad 93%, VPP 14%) (13). Una revisión sistemática reciente (14) concluye que la utilización de AFP y ecografía semestral es la estrategia de cribado más aconsejable y que permite triplicar el número de diagnósticos en estadios precoces y por lo tanto la probabilidad de tratamiento curativo.

En nuestra serie, la sensibilidad global del cribado es del 95%, lo que implica que la realización de ecografía y determinación de AFP semestral permite diagnosticar a la mayoría de los pacientes.

Por otro lado, si el objetivo del cribado es detectar HCC en estadios en los que se pueda ofrecer un tratamiento potencialmente curativo, los programas de cribado deberían restringirse a aquellos pacientes subsidiarios de recibirlos y por lo tanto no deberían entrar pacientes con patología de base que lo impida o pacientes con hepatopatía avanzada en estadio C de Child-Pugh. En nuestra serie el 70% de los pacientes que siguen un programa de cribado, frente al 26,7% de los que no lo siguen ($p < 0,05$) son diagnosticados en un estadio precoz, aunque de ellos aproximadamente una tercera parte no podrán recibir tratamiento curativo por su patología de base o por lo avanzado de su hepatopatía. Si quitamos del análisis los pacientes que no van a poder recibir tratamiento curativo la diferencia significativa entre el grupo de cribado y el de no cribado se sigue manteniendo. Recientemente Pascual y cols. (15) han publicado un estudio prospectivo en el que muestran evidencia de que los programas de cribado de HCC aumentan la supervivencia de los pacientes, pero no en aquellos con enfermedad más avanzada. Obtienen una supervivencia significativamente mayor en los pacientes diagnosticados de HCC que seguían un programa de cribado (27 meses), frente a los que fueron diagnosticados fuera de estos programas (6 meses), identificando como factores predictivos independientes de aumento de supervivencia el estadio A de Child-Pugh y el ser diagnosticado en el marco de un programa de cribado.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el hecho de que se trate de un estudio retrospectivo y el escaso número de pacientes analizados. Sería interesante realizar estudios prospectivos que nos permitieran evaluar con mayor fiabilidad los resultados a largo plazo de los programas de cribado actuales, sobre todo en lo que se refiere a la supervivencia de los pacientes.

En conclusión, en este estudio hemos comprobado la eficacia en términos de aplicación de tratamientos curativos, del programa de cribado de HCC en nuestro medio. El HCC es un tumor que cumple los requisitos necesarios para poder establecer en los grupos de riesgo un programa de cribado, pero se necesitan estudios prospectivos que demuestren la eficacia de estos programas en términos de supervivencia y su efectividad en términos económicos, así como estudios que establezcan cuáles son las mejores herramientas disponibles. Estos programas de cribado probablemente deban modificarse en relación al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y mejores opciones terapéuticas que harán necesaria la búsqueda de herramientas cada vez más sensibles y específicas para la detección del mayor número posible de pacientes que se puedan beneficiar de esas nuevas opciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM. Estimating the World cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.

2. Colombo M, Dr 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: 675-80.
3. Bolondi L, Sofía 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: 251-9.
4. Llovet M. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-35.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000. EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
7. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fusoni 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.
8. Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 79-87.
9. Tanaka H, Nouse K, Kobashi H, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohnishi Y, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. *Liver Int* 2006; 26(5): 543-51.
10. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
11. 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: 357-60.
12. Giannini E, Arzani I, Borro P, Botta F, Fasoli A, Rizzo D, et al. Does surveillance for hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients improve treatment outcome mainly due to better clinical status at diagnosis? *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1395-8.
13. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
14. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2007; 11(34).
15. Pascual S, Irurzun J, Zapater P, Such J, Sempere L, Carnicer F, et al. Usefulness of surveillance programmes for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Liver Int* 2008; 682-9.