



**Pesquisaje de lesiones neoplásicas de hígado: ¿Cómo llegar a ellas antes?
(Screening for neoplastic liver lesions: How early can we get?)**

Nancy Escalante Bencomo¹ <https://orcid.org/0000-0003-4308-6564>

¹Hospital Clínico de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 25 de Mayo 2021

Aceptado: 10 de Junio 2021



RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye uno de los principales cánceres a nivel mundial representando la 5ª causa de cáncer y la 2ª causa de mortalidad por cáncer. Se ha reconocido a la cirrosis hepática como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CHC, sin embargo también puede desarrollarse en pacientes sin cirrosis. Usualmente cursa en forma asintomática hasta un estadio más avanzado cuando las opciones terapéuticas efectivas y curativas son limitadas. Por lo tanto se hace necesario un diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, cuando el tumor es susceptible de ser tratado con lo cual se mejora la sobrevida. Por estas razones es mandatorio la identificación de la población de elevado riesgo y aplicar la pesquisa y vigilancia a estos pacientes, cuyo objetivo es reducir la mortalidad. Esta debe ser costo efectivo, por lo que las asociaciones de hígado recomiendan el ultrasonido solo o en combinación con la determinación de alfa fetoproteína cada seis meses.

Palabras claves: carcinoma hepatocelular, vigilancia, pesquisa, población de riesgo, detección.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent cancers, worldwide representing the fifth most common cancer and the second cause of cancer related mortality. Cirrhosis has been recognized as the most important risk factor for the development of HCC; however it can also occur in patients without cirrhosis. HCC is often asymptomatic until an advanced stage when the therapeutic and effective options are limited. Therefore a diagnosis is necessary in the early stages when the tumor is susceptible to being treated thereby improving survival. For these reasons its mandatory the identification of the population at risk in order to apply screening and surveillance programs, to reduce the mortality. These must be cost effective, being the ultrasound alone or in combination with the alpha fetoprotein every 6 months, recommended by the liver societies.

Key words: hepatocellular carcinoma, surveillance, screening, risk population, detection.

Autor de correspondencia: Nancy Escalante Bencomo, Hospital Clínico de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: nancies.escalante@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Mundialmente el CHC es el 5º cáncer con mayor prevalencia y la 2ª causa de muerte por cáncer (1).

El riesgo para el desarrollo del CHC varía de paciente a paciente sin embargo el único y más importante factor de riesgo es la presencia de cirrosis hepática en un 90% de los casos y este riesgo se incrementa a medida de que se le sobreañade más detonantes como enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EGHNA) la ingesta acentuada de alcohol o la exposición a la aflatoxina. Así mismo este riesgo aumenta con la edad, el estadio de fibrosis y el sexo, siendo más elevado en el sexo masculino (2-3).

Los pacientes diagnosticados con CHC en etapas avanzadas muy a menudo tienen un pronóstico más sombrío ya que las opciones terapéuticas efectivas no son aplicables. Por lo tanto la tarea más desafiante es el diagnóstico temprano en pacientes de riesgo conocido (4). La vigilancia para el CHC se refiere a la aplicación de la pesquisa en pacientes de alto riesgo de CHC, y a un intervalo regular con el objetivo inmediato de detectar el CHC en un estadio temprano y de este modo mejorar la sobrevida. La pesquisa es la aplicación de un examen para detectar la enfermedad en esa población de riesgo elevado (5,6).

¿A quiénes se les debe aplicar la vigilancia?

Pacientes con cirrosis hepática

Las pautas de las distintas asociaciones Europea (EASL), Asiática (APASL), y Americana (AASLD) sobre CHC recomiendan aplicar la vigilancia a los grupos de alto riesgo donde están incluidos los pacientes cirróticos de cualquier etiología (7-9). Ver Cuadro 1

Los estudios de costo-efectividad indican que la vigilancia es costo-efectiva, si el riesgo de CHC excede un 1.5% por año en pacientes con cirrosis hepática (10-12).

Cuadro 1

Población de riesgo para CHC y recomendación para Vigilancia

Pacientes con Cirrosis

Pacientes Cirróticos hepática, Child-Pugh A y B

Pacientes cirróticos hepática, Child-Pugh C en espera de trasplante hepático (TH)

Hepatitis Crónica B (incluyendo pacientes con supresión viral)

Hepatitis Crónica C (incluyendo pacientes post- respuesta virológica sostenida)

Relacionada con alcohol

Hemocromatosis genética

Esteatohepatitis no alcohólica

Hepatitis Autoinmune

Cirrosis de otras etiologías

La vigilancia no es costo-efectiva en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C, o Child-Pugh B descompensada), que no permite tratamientos efectivos y cuando el trasplante hepático no es una opción (13).

Pacientes sin Cirrosis.

Es innegable la evidencia de la asociación de la infección crónica con el virus de la hepatitis B (VHB) con o sin cirrosis con el CHC (14). Ver cuadro 2

Se recomienda por lo tanto la vigilancia en aquellos pacientes portadores crónicos con el VHB, en especial con antígeno e persistente y niveles elevados de ADN séricos. Así mismo se recomienda en adultos portadores crónicos con historia familiar de CHC (15,16).



Aun cuando el tratamiento antiviral para la hepatitis crónica B, reduce el riesgo, estudios recientes reportan riesgo persistente y de allí la necesidad de aplicar la pesquisa y vigilancia a este grupo, para el CHC (17).

Se recomienda la vigilancia en pacientes con VHC y fibrosis en puente (Metavir F3) en ausencia de cirrosis. Al respecto, la elastografía se visualiza en el futuro como una herramienta promisoriosa capaz de estratificar a los pacientes con replicación activa y sus diferentes riesgos (18,19).

El riesgo disminuye pero no por completo aun después de haber obtenido una respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes tratados con Interferon (IFN)(20).

Actualmente con el uso de Drogas antivirales de acción directa, se ha logrado una reducción del riesgo de CHC en un 71%. Sin embargo pacientes con cirrosis y tratados con RVS tienen todavía un riesgo de desarrollar CHC aun después de una RVS. Por lo que se recomienda la vigilancia en este subgrupo de pacientes (21).

Otras enfermedades crónicas del hígado

Dado que la incidencia del CHC en pacientes con Enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EGHNA) no es lo suficientemente elevada, no se considera que deba realizarse vigilancia. No obstante la alta prevalencia de esta entidad, en la población general, sería conveniente en un futuro,, identificar a los pacientes de mayor riesgo en esta población y que sean susceptibles de pesquisa. Algunos factores asociados como obesidad, grado de fibrosis, Diabetes Mellitus, edad avanzada e ingesta alcohólica pueden elevar el riesgo (22).

La información acerca de la incidencia de CHC en pacientes con enfermedad hepática crónica sin cirrosis, debida a otras causas como la esteatohepatitis alcohólica, enfermedad hepática autoinmune hemocromatosis genética, deficiencia de alfa 1 antitripsina y enfermedad de Wilson es limitada (23,24).

Cuadro 2

Resumen de Recomendaciones de Vigilancia en pacientes no cirróticos

- Asociación Europea para el estudio del hígado (EASL)
 - Portadores del virus de la hepatitis B (VHB)
 - Adultos con historia familiar de CHC (asiáticos o africanos)
 - Adultos con replicación viral activa (asiáticos o africanos)
 - Pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC)
 - Fibrosis en puente (Metavir F3) y superior
 - Asociación Americana para el estudio del hígado (AASLD)
 - Portadores VHB
 - Historia Familiar de CHC (africanos)
 - Mujeres asiáticas mayores de 50 años y hombres asiáticos mayores de 40 años
 - Beneficio incierto:
 - Portadores VHB hombres menores de 40 años o mujeres menores de 50 años
 - VHC con fibrosis en puente (Metavir F3)
 - Enfermedad Grasa del hígado no alcohólica (EGHNA) sin cirrosis
 - Asociación Asia Pacífica para el Estudio del Hígado (APASL)
 - Portadores crónicos de VHB
 - Hombres asiáticos mayores de 40 años
 - Mujeres asiáticas mayores de 50 años
 - Africanos mayores de 20 años, historia familiar de CHC
-



¿Cómo se debe realizar la Vigilancia?

Ultrasonido Abdominal

En general el examen de pesquisa ideal debe tener un alto grado de sensibilidad y especificidad. Existe un acuerdo universal de que el Ultrasonido abdominal (US) es el examen de pesquisa recomendado por todas las asociaciones. Dentro de sus ventajas se incluyen de que se trata de un examen no invasivo y de relativo bajo costo, y carente de riesgo. En un meta-análisis se reportó la sensibilidad del US en 94% para tumores asintomáticos, y 63% para CHC temprano, con una especificidad de más del 90% (25).

Esta baja sensibilidad del US para lesiones muy pequeñas se puede deber al hecho de que es una técnica operador dependiente y de factores relacionados con el paciente, como obesidad y distensión gaseosa, factores tumorales como ubicación y ecogenicidad y factores relacionados al patrón heterogéneo del hígado o de esteatosis severa. De allí que el US debe ser realizado por operador experto y con instrumentos adecuados (26).

Alfa fetoproteína (AFP)

Es el biomarcador a la fecha mejor estudiado, siendo el más utilizado en la práctica clínica, y se considera positivo si el valor es mayor de 20ng/mL. En una revisión de 5 estudios evaluando la AFP, en pacientes cirróticos, se demostró una sensibilidad variando de 41% a 65% y una especificidad de 80% a 94% para CHC en cualquier estadio (27). Sin embargo la sensibilidad de la AFP para el CHC temprano es baja solo de 32% a 49% y puede estar elevado también, en enfermedades crónicas del hígado, y en otras lesiones no CHC como el colangiocarcinoma (28).

La inadecuada sensibilidad para la detección de estadios tempranos y la falta de especificidad ha desalentado el uso de la AFP como instrumento de vigilancia de manera que el uso del US solo, en este contexto ha sido recomendado por la guías del mundo occidental (29,30). Sin embargo las guías asiáticas recomienda continuar con el uso combinado de AFP, con el US (31)

Además de la AFP, existen otros marcadores serológicos, menos sensibles, que no han sido aprobados por el FDA para su uso en los programas de vigilancia del CHC y requieren de evaluación futura (32).

Intervalo de la Pesquisa

El intervalo de la pesquisa y vigilancia está determinado por el tiempo esperado de duplicación del volumen del tumor, y no por el grado de riesgo inherente al CHC. Esto indica que el intervalo de tiempo de vigilancia es de 6 meses y está recomendado así, por todas las asociaciones (33).

CONCLUSIONES

El CHC como patología, reúne todos los criterios de la Organización Mundial de la Salud, (OMS), para la aplicación de programas de vigilancia porque es una enfermedad, cuya incidencia mundial está en ascenso, asociada además a tasas elevadas de morbimortalidad y que aparece en una enfermedad hepática subyacente.

Las guías de las sociedades internacionales recomiendan el ultrasonido bianual con o sin AFP, en pacientes de riesgo. Sin embargo la calidad de la evidencia sigue siendo limitada, respecto al beneficio sobre la mortalidad en la vigilancia del CHC.



En el futuro serían deseables mejores estrategias de pesquisa, basadas en la estratificación de los pacientes de acuerdo a su riesgo, así como de biomarcadores tumorales, con mayor especificidad que ayuden a identificar al CHC en estadios más tempranos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer Globalcan 2012, Summary Statistic <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Forner A, Reig M, Bruix J, Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391:1301-1314
3. Fateen W, Ryder SD Screening for hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives J Hepatocell Carcinoma 2017 May17;4:71-79. Doi:10.2147/JHC.S105777.PMID:2888553624;PMCID:PMC5440035.
4. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC J. Hepatol 2012;56:Suppl 1: S75-S87 [PMID:2300468 DOI:10.1016/S0168-8278(12)60009
5. Harris RP, Wilt TJ, Qaseem A, A value framework for cancer screening: advice for high-value care from the American College of Physicians Ann Intern Med 2015;162:12-717
6. Giannini EG, Cuchetti A, Erroi V, Garoti F, Odaldi F, Trevisan F World J Gastroenterol 2013, 21;19(47):8808-88821
7. European association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines :management of hepatocellular carcinoma J. Hepatol 2018, Jul;69(1):182-236
8. Heinbach JK, Kulik LM, Finn RS , et al : AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma Hepatology.2018;67:358-380
9. Omata M, Cheng AL, Kokudo N et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatol int 2017;11:317-370.
10. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med. 1996 Oct;101(4):422-34. doi:10.1016/S0002-9343(96)00197-0. PMID:8873514.
11. Sherman M, Furlan A, Marin D, Agnello F, Martino Di M, Marco Di V, et al Surveillance for hepatocellular carcinoma. Best Prac. Res. Clin Gastroenterol. 2014;28:83-973
12. Diaz-Gonzalez A, Forner A . Surveillance for hepatocellular carcinoma. Best Prac Res Clin Gastroenterol 2016;30:1001-1010.
13. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA , I Poggio P, D Benvegno L et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma :is it effective in intermediate/advanced cirrhosis Am J Gastroenterol, 102(11), 2448-2457. <http://doi.org/10.11/j.1572-0241.2007.01395>.
14. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma:2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases . Hepatology ,2018;68:723-750.
15. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN ,Wang LY et al .Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma .Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1636-1645.e3
16. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et el. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63:261-283
17. Frenette CT, Isaacson AJJ, Bargellini I, et al. A practical guideline for hepatocellular carcinoma screening in patients at risk. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.2019;3:302-310.



18. Lok AS, Seef LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM et al Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
19. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, et al. Risk assesment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography *J Clin gastroenterol* 2008;42:839-843.
20. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M., Arakawa Y, Ide T, Sata M et al, Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance programs of cirrhotic and non cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan *Amm Intern Med* 1999;131-174
21. Ioannu GN, Green PK, Berry K . HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma *Hepatology* 2017;Sepp 5.piiiS0168-8278(17)3273-0.doi:10.1016/j.jhep.2017.08.030
22. Perumpail RB, Wong RJ AhmedA. Et al. Hepatocellular carcinoma in the setting of the nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome:US experience. *Dig Dis sci* 60, 3142-3148 (2015). <http://doi.org/10.1007/s10620-015-3821-7>.
23. Deugnier YM, Guyader D, Crantockk L, Lopez JM, Turlin B Yaouang J et al. Primary liver cancer in genetic hemocromatosis: a clinical, pathological ,, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993 Jan;104(1):228-34.doi:10.1016/0016
24. Perlmutter DH .Pathogenesis of crhonic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res*. 2006 Aug;60(2):233-8.doi:10.1203/01.pdr.00002288350.61496.90.PMID:16864711.
25. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis:surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis . *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30((1):3-47.doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.Epub 2009 Apr 8.PMID
26. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma:a cost effectiveness analysis. *Gut*.2001 Feb;48 (2):251-9.doi:10.1136/gut.48.2.251
27. Gupta S, Bent S Kohwels J, Test characteristics of alpha fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C A systemic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003 Jul 1;139(1):46-50.doi 10.7326/0003-48819-139-1-200307010-00012.PMID:128834318.
28. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al Serum alpha fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C:results from the HALT-C trial *J Hepatol*.2005 Sep;43(3):434-41.doi:10.1016/j.jhep.2005.03.019.PMID 16136646
29. Giannini EG Marengo S, Borgonovo G, Savarino V, Farinati F, Del Poggio P et al Alpha fetoprotein has no prognostic role in small hepatocellular carcinoma identified during surveillance in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2012 Oct;56(4): 1371-9.doi:10.1002/hep.25814. PMID:22535689
30. Sherman M serological surveillance for hepatocellular carcinoma: time to quit *J Hepatol* 2010;52:614-615 PMID:20185193 doi:10.1016/j.jhep.2009.11.026
31. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan:Consensus-based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology ((JSH) 2010: updated version *Dig Dis* 2011;29:339-364 PMID:21829027.doi:10.1159/000327577



32. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhanes, Teng MJ, Palmer DT et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jan;23(1):144-53.doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0870.Epub 2013 Nov 12.PMID:24220911
33. Sato T, Tateishi R, Yoshida H , Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C *Hepatol Int.* 2009 Dec;3(4):544-50.doi:10.1007/s12072-009-9145-y. Epub 2009 Aug 6 PMID: 19669240;PMCID:PPMC2790585