

Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con carcinoma hepatocelular en dos centros de referencia de Venezuela

Autores Marlene Domínguez,¹ Amador Guzmán,² María Alejandra Bastardo,² Edmundo Martínez,¹ Manuel Carreiro¹ y Roberto León²

Afiliaciones ¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Dr. Domingo Luciani (IVSS), Caracas, Venezuela.
²Instituto Médico la Floresta, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(2):66-70. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Marlene Domínguez, Médico Gastroenterólogo del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani (IVSS), Caracas, Venezuela.

Correo-e: dominguezgarcia1@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de septiembre de 2012. Fecha de revisión: 10 de septiembre de 2012. Fecha de aprobación: 6 de marzo de 2013.

Resumen

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente, constituyendo un problema mundial de salud pública por su alta prevalencia y tasa de mortalidad. **Objetivo:** evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Métodos: Estudio de casos consecutivos con revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes con diagnóstico de CHC que acudieron a la consulta de hepatología de dos centros caraqueños entre 1997 y 2011. Se evaluaron características clínicas, epidemiológicas y de estadiaje según Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC. **Resultados:** Se incluyó 116 pacientes con diagnóstico de CHC. La edad media fue $61,34 \pm 12,02$ años, 75% eran hombres y 89,7% de los pacientes tenían cirrosis hepática subyacente, siendo confirmada histológicamente en 33,7%. El 70,7% de los pacientes tenían alguna complicación asociada a hipertensión portal. El virus de la hepatitis C (VHC) constituyó la principal etiología de enfermedad hepática (31%), alcohol (21,6%), virus de la hepatitis B, VHB (14,7%) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (14,7%). El hepatocarcinoma fue diagnosticado más frecuentemente en pacientes con cirrosis por HBV 15,56%.

El 56% de los casos tenían niveles de alfafetoproteína mayores de 300 ng/ml. El lóbulo derecho fue la localización más frecuente (64,7%) y 79,3% de las lesiones mostraron patrón vascular típico en los estudios radiológicos. El estadio tumoral según los criterios de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) fueron estadio C (37,9%) D (25,9%), B (24,1%), A (7,8%) y 0 (2,6%). **Conclusiones:** la infección por HCV es la etiología más frecuente de cirrosis hepática en pacientes con CHC, pero la infección por VHB tiene mayor impacto en términos relativos. El diagnóstico se hace en forma tardía (estadios intermedios o avanzados), siendo necesario intensificar medidas de pesquisa en estos pacientes.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, epidemiología, Clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer, virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, cirrosis hepática.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN TWO REFERENCE CENTERS VENEZUELA

Summary

Introduction: The hepatocellular carcinoma (HCC) is the main primary liver neoplasia and is a public health problem in the world due to high prevalence and mortality. **Objective:** Evaluate clinical and epidemiological characteristics in patients with Hepatocellular carcinoma. **Methods:** A retrospective analysis of a prospectively maintained database of 116 patients with diagnosis of HCC in two centers of Caracas between 1997 and 2011 was conducted. We evaluated epidemiological, clinical, biochemical and tumor aspects according to Barcelona Clinic Liver Cancer in patients with HCC. **Results:** Mean age was 61.34 ± 12.02 years, 75% were male and 89.7% of patients had liver cirrhosis. Portal hypertension complications (ascites, hepatic encephalopathy, esophageal varices) were present in 70.7% of patients. Hepatitis C virus (HCV) was the main etiology of hepatic disease (31%) followed by alcohol (21.6%), hepatitis B virus (14.7%) and non alcoholic steatohepatitis (14.7%). HCC was more frequent in patients with cirrhosis associated to HBV infection. The 56% of patients had alpha-fetoprotein levels higher than 300 ng/ml. The 64.7% of tumors were localized in the right lobe of liver and 79.3% of tumor lesions demonstrated typical pattern in radiologic studies. The most patients had advanced disease according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification (Stage C, 37.9%; stage D, 25.9%; stage B, 24.1%; stage A, 7.8% and stage 0, 2.6%). **Conclusions:** HCV infection was main cause of cirrhosis in patients with HCC, but HBV infection had higher impact in these patients. Our study showed that the diagnosis of these patients undergo late and is very important intensify screening measures in patients with liver cirrhosis.

Key words: Hepatocellular carcinoma, epidemiology, Barcelona Clinic Liver Cancer stages, hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus, liver cirrhosis.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un cáncer frecuente a nivel mundial y es responsable de aproximadamente 600000 muertes anuales, siendo la neoplasia primaria del hígado más frecuente, constituyendo en algunos países el 70-85% de todos los cánceres primarios hepáticos.¹ La incidencia del CHC es variable y depende de la región geográfica y de la exposición a factores de riesgo secundarios.² En 2002, el 82% de todos los hepatocarcinomas ocurrió en países subdesarrollados, y 55% sólo en China.³ Es una enfermedad compleja asociada a múltiples factores de riesgo y cofactores.^{4,5} La cirrosis hepática es el principal factor de riesgo para desarrollar CHC. La infección por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) son de particular importancia, dado que aproximadamente el 50-80% de los casos de CHC a nivel mundial están asociados al VHB; especialmente en países del continente asiático; y 10 a 25% asociado a VHC.⁶ Otros factores de riesgo medioambientales y genéticos se han asociado a esta enfermedad, como por ejemplo, el excesivo consumo de alcohol, la ingesta de aflatoxinas, diabetes, obesidad, hemocromatosis, el sexo masculino, la edad mayor de 40 años, entre otros.⁷

En la última década, la incidencia del CHC parece haber cambiado en varios países, como ocurrió en EEUU donde ha incrementado la incidencia probablemente relacionado con el incremento en la incidencia de cirrosis ocasionada por infección crónica por VHC.⁵

La distribución geográfica del CHC varía a nivel mundial y oscila entre 2,1 en América central a 35,1 en Asia oriental. Globalmente, tres zonas epidemiológicas han sido definidas de acuerdo a la incidencia de CHC ajustado por edad por 100000 habitantes por año: baja (con menos de 5), intermedia (entre 5 y 15) y alta (mayor de 15).⁶

La vigilancia activa en poblaciones de alto riesgo ha incrementado la frecuencia de diagnóstico en pacientes asintomáticos. Los síntomas ocurren frecuentemente en estadios más avanzados, incluyendo dolor abdominal, pérdida de peso, dolor torácico, entre otros. Sin embargo, los pacientes pueden ser asintomáticos en el momento del diagnóstico. Se recomienda un esquema de vigilancia en pacientes de riesgo que incluya ultrasonido abdominal y determinación de alfafetoproteína cada seis meses con la finalidad de detectar lesiones pequeñas, que permitan aplicar terapias con fines curativos y de esta manera mejorar la supervivencia de estos pacientes.⁸

El diagnóstico de hepatocarcinoma se basa en criterios no invasivos o histológicos. Los criterios no invasivos son sólo aplicables en pacientes cirróticos y son basados en técnicas de imágenes obtenidas por TAC (tomografía axial computarizada) cuatrifásica o RMN (resonancia magnética nuclear) dinámica-contrastada. Radiológicamente el hepatocarcinoma se caracteriza por patrón vascular típico (lesión hipervascular en fase arterial y con lavado en fases venosa portal o tardía). En nódulos mayores de 1 cm, la presencia de lesión vascular típica en una de estas técnicas radiológicas es suficiente para hacer el diagnóstico de hepatocarcinoma.⁹

El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínicas, epidemiológicas y de estadiaje de BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) en los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de casos consecutivos con revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes con diagnósti-

co de carcinoma hepatocelular que acudieron a la consulta de hepatología de dos centros asistenciales de referencia ubicados en Caracas (Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani y el Instituto Médico La Floresta) durante el periodo comprendido entre el 01 de agosto de 1997 y el 27 de mayo de 2011.

Se incluyó pacientes con diagnóstico de CHC según criterios radiológicos y/o histológicos como descritos previamente.^{9,10} Se evaluaron características clínicas, paraclínicas, epidemiológicas y de estadiaje (criterios del Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) en los pacientes con dicho diagnóstico.

Las variables incluidas fueron edad, sexo, presencia de cirrosis, etiología de la cirrosis, presencia de complicaciones de hipertensión portal, diagnóstico histológico de cirrosis hepática, estadio según BCLC, número de nódulos, localización de los nódulos, características radiológicas, niveles de alfafetoproteína. Se excluyeron pacientes si no existía información suficiente en relación con las variables estudiadas.

Los datos fueron reportados como porcentaje (%), media y desviación estándar.

Resultados

Inicialmente, se evaluaron 139 pacientes con diagnóstico de CHC, 23 pacientes se excluyeron por no disponerse de información suficiente, siendo finalmente incluidos 116 pacientes.

Las características generales de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**. El 65,6% de los pacientes pertenecían a la Gran Caracas (43,2% de los pacientes procedían del Distrito Capital y el 22,4% del estado Miranda) (**Figura 1**). Los pacientes pertenecían a la séptima década de la vida, la edad media al diagnóstico fue $61,34 \pm 12,02$ años. El género predominante fue el masculino (75%). El tamaño medio de los nódulos fue de $8,15 \text{ cm} \pm 7,22 \text{ cm}$ (**Cuadro 1**).

El 89,7% de los pacientes tenían cirrosis hepática subyacente, de los cuales 33,7% poseían comprobación histológica de la misma. El 85% de los pacientes tenían cirrosis hepática Child-Pugh A o B (**Figura 3**). Los pacientes sin cirrosis hepática establecida tenían hepatitis crónica B (9 pacientes) como causa de enfermedad hepática y 2 pacientes tuvieron hepatocarcinoma fibrolamelar sin enfermedad hepática subyacente. En estos pacientes el diagnóstico de hepatocarcinoma se confirmó histológicamente en todos los casos.

La mayoría de los pacientes (70,7%) tenían complicaciones asociadas a hipertensión portal. Las complicaciones más frecuentes fueron ascitis, varices esófago-gástricas, encefalopatía hepática o la combinación de las mismas (**Figura 2**).

El diagnóstico de hepatocarcinoma se hizo en el 63,4% de los casos en la primera consulta, y el 48,2% de los pacientes tenían algún síntoma asociado al CHC.

El método de imagen inicial en el diagnóstico fue el ultrasonido abdominal (60,7%) seguido por TAC abdominal (37,5%).

El virus de la hepatitis C (HCV) constituyó la principal etiología de enfermedad hepática (31%) seguida por alcohol (21,6%), virus de la hepatitis B (14,7%) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (14,7%) (**Figura 4**). Por otra parte, en cirróticos por HCV, el HCC fue diagnosticado en el 9,4% (37/391 pacientes), alcohol en 4,74% (25/527 pacientes) y en HBV en 15,56% (17/109 pacientes).

La alfafetoproteína (AFP) media fue $18074 \pm 92949 \text{ ng/ml}$ (**Cuadro 1**). Valores de AFP mayores de 300 ng/ml se documen-

taron en el 56% de los casos. En 81 pacientes el motivo inicial de consulta fue el hallazgo de lesión hepática ocupante de espacio, posteriormente diagnosticada como HCC y en los restantes 35 pacientes el diagnóstico se hizo durante el seguimiento.

El lóbulo hepático derecho fue la localización más frecuente del tumor (64,7%), el 79,3% de las lesiones mostraron patrón vascular típico (**Figura 5**) en los estudios radiológicos (TAC y/o RMN), y en 31,9% se realizó biopsia del tumor. En el 67% de los casos sólo había la presencia de un nódulo y el 16,1% tenían lesiones multinodulares.

El estadio tumoral según los criterios de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) fueron en orden de frecuencia: C (37,9%) D (25,9%), B (24,1%), A (7,8%) y 0 (2,6%) (**Figura 6**).

Cuadro 1 Características generales de los pacientes con carcinoma hepatocelular

Características generales	Media	SD
Edad Dx HCC (años)	61,34	12,022
Niveles de AFP (ng/ml)	18074,77	92949,86
Tamaño de la lesión (cm)	8,15	7,22
ALT (U/L)	137,86	278,19
AST (U/L)	164,44	136,72
GGT (U/L)	394,70	429,41
Bilirrubina total (mg/dl)	3,59	5,29
ALP (U/L)	281,05	216,33
Albúmina (gr/dl)	3,01	0,86
Tiempo de protrombina (seg)	14,69	3,38
Plaquetas	166823,85	92376,73
Hemoglobina (gr/dl)	12,73	2,19
Hematocrito (%)	39,06	6,49
Leucocitos	7262,7	3017,54
Creatinina (mg/dl)	1,12	0,70
Sodio (mEq/L)	136,24	6,65

Media y desviación estándar de parámetros bioquímicos, edad y tamaño del tumor

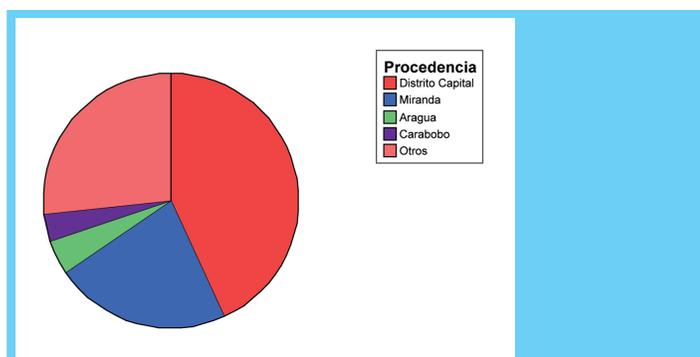


Figura 1 Procedencia geográfica de los pacientes con carcinoma hepatocelular

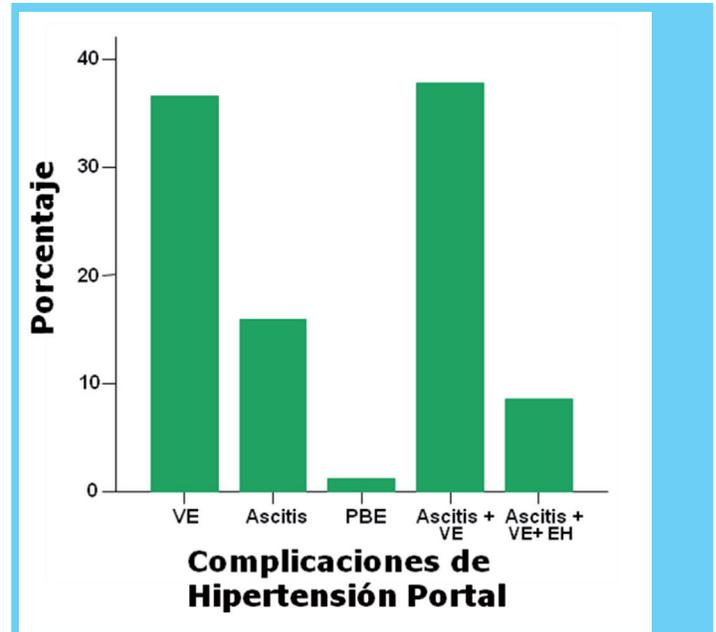


Figura 2 Complicaciones de hipertensión portal en pacientes con carcinoma hepatocelular

Complicaciones de hipertensión portal (ascitis, VE: varices esofágicas, PBE: peritonitis bacteriana espontánea, EH: encefalopatía hepática) presente en los pacientes con hepatocarcinoma.

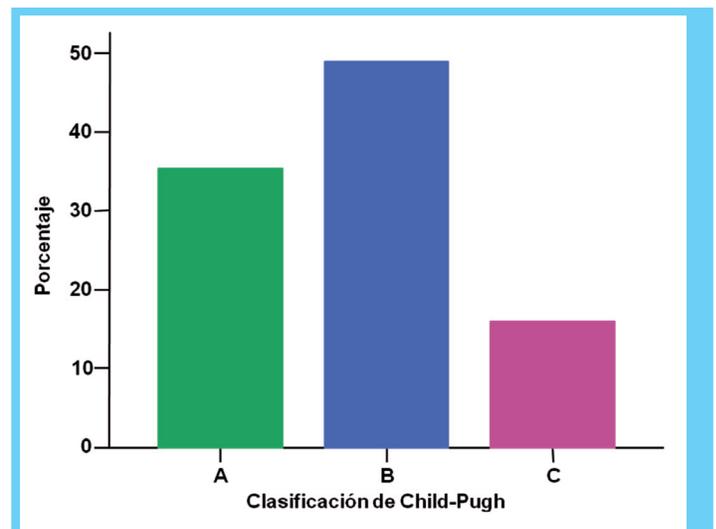


Figura 3 Clasificación de Child-Pugh en pacientes con hepatocarcinoma

Clasificación de Child-Pugh evaluando funcionalismo hepático en pacientes con hepatocarcinoma.

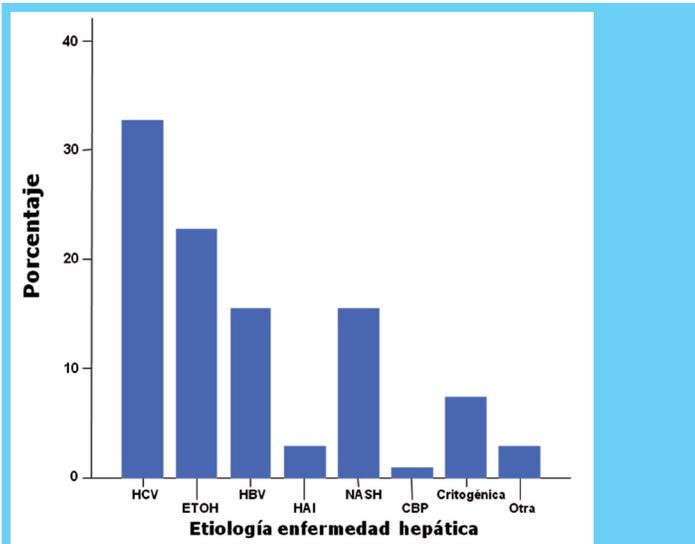


Figura 4 Etiología de la enfermedad hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular.

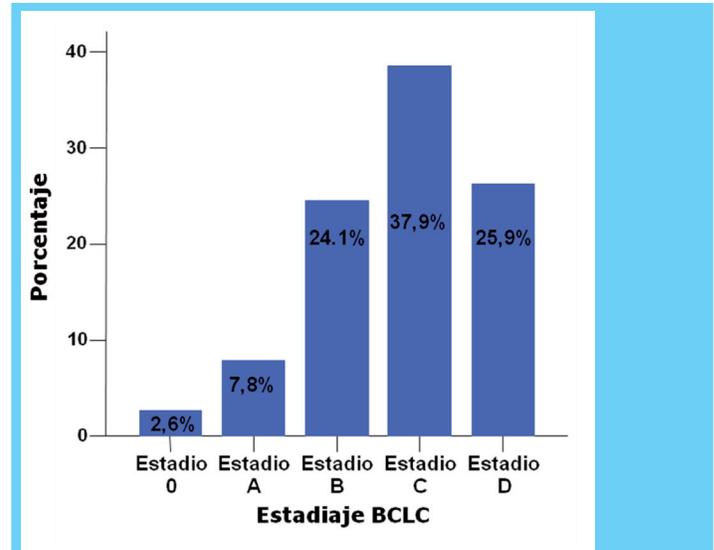


Figura 6 Estadíaaje según la clasificación de Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) de los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Etiologías de la enfermedad hepática subyacente en los pacientes con hepatocarcinoma. HCV; virus de hepatitis C, ETOH: alcohol, HBV: virus de hepatitis B, HAI: hepatitis autoinmune, NASH: esteatohepatitis no alcohólica, CBP: cirrosis biliar primaria.

Estadíaaje del hepatocarcinoma según la clasificación de Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC). Estadio 0: lesiones menores de 2 cm de diámetro, Child A y performance status 0; Estadio A: lesiones únicas < 5 cm o hasta 3 lesiones < 3 cm. Child A-C, Performance status 0; Estadio B: lesiones multinodulares, Child A o B, Performance Status 0; Estadio C: Lesiones con invasión portal, ganglios o metástasis, Performance status 1-2, Child A-C; Estadio D: estadio terminal.

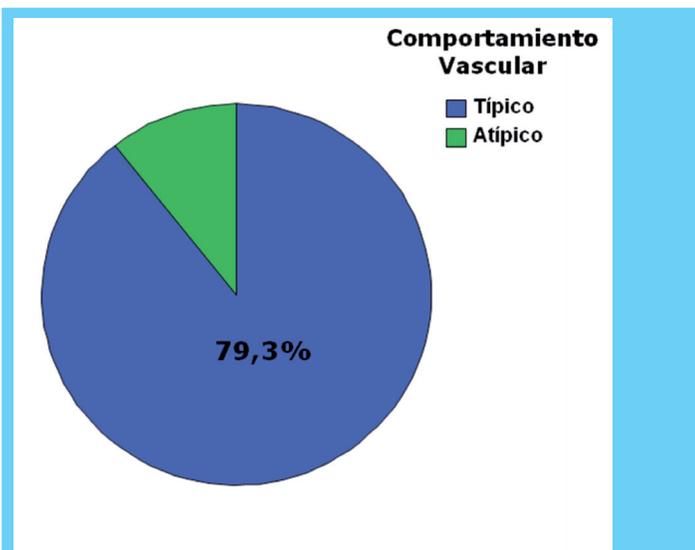


Figura 5 Comportamiento vascular en estudio de TAC y/o RMN abdominal de pacientes con carcinoma hepatocelular

Comportamiento vascular de los hepatocarcinomas en la tomografía axial computarizada (TACO y/o resonancia magnética nuclear. Comportamiento típico: lesiones ocupantes de espacio con captación de contraste en fase arterial y lavado en fase venosa. Comportamiento atípico cualquier comportamiento diferente al descrito previamente.

Discusión

Este estudio descriptivo presenta una serie de más de 100 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en dos centros de Caracas. Nosotros encontramos que la mayoría de los pacientes con CHC pertenecen al sexo masculino y tienen como factor de riesgo la presencia de cirrosis hepática, lo cual coincide con la literatura reportada previamente a nivel mundial.^{3,10} El grupo etario más afectado es la séptima década de la vida. Series previas describen que el CHC afecta principalmente a pacientes entre la quinta y sexta década de la vida.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 75% de los hepatocarcinomas a nivel mundial son atribuibles a infección crónica por los virus de la hepatitis C y B.⁷ En este estudio reportamos que en nuestros pacientes la etiología de enfermedad hepática más frecuentemente asociada con carcinoma hepatocelular fue la infección por el VHC, resultados semejantes a los encontrados en países occidentales desarrollados. Es importante destacar que a pesar que el alcohol es la principal causa de enfermedad hepática en nuestro medio este no constituye la principal causa subyacente de enfermedad hepática en pacientes con hepatocarcinoma.

Interesantemente, nosotros encontramos que los pacientes con infección por VHB tienen una mayor prevalencia de hepatocarcinoma en comparación con pacientes con enfermedad hepática asociada a infección por VHC, alcohol, entre otras. Los mecanismos de carcinogénesis asociados en infección por VHB y VHC difieren.

Se cree que el VHB juega un papel directo en la transformación de los hepatocitos a través de la interacción directa entre las proteínas virales y celulares o por la integración del genoma viral en el genoma del huésped.⁷ Mientras que el VHC promueve procesos fibróticos que pueden progresar a cirrosis hepática y finalmente a hepatocarcinoma.⁷

La mayoría de los pacientes presentan complicaciones asociadas a hipertensión portal, lo que habla a favor de enfermedad hepática avanzada. Asimismo, encontramos que el diagnóstico se realiza tardíamente, ya que la mayoría de los pacientes pertenecían a estadios intermedios o avanzados de la enfermedad, según la clasificación de la BCLC. Esto indica que el seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática no está siendo efectivo en el diagnóstico precoz de hepatocarcinoma. Por tal motivo, es necesario intensificar las medidas de pesquisa en pacientes considerados de alto riesgo, particularmente en cirrosis por hepatitis viral y alcohol con la finalidad de realizar diagnóstico de lesiones más precoces que puedan ser tratadas con fines curativos y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Conclusiones

La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática asociada a hepatocarcinoma y este se desarrolla principalmente en pacientes con cirrosis hepática subyacente, aunque los pacientes con infección crónica por el VHB desarrollaron más frecuentemente carcinoma hepatocelular. Asimismo, el diagnóstico de CHC se realiza en forma tardía en nuestra población, en vista que la mayoría de los pacientes presentaban al momento del diagnóstico estadios avanzados según la clasificación de BCLC, siendo necesario intensificar la pesquisa en la población de riesgo con la finalidad de hacer diagnóstico precoz y poder mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: hígado

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental ni comercial.

Referencias bibliográficas

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
3. Venook A, Papandreou C, Furuse J, Ladron de Guevara L. The incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A global and Regional Perspective. *The Oncologist* 2010;15 (Suppl 4): 5-13.
4. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191-211.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;

65(12):1285-90.

6. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Masazumi A, Nishi N, Takahashi I and Chayama K. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in a Japanese Population: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):846-54.

7. Bahri O, Ezzikouri S, Nissaf Alaya-Bouafif B, Iguer F, Essaid El Feydi A et al. First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. *World J Hepatol* 2011 3(1):24-30.

8. Hsu A, Lai Ch, Yuen MF. Update on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Curr Hepatitis Rep* 2011;10:106-111.

9. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.

10. Forner A, et al J. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin* 2009;132(7):272-287.