



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

Comentario editorial sobre carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico: características clínicas y resultados en Veracruz, México[☆]



Editorial comment on hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver: Clinical characteristics and results in Veracruz, Mexico

El carcinoma hepatocelular (CHC) ha continuado aumentando su incidencia y es actualmente el segundo tumor más letal. Su principal factor de riesgo es la cirrosis, y a nivel mundial la mayor parte de los casos se atribuyen al virus de hepatitis B, seguido del virus de hepatitis C, pero en el mundo occidental, la principal causa es el virus de hepatitis C. Sin embargo, la epidemiología del CHC está cambiando y con el acceso a los nuevos antivirales la frecuencia de CHC por virus de hepatitis C comenzará a decrecer, mientras que los casos por enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) seguirán en incremento¹. El tamizaje y el tratamiento de los pacientes con CHC en pacientes con cirrosis están definidos en base a los distintos niveles de evidencia en las guías de práctica clínica a nivel internacional. Sin embargo, hasta el 20% de los CHC ocurren en ausencia de cirrosis, y el manejo no está bien estipulado en ese escenario, ya que el algoritmo del Barcelona Clinic Liver Cancer, que es el recomendado por las guías europeas y norteamericanas, está diseñado y recomendado para pacientes con cirrosis. En ausencia de cirrosis la recomendación es optar por el tratamiento quirúrgico siempre que sea posible y viable, pero no queda claro el papel que guardan los factores pronósticos que definen los estadios en el paciente con cirrosis (i.e. carga tumoral, función hepática, estado funcional). En el presente ejemplar de la Revista Gastroenterología de México, Martínez-Mier et al. reportan las características clínicas y la evolución de 33 pacientes con CHC sin cirro-

sis en un centro en México e intentan identificar factores pronósticos².

Este estudio es muy importante ya que no hay publicaciones sobre el CHC en ausencia de cirrosis en nuestro país. En consonancia con otros estudios, los autores reportaron que el 20% de los CHC en ese centro se presentaron en ausencia de cirrosis, pero no contamos con el denominador de cada una de las etiologías para estimar qué porcentaje de CHC se presenten en ausencia de cirrosis en cada una de ellas, ya que se estima que hablando de NAFLD este porcentaje puede ser tan alto como 40-50%³. Es particularmente relevante que la mitad de los casos correspondieron a mujeres, ya que a nivel mundial el CHC es más común en el hombre tanto en cirrosis como en ausencia de esta. Este es un fenómeno interesante, ya que distintos estudios en nuestro país en pacientes con cirrosis también han identificado una proporción similar en lo que a la distribución por sexos se refiere⁴⁻⁶. Algunas hipótesis podrían ser una exposición diferencial a los factores de riesgo para desarrollo de CHC, o mayor acceso a los servicios de salud por parte de las mujeres (sesgo de referencia), pero es algo que necesita estudiarse a fondo.

De forma relevante, aunque con limitaciones con respecto a la definición operacional de NAFLD que se utilizó, los autores demostraron que en el 64% de los casos fue hígado graso el factor de riesgo asociado al desarrollo del CHC, lo cual confirma al NAFLD como la causa más común de CHC en ausencia de cirrosis también en nuestro país⁷. Esto es muy relevante ya que México se perfila como uno de los países con mayor prevalencia de NAFLD. Desafortunadamente no existen indicaciones claras de cuándo realizar tamizaje en ausencia de cirrosis, siendo la excepción los pacientes con virus de la hepatitis B, y hoy en día no hay una pauta que nos permita identificar a qué pacientes con NAFLD se les debería

[☆] Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.11.007>, Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Casanova-Sánchez IE, et al. Carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico: características clínicas y resultados en Veracruz, México. Rev Gastroenterol Mex.2021;86:4–12.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.003>

0375-0906/© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hacer tamizaje, lo que se traduce en CHC en estadios más avanzados al momento del diagnóstico. Existen dos grandes problemas en NAFLD, uno es que es una enfermedad altamente prevalente y no sería costo-efectivo realizar tamizaje a todos los pacientes, y el otro es que el ultrasonido tiene un rendimiento inferior en pacientes obesos. De los resultados de este estudio podemos concluir que sería insuficiente restringir el tamizaje a pacientes con fibrosis avanzada, ya que la mayor parte de los casos se presentó en ausencia de fibrosis avanzada. Resolver estos retos implicaría 1) identificar algún biomarcador o puntaje pronóstico que permita determinar qué pacientes tienen riesgo lo suficientemente elevado de CHC para que el tamizaje sea costo efectivo, probablemente incluyendo variables clínicas y genéticas⁸ y 2) explorar otras formas de tamizaje más sensibles basadas por ejemplo en protocolos abreviados de resonancia magnética con secuencias sin contraste⁹. Lamentablemente como en el estudio no se incluyó un grupo control no se pudieron estudiar factores asociados al desarrollo de CHC sin cirrosis. Entre los factores que se han descrito en otros estudios están el NAFLD, los distintos componentes del síndrome metabólico, el consumo de alcohol, el sexo masculino, y el FIB-4¹⁰⁻¹².

Aunque el artículo aporta información muy relevante para el estudio del CHC en nuestro país, existen algunas limitaciones que vale la pena comentar. No se incluyó en el estudio un grupo comparador de pacientes con CHC y cirrosis de la misma etiología que hubiera permitido saber si las características observadas en este estudio son propias del CHC en nuestro país en general, como lo observado en torno a la frecuencia de sexo femenino, o si estrictamente reflejan el particular caso del CHC sin cirrosis. Otra limitante es que al haber incluido pacientes con fibrosis avanzada se abre la posibilidad de que la muestra este «contaminada» con cirrosis. Si bien en el sentido estricto no es cirrosis, la fibrosis avanzada puede formar parte de la llamada enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD), que hace referencia a que hay un continuo entre el paciente precirrótico y el cirrótico compensado, y es una línea muy tenue la que los separa, ya que prácticamente se comportan de la misma forma estos estadios. De ahí que las guías europeas recomiendan tamizaje a todo paciente con F3, y la American Gastroenterological Association particularmente recomienda el tamizaje a pacientes con NAFLD y fibrosis avanzada¹³. Además, de los 7 pacientes que no tenían biopsia no sabemos si por FIB-4 por ejemplo, tenían fibrosis avanzada; de la misma forma hasta el 20% de los pacientes tuvieron índices probables de fibrosis avanzada, y no sabemos cuántos de esos no tuvieron biopsia.

Aunque la supervivencia promedio fue similar a la de otros estudios, y la que presentaron los pacientes sometidos a resección resultó ser superior a la de otras muestras, probablemente resultado de una selección muy conservadora de los candidatos a cirugía, llama la atención una supervivencia muy pobre en pacientes que recibieron tratamiento local, incluso muy inferior a la que vemos en pacientes con cirrosis. Lo anterior hace pensar que el tratamiento local se reservó para pacientes que no solo no eran candidatos a tratamiento quirúrgico por comorbilidades, sino que tenían factores de mal pronóstico. Sin embargo, no se describieron las características de los pacientes que se sometieron a los distintos

tratamientos, con lo cual no se pueden hacer conclusiones. En relación a los factores asociados a supervivencia, los resultados arrojados en el modelo multivariado de Cox deben interpretarse con cautela, sería erróneo considerar que no existió ningún factor asociado, ya que la mayor parte de los estudios han encontrado asociaciones entre mortalidad y variables como la edad, la carga tumoral, la presencia de satelitosis, o las dimensiones de la hepatectomía¹⁴⁻¹⁶. Muy probablemente el estudio no tiene el número de desenlaces ni el poder suficiente para poder incluir un análisis multivariado. Dicho esto, en ausencia de cirrosis es poco probable que los marcadores no invasivos de fibrosis jueguen un papel importante ya que el pronóstico estará dado más por la carga tumoral, similar a lo que vemos en pacientes con cirrosis compensada en ausencia de hipertensión portal, en donde no hay evento competitivo por parte de la disfunción hepática, y el pronóstico está dado por el CHC en sí. Sin embargo, resulta relevante que en este trabajo la carga tumoral no tuvo valor pronóstico, cosa distinta a lo reportado en otras series^{7,12} en donde la carga tumoral es el factor pronóstico más relevante en ausencia de disfunción hepática. Una explicación a este hallazgo podría ser lo limitado del tamaño de la muestra o la forma en que los autores evaluaron la carga tumoral, ya que a excepción del tamaño tumoral, no se analizó el número y la distribución de las lesiones como variables independientes, sino englobadas en los sistemas diseñados para pacientes con cirrosis como el Okuda y el CLIP¹⁶.

Finalmente, existen algunos datos que necesitarían mayor descripción para poder interpretarlos adecuadamente, por ejemplo, no se especifica si los pacientes con «trombo» tenían un trombo blando o trombo tumoral; tampoco queda claro por qué en pacientes sin cirrosis la función sintética hepática (i.e. ALBI) estaba comprometida; por último no se establecen las circunstancias que llevaron al diagnóstico del CHC, es decir, si algunos pacientes estaban bajo tamizaje (e.g. los que tenían fibrosis avanzada), o si tuvieron síntomas, o si fue un hallazgo incidental, lo cual irremediablemente impacta en el estadio de presentación inicial.

En conclusión, el estudio de Martínez-Mier et al. refuerza lo importante que será contar con herramientas para determinar el riesgo individual de desarrollar CHC, particularmente para pacientes con NAFLD, para que el tamizaje pueda ser dirigido y costo-efectivo, ya que es solo a través de un tamizaje efectivo que se puede incidir en la morbimortalidad de estos pacientes al detectar formas tempranas y curables de CHC. En cuanto a las formas de tratamiento para el CHC sin cirrosis, el estudio confirma que se debe realizar tratamiento quirúrgico siempre que sea posible, reservando los tratamientos regionales para casos no resecables.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72:250–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>.
2. Martínez-Mier G, Casanova-Sánchez IE. Carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico: Características clínicas y resultados en Veracruz México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;86(1.).
3. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:696–703, doi:10.1111/apt.14937.
4. Mondragon Sanchez R, Ochoa Carrillo FJ, Ruiz Molina JM, et al. [Hepatocellular carcinoma Experience at the Instituto Nacional de Cancerología]. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62:34–40.
5. Ladron de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sanchez-Chavez X, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Ann Hepatol.* 2009;8:212–9.
6. Romero-Sierra G, Roesch Dietlen F, Remes-Troche JM, et al. Comportamiento epidemiológico y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular en Veracruz. [abstract] *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(Suppl 2.):70, <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-X0375090611354364>.
7. Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, et al. Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:809–21, doi:10.1111/apt.15464.
8. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, et al. Combined Effect of PNPLA3 TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31238>.
9. Park HJ, Jang HY, Kim SY, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: Comparison with ultrasound. *J Hepatol.* 2020;72:718–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.001>.
10. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in united states veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:124–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.019>, e1.
11. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:72–6, doi:10.1111/liv.14362.
12. Tobari M, Hashimoto E, Taniai M, et al. The characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019, doi:10.1111/jgh.14867.
13. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053>.
14. Romero-Gutierrez M, Abanades Tercero M, Ruiz Martin J, et al. Characteristics and survival of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:760–6, doi:10.17235/reed.2019.6180/2018.
15. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016;10:632–9, doi:10.1007/s12072-015-9679-0.
16. Dasari BV, Kamarajah SK, Hodson J, et al. Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB (Oxford).* 2020;22:383–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2019.07.007>.

C. Moctezuma-Velázquez*

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, 14080. CDMX, México. Teléfono: 55 5573 3418. *Correo electrónico: mocmocte@hotmail.com*