



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Título de la tesis

**Análisis de un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de carcinoma
hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática**

Nombre del Autor

Alejo Mancebo Mata



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Título de la tesis

Análisis de un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática

Nombre del Autor

Alejo Mancebo Mata



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Análisis de un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática.	Inglés: Analysis of a surveillance program for an early diagnosis of liver cancer in patients with liver cirrhosis
2.- Autor	
Nombre: Alejo Mancebo Mata	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

Introducción:

La cirrosis es un factor de riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC es un tumor con una elevada mortalidad, pero diversas opciones terapéuticas aumentan la supervivencia si se diagnostica en estadio inicial. Las guías de práctica clínica recomiendan realizar vigilancia semestral para detectar CHC en los pacientes con cirrosis.

Objetivos:

Los tres estudios que componen la presente tesis doctoral analizan diversos aspectos de los programas de cribado sobre los que todavía existe incertidumbre: la incidencia de CHC en la cirrosis alcohólica, la adherencia de los pacientes a los programas de cribado, y las causas asociadas al fracaso del programa para detectar tumores diagnosticados en estadio inicial.

Material y métodos:

Se analizó una cohorte de pacientes cirróticos consecutivamente incorporados a un programa para el diagnóstico precoz del CHC, seguidos de manera prospectiva en el Hospital Universitario Central de Asturias. El programa se inició en septiembre de 1992 y hasta agosto de 2016 incluyó a 1.259 pacientes, de los que 188 desarrollaron CHC. El cribado consistía en la realización de una ecografía abdominal y la medición del nivel de alfa-fetoproteína. Entre 1992 y 2004 los pacientes fueron aleatorizados a recibir vigilancia semestral (n=183) o trimestral (n=183). Desde 2004 todos los pacientes recibieron vigilancia semestral. Se recogieron variables clínicas y de laboratorio a la inclusión en el programa, durante el transcurso del mismo, y al diagnóstico del tumor o la censura del



paciente. El primer estudio incorporó a los pacientes del programa con cirrosis alcohólica. El segundo estudio incluyó a todos los pacientes seguidos de manera semestral en el programa. El tercer estudio incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CHC.

Resultados:

En el primer estudio se observó que la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica Child-Pugh A o B era del 2,5%. Además, se determinó que los pacientes con plaquetas ≥ 125.000 y menores de 55 años, tenían un bajo riesgo de desarrollar CHC, del 0,3% anual.

En el segundo estudio se observó que sólo el 16% de los pacientes presentaba mala adherencia a los controles del programa de cribado, definida como la inasistencia a 2 controles consecutivos. Los pacientes que, a la entrada en el programa, tenían historia de consumo de drogas por vía parenteral, eran bebedores activos, no habían sufrido descompensaciones de su enfermedad hepática y tenían una ratio AST/ALT $\geq 1,6$, presentaron mala adherencia con mayor frecuencia.

En el tercer estudio se observó que el 26% de los CHC descubiertos en el programa de vigilancia se diagnosticaron fuera de los criterios de Milán, considerándose fracasos del programa. El estadio Child-Pugh B/C y un nivel de AFP ≥ 100 ng/ml al diagnóstico del CHC, se asociaron de manera independiente con el fracaso. El estadio Child-Pugh B a la entrada en el programa y las descompensaciones de la enfermedad hepática durante el seguimiento, fueron predictores tempranos del fracaso.

Conclusiones:

Los pacientes con cirrosis alcohólica tienen un riesgo de desarrollar CHC del 2,5% anual. Este umbral es superior al 1,5% recomendado por la guía de la AASLD para incorporar a los pacientes a los programas de cribado. Los pacientes con cirrosis alcohólica con plaquetas normales y menores de 55 años tienen un riesgo inferior a dicho umbral.

Los pacientes con cirrosis tienen una buena adherencia a los controles consecutivos del programa de cribado. El consumo activo de alcohol y una historia de consumo de drogas por vía intravenosa son los mejores predictores de mala adherencia.

Una cuarta parte de los CHC descubiertos en el programa de vigilancia se diagnostican fuera de los criterios de Milán. El estadio Child-Pugh B a la entrada en el programa y las descompensaciones de la enfermedad hepática durante el seguimiento se pueden considerar marcadores tempranos de fracaso del programa.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction:

The most well established risk factor for developing hepatocellular carcinoma (HCC) is cirrhosis. HCC is a tumour with a high rate of mortality, but various treatment options



increase survival in early stages. Clinical Practice Guidelines endorse bi-annual surveillance for early detection of HCC in patients with liver cirrhosis.

Purpose

The three studies included in the present doctoral thesis discuss various uncertain aspects of surveillance programs: incidence of HCC among patients with alcoholic cirrhosis, patient adherence to screening for HCC and the frequency and risk factors associated with program failure to detect tumors at an early stage.

Patients and Methods:

We conducted a prospective cohort study of patients with cirrhosis who were consecutively enrolled in a surveillance program for early detection of HCC at the Hospital Universitario Central de Asturias. The program started in september 1992 included 1,259 patients until August 2016, of which 188 developed an HCC. Surveillance was based on abdominal ultrasound (US) and alpha-fetoprotein tests. Patients were randomized to receive surveillance at six-month intervals (n=183) surveillance or three-month intervals (n=183) between 1992 and 2004. After 2004, all patients were surveyed every 6 months. Variables were recorded at entry into the program, during follow-up and at HCC diagnosis. The first study analyzed patients with alcoholic cirrhosis only. The second one investigated all patients with semiannual follow-ups. The third one included all HCC diagnosed in the surveillance program.

Results:

In the first study, it was observed that the annual incidence of HCC among patients with alcoholic cirrhosis of Child–Pugh class A or B is around 2.5%. Patients under the age of 55 years and with a platelet count $\geq 125 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ had a very low risk of developing an HCC, 0.3%.

The second investigation found that only 16% of patients had suboptimal adherence, defined as failure to complete 2 consecutive abdominal US. Active or previous intravenous drug use, active alcohol consumption, absence of liver decompensation before the inclusion in the program and aspartate transaminase/alanine transaminase ratio ≥ 1.6 were independent predictors of suboptimal adherence.

The third study noted that 26% of HCC tumors were beyond the Milan criteria. Child-Pugh B/C and $\text{AFP} \geq 100 \text{ ng/ml}$, both at diagnosis, were independently associated with failure. However, Child-Pugh B at entry and development of liver-related complications during follow-up can be early predictors of failure.

Conclusions:

Patients with alcoholic liver cirrhosis have an annual incidence of HCC of 2.5%, a risk higher than the 1,5% threshold recommended by AASLD to initiate surveillance for an



early diagnosis of HCC. Patients with normal platelet count and under the age of 55 are below this threshold.

The adherence to the process of HCC surveillance can be considered as adequate among cirrhotic patients. Active alcohol consumption and a history of intravenous drug use are the strongest predictors of suboptimal adherence.

Approximately 25% of HCC cases diagnosed among patients included in a surveillance program were beyond the Milan criteria. Child-Pugh B at entry and development of liver-related complications during follow-up can be early predictors of failure.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

A mi familia

Agradecimientos

El primer agradecimiento, es, sin lugar a dudas, para mis directores y tutores de tesis. Para el Dr. Rodrigo, por la paciencia y el optimismo con el que transmitía la necesidad de seguir avanzando paso a paso en una tesis que se inició hace 4 largos años ya. Para el Dr. Manuel Rodríguez, a quien en realidad le pertenece. Por tener la visión de recoger datos de los pacientes a quienes diariamente atendía y la perseverancia de rellenar, durante más de 2 décadas, las famosas carpetas azules, amarillas y la base de datos. Por no desesperarse con los numerosos correos que le envié, con los miles de bocetos de artículos o posters que me iba corrigiendo. Por encontrar tiempo entre su inagotable agenda de congresos, clases y seminarios para los cientos de reuniones que están detrás de esta tesis. Por animarme a seguir investigando pese a que ya se hubiese publicado el primer artículo.

Esta tesis también pertenece al equipo que, cada semana, cada mes, rellenó las carpetas y la base de datos. Sin pedir nada a cambio, a base de trabajo fuera de su jornada laboral. Ellas y ellos son Luisa González, Carmen Navascués, Valle, Ramón. Esta tesis también le pertenece a las ecografistas, a Maribel, a Nieves. Que son parte del programa de cribado y que salvan vidas a oscuras en una pequeña habitación. Y aunque está en la trinchera final del programa de cribado, con los hepatomas, María Varela también forma parte de esta tesis. Porque “*amadrinó*” y supervisó los artículos. Porque se preocupó de los trabajos como si fuesen suyos propios. No me puedo olvidar de mis “*coerres*”. Que sin lugar a dudas eran mucho más precisas y pacientes que yo en la recogida de datos durante nuestra breve estancia en el HUCA. Que me alegraron la residencia. Y a quienes guardaré siempre un cariño especial.

En parte, el sistema público de salud es la piedra angular de estos trabajos. Porque atiende a una población de pacientes con cirrosis con escasos recursos, con problemas de alcoholismo, con bajas, en paro. Porque no pregunta qué tipo de seguro tiene cada persona para atenderle. Y porque demuestra que la salud está por encima de los beneficios a corto plazo.

Por último, nada hubiese sido posible sin el apoyo de mi familia. De mis padres, a quienes quité horas de compañía. De mi abuela, a quien llena de ilusión que sus nietos hagan trabajos. De mi hermano, de Cintzia y mis sobrinos, que me llenaron de alegría los fines de semana. Y, evidentemente, de Alba. A quien “*aturulle*” durante estos 4 largos años con cada uno de los pasitos, adelante unas veces, atrás otras, de las publicaciones y comunicaciones. Y quien llena de amor la casa donde, durante cientos de horas, se fue labrando este trabajo.

Abreviaturas

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.

AFP: alfa-fetoproteína.

AST: aspartato aminotransferasa.

ALT: alanina aminotransferasa.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

CHC: carcinoma hepatocelular.

GGT: γ -glutamil transferasa.

FA: fosfatasa alcalina.

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias.

EASL: European Association for the Study of the Liver.

ECO: ecografía abdominal.

EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólico.

IMC: Índice de masa corporal.

RIC: rango intercuartílico.

RVS: respuesta viral sostenida.

TACE: quimioembolización transarterial.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

WT: wilde type.

Índice

Introducción	17
Epidemiología del CHC	18
Etiología del CHC.....	20
Tratamiento del CHC	22
Los programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC	23
Incidencia del CHC en la cirrosis de causa alcohólica	24
Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia	26
Efectividad del programa de cribado	28
Objetivos	31
Material y métodos.....	33
Cohorte a Estudio	33
Análisis de la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica	34
Pacientes y métodos.....	34
Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia	36
Pacientes y métodos.....	36
Incidencia y factores de riesgo del fracaso del programa	38
Pacientes y métodos.....	38
Diagnóstico y estadificación del CHC	40
Análisis estadístico.....	41
Resultados.....	43
Análisis de la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica	43
Datos clínicos y de laboratorio	43
Incidencia y características de los CHC.....	43
Análisis de riesgo	44
Modelo para predecir la incidencia de Carcinoma Hepatocelular.....	45
Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia	49
Datos clínicos y de laboratorio	49
Análisis y predictores de una mala adherencia.....	49
Características de los CHC.....	50
Incidencia y factores de riesgo del fracaso del programa	56
Datos clínicos y de laboratorio	56
Características de los CHC.....	56
Análisis y predictores de fracaso del programa	57
Justificación de la unidad temática de la tesis	63
Discusión	65
Conclusiones	73
Copia de los trabajos.....	75
Informe del factor de impacto.....	109
Bibliografía	111

Introducción

Cada año más de medio millón de personas en el mundo son diagnosticadas de carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC es una enfermedad mortal, con una supervivencia a 5 años sin tratamiento de alrededor del 5%. Aunque representa el 5º tumor con más incidencia en varones, y el 9º en mujeres, a nivel global es el 2º más común como causa de muerte.¹ En el 80-90% de todos los casos, el CHC se desarrollará sobre hígados cirróticos.²

La cirrosis es un factor de riesgo de desarrollo de CHC independientemente de la causa. El CHC puede empeorar la función hepática, siendo una de las principales causas de muerte relacionadas con la cirrosis hepática. Además, la cirrosis puede limitar las opciones terapéuticas de tratamiento del CHC.

La cirrosis se desarrolla durante largos periodos de tiempo en los que persiste una enfermedad hepática crónica. Se caracteriza por una disminución progresiva de la proliferación hepatocitaria, que expresa el agotamiento de la capacidad regenerativa del hígado.³ La cirrosis se caracteriza por el aumento del tejido fibroso y la destrucción de las células hepáticas, proveyendo el sustrato necesario para el desarrollo de nódulos tumorales.⁴

No se conocen en profundidad las vías metabólicas de desarrollo del CHC. La telomerasa, que juega un papel fundamental en mantener la longitud y la estabilidad de los cromosomas de las células que proliferan, como los hepatocitos, es significativamente más corta que en el tejido cirrótico no tumoral.⁵ Además, parece existir una disfunción de la telomerasa⁶ y una activación de las células estrelladas, que causa un aumento en la producción de citoquinas, factores de crecimiento y estrés oxidativo.⁷ En la génesis del CHC también se han descrito diversas vías oncogénicas y alteraciones en el DNA, incluyendo la pérdida de función del gen supresor de tumores p53.⁸

Cuando el CHC es diagnosticado por síntomas, las posibilidades terapéuticas son muy limitadas.⁹ Sin embargo, diversos estudios han mostrado que cuando los CHC son diagnosticados en estadios iniciales, se pueden ofertar tratamientos con intención curativa.¹⁰ Dada la relación entre la cirrosis y el desarrollo de CHC, hay una fuerte lógica en favor del establecimiento de programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC en pacientes con cirrosis.

Epidemiología del CHC

La mayoría de los casos de CHC ocurren en los países en vías de desarrollo, en áreas en las que el Virus de la Hepatitis B (VHB) es endémico y hay una alta prevalencia del Virus de la Hepatitis C (VHC) (Figura 1).¹ La incidencia en hombres es de dos a cuatro veces mayor que en mujeres. En hombres, las regiones con mayor incidencia son el este y sudeste asiático. Hay tasas intermedias en el sur de Europa y en Norte América y las menores tasas tienen lugar en el norte de Europa y el sur de Asia Central. En las mujeres las tasas son mucho menores, siendo las más elevadas en el este de Asia y África occidental.

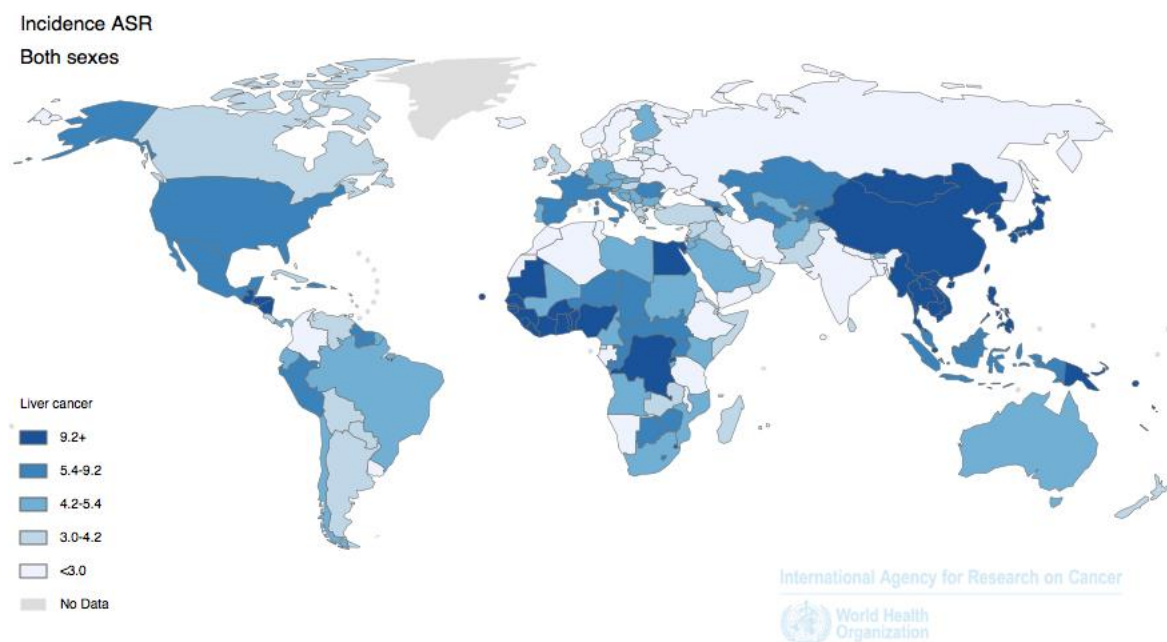


Figura 1: Tasas estimadas de Incidencia de cáncer de hígado en el mundo en 2012: ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2012

En la Unión Europea, la cirrosis hepática causa unas 170.000 muertes al año, suponiendo el 1,8% del total. En las últimas décadas, se han observado diferencias regionales en la incidencia de cirrosis hepática. En los países del norte de Europa como Dinamarca y Suecia, la prevalencia de cirrosis no ha disminuido. En Gran Bretaña e Irlanda, existe incluso un aumento en la incidencia de cirrosis en las últimas décadas. Por el contrario, en los países de la región mediterránea como Francia, España, Portugal o Grecia, se ha observado un descenso en la mortalidad relacionada con la cirrosis hepática en ambos sexos.¹¹ La vacuna

del VHB y la reducción de la transmisión del VHC probablemente han contribuido a este descenso.¹² Sin embargo, en los países del área mediterránea, la obesidad y el consumo del alcohol pueden llegar a poner en riesgo el mantenimiento de esta tendencia a la baja. De hecho, Europa es la región del mundo con más prevalencia de consumo de alcohol y España tiene un consumo superior a la media europea.

La incidencia de CHC también tiene una notable variación regional en Europa, con los niveles más elevados de incidencia en Italia, Grecia y los países del este de Europa y los más bajos en Holanda. En nuestro país, la incidencia de CHC ha permanecido estable en los últimos años (Figura 2).

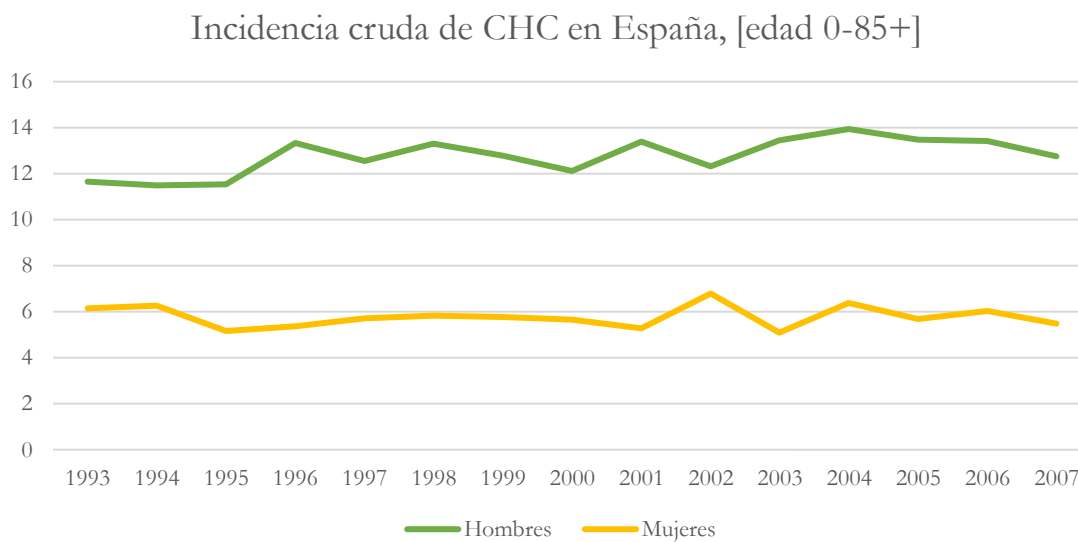


Figura 2: Incidencia cruda de CHC en España, basada en 7 estudios de registro. Fuente: International Agency for Research on Cancer, WHO

En España, el CHC es el 10º tumor con mayor mortalidad,¹³ con una incidencia aproximada de 12 casos por cada 100.000 hombres y 3,5 casos por cada 100.000 mujeres.¹⁴ Esta incidencia se ha mantenido estable en las últimas décadas. La mortalidad es muy semejante a la incidencia debido a la alta tasa de mortalidad: 4.536 casos al año. El trasplante hepático por CHC, uno de los mejores tratamientos disponibles para los CHC en estadio inicial, está en aumento: entre 1984 y 2014 el 26,5% de todos los trasplantes de hígado se indicaron por la presencia de un CHC, entre 2013 y 2015 esta cifra ascendió al 37% del total.¹⁵

Etiología del CHC

El principal factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular es la cirrosis hepática. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis son el VHB, el VHC, la enfermedad hepática alcohólica y probablemente la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).¹⁶

El VHC cursa generalmente como una infección asintomática, y los individuos infectados desarrollan cirrosis generalmente al cabo de 20 años.¹⁷ Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con VHC desarrollarán cirrosis hepática y de ellos el 7% desarrollará un CHC.¹⁸ Debido a que muchos individuos se infectaron mediante el consumo de drogas por vía parenteral en los años 1970-1980, antes de que se identificase el virus y se pudiese diagnosticar, las complicaciones de su enfermedad hepática están comenzando a aparecer ahora, y se espera que aumenten en los próximos años. En nuestro país la cirrosis por VHC es la segunda causa más frecuente de CHC, representando el 43 % de todos los casos.⁹

La curación del VHC disminuye, pero no elimina, el riesgo de desarrollar CHC en los pacientes con cirrosis, y es de esperar que los nuevos antivirales de acción directa logren disminuir la incidencia de la enfermedad en los próximos años.¹⁹ Sin embargo, los datos del seguimiento a largo plazo de pacientes con respuesta viral sostenida (RVS) tras tratamientos basados en Interferón, muestran que el riesgo de desarrollar CHC persiste en pacientes con fibrosis avanzada.²⁰ Recientemente se ha comunicado que el tratamiento con nuevos antivirales no influye en la tasa de incidencia de CHC durante los 6-9 meses posteriores al tratamiento, aunque sí se ha observado que hasta en el 54% de los pacientes que lo desarrollan el patrón tumoral puede ser agresivo.²¹

Aunque en el caso del VHB el CHC puede desarrollarse sobre un hígado no cirrótico, el 70-80% de los pacientes con CHC relacionado con la hepatitis B son cirróticos. La cirrosis ocurre en el 20-30% de los pacientes infectados con el VHB y el 25% de ellos estarán en riesgo de desarrollar CHC.²² La vacuna frente al VHB ha disminuido la incidencia de la enfermedad, pero el VHB sigue siendo un asunto de relevancia en la salud pública porque muchos pacientes no son conscientes de estar infectados. En España, aproximadamente el 4,1% de los CHC están causados por el VHB.⁹

El abuso continuado de alcohol, en una cantidad mayor a 25 g al día, es un factor de

riesgo de cirrosis,²³ aunque sólo el 13% de los pacientes con consumo excesivo de alcohol desarrollarán enfermedad hepática alcohólica.²⁴ Existe una relación dosis-respuesta entre la cantidad de alcohol consumida y el desarrollo de cirrosis, siendo el riesgo más elevado en las mujeres que consumen 30 g de alcohol al día y en los hombres que consumen 40 g de alcohol diarios o más.²⁵ El consumo de 60 g de alcohol al día aumenta el riesgo de mortalidad por cirrosis alcohólica 35 veces en mujeres y 27 en hombres.²⁶ Además, diversos factores pueden aumentar la fibrosis hepática en los pacientes con consumo crónico de alcohol, como la obesidad, el tabaquismo o la coexistencia con otras causas de enfermedad hepática.²⁷ Varios estudios también parecen mostrar que la cafeína protege frente al desarrollo de cirrosis en los bebedores crónicos.²⁸

La historia natural de la enfermedad hepática por alcohol transcurre desde un hígado normal, hacia la esteatosis, fibrosis, y finalmente la cirrosis. La esteatosis simple es reversible tras varias semanas de abstinencia, aunque si continúa el abuso de alcohol, en el 20% de casos puede aparecer fibrosis o cirrosis en un periodo de 10 años.²⁹ Algunos pacientes también pasarán por una hepatitis alcohólica.

España es el décimo país que más alcohol consume a nivel mundial, con unos 11 litros de alcohol por persona y año, lo que explica la alta prevalencia de cirrosis por alcohol. La cirrosis alcohólica, la fase final de la enfermedad hepática por alcohol, es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de CHC.³⁰ Al igual que en Francia,¹¹ en España la cirrosis por alcohol es la principal causa de hepatocarcinoma, con un 37% del total⁹ y causa una mortalidad de 4-5 personas por cada 100.000 habitantes.¹¹

La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) se caracteriza por la acumulación de grasa en al menos en el 5% de los hepatocitos, en ausencia de un consumo significativo de alcohol, infección viral u otra etiología específica. La EHGNA puede derivar en fibrosis avanzada y cirrosis.³¹ Diversos estudios muestran que los pacientes obesos³² o con diabetes mellitus tipo 2 tienen el doble de riesgo de desarrollar CHC.³³ En España, aproximadamente el 6% de los CHC se desarrollan sobre cirrosis por EHGNA.⁹

En los pacientes con cirrosis, el riesgo acumulado a 5 años de desarrollar CHC varía entre el 5 y el 30%, en función de la etiología. Los pacientes con cirrosis por VHC, VHB y Colangitis Biliar Primaria estadio IV tienen un riesgo elevado de desarrollar CHC.^{16,34} La incidencia de cáncer de hígado en los pacientes hepatitis autoinmune parece ser menor.³⁵

Igualmente, se han descrito cánceres de hígado en pacientes con cirrosis por otras causas, como déficit de alfa 1 antitripsina, hemocromatosis, o enfermedad de Wilson. En nuestro país, el 10% de los CHC están causados por alguna de estas enfermedades.⁹

Tratamiento del CHC

La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma depende del estadio tumoral al diagnóstico, de la función hepática, de la presencia de síntomas y de la comorbilidad como factor de riesgo competitivo y como factor limitante para administrar tratamientos. Cuando el cáncer se diagnostica por síntomas, tiene invasión vascular o extrahepática, la supervivencia al año es del 50%. Aquellos pacientes que permanecen postrados o en reposo más del 50% del tiempo, o que tienen enfermedad hepática en estadio Child-Pugh C, tienen una mediana de supervivencia de 3 meses, y sólo el 10% seguirán vivos al año.³⁶

Los pacientes con tumores en estadio intermedio, sin síntomas derivados del cáncer, con una cirrosis hepática compensada y sin invasión vascular, pero con tumores grandes, no trasplantables o multifocales, son candidatos a recibir quimioembolización transarterial (TACE), que mejora la mediana de supervivencia de 16 a más de 40 meses en pacientes bien seleccionados.³⁷⁻³⁸ Cuando el cáncer no es subsidiario de quimioembolización, pero los pacientes no tienen síntomas derivados del tumor, y la cirrosis está compensada, la terapia oral con sorafenib disminuye el riesgo de muerte en un 31% (HR 0,69, IC 95% 0,55-0,87; $p < ,001$).³⁹

Sin embargo, la sobrevida es notablemente mayor cuando los tumores se diagnostican en estadio inicial. Cuando el CHC se diagnostica en estadios iniciales y no existe invasión vascular o metástasis, tanto la resección como la ablación ofrecen una supervivencia de hasta el 90% a 5 años. Cuando existe hipertensión portal o bilirrubina elevada, el trasplante hepático es el tratamiento de elección, y ofrece una supervivencia a 5 años del 75%. En caso de no poder trasplantarse o realizarse una resección quirúrgica, la ablación tumoral por radiofrecuencia en tumores iniciales proporciona una supervivencia de un 50% a 5 años.⁴⁰

En otros tumores para los que se han desarrollado programas de cribado (mama, colon, próstata y cérvix) existen tratamientos efectivos para casos incluso moderadamente avanzados. En el caso del CHC, se trata de un tumor agresivo, con una elevada mortalidad.

Sin embargo, diversas opciones terapéuticas aumentan la supervivencia si se descubre en estadios iniciales. Ese hecho ha llevado al establecimiento de programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC. Dado que el 80-90% de los tumores se diagnostican sobre hígados cirróticos, los pacientes con cirrosis son la población diana de estos programas de vigilancia.

Los programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC

Los programas de vigilancia para el diagnóstico precoz del cáncer tienen como objetivo reducir la mortalidad por el cáncer. Deberían ofertar a los pacientes una ganancia de al menos 3 meses en la esperanza de vida.⁴¹ La decisión de incluir a pacientes en un programa para la vigilancia precoz para el cáncer depende del riesgo de desarrollarlo: cuánto más riesgo tenga el paciente más efectivo será el programa de vigilancia. La guía de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomienda realizar cribado del hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis con una incidencia de al menos el 1,5% anual, basándose en diversos estudios de coste-efectividad.^{42,43,44}

Sólo existen dos estudios randomizados sobre el cribado de CHC, realizados en China en pacientes con hepatitis crónica por VHB. Un estudio randomizado controlado en 19.000 pacientes, aunque el estudio fue criticado por fallos metodológicos, mostró que un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC, basado en la realización de una ecografía y la medición de la alfafetoproteína cada 6 meses, se asociaba a una reducción del 37% en la mortalidad por CHC.⁴⁵ Otro estudio randomizado mostró una mejoría en el estadio tumoral al diagnóstico, pero no demostró mejoría en la supervivencia.⁴⁶ Sin embargo, este estudio fue criticado porque con frecuencia los pacientes con CHC no recibían el tratamiento adecuado.

En los pacientes con cirrosis no existen estudios randomizados mostrando el beneficio de la vigilancia. Además, hoy en día se enfrentaría a dilemas éticos, dado que la mayoría de los pacientes informados prefieren la vigilancia.⁴⁷ Pero existe evidencia indirecta de múltiples estudios de cohortes y series de casos no controlados que indican que los tumores detectados dentro de un programa para el diagnóstico precoz del CHC en los pacientes con cirrosis tienen un estadio más inicial^{48,49} y presentan una mejoría en la

supervivencia frente a los diagnosticados fuera del programa.^{50,51}

Dos metanálisis han estudiado la efectividad de los programas de vigilancia del CHC en los pacientes con cirrosis. Un metanálisis, que incluyó estudios en pacientes con cirrosis y hepatitis crónica por VHB o VHC, mostró los beneficios de los programas de vigilancia en el diagnóstico de los tumores en estadio más inicial, pero no pudo demostrar beneficio en la supervivencia de los pacientes diagnosticados en el programa de vigilancia.⁵² Otro metanálisis, que incluyó exclusivamente estudios en pacientes con cirrosis, demostró que los programas de vigilancia del hepatocarcinoma se asocian con mejoría en el diagnóstico precoz de los tumores, en el tratamiento aplicado y en la supervivencia de los pacientes con cirrosis.

53

Las guías de la AASLD,⁴² y de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL)⁵⁴ recomiendan realizar vigilancia con ecografía cada 6 meses a los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la causa de la misma.

Existen múltiples interrogantes sobre los programas de cribado: la efectividad del cribado, la población en riesgo, el papel de la AFP, cómo realizar el cribado en las poblaciones especiales como obesos, etc.

Los tres estudios que componen la presente Tesis Doctoral analizan diversos aspectos de los programas de cribado sobre los que todavía existe incertidumbre: la incidencia de CHC en la cirrosis alcohólica, la adherencia de los pacientes a los programas de cribado, y las causas asociadas al fracaso del programa a la hora de detectar tumores en estadio inicial.

Incidencia del CHC en la cirrosis de causa alcohólica

Dado que la efectividad de los programas de vigilancia del CHC depende de la incidencia del tumor en la población diana, es esencial cuantificar el riesgo de desarrollar CHC en los pacientes con cirrosis. La incidencia anual de CHC en los pacientes con cirrosis por VHB y VHC varía en distintos estudios entre el 2,2-3,7%⁵⁵ y el 2-8% respectivamente.⁵⁶ Tanto en los pacientes con cirrosis por VHB, por VHC, como por Colangitis Biliar Primaria en estadio IV, existe evidencia de que el riesgo de desarrollar CHC excede el umbral del 1,5% anual.¹⁶ En el resto de etiologías de la cirrosis, la incidencia de CHC no está tan bien documentada.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada relacionada con el alcohol,

tienen 59 veces más riesgo de desarrollar CHC que la población general.⁵⁷ Sin embargo, la incidencia de CHC en los pacientes con cirrosis de causa alcohólica no es bien conocida. Muchos de los estudios son previos al descubrimiento del VHC, en 1989, y por tanto sus resultados no son válidos.⁵⁸ Otros análisis posteriores incluyen entre los pacientes con cirrosis alcohólica aquellos con anticuerpos frente al VHC y antígeno de superficie del VHB, y por tanto sus resultados no son comparables.^{59,60} Otros estudios analizan la incidencia en cohortes de pacientes con cirrosis sin informar de la incidencia en los pacientes de causa alcohólica.⁶¹ Finalmente, algunos estudios dan datos sobre incidencia de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica, pero sólo informan sobre incidencia acumulada. En España, un estudio del año 2006 observó una incidencia de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica del 7,1% tras 5 años de seguimiento.⁶² En Japón, 2 estudios dieron resultados discordantes, con una incidencia acumulada a 3 años del 1% en un estudio⁶³ y del 2,4% en otro.⁶⁴

Los estudios de cohorte que analizan la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica aportan resultados muy dispares. Un estudio francés de cohorte con seguimiento prospectivo en ámbito hospitalario mostró una incidencia anual del 5,6%.⁶⁵ Un estudio americano de registro, de una cohorte de veteranos de guerra con cirrosis seguidos en centros de salud, observó una incidencia del 0,6%.⁶⁶ La diferencia en los resultados puede estar influenciada por la elevada edad media de los pacientes en el estudio francés y por los sesgos en la recogida de datos inherente a los estudios de registro en el segundo caso.

En la Tabla 1 se resumen los estudios de cohorte sobre el CHC en pacientes con cirrosis alcohólica que aportan datos sobre incidencia anual.

Tabla 1: estudios de cohorte sobre el CHC en pacientes con cirrosis alcohólica

Área	Referencia	Pacientes	Media de seguimiento (años)	Incidencia anual (%)	IC 95%
Japón	Uetake, 2003 ⁶⁴	91	5,9	1,8	1,5- 2,5
Europa	N´Kontchou, 2006 ⁶⁵	478	4,1	5,6	1
América	Ioanu, 2007 ⁶⁶	734	3,6	0,6	1

En contraste con estos estudios, en el año 2012 se publicó un estudio poblacional de registro en Dinamarca sobre pacientes con cirrosis alcohólica. Dicho estudio objetivó una incidencia acumulada de CHC del 1,0% a 5 años.⁶⁷ Un nivel claramente alejado del umbral del 1,5% anual que sugiere la AASLD. Los pacientes con cirrosis de causa alcohólica no son incluidos en los programas de vigilancia del CHC en Dinamarca.⁶⁸

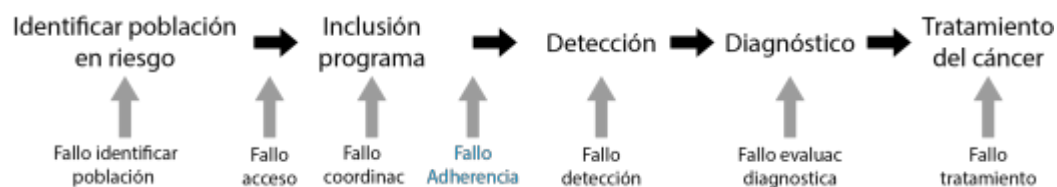
Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia

El cribado del cáncer es un proceso continuo que requiere el cumplimiento de sucesivas etapas: identificar la población en riesgo de desarrollo del cáncer, realizar, si es posible, prevención primaria, detectar el cáncer en estadio inicial, diagnosticarlo con certeza y tratarlo con el objetivo de mejorar la supervivencia de los afectados. Además, deben existir protocolos estandarizados de actuación ante los hallazgos patológicos y controles de calidad.⁶⁹

Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes diagnosticados de CHC en Europa y EEUU están incluidos en programas de vigilancia: el 20% en EEUU,⁷⁰ el 22% en Suecia⁷¹ y el 53% en España.⁹ Diversas causas explican que la población diana se diagnostique de cáncer fuera de los programas de vigilancia. En cada uno de los pasos sucesivos de los programas puede haber un fallo: fallo en el acceso de los pacientes al sistema sanitario, fallo a la hora de identificar a los pacientes con cirrosis, fallo en la inclusión de los pacientes en

los programas de vigilancia, fallo en la adherencia al cribado, fallo en la detección del tumor, fallo en el seguimiento tras la detección de resultados anormales, en el diagnóstico del tumor o en el seguimiento o en el tratamiento del mismo.

Para lograr el éxito de los programas, la adherencia de los pacientes a los mismos es esencial, dado que si es baja puede disminuir su efectividad. A diferencia de los programas de vigilancia de cáncer de próstata, mama o colon, que se realizan en población sana, los pacientes cirróticos son pacientes enfermos. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por una fase asintomática, compensada, seguida por una fase rápidamente progresiva caracterizada por el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal. Cada año aproximadamente el 5-7% de los pacientes pasarán de una fase compensada a una descompensada.⁷² La esperanza de vida de los pacientes con cirrosis descompensada es notablemente peor que la de los pacientes sin descompensaciones: 2 años, frente a los más de 12 de los pacientes no descompensados.⁷³ Este hecho puede influir en la adherencia de los pacientes a los sucesivos controles, aumentando la conciencia sobre la enfermedad o las visitas médicas para controlar las descompensaciones de la cirrosis.



La evidencia de la adherencia de los pacientes con cirrosis a los controles sucesivos es escasa. Un estudio randomizado realizado en China en pacientes con hepatitis crónica B, con ecografías y AFP semestral, mostró que sólo el 58.2% de los pacientes acudió a todas las visitas.⁴⁵ Los estudios de cohorte con vigilancia semestral muestran resultados dispares. En un estudio belga con 141 pacientes con cirrosis, sólo el 52,4% recibieron vigilancia regular.⁷⁴ Un estudio francés de cohorte, encontró que el 14,6% de los pacientes tuvieron cumplimiento inadecuado.⁷⁵ Sin embargo, las definiciones de la adherencia inadecuada son muy variables entre los diversos estudios, y no se especifican las causas asociadas al mismo.

La mayoría de los estudios que abordan este aspecto están realizados en EEUU. A diferencia de nuestro país, en EEUU es habitual que el médico encargado de solicitar la ecografía semestral de cribado sea un médico de atención primaria y no todos tienen conocimiento del protocolo del cribado de cáncer de hígado.⁷⁶ Sólo un estudio retrospectivo

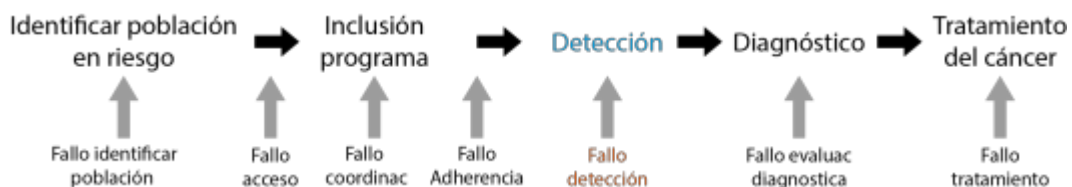
Introducción

diferencia si el fallo a la adherencia al programa de cribado se debe a que el paciente no acude o a que el médico encargado no solicita el estudio.⁷⁷ En el contexto europeo, no existe una evidencia sólida de la adherencia de los pacientes al programa de vigilancia del cáncer de hígado.

Efectividad del programa de cribado

El objetivo de los programas es aumentar la supervivencia de los pacientes. El tratamiento del CHC avanzado sigue siendo esencialmente paliativo. Por eso, es fundamental detectar los tumores en un estadio inicial, cuando se pueden ofertar tratamientos con intención curativa.

Los criterios de Milán ayudan a seleccionar pacientes con tumores potencialmente trasplantables: aquellos con un nódulo < 5 cm o tres nódulos < 3 cm cada uno, sin invasión vascular.⁷⁸ Tras el trasplante, estos pacientes tienen una supervivencia a 5 años del 74%.⁷⁸ Además, los pacientes con tumores < 5 cm con función hepática preservada y asintomáticos son candidatos a resección, con supervivencias a 5 años del 70%. Sin embargo, sólo el 30% de los CHC se diagnostican suficientemente temprano, y cumplen los criterios para ser candidatos a de resección o trasplante.⁷⁹



Numerosos análisis previos han analizado la sensibilidad de la ecografía dentro de los programas de vigilancia para detectar tumores en estadio inicial (Tabla 2), generalmente definidos como aquellos que cumplen con los criterios de Milán.

Tabla 2: estudios de cohorte sobre la sensibilidad de la ecografía

Referencia	Pacientes	Número CHC / CHC inicial	Sensibilidad ecografía	IC 95%
Arrigoni, 1988 ⁸⁰	164	16 / 12	69 %	0,41- 0,89
Oka, 1990 ⁸¹	140	40 / 33	68 %	0,51-0,081
Bolondi, 2001 ⁸²	313	61 / 50	82%	0,70-0,91
Sangiovanni, 2006 ⁸³	417	112 / 55	50 %	0,41-0,60
Caturelli, 2007 ⁸⁴	1.599	269 / 264	98 %	0,96-0,99

Un metanálisis, que recoge datos de 13 estudios, con un total de 3.113 pacientes y 498 CHC, muestra que la ecografía tiene una sensibilidad del 70.1% para detectar tumores en estadio inicial en los estudios con seguimiento semestral o trimestral.⁸⁵ Por lo tanto, más de un tercio de los tumores de los programas de vigilancia de pacientes con cirrosis, se diagnosticarán en estadios avanzados.⁸⁶

Sin embargo, las causas de estos fallos de la ecografía para detectar los tumores en el estadio inicial no se conocen. Existen pocos estudios al respecto. Dos estudios encuentran que el estadio Child-Pugh C o niveles elevados de AFP en el momento del diagnóstico del CHC se asocian con un estadio tumoral más avanzado.^{86,87} Sin embargo, estas variables, recogidas en el momento del diagnóstico del CHC, pueden ser marcadores de su presencia, y no predictores del fracaso del programa para detectar tumores iniciales. Otros estudios encuentran que la mala adherencia de los pacientes influye en el estadio tumoral al diagnóstico.⁸⁷ Sin embargo, para identificar pacientes que se puedan beneficiar de otras modalidades de cribado, es relevante analizar qué factores, previos a la aparición del tumor, se asocian con el fallo de los programas de vigilancia.

Objetivos

El objetivo del primer estudio de la presente tesis doctoral fue determinar la incidencia de CHC en una población de pacientes con cirrosis de origen alcohólico seguidos de manera prospectiva. También intentó conocer si existen pacientes con distinto riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

El objetivo del segundo estudio de esta Tesis Doctoral fue determinar la adherencia de los pacientes incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC. Igualmente tiene como objetivos determinar si la adherencia de los pacientes al programa de vigilancia influye en el estadio tumoral al diagnóstico, en el tratamiento aplicado a los tumores y en la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma, así como analizar las variables potencialmente asociadas con una adherencia subóptima.

El objetivo del tercer artículo de la presente Tesis Doctoral fue analizar de manera prospectiva el fracaso del programa de vigilancia, definido como la proporción de tumores diagnosticados fuera de los criterios de Milán, e identificar factores asociados con dicho fallo.

Material y métodos

Cohorte a Estudio

En los tres trabajos se analizó la misma cohorte de pacientes. En septiembre de 1992, se puso en marcha en la Unidad de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) un programa para el diagnóstico precoz del CHC en los pacientes con cirrosis. Desde entonces, todos los pacientes consecutivos diagnosticados de cirrosis o atendidos por dicha causa en la Unidad, fueron incluidos de manera prospectiva en el programa e introducidos en una base de datos. Hasta agosto de 2016 el programa incorporó a 1.259 pacientes con cirrosis, de los que 188 desarrollaron CHC.

Los pacientes fueron incluidos en el programa si presentaban: a) un estadio Child-Pugh A ó B; b) una edad comprendida entre 35 y 75 años; c) ausencia de CHC conocido; d) posibilidad de asistir a las consultas sucesivas y e) ausencia de una enfermedad concomitante con una esperanza de vida menor a 1 año.

El diagnóstico de cirrosis se realizó mediante biopsia hepática en 407 pacientes (32,3%), por la presencia de varices esofágicas en 612 pacientes (48,6%), por complicaciones de la hipertensión portal en 82 pacientes (6,5%) y por la presencia en la ecografía de un hígado de morfología cirrótica asociado a signos de hipertensión portal en 158 pacientes (12,5%).

La etiología de la cirrosis se estableció de acuerdo a la causa de la misma: alcohólica, si existía un consumo diario de alcohol ≥ 60 g en hombres y ≥ 40 g en mujeres, por VHC en caso de positividad en suero de anticuerpos anti-VHC y RNA del VHC, por VHB en caso de positividad en suero del antígeno de superficie del VHB u otras causas: hemocromatosis, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, déficit de alfa 1 antitripsina, EHGNA o enfermedad de Wilson, sobre la base de los criterios universalmente aceptados.

La historia de consumo de alcohol, tabaco o drogas por vía parenteral se recogía mediante una entrevista con el paciente y los familiares y se llevó a cabo por un hepatólogo del equipo. Los pacientes que recibían tratamiento para la diabetes o con niveles de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL fueron considerados diabéticos. El genotipado de HFE para detectar la mutación C282Y se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Material y métodos

Los pacientes fueron censurados en la fecha de diagnóstico de CHC, la fecha de progresión a estadio C de Child-Pugh, la fecha de inclusión en lista para el trasplante hepático, la fecha de la última visita, la fecha de la transferencia a otro centro sanitario, la fecha del desarrollo de una comorbilidad severa o la fecha de la muerte, lo que sucediese primero. Para confirmar el estado del paciente al final del periodo de estudio se consultó el Índice Nacional de Defunciones, (www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm), que incluye la fecha de todas las muertes notificadas en España y se actualiza constantemente.

Se recogieron variables clínicas y de laboratorio en el momento de la inclusión en el programa, durante el transcurso del mismo, y en el momento del diagnóstico del tumor o la censura del paciente. Variables como las complicaciones de la enfermedad hepática, el estadio Child-Pugh, o la asistencia a los controles sucesivos, se recogían en cada visita.

El primer estudio se publicó en 2013 y sólo incluyó a los pacientes con cirrosis alcohólica. El segundo estudio se publicó en 2017 e incluyó a todos los pacientes seguidos de manera semestral en el programa hasta el febrero de 2013. El tercer estudio se envió para su publicación en 2017, e incluyó a todos los tumores diagnosticados durante el transcurso del programa de vigilancia.

Análisis de la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica

Pacientes y métodos

Este primer estudio se cerró en marzo de 2010 e incluyó a todos los pacientes con cirrosis alcohólica consecutivamente incluidos en el programa, un total de 450 pacientes. Se analizaron 20 variables demográficas, clínicas y bioquímicas recogidas en el momento de la inclusión (Tabla 3).

Tabla 3: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (n = 450).

Categoría	Resultados
Edad, años *	53,9 ± 7,4
Hombre / Mujer, %	82 / 18
Child-Pugh A / B, %	70 / 30
Consumo activo alcohol, n (%)	162 (36)
Fumador o ex-fumador, n (%)	325 (72,2)
Diabetes Mellitus, n (%)	119 (26,4)
Índice Masa Corporal, kg/m ² *	28,7 ± 4,7
Varices esofágicas, n (%)	351 (78)
Descompensaciones previas, n (%)	336 (74,7)
Ascitis, n (%)	64 (14,2)
C282Y/WT ¥	24 (6,5)
Anti-HBc positivo, n (%)	53 (11,8)
α-Fetoproteína, ng/mL *	4,7 ± 4,7 (0,1-73,4)
AFP > 20, n (%)	3 (0,6)
AST, U/L *†	47,9 ± 24,7
ALT, U/L *‡	33,2 ± 14,9
Tasa de protrombina, % *	69,1 ± 15,1
Plaquetas x 10 ³ /mm ³ *	123,5 ± 67,4
Bilirrubina total, mg/dL *§	1,9 ± 1,7
Albumina sérica, g/dL *	3,8 ± 0,6
GGT, U/L *§§	157,7 ± 195,2
Fosfatasa alcalina, U/L*§§§	217,8 ± 133,5

*Expresado como media ± DS (rango).

Abreviaturas: AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; GGT, γ-glutamil transferasa; WT, wilde type.

¥Sesenta y dos valores no recogidos.

† El valor normal (N) para AST es menos de 37 U/L en hombres y 31 U/L en mujeres.

‡ El valor normal (N) para ALT es menos de 40 U/L en hombres y 31 U/L en mujeres.

§ El valor normal (N) para la bilirrubina total es menos de 1.10 mg/dL.

§§ El valor normal (N) para GGT es menos de 50 U/L en hombres y menos de 32 U/L en mujeres.

§§§ El valor normal (N) para fosfatasa alcalina es menos de 280 U/L.

Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia

Pacientes y métodos

Este segundo estudio incluyó a los 770 pacientes con cirrosis de cualquier etiología consecutivamente incluidos en el programa hasta febrero de 2013 y seguidos de manera semestral. El seguimiento se cerró en marzo de 2014. Se recogieron 17 variables demográficas, clínicas y bioquímicas en la inclusión (Tabla 4). La proximidad al centro sanitario se calculó a partir del código postal del domicilio del paciente.

Se dividió a los pacientes en 2 cohortes distintas de acuerdo con su adherencia al programa: la mala adherencia se definió como la no asistencia a la realización de dos controles consecutivos, mientras que se clasificó como pacientes con buena adherencia a aquellos que durante el seguimiento no fallaron a 2 controles consecutivos. Este criterio fue escogido arbitrariamente.

Para la censura de los pacientes, además de los criterios previamente descritos - pérdida, estadio Child-Pugh C, traslado a otro hospital, CHC, inclusión en lista para el trasplante hepático, última visita, transferencia a otro centro sanitario, desarrollo de una comorbilidad severa o muerte-, también se censuró a los pacientes con 2 fallos consecutivos a los controles.

Tabla 4. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (n = 770).

Categoría	Resultados
Edad, años *	53,9 ± 8,2
Hombre/Mujer, n (%)	609 (79,1) / 161 (20,9)
Causa de la cirrosis, n (%)	
Alcohol	472 (61,3)
VHC	191 (24,8)
VHB	70 (9,1)
Otras	37 (4,8)
Child–Pugh A/B, n (%)	576 (74,8) / 194 (25,2)
Distancia de viaje, km*	21,9 ± 32,3
Periodo de inclusión, n (%)	
1992-2003	272 (35,3)
2003-2012	498 (64,7)
Consumo activo alcohol, n (%)	234 (30,4)
Fumador o ex-fumador, n (%)	540 (70,1)
Seropositividad VIH, n (%)	57 (7,4)
Consumo de drogas por vía parenteral actual o previo, n (%)	69 (8,9)
Diabetes mellitus en la inclusión, n (%)	185 (24,0)
Índice de Masa Corporal, kg/m ² *	27,8 ± 4,9
Varices esofágicas, n (%)	546 (70,6)
Descompensaciones previas, n (%)	464 (60,3)
Plaquetas, x10 ³ /mm ³ *	119,7 ± 59,3
FA, U/L*	172,5 ± 108,7
GGT, U/L*	142,0 ± 172,9
Ratio AST/ALT*	1,4 ± 0,6

*Expresado como media ± DS (rango).

Incidencia y factores de riesgo del fracaso del programa

Pacientes y métodos

El tercer estudio incluyó a los 188 pacientes que desarrollaron CHC dentro del programa hasta diciembre de 2014. Se recogieron 21 variables demográficas, clínicas y bioquímicas de manera prospectiva (Tabla 5). Doce variables se recolectaron en el momento de la inclusión en el programa, tres durante el seguimiento y 6 en el momento del diagnóstico del CHC.

Para el análisis estadístico se clasificó a los pacientes en 2 cohortes distintas en función del estadio tumoral al diagnóstico: el fracaso del programa fue definido como la detección de un CHC fuera de los criterios de Milán, y el no fracaso del programa fue definido como el diagnóstico de los CHC dentro de los criterios de Milán.

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio (N=188)

A la inclusión	
Edad media, años (rango)	58 (40-78)
Hombre/mujer, n (%)	160 (85,1) / 28 (14,9)
Causa de la cirrosis, n (%)	
Alcohol	94 (50,0)
VHC	73 (38,8)
VHC	13 (6,9)
Otros	8 (4,3)
Child–Pugh A/B, n (%)	138 (73,4) / 50 (26,6)
Índice Masa corporal, kg/m ² *	27,7 ± 4,2
< 25, %	20,1
25-29, %	41,8
≥ 30, %	20,1
Diabetes mellitus, n (%)	75 (39,7)
Seropositividad VIH, n (%)	5 (2,6)
Complicaciones previas hipertensión portal, ** n (%)	103 (54,8)
Varices esofágicas, n (%)	145 (77,1)
AFP ≥ 20 ng/ml, n (%)	13 (6,9)
Plaquetas < 100 x 10 ³ /mm ³ ,* n (%)	87 (46,2)
Periodo de inclusión, años, n (%)	
1992-2003 / 2004-2015	106 (56,4) / 82 (43,6)
Durante el seguimiento	
Tipo vigilancia, n (%)	
Semestral / Trimestral	161 (85,6) / 27 (14,4)
Duración del seguimiento, años, n (%)	
< 5 / ≥ 5	107 (56,9) / 81 (43,1)
Complicaciones de la hipertensión portal, ** n (%)	85 (45,2)
Al diagnóstico del CHC	
Edad media, años (rango)	63 (42 – 87)
Método de detección del CHC, n (%)	
ECO	139 (73,9)
AFP	36 (19,1)
Otros	13 (6,9)
Child–Pugh A/B/C, n (%)	131 (69,7) / 45 (23,9) / 12 (6,4)
Fallo a la ECO previa, n (%)	
Sí / No	16 (8,5) / 172 (91,5)
AFP ≥ 100 ng/ml, n (%)	28 (14,9)

*Expresado como media ± DS (rango).

** Complicaciones de la hipertensión portal: hemorragia digestiva alta, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal.

Diagnóstico y estadificación del CHC

Los pacientes fueron seguidos de manera ambulatoria por hepatólogos del Servicio de Aparato Digestivo del HUCA. El cribado consistía en la realización de una ecografía abdominal y la medición del nivel de alfa-fetoproteína (AFP). En cada visita clínica, se realizó una anamnesis, una exploración física y se revisaron los resultados de los análisis y la ecografía solicitados previamente. También se notificaba al paciente las fechas del siguiente control con analítica, la fecha de la ecografía y de la visita médica. En caso de que el paciente no acudiese al control clínico, el médico le avisaba telefónicamente y se le notificaba una nueva citación para realizar la ecografía, la analítica y la visita clínica. Durante el estudio, el hospital no realizó recordatorios de las citas.

Las ecografías semestrales eran realizadas en el Hospital por digestólogos con amplia experiencia en la ecografía de cribado. Si el paciente requería un ingreso debido a un episodio de descompensación en la fecha del control ecográfico, se computaba como visita realizada. Las pruebas de imagen realizadas en dicho ingreso eran valoradas como realizadas con intención de cribado y registradas a tal efecto.

Cuando la AFP era > 20 ng/ml y más del doble del valor previo, se realizaba una tomografía axial computarizada multifásica (TAC), para descartar la presencia de CHC. Cuando se detectaba un nódulo en la ecografía, se realizaban estudios de imagen dinámicos. Todos los pacientes con una lesión focal detectada en la ecografía o con un aumento del nivel de AFP y un TAC negativo se monitorizaron trimestralmente mediante ecografía y AFP al menos durante 1 año.

Desde 1992 a 2001, el CHC se diagnosticó mediante confirmación histológica o cuando se observaba una lesión hepática junto con un nivel de AFP ≥ 400 ng/mL. Desde 2001 a 2005, el diagnóstico de CHC se realizó de acuerdo a los criterios de la European Association for the Study of Liver Disease criteria (EASL),⁸⁸ y desde 2005 hasta la actualidad, se siguieron los criterios de la AASLD.⁴²

El estadiaje tumoral se basó al menos en dos técnicas de imagen, que fueron cambiando a lo largo del estudio, de acuerdo al criterio de referencia más reciente durante las últimas 2 décadas. El estadio tumoral se definió siguiendo el sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)⁸⁹ y los criterios de Milán.⁷⁸

Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos se comunicaron usando la media \pm desviación estándar, medianas con rango intercuartílico (RIC) o N (%). La comparación entre dos grupos se obtuvo utilizando el test chi-cuadrado o la distribución t-student. El método Kaplan-Meier se utilizó para calcular las probabilidades acumuladas. La comparación entre las curvas de supervivencia se utilizó usando la prueba de log-rank. En las variables continuas, los puntos de cohorte para la predicción de la variable a estudio, se determinaron maximizando el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1), calculado a partir de las curvas Receiving Operator Curves.

Los parámetros con valores $P < 0.10$ en el análisis univariado se incluyeron en el análisis multivariado. Antes de incluir las variables en el modelo de regresión multivariable se analizó la co-linealidad y se excluyeron las variables con un factor de inflación de la varianza > 5 . Se utilizó la regresión de Cox para estimar el cociente de riesgos instantáneos (Hazard Ratio, HR). Un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todas las probabilidades tenían 2 colas con un intervalo de confianza del 95%.

Para clasificar a los pacientes según el Índice de Masa Corporal (IMC) se distribuyó a los pacientes según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y se excluyeron a los pacientes con ascitis.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 19.0 (Chicago, IL).

Resultados

Análisis de la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica

Datos clínicos y de laboratorio

Las características de los 450 pacientes incluidos en el estudio se han mostrado en la Tabla 3. Básicamente eran pacientes varones (82%), con una edad media de 54 años (rango 40-75). A la entrada, 162 (32%) eran bebedores activos, mientras el tiempo medio de abstinencia en los 288 pacientes que no eran bebedores activos fue de 4.9 meses.

Durante el seguimiento, 264 (58%) pacientes fueron censurados: 62 pacientes desarrollaron CHC, 62 pacientes fallecieron, 45 pacientes tuvieron una progresión de la cirrosis a estadio C de Child-Pugh, 36 pacientes desarrollaron una comorbilidad severa (principalmente tumores extrahepáticos) y 59 pacientes se perdieron durante el seguimiento. La adherencia a las visitas consecutivas entre los pacientes que no se perdieron fue del 100% en el 76,8% de los casos, del 75% o más en el 91,9% de los casos y del 50% o más en el 97,5% de los casos. Comparando las características basales de los pacientes perdidos durante el seguimiento y de los que continuaron, no se encontraron diferencias en la edad ($52,2 \pm 6,7$ vs $54,1 \pm 7,2$ años; $P = ,07$), en la proporción de hombres (86,7% vs 84,6%; $P = ,9$), en el estadio A o B de Child-Pugh a la entrada (47 en estadio A/ 12 en estadio B frente a 258 estadio A/ 128 en estadio B; $P = ,3$). Por el contrario, el consumo activo de alcohol fue más frecuente entre los pacientes perdidos durante el seguimiento que en los pacientes que permanecieron en el programa (41,3% vs 35,7%; $P = ,004$).

Incidencia y características de los CHC

La mediana de seguimiento fue de 42 meses (RIC 72 meses). Durante este periodo, 62 pacientes desarrollaron CHC, que fue diagnosticado por la presencia de una lesión focal junto a un aumento de AFP ≥ 400 ng/mL en 3 pacientes (5%), mediante biopsia en 25 pacientes (40%) y mediante hallazgos radiológicos en 34 pacientes (55%). La incidencia anual de CHC fue del 2.6%, mientras que las incidencias acumuladas al 5° y 10° año fueron del 13,2% y del 23,2% respectivamente (Figura 3).

Resultados

Treinta y nueve tumores (62,9%) fueron uninodulares. Respecto a la clasificación BCLC, 2 tumores (4,8%) estaban en estadio 0, 38 tumores (61,9%) en estadio A, 7 tumores (11,3%) en estadio B, 8 tumores (12,9%) en estadio C y 6 tumores (9,7%) en estadio D. En relación al tratamiento, 22 pacientes fueron incluidos en lista para el trasplante hepático de los que 20 se trasplantaron finalmente. En 2 pacientes el tumor se resecó quirúrgicamente, en 21 pacientes fue tratado mediante ablación percutánea, en 4 pacientes mediante TACE, 14 pacientes recibieron tratamiento sintomático y 1 paciente fue tratado con sorafenib.

Durante el seguimiento, 22 de los 450 pacientes (5%) cumplieron los criterios previamente descritos de elevación de la AFP; 15 de ellos tuvieron CHC (7 con ecografía normal), y en 7 casos la elevación fue considerada como un resultado falsamente positivo. Globalmente, en 7 de los 63 pacientes (11%) con CHC, el diagnóstico se obtuvo gracias a una elevación de la AFP.

Análisis de riesgo

Para definir los potenciales factores de riesgo para el desarrollo de CHC, se recolectaron 20 variables en el momento de la inclusión y se censuró a los pacientes al 5º año de seguimiento. Cuarenta y tres pacientes desarrollaron CHC durante los 5 años siguientes a su inclusión en el programa. La Tabla 6 muestra los hallazgos en el análisis univariado de los diferentes factores respecto al desarrollo de CHC, mostrándose la probabilidad acumulada de desarrollo de CHC a los 5 años para cada variable.

En el análisis univariado, la edad, la cifra de plaquetas, el nivel de bilirrubina y de albúmina se asociaron de manera significativa con el desarrollo de CHC (Tabla 6). Estas 4 variables, más la tasa de protrombina, se incluyeron en el análisis multivariado. Usando la regresión Cox se observó que sólo 2 parámetros fueron significativos para predecir la aparición de CHC en los 5 años siguientes a su inclusión en el programa (Tabla 7): la edad \geq 55 años (Hazard ratio (HR), 2,39; IC 95%, 1,27-4,51; $P = ,007$) y la cifra de plaquetas \leq $125 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (HR, 3,29; IC 95%, 1,39-7,85; $P = ,007$).

Modelo para predecir la incidencia de Carcinoma Hepatocelular

Se construyeron tres grupos distintos de acuerdo a la presencia o ausencia de estas 2 variables. La incidencia anual de CHC en el grupo sin ninguna de estas dos variables (n=93), con una variable (n=228), y con ambas variables (n=129) fue del 0,3%, 2,6% y del 4,8%, respectivamente ($P < ,0001$) (Figura 4). Los resultados fueron similares cuando se aplicó este modelo al subgrupo de 140 pacientes con diagnóstico histológico de la cirrosis: 0%, 2,7% y 3,4%, respectivamente. En este subgrupo de pacientes, la incidencia acumulada de CHC a los 5 años fue del 0%, del 13,8% y del 18,3% respectivamente para los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, con una $P = ,03$ entre los grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio y una $P = ,77$ entre los grupos de riesgo intermedio y alto.

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC: análisis univariado

Variable	n	Seguimiento (meses) *	Número de pacientes con CHC	Incidencia acumulada de CHC a los 5 años	<i>p</i>
Edad (años)					
<55	242	42,2 ± 19,9	15	8,2	<,01
≥55	208	36,9 ± 20,2	28	21,1	
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)					
< 125	284	39,4 ± 20,4	36	17,0	,01
≥ 125	162	40,1 ± 20,0	7	7,9	
Bilirrubina (mg/dL)					
< 1,5	236	41,3 ± 20,0	15	8,9	,01
≥ 1,5	214	38,1 ± 20,4	28	19,39	
Albúmina (g/dL)					
< 3,8	194	40,7 ± 19,6	25	17,5	,02
≥ 3,8	251	38,6 ± 20,9	17	10,5	
Tiempo protrombina (%)					
< 60	124	39,8 ± 20,5	17	20,47	,07
≥ 60	326	40,2 ± 19,5	26	11,17	
Sexo					
Hombres	369	39,0 ± 20,1	39	15,6	,24
Mujeres	81	43,2 ± 20,5	4	6,1	
Consumo activo de alcohol					
Sí	162	38,3 ± 21,1	15	13,0	,81
No	288	40,6 ± 19,7	28	14,6	

Resultados

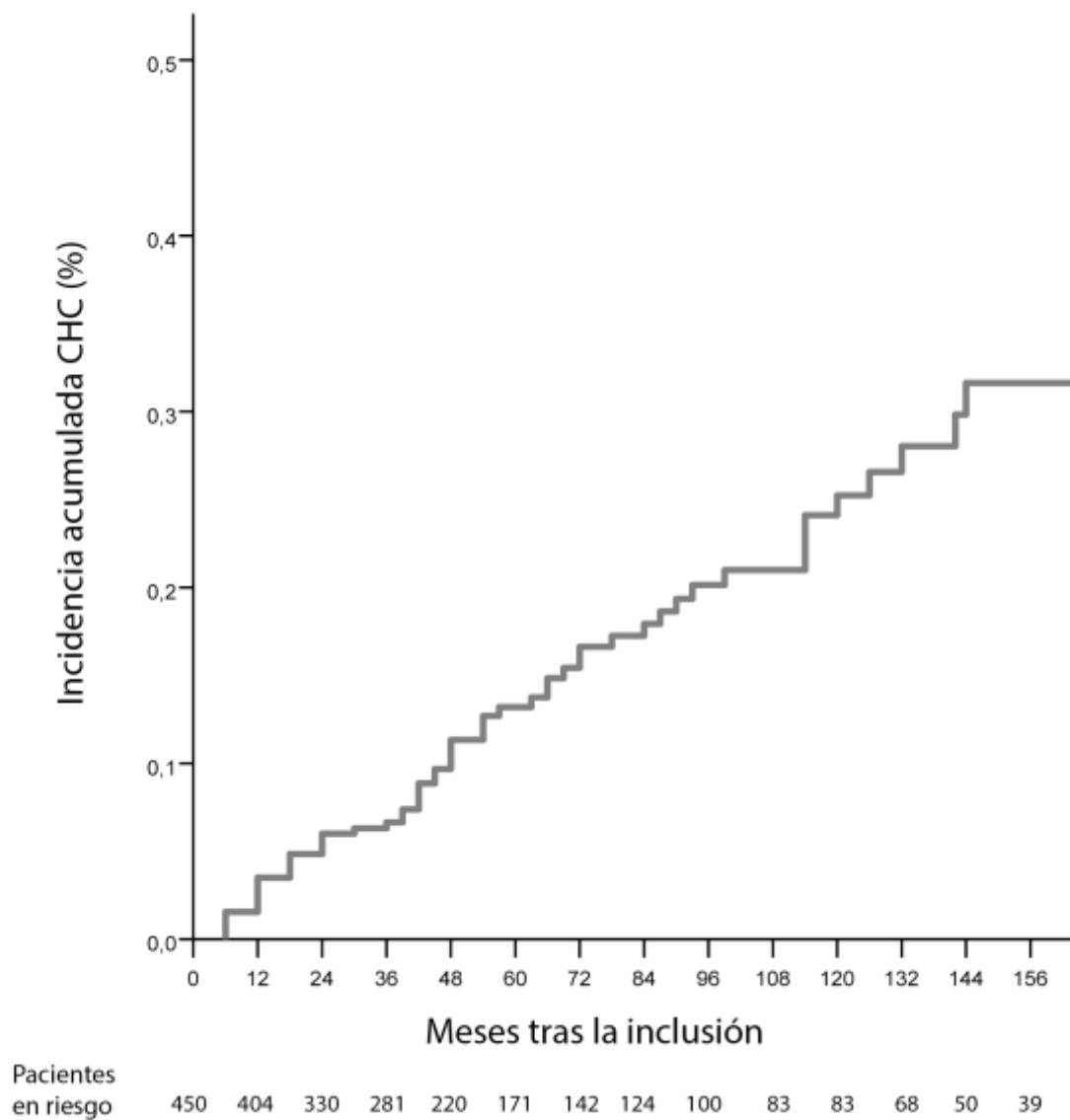
Variable	n	Seguimiento (meses) *	Número de pacientes con CHC	Incidencia acumulada de CHC a los 5 años	p
Tabaco					
No	125	41,0 ± 20,7	13	14,5	,19
Exfumador	139	37,0 ± 19,5	17	19,2	
Activo	186	41,8 ± 20,3	13	10,2	
Diabetes Mellitus					
Si	119	39,6 ± 19,7	11	12,8	,90
No	331	39,6 ± 20,5	32	14,0	
Varices esofágicas					
Si	351	40,3 ± 19,9	37	14,9	,44
No	99	38,9 ± 21,2	6	9,7	
Descompensaciones previas					
Si	336	43,2 ± 20,0	32	15,9	,99
No	114	39,5 ± 20,4	11	13,3	
Ascitis					
Si	64	43,1 ± 20,3	7	16,3	,91
No	386	39,0 ± 20,2	36	13,1	
FA (U/L)					
< 200	241	35,1 ± 19,7	18	11,1	,53
≥ 200	209	45,1 ± 19,6	25	15,3	
Anti-HBc					
Positivo	53	42,5 ± 18,1	8	22,5	,35
Negativo	397	39,3 ± 20,5	35	12,5	
IMC (kg/m ²)					
< 25	77	39,1 ± 20,3	5	12,9	,91
25-30	162	42,3 ± 19,6	13	13,1	
≥ 30	147	43,1 ± 19,5	10	9,1	
C282Y / WT [†]					
Si	24	41,6 ± 18,7	4	26,6	,36
No	364	40,5 ± 18,7	36	13,2	
AFP (ng/mL)					
< 5	297	42,5 ± 19,6	28	12,6	,40
≥ 5	153	34,6 ± 20,5	15	16,4	
AST (U/L)					
< 1 X N	204	41,4 ± 19,1	17	11,09	,35
≥ 1 X N	246	38,7 ± 21,0	26	16,02	
ALT (U/L)					
< 1 X N	329	39,4 ± 20,1	30	12,48	,71
≥ 1 X N	121	41,3 ± 20,5	13	16,47	
GGT (U/L)					
< 1 X N	140	41,8 ± 20,3	10	9,8	,24
≥ 1 X N	310	39,2 ± 20,1	33	15,7	

*Expresado como media ± DS (rango).

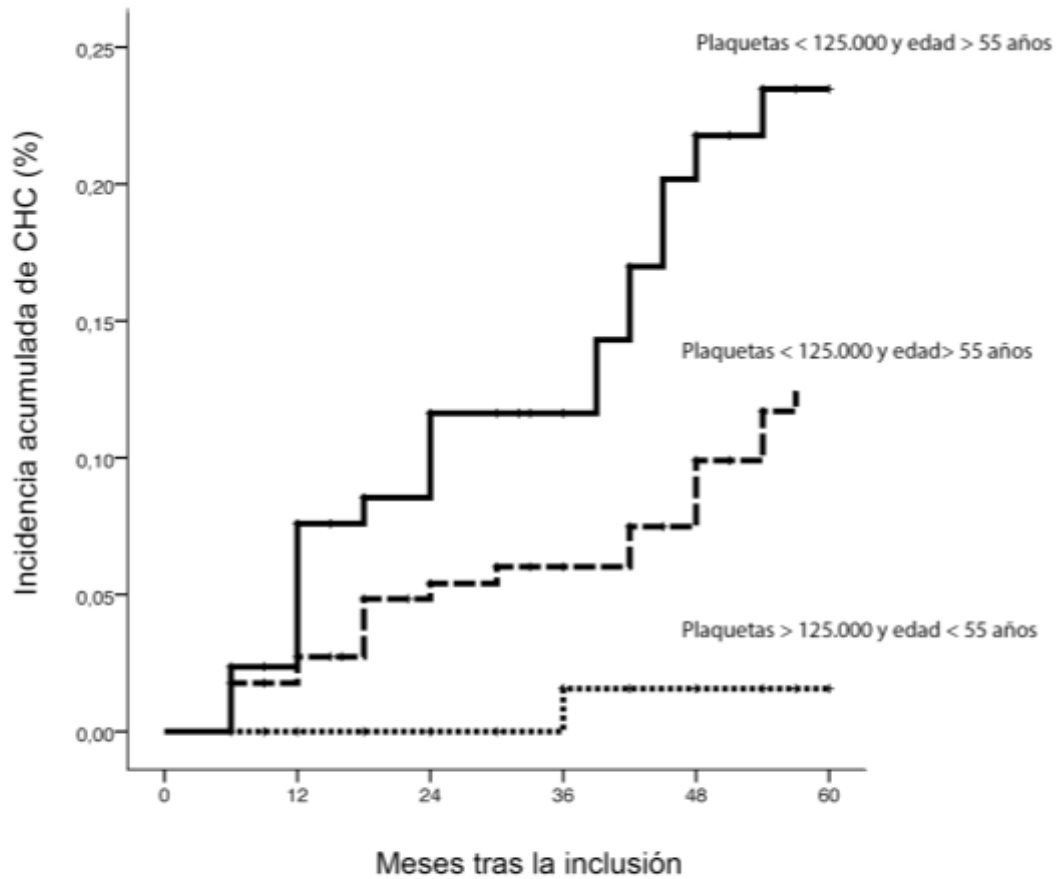
† Faltan 62 valores

Tabla 7. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC en el análisis multivariado

Variable	Odds Ratio	IC 95%	P
Edad \geq 55 años	2,39	1,27 – 4,51	,007
Plaquetas $< 125 \times 10^3 / \text{mm}^3$	3,29	1,39 – 7,85	,007

**Figura 3.** Incidencia acumulada de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica estimada por la curva de Kaplan-Meier

Resultados



pacientes en riesgo

Ninguna variable	126	98	80	66	47	39
Una variable	225	187	156	128	102	89
Ambas variables	90	76	67	56	47	42

Figura 4. Estimación de la incidencia acumulada de CHC a 5 años de acuerdo con la presencia de 2 factores independientemente asociados con el desarrollo de CHC, estimada por la curva de Kaplan-Meier

Adherencia de los pacientes al programa de vigilancia

Datos clínicos y de laboratorio

Las características de los 770 pacientes incluidos en este segundo estudio se han mostrado en la Tabla 4. Básicamente eran pacientes varones (79,1%), con una edad media de $53,9 \pm 8,2$ años y la mayoría estaban en estadio Child-Pugh A (74,8%). Las principales causas de la cirrosis fueron el consumo de alcohol (61,3%) y la infección por VHC (24,8%). Doscientos treinta y cuatro pacientes (30,4%) eran bebedores activos en el momento de la inclusión en el programa y 69 (8,9%) usaban o habían usado drogas por vía parenteral.

La mediana de duración del seguimiento fue de 42 meses (RIC 60,0) y la media de controles realizados fue de $10,3 \pm 8,5$. Durante el seguimiento, 409 (57,1%) pacientes fueron censurados: 124 (16,1%) fallecieron, 102 (13,2%) desarrollaron CHC, 54 (7,0%) desarrollaron una comorbilidad (fundamentalmente tumores extrahepáticos) que les impedía seguir asistiendo a las visitas consecutivas, 49 (6,3%) fueron incluidos en una lista de trasplante hepático por descompensaciones de su enfermedad, 24 pacientes (3,1%) progresaron a estadio C de Child-Pugh con contraindicaciones para el trasplante hepático y 8 (1,0%) fueron transferidos a otro Hospital. Además, 69 pacientes (9,0%) fueron perdidos durante el seguimiento y estaban vivos al final del periodo de estudio de acuerdo a los datos del Índice Nacional de Defunciones.

Análisis y predictores de una mala adherencia

Durante el seguimiento, 591 pacientes (77%) asistieron todos los controles consecutivos, 74 (9,6%) atendieron entre el 75% y el 99% de los controles, 48 (6,2%) atendieron entre el 50% y el 74% de los controles consecutivos y 57 (7,4%) acudieron a menos del 50% de los controles. En este último grupo, 14 pacientes (1,8%) no atendieron a ningún control tras su inclusión en el programa de vigilancia. De forma global, los pacientes atendieron a una media del $90,1\% \pm 20,9\%$ de los controles consecutivos.

Durante el estudio, 125 pacientes (16,2%) fallaron al menos a 2 controles consecutivos, y, por tanto, fueron considerados como pacientes con mala adherencia. La incidencia anual media de presentar mala adherencia fue del 3,5% al año, mientras que la

Resultados

incidencia acumulada al 5º, 10º y 15º año fue del 18,0%, 26,6% y del 29,7% respectivamente (Figura 5).

La Tabla 8 muestra la comparativa entre los pacientes con mala y buena adherencia. En el análisis univariado, la edad < 50 años, la distancia de viaje al hospital > 50 km, el consumo activo de alcohol, la historia de tabaquismo previa, la seropositividad para el VIH, la historia de consumo de drogas por vía parenteral, la ausencia de descompensaciones de la enfermedad hepática, los niveles elevados de FA o GGT y una ratio AST/ALT ≥ 1.6 se asociaron de manera significativa con una mala adherencia.

En el estudio multivariado se identificaron las siguientes variables como factores de riesgo independientes para presentar mala adherencia (Tabla 9): el consumo activo o previo de drogas por vía parenteral [HR, 5,33; 95% IC 95%, 3,07-9,23; $P < ,001$], el consumo activo de alcohol (HR, 3,03; IC 95%, 2,03-4,51; $P < ,001$), la ausencia de descompensaciones de la hipertensión portal previas a la inclusión en el programa de vigilancia (HR, 1,65; IC 95%, 1,07-2,55; $P = ,022$) y una ratio AST/ALT ≥ 1.6 (HR, 1,82; IC 95%, 1,23-2,70; $P = ,003$).

Durante el estudio, 179 pacientes (23%) fallaron a un control, con una incidencia acumulada al 5º, 10º y 15º año del 26,1%, 34,1% y del 36,9%, respectivamente. Las variables asociadas en el análisis multivariado con el fallo a un control fueron muy semejantes a las asociadas al fallo a 2 controles consecutivos, es decir: consumo activo o previo de drogas por vía parenteral (HR, 3,30; IC 95%, 2,06- 5,29; $P < ,001$), consumo activo de alcohol (HR, 2,79; IC 95%, 1,96-3,95; $P < ,001$), Índice de Masa Corporal < 25 (HR, 1,83; IC 95%, 1,29-2,59; $P < ,001$) y ratio AST/ALT $\geq 1,6$ (HR, 1,68; IC 95%, 1,18-2,39; $P = ,004$).

Características de los CHC

Un total de 107 pacientes desarrollaron CHC, 98 en el grupo de buena adherencia y 9 en el de mala adherencia. El diagnóstico fue sospechado por una elevación de la AFP en 21 pacientes (19,6%), por la presencia de un nódulo en la ecografía en 72 pacientes (67,3%), por ambas en 7 pacientes (6,5%) y de manera incidental en otros 7 pacientes (6,5%). La proporción de tumores en estadio inicial (BCLC 0 o A) fue del 76,1% en el grupo con CHC detectado por elevación de AFP, del 72,2% en el grupo con CHC sospechado por la ecografía, del 28,6% en los CHC sospechados por ambos métodos y del 57,1% en aquellos diagnosticados de manera incidental.

Respecto a los CHC diagnosticados en el grupo de mala adherencia, sólo 2 de los 9 pacientes (22,2%) fueron diagnosticados mediante ecografías semestrales tras la reentrada del paciente al programa de vigilancia. Cuatro pacientes (44,4%) fueron diagnosticados durante la admisión por descompensaciones de su enfermedad hepática y 3 (33,3%) incidentalmente. Estos pacientes fallaron a una media de 5,5 controles antes del diagnóstico del CHC, y globalmente, asistieron al 49,3% de los controles durante una media de $4,4 \pm 4,2$ años de seguimiento.

Al diagnóstico de CHC 65 tumores (60,6%) eran uninodulares. De acuerdo al sistema BCLC, 17 tumores (15,9%) estaban en estadio 0, 57 (53,3%) en estadio A, 15 (14,0%) en estadio B, 13 (12,1%) en estadio C y 5 (4,7%) en estadio D. Se diagnosticaron más pacientes en estadio intermedio o avanzado (B/C/D) en el grupo de mala adherencia que en el grupo de buena adherencia (66,5% frente a 27,5%; $P = ,015$). Setenta y ocho tumores (72,9%) cumplieron los criterios de Milán y 29 (27,1%) los excedieron. Cinco pacientes estaban en estadio BCLC B, C o D y cumplían los criterios de Milán mientras que un paciente en estadio BCLCA excedía los criterios de Milán. Los pacientes con mala adherencia fueron diagnosticados fuera de los criterios de Milán con mayor frecuencia que los pacientes con buena adherencia (55,5% frente a 24,4%, $P = ,045$).

Respecto al tratamiento de los pacientes con CHC, 4 (3,7%) fueron tratados por resección hepática, 33 (30,8%) mediante trasplante hepático, 29 (27,1%) mediante ablación local, 12 (11,2%) mediante TACE, 6 (5,6%) recibieron sorafenib y 21 (19,6%) tratamiento sintomático. Los pacientes con buena adherencia fueron tratados más frecuentemente con tratamientos con potencial curativo que aquellos con mala adherencia, aunque las diferencias no fueron significativas (63,2% frente a 33,3%; $P = ,078$). La supervivencia tras el diagnóstico de CHC fue mayor en los pacientes en el grupo de buena adherencia (mediana 24,7 meses, RIC 43,2) que en aquellos con mala adherencia (mediana 14,2 meses, RIC 39,6 meses), aunque las diferencias no fueron significativas ($P = ,160$) (Figura 6).

Los pacientes que fallaron a un control también tuvieron tumores más avanzados que aquellos que asistieron a todos los controles consecutivos (53,4% y 27,2% diagnosticados en estadio BCLC B/C/D respectivamente; $P = ,042$). De todas maneras, no se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a la proporción de tumores tratados con intención curativa (46,6% frente a 66,3%; $P = ,143$) o en la supervivencia tras el diagnóstico del tumor ($P = ,621$).

Resultados

Tabla 8. Factores de riesgo para la mala adherencia. Análisis univariado

Variable	n	Mala adherencia, n	Seguimiento, meses *	Incidencia anual mala adherencia, %	P
Grupos edad, años					
<50	249	61	60,8 ± 55,8	4,83	,001
≥ 50	520	64	54,1 ± 49,0	2,72	
Sexo					
Mujer	161	26	63,8 ± 55,0	3,03	,58
Hombre	609	99	54,2 ± 50,2	3,59	
Causa cirrosis					
Alcohol	472	81	54,3 ± 48,5	3,79	,08
VHB	70	9	83,8 ± 57,2	1,84	
VHC	191	33	50,9 ± 50,7	4,07	
Otras	37	2	56,1 ± 63,6	1,15	
Child-Pugh					
A	576	94	62,7 ± 54,5	3,12	,15
B	194	31	51,4 ± 53,6	3,73	
Distancia al centro sanitario, km					
0-20	522	88	53,3 ± 48,4	3,79	,03
21-50	171	19	63,2 ± 57,7	2,10	
> 50	76	17	60,9 ± 55,1	4,40	
Periodo de inclusión					
1992-2002	272	64	81,7 ± 69,2	3,45	,12
2003-2013	498	61	42,3 ± 30,8	3,47	
Consumo activo alcohol					
No	536	58	57,3 ± 51,7	2,26	<,001
Si	234	67	53,9 ± 50,4	6,37	
Fumador					
No/Ex	445	57	59,9 ± 52,9	2,56	,001
Si	306	62	52,7 ± 48,9	4,61	
HIV					
Negativo	713	108	57,6 ± 52,5	3,15	<,001
Positivo	57	17	38,0 ± 27,1	9,41	
Drogas por vía parenteral					
Si/Ex	69	21	32,2 ± 24,0	11,34	<,001
No	701	104	58,6 ± 52,7	3,03	

Variable	n	Mala adherencia, n	Seguimiento, meses *	Incidencia anual mala adherencia, %	P
IMC, kg/m ²					
<25	207	34	51,7 ± 47,4	3,81	,18
25-30	260	31	61,0 ± 51,5	2,34	
≥ 30	200	31	63,3 ± 54,3	2,93	
Varices esofágicas					
No	196	27	73,6 ± 62,1	2,24	,06
Sí	546	87	50,8 ± 46,1	3,76	
Descompensaciones previas					
No	464	81	50,1 ± 46,8	4,18	,03
Sí	306	44	65,6 ± 56,4	2,63	
Plaquetas, x10 ³ /mm ³					
<70.000	141	20	42,0 ± 38,3	4,05	,61
≥ 70.000	625	103	59,7 ± 53,4	3,31	
FA, U/L					
< 140	380	44	47,6 ± 35,3	2,91	,01
≥ 140	386	80	65,2 ± 62,1	3,81	
GGT, U/L					
< 75	324	45	66,3 ± 56,2	2,51	,006
≥ 75	440	79	49,5 ± 46,3	4,35	
Ratio AST/ALT					
<1,6	544	76	61,8 ± 54,4	2,71	<,000
≥ 1,6	222	49	43,6 ± 40,4	6,07	

*Expresado como media ± DS (rango).

Tabla 9. Factores de riesgo para mala adherencia: análisis multivariado

Variable	Hazard Ratio	Intervalo confianza 95%	P
Consumo actual o previo de drogas por vía parenteral	5,33	3,07 – 9,23	<,001
Consumo activo de alcohol	3,03	2,03 – 4,51	<,001
Ausencia de descompensaciones previas	1,65	1,07 – 2,55	,02
Ratio AST/ALT ≥ 1,6	1,82	1,23 – 2,70	,003

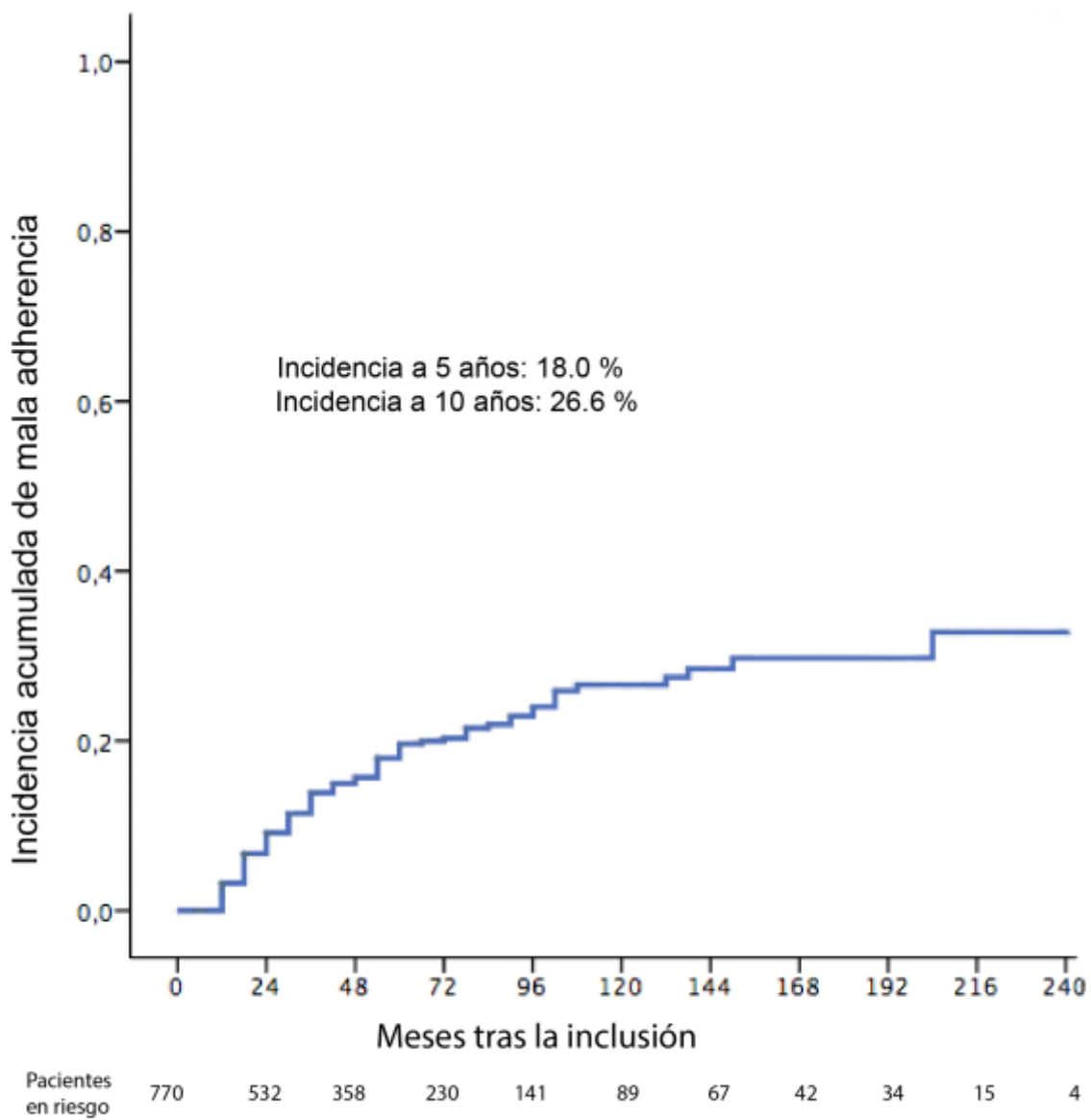


Figura 5. Incidencia acumulada de mala adherencia durante el seguimiento

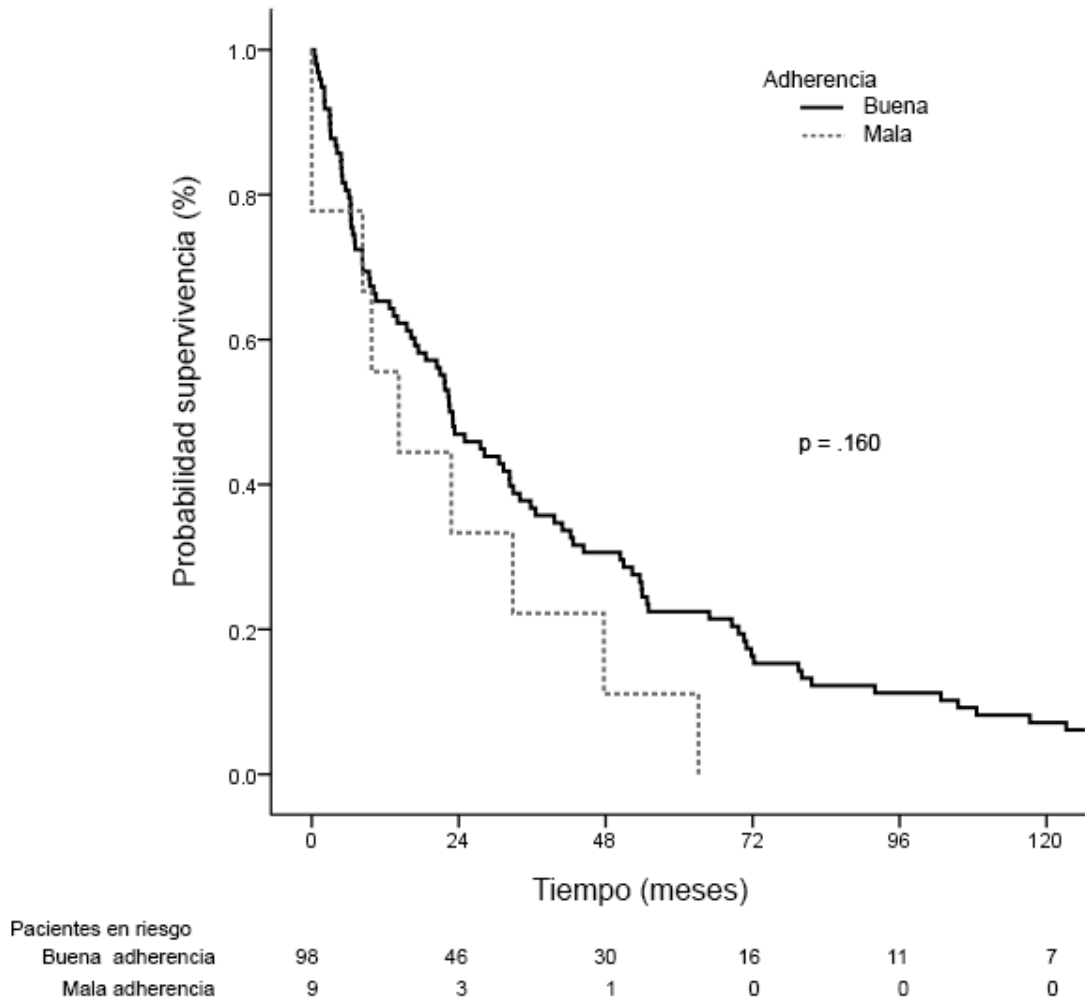


Figura 6. Supervivencia de los pacientes con buena adherencia a los controles frente a los pacientes con mala adherencia, tras el diagnóstico del carcinoma hepatocelular

Incidencia y factores de riesgo del fracaso del programa

Datos clínicos y de laboratorio

De los 1.242 pacientes incluidos en el programa de vigilancia, 188 (15,1%) desarrollaron CHC durante una mediana de seguimiento de 480 meses (RIC 72,0). La incidencia acumulada a 10 años de desarrollar CHC fue del 25,0%, y el número mediano de controles realizados hasta el diagnóstico de CHC fue de 10,0 (RIC 13,0).

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de estos 188 pacientes se mostraron en la Tabla 5. Los pacientes básicamente eran hombres (85,1%), y las principales causas de la cirrosis fueron el alcohol (50,0%), el VHC (39,8%) y el VHB (6,9%). En la inclusión, el 39,7% de los pacientes eran diabéticos. Durante el seguimiento y antes del diagnóstico del tumor, el 45,2% de los pacientes tuvieron al menos un episodio de descompensación. Finalmente, en el momento del diagnóstico del CHC, la edad media era de $62,6 \pm 8,9$ años y la mayoría de los pacientes estaban en estadio A de Child-Pugh.

Características de los CHC

La detección del CHC se basó en la ecografía abdominal en 139 pacientes (73,9%), en la elevación de AFP en 36 pacientes (19,1%) y en otros métodos en 13 pacientes (6,9%). El CHC se diagnosticó tras detectar una lesión focal hepática en una prueba de imagen junto a una elevación de AFP ≥ 400 ng/mL en 7 pacientes (3,8%), mediante biopsia hepática en 45 pacientes (23,9%), y por test de imagen dinámicos no invasivos en 136 pacientes (72,3%).

Sesenta y siete CHC fueron diagnosticados durante la primera década del estudio (35,6%) y 121 (64,4%) fueron diagnosticados durante la segunda década. Veintisiete CHC (14,4%) fueron diagnosticados en el grupo con seguimiento trimestral y 161 (85,6%) en el grupo con seguimiento semestral.

En total, 138 (73,4%) de los 188 tumores fueron diagnosticados dentro de los criterios de Milán, y 50 tumores (26,6%) fueron diagnosticados fuera de dichos criterios y por tanto fueron considerados fracasos del programa. De acuerdo con el sistema BCLC, 28 tumores fueron diagnosticados en estadio 0 (14,9%), 106 tumores en estadio A (56,3%), 22 en estadio B (11,8%), 24 en estadio C (12,8%) y 8 en estadio D (4,2%). Aunque hubo una mayor proporción de tumores en estadio BCLC 0 en la segunda década del estudio (2004-

2016) que la primera (1992-2003), estas diferencias no fueron significativas (16,5% vs 11,9%, $P = ,39$). En total, 120 tumores fueron uninodulares (63,5%) y el tamaño medio de estos tumores uninodulares fue de $2,9 \pm 1,4$ cm. Los diámetros de los tumores uninodulares no variaron entre los grupos con seguimiento trimestral o semestral ($2,8 \pm 1,3$ cm vs. $3,1 \pm 1,8$ cm, $P = ,48$) ni entre la primera o la segunda década del programa ($3,0 \pm 1,4$ cm vs. $2,9 \pm 1,5$ cm; $P = ,93$).

Al diagnóstico del CHC la AFP media fue de 8,8 ng/mL (rango 1– 18.430). Veintiocho pacientes (14,9%) tuvieron niveles de AFP ≥ 100 ng/mL y 9 (4,7%) ≥ 1.000 ng/mL. El nivel de AFP al diagnóstico fue significativamente mayor en los pacientes con CHC detectado por elevación de AFP que en aquellos detectados mediante ecografía abdominal ($659,4 \pm 172,5$ vs. $48,5 \pm 184,0$, $P < ,001$).

Respecto al tratamiento de los pacientes con CHC, 118 (62,7%) recibieron terapias con intención curativa: 5 (2,6%) fueron tratados mediante resección hepática, 52 (27,6%) mediante trasplante hepático, 3 estaban todavía en lista de trasplante hepático en el momento de escribir la presente tesis doctoral, 36 (19,1%) fueron tratados mediante etanolización y 22 (11,7%) recibieron ablación por radiofrecuencia. Por otro lado, 6 pacientes (13,8%) recibieron tratamiento con TACE, 8 (4,2%) fueron tratados con sorafenib y 36 (18,1%) recibieron tratamiento sintomático.

Sólo 2 pacientes (4,0%) entre los 50 fracasos del programa fueron tratados con intención curativa -resección, trasplante o ablación-, frente a los 116 tratados con intención curativa entre los 138 tumores que cumplían los criterios de Milán (84,0%) ($P < ,001$).

La supervivencia tras el diagnóstico de CHC fue más corta en los pacientes con fracaso del programa (mediana 7,6 meses, RIC 25,5) que en aquellos en los que el programa no fracasó (mediana 33,9 meses, RIC 55,6, $P < ,001$) (Figura 7).

Análisis y predictores de fracaso del programa

Análisis univariado

La Tabla 10 muestra la comparación en el análisis univariado entre los fracasos del programa y aquellos en los que el programa no fracasó. Entre las variables incluidas en la inclusión en el programa, sólo el estadio B de Child-Pugh ($P = ,03$) se asoció con el fracaso del programa.

Resultados

Sin embargo, la edad ($P =,87$), el género ($P =,23$), la etiología de la cirrosis ($P =,69$), el IMC ≥ 30 ($P =,80$), la diabetes ($P =,79$), la infección por VIH ($P =,43$), la historia previa de descompensaciones de la hipertensión portal ($P =,52$), la presencia de varices esofágicas ($P =,81$), el nivel de AFP ≥ 20 ng/ml ($P =,62$), el nivel de plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P =,33$) o el periodo de inclusión ($P =,23$) no se asociaron con el fracaso. Entre las variables recogidas durante el programa de vigilancia, sólo el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal ($P =,03$) antes del diagnóstico de CHC se asoció con el fracaso del programa. El seguimiento trimestral y la duración del seguimiento en el programa no se asociaron con el fracaso del mismo ($P =,89$ y $P =,13$, respectivamente). Finalmente, 3 variables recogidas en el momento del diagnóstico del CHC, el estadio B o C de Child-Pugh ($P =,001$), el fallo en la asistencia a la ecografía previa ($P =,02$) y el nivel de AFP ≥ 100 ng/ml ($P <,001$), se correlacionaron con el fracaso del programa. La edad ($P =,76$) y la detección del CHC por ecografía o AFP u otros métodos no se asociaron con el fracaso ($P =,30$).

Análisis multivariado

Para categorizar las variables recogidas en los distintos momentos del programa, se realizaron 2 análisis multivariados. El primer análisis incluyó sólo las variables registradas antes del diagnóstico del CHC. En el segundo análisis se incluyeron todas las variables. Entre las variables recogidas a la inclusión y durante el seguimiento, sólo el estadio Child-Pugh B a la inclusión se asoció de manera significativa con el fracaso (HR 2,06, IC 95%, 1,16–3,66, $p =,01$). Cuando se consideraron todas las variables, sólo el estadio B o C de Child-Pugh (HR, 3,18; IC 95%, 1,66–6,10, $P <,001$) y el nivel de AFP ≥ 100 ng/ml (HR, 2,80; IC 95%, 1,37–5,71, $P =,005$), ambas al diagnóstico del CHC, se correlacionaron con el fracaso del programa.

Tabla 10. Factores de riesgo del fracaso del programa: Análisis univariado

Variable	Fracaso, n = 50	No fracaso, n = 138	P
A la inclusión en el programa			
Edad, media	56,5	58,0	,87
Hombre /Mujer, %	90,2 / 9,8	83,4 / 16,6	,23
Causa de la cirrosis, %			
Alcohol	54,9	48,5	,69
VHC	35,2	39,8	
VHB	8,0	6,5	
Otras	1,9	5,2	
Child Pugh A/B, %	62,7 / 37,3	77,5 / 22,5	,03
Índice Masa Corporal (kg/m ²), %			
<30 / ≥ 30	74,2 / 25,8	76,3 / 23,7	,80
<25 / 25-29 / ≥ 30	31,4 / 40,0 / 28,6	22,6 / 53,7 / 23,7	,34
Diabetes Mellitus, %	41,2	39,2	,79
Seropositividad VIH, %	2,4	2,0	,43
Descompensaciones previas hipertensión portal, %	58,8	53,6	,52
Varices esofágicas, %	78,5	76,9	,81
AFP (ng/ml), media	4,3	4,7	,55
Plaquetas x10 ³ /mm ³ , media	108	100	,51
Periodo inclusión (años), %			
1992-2003	49,0	58,6	,23
2004-2015	51,0	41,4	
Durante el seguimiento			
Vigilancia, %			
Semestral	86,2	85,5	,89
Trimestral	13,8	14,5	
Duración seguimiento (meses), media	48	54	,44
Complicaciones hipertensión portal, %	56,8	40,5	,03

Resultados

Al diagnóstico del CHC			
Variable	Fracaso, n = 50	No fracaso, n = 138	<i>P</i>
Edad (años), media	63,0	63,5	,94
Método de detección del CHC, %			,30
Ecografía	64,7	72,4	
AFP / Otros	35,3	27,6	
Child Pugh, %			,001
A	50,9	76,0	
B-C	49,1	24,0	
AFP (ng/ml), %			<,001
< 100	68,0	90,5	
≥ 100	32,0	9,5	
Fallo a la ecografía previa, (%)	17,6	5,7	,02

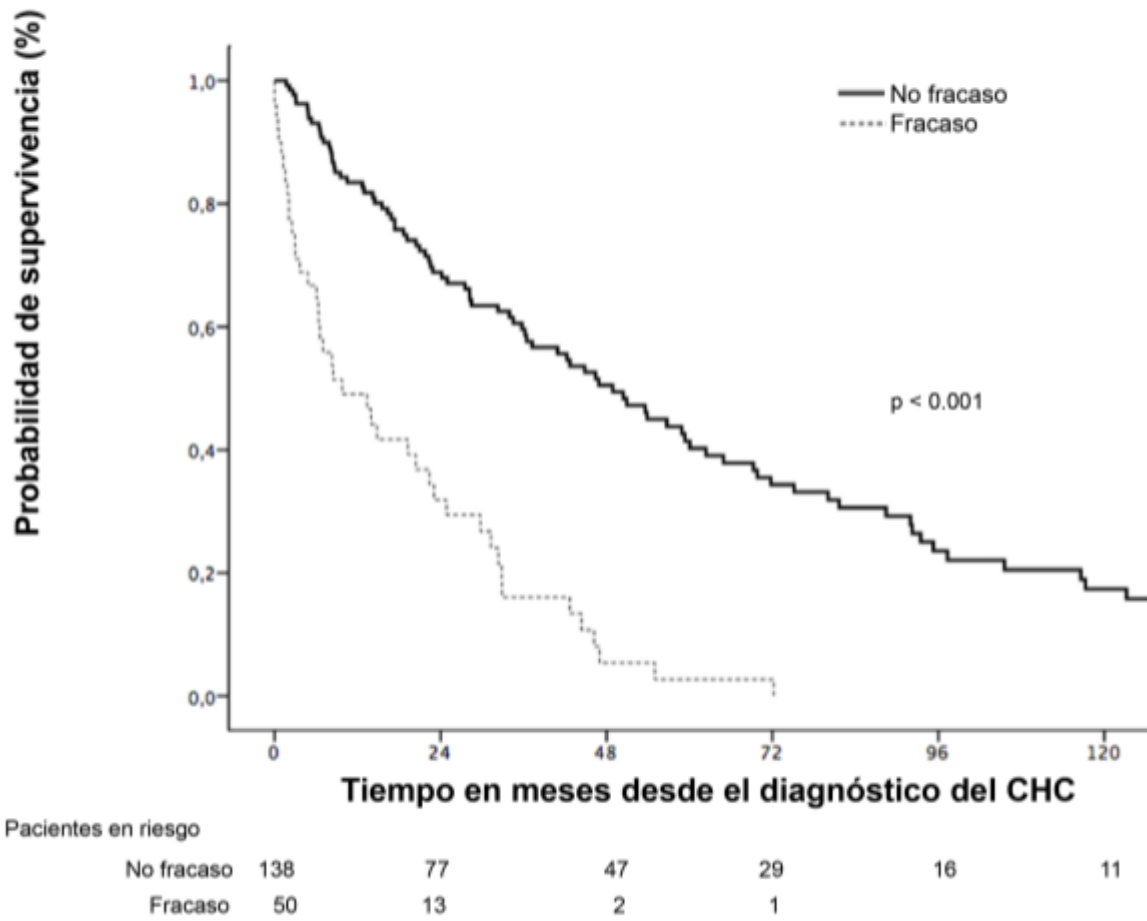


Figura 7. Supervivencia de los pacientes con fracaso del programa frente a los pacientes tras el diagnóstico del CHC

Justificación de la unidad temática de la tesis

El CHC es una de las principales complicaciones de la cirrosis hepática. Los pacientes con cirrosis, independientemente de su causa, deben ser incluidos en programas para la vigilancia precoz del hepatocarcinoma, basado en la realización de ecografías semestrales.

Los tres estudios que configuran esta tesis doctoral, abordan tres problemas de los programas de vigilancia del CHC en los pacientes con cirrosis. Los tres estudios analizan una misma cohorte de pacientes con cirrosis, seguida de manera prospectiva en el Hospital Universitario Central de Asturias durante más de 20 años.

El objetivo del primer estudio de la tesis doctoral fue determinar la incidencia de CHC entre una población de pacientes con cirrosis de origen alcohólico y los factores de riesgo asociados.

El objetivo del segundo estudio fue determinar la adherencia de los pacientes al programa de vigilancia, y analizar qué factores se asocian con una mala adherencia.

El objetivo del tercer estudio fue analizar el fracaso del programa de vigilancia, definido como la proporción de tumores diagnosticados fuera de los criterios de Milán, y analizar qué factores son capaces de predecir el fracaso del mismo.

Discusión

Los tres artículos incluidos en la tesis doctoral abordan 3 aspectos de los programas de vigilancia del hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis. En los artículos que se adjuntan tras la presente discusión, se discute la importancia de los hallazgos y se compara con los conocimientos existentes hasta el momento. Recomendamos que la lectura de la tesis doctoral se complete con dichas discusiones en los artículos adjuntos.

El **primer artículo** [Mancebo A *et al.* Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):95-101], investigó de manera prospectiva la incidencia de CHC en una amplia cohorte de 450 pacientes con cirrosis alcohólica en estadio A o B de Child-Pugh. Hasta la publicación de nuestro artículo no existía una evidencia sólida de la incidencia de CHC en los pacientes con cirrosis alcohólica. Hasta la fecha los estudios abordaban el asunto de manera estimativa, al calcular la incidencia acumulada, y eran imprecisos porque no discriminaban el impacto del VHC al ser anteriores al descubrimiento del mismo, o porque estudiaban conjuntamente a los pacientes alcohólicos con y sin VHC. La incidencia anual del CHC de los únicos estudios de calidad, variaba del 0,6% en un estudio de EEUU al 5,6% en un estudio francés.

En nuestra cohorte la incidencia de cáncer de hígado fue del 2,6% anual. Dado que la AASLD recomienda realizar vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC en los pacientes con un riesgo anual mayor al 1,5%, nuestro estudio confirma que los pacientes con cirrosis alcohólica deben estar incluidos en programas de vigilancia.

Además, el estudio halló 2 variables con capacidad para predecir el desarrollo de hepatocarcinoma en los 5 años siguientes a la inclusión del paciente en el programa: el recuento de plaquetas $< 125 \times 10^3 / \text{mm}^3$ y la edad ≥ 55 años. Los pacientes con una o ambas variables tuvieron una incidencia de cáncer de hígado del 2,6% y del 4,8% anual, respectivamente. Pero de manera más interesante, los pacientes menores de 55 años y con más de $125 \times 10^3 / \text{mm}^3$ plaquetas tuvieron una incidencia de cáncer de hígado del 0,3% anual. Estos pacientes representaron el 20,6% de nuestra cohorte. Si este dato se confirma y se valida de forma externa por otros grupos, es posible que los pacientes con cirrosis alcohólica,

Discusión

con menos de 55 años y niveles de plaquetas $> 125 \times 10^3 / \text{mm}^3$, debido al bajo riesgo de desarrollar CHC, no precisen cribado si no controles analíticos periódicos para detectar en qué momento pasan a cumplir alguno de los requisitos previos para su inclusión en el programa de vigilancia.

Numerosos estudios han demostrado que tanto la edad, como un mayor grado de hipertensión portal, reflejado de manera indirecta en el recuento de plaquetas, son factores de riesgo de hepatocarcinoma en cirrosis de cualquier etiología. Los programas de cribado de cáncer deben ser coste-efectivos, y para ello sigue siendo de vital importancia descubrir qué pacientes se benefician realmente de dicha vigilancia, y en cuáles el riesgo es tan bajo que el cribado puede ser contraproducente, por los falsos positivos y la incertidumbre que crea a los pacientes.

En el mismo momento que nuestro grupo envió el estudio para su publicación, se publicó un estudio retrospectivo danés,⁶⁷ basado en un registro poblacional de pacientes con cirrosis por alcohol, que incluyó a pacientes diagnosticados de cirrosis alcohólica desde 1997 mediante la codificación ICD-8 ó ICD-10. En dicho estudio, la incidencia acumulada a los 5 años de hepatocarcinoma fue del 1,0%, un nivel claramente inferior al umbral fijado por la AASLD para recomendar la vigilancia de CHC. En un comentario sobre artículo,⁹⁰ Amit G Singal señala que los estudios de registro están expuestos a un sesgo: aunque los códigos ICD-8 e ICD-10 alcanzan un valor predictivo del 85% para cirrosis cuando esta codificación se realiza en unidades de hepatología,⁹¹ éste puede disminuir cuando se realiza en centros de salud de atención primaria, dado que se pueden codificar como cirróticos pacientes con hepatitis alcohólica aguda, infraestimando el riesgo de desarrollar CHC. Además, los pacientes con cirrosis descompensada o ictericia son reconocidos más frecuentemente como cirróticos por los médicos de atención primaria, mientras que los pacientes con enfermedad hepática compensada suelen pasar desapercibidos.⁷⁷ Aunque los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen mayor riesgo de CHC, también tienen mayor probabilidad de morir como consecuencia de su enfermedad hepática. Esto puede influir en los resultados. Por otro lado, en el estudio danés se incluyeron pacientes con notables limitaciones funcionales o comorbilidades, que no deben ser incluidos en los programas de vigilancia, dada la elevada mortalidad a corto plazo o la imposibilidad de aplicar tratamientos efectivos para el CHC. Otra limitación a señalar, es que la incidencia de CHC en el estudio danés fue más elevada

en el primer año que en los consiguientes (9,8 vs 3,8/1.000 personas-año), lo que puede reflejar que se tratase de CHC prevalentes no detectados al diagnóstico de la cirrosis.

Morris Sherman señala otras limitaciones del estudio danés.⁹² La investigación no especifica si se realizaba cribado de CHC a estos pacientes, y por tanto es posible que muertes atribuidas a la cirrosis, en pacientes no incluidos en los programas de vigilancia, en realidad fuesen ocasionadas por un CHC no diagnosticado. Además, en el estudio existe una notable mortalidad global: el 67% de los pacientes murió en los 7 años posteriores al diagnóstico del CHC, presumiblemente por la enfermedad hepática o por enfermedades relacionadas por el alcohol. La elevada mortalidad de los pacientes por enfermedad hepática avanzada, al competir con el CHC, puede reducir la incidencia de CHC en los estudios.

Recientemente se ha comunicado un estudio de registro realizado en Suecia, donde es obligatorio reportar el hepatocarcinoma.⁹³ El estudio compara 3 registros nacionales: el Registro de Cáncer, la Causa de Muerte y los diagnósticos del ingreso del Registro Nacional de Pacientes, y observaron que hasta un 37-45% de los CHC no se habían reportado en el Registro de Cáncer. Los autores concluyen que el estudio de registro puede infraestimar la incidencia de CHC. Los autores especulan que el menor número de biopsias hepáticas obtenidas para diagnosticar el CHC debido a los nuevos criterios diagnósticos basados en las pruebas de imagen dinámicas puede explicar la infraestimación de la incidencia de CHC en los estudios de registro.

Por último, es necesario tener en cuenta que el estudio de Jepsen et al⁶⁷ es difícilmente comparable por el método estadístico utilizado. El autor principal del estudio, en un artículo posterior, discute los resultados tan dispares ofrecidos por los métodos estadísticos habituales, el Kaplan-Meier y regresión Cox, frente al modelo que usaron en su publicación, el Modelo multiestado.⁹⁴ Los estudios de incidencia basados en Kaplan-Meier dan resultados más elevados que los basados en modelos multiestado, porque el método Kaplan-Meier asume que todos los pacientes censurados tienen el mismo riesgo de desarrollar el evento que los que siguen bajo observación, aunque eso sólo es cierto en una parte de ellos. Los pacientes trasplantados, por ejemplo, no seguirían estando en riesgo, y sí aquellos que abandonan el programa por finalización del periodo de estudio. Estas diferencias se observan gráficamente en un reciente estudio italiano con 494 pacientes con cirrosis por VHC seguidos durante 25 años, que encontró, utilizando modelos multiestado, una incidencia acumulada

Discusión

menor del 1% anual,⁹⁵ cifra muy por debajo del 3-5% que se observa en este tipo de cohortes en los estudios que usan Kaplan Meier. Dado que la práctica totalidad de los estudios en los que se basan las guías para hacer recomendaciones utilizan el método Kaplan-Meier, si el modelo multiestado se acaba imponiendo, se precisará establecer nuevos estándares en las guías de práctica clínica.

Tres años después de la publicación nuestro estudio, se publicó, en forma de resumen en un congreso, los resultados preliminares de una cohorte francesa de 492 pacientes con cirrosis alcohólica.⁹⁶ Las características de dicha cohorte son semejantes a la nuestra: la edad media de la cohorte francesa era de 59 años (56 en nuestra cohorte), el 67% eran varones (frente al 82% en nuestra cohorte) y el 65% estaban en abstinencia a la entrada en el programa de cribado (frente al 63%). Durante un seguimiento medio de 12,4 meses, encontraron una incidencia acumulada de CHC a un año del 1,3%, muy semejante a la incidencia acumulada a un año del 1,6% de nuestra cohorte. Estos hallazgos vienen a confirmar los resultados de nuestra serie y recordar la importancia de que los pacientes con cirrosis por alcohol sean incluidos en programas de vigilancia.

El **segundo estudio** de la Tesis Doctoral (Mancebo A *et al.* Adherence to a semiannual surveillance program for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2016), analizó de forma prospectiva la adherencia de los pacientes a los controles semestrales. Antes de nuestra investigación, no había evidencia sólida sobre este aspecto de los programas de vigilancia. La mayoría de los estudios que abordan el fallo en el proceso de cribado están realizados en pacientes con seguimiento anual.⁷⁶ La definición de mala adherencia es muy heterogénea entre los distintos estudios.^{74,75} Y las investigaciones no especifican qué eslabón de la cadena del proceso de vigilancia explica que el paciente no realice el control: si el paciente no estaba en vigilancia, si el control no había sido solicitado por el médico, o si el paciente no había acudido al mismo. Además, muchos estudios estaban realizados en EEUU, donde los médicos de atención primaria realizan el seguimiento de una parte importante de los pacientes con cirrosis. Esto puede influir en los resultados dado que los médicos de cabecera tienen un menor conocimiento de las guías de práctica clínica.⁷⁰

En nuestro estudio, se incluyeron 770 pacientes, con cirrosis de cualquier etiología, con seguimiento semestral. Durante un seguimiento mediano de 42,0 meses, el 77% de los

pacientes acudió a todos los controles sucesivos. Para definir mala adherencia, se compararon las características de los tumores de los pacientes que habían fallado a un control durante el seguimiento, con aquellos que habían fallado a dos controles consecutivos. Se observó que ésta segunda definición se asociaba de una manera más sólida con las características de los tumores. Por tanto, se definió mala adherencia como el fallo a 2 controles consecutivos. Con esta definición, sólo el 16.2% de los pacientes tuvieron mala adherencia. A pesar de la periodicidad semestral de las visitas, estas cifras de adherencia son comparables a la de los programas de vigilancia del cáncer de mama o colon, que suelen realizar controles cada 1-2 años.⁹⁷

Los pacientes que a su entrada en el programa presentaban historia de consumo de drogas por vía parenteral, que eran bebedores activos, que no habían presentado descompensaciones de su enfermedad hepática y que tenían una ratio AST/ALT $\geq 1,6$ tuvieron mala adherencia con más frecuencia durante el seguimiento. Es posible que, en este subgrupo de pacientes con factores de riesgo para presentar una mala adherencia a las visitas planificadas de manera semestral, deba hacerse un especial hincapié en medidas de información e implicación del paciente. Lograr la abstinencia alcohólica y explicar a los pacientes sin descompensaciones el transcurso de la enfermedad, son pasos que pueden ser útiles para aumentar la adherencia.

Comparados con los pacientes que no fallaron a 2 controles consecutivos durante el seguimiento, los pacientes con mala adherencia tuvieron un estadio tumoral más avanzado al diagnóstico del CHC, fueron tratados con menos frecuencia con intención curativa y sobrevivieron menos, 14,2 meses frente a los 24,7 meses de los pacientes con buena adherencia, aunque esas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es destacable que sólo 9 pacientes tuvieron CHC y mala adherencia. Este escaso número de tumores puede explicar la falta de significación.

Recientemente se ha publicado un estudio norteamericano de una cohorte de veteranos de guerra que aborda las barreras que identifican los pacientes para recibir vigilancia de CHC.⁹⁸ Dicho estudio realizó encuestas a 541 pacientes con cirrosis seguidos en un hospital urbano, y encontró un elevado desconocimiento de los pacientes respecto a la enfermedad. El 48% creía que una dieta sana hacía innecesaria la vigilancia del CHC, y el 34% creía que la falta de síntomas o una exploración física normal excluían la necesidad de

Discusión

vigilancia. El 50% de los pacientes identificaba barreras para recibir vigilancia, destacando la complejidad del proceso de citación (30,5%), el coste de los test de vigilancia (25,3%) y dificultades para el transporte (17,3%). Los pacientes que sabían que la cirrosis aumentaba el riesgo de CHC eran más adherentes a los controles sucesivos. Como otros estudios previos,⁹⁹ estos hallazgos recalcan la necesidad de aumentar el conocimiento de los pacientes de la enfermedad, y la utilidad de implementar recordatorios de las citas a los pacientes.

El **tercer artículo** de la Tesis Doctoral (A Mancebo *et al.* Incidence and Risk Factors Associated with Hepatocellular Carcinoma Surveillance Failure) estudia el fracaso del programa de vigilancia a la hora de detectar tumores dentro de los criterios de Milán. Existe una amplia evidencia de numerosos estudios de cohorte, que muestran que la sensibilidad de la ecografía para detectar tumores dentro de los criterios de Milán es aproximadamente del 60-70% cuando se solicitan controles semestrales. Un metanálisis que recoge los trabajos con seguimiento semestral o menor (7 estudios), observa que la sensibilidad de la ecografía es del 70.1% para detectar tumores en estadio inicial.

En la misma línea que estudios previos, en nuestra cohorte el programa falla con más frecuencia en aquellos pacientes con estadio Child-Pugh B o C y con AFP \geq 100 ng/ml al diagnóstico del CHC. Estos hallazgos, pueden ser un marcador de la presencia del tumor, más que una causa del fracaso. La elevación de la AFP puede ser un marcador de la agresividad tumoral, reflejando la presencia de un tumor de crecimiento rápido o difuso no visualizado en la ecografía. El empeoramiento de la función hepática puede ser igualmente consecuencia de la presencia del tumor.

Lo más relevante en los programas de vigilancia, es poder determinar con antelación qué pacientes tienen más riesgo de que la ecografía no detecte tumores en estadio inicial. No existen datos sobre este aspecto en las diversas investigaciones que analizan los programas de vigilancia. En nuestro estudio, observamos que los pacientes en estadio Child-Pugh B a la entrada en el programa y aquellos que presentaron descompensaciones durante el seguimiento, son diagnosticados con más frecuencia fuera de los criterios de Milán. Estos dos hallazgos son más útiles para seleccionar a los pacientes con un mayor riesgo de fracaso del programa.

Estos dos resultados muestran que, en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la ecografía no es un buen método diagnóstico. Tal vez la causa esté relacionada con el patrón nodular ecográfico de los pacientes con estadios avanzados de la cirrosis, con hígados atróficos, nodulares y con una mala transmisión sónica. Es posible que en un futuro se deba tener en cuenta la opinión del ecografista sobre la calidad de la prueba, para valorar si estos pacientes se pueden beneficiar de métodos alternativos de cribado.

Los trabajos presentados en la tesis doctoral tienen algunas limitaciones. Las variables recogidas durante el seguimiento de los pacientes son escasas, y algunas, como si el paciente dejaba de fumar o si mantenía o no el consumo enólico no se recogieron. Tampoco se recogió de manera prospectiva el IMC o la diabetes. Es posible que estas variables puedan influir en la incidencia de CHC o en la adherencia de los pacientes a los controles. Además, el estudio tiene una duración de más de 20 años, y durante el mismo las recomendaciones de las guías fueron variando. Finalmente, la opinión del ecografista respecto a la calidad de las exploraciones, como el patrón nodular hepático o la mala transmisión sónica, no fue recogida.

Optimizar los programas de cribado es más necesario que nunca en la era de los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC. La respuesta viral sostenida (RVS) se asocia a reducciones en la mortalidad,¹⁰⁰ progresión de fibrosis¹⁰¹ o necesidad de trasplante hepático. Sin embargo, la hepatocarcinogénesis, aunque se reduce, no desaparece. Los pacientes con VHC y fibrosis avanzada que logran RVS tienen un riesgo de desarrollar CHC del 1,5%, frente al 6,2% de los pacientes que no logran RVS.¹⁹ Por eso, las guías recomiendan realizar cribado de CHC a los pacientes con cirrosis por VHC y fibrosis avanzada.⁵⁴ Tras la irrupción de los nuevos antivirales de acción directa es de esperar que la población con VHC y RVS se expanda en las próximas décadas. En España, se estima que unos 56.000 a 113.000 pacientes con VHC tienen cirrosis, de los que unos 1.130-2.200 desarrollarán CHC.¹⁰² Sin embargo, sólo están diagnosticados entre un 24% y un 35% de los pacientes con infección activa.¹⁰³ Esta situación puede someter a presión a los programas de vigilancia, dado que aún hoy el 53% de los CHC se siguen diagnosticando fuera de los programas de cribado.⁹

Todo ello pone de manifiesto la importancia de identificar a los pacientes que realmente se benefician de los programas de vigilancia. Diversos estudios han elaborado

Discusión

puntuaciones para calcular el riesgo individual de hepatocarcinogénesis en los pacientes con VHC, basándose en parámetros como la edad > 50 años, una cifra baja de plaquetas, el consumo de alcohol, el nivel de gamma-glutamil transpeptidasa o la ausencia de RVS.¹⁰⁴

En definitiva, para distribuir los recursos de una manera coste-efectiva es más necesario que nunca identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar CHC, a quienes incluir en los programas de vigilancia, y a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar CHC, que no deben ser incluidos.

Conclusiones

- La incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica Child-Pugh A o B es del 2,5%.
- Los pacientes con plaquetas ≥ 125.000 y menores de 55 años, tienen un bajo riesgo de desarrollar CHC.
- El 16% de los pacientes con cirrosis hepática incluidos dentro del programa de vigilancia semestral de CHC tiene mala adherencia a los controles sucesivos.
- Los pacientes que, a la entrada en el programa, tienen historia de consumo de drogas por vía parenteral, son bebedores activos, que no han sufrido descompensaciones de su enfermedad hepática y que tienen una ratio AST/ALT $\geq 1,6$, tienen mayor riesgo de presentar mala adherencia durante el seguimiento y un estadio tumoral más avanzado al diagnóstico.
- El 26% de los CHC descubiertos en el programa de vigilancia están fuera de los criterios de Milán.
- Los pacientes con estadio Child-Pugh B o C o AFP ≥ 100 ng/ml al diagnóstico del CHC son diagnosticados con mayor frecuencia de CHC fuera de los criterios de Milán.
- El estadio Child-Pugh B a la entrada en el programa y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal durante el seguimiento son útiles para predecir el fracaso del programa.

Copia de los trabajos

Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups

ALEJO MANCEBO,^{*,†} M. LUISA GONZÁLEZ-DIÉGUEZ,^{*,†} VALLE CADAHÍA,^{*,†} MARÍA VARELA,^{*,†} RAMÓN PÉREZ,^{*,†} CARMEN A. NAVASCUÉS,^{*,†} NIEVES G. SOTORRÍOS,[†] MARIBEL MARTÍNEZ,[†] LUIS RODRIGO,[†] and MANUEL RODRÍGUEZ^{*,†}

^{*}Liver Unit, [†]Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

BACKGROUND & AIMS: The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) and associated risk factors in patients with alcoholic cirrhosis are not well defined. Surveillance for HCC among patients with cirrhosis who do not have hepatitis B is cost effective only if the expected risk of HCC exceeds 1.5% per year. We performed a prospective study to determine the incidence of HCC among patients with alcoholic cirrhosis and to identify risk factors. **METHODS:** We analyzed data from a surveillance program of 450 patients, aged 40 to 75 years, with alcoholic cirrhosis of Child–Pugh class A or B; patients were enrolled at the liver unit of a tertiary center from September 1992 through March 2010. Data were collected on 20 demographic, clinical, and laboratory variables at the start of the study. Patients were examined every 3 to 6 months for 5 years to identify risk factors for HCC; incidence was determined from a median follow-up time of 42 months. **RESULTS:** Over the follow-up period, 62 patients developed HCC (43 in the first 5 y of follow-up evaluation), with an annual incidence of 2.6%. By using multivariate analysis, age 55 years and older (hazard ratio, 2.39; 95% confidence interval, 1.27–4.51) and platelet counts less than $125 \times 10^3/\text{mm}^3$ (hazard ratio, 3.29; 95% confidence interval, 1.39–7.85) were associated independently with the development of HCC. These variables were used to define 3 risk groups. The annual incidence of HCC in the group without either of these factors was 0.3% ($n = 93$), the annual incidence with 1 factor was 2.6% ($n = 228$), and the annual incidence with both factors was 4.8% ($n = 129$) ($P < .0001$). **CONCLUSIONS:** The annual incidence of HCC among patients with alcoholic cirrhosis of Child–Pugh class A or B is around 2.5%. Age and platelet count can be used to classify the patients in 3 different risk groups for HCC development within the next 5 years.

Keywords: Epidemiology; Ultrasonography; Liver Cancer; Prognosis.

Worldwide, the most common cause of hepatocellular carcinoma (HCC) is chronic hepatitis B virus (HBV) infection.¹ However, in Western countries, chronic infection by hepatitis C virus (HCV), followed by alcoholic cirrhosis are the principal causes.² In addition, recent data have shown that nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is emerging as an important underlying predisposing disease. Otherwise, the majority of patients with HCC in Western countries have underlying cirrhosis.

Although alcohol is a well-recognized cause of cirrhosis, there are few studies focused on the incidence and risk factors

for HCC in patients with alcoholic cirrhosis.^{3,4} Most of the studies describing the incidence of the tumor in this type of cirrhosis are previous than the identification of the HCV and given that hepatitis C is frequent in this population,⁵ the reported HCC incidence rates might be overestimated.^{6,7}

Surveillance for an early diagnosis of HCC is strongly recommended in patients with cirrhosis of different etiologies,^{6,7} although it is deemed cost effective only if the expected HCC risk exceeds 1.5% per year in patients with non-hepatitis B-related cirrhosis.^{6,7}

Therefore, we analyzed the incidence and risk factors for HCC in a cohort of patients with Child–Pugh class A or B alcoholic cirrhosis prospectively followed up in a program for early detection of HCC. Second, we studied whether any of the baseline characteristics of the patients could be useful to define groups of patients with a different risk of developing HCC during a 5-year follow-up period.

Methods

Patients

All consecutive patients with alcoholic cirrhosis presenting at the liver unit of a tertiary center between September 1992 and March 2010, who met the following criteria, were included: age between 40 and 75 years, Child–Pugh class A or B, absence of known HCC, availability to attend regular visits, and absence of severe extrahepatic disease. A total of 450 patients with these characteristics were enrolled in a program for early diagnosis of HCC, based on abdominal ultrasonography (US) and measurement of α -fetoprotein (AFP) levels every 3 or 6 months.

Twenty demographic, clinical, and biochemical parameters (Table 1) were collected at the time of inclusion. Patients treated for diabetes or those with fasting blood glucose levels of 126 mg/dL or greater were considered diabetic. HFE genotyping to detect C282Y mutation was performed by polymerase chain reaction using restriction fragment length polymorphism.

The diagnosis of cirrhosis was made by liver biopsy in 140 patients (31%) and by the presence of esophageal varices in 310 patients (69%). Diagnosis of alcoholic etiology was based on a

Abbreviations used in this paper: AFP, α -fetoprotein; CT, computed tomography; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; US, ultrasonography.

© 2013 by the AGA Institute

1542-3565/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Enrolled in the Study (N = 450)

Category	Results
Age, y ^a	53.9 ± 7.4
Male/female, %	82/18
Child-Pugh class A/B, %	70/30
Active consumer of alcohol, n (%)	162 (36)
Active or previous smoker, n (%)	325 (72.2)
Diabetes mellitus, n (%)	119 (26.4)
Body mass index, kg/m ^{2a}	28.7 ± 4.7
Esophageal varices, n (%)	351 (78)
Previous decompensation, n (%)	336 (74.7)
Ascites, n (%)	64 (14.2)
C282Y/WT ^b	24 (6.5)
Anti-HBc presence, n (%)	53 (11.8)
AFP level, ng/mL ^a	4.7 ± 4.7 (0.1–73.4)
AFP >20 ng/mL, n (%)	3 (0.6)
AST level, U/L ^{a,c}	47.9 ± 24.7
ALT level, U/L ^{a,d}	33.2 ± 14.9
Prothrombin time activity, % ^a	69.1 ± 15.1
Platelet count, × 10 ³ /mm ^{3a}	123.5 ± 67.4
Total bilirubin level, mg/dL ^{a,e}	1.9 ± 1.7
Serum albumin level, g/dL ^a	3.8 ± 0.6
GGT level, U/L ^{a,f}	157.7 ± 195.2
Alkaline phosphatase level, U/L ^{a,g}	217.8 ± 133.5

ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, antibodies against hepatitis B core antigen; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; WT, wild type.

^aExpressed as mean ± SD (range).

^bSixty-two missing values.

^cThe normal value (N) for AST is less than 37 U/L in men and less than 31 U/L in women.

^dThe normal value (N) for ALT is less than 40 U/L in men and less than 31 U/L in women.

^eThe normal value (N) for total bilirubin is less than 1.10 mg/dL.

^fThe normal value (N) for GGT is less than 50 U/L in men and less than 32 U/L in women.

^gThe normal value (N) for alkaline phosphatase is less than 280 U/L.

daily intake of alcohol greater than 80 g in men and greater than 60 g in women for 10 years or longer, the absence of hepatitis B surface antigen and antibody against HCV, and the exclusion of other known causes of liver disease. History of alcohol intake was assessed at enrollment by means of an interview with patients and their families performed by one of the senior hepatologists involved in the study.

Follow-up Evaluation

All patients were followed up prospectively every 3 or 6 months with a physical examination, abdominal US, determination of AFP level, and blood count and routine biochemical tests. When the AFP value was greater than 20 ng/mL and more than twice the previous value, a computed tomography (CT) was performed to rule out the presence of HCC. Otherwise, when a new nodule was detected by US, subsequent tests were performed to confirm or exclude the presence of HCC. All patients with a focal lesion in the US or with an AFP level increase and a negative CT were monitored closely for at least 1 year.

From 1992 to 2001 the diagnosis of HCC was made by means of histologic confirmation or when a hepatic focal lesion with an AFP level of 400 ng/mL or greater was observed. From

2001 to 2005, HCC diagnosis was made according to the European Association for the Study of Liver disease criteria⁶ and from 2005 to the end of the study period, the American Association for the Study of Liver Diseases criteria⁷ were applied. Tumor staging was based on at least 2 abdominal imaging techniques, which were changed throughout the study according to the state of the art during the past 2 decades.

Statistical Analysis

The Kaplan–Meier method was used to determine the cumulative probability of the appearance of HCC during the follow-up period. The comparison of the survival curves obtained was made by means of the log-rank test. For continuous variables, the optimal threshold for the prediction of HCC development at 5 years was determined by maximizing the Youden index (sensitivity + specificity – 1), calculated from the receiver operating characteristics curves. With regard to body mass index, patients were distributed following the World Health Organization's classification and those with ascites were excluded. Patients who progressed to a Child-Pugh class C and those who were lost during the follow-up period, developed a severe comorbidity, or died, were censored at that time. For the analysis of risk factors, the observation was censored after 5 years of follow-up evaluation. Parameters with *P* values less than .10 in the univariate analysis were considered for the multivariate analysis, which was performed by means of the Cox proportional hazards model. A *P* value less than .05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using the SPSS statistical package 17.0 (Chicago, IL).

Results

Clinical and Laboratory Data

The baseline features of the 450 patients are shown in Table 1. Basically, there was a majority of men (82%), with a mean age of 54 years (range, 40–75 y). At entry, 162 (32%) patients were active drinkers, whereas the mean time of abstinence in the 288 patients who were no longer actively drinking was 4.9 ± 1.3 months.

During follow-up evaluation, 264 (58.6%) patients were censored: 62 patients developed HCC, 62 patients died, 45 patients had cirrhosis that progressed to Child-Pugh stage C, 36 patients developed a severe comorbidity (mainly an extrahepatic malignancy), and 59 patients were completely lost during follow-up evaluation. Adherence to the scheduled appointments among those patients who were not lost during follow-up evaluation was 100% in 76.8%, 75% or greater in 91.9%, and 50% or greater in 97.5% of patients. Comparing baseline characteristics of patients who were completely lost with those of patients remaining in the study, no differences were found with respect to age (52.2 ± 6.7 vs 54.1 ± 7.2 y; *P* = .07), proportion of men (86.7% vs 84.6%; *P* = .9), and Child-Pugh class A or B at entry (47 class A/12 class B vs 268 class A/128 class B; *P* = .3). However, active drinking was more frequent among patients lost during follow-up evaluation than in patients who remained in the program (41.3% vs 35.7%; *P* = .004).

Incidence and Characteristics of Hepatocellular Carcinoma

The median follow-up period was 42 months (25th percentile, 18 mo; 75th percentile, 90 mo). During that period

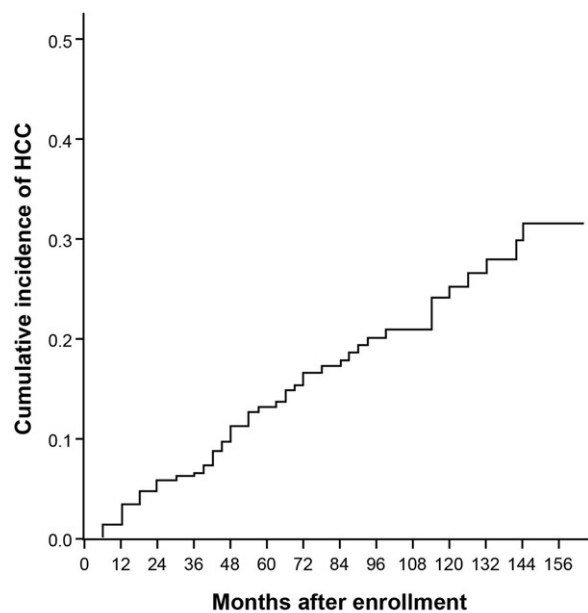


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of HCC among patients with alcoholic cirrhosis.

of time, 62 patients developed an HCC, diagnosed by the presence of a hepatic focal lesion with an AFP level of 400 ng/mL or greater in 3 patients (5%), by histologic examination in 25 patients (40%), and by radiologic findings in 34 patients (55%). The annual incidence of HCC was 2.6% per year, whereas the cumulative incidence rates at the 5th and 10th years were 13.2% and 23.2%, respectively (Figure 1).

Thirty-nine (62.9%) of the 62 tumors were uninodular. With respect to the Barcelona Clinic Liver Cancer staging scheme,⁸ 3 tumors (4.8%) were stage 0, 38 tumors (61.9%) were stage A, 7 tumors (11.3%) were stage B, 8 tumors (12.9%) were stage C, and 6 tumors (9.7%) were stage D. Regarding treatment, 22 patients were enlisted for liver transplantation and 20 of these patients have undergone transplantation. In 2 patients the tumor was resected, 21 patients were treated with percutaneous ablation, 4 patients were treated with transarterial chemoembolization, 14 patients received symptomatic treatment, and 1 patient was treated with sorafenib.

During the follow-up period, 22 of 450 (5%) patients fulfilled the pre-established criteria for AFP increase; 15 of them had HCC (7 with a negative US), and in 7 cases it was considered as a false-positive result. Globally, in 7 of 63 (11%) patients with HCC, the diagnosis process was triggered by an AFP increase.

Risk Analysis

To define the potential risk factors for HCC development, 20 variables collected at the time of inclusion were evaluated and all patients were censored at the fifth year of follow-up evaluation. Forty-three patients developed HCC during the first 5 years after their inclusion in the program. Table 2 shows the findings of the univariate analysis for the different factors with respect to the development of HCC, indicating the cumulative probability of appearance of HCC at 5 years for each variable.

In the univariate analysis, age, platelet count, bilirubin level, and albumin level were associated significantly with HCC development (Table 2). These 4 variables, plus the prothrombin activity, were included in the multivariate analysis, and using the Cox regression it was observed that only 2 parameters were significant to predict the appearance of HCC in a period of 5 years from the beginning of surveillance (Table 3): age 55 years and older (hazard ratio, 2.39; 95% confidence interval, 1.27–4.51; $P = .007$) and platelet count less than $125 \times 10^3/\text{mm}^3$ (hazard ratio, 3.29; 95% confidence interval, 1.39–7.85; $P = .007$).

Model to Predict Hepatocellular Carcinoma Incidence

Three different risk groups were constructed according to the presence or absence of these 2 variables. The annual incidence of HCC in the group without either of these factors ($n = 93$), with one factor ($n = 228$), and with both factors ($n = 129$) was 0.3%, 2.6%, and 4.8%, respectively ($P < .0001$) (Figure 2). The corresponding figures were similar when the model was applied to the subset of 140 patients who had a histologic diagnosis of cirrhosis: 0%, 2.7%, and 3.4%, respectively. In this subgroup of patients the cumulative incidence of HCC at 5 years was 0%, 13.8%, and 18.3% for the low-, intermediate-, and high-risk groups, respectively ($P = .03$ between low- and intermediate-risk groups and $P = .77$ between intermediate- and high-risk groups).

Discussion

Although alcohol is one of the main causes of cirrhosis in Western countries, the incidence of HCC in this population is not well defined because of the paucity of data addressing this issue. Our study shows an annual incidence of 2.6% in patients with Child-Pugh A or B alcoholic cirrhosis, which is intermediate between the figures observed by N'Kontchou et al⁴ and Ioannou et al,⁹ who found annual incidences of 5.6% and 0.6%, respectively, but high enough to warrant surveillance for the tumor in this population. The main reason for the higher incidence observed in the French study⁴ is probably the older age of their cohort; in the study performed in the United States⁹ the data were derived from a research/administrative database, which may explain the lower rate.

Regarding other causes of cirrhosis, the incidence of HCC observed in patients with alcoholic cirrhosis in our study was lower than that reported in nontreated HBV- and HCV-related cirrhosis^{10,11} and in stage 4 primary biliary cirrhosis,¹¹ higher than that described in autoimmune cirrhosis,¹² and similar to that observed in cirrhosis secondary to NASH.¹³ Nevertheless, these comparisons are questionable because of the different characteristics of the patients included in the studies, mainly in terms of the stage of liver disease. It is well known that Child-Pugh class C patients have a substantial carcinogenesis rate and enrollment of this type of patient has been heterogeneous across studies.¹⁴ For example, the investigation that analyzed the incidence of HCC in patients with NASH cirrhosis¹³ included only patients referred for liver transplant evaluation. By contrast, we have excluded Child-Pugh class C patients because they do not benefit from an early diagnosis of HCC if they are not candidates for liver transplantation.¹⁵ Although surveillance is recommended for patients on the liver transplant wait-

Table 2. Risk Factors for HCC Development: Univariate Analysis

Variable	n	Follow-up period, mo ^a	Patients with HCC, n	Cumulative incidence of HCC at 5 y	P
Age, y					<.01
<55	242	42.2 ± 19.9	15	8.2	
≥55	208	36.9 ± 20.2	28	21.1	
Platelet count, ×10 ³ /mm ³					.01
<125	284	39.4 ± 20.4	36	17.0	
≥125	162	40.1 ± 20.0	7	7.9	
Bilirubin level, mg/dL					.01
<1.5	236	41.3 ± 20.0	15	8.9	
≥1.5	214	38.1 ± 20.4	28	19.39	
Albumin level, g/dL					.02
<3.8	194	40.7 ± 19.6	25	17.5	
≥3.8	251	38.6 ± 20.9	17	10.5	
Prothrombin activity, %					.07
<60	124	39.8 ± 20.5	17	20.47	
≥60	326	40.2 ± 19.5	26	11.17	
Sex					.24
Male	369	39.0 ± 20.1	39	15.6	
Female	81	43.2 ± 20.5	4	6.1	
Actively consuming alcohol					.81
Yes	162	38.3 ± 21.1	15	13.0	
No	288	40.6 ± 19.7	28	14.6	
Smoking history					.19
No	125	41.0 ± 20.7	13	14.5	
Previous	139	37.0 ± 19.5	17	19.2	
Active	186	41.8 ± 20.3	13	10.2	
Diabetes mellitus					.90
Yes	119	39.6 ± 19.7	11	12.8	
No	331	39.6 ± 20.5	32	14.0	
Esophageal varices					.44
Yes	351	40.3 ± 19.9	37	14.9	
No	99	38.9 ± 21.2	6	9.7	
Previous decompensation					.99
Yes	336	43.2 ± 20.0	32	15.9	
No	114	39.5 ± 20.4	11	13.3	
Ascites					.91
Yes	64	43.1 ± 20.3	7	16.3	
No	386	39.0 ± 20.2	36	13.1	
Alkaline phosphatase level, U/L					.53
<200	241	35.1 ± 19.7	18	11.1	
≥200	209	45.1 ± 19.6	25	15.3	
Anti-HBc					.35
Positive	53	42.5 ± 18.1	8	22.5	
Negative	397	39.3 ± 20.5	35	12.5	
Body mass index, kg/m ²					.91
<25	77	39.1 ± 20.3	5	12.9	
25–30	162	42.3 ± 19.6	13	13.1	
≥30	147	43.1 ± 19.5	10	9.1	
C282Y/WT ^b					.36
Yes	24	41.6 ± 18.7	4	26.6	
No	364	40.5 ± 18.7	36	13.2	
AFP level, ng/mL					.40
<5	297	42.5 ± 19.6	28	12.6	
≥5	153	34.6 ± 20.5	15	16.4	
AST level, U/L					.35
<1 × N	204	41.4 ± 19.1	17	11.09	
≥1 × N	246	38.7 ± 21.0	26	16.02	
ALT level, U/L					.71
<1 × N	329	39.4 ± 20.1	30	12.48	
≥1 × N	121	41.3 ± 20.5	13	16.47	
GGT level, U/L					.24
<1 × N	140	41.8 ± 20.3	10	9.8	
≥1 × N	310	39.2 ± 20.1	33	15.7	

ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, antibodies against hepatitis B core antigen; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; WT, wild type.

^aExpressed as mean ± standard deviation (range).

^bSixty-two missing values.

Table 3. Risk Factors for HCC Development: Multivariate Analysis

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P
Age ≥55 y	2.39	1.27–4.51	.007
Platelets <125 × 10 ³ /mm ³	3.29	1.39–7.85	.007

ing list,⁷ we also excluded such patients because the waiting time for liver transplantation in our area is less than 6 months.

To evaluate the factors potentially implicated in the development of HCC in our series, we arbitrarily decided to analyze the occurrence of HCC during the first 5 years after inclusion because we considered it a reasonable period of time to assess the influence of baseline characteristics of the patients in the appearance of HCC. We have found that old age and low platelet count were associated independently with the development of HCC. Both features have been implicated as risk factors for HCC in almost all studies,¹⁶⁻²⁰ showing that a more prolonged disease and a higher degree of portal hypertension are risk factors for the development of HCC in cirrhosis of any etiology. Serum albumin and bilirubin levels were associated

with HCC in the univariate but not in the multivariate analysis, probably as a consequence of their fluctuating course in alcoholic cirrhotic patients.

Two other studies prospectively analyzed the risk factors associated with HCC in patients with alcoholic cirrhosis,^{3,4} but in both cases the number of variables included in the analysis was limited. The Japanese study³ showed that cumulative alcohol intake and prior exposure to HBV were associated with the development of HCC, but only an indocyanine green retention test, as a marker of liver function, was included in the analysis. In the French study,⁴ older age, male sex, higher body mass index, and the presence of diabetes were identified as risk factors, although in this case variables related to liver function were not analyzed.

Male sex has been found to be a risk factor for HCC in several studies.^{4,17,18} In the current study, the incidence of HCC was higher in men than in women, although this difference did not reach statistical significance. Nevertheless, it should be noted that only a minority of patients were women.

The role of AFP in the diagnosis and surveillance of HCC has decreased during the past few years.⁷ In some studies, a high baseline level of AFP has been found to be a risk factor for HCC.^{14,17,18,20} The cut-off usually found to be useful in discrim-

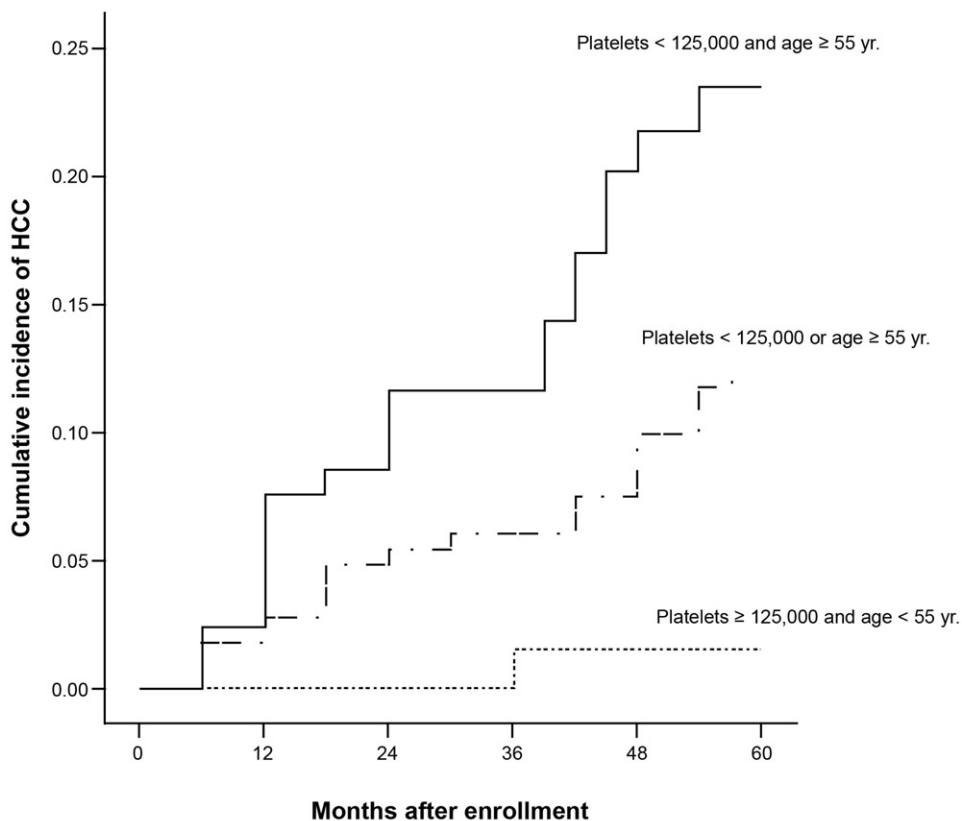


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of 5-year cumulative incidence of HCC according to the presence of the 2 factors independently associated with HCC development.

Patients at risk	0	12	24	36	48	60
None factor	126	98	80	66	47	39
One factor	225	187	156	128	102	89
Two factors	90	76	67	56	47	42

inating between high- and low-risk groups has been 20 ng/mL. Remarkably, in our series, only 3 patients had baseline AFP values greater than 20 ng/mL and for that reason it is not surprising that the initial value of AFP had not been found to be a risk factor for HCC. It seems to suggest that baseline AFP level has a role as a predictive factor for HCC in viral cirrhosis, but not in the case of alcoholic cirrhosis.

The presence of antibodies against hepatitis B core antigen has been found to be a risk factor for the development of HCC in Japanese patients with alcoholic and HCV-related cirrhosis.^{3,21} However, in agreement with our finding, a recent investigation performed in the United States in a large cohort of patients with chronic hepatitis C did not show any difference in the prevalence of antibodies against hepatitis B core antigen between patients who developed HCC and those who did not,²² suggesting that there could be regional variations in the clinical role of occult or past HBV infection.

The influence of liver iron overload and HFE gene mutations on the development of HCC in patients with cirrhosis has been debated. One case-control study and one prospective cohort study have shown that patients with alcoholic cirrhosis who carried the C282Y mutation have an increased risk of developing HCC.^{23,24} Although we did not find such association, it should be noted that only 6.5% of our patients were heterozygous for that mutation. Finally, the role of diabetes and obesity as risk factors for HCC in patients with other known causes for liver disease is uncertain.^{4,25,26} We have not found any influence of these factors and we do not have an explanation for the discrepancy with the results obtained by N'Kontchou et al⁴ in a quite similar cohort of French patients. It could be speculated that diabetes and obesity can exert their influence on hepatocarcinogenesis in the long term, beyond the 5 years we have analyzed in the present report, or that a different proportion of patients in each cohort could have NASH as a cofactor of liver disease.

Predictive models for the development of HCC have been described for patients with cirrhosis of any etiology,^{16,17,20} for HCV cirrhotic patients,^{18,19} and for those with chronic HBV infection.²⁷ Surveillance for an early diagnosis of HCC is recommended in patients with non-hepatitis B-related cirrhosis when the annual incidence of the tumor is higher than 1.5%.^{6,7} Moreover, surveillance is time consuming and patients are exposed to false-positive results. Therefore, the development of predictive models for the appearance of HCC in patients with cirrhosis can be useful to refine the target population and could contribute to improve the implementation of surveillance in real life.²⁸

In the present report we describe a predictive model for the development of HCC in patients with alcoholic cirrhosis, based on the presence or absence of 2 simple factors: age 55 years and older and platelet count less than $125 \times 10^3/\text{mm}^3$. We were able to classify the patients into 3 groups with a significant difference in the annual incidence of HCC during the first 5 years after their initial evaluation. In the low-risk group, defined by the absence of both factors, the annual incidence of HCC was 0.3%, which is clearly below the threshold for which surveillance is considered to be cost effective. Therefore, we suggest that these patients, 20.6% of our cohort, should not be included in programs for early detection of HCC. On the other hand, the high-risk group, characterized by the presence of both factors, with an annual incidence of HCC of 4.8%, could be the target

population to investigate the role of other techniques, such as CT or magnetic resonance imaging, in the surveillance of HCC.

The strengths of this report include its large sample size, prospective nature with a prolonged follow-up period, and the inclusion of a well-defined population. Nevertheless, there are some limitations that need further consideration. First, a liver biopsy was performed in only a third of our patients and it could be argued that patients without a biopsy could not have cirrhosis and consequently the risk for HCC would be lower. However, this is an unlikely explanation because cirrhosis was clinically evident in all patients without histologic diagnosis, and the proportion of patients undergoing a biopsy was higher in the low-risk group (42%) than in the intermediate- (30%) or the high-risk (26%) groups. Second, we have not analyzed the influence of alcohol abstinence during follow-up evaluation in the appearance rate of HCC, although this is a hard task because of the difficulties in obtaining accurate data on alcohol relapse. Third, the drop-out rate during the study has to be considered: 59 patients (13%) were lost during the follow-up period and 98 patients (22%) died or developed a severe comorbidity. However, this rate is not too high if we take into account that this is a series of alcoholic patients. In this sense, it should be noted that active drinkers at entry into the study were more prone to be lost during follow-up evaluation, suggesting that abstinence should be reinforced before starting a surveillance program. Finally, the lack of internal or external validation of our results should be noted.

In conclusion, the annual incidence of HCC in patients with alcoholic cirrhosis Child-Pugh class A or B is around 2.5%, and the implementation of a surveillance program for early diagnosis of HCC is warranted in these patients. However, a model based on 2 simple variables, age and platelet count, is able to distribute these patients into 3 groups with different risk for the development of HCC. The low-risk group, defined by age younger than 55 years and platelet count of $125,000/\text{mm}^3$ or greater, has an annual incidence of HCC of 0.3% and surveillance in these patients will never be a cost-effective task. Patients who belong in this category probably should be included in a surveillance program only when they progress to moderate- or high-risk groups.

References

1. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S5-S16.
2. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:617-623.
3. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(Suppl 8):S47-S51.
4. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062-1068.
5. Parés A, Barrera JM, Caballería J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12:1295-1299.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.

7. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
8. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
9. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–945.
10. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
11. Caballería L, Parés A, Castells A, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1160–1163.
12. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863–870.
13. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–1978.
14. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251–259.
15. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448–2457.
16. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527.
17. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005–1014.
18. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 2006;44:1089–1097.
19. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–148.
20. Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112–1118.
21. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007;146:649–656.
22. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:434–442.
23. Lauret E, Rodríguez M, González S, et al. HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1016–1021.
24. Nahon P, Sutton A, Rufat P, et al. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:102–110.
25. Tung HD, Wang JH, Tseng PL, et al. Neither diabetes mellitus nor overweight is a risk factor for hepatocellular carcinoma in a dual HBV and HCV endemic area: community cross-sectional and case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2010;105:624–631.
26. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369–380.
27. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80–88.
28. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, et al. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132–141.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Manuel Rodríguez, MD, Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, C/Celestino Villamil S/N, 33006 Oviedo, Spain. e-mail: manuelrodrig@terra.es; fax: (34) 985-108-115.

Acknowledgments

The authors thank Carmen Santos-Carrasco for writing assistance and Pablo Martínez-Cambor from Oficina de Investigación Biosanitaria-Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología (OIB-Ficyt)/consorcio de apoyo a la investigación biomédica en red (CAIBER)-Asturias for statistical support.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Adherence to a Semiannual Surveillance Program for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Cirrhosis

Alejo Mancebo, MD, María Luisa González-Diéguez, MD,
Carmen A. Navascués, MD, Valle Cadahía, MD, María Varela, MD,
Ramón Pérez, PhD, Luis Rodrigo, PhD, and Manuel Rodríguez, PhD

Background: Patient adherence to screening for hepatocellular carcinoma (HCC) is not well known. Our aims were to analyze the adherence to a surveillance program in a prospective cohort of cirrhotic patients and to examine its association with HCC stage at diagnosis.

Materials and Methods: A total of 770 patients with cirrhosis were examined semiannually by ultrasound and alpha-fetoprotein at a tertiary center. We collected data on 17 variables at baseline. Suboptimal adherence was defined as failure to complete 2 consecutive screening rounds.

Results: Over a median follow-up period of 42.0 months (interquartile range: 60.0), 125 patients (16.2%) had suboptimal adherence. Active or previous intravenous drug use [hazard ratio (HR), 5.33; 95% confidence interval (CI), 3.07-9.23], active alcohol consumption (HR, 3.03; 95% CI, 2.03-4.51), absence of liver decompensation before the inclusion in the program (HR, 1.65; 95% CI, 1.07-2.55) and aspartate transaminase/alanine transaminase ratio ≥ 1.6 (HR, 1.82; 95% CI, 1.23-2.70) were independent predictors of suboptimal adherence. Compared with those with optimal adherence, patients with suboptimal adherence had a more advanced HCC stage at diagnosis ($P = 0.015$), they were less frequently treated with curative intention ($P = 0.078$) and survived less (median: 14.2 mo; IQR: 36.0 vs. 22.7 mo; IQR: 47.4; $P = 0.160$), although these differences were not significant.

Conclusions: The adherence to the process of HCC surveillance can be considered as adequate among cirrhotic patients. Active alcohol consumption and a history of intravenous drug use are the strongest predictors of suboptimal adherence. These patients have a more advanced HCC stage at diagnosis and tend to be less frequently treated with curative intention.

Key Words: hepatocellular carcinoma, adherence, ultrasonography, surveillance, cirrhosis

(*J Clin Gastroenterol* 2016;00:000–000)

Received for publication March 31, 2016; accepted September 11, 2016. From the Department of Gastroenterology and Hepatology, Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, University of Oviedo, Oviedo, Spain.

A.M.: drafting of the manuscript. M.L.G.-D.: acquisition, analysis and interpretation of data. M.V.: acquisition of data and study supervision. C.A.N., V.C., and R.P.: acquisition of data. L.R.: administrative support. M.R.: acquisition, analysis and interpretation of data, statistical analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content and study supervision.

The authors declare that they have nothing to disclose.

Address correspondence to: Manuel Rodríguez, MD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, University of Oviedo, Avenida de Roma, s/n, Oviedo 33011, Spain (e-mail: manurodrigg@gmail.com).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Despite some concerns derived from the scarcity of strong evidence, Clinical Practice Guidelines endorse biannual surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with Child-Pugh A or B liver cirrhosis.^{1,2} Only 2 randomized trials demonstrating HCC screening effectiveness have been published.^{3,4} Both studies were conducted in chronic hepatitis B virus carriers, and they were criticized because of design flaws.⁵ However, 1 systematic review⁶ has shown that compared with incidentally diagnosed HCC, patients who undergo surveillance have earlier-stage HCC and live longer. Moreover, it does not seem ethical to conduct new randomized control trials.⁷

Surveillance for HCC intends to detect tumors at an early stage when potentially curative treatments can be applied.¹ However, a short proportion of patients diagnosed with HCC in western countries are under surveillance.^{8,9} Moreover, there is little evidence about patient compliance with the HCC surveillance program. Two randomized controlled trials conducted in China found that only 58.2%³ and 40.6%⁴ of patients completed all of the half-yearly visits. Studies examining the causes of failure in HCC surveillance processes in cirrhotic patients have not specified whether the screening is unsolicited by the physician, whether there is a lack of insurance coverage or whether the patients did not comply with the scheduled test.^{10–14}

Our primary objectives were to assess patient adherence to the HCC surveillance program and to identify predictors of noncompliance in a large cohort of cirrhotic subjects. Our secondary objective was to examine whether adherence is associated with tumor stage at diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We conducted a prospective cohort study of 770 patients with cirrhosis who were consecutively enrolled in a surveillance program for early detection of HCC based on semiannual screening tests with an alpha-fetoprotein (AFP) assay and ultrasonography (US) between January 1992 and February 2013. Follow-up ended in March 2014. Patients were included if they had (a) Child-Pugh class A/B cirrhosis; (b) age between 35 and 75 years; (c) absence of known HCC; (d) availability to attend regular visits; and (e) no comorbid illness with a life expectancy less than 1 year. All patients seen at the Liver Unit during the study and who fulfilled the criterion above were enrolled in the program. Throughout the study, patients were seen at the outpatient clinic of a tertiary hospital by senior hepatologists and surveillance was ordered by clinic providers as part of usual

care. At every clinical visit, laboratory tests and abdominal US were scheduled for the next 6 months and a new clinical appointment was fixed over the following week. Imaging studies were performed by trained medical staff belonging to the Institution. Reminder calls were not offered by the hospital during the study.

Patients were classified into 4 categories according to the cause of cirrhosis: alcoholic (daily ethanol consumption ≥ 60 g in men and ≥ 40 g in women during a period ≥ 10 y), hepatitis C virus (HCV) when serum anti-HCV antibodies and HCV-RNA were present, hepatitis B virus when hepatitis B surface antigen was present; and other causes.

Cirrhosis was diagnosed by liver biopsy in 252 patients (32.7%), by the presence of esophageal varices in 398 patients (51.8%), by the presence of clinical patterns associated with decompensated cirrhosis in 55 patients (7.1%) and by US showing a cirrhotic-appearing liver with associated signs of portal hypertension in 65 patients (8.4%).

Seventeen demographic, clinical and biochemical parameters (Table 1) were collected at the time of inclusion. The geographic proximity to HCC screening facilities was defined as the travel distance to the clinic from the patient's postal address. Active alcohol consumption was defined as any alcohol drinking within the previous month to the

inclusion and it was assessed by means of an interview with patients and their relatives. Active and previous intravenous drug use (IVDU) were combined into a single category due to the scarce number of active users ($n = 10$).

During the overall follow-up, patient participation was monitored at each consecutive visit. If the patient required hospital admission due to an episode of liver decompensation at the time of the visit, it was computed as compliant. Liver imaging studies performed during this time were computed as performed for surveillance purposes.

Patients were divided into 2 distinct cohorts according to their adherence to the program: suboptimal adherence was defined as failure to complete 2 consecutive abdominal US while those patients who did not fail to 2 consecutive rounds were considered as having optimal surveillance. This criterion was chosen arbitrary.

To calculate the cumulative probability of suboptimal adherence, patients were censored at the date of HCC diagnosis, the date of progression to Child-Pugh class C, the date of death, the date of developing a severe comorbidity, the date of inclusion in a waiting list for liver transplantation, the date at last follow-up visit, the date to transfer to another center, or the date to failure to 2 consecutive screening tests, whichever came first. Otherwise, patients who were evaluated after failing any control were included in the analysis of the tumor characteristics and in the analysis of survival. The Spanish National Death Index (www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm), which includes the date of all deaths reported in Spain and is continuously updated, was consulted to ensure the state of the patients at the end of the follow-up period.

Follow-up Evaluation

Patients were monitored for HCC every 6 months using AFP and US. The attendance of the patients at every screening round and consecutive visit were prospectively recorded, and when patients failed a check-up, they were rescheduled for a new appointment.

When the AFP value was > 20 ng/mL and more than twice the previous value, a computed tomography was performed to rule out the presence of HCC. Otherwise, when a new nodule was detected by US, subsequent dynamic imaging tests were performed. All patients with a focal lesion in the US or with an AFP level increase and a negative computed tomography were monitored closely for at least 1 year.

From 1992 to 2001, HCC was diagnosed using histologic confirmation or when a hepatic focal lesion with an AFP ≥ 400 ng/mL was observed. After 2001, HCC diagnosis was based on the Clinical Practice Guidelines recommendations.^{1,2} Tumor staging was based on at least 2 abdominal imaging techniques. The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system and the Milan Criteria were used for tumor staging.^{15,16}

Statistical Analysis

Descriptive statistics are reported using mean \pm SD, median values with with interquartile ranges (IQR) or N (%). Comparative results between groups were obtained using the χ^2 test or the student *t* test. The Kaplan-Meier method was used to determine the cumulative probability of the suboptimal adherence. The comparison of the survival curves obtained was performed using the log-rank

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Patients Enrolled in the Study (N = 770)

Category	Results
Age (y)*	53.9 \pm 8.2
Male/female [n (%)]	609 (79.1)/161 (20.9)
Cirrhosis cause [n (%)]	
Alcohol	472 (61.3)
HCV	191 (24.8)
HBV	70 (9.1)
Others	37 (4.8)
Child-Pugh class A/B [n (%)]	567 (73.6)/190 (24.6)
Travel distance (km)*	21.9 \pm 32.3
Period of inclusion [n (%)]	
1992-2003	272 (35.3)
2003-2012	498 (64.7)
Active consumer of alcohol [n (%)]	234 (30.4)
Active or previous smoker [n (%)]	540 (70.1)
HIV seropositivity [n (%)]	57 (7.4)
Actual or previous intravenous drug user [n (%)]	69 (8.9)
Diabetes mellitus at inclusion [n (%)]	185 (24.0)
Body mass index (kg/m ²)*	27.8 \pm 4.9
Esophageal varices [n (%)]	546 (70.69)
Previous decompensation [n (%)]	464 (60.3)
Platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)*	119.7 \pm 59.3
AP level (U/L)*,§	172.5 \pm 108.7
GGT level (U/L)*,	142.0 \pm 172.9
AST \ddagger /ALT \ddagger ratio*	1.4 \pm .6

*Expressed as the mean \pm SD.

\ddagger The normal value (N) for AST is < 37 U/L in men and < 31 U/L in women.

$\ddagger\ddagger$ The normal value (N) for ALT is < 40 U/L in men and < 31 U/L in women.

§The normal value (N) for AP is < 280 U/L.

||The normal value (N) for GGT is < 50 U/L in men and less than 32 U/L in women.

ALT indicates alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

test. For continuous variables, the optimal threshold for the prediction suboptimal adherence was determined by maximizing the Youden index. Multiple collinearity was checked by calculating the variance inflation factor and excluding variables with a variance inflation factor >5. Parameters with *P*-values <0.10 in the univariate analysis were considered for the multivariate analysis. Cox regression was used to estimate hazard ratios (HR) relating to various potential predictors of screening adherence. A *P*-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS 19.0 (Chicago, IL).

RESULTS

The baseline characteristics of the 770 patients, which were recorded at inclusion, are summarized in Table 1. Overall, they were mainly males (79.1%) with a mean age of 53.9 ± 8.2 years old, and most of them belonged to Child-Pugh class A (74.8%). The main causes of cirrhosis were alcohol (61.3%) and HCV infection (24.8%). Two hundred thirty-four (30.4%) patients were active drinkers at the time of inclusion, and 69 (8.9%) were actual or previous IVDU.

The median duration of follow-up was 42.0 months (IQR: 60.0), and the mean screening rounds performed was 10.3 ± 8.5. During follow-up, 409 (57.1%) patients were censored: 124 (16.1%) died, 102 (13.2%) developed HCC, 54 (7.0%) developed a comorbid illness (mainly an extrahepatic malignancy) that prevented attending follow-up visits, 49 (6.3%) were enlisted for liver transplantation due to liver decompensation, 24 (3.1%) patients progressed to Child-Pugh C with contraindication for liver transplantation, and 8 (1.0%) were transferred to another hospital. In addition, 69 (9.0%) patients were lost to follow-up and were alive at the end of the study period according to the data from The Spanish National Death Index.

Assessment and Predictors of Suboptimal Adherence

During follow-up, 591 patients (77%) attended all the scheduled screening tests, 74 (9.6%) attended between 75% and 99% of them, 48 (6.2%) fulfilled between 50% and 74% of the screening tests, and 57 (7.4%) attended <50% of the screening test. Among the last group, 14 patients (1.8%) did not attend any of the screening rounds after the initial evaluation. Overall, the patients attended a mean of 90.1 ± 20.9% of the screening tests.

Throughout the study period, 125 patients (16.2%) failed at least 2 consecutive screening tests, and consequently, they were assigned to the suboptimal adherence group. The mean annual incidence of presenting suboptimal adherence was 3.4 % per year, whereas the cumulative incidence rates at the fifth, 10th, and 15th years were 18.0%, 26.6%, and 29.7%, respectively (Fig. 1).

Table 2 shows the comparison between patients with optimal and suboptimal adherence. According to the univariate analysis, age under 50 years old; travel distance to the hospital > 50 km; active alcohol consumption; history of tobacco use; human immunodeficiency virus seropositivity; active or previous IVDU; absence of previous liver decompensation; high levels of alkaline phosphatase or γ -glutamyl transferase and aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) ratio ≥ 1.6 were significantly associated with suboptimal adherence.

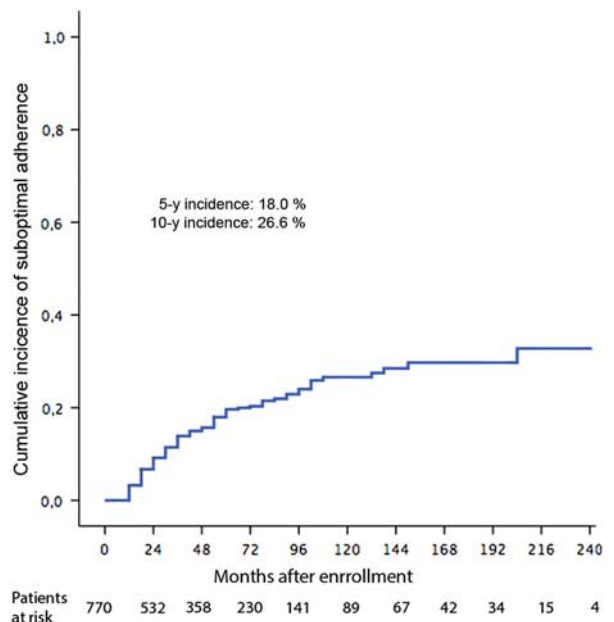


FIGURE 1. Cumulative incidence of suboptimal adherence during follow-up. [full color online](#)

A multivariate analysis identified the following variables as independent risk factors for suboptimal adherence (Table 3): active or previous IVDU [HR, 5.33; 95% confidence interval (CI), 3.07-9.23; *P* < 0.001], active alcohol consumption (HR, 3.03; 95% CI, 2.03-4.51; *P* < 0.001), absence of liver decompensation before the inclusion in the surveillance program (HR, 1.65; 95% CI, 1.07-2.55; *P* = 0.022) and AST/ALT ratio ≥ 1.6 (HR, 1.82; 95% CI, 1.23-2.70; *P* = 0.003).

In the course of the study, 179 patients (23%) failed at one screening test, with a cumulative incidence rates at the fifth, 10th, and 15th year of 26.1%, 34.1%, and 36.9%, respectively. The variables associated in the multivariate analysis with failure to 1 control were almost the same ones that were associated with failure to 2 consecutive rounds, that is, active or previous IVDU (HR, 3.30; 95% CI, 2.06-5.29; *P* < 0.001), active alcohol consumption (HR, 2.79; 95% CI, 1.96-3.95; *P* < 0.001), body mass index < 25 (HR, 1.83; 95% CI, 1.29-2.59; *P* < 0.001), and AST/ALT ratio ≥ 1.6 (HR, 1.68; 95% CI, 1.18-2.39; *P* = 0.004).

Characteristics of the HCCs

A total of 107 patients, 98 in the optimal adherence group and 9 in the suboptimal adherence group, developed HCC. The diagnosis process was triggered by an AFP increase in 21 patients (19.6%), by the presence of a nodule on US in 72 patients (67.3%), by both in 7 patients (6.5%) and incidentally in another 7 patients (6.5%). The proportion of early stage tumors (BCLC 0/A) was 76.1% in “AFP-detected” tumors, 72.2% in “US-detected” HCCs, 28.6% among tumors detected by both methods and 57.1% in those diagnosed incidentally.

Concerning HCC in the suboptimal adherence group, only 2 of the 9 patients (22.2%) were diagnosed in the setting of biannual US after the patient’s re-entry into the surveillance program. Four (44.4%) patients were diagnosed during the admission for liver decompensation, and 3 (33.3%) incidentally. These patients had failed a mean of

TABLE 2. Risk Factors for Suboptimal Adherence: Univariate Analysis

Variables	N	SO Adherence (n)	Follow-up (mo)*	SO Adherence Annual Incidence (%)	P
Age group (y)					0.001
< 50	249	61	60.8 ± 55.8	4.83	
≥ 50	520	64	54.1 ± 49.0	2.72	
Sex					0.58
Female	161	26	63.8 ± 55.0	3.03	
Male	609	99	54.2 ± 50.2	3.59	
Cirrhosis cause					0.08
Alcohol	472	81	54.3 ± 48.5	3.79	
HBV	70	9	83.8 ± 57.2	1.84	
HCV	191	33	50.9 ± 50.7	4.07	
Others	37	2	56.1 ± 63.6	1.15	
Child-Pugh class					0.15
A	567	91	59.5 ± 51.6	3.23	
B	203	34	47.2 ± 49.6	4.25	
Travel distance groups (km)					0.03
0-20	522	88	53.3 ± 48.4	3.79	
21-50	171	19	63.2 ± 57.7	2.10	
> 50	76	17	60.9 ± 55.1	4.40	
Period of inclusion					0.12
1992-2002	272	64	81.7 ± 69.2	3.45	
2003-2013	498	61	42.3 ± 30.8	3.47	
Active consumer of alcohol					< 0.001
No	536	58	57.3 ± 51.7	2.26	
Yes	234	67	53.9 ± 50.4	6.37	
Active smoker					0.001
No/ex	445	57	59.9 ± 52.9	2.56	
Yes	306	62	52.7 ± 48.9	4.61	
HIV status					< 0.001
Negative	713	108	57.6 ± 52.5	3.15	
Positive	57	17	38.0 ± 27.1	9.41	
Intravenous drug user					< 0.001
Yes/previous	69	21	32.2 ± 24.0	11.34	
No	701	104	58.6 ± 52.7	3.03	
Body mass index (kg/m ²)					0.18
< 25	207	34	51.7 ± 47.4	3.81	
25-30	260	31	61.0 ± 51.5	2.34	
≥ 30	200	31	63.3 ± 54.3	2.93	
Esophageal varices					0.06
No	196	27	73.6 ± 62.1	2.24	
Yes	546	87	50.8 ± 46.1	3.76	
Previous decompensation					0.03
No	464	81	50.1 ± 46.8	4.18	
Yes	306	44	65.6 ± 56.4	2.63	
Platelet count (×10 ³ /mm ³)					0.61
< 70.000	141	20	42.0 ± 38.3	4.05	
≥ 70.000	625	103	59.7 ± 53.4	3.31	
AP level (U/L)					0.01
< 140	380	44	47.6 ± 35.3	2.91	
≥ 140	386	80	65.2 ± 62.1	3.81	
GGT level (U/L)					0.006
< 75	324	45	66.3 ± 56.2	2.51	
≥ 75	440	79	49.5 ± 46.3	4.35	
AST/ALT ratio					< 0.000
< 1.6	544	76	61.8 ± 54.4	2.71	
≥ 1.6	222	49	43.6 ± 40.4	6.07	

*Expressed as the mean ± SD.

ALT indicates alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; SO, suboptimal.

5.5 screening tests before the diagnosis of HCC, and globally, they attended 49.3% of the screening tests during a mean of 4.4 ± 4.2 years of follow-up.

At HCC diagnosis, 65 tumors (60.6%) were uninodular. On the basis of the BCLC system, 17 (15.9%) were at stage 0, 57 (53.3%) were at stage A, 15 (14.0%) were at stage B, 13 (12.1%) were at stage C, and 5 (4.7%) were at

stage D. A higher proportion of patients with suboptimal adherence were diagnosed at intermediate or advanced stages (B/C/D) in comparison with patients in the optimal adherence group (66.6% vs. 27.5%; $P = 0.015$). On the basis of Milan criteria, 78 tumors (72.9%) fulfilled these criteria and 29 (27.1%) exceeded them. Five patients were BCLC B, C or D and met Milan criteria whereas 1 patient

TABLE 3. Risk Factors for Suboptimal Adherence: Multivariate Analysis

Variables	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P
Active or previous intravenous drug user	5.33	3.07-9.23	< 0.001
Active consumer of alcohol	3.03	2.03-4.51	< 0.001
Absence of previous decompensation	1.65	1.07-2.55	0.02
AST/ALT ratio \geq 1.6	1.82	1.23-2.70	0.003

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

was BCLC A and exceeded Milan criteria. Patients with suboptimal adherence were diagnosed beyond Milan criteria more frequently compared with patients with optimal adherence (55.5% vs. 24.4%, $P = 0.045$).

Regarding treatment of patients with HCC, 4 (3.7%) were treated with liver resection, 33 (30.8%) with transplantation, 29 (27.1%) with local ablation, 12 (11.2%) with transarterial chemoembolization, 6 (5.6%) with sorafenib and 21 (19.6%) with symptomatic treatment. Patients with optimal adherence were more frequently treated with potential curative therapies than those with suboptimal adherence, but differences were not significant (63.2% vs. 33.3%; $P = 0.078$).

Survival after diagnosis of HCC was higher in patients in the optimal adherence group (median: 24.7 mo, IQR: 43.2), than in those in the suboptimal adherence group (median: 14.2 mo, IQR: 39.6), although the differences were not significant ($P = 0.160$) (Fig. 2).

Patients who failed to one screening round had also more advanced tumors than those who attended to all controls (53.4% and 27.2%, respectively were diagnosed at BCLC-B/C/D; $P = 0.042$). However, no differences were observed between both groups regarding the proportion of tumors treated with curative intention (46.6% vs. 66.3%;

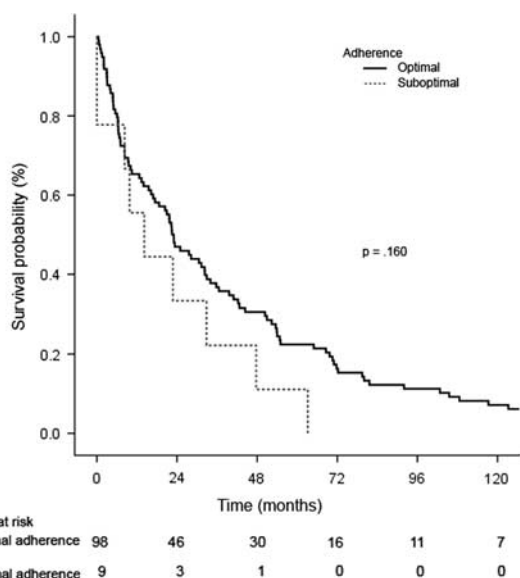


FIGURE 2. Survival of patients with optimal adherence to screening screening tests versus suboptimal adherence after hepatocellular carcinoma diagnosis.

$P = 0.143$) and the survival after tumor diagnosis ($P = 0.621$).

DISCUSSION

HCC surveillance is a complex and multistep process. First, it requires identifying at-risk populations. Second, the surveillance must be ordered in that population. Third, US should be performed under the best conditions. Fourth, the program should have standardized recall policies and quality control measures. Finally, surveillance programs should be able to offer the best treatment options for those patients diagnosed with HCC.¹ The first 2 steps are not well implemented in practice, and as a consequence, <50% of the HCC patients diagnosed in western countries are under surveillance (20% in the United States,⁹ 22% in Sweden,¹⁷ and 47% in Spain⁸).

Another challenge in the process is maintaining patient compliance with the scheduled screening tests, and little is known about this issue. The aim of our study was to prospectively investigate the adherence to a biannual surveillance program for HCC in cirrhotic patients. We observed that during a median follow-up of 56.2 months, 77% of our patients attended all the screening rounds while only 7% of them attended <50% of the rounds. These figures compare favorably with that observed in colorectal and breast cancer population-based screening programs.^{18,19} With respect to other cancers, the HCC surveillance process has some particularities: the target population is patients with a chronic disease; the screening tool, abdominal US, has a high acceptability; and the screening rounds are planned frequently. The first 2 conditions can facilitate adherence to the program, whereas the last condition may be a detrimental factor.

There is no definition of suboptimal or poor adherence to HCC surveillance. Although the recommended interval between screening tests is 6 months, we defined suboptimal adherence as the failure to attend 2 consecutive rounds. In this regard, we observed that compared with failure to 1 control, this criterion was more strongly associated with the characteristics of the tumors. Using the above criterion, 16.2% of our patients had suboptimal adherence, with a cumulative probability at 5 years of 18.0%. A Chinese randomized controlled trial performed in patients with chronic hepatitis B found that only 58.2% of patients completed all of the visits.³ Similarly, in a Belgium prospective cohort study that included 141 cirrhotic patients, 52.4% received regular surveillance.²⁰ A French study, with a large number of cirrhotic patients, found inadequate compliance in 14.6% of the patients.²¹ However, the definition of regular or inadequate compliance was not specified in these studies.

In the present report, we also examined the factors potentially associated with suboptimal adherence. Notably, the annual incidence of suboptimal adherence was similar among patients enrolled into the program before and after 2003. In the multivariate analysis, only active alcohol consumption, active or previous IVDU, absence of previous liver decompensation and AST/ALT \geq 1.6 were independently associated with suboptimal adherence. The prospective Belgian study found that failure to achieve alcohol abstinence was associated with a lack of compliance.²⁰ Other investigations conducted in the United States to address the causes of failure in the screening process found that male sex,^{10,22} patient involvement in the

decision process,¹⁰ higher number of clinical visits,²² living in urban areas,¹¹ having higher incomes,^{9,11} white race,⁹ cause of cirrhosis different from nonalcoholic steatohepatitis,²² higher number of people in household,¹² and older age⁹ were associated with better surveillance. However, the level of compliance was not specifically assessed in these studies. In our cohort, alcohol consumption and active or previous IVDU remained the strongest predictors of suboptimal adherence. Although recent studies have shown marked differences regarding the risk of developing HCC in patients with alcoholic cirrhosis,^{23,24} guidelines recommend surveillance in this subgroup of patients. Furthermore, most of the cirrhotic patients with a history of IVDU have chronic HCV infection, and a nonsignificant proportion of them are coinfecting with human immunodeficiency virus, which may increase the risk of HCC.²⁵ Consequently, these subsets of patients should be the target for educational interventions to improve compliance. Such interventions have demonstrated to be useful in improving patient participation in the screening process.^{10,13,26} The absence of previous liver decompensation was also found as a risk factor for suboptimal adherence, probably because patients with previous decompensation are more aware of their liver disease and the necessity of attending regular clinical visits.

Obviously, our results may not be reproducible in various populations of patients; however, we consider the observed level of adherence as adequate, especially because more than half of our cohort had alcoholic cirrhosis. Although data on socioeconomic status were not recorded, and this factor has been associated with poor surveillance rates in prior studies, it should be noted that the present study was conducted in a context of a public health system, in which all patients have universal health cover, without copayment. A further consideration is that the surveillance program was carried out by hepatologists and it has been showed that surveillance rates are higher among patients followed by gastroenterologists/hepatologists than those followed in primary care clinics, mainly due to an increased provider awareness of the importance of surveillance.²⁷

We also examined the influence of the adherence on the tumor stage at diagnosis, and we observed that patients with suboptimal adherence had more advanced HCC stage. Consequently, the proportion of patients who received a potential curative therapy was lower in this group, although this difference did not reach statistical significance. These results can be considered as indirect evidence supporting the usefulness of HCC surveillance implementation.

Obviously, the final objective of any cancer screening program is to increase survival. We observed that after the diagnosis of the tumor, the survival was higher among those patients who had an optimal adherence compared to those with suboptimal adherence. However, the difference was not significant, and this result can be attributed to the small number of tumors observed among patients with suboptimal adherence. Nevertheless, the real benefit in terms of survival is a controversial topic in the field of HCC screening.

In conclusion, this study shows that the adherence of patients with cirrhosis to a biannual HCC surveillance process remains adequate during a mean follow-up of 4.6 years. Active alcohol consumption and active or previous IVDU at entry are the main predictors of suboptimal adherence, and educational interventions aimed to promote compliance should be targeted to this population. An optimal adherence is associated with early tumor stage;

however, in our series, although patients with optimal adherence showed a higher probability of receiving curative therapy and had longer survival after diagnosis of HCC, these differences were not significant. More studies performed in various populations should clarify this issue.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Jesus Ramón Fernández Álvarez for language editing support.

REFERENCES

1. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–1236.
2. 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;56:908–943.
3. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–422.
4. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10:204–209.
5. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al. Screening for hepatocellular cancer in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161:261–269.
6. 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.
7. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, et al. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology*. 2011;54:1998–2004.
8. Varela M, Reig M, De la Mata M, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:569–576.
9. Singal AG, Yopp A, S Skinner C, et al. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2012;27:861–867.
10. Singal AG, Volk ML, Rakoski MO, et al. Patient involvement in healthcare is associated with higher rates of surveillance for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:727–732.
11. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, et al. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2010;52:132–141.
12. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:425–432.
13. Abera FB, Essenmacher M, Fisher N, et al. Quality improvement measures lead to higher surveillance rates for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1157–1160.
14. Singal AG, Tiro JA, Gupta S. Improving hepatocellular carcinoma screening: applying lessons from colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:472–477.
15. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–338.
16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693–699.
17. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, et al. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int*. 2015;35:1862–1871.

18. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5907–5915.
19. Clarke TC, Soler-Vila H, Fleming LE, et al. Trends in adherence to recommended cancer screening: the US population and working cancer survivors. *Front Oncol*. 2012;2:190.
20. Henrion J, Libon E, De Maeght S, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2000;63:5–9.
21. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987–1997.
22. Singal AG, Li X, Tiro J, et al. Racial, social, and clinical determinants of hepatocellular carcinoma surveillance. *Am J Med*. 2015;128:90.e1–e7.
23. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:841–847.
24. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:95–101.
25. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, et al. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013;57:249–257.
26. Kennedy NA, Rodgers A, Altus R, et al. Optimisation of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with viral hepatitis: a quality improvement study. *Intern Med J*. 2013;43:772–777.
27. Singal AG, Yopp A, Skinner C, et al. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2012;27:861–867.

Title:

Incidence and Risk Factors Associated with Hepatocellular Carcinoma Surveillance Failure

Authors:

Alejo Mancebo,¹ María Varela,¹ María Luisa González-Diéguez,¹ Carmen A. Navascués,¹ Valle Cadahía,¹ Alicia Mesa-Álvarez,² Luis Rodrigo¹ and Manuel Rodríguez.¹

Affiliations:

1 Liver Unit, Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Spain.

2 Department of Radiology, Hospital Universitario Central de Asturias.

Abstract

Background: Surveillance for hepatocellular carcinoma (HCC) intends to detect tumors at an early stage to improve survival.

Aim: We performed a study to assess the frequency and risk factors associated with program failure.

Methods: We analyzed data from 188 consecutive patients diagnosed with HCC within a surveillance program conducted among 1242 cirrhotic patients based on ultrasonography (US) and alpha-fetoprotein (AFP) testing every 3 or 6 months. Program failure was defined as the detection of HCC exceeding the Milan criteria. Variables recorded at entry into the program, during follow-up and at HCC diagnosis were analyzed.

Results: At diagnosis, 50 (26.6%) HCC tumors were beyond the Milan criteria. In univariate analysis, Child-Pugh B at entry ($p=0.03$), development of complications of portal hypertension before tumor diagnosis ($p=0.03$) and failure to complete the prior screening round ($p=0.02$), Child-Pugh B/C ($p=0.001$) and $AFP \geq 100$ ng/ml ($p=0.03$) at diagnosis, were associated with failure. In multivariate analysis, only Child-Pugh B/C (HR, 3.18; 95% CI, 1.66–6.10, $p<0.001$) and $AFP \geq 100$ ng/ml, both at diagnosis (HR, 2.80; 95% CI, 1.37–5.71, $p=0.005$), were independently associated with failure. Survival was higher among patients with tumors within the Milan criteria than those with program failure (33.9 vs. 7.6 months, $p<0.001$).

Conclusions: Approximately 25% of HCC cases diagnosed among patients included in a

surveillance program were beyond the Milan criteria. Child-Pugh B/C and AFP \geq 100 ng/ml at diagnosis were associated with program failure. However, Child-Pugh B at entry and development of liver-related complications during follow-up can be early predictors of failure.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer death worldwide and is one of the main causes of death in cirrhotic patients.¹ Despite some concerns regarding the effectiveness of surveillance programs,² Clinical Practice Guidelines (CPG) endorse bi-annual surveillance for early detection of HCC in patients with Child-Pugh A or B liver cirrhosis.^{3,4} However, in the United States and Europe, most tumors in cirrhotic patients are diagnosed outside surveillance programs.^{5,6}

Surveillance for HCC intends to detect tumors at an early stage, when potentially curative treatments can be applied. Although several controlled studies and systematic reviews^{7,8} have demonstrated the survival benefit associated with tumors diagnosed within a surveillance program, ultrasonography (US) has a sensitivity of 63% in detecting tumors at the initial stages.⁹ Thus, up to one-third of HCCs diagnosed in surveillance programs are detected at advanced stages.¹⁰

The aim of the present study was to prospectively analyze the failure rate, defined as the proportion of tumors diagnosed beyond the Milan criteria,¹¹ of a surveillance program and to identify potential factors associated with program failure.

Materials and methods

Patients

We conducted a monocentric, prospective cohort study of 1242 patients with cirrhosis who were consecutively enrolled into a surveillance program for early detection of HCC based on quarterly or semi-annual US and alpha-fetoprotein screening tests, between September 1992 and December 2014. Patients were included if they had (a) Child-Pugh class A/B cirrhosis; (b) age between 35 and 75 years; (c) absence of known HCC; (d) availability to

attend regular visits; and (e) no comorbid disease associated with a life expectancy of less than 1 year.

Patients were randomized to receive surveillance at six-month intervals (n=183) surveillance or three-month intervals (n=183) between 1992 and 2004. After 2004, all patients were surveyed every 6 months. All US examinations were performed at the recruitment center by expert operators and those explorations done at community health centers were not considered. The characteristics of this cohort of cirrhotic patients have recently been reported in two studies,^{12,13} but essentially they were predominantly men (n=965) with alcoholic (n=688) or HCV-induced cirrhosis (n=270) and in Child-Pugh class A (n=981). Patients were censored at the date of HCC diagnosis, the date of progression to Child-Pugh class C, the date of death, the date of development of a severe comorbidity, the date of inclusion on a waiting list for liver transplantation, the date of last follow-up visit, or the date of transfer to another center, whichever came first.

The present study analyzed 188 patients from this cohort who developed HCC during follow-up. Twenty-one demographic, clinical and laboratory variables were prospectively recorded. Twelve variables were collected at inclusion in the program, 3 during follow-up and 6 at the time of HCC diagnosis (**Table 1**). At every visit during follow-up, alpha-fetoprotein (AFP) levels, adherence to consecutive US, liver decompensation and hepatic function were updated. Complications of portal hypertension during follow-up were considered when they developed between the inclusion in the program and the screening round prior to HCC diagnosis. Patients who received diabetes treatment or those whose fasting basal glucose level was ≥ 126 mg/dL were considered diabetic. The Spanish National Death Index (www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm), which includes the date of all deaths reported in Spain and is continuously updated, was consulted to ensure the state of the patients at the end of the follow-up period.

For statistical analysis, patients were classified into 2 cohorts according to tumor stage at diagnosis: program failure was defined as diagnosis of HCC outside the Milan criteria, and non-failure was defined as diagnosis of HCC within the Milan criteria.

Diagnosis and staging of HCC

When the AFP value was >20 ng/mL and greater than twice the previous value, multiphasic liver computed tomography (CT) was performed to rule out the presence of HCC. Otherwise, when a new nodule was detected by US, subsequent dynamic imaging tests were performed. All patients with a focal lesion detected by US or with an increased AFP level and negative CT were monitored with US and AFP every 3 months for at least 1 year.

From 1992 to 2001, HCC was diagnosed by histological confirmation or when a hepatic focal lesion with an AFP ≥ 400 ng/mL was observed. From 2001 to 2005, HCC was diagnosed according to the European Association for the Study of Liver Disease criteria¹⁴, and from 2005 to the end of the study period, the American Association for the Study of Liver Diseases criteria were applied.⁴ Tumor staging was based on at least two abdominal imaging techniques, which changed throughout the study according to the state of the art during the past 2 decades. The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)¹⁵ staging system and the Milan Criteria¹¹ were used for tumor classification.

Statistical analysis

Descriptive statistics are reported as the mean \pm standard deviation, median value with interquartile ranges (IQR) or N (%). Comparative results between groups were obtained via the chi-square test or Student's t-test. Differences between subgroups were explored by the independent-samples t-test procedure after Levene's test for equality of variances. Parameters with p-values $<.10$ in the univariate analysis were considered for multivariate analysis. Cox regression was used to estimate hazard ratios relating to various potential predictors of program failure. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Survival was calculated by the Kaplan–Meier method, and survival curves were compared by the log-rank test. With regard to body mass index, patients were distributed following the World Health Organization's classification, and those with ascites were excluded. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0 (Chicago, IL, USA).

Results

Among the 1242 patients included in the surveillance program, 188 (15.1%) developed HCC during a median follow-up of 48.0 months (IQR 72.0). The 10-year cumulative incidence of

HCC was 25.0%, and the median number of screening rounds performed until HCC diagnosis was 10.0 (IQR 13.0).

The demographic, clinical and biochemical parameters of these 188 patients are shown in Table 1. Patients were generally male (85.1%), and the main causes of cirrhosis were alcohol (50.0%), hepatitis C virus (HCV) (39.8%) and hepatitis B virus (HBV) (6.9%). At inclusion, 39.7% of the patients were diabetic. During follow-up and before the tumor diagnosis, 45.2% of the patients had at least one episode of liver decompensation. Finally, at the time of HCC diagnosis, the median age was 62.6 ± 8.9 years, and most of the patients had Child-Pugh class A cirrhosis (69.7%).

Characteristics of the HCCs

Detection of HCC was based on US in 139 patients (73.9%), on AFP elevation in 36 patients (19.1%) and on other methods in 13 patients (6.9%). HCC was diagnosed after detection of a hepatic lesion by imaging together with an AFP elevation of ≥ 400 ng/mL in 7 patients (3.8%), by biopsy in 45 patients (23.9%), and by non-invasive dynamic imaging criteria in 136 patients (72.3%).

Sixty-seven HCC cases were diagnosed during the first half of the study (35.6%), and 121 (64.4%) were diagnosed during the second half. Twenty-seven (14.4%) HCC cases were diagnosed in the three-month group, and 161 (85.6%) were diagnosed in the six-month group.

In total, 138 (73.4%) of 188 tumors were diagnosed within the Milan criteria, and 50 tumors (26.6%) were beyond these criteria and therefore were considered program failures. According to the BCLC staging scheme, 28 tumors were diagnosed at stage 0 (14.9%), 106 tumors at stage A (56.3%), 22 at stage B (11.8%), 24 at stage C (12.8%) and 8 at stage D (4.2%). Although there was a higher proportion of BCLC 0 tumors in the second half of the study (2004-2016) compared with the first half (1992-2003), the difference was not significant (16.5% vs. 11.9%, $p=0.39$). In total, 120 tumors were single-nodule (63.5%), and the median size of these single-nodule tumors was 2.9 ± 1.4 cm. The diameters of the single-nodule tumors did not vary between the 3-month and 6-month follow-up groups (2.8 ± 1.3 cm vs. 3.1 ± 1.8 cm, $p=0.48$) in either the first half or the second half of the program (3.0 ± 1.4 cm vs. 2.9 ± 1.5 cm; $p=0.93$).

At diagnosis, the mean AFP level was 8.8 ng/mL (range 1.0 – 18,430.0). Twenty-eight patients (14.9%) had an AFP level ≥ 100 ng/mL and 9 (4.7%) ≥ 1000 ng/mL. The AFP level at diagnosis was significantly higher among patients with HCC detected by AFP than in those with HCC detected by US (659.4 ± 172.5 vs. 48.5 ± 184.0 , $p < 0.001$).

Regarding the treatment of patients with HCC, 118 (62.7%) received therapies with curative intention: 5 (2.6%) were treated with liver resection; 52 with transplantation (27.6%); 3 were still on the waiting list for liver transplantation at the time of writing; 36 (19.1%) were treated by ethanolization; and 22 (11.7%) underwent radiofrequency ablation. In addition, 26 patients (13.8%) underwent transarterial chemoembolization, 8 (4.2%) were treated with sorafenib, and 36 (18.1%) received symptomatic treatment.

Only 2 patients (4.0%) among the 50 program failures were treated with resection, transplantation or ablation, compared to 116 of 138 tumors within the Milan criteria (84.0%) ($p < 0.001$).

Survival after diagnosis of HCC was shorter in patients with program failure (median 7.6 months, ICR 25.5) than in those considered non-failures (median 33.9 months, ICR 55.6, $p < 0.001$) (Figure 1).

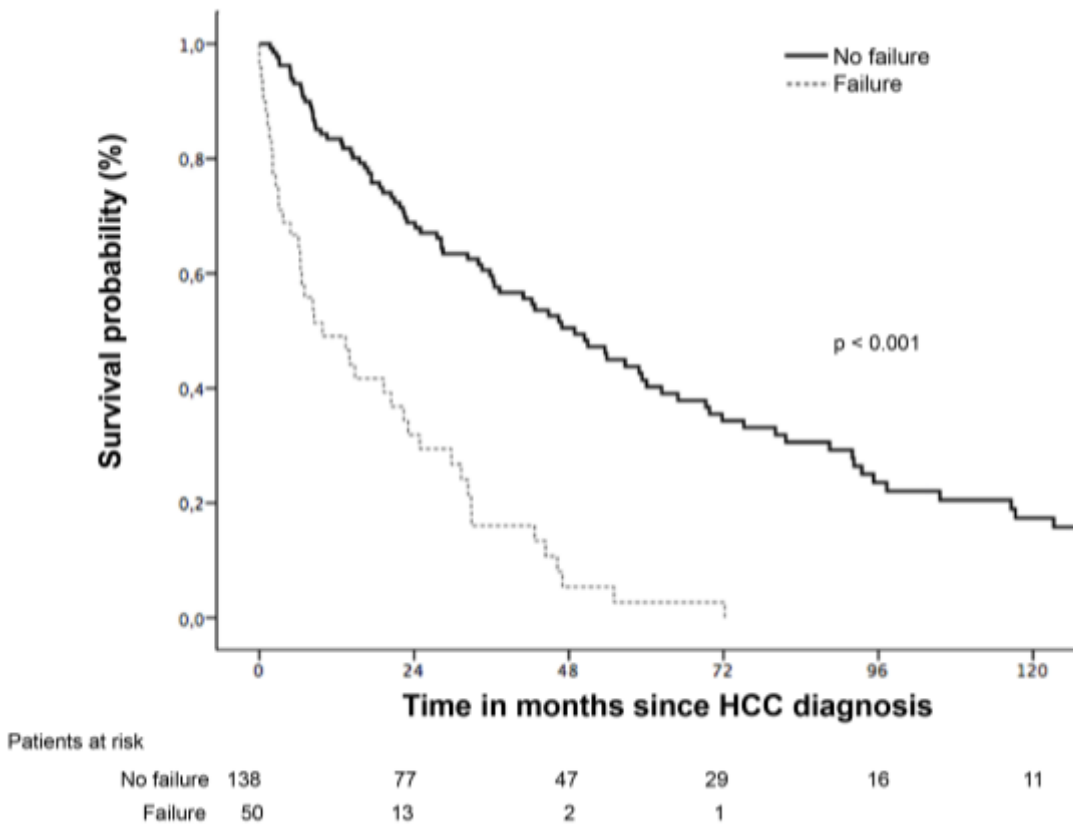


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of overall survival following HCC diagnosis in patients with and without program failure.

Assessment and predictors of program failure

Univariate analysis

Table 2 shows the comparison between program failures and program non-failures in the univariate analysis. Among variables collected at program inclusion, only Child-Pugh B stage ($p=0.03$) was associated with program failure. By contrast, age ($p=0.87$), gender ($p=0.23$), cirrhosis etiology ($p=0.69$), BMI ≥ 30 ($p=0.80$), diabetes ($p=0.79$), HIV infection ($p=0.43$), previous history of complications of portal hypertension ($p=0.52$), presence of esophageal

varices ($p=0.81$), AFP level ≥ 20 ng/ml ($p=0.62$), platelet level $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p=0.33$) or inclusion period ($p=0.23$) were not associated with failure. Among the variables collected during the surveillance program, only the development of complications of portal hypertension ($p=0.03$) previously to HCC diagnosis was associated with program failure. Quarterly follow-up and duration of follow-up within the program were not associated with program failure ($p=0.89$ and $p=0.13$, respectively). Finally, 3 variables collected at HCC diagnosis, Child-Pugh class B or C ($p=0.001$), failure to attend the prior screening round ($p=0.02$) and AFP level ≥ 100 ng/ml ($p<0.001$), were correlated with program failure. Age ($p=0.76$) and detection of HCC by US or by AFP elevation or other methods ($p=0.30$) were not associated with failure.

Multivariate analysis

To categorize the variables recorded at different times, we performed two multivariate analyses. The first analysis included only variables registered before HCC diagnosis; all variables were included in the second analysis. Among the variables collected at inclusion and during follow-up, only Child-Pugh B stage at inclusion was significantly associated with failure (hazard ratio [HR] 2.06, 95% CI, 1.16–3.66, $p=0.01$). When all variables were considered, only Child-Pugh B or C (HR, 3.18; 95% CI, 1.66–6.10, $p<0.001$) and AFP level ≥ 100 ng/ml (HR, 2.80; 95% CI, 1.37–5.71, $p=0.005$), both at HCC diagnosis, were correlated with program failure.

Discussion

HCC surveillance in cirrhotic patients aims to detect tumors in the initial stages of the disease to offer treatments that increase patient survival. Although the usefulness of screening programs remains controversial, several studies have shown survival improvement in patients under surveillance.⁸

CPG recommends bi-annual US exams,^{3,4} although the sensitivity of US in detecting early-stage tumors is limited. One meta-analysis observed a US sensitivity of 70.1% for detecting tumors within the Milan criteria when the follow-up was conducted on a 6-month or shorter basis.⁹ Another meta-analysis obtained similar data, showing that 70.9% of

patients diagnosed within a screening program had tumors diagnosed at an initial stage based on BCLC or Milan criteria.⁸ In our cohort, 73.4% of the tumors were diagnosed within the Milan criteria, and 62.7% of the patients received curative-intended treatment. However, only 18.6% of the tumors were single-nodule and had a size of ≤ 2 cm, corresponding to ideal detection of very early tumors. However, we must consider that this study had a duration of more than 20 years and that we analyzed all patients included in the surveillance program who were diagnosed with HCC.

Among the variables recorded at inclusion in the surveillance program, only Child-Pugh B stage predicted program failure. A coarse US pattern, which is more frequent in patients with advanced liver disease, might hamper early detection of tumors by US. A recent study has shown that Child Pugh B or C, together with male gender, high BMI, alcohol or NASH cirrhosis and in-patient status, was associated with inadequate quality of US for excluding HCC.¹⁶ Unfortunately, the US pattern and the quality of the explorations were not recorded in our series. It could be argued that patients with more advanced cirrhosis could have worse adherence to the program and consequently a more advanced tumor stage at diagnosis. However, in the present series the proportion of patients who did not complete the previous screening round was similar between Child-Pugh class A (5.4%) and B (7.1). Moreover, in a previous study we observed that the absence of previous liver decompensation in patients with cirrhosis was associated with suboptimal adherence.¹³

A retrospective Italian study of 1,170 HCCs diagnosed by bi-annual or annual surveillance found an association between male gender and program failure, and this association was attributed to higher BMI among men.¹⁰ However, in our cohort, neither gender nor BMI was related to failure, although the proportion of men was higher in our series than in the Italian cohort (85.1% vs. 70.9%).

Similar to a previous study,¹⁷ we did not find any advantage of 3-month surveillance in terms of early tumor detection. Curiously, there was not an increase in the proportion of patients diagnosed within the Milan criteria between the first and second halves of the study. By contrast, Sangiovanni et al.,¹⁸ in a study analyzing tumors diagnosed by annual and bi-annual follow-up between 1987 and 2001, observed a decrease in mortality in those tumors diagnosed more recently due to earlier detection. In that study,¹⁸ single nodule size decreased from a mean of 3.7 cm during the first 5 years to 2.2 cm in the last 5 years of the study. In

our study, the difference in single nodule sizes between the first and second halves of the study (3.1 vs. 2.9 cm) was not significant. However, among single tumors ≤ 2 cm, tumor diameters were significantly smaller in the second half of the program than in the first half (1.4 ± 0.2 cm vs. 1.8 ± 0.1 cm, $p < 0.001$).

Poor adherence was related to a higher rate of tumors outside the Milan criteria in a prospective French study that included HBV and HCV cirrhotic patients.¹⁹ In a previous study of the same cohort,¹³ we have also reported that patients with suboptimal adherence to the program have a more advanced HCC stage at diagnosis. Furthermore, in the present study, we observed that patients who failed to complete the prior screening round were more frequently diagnosed outside the Milan criteria, although it was not independently associated with failure. Probably the lack of association was related to the limited number of patients who did not complete the prior screening round ($n = 16$). Nevertheless, the findings emphasize the relevance of patient adherence to the screening process.

We observed that the development of portal hypertension-related complications during follow-up was significantly associated with screening failure. Similarly, the French study found that patients who developed decompensation during follow-up had a lower probability of treatment by transplantation, resection or ablation.¹⁹ Again, the most plausible explanation for this association is that in this subset of patients with more advanced disease, US is less useful for detecting early tumors.

In our cohort, Child-Pugh class B or C and an AFP level ≥ 100 ng/ml, both at diagnosis, were the only variables independently associated with program failure. In the Italian cohort, Child-Pugh class B or C and AFP > 200 ng/ml at tumor diagnosis were also related to program failure.¹⁰ These findings may be considered a consequence rather than a cause of the presence of a tumor at an advanced stage. Probably, the association of high levels of AFP with program failure reveals an aggressive biological pattern, or a diffuse involvement of the liver by the tumor.

HCC surveillance is not recommended for Child-Pugh class C patients, except those included in a waiting list for liver transplantation.^{3,4} In our series, 12 patients were in this class at the time of tumor detection, but all of them had been in class A or B in the previous screening round, suggesting that the development of the tumor could have contributed to the liver function impairment.

Although AFP testing is not recommended by CPG as a screening method,^{3,4} tumor diagnosis was triggered by an AFP elevation in 19.1% of our patients. The proportion of tumors within the Milan criteria was lower in this group than in the subset of tumors detected by US (69.4% vs. 75.2%), but these differences were not significant. Although recent studies have suggested that a serial analysis of AFP levels may increase the sensitivity of surveillance programs,²⁰⁻²² better tumor-markers for HCC surveillance and early diagnosis are needed.

Recently, an atypical and aggressive HCC pattern has been described in patients who developed tumors during or shortly after completion of treatment with direct antiviral agents for hepatitis C.²³ Because our study was closed in June 2016, only 3 patients with HCC have received such treatment. In the future, it should be clarified if this pattern is treatment-related or it is a consequence of a more advanced liver disease and a delayed detection.

Surveillance programs may improve if different screening strategies can be implemented in different patients according to their risk of program failure. Patients with a higher risk of failure might benefit from closer surveillance and/or other imaging techniques. Although sensitivity of CT scan in detecting early tumors is higher compared with US,²⁴ the use of CT is hampered by cost, radiation and a higher rate of false-positive results.^{25,26} Gadoxetic acid-enhanced MRI has higher sensitivity in detecting very early-stage tumors than US²⁷, although more studies and cost-effectiveness analyses are needed.

Most patients included in our study were males with a clear predominance of alcoholic cirrhosis, and thus these results may be not reproducible in different populations. In addition, some variables, such as BMI and diabetes, were only collected at the time of inclusion in the program. Finally, the opinion of the sonographer regarding exam quality factors, such as a coarse US pattern or impaired sonic transmission, was not recorded.

In conclusion, among patients who develop HCC after their inclusion in a surveillance program, approximately one quarter have a tumor diagnosed beyond the Milan criteria, which is associated with shorter survival. Child-Pugh class B or C and an AFP level ≥ 100 ng/ml, both at diagnosis, are associated with program failure. However, variables collected before HCC diagnosis, such as Child-Pugh class B at inclusion or the development of portal hypertension-related complications during follow-up, are more useful in selecting patients with a higher risk of program failure. Current screening strategies are probably not suitable for these patients, and different modalities should be investigated.

Table 1. Characteristics of the Patients (N=188)

At inclusion in the program	
Median age, years (range)	58 (40-78)
Male/female, n (%)	160 (85.1) / 28 (14.9)
Cause of cirrhosis, n (%)	
Alcohol	94 (50.0)
HCV	73 (38.8)
HBV	13 (6.9)
Others	8 (4.3)
Child–Pugh class A/B, n (%)	138 (73.4) / 50 (26.6)
Body Mass index, kg/m ² *	27.7 ± 4.2
< 25, %	20.1
25-29, %	41.8
≥ 30, %	20.1
Diabetes mellitus, n (%)	75 (39.7)
HIV infection, n (%)	5 (2.6)
Prior complication of portal hypertension, ** n (%)	103 (54.8)
Oesophageal varices, n (%)	145 (77.1)
AFP ≥ 20 ng/ml, n (%)	13 (6.9)
Platelet count < 100 x 10 ³ /mm ³ ,* n (%)	87 (46.2)
Enrolment period, years, n (%)	
1992-2003	106 (56.4)
2004-2015	82 (43.6)
During follow-up	
Type of surveillance, n (%)	
6-monthly / 3-monthly	161 (85.6) / 27 (14.4)
Duration of follow-up, years, n (%)	
< 5	107 (56.9)
≥ 5	81 (43.1)
Complications of portal hypertension, ** n (%)	85 (45.2)

At diagnosis of HCC	
Median age, years (range)	63 (42 – 87)
Method of HCC detection, n (%)	
US	139 (73.9)
AFP	36 (19.1)
Other	13 (6.9)
Child–Pugh class A/B/C, n (%)	131 (69.7) / 45 (23.9) / 12 (6.4)
Failure to the prior screening round, n (%)	
Yes	16 (8.5)
No	172 (91.5)
AFP ≥ 100 ng/ml, n (%)	28 (14.9)

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; AFP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; US, ultrasound

*Expressed as the mean \pm SD.

**Complications of portal hypertension: variceal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, hepato-renal syndrome.

Table 2. Risk factors for program failure: Univariate Analysis

Variable	Failure n = 50	No failure n = 138	P
At inclusion in the program			
Age, median	56.5	58.0	0.87
Male/female, %	90.2 / 9.8	83.4 / 16.6	0.23
Cause of cirrhosis, %			
Alcohol	54.9	48.5	0.69
HCV	35.2	39.8	
HBV	8.0	6.5	
Others	1.9	5.2	
Child Pugh class A/B, %	62.7 / 37.3	77.5 / 22.5	0.03
Body Mass Index (kg/m ²), %			
<30 / ≥ 30	74.2 / 25.8	76.3 / 23.7	0.80
<25 / 25-29 / ≥ 30	31.4/40.0/28.6	22.6 /53.7 / 23.7	0.34
Diabetes Mellitus, %	41.2	39.2	0.79
HIV infection, %	2.4	2.0	0.43
Prior complication of portal hypertension, * %	58.8	53.6	0.52
Esophageal varices, %	78.5	76.9	0.81
AFP (ng/ml), median	4.3	4.7	0.55
Platelet countx10 ³ /mm ³ , median	108	100	0.51
Enrolment period (years), %			
1992-2003 / 2004-2015	49.0 / 51.0	58.6 / 41.4	0.23
During follow-up			
Type of surveillance, %			
6-monthly / 3-monthly	86.2 /13.8	85.5 / 14.5	0.89
Duration of follow-up (months), median	48	54	0.44
Complication of portal hypertension, * %	56.8	40.5	0.03
At diagnosis of HCC			
Age (years) , median	63.0	63.5	0.94
Method of HCC detection, %			
US / AFP or Others	64.7 / 35.3	72.4 / 27.6	0.30
Child Pugh class, %			
A / B-C	50.9 / 49.1	76.0 / 24.0	0.001
AFP (ng/ml), %			
< 100 / ≥ 100	68.0 / 32.0	90.5 / 9.5	<0.001
Failure to the prior screening round, (%)	17.6	5.7	0.02

HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; AFP, Alpha-Fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; US, ultrasound * Complications of portal

hypertension: variceal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, hepato-renal syndrome.

References

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–27.
2. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, *et al.* Screening for hepatocellular cancer in chronic liver disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2014;161:261-9.
3. 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.
4. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208 –36.
5. Varela M, Reig M, de la Mata M, *et al.* Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc).* 2010;134:569-76.
6. Singal AG, Yopp A, Skinner C, *et al.* Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2012;27: 861-7.
7. Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, *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.
8. 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.
9. Singal A, Volk ML, Waljee A, *et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37-47.
10. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, *et al.* Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1927-33.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.

12. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, *et al.* Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:95-101.
13. Mancebo A, González-Diéguez ML, Navascués CA, *et al.* Adherence to a semiannual surveillance program for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2016;[Epub ahead of print]
14. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421– 30.
15. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329– 38.
16. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, *et al.* Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:169-77.
17. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3 and 6 month periodicity. *Hepatology* 2011;54:1987–97.
18. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, *et al.* Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
19. C. Costentin, R. Layese, V. Bourcier, *et al.* Prospective evidence that hepatocellular carcinoma surveillance in patients with compensated viral cirrhosis increases the probability of curative treatment and survival taking into account lead-time bias (ANRS CO12 CIRVIR cohort). *J Hepatol* 2016;64: S183–S212.
20. Bird TG, Dimitropoulou P, Turner RM, *et al.* Alpha-Fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening based detection. *PLoS One.* 2016;16;11:e0156801
21. Lee E, Edward S, Singal AG, *et al.* Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of α -fetoprotein, over time. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:437-40.

22. Chang TS, Wu YC, Tung SY, *et al.* Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:836-44
23. A Romano, F Capra, S Piovesan, *et al.* Incidence and pattern of "de novo" hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. *Hepatology* 2016;64:S10A.
24. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, *et al.* Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513-23.
25. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, *et al.* Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:303-12.
26. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, *et al.* Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:697–703.
27. Young-Suk L, So Yeon K, Jae Ho B, *et al.* Surveillance for hepatocellular carcinoma with magnetic resonance imaging using a liver-specific contrast agent gadoxetic acid and ultrasonography in high-risk patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:843

Informe del factor de impacto

- Primer artículo (Mancebo A *et al.* Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups)
 - Publicado en: **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, año 2013
 - Factor de impacto **4.14**
 - Citado 41 veces
- Segundo artículo (Mancebo A *et al.* Adherence to a semiannual surveillance program for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.)
 - Publicado en: **Journal of Clinical Gastroenterology**, año 2016
 - Factor de impacto: **3.16**

Bibliografía

- ¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
- ² Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2140-51.
- ³ Delhaye M, Louis H, Degraef C, Le Moine O, Devière J, Gulbis B, et al. Relationship between hepatocyte proliferative activity and liver functional reserve in human cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1003-11.
- ⁴ Caillot F, Derambure C, Bioulac-Sage P, Francois A, Scotte M, Gorla O, et al. Transient and etiology-related transcription regulation in cirrhosis prior to hepatocellular carcinoma occurrence. *World J Gastroenterol* 2009;15:300-9.
- ⁵ Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klempnauer J, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J* 2002;16:935-42.
- ⁶ Farazi PA, Glickman J, Horner J, Depinho RA. Cooperative interactions of p53 mutation, telomere dysfunction, and chronic liver damage in hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Res* 2006;66:4766-73.
- ⁷ Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18.
- ⁸ Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet* 1995;346:1009-11.
- ⁹ Rodríguez de Lopez C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. La principal causa de diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) fuera de los programas de cribado es la cirrosis hepática alcohólica no conocida. Análisis de 686 casos en 74 centros. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:S25.
- ¹⁰ Leykum LK, El-Serag HB, Cornell J, Papadopoulos KP. Screening for hepatocellular carcinoma among veterans with hepatitis C on disease stage, treatment received, and survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:508-12.
- ¹¹ Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593-608.
- ¹² Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*. 2013;310:974-6.

Bibliografía

- ¹³ Calleja JL, Crespo J. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Libro Blanco de la Hepatología en España, 1a ed. Madrid; 2015.
- ¹⁴ Sociedad Española de Oncología médica. Las cifras del cáncer en España 2014. Depósito Legal: M-2399-2016.
- ¹⁵ Organización Nacional de Trasplantes. Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático, 2015. (<http://www.sethepatico.org>).
- ¹⁶ Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):35-50.
- ¹⁷ Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34:809-16.
- ¹⁸ Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997;26(Suppl 1):34-8.
- ¹⁹ Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329-37.
- ²⁰ Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. *Cancer*. 2015;121:2874-82.
- ²¹ Antonietta R, Franco C, Sara P. Incidence and pattern of “de novo” hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. *Hepatology*. 2016;64:S10A.
- ²² Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:565-76.
- ²³ Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 1998;33:381-92.
- ²⁴ World Health Organization (2014). Global status report on alcohol and health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva. ISBN 978 92 4 156475 5.
- ²⁵ Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:437-45.
- ²⁶ Kamper-Jørgensen M, Grønbæk M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol*. 2004;41:25-30.
- ²⁷ Diehl AM. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2004;34:81-7.

- ²⁸ Friedrich K1, Smit M1, Wannhoff A. Coffee consumption protects against progression in liver cirrhosis and increases long-term survival after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;3:1470-5.
- ²⁹ Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology.* 1995;22:1714-9.
- ³⁰ Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155:323-31.
- ³¹ Neuschwander-tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-19.
- ³² Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2001;12:13-21.
- ³³ El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126:460-8.
- ³⁴ Silveira MG, Suzuki A, Lindor Kd. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:1149-56.
- ³⁵ Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:578-82.
- ³⁶ El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134:1752-63.
- ³⁷ Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol.* 2012;56:886-92.
- ³⁸ Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56:1330-5.
- ³⁹ Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- ⁴⁰ Llovet JM, Bruix J, Capurro S, Vilana R. Long-term survival after ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in 100 cirrhotic patients. Relevance of maintained success. *J Hepatol.* 1999;30:100A.
- ⁴¹ Naimark D, Naglie G, Detsky AS. The meaning of life expectancy: what is a clinically

Bibliografia

significant gain? *J Gen Intern Med.* 1994;9:702-7.

⁴² Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.

⁴³ 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;101:422-34.

⁴⁴ Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:679-90.

⁴⁵ Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology.* 2011;54:1998-2004.

⁴⁸ Bolondi L, Sofia 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.

⁴⁹ Pascual S, Irurzun J, Zapater P, Such J, Sempere L, et al. Usefulness of surveillance programmes for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Liver Int.* 2008;28:682-9.

⁵⁰ Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù 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.

⁵¹ Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol.* 2016;65:1148-54.

⁵² Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for Hepatocellular Cancer in Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2014;16:261-9.

- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-43.
- ⁵⁵ Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-52.
- ⁵⁶ El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1264-73.
- ⁵⁷ Sahlman P, Nissinen M, Pukkala E, Färkkilä M. Cancer incidence among alcoholic liver disease patients in Finland: A retrospective registry study during years 1996-2013. *Int J Cancer.* 2016;138:2616-21.
- ⁵⁸ Hans-Olov A, Ann W. H, Joseph K. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of liver cancer. *Int J Cancer.* 1992;51:898-902.
- ⁵⁹ Henrion J, Libon E, De Maeght S, Deltenre P, Schapira M, Ghilain JM, et al. Dépistage du carcinome hèpatocellulaire dans une cohorte de malades porteurs d'une cirrhose d'origine principalement alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:534-9.
- ⁶⁰ Serra MA, Escudero A, Rodríguez F, del Olmo JA, Rodrigo JM. Effect of hepatitis C virus infection and abstinence from alcohol on survival in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:170-4.
- ⁶¹ del Olmo JA, Serra MA, Rodríguez F, Escudero A, Gilabert S, Rodrigo JM. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998;124:560-4.
- ⁶² Solà R, Alvarez MA, Ballesté B. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int.* 2006;26:62-72.
- ⁶³ Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection, and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:91A-94A.
- ⁶⁴ Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs Antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(8 Suppl):47-51.

Bibliografia

- ⁶⁵ N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1062-8.
- ⁶⁶ Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:938-45.
- ⁶⁷ Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2012 19;156:841-7.
- ⁶⁸ Fiolla AD, de Muckadel OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: A population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:702-9.
- ⁶⁹ Singal AG, Tiro JA, Gupta S. Improving hepatocellular carcinoma screening: applying lessons from colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:472-7.
- ⁷⁰ Singal AG, Yopp A, Skinner C, 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.
- ⁷¹ Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stål P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int.* 2015;35:1862-71.
- ⁷² D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubi E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31:468-75.
- ⁷³ D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-31.
- ⁷⁴ Henrion J, Libon E, De Maeght S, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg.* 2000;63:5-9.
- ⁷⁵ Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987-97.
- ⁷⁶ Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:425-32.

- ⁷⁷ 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.
- ⁷⁸ Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
- ⁷⁹ Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41:707-16.
- ⁸⁰ Arrigoni A, Andriulli A, Gindro T, Piantino P, Capussotti L, Rizzetto M. Pattern analysis of serum alpha-fetoprotein in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Int J Biol Markers*. 1988;3:172-6.
- ⁸¹ Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1990;12:680-7.
- ⁸² Bolondi L, Sofia 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.
- ⁸³ Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10.
- ⁸⁴ Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, Vigliotti ML, Andriulli A, Siena DA, et al. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:397-405.
- ⁸⁵ Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:37-47.
- ⁸⁶ Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegnù L, et al. Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1927-33.
- ⁸⁷ Costentin C, Layese R, Bourcier V, Corvi L, Petro-Sanchez V, Marcellin P, et al. Prospective evidence that hepatocellular carcinoma surveillance in patients with compensated viral cirrhosis increases the probability of curative treatment and survival taking into account lead-time bias (ANRS CO12 CIRVIR cohort). *J Hepatol*. 2016;64:S194-5.

Bibliografia

- ⁸⁸ Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-30.
- ⁸⁹ Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-38.
- ⁹⁰ Mayorga C, Yopp AC, Singal AG. Hepatocellular carcinoma surveillance: all cirrhotic patients may not be equal. *Gastroenterology.* 2012;143:1393-5.
- ⁹¹ Vestberg K, Thulstrup AM, Sørensen HT, Ottesen P, Sabroe S, Vilstrup H. Data quality of administratively collected hospital discharge data for liver cirrhosis epidemiology. *J Med Syst.* 1997;21:11-20.
- ⁹² Sherman M. Whither hepatocellular carcinoma screening?. *Hepatology.* 2012;56:2412-4.
- ⁹³ Törner A, Stokkeland K, Svensson Å, Dickman PW1, Hultcrantz R, Montgomery S, et al. The underreporting of hepatocellular carcinoma to the cancer register and a log-linear model to estimate a more correct incidence. *Hepatology.* 2016 Aug 17. doi: 10.1002/hep.28775.
- ⁹⁴ Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK. The clinical course of cirrhosis: The importance of multistate models and competing risks analysis. *Hepatology.* 2015;62:292-302.
- ⁹⁵ D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1180-93.
- ⁹⁶ Ganne N, Bourcier V, Chaffaut C, Archambaud I, Oberti F, Perarnau JM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) and complications in alcoholic compensated cirrhosis. preliminary results of a multicenter prospective french and belgian cohort (INCA CIRRAL). *Journal of Hepatol.* 2015;62:S213-4.
- ⁹⁷ Clarke TC, Soler-Vila H, Fleming LE, Christ SL, Lee DJ, Arheart KL. Trends in adherence to recommended cancer screening: the US population and working cancer survivors. *Front Oncol.* 2012;2:190.
- ⁹⁸ Farvardin S, Patel J, Khambaty M, Yerokun OA, Mok H, Tiro JA, et al. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2016. doi: 10.1002/hep.28770.
- ⁹⁹ Beste LA, Ioannou GN, Yang Y, Chang MF, Ross D, Dominitz JA. Improved surveillance for hepatocellular carcinoma with a primary care-oriented clinical reminder. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:172-9.

- ¹⁰⁰ McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'italien G, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med.* 2014;174:204-12.
- ¹⁰¹ Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of Hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008;135:821-9.
- ¹⁰² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Mayo 2015, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Gobierno de España.
- ¹⁰³ Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011;31:30-60.
- ¹⁰⁴ Ganne-Carrié N, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Nomogram for individualized prediction of hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C virus cirrhosis (ANRS CO12 CirVir). *Hepatology.* 2016;64:1136-47.