



Universidad de Valladolid

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2022-2023

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE
RECIDIVA TUMORAL POST-RESECCIÓN
QUIRÚRGICA EN HEPATOCARCINOMA
EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DEL HOSPITAL
CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**

Andrea Alonso Grande

Tutor: Dr. Mario Montes Manrique

Servicio de Cirugía General

Hospital Clínico Universitario de Valladolid



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| ABSTRACT..... | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 2. HEPATOCARCINOMA..... | 2 |
| 2.1. Epidemiología..... | 3 |
| 2.2. Etiología y factores de riesgo..... | 3 |
| 2.3. Clínica | 4 |
| 2.4. Diagnóstico..... | 4 |
| 2.5. Estadificación | 6 |
| 2.6. Tratamiento y pronóstico..... | 7 |
| 3. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA POST-RESECCIÓN DEL HEPATOCARCINOMA..... | 8 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 10 |
| 4.1. Objetivos..... | 10 |
| 4.2. Diseño y tipo de investigación | 10 |
| 4.3. Lugar de estudio, población y elección de la muestra..... | 10 |
| 4.4. Recogida de información y elección de las variables de interés | 11 |
| 4.5. Análisis de datos..... | 11 |
| 4.6. Fundamentos éticos | 11 |
| 5. RESULTADOS..... | 11 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 13 |
| 6.1. Comparativa con los estudios previos | 13 |
| 6.2. Puntos fuertes del análisis | 15 |
| 6.3. Limitaciones del análisis..... | 16 |
| 7. CONCLUSIONES | 16 |
| 8. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS..... | 17 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 18 |
| 10. ANEXO I: Figuras y tablas del marco teórico..... | 21 |
| 11. ANEXO II: Tablas y figuras del análisis de datos..... | 25 |
| 12. ANEXO III: Póster | 32 |

RESUMEN

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente, así como la tercera causa de mortalidad por cáncer. A pesar de los protocolos de tratamiento propuestos por guías como la BCLC, cuenta con una tasa de recidiva muy elevada. Este estudio ha analizado la frecuencia de los factores de riesgo de recurrencia post-resección quirúrgica, con el objetivo de describir su frecuencia en la población del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Para ello, se han recogido datos de las historias clínicas de aquellos pacientes con HCC tratados mediante resección quirúrgica en los que ha recidivado posteriormente, describiendo la frecuencia de los factores de riesgo publicados en la literatura científica previa. Se ha encontrado que aquellos factores de riesgo que se comportan de acuerdo con las publicaciones revisadas son el sexo masculino, el tamaño tumoral > 2.6 cm, la anaplasia, la invasión vascular y el aumento de fibrosis hepática medido con FibroScan. Sin embargo, entre los resultados del análisis no han sido comunes factores de riesgo como la presencia de satelitosis, la AFP > 400 ng/mL o el tamaño tumoral > 5 cm.

Palabras clave: Hepatocarcinoma (HCC), factores de riesgo, recidiva, recurrencia, resección quirúrgica.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most frequent primary hepatic tumor, and the third leading cause of cancer mortality. Despite the treatment protocols proposed by guidelines such as the BCLC, the recurrence rate remains very high. This study has analyzed the risk factors for recurrence after surgical resection, aiming to describe its frequency in the population of the Valladolid University Clinical Hospital. To do this, we collected data from the medical records of those patients with HCC treated with surgical resection in whom it has subsequently recurred, and we described the frequency of risk factors published in the previous scientific literature. We found that the risk factors for recurrence that behave accordingly to the reviewed publications are male sex, tumor size greater than 2.6 cm, low cellular differentiation, vascular invasion and increased liver fibrosis measured with FibroScan. However, the analysis results have found that risk factors such as the presence of satelitosis, AFP greater than 400 ng/mL or tumor size greater than 5 cm are not frequent in this population.

Key Words: hepatocellular carcinoma (HCC), risk factors, recurrence, surgical resection.

1. INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es un problema de interés sociosanitario actual, dado que constituye el tipo más frecuente de cáncer primario hepático y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia es creciente y sus factores de riesgo se han modificado de forma significativa, por ejemplo, con las estrategias de control de las hepatitis virales en países desarrollados [1]. Si bien su tratamiento se actualiza periódicamente en guías clínicas, como la publicada por la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) [2], la tasa de recidiva es elevada, demandando investigaciones enfocadas a la determinación de factores predisponentes que permitan su prevención, tratamiento y mejora de su pronóstico.

Este trabajo de investigación analiza diferentes variables consideradas como factores de riesgo para la recidiva post-resección quirúrgica del HCC en una muestra de pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Su objeto es cotejar esta información con la casuística existente en los estudios actuales, con el fin de detectar posibles discrepancias en la población escogida y ampliar el conocimiento sobre la misma.

Para ello, se ha realizado una revisión de la literatura científica sobre el HCC y los factores de riesgo de recidiva post-resección. Se ha recogido información de una muestra de 19 pacientes del HCUV con recidiva post-resección quirúrgica, analizando sus características y factores de riesgo y comparando los datos con aquellos encontrados en la revisión bibliográfica previa.

La relevancia de este trabajo radica en su contribución para la detección de pacientes con riesgo de recidiva de HCC, permitiendo un seguimiento óptimo. Comparando la población escogida del HCUV con investigaciones previas se podrán identificar sus discrepancias y estudiar sus características, mejorando la atención en este Área de Salud.

2. HEPATOCARCINOMA

De acuerdo con la revisiones de Díaz P. y Barrera M. [3] y McGlynn et al. [4], el hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario hepático más frecuente (75%). Se encuentra principalmente en pacientes con cirrosis. Su importancia radica en que fue el 6º cáncer más diagnosticado a nivel mundial en 2018 - el 5º más frecuente según Hong et al. [5] - y es la 3ª causa de mortalidad por cáncer.

La supervivencia varía según la población y el grado tumoral. Samant et al. [1] describen una supervivencia a los 5 años del 14% en Estados Unidos, indicando que probablemente sea menor en países poco desarrollados; sin embargo, Schwartz et al. [6] indican que es cercana al 21%. Su incidencia está en aumento, principalmente en Norteamérica, Centroamérica y los países del centro de Europa. Sin embargo, parece que su mortalidad ha descendido en los últimos años, lo que se podría atribuir al avance terapéutico y el diagnóstico más precoz [7].

2.1. Epidemiología

De acuerdo con el análisis de Globocan 2020 [8], la mayor parte de los casos de HCC a nivel mundial se encuentran en Asia (72%), principalmente en China, mientras que en Europa sólo se registra el 10%. Esto influye en gran medida en los estudios de HCC, dado que la población principal de los mismos está concentrada en el continente asiático. Es más frecuente en hombres (ratio 3:1) y se ha encontrado correlación entre las zonas con mayor prevalencia y aquellas con más exposición a virus hepáticos [1].

2.2. Etiología y factores de riesgo

Se han identificado múltiples etiologías y/o factores de riesgo de HCC, entre las que destacan la infección crónica por VHB (virus de la hepatitis B) o VHC (virus de la hepatitis C), el alcoholismo y la esteatohepatitis no alcohólica. Coinciden en que provocan daño hepático crónico, progresando a cirrosis en su mayoría. Esta constituye el principal factor de riesgo: de hecho, en el estudio de Ioannou et al. [9], un 41% de los pacientes con cirrosis estudiados desarrollaron HCC.

Por otra parte, la infección crónica por VHB en los pacientes que aún no han desarrollado cirrosis también aumenta el riesgo de HCC (riesgo de 3.2 vs 0.1 casos/100 personas/año) [10]. Además, también influyen la carga viral elevada, la positividad de HBeAg, los niveles de HBsAg superiores a 1000 UI/mL y la coinfección con otros virus hepáticos, entre otros [6].

La infección por VHC también se ha asociado al HCC, principalmente en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis [11] y en especial el VHC de genotipo 1b. También contribuirían a su desarrollo la coinfección con VHB o VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), el consumo de alcohol y tabaco, la diabetes y la obesidad [6].

En cuanto al VHD (virus de la hepatitis D), sabiendo que es patogénico si hay coinfección con el VHB, se ha demostrado que aumenta el riesgo de HCC por encima de lo esperable en pacientes infectados únicamente con VHB [12].

Paralelamente, el consumo de alcohol excesivo y la cirrosis secundaria es uno de los factores de riesgo más conocidos [13]. Además, asociados a otros factores de riesgo como VHB [14], obesidad [15], diabetes y hepatitis virales [16], este riesgo aumenta. También el tabaco aumenta el riesgo de HCC [17].

Por último, entre los factores metabólicos de riesgo se encuentran la enfermedad del hígado graso no alcohólico [18], la diabetes [19], la obesidad [20] y varias enfermedades genéticas hereditarias, como la hemocromatosis [21], el déficit de alfa 1 antitripsina [22] y la porfiria intermitente aguda [23], entre otros.

En cuanto a los factores protectores, se han identificado la vacunación para VHB [24] y el tratamiento para VHB [25], así como el tratamiento con estatinas [26] y metformina [27]. El tratamiento crónico con AAS [28] y AINEs [29] también parece relacionarse con una disminución del riesgo de HCC y mortalidad de causa hepática. Asimismo, se ha visto que el consumo de café, carnes blancas, pescado, verduras, ácidos grasos de tipo omega 3 y vitamina E disminuyen el riesgo de HCC, así como la actividad física [6].

2.3. Clínica

De acuerdo a la publicación de Schwartz et al. [30], la mayoría de casos de HCC se dan en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, por lo que los síntomas de la misma son más evidentes que los causados por el tumor. Esto puede enmascararlo y demorar su diagnóstico.

Según esta misma fuente, entre los síntomas típicos de HCC se encuentran el dolor abdominal, pérdida de peso, saciedad precoz o una tumoración palpable en la zona superior del abdomen. Además, se ha asociado un peor pronóstico a aquellos pacientes que desarrollan síndromes paraneoplásicos, entre los que destacan la hipoglucemia, eritrocitosis, hipercalcemia, diarrea y diversas lesiones cutáneas. También podría presentarse como una hemorragia peritoneal por ruptura tumoral, fiebre o síntomas ictericos por extensión del tumor al aparato biliar [30].

Por último, en caso de metástasis extrahepáticas, se encontraría clínica del órgano afectado. Las más frecuentes son las metástasis pulmonares, metástasis a nódulos linfáticos intraabdominales, a hueso y a glándulas suprarrenales.

2.4. Diagnóstico

Según el algoritmo de las guías clínicas de la SEOM [31], el diagnóstico de HCC comienza con el cribado de los pacientes de riesgo (con hígado cirrótico o hepatitis

crónica por VHB). Si se detecta un nódulo en ecografía menor de 1 cm, se repite la ecografía cada 3-4 meses. En caso de estabilidad, se continúa con el programa de cribado tradicional; si crece, se comienza el algoritmo diagnóstico.

En nódulos mayores de 1 cm está indicado realizar un TC o RM con contraste, o bien una RM con ácido gadoxético. El signo más típico en las pruebas de imagen es encontrar una vascularización principalmente arterial (menos evidente en los nódulos pequeños), que provoca una captación intensa de contraste en la fase arterial tardía y un lavado de este en la fase portal tardía. Si se encuentra, se puede diagnosticar el HCC; sin embargo, de ser negativo, se puede hacer otra técnica de imagen, buscando el mismo realce y lavado. Si se detecta en la segunda imagen se diagnostica el HCC, pero de ser negativo y continuar con la sospecha se realiza una biopsia.

La publicación de Schwartz et al. [30] coincide en que para diagnosticar HCC se debe dividir a los pacientes en diferentes grupos. En aquellos con alto riesgo de desarrollar HCC se pueden realizar pruebas de imagen para llegar a un diagnóstico. Si la lesión tiene datos característicos, se diagnostica el HCC; si no, se realiza una biopsia. Si no hay lesión o es benigna, se hace un seguimiento a largo plazo mediante ecografías asociadas o no a niveles de alfa-fetoproteína (AFP) cada 6 meses. En caso de dudas en una lesión menor de 1 cm se reevalúa tras 3 meses, mientras que si crece o es mayor de 1 cm se investiga con pruebas de imagen más detalladas.

Por otra parte, en pacientes con enfermedad hepática crónica no viral y sin cirrosis, se utilizan TC o RMN con contraste para evaluar las posibles lesiones ocupantes de espacio, junto con la AFP. En aquellos con imagen típica o AFP >400, no sería necesaria la biopsia para el diagnóstico. Sin embargo, si aún quedan dudas, se biopsian aquellas mayores de 1 cm y se reevalúan las menores tras 3-6 meses [30].

Por último, en pacientes sin enfermedad hepática crónica con lesiones ocupantes de espacio, se deben descartar metástasis de tumores extrahepáticos, evaluar los marcadores tumorales séricos (AFP, Ca 19.9...) y realizar una prueba de imagen. Si se continúa con la duda, podría valorarse una biopsia [30].

Uno de los marcadores séricos más destacados es la AFP, que tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 80% para detectar HCC si se utiliza como punto de corte un nivel entre 10 y 20 ng/mL [32]. No se correlaciona su nivel sérico con la clínica, pero sí parece que niveles superiores a 400 ng/mL en un paciente de riesgo son diagnósticos de HCC con una especificidad del 95% [33]. En caso de encontrar niveles elevados, habría que diferenciarlo de enfermedades hepáticas sin HCC (VHB, VHC, fibrosis...), embarazo o tumores gonadales y tumores gástricos.

En general, los niveles de AFP son útiles si se realizan junto a otras pruebas complementarias en pacientes con sospecha de HCC; no se utiliza como dato diagnóstico de forma aislada [30].

2.5. Estadificación

A la hora de estadificar a los pacientes, la clasificación de referencia es aquella llevada a cabo por la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), recogida en el artículo de Forner et al. [34]. Está basada principalmente en el pronóstico de cada paciente y asigna una terapia específica a cada grupo. Para ello, tiene en cuenta la función hepática, las características del tumor y el estado funcional del paciente. Estos criterios se valoran utilizando como parámetros el número de nódulos, el tamaño del tumor, la invasión de la vena porta, las metástasis, el nivel de Child-Pugh, la presencia de hipertensión portal y la capacidad funcional del paciente.

Esta clasificación se puede encontrar en la figura 1 del anexo I, extraída de la última actualización del grupo BCLC publicada por Reig et al. [2]. En ella, se encuentran los siguientes estadios:

- **Estadio muy precoz (BCLC 0):** se trata de un nódulo solitario, menor o igual a 2 cm, sin diseminación extrahepática o invasión vascular, en pacientes que conservan la función hepática y no tienen síntomas relacionados con el cáncer.
- **Estadio precoz (BCLC A):** incluye un nódulo solitario, independientemente de su tamaño, o HCC multifocal de hasta 3 nódulos (menores de 3 cm), sin invasión microvascular, extensión extrahepática o síntomas tumorales relacionados.
- **Estadio intermedio (BCLC B):** está definido como el HCC multifocal que supera los criterios del BCLC A, en pacientes que conservan su función hepática y no tienen invasión vascular, diseminación extrahepática o síntomas relacionados.
- **Estadio avanzado (BCLC C):** incluye a aquellos pacientes con invasión vascular o diseminación extrahepática, pero que conservan la función hepática y mantienen una clínica estable.
- **Estadio terminal (BCLC D):** se trata de los pacientes con síntomas graves relacionados con el cáncer y/o alteración de la función hepática, que no son candidatos a trasplante hepático bien por carga de HCC o factores independientes que provocan mala supervivencia a corto plazo.

Otra clasificación de HCC es la de Edmondson-Steiner [35], que divide los tumores en grados de I a IV según sus características histopatológicas, principalmente el grado de diferenciación celular.

2.6. Tratamiento y pronóstico

Continuando con las indicaciones del grupo BCLC, el tratamiento y los periodos esperados de supervivencia dependiendo de su estadiaje también se puede encontrar en la figura 1 del anexo I y en el artículo de Reig M. et al. [31].

El grupo BCLC entiende que la valoración pronóstica depende principalmente del estadio tumoral, pero debido a su frecuente asociación con cirrosis hepática, también se debe tener en cuenta la función del hígado, con clasificaciones como Child-Pugh, MELD o ALBI (esta última diseñada para pronosticar la evolución del HCC).

En cuanto al tratamiento, en el estadio BCLC 0 (sobre todo aquellos no candidatos a futuro trasplante hepático) está indicada la ablación percutánea, dado que tiene similar supervivencia y curación que la resección hepática, aunque esta última se podría utilizar en pacientes candidatos a trasplante.

En el estadio BCLC A existen varias opciones: en pacientes con nódulo único, sin hipertensión portal ni hiperbilirrubinemia se prefiere la resección hepática, mientras que en caso de multinodularidad, hipertensión portal o bilirrubina elevada se puede recomendar ablación (no candidatos a trasplante) o trasplante hepático. Ambos estadios se tratan con intención curativa y tienen una supervivencia a los 5 años del 50-75%. En caso de recidiva, se suele utilizar TACE (quimioembolización) o TARE (radioembolización).

En el estadio B se prefiere el tratamiento con TACE, pero también se utiliza el trasplante (indicado según tamaño, niveles de AFP y extensión) o el tratamiento sistémico (en caso de tumor difuso, infiltrativo o extenso). Tienen una supervivencia esperada mayor de 2.5 años. Si no es posible o recidiva, se indica tratamiento sistémico.

En el estadio C se prefiere el tratamiento sistémico con fármacos de primera línea como Atezolizumab-Bevacizumab o Durvalumab-Tremelimumab, o bien monoterapia con Sorafenib, Lenvatinib o Durvalumab. Los pacientes presentan una supervivencia esperable mayor a 2 años.

Por último, el estadio D es terminal, con una supervivencia menor a 3 meses. Está indicado el tratamiento sintomático de forma paliativa.

Además del tratamiento del HCC, se debe incluir un correcto manejo de la patología hepática (cirrosis alcohólica o vírica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, etc.), tratando la causa si es posible y manejando los síntomas y las complicaciones de la afectación hepática.

3. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA POST-RESECCIÓN DEL HEPATOCARCINOMA

Los estudios previos sobre el riesgo de recidiva post-resección del HCC se clasifican según el tipo de tratamiento previo, incluyendo resección, ablación, trasplante, farmacológico, etc. En este trabajo se han incluido sólo aquellos que investigan las recidivas post-resección, dado que es el objetivo de este proyecto. Así, es importante conocer que la tasa de recidiva post-resección quirúrgica de HCC está entre un 40-70% [36].

Según el capítulo 89 del libro "*Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*" [37], el riesgo de recurrencia de HCC aumenta cuanto mayor sea el *tamaño del tumor*. Además, la recidiva post-resección aumenta con hallazgos anatomopatológicos como la *baja diferenciación celular*, la *satelitosis* y la *invasión microvascular*. Por otra parte, no hay evidencia de que el riesgo de recidiva disminuya con terapia adyuvante.

Asimismo, el estudio de Ivanics et al. [38] analizó a los pacientes diagnosticados de HCC que fueron tratados con resección hepática, evaluando sus tasas de recurrencia intrahepática (42,2%) y extrahepática (16,5%), así como la mortalidad (7%). Concluyó que los factores de riesgo de recidiva son el *tamaño tumoral*, la *satelitosis* y la *invasión microvascular*.

El estudio realizado por Hong et al. [39] tuvo como objetivo encontrar factores de riesgo para la recidiva de HCC tras la resección curativa. Encontró recidiva en el 28.2% de los 149 pacientes en seguimiento durante 38.3 meses, detectando como factores de riesgo significativos únicamente el *tamaño tumoral* (a mayor tamaño más riesgo de recidiva, sobre todo precoz) y la *fibrosis hepática medida con FibroScan* (a mayor rigidez más riesgo de recidiva, principalmente tardía).

La publicación de Zhu et al. [40], cuyo objetivo era también identificar factores de riesgo de recidiva precoz de HCC tras la resección curativa, siguió a 99 pacientes, de los que recidivaron 25. Objetivaron que un *tamaño tumoral mayor de 2.6 cm* y los *niveles elevados de bilirrubina total preoperatoria* eran factores de riesgo para la recidiva precoz, mientras que la integridad capsular se encontró como factor protector.

Wang et al. [41] estudiaron la *invasión microvascular* del HCC como factor de riesgo de recidiva, encontrando que se trataba de un factor de riesgo independiente y significativo para la recurrencia precoz.

Por otro lado, Xiang et al. [42] investigaron, entre otros, los factores de riesgo de recidiva tras la resección hepática de HCC en pacientes con tumores de diámetro igual o mayor a 5 cm. Encontraron como factores de riesgo de recurrencia la existencia de un *nódulo satélite* preoperatorio, los niveles de *AFP preoperatoria* > 400 ng/mL, la presencia de *invasión microvascular* y los *márgenes de resección tumoral iguales o menores de 1 cm*.

También estudiaron estos factores de riesgo Cheng et al. [43], identificando el *tamaño tumoral* > 5 cm, la *ausencia de cápsula tumoral* y la *invasión microvascular* como factores de riesgo de recidiva precoz; mientras que la *cirrosis* y la *AFP* > 400 µg/L se objetivaron como riesgo de recidiva tardía.

En la publicación de Zhou et al. [44] se encontraron como factores de riesgo de recurrencia de HCC en pacientes con *invasión microvascular* el *sexo masculino*, la *positividad de HBsAg* y el *grado de Edmondson-Steiner* (otro sistema de clasificación histológica de HCC).

Por otra parte, el estudio coreano de Yoo et al. [45] encontró en sus resultados que los pacientes que continuaban con *positividad para HBsAg* tenían más riesgo de recidiva post-resección de HCC que aquellos en los que había un aclaramiento serológico del mismo.

La publicación de Tampaki et al. [36] asocia el riesgo de recidiva precoz con un *tamaño tumoral* mayor de 5 cm, presencia de *2 o más lesiones, satelitosis, metástasis en nódulos linfáticos*, niveles de *AFP*, *resección no anatómica*, *invasión microvascular* y *baja diferenciación celular*.

Portolani et al. [46] encontró como factores de riesgo de recidiva precoz la *cirrosis*, *hepatitis activa* y *positividad para VHC*, con efecto sumativo entre ellos; como factor de riesgo de recidiva tardía también asoció la *cirrosis*.

Por último, Shah et al. [47] encontró que la *invasión vascular*, la *diferenciación celular moderada o baja* y el *número y tamaño tumorales* son factores de riesgo para la recurrencia tumoral.

En la tabla 1 (anexo I) se puede comprobar que la mayor parte de publicaciones se han realizado en países asiáticos, donde la prevalencia de HCC es mucho más elevada que en Europa. Además, se resumen los factores de riesgo de recidiva encontrados en todos los estudios.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Objetivos

El objetivo principal de este proyecto es identificar los factores de riesgo de recidiva post-resección quirúrgica de HCC en una muestra de pacientes del HCUV, comparando los datos obtenidos con aquellos existentes en la literatura científica actual. Para alcanzar este propósito, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- 1) Definir las características de la población de pacientes con recidiva post-resección de HCC en el HCUV.
- 2) Identificar los factores de riesgo de recidiva en la muestra.
- 3) Comparar los datos obtenidos con los datos que la literatura científica actual sobre los posibles factores de riesgo de recidiva post-resección de HCC.

4.2. Diseño y tipo de investigación

Este proyecto se ha planteado como un trabajo de investigación clínica en forma de revisión de casos clínicos. De esta forma, se trata de un estudio observacional, retrospectivo simple y descriptivo, realizado sobre un grupo de sujetos que comparten el mismo valor de la variable dependiente (recidiva de HCC).

4.3. Lugar de estudio, población y elección de la muestra

Se ha planteado como población a aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente de HCC mediante una resección hepática en el Área de Salud Valladolid Este y que hayan recidivado posteriormente.

Para este estudio, se ha seleccionado una muestra de pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con estas características, cuyo número estimado fue de $n = 40$. Sin embargo, tras revisar los pacientes operados con indicación de resección hepática por un nódulo sospechoso o diagnosticado de HCC desde 2007 hasta 2022, tan sólo se encontraron 19 casos de recidiva, por lo que la muestra final es de $n = 19$. Los casos más antiguos no se han recogido debido a la ausencia de información completa en la historia clínica.

En definitiva, los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en nuestra muestra son aquellos con diagnóstico de HCC que ha sido tratado mediante resección quirúrgica entre 2007 y 2022 en el HCUV y que ha recidivado posteriormente.

4.4. Recogida de información y elección de las variables de interés

La recogida de datos se ha llevado a cabo mediante la revisión de historias clínicas e informes previos de los pacientes pertenecientes a la muestra. No se ha realizado ningún tipo de intervención a los pacientes.

Las variables a estudio se escogieron de acuerdo con dos criterios: aquellas que permitiesen definir la muestra y aquellas consideradas de interés tras la revisión de la literatura previa sobre factores de riesgo de recidiva. Así, las variables estudiadas son:

- Edad de intervención
- Tiempo entre la intervención y la recidiva o supervivencia libre de enfermedad (SLE)
- Sexo
- Tratamientos previos para el HCC
- Complicaciones relacionadas con la cirugía (variable de respuesta múltiple)
- Uso de tóxicos (respuesta múltiple)
- Comorbilidades (respuesta múltiple)
- Estadio tumoral (BCLC)
- Etiología de la hepatopatía
- Anaplasia
- Satelitosis
- Invasión vascular
- Tamaño tumoral
- Nivel prequirúrgico de AFP
- MELD
- Grado de fibrosis hepática (FibroScan)
- Grado de Child-Pugh

En la tabla 2 (anexo I) se pueden ver los tipos de variables y sus posibles valores.

4.5. Análisis de datos

La información de las variables escogidas se ha analizado con el programa *IBM SPSS Statistics® versión 21*, garantizando la confidencialidad de los casos escogidos y anonimizando sus datos al introducirlos en el programa.

El análisis se hizo utilizando estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se han utilizado histogramas y parámetros descriptivos (media, mediana, máximo, mínimo y desviación típica). Para las variables cualitativas se han usado gráficos de barras y de sectores y parámetros descriptivos (moda y frecuencias).

4.6. Fundamentos éticos

Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEIm) del Área de salud Valladolid Este. Considera que contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. El número de referencia concedido por el CEIm es “PI 23-3037 TFG”

5. RESULTADOS

La muestra cuenta con 6 mujeres y 13 hombres (figura 2, anexo II). La edad de los pacientes en la intervención quirúrgica tiene una media de 64.37 años, con una desviación estándar de 8.81 y una mediana de 64 años. El paciente más joven tiene 46 años y el más mayor 82. En la figura 3 y la tabla 3 (anexo II) se puede ver la relación entre la edad de intervención y el sexo: en todas las edades es más frecuente la resección en hombres (destacando entre los 55-65 años), salvo en los pacientes entre 66 y 75 años, en los que se iguala. Además, tanto en hombres como en mujeres, la mayor parte de los casos se concentra entre los 56 y 75 años (el 77% y el 100%, respectivamente).

Se analizó si los pacientes consumían sustancias tóxicas (con respuesta múltiple, dado que algunos tomaban más de una). Se ha detectado que 13 pacientes consumen alcohol, mientras que 8 de ellos consumen tabaco. Sólo hay 4 casos sin hábitos tóxicos. Se puede ver en la figura 4 del anexo II.

Las comorbilidades de la muestra se pueden observar en la figura 5 del anexo II. Tan sólo hay 2 casos sin ellas (10,5%), siendo la más frecuente la hipertensión arterial (47,4% de la muestra). También es común la dislipemia (36,8%) y la patología respiratoria (21,2%), encontrándose el mismo porcentaje de casos para la patología digestiva y cardíaca (15,8%). Asimismo, se han encontrado un 10,5% casos tanto de diabetes como de insuficiencia renal, siendo la menos frecuente la desnutrición (5,3%).

A pesar de que la indicación de otros tratamientos tales como la TACE, la TARE o los fármacos no se encuentra entre las recomendaciones de la BCLC para tumores en los estadios iniciales en los que se indica la resección hepática, también se ha analizado este factor. Como se ve en la figura 6 (anexo II), se han detectado dos casos en los que los pacientes habían sido tratados con TACE.

Por otra parte, la distribución de estadio tumoral según la BCLC se puede ver en la figura 7 (anexo II). El más frecuente es el estadio inicial (BCLC A), con 16 pacientes, lo que coincide con las indicaciones del esquema de tratamiento explicado anteriormente. También hay 2 casos en estadio BCLC 0 y 1 caso en estadio BCLC B. El grado de fibrosis hepática se puede ver en la figura 8 (anexo II), en la que se observa una moda de fibrosis grado F4, con el 63,2% de la muestra.

Paralelamente, la etiología de la hepatopatía se puede ver en la figura 9 (anexo II). La más frecuente es el alcoholismo (47%), seguida del VHC (37%). También se ha detectado un 11% de etiología idiopática, así como un 5% por hemocromatosis. No se

han encontrado casos relacionados con el VHB, la enfermedad del hígado graso no alcohólico u otras etiologías.

En cuanto al estado prequirúrgico de la muestra, se puede observar la distribución del grado de Child-Pugh en la figura 10 (anexo II). El 78,9% de la muestra tiene un grado A y sólo se han encontrado 4 casos con grado B. No hay ninguno en grado C. Además, al analizar el índice MELD prequirúrgico se ha hallado una media de 9.47, una mediana de 9.00 y una desviación típica de 2.81. La moda es de 7, el mínimo de 6 y el máximo de 17. En la figura 11 (anexo II) se puede ver la distribución de casos, en la que, aunque los valores de MELD pueden llegar hasta 40, sólo se ha representado hasta el 17 por ser el valor máximo entre los casos de la muestra.

Sobre los niveles de AFP preoperatoria, hay que mencionar que hay 2 valores perdidos, debido a que no se solicitaron en los análisis previos a la intervención. La media es de 41,2 ng/mL, con una desviación típica de 94,47 y una mediana de 7,0 ng/mL. El mínimo es de 2,54 ng/mL y el máximo de 349,0 ng/mL. Es importante incidir en que el 88,2% de los pacientes tienen sus valores de AFP entre 2,54 y 12,5 ng/mL. Sólo se han detectado dos valores más elevados: uno de 219 ng/mL y otro de 349 ng/mL. Además, se ha intentado buscar una correlación entre el nivel de AFP y la SLE, así como entre la AFP y el tamaño tumoral, pero no se ha encontrado ninguna estadísticamente significativa.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con la cirugía, se ha detectado que el 63,2% (12 casos) no habían padecido ninguna. En la figura 12 (anexo III) se puede ver que la más frecuente es la categoría de "otras", entre las que se incluyen infartos esplénicos, eventraciones y desnutrición, entre otras. Por tanto, la complicación más común es la infección, con 4 casos, seguida de la hemorragia (3 casos) y la fístula biliar (2 casos), siendo el derrame pleural el menos frecuente. No se han detectado pacientes con fallo hepático o renal.

En lo que se refiere a la anatomía patológica, se ha estudiado el tamaño tumoral y la presencia de anaplasia, satelitosis e invasión vascular. Entre los datos de tamaño tumoral se ha perdido un caso, porque debido a su antigüedad no se encontró en el informe. La media y mediana son de 4,5 cm, con una desviación típica de 1,97 y la moda en 3 cm. El tamaño mínimo es de 1,5 cm y el máximo de 9,5 cm. En la figura 13 (anexo II) se puede ver la distribución de tamaño tumoral en la muestra.

Asimismo, en las figuras 14, 15 y 16 (anexo II) se puede ver la frecuencia de anaplasia, satelitosis e invasión vascular. En resumen, un 68,4% de pacientes tienen anaplasia, un 15,8% satelitosis y un 57,9% invasión vascular. Además, se han

realizado tablas cruzadas de las tres variables, que se pueden ver en las figuras 17, 18 y 19 (anexo II). Se observa que tanto en pacientes con satelitosis como sin ella es más frecuente que tengan anaplasia, aunque el porcentaje es mayor en aquellos con satelitosis (2:1). Por otra parte, en los pacientes con anaplasia es más frecuente la invasión vascular (9:4), mientras que en aquellos sin anaplasia es más común que no haya invasión vascular tampoco (2:1). Por último, tanto en los pacientes con satelitosis como sin ella es más frecuente la invasión vascular, también con una relación mayor en aquellos con satelitosis (2:1).

Además, durante la revisión de casos de cirugías por tumores hepáticos también se anotaron aquellos con una resección hepática por HCC, pero sin recidiva. Se detectaron un total de 26 casos, lo que da un índice de recidiva del 42,22%.

Por último, en cuanto a la SLE, se ha visto que la media es de 21,89 meses con una desviación estándar de 15,74. El mínimo es de 39 días y el máximo de 49 meses. La mediana se encuentra en 19 meses y la moda fue de 9 meses. Cabe destacar que el 42,1% de los casos se concentra entre los 6 y los 19 meses. En la figura 20 (anexo II) se puede ver la distribución de la SLE. Además, se intentó buscar una correlación entre el tamaño tumoral y la SLE, sin encontrarse ninguna relación estadísticamente significativa (ver figura 21 del anexo II).

6. DISCUSIÓN

6.1. Comparativa con los estudios previos

Según varias publicaciones, la resección quirúrgica de HCC otorga una supervivencia tras 5 años del 50% [48]. No obstante, la recidiva en el primer año es mayor del 10% y se encuentra entre 70 y 80% transcurridos 5 años [46], [47], [48], [49]. En las publicaciones revisadas en el punto 3 se han encontrado factores de riesgo muy variados; sin embargo, se van a describir aquellos que se han estudiado en nuestra muestra: el sexo masculino, el aumento de tamaño tumoral, la baja diferenciación celular, la invasión vascular, la satelitosis, el aumento de fibrosis hepática y los niveles elevados de AFP.

En la muestra de este estudio se observó que, entre los pacientes con recidiva, un 68,4% eran hombres. Esto coincide con la evidencia de que el HCC es más frecuente en hombres, aunque no sea la frecuencia 3:1 descrita (probablemente por la n pequeña del estudio). Además, concuerda con el estudio de Zhou et al. [44], que identifica el sexo masculino como factor de riesgo de recidiva tumoral. Sin embargo, esto también podría ser explicado por la mayor frecuencia de HCC en varones.

Uno de los factores de riesgo más frecuentemente descritos en la literatura es el tamaño tumoral, corroborado en los estudios de Gomes da Fonseca et al. [37], Ivanics et al. [38], Hong et al. [39], Zhu et al. [40], Cheng et al. [43], Tampaki et al. [36] y Shah et al. [47]. En su mayoría encontraron una relación directa entre el mayor tamaño tumoral y el aumento de riesgo de recidiva. Zhu et al. señalaron como punto de corte los tumores mayores de 2.6 cm, mientras que tanto Cheng et al. como Tampaki et al. indican los mayores de 5 cm.

En nuestro estudio se puede observar una media y mediana de 4.5 cm, lo que coincidiría con las afirmaciones de Zhu et al. (tan solo un 10,5% de nuestra muestra tiene un tamaño tumoral menor o igual a 2.5 cm). Sin embargo, solo el 26.4% de la muestra tiene un tamaño mayor a 5 cm, lo que difiere respecto a los resultados de los dos últimos autores. El 57,9% de la muestra tiene un tamaño tumoral entre 2.6 y 5 cm, lo que podría tener diferentes explicaciones, entre las que destacan que el punto de corte en 5 cm no sea válido para esta muestra, que este tamaño no sea lo más frecuente en la población estudiada o que la eficacia de los programas de screening en nuestro medio permite un diagnóstico en estadios más tempranos.

En cuanto a la baja diferenciación celular, está descrita como factor de riesgo de recurrencia en las publicaciones de Gomes da Fonseca et al. [37], Tampaki et al. [36] y Shah et al. [47]. En este estudio se ha encontrado un 68.4% de pacientes con anaplasia, lo que coincide con la literatura. Además, se podría encontrar una asociación con la invasión vascular, dado que entre los 13 pacientes con anaplasia se encontraron 9 con invasión vascular. Dado que la invasión vascular es también considerada un factor de riesgo de recurrencia de HCC en las publicaciones de Gomes da Fonseca et al. [37], Ivanics et al. [38], Wang et al. [41], Xiang et al. [42], Cheng et al. [43], Tampaki et al. [36] y Shah et al. [47], los 9 pacientes que han asociado invasión vascular y anaplasia pueden haber tenido mayor riesgo de recidiva. En la muestra, el 57.9% tiene invasión vascular, lo que también concuerda con la literatura revisada.

Sin embargo, el estudio sólo ha detectado un 15.8% de pacientes con satelitosis. Está descrita como factor de riesgo en las investigaciones de Gomes da Fonseca et al. [37], Ivanics et al. [38] y Tampaki et al. [36]; sin embargo, en esta muestra no parece ser un factor que contribuya en gran medida. Esto se podría explicar también en caso de que la satelitosis sea poco frecuente entre los pacientes con HCC.

Atendiendo a la enfermedad hepática, el estudio de Hong et al. [39] describió como factor de riesgo de recidiva el aumento de densidad hepática medido mediante

FibroScan; asimismo, Cheng et al. [43] y Portolani et al. [46] indicaron que la cirrosis también aumentaba las recurrencias. En nuestro estudio se ha encontrado un 63.2% de pacientes con un grado F4 de fibrosis hepática, lo que coincide con estas investigaciones. Sin embargo, se ha detectado un patrón descendente en el grado de fibrosis entre F1 y F3, lo que difiere con el estudio de Hong et al. Esto podría explicarse debido a la baja n de la muestra.

Paralelamente, Tampaki et al. [36] describe los niveles de AFP como factor de riesgo de recidiva. Esto coincide con las publicaciones de Cheng et al. [43] y Xiang et al. [42], que además señalan una AFP mayor de 400 ng/mL como punto de corte. En cambio, en nuestro estudio el 88.2% tiene unos valores comprendidos entre 2.54 y 12.5 ng/mL, lo que discrepa de los resultados de estas investigaciones. Además, los dos valores más altos fueron de 219 ng/mL y de 249 ng/mL, que no superan el punto de corte señalado anteriormente. Por tanto, en ninguno de los casos estudiados parece que se demuestre el aumento de riesgo relacionado con la AFP.

Por último, Portolani et al. [46] describieron la positividad para VHC como factor de riesgo de recurrencia. En nuestro estudio se ha detectado que un 36.8% de la patología hepática era debida a infección por VHC; sin embargo, no se encontraron datos en un número significativo de pacientes de la muestra respecto a la presencia de infección activa durante la intervención o posterior al mismo. Por ello, no se puede describir la frecuencia de este factor de riesgo en la muestra.

6.2. Puntos fuertes del análisis

La principal ventaja de este estudio es que permite conocer aquellos factores de recidiva más frecuentes en la población estudiada. La importancia de esto radica en que puede ser una herramienta de ayuda a la hora de detectar los pacientes que tengan mayor riesgo de recurrencia en esta Área de Salud, permitiendo a los profesionales ajustar la atención al paciente de acuerdo con el mismo.

Por otra parte, el estudio de los factores de riesgo de recidiva post-resección de HCC y su frecuencia en estos pacientes es algo que no se ha investigado con frecuencia anteriormente (excepto en Asia, debido a su elevada prevalencia). A la hora de hacer una revisión de la literatura previa, las publicaciones correspondientes a Europa (e incluso a América) son bastante limitadas. Por ello, este trabajo pretende ampliar los conocimientos sobre el tema, así como alentar a la realización de más estudios sobre el tema en nuestra población.

6.3. Limitaciones del análisis

Una de las limitaciones es que se trata de un estudio retrospectivo en el que la muestra escogida abarca un número elevado de años, por lo que en los casos más antiguos no se recogió alguna de las variables. Esto dio lugar a 2 valores perdidos de AFP y uno de tamaño tumoral, lo que se traduce en un posible sesgo por falta de datos en estas variables.

Además, el estudio tiene un tamaño muestral pequeño, lo que limita tanto la validez externa del estudio como el análisis estadístico. Por ejemplo, no se realizaron pruebas de chi-cuadrado para analizar las variables cualitativas debido a que los valores no serían válidos estadísticamente con una $n = 19$.

También se debe tener en cuenta que se trata de un estudio unicéntrico, en el que la población de la que se extrae la muestra es aquella que tiene asignada el área de salud del HCUV. Esto puede provocar diferencias epidemiológicas respecto al resto de la población. Aun así, puede aportar un punto de partida para futuras investigaciones.

Por último, el hecho de que sea un estudio descriptivo hace que no sea factible establecer relaciones causales entre variables; simplemente permite describir los marcadores buscados. Por lo tanto, su validez interna puede ser limitada.

7. CONCLUSIONES

La literatura científica remarca la importancia de la investigación sobre el HCC, debido a su elevado riesgo de recidiva. Las investigaciones sobre los factores de riesgo de recurrencia post-resección señalan diferentes variables estadísticamente significativas que se han analizado en este estudio.

De acuerdo con los resultados de esta investigación, la población con recurrencia post-resección de HCC son principalmente hombres entre 56 y 75 años. Lo más común es el consumo de alcohol, con el tabaco en segundo lugar. Es frecuente encontrar tanto hipertensión arterial como dislipemia entre sus comorbilidades. Es más habitual entre los pacientes con estadio BCLC A y un grado de Child-Pugh A, así como en casos con hepatopatía por enolismo o VHC. La complicación quirúrgica más frecuente es la infección del sitio quirúrgico y no es habitual el uso de otras terapias previas a la resección.

Varios factores de riesgo analizados se comportan de forma similar a lo publicado previamente, destacando entre ellos el sexo masculino, el tamaño tumoral > 2.6 cm, la

presencia de anaplasia, la invasión vascular y el alto grado de fibrosis hepática (F4 en el FibroScan).

La satelitosis y el tamaño tumoral > 5 cm como factores de riesgo de recidiva se han encontrado como factores poco frecuentes en la muestra analizada. Asimismo, no se ha encontrado evidencia que esté en consonancia con los estudios que indican mayor riesgo con una AFP > 400 ng/mL, dado que no hay casos con cifras superiores a este punto de corte.

Es necesario aumentar el número de investigaciones españolas respecto a los factores de riesgo de recidiva post-resección de HCC, ya que la mayor parte de investigaciones recientes se han realizado en países asiáticos. Conocer mejor aquellos factores de riesgo de recurrencia presentes en nuestra población y su frecuencia, puede ser de gran ayuda para mejorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

Por último, las investigaciones sobre nuevos tratamientos de HCC son fundamentales, especialmente sobre las terapias de primera línea, ya que con ello se podría disminuir la tasa de recidiva, mejorando a su vez el pronóstico y la supervivencia libre de enfermedad de esta patología.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS

Ningún conflicto que declarar en la realización de este estudio

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J. Gastrointest. Oncol.* [Internet] 2021 [citado 2023 mar 28];12:S361-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343080/>
2. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* 2022;76:681-93.
3. Díaz P. LA, Barrera M F. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol. Latinoam.* [Internet] 2015;26:63-8. Available from: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n100009.pdf>
4. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol. Baltim. Md* 2021;73 Suppl 1:4-13.
5. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, et al. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 2017;39:1010428317720863.
6. Schwartz JM, Carithers Jr RL. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma [Internet]. *UpToDate2022* [citado 2023 mar 17]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma?csi=35dc5ae1-5288-4caf-908d-996bb29ded30&source=contentShare>
7. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer* 2021;21:1157.
8. Globocan 2020. 11-Liver-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 2023 abr 9]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
9. 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.* [Internet] 2007 [citado 2023 abr 9];5:938-945.e4. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(07\)00231-5/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(07)00231-5/fulltext)
10. Thiele M, Glud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PloS One* 2014;9:e107177.
11. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
12. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Hepatol.* 2020;73:533-9.
13. McKillop IH, Schrum LW. Role of alcohol in liver carcinogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2009;29:222-32.
14. 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.
15. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Iloeje U, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:333-42.
16. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatol. Baltim. Md* 2002;36:1206-13.
17. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38:1497-511.

18. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2016;14:124-131.e1.
19. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
20. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br. J. Cancer* 2007;97:1005-8.
21. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
22. Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, Tanash H. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2022;60:2103200.
23. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J. Clin. Pathol.* 2012;65:976-80.
24. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Li KCT, Chan HLY. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;28:1067-77.
25. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012;82:275-89.
26. McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, Graubard BI, London WT, Jick S, et al. Statin use and risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:djv009.
27. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 2010;30:750-8.
28. Ricciotti E, Wangensteen KJ, FitzGerald GA. Aspirin in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* 2021;81:3751-61.
29. Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, Danta M. Systematic review with meta-analysis: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;54:356-67.
30. Schwartz JM, Carithers Jr RL, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma [Internet]. *UpToDate2022* [citado 2023 mar 20];Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma?csi=aeaf079f-60c7-4c66-a321-e5012c17a7bc&source=contentShare#H1>
31. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med. Clínica [Internet]* 2021 [citado 2023 abr 10];156:463.e1-463.e30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775320307697>
32. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
33. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DYW, Chan MHM, Lau WY, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB* 2014;16:366-72.

34. Forner A, Rodríguez-López C, Reig M. Evolución natural y estratificación del carcinoma hepatocelular. *Clin. Liver Dis.* [Internet] 2013 [citado 2023 mar 20];2:S33S-S36S. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519329/>
35. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* [Internet] 1954 [citado 2023 may 12];7:462-503. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(195405\)7:3A3%3C462%3A%3AAID-CNCR2820070308%3E3.0.CO%3B2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(195405)7:3A3%3C462%3A%3AAID-CNCR2820070308%3E3.0.CO%3B2-E)
36. Tampaki M, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update. *Clin. J. Gastroenterol.* [Internet] 2021 [citado 2023 may 12];14:699-713. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01394-7>
37. Gomes da Fonseca L, Ferrer-Fàbrega J, Bruix J. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. Chapter 89: Hepatocellular Carcinoma. En: Jarnagin WR, editor. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas.* 2022.
38. Ivanics T, Murillo Perez CF, Claasen MPAW, Patel MS, Morgenshtern G, Erdman L, et al. Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection. *Hepatology*. Baltimore, Md 2022;76:1291-301.
39. Hong SK, Jin XL, Suh S, Hong SY, Hong K, Han ES, et al. Different Risk Factors for Early and Late Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. *World J. Surg.* 2022;46:197-206.
40. Zhu Y, Gu L, Chen T, Zheng G, Ye C, Jia W. Factors influencing early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *J. Int. Med. Res.* 2020;48:300060520945552.
41. Wang S, Zheng W, Zhang Z, Zhang GH, Huang DJ. Microvascular invasion risk scores affect the estimation of early recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Med. Imaging* 2022;22:204.
42. Xiang C, Xiao Y, Ma Z, Peng Y, Li X, Mao X, et al. Liver resection for large and huge hepatocellular carcinoma: Predictors of failure, recurrence patterns, and prognoses. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2022;
43. Cheng Z, Yang P, Qu S, Zhou J, Yang J, Yang X, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. *HPB* 2015;17:422-7.
44. Zhou L, Wang SB, Chen SG, Qu Q, Rui JA. Risk factors of recurrence and poor survival in curatively resected hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* 2020;29:887-92.
45. Yoo S, Kim JY, Lim YS, Han S, Choi J. Impact of HBsAg seroclearance on late recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J. Hepatology*. 2022;77:939-46.
46. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann. Surg.* 2006;243:229-35.
47. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-9.
48. Sherman M. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* [Internet] 2008 [citado 2023 may 15];359:2045-7. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0807581>
49. Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: A 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology* [Internet] 1996 [citado 2023 may 15];111:720-6. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(96\)00405-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(96)00405-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2F)

10. ANEXO I: Figuras y tablas del marco teórico

Figura 1. Estadificación, tratamiento y supervivencia del HCC según la BCLC [2].

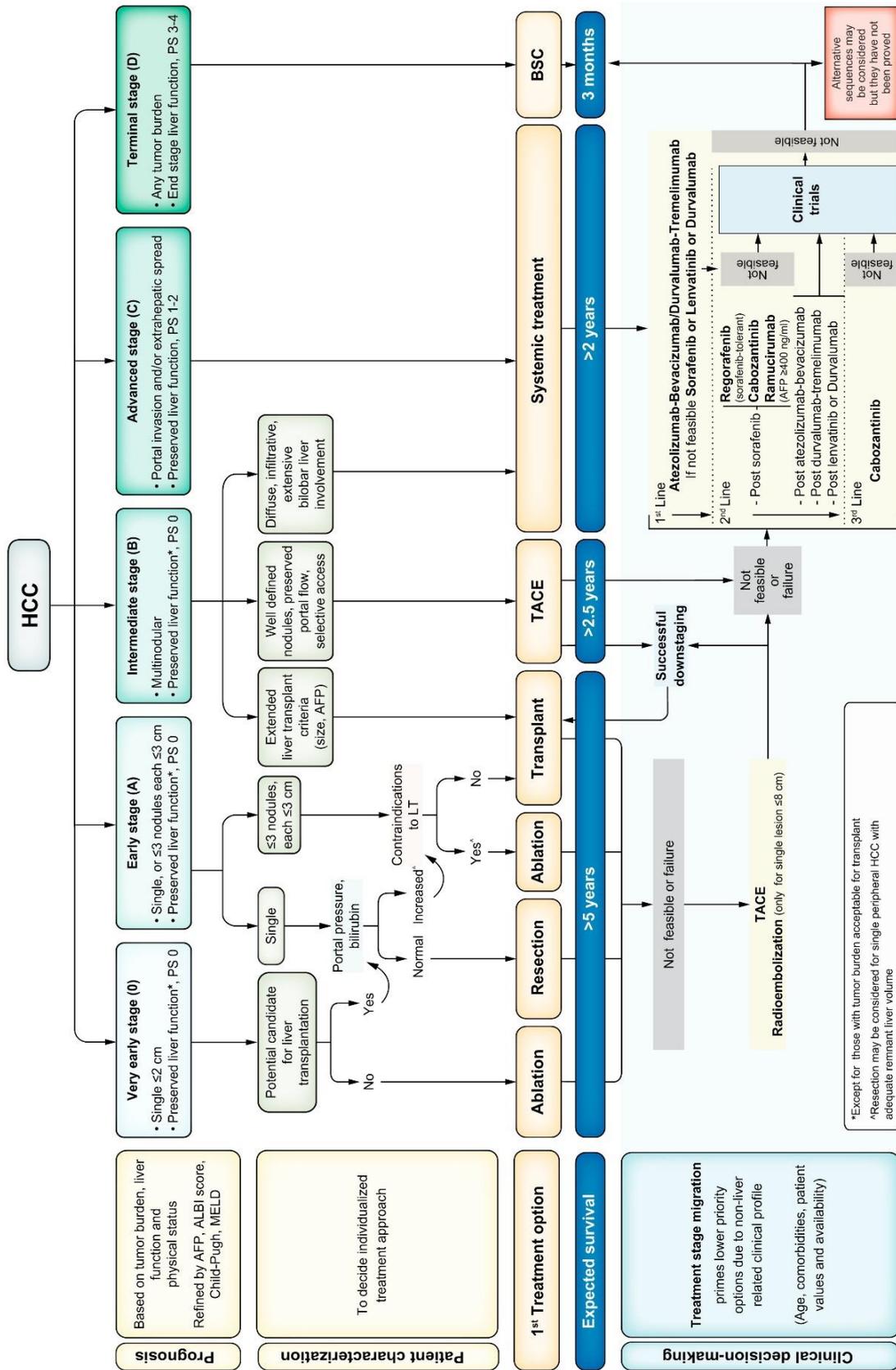


Tabla 1: Estudios previos sobre los factores de riesgo de recidiva post-resección de HCC.

| Estudio | Autores | Año | Lugar | Factores de riesgo recidiva | Tipo de estudio |
|--|---|------------|---------------------|--|------------------------|
| <i>Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, chapter 89</i> | Gomes da Fonseca L, Ferrer-Fàbrega J, Bruix J. | 2022 | | Tamaño tumoral Baja diferenciación celular Satelitosis Invasión microvascular | Libro de referencia |
| <i>Dynamic risk profiling of HCC recurrence after curative intent liver resection</i> | Ivanics T, Murillo Perez CF, Claasen MPAW, Patel MS, Morgenshtern G, Erdman L, et al. | 2022 | Toronto, EE. UU. | Tamaño tumoral Satelitosis Invasión microvascular | Cohortes retrospectivo |
| <i>Different Risk Factors for Early and Late Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma</i> | Hong SK, Jin XL, Suh S, Hong SY, Hong K, Han ES, et al. | 2022 | Seúl, Corea del Sur | Tamaño tumoral Densidad hepática (FibroScan) | Cohortes retrospectivo |
| <i>Factors influencing early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection</i> | Zhu Y, Gu L, Chen T, Zheng G, Ye C, Jia W. | 2020 | Zhejiang, China | Tumor > 2.6 cm Bilirrubina total preoperatoria elevada | Cohortes prospectivo |
| <i>Microvascular invasion risk scores affect the estimation of early recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study</i> | Wang S, Zheng W, Zhang Z, Zhang GH, Huang DJ. | 2022 | Zhejiang, China | Invasión microvascular | Cohortes prospectivo |
| <i>Liver resection for large and huge hepatocellular carcinoma: Predictors of failure, recurrence patterns, and prognosis</i> | Xiang C, Xiao Y, Ma Z, Peng Y, Li X, Mao X, et al. | 2022 | China | AFP preoperatoria >400 ng/mL Invasión microvascular Márgenes igual o <1 cm | Cohortes retrospectivo |
| <i>Risk factors and</i> | | | | Tumor > 5 cm | |

| | | | | | |
|--|--|------|------------------------------------|---|------------------------|
| <i>management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection</i> | Cheng Z, Yang P, Qu S, Zhou J, Yang J, Yang X, et al. | 2015 | Shanghái, China | Ausencia de cápsula Invasión microvascular Cirrosis AFP > 400 µg/L | Cohortes retrospectivo |
| <i>Risk factors of recurrence and poor survival in curatively resected hepatocellular carcinoma with microvascular invasion</i> | Zhou L, Wang SB, Chen SG, Qu Q, Rui JA. | 2020 | Beijing, China | Sexo masculino HBsAg positivo Grado de Edmondson-Steiner | Cohortes prospectivo |
| <i>Impact of HBsAg seroclearance on late recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection</i> | Yoo S, Kim JY, Lim YS, Han S, Choi J. | 2022 | Corea | HBsAg positivo | Cohortes prospectivo |
| <i>Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update</i> | Tampaki M, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. | 2021 | Atenas, Grecia | Tumor >5 cm 2 o más lesiones Satelitosis Metástasis en nódulos linfáticos Niveles de AFP Resección no anatómica Invasión microvascular Baja diferenciación | Revisión bibliográfica |
| <i>Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications</i> | Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. | 2006 | Brescia, Italia | Cirrosis Hepatitis activa Positividad VHC | Cohortes prospectivo |
| <i>Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes</i> | Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. | 2007 | Toronto, Canadá y Florida, EE. UU. | Invasión vascular Moderada/baja diferenciación celular Número y tamaño tumoral | Cohortes prospectivo |

Tabla 2: Variables estudiadas, clasificación y valores posibles.

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | VALORES POSIBLES |
|---|-----------------------------------|--|
| Edad de intervención | Cuantitativa continua | Valores numéricos |
| Tiempo entre la intervención y la recidiva (supervivencia libre de enfermedad) | Cuantitativa continua | Valores numéricos |
| Sexo | Cualitativa nominal dicotómica | M/F |
| Tratamientos previos para el HCC | Cualitativa nominal | Ninguno, TACE, TARE, Fármacos |
| Complicaciones relacionadas con la cirugía (variable de respuesta múltiple) | Cualitativa nominal no dicotómica | Ninguna, Infección, Hemorragia, Fallo hepático, Fallo renal, Derrame pleural, Fístula biliar, Otras |
| Uso de tóxicos (respuesta múltiple) | Cualitativa nominal no dicotómica | Ninguno, Tabaco, Alcohol, ADVP, Otros |
| Comorbilidades (respuesta múltiple) | Cualitativa nominal no dicotómica | Ninguna, Hipertensión arterial, Diabetes, Dislipemia, Insuficiencia renal, Patología respiratoria, Desnutrición, Patología cardíaca, Otras neoplasias, Patología digestiva |
| Estadio tumoral (BCLC) | Cualitativa ordinal | BCLC 0, BCLC A, BCLC B, BCLC C, BCLC D |
| Etiología de la cirrosis y/o HCC | Cualitativa nominal no dicotómica | Idiopática, VHC, Alcoholismo, VHB, NASH, Otras |
| Anaplasia | Cualitativa nominal dicotómica | Sí/No |
| Satelitosis | Cualitativa nominal dicotómica | Sí/No |
| Invasión vascular | Cualitativa nominal dicotómica | Sí/No |
| Tamaño tumoral | Cuantitativa continua | Valores numéricos |
| Nivel prequirúrgico de AFP | Cuantitativa continua | Valores numéricos |
| MELD | Cualitativa ordinal | Valores numéricos entre 6-40 |
| Grado de fibrosis hepática (FibroScan) | Cualitativa ordinal | F1, F2, F3, F4 |
| Grado de Child-Pugh | Cualitativa ordinal | A, B, C |

11. ANEXO II: Tablas y figuras del análisis de datos

Figura 2. Distribución de pacientes por sexo.

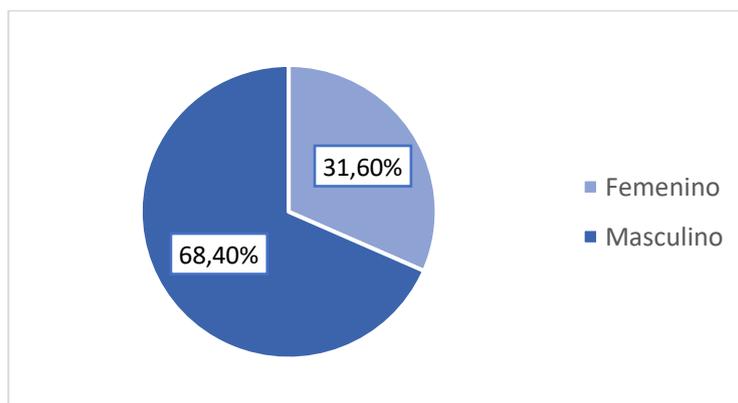


Figura 3. Relación entre la edad de intervención quirúrgica y el sexo.

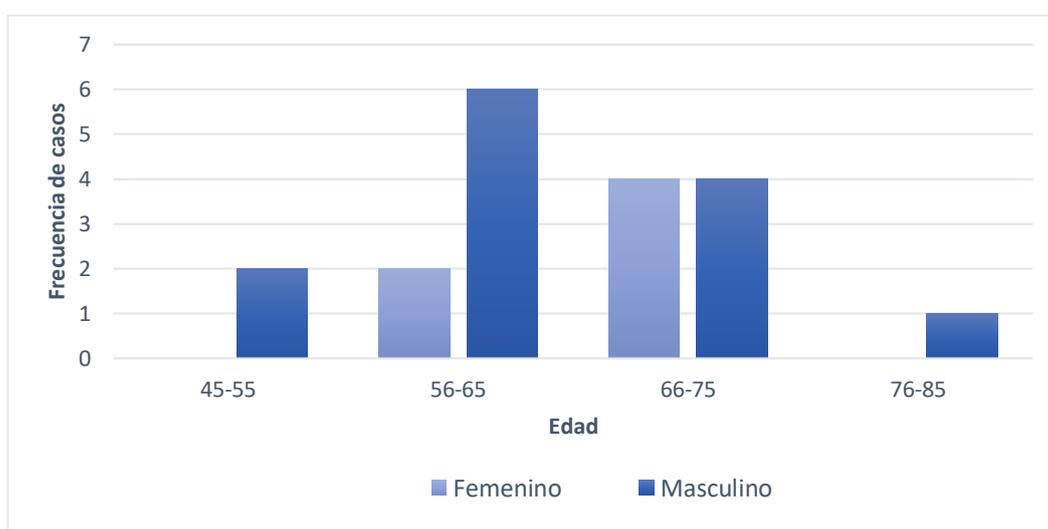


Tabla 3. Tabla cruzada entre las variables sexo y edad de la intervención quirúrgica en rangos (años).

| | | | <i>Rango de Edad (años)</i> | | | | <i>Total</i> |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------|--------|--------|--------------|
| | | | 45-55 | 56-65 | 66-75 | 76-85 | |
| Sexo | Femenino | Recuento | 0 | 2 | 4 | 0 | 6 |
| | | % dentro de Sexo | 0.0% | 33.3% | 66.7% | 0.0% | 100.0% |
| | | % dentro de Edad | 0.0% | 25.0% | 50.0% | 0.0% | 31.6% |
| | Masculino | Recuento | 2 | 6 | 4 | 1 | 13 |
| | | % dentro de Sexo | 15.4% | 46.2% | 30.8% | 7.7% | 100.0% |
| | | % dentro de Edad | 100.0% | 75.0% | 50.0% | 100.0% | 68.4% |
| Total | Recuento | 2 | 8 | 8 | 1 | 19 | |
| | % dentro de Sexo | 10.5% | 42.1% | 42.1% | 5.3% | 100.0% | |
| | % dentro de Edad | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

Figura 4. Consumo de sustancias tóxicas (respuesta múltiple).

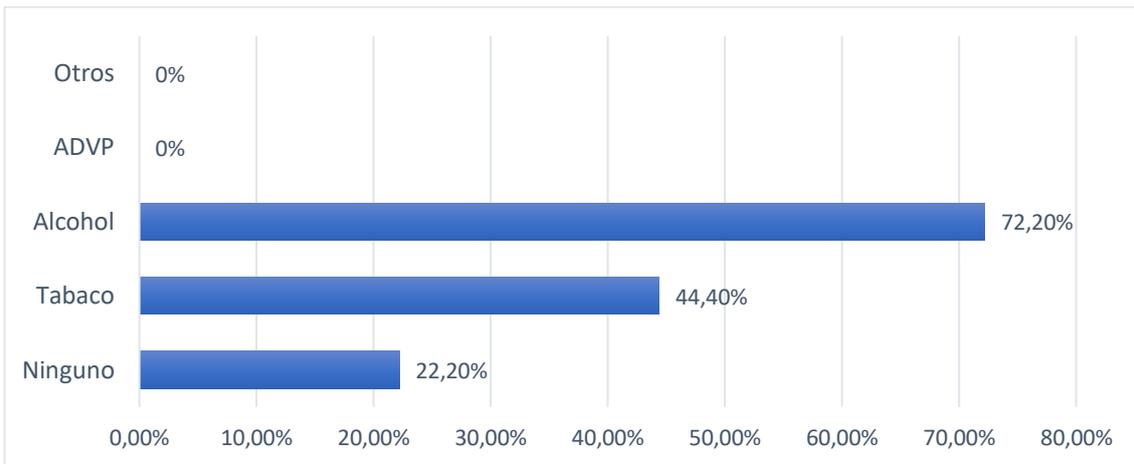


Figura 5. Comorbilidades de los pacientes (respuesta múltiple).

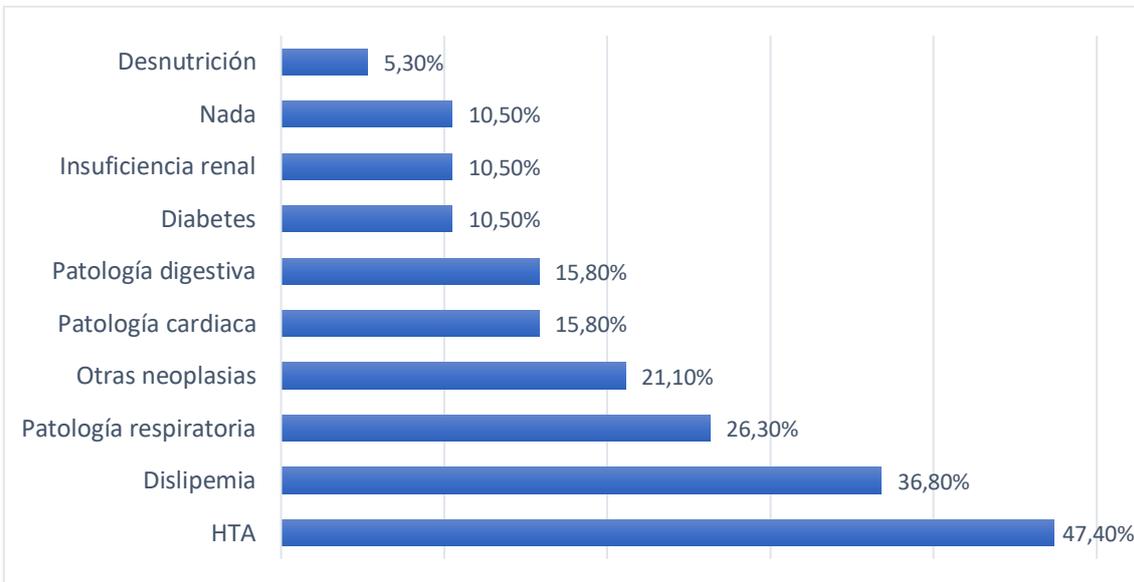


Figura 6. Utilización de tratamientos para HCC previos a la resección hepática.

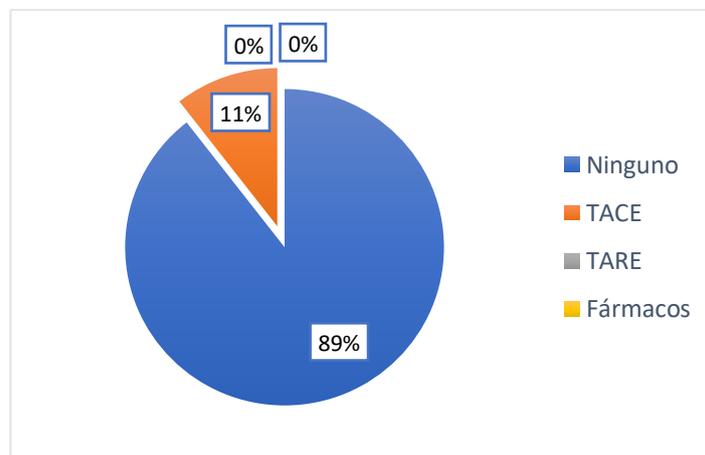


Figura 7. Estadío tumoral al diagnóstico.

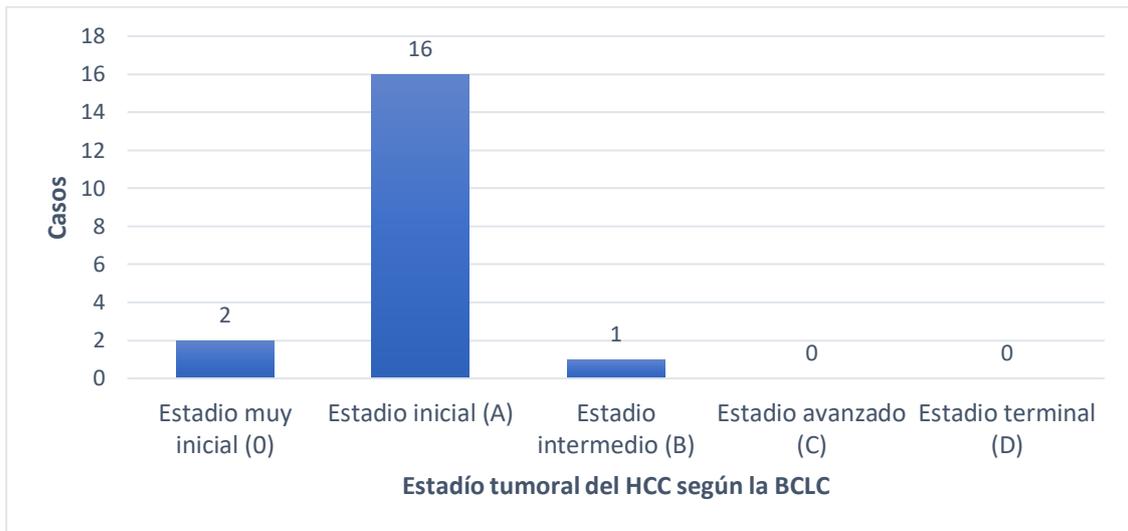


Figura 8. Grado de fibrosis hepática mediante FibroScan.

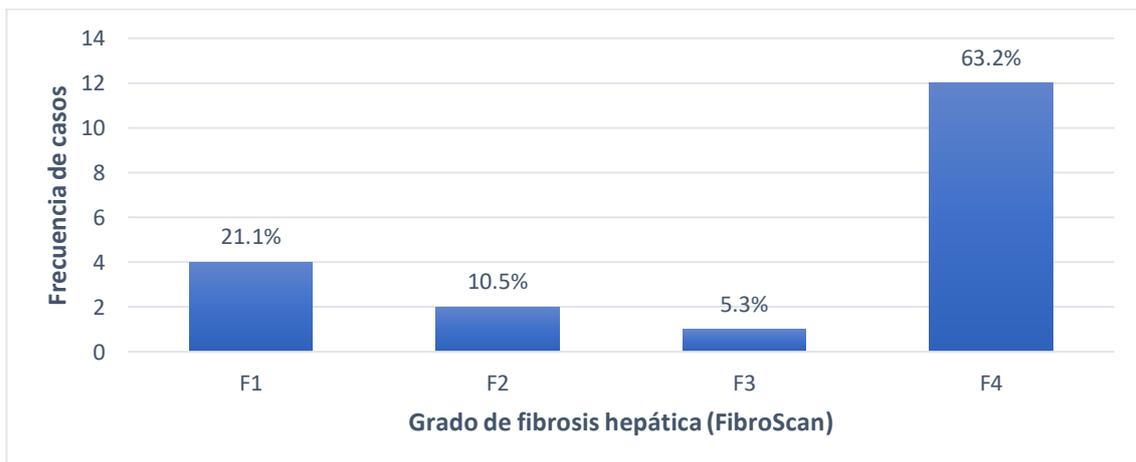


Figura 9. Etiología de la hepatopatía.

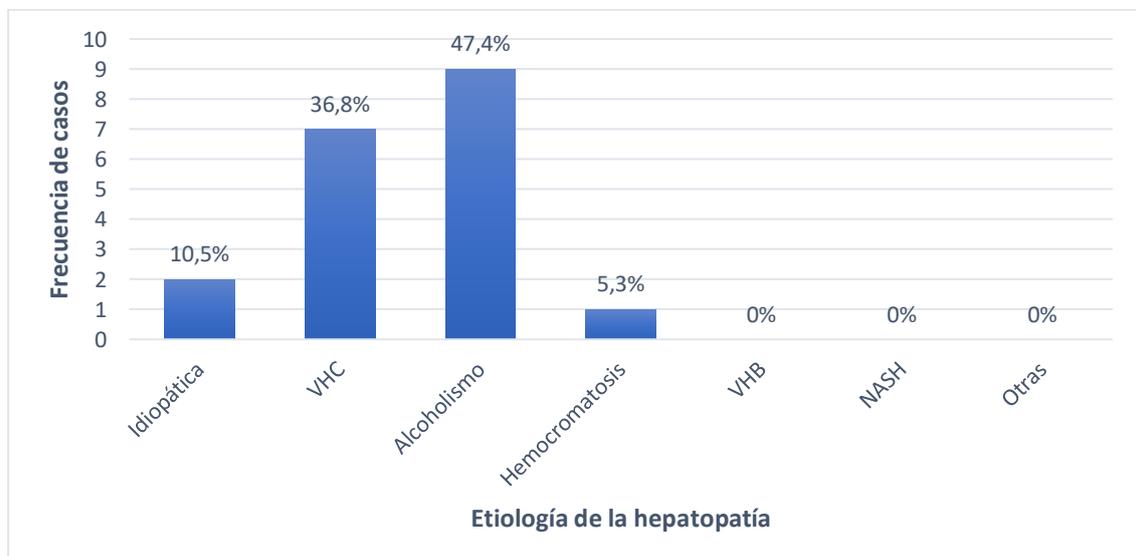


Figura 10. Grado en la escala Child-Pugh prequirúrgico.

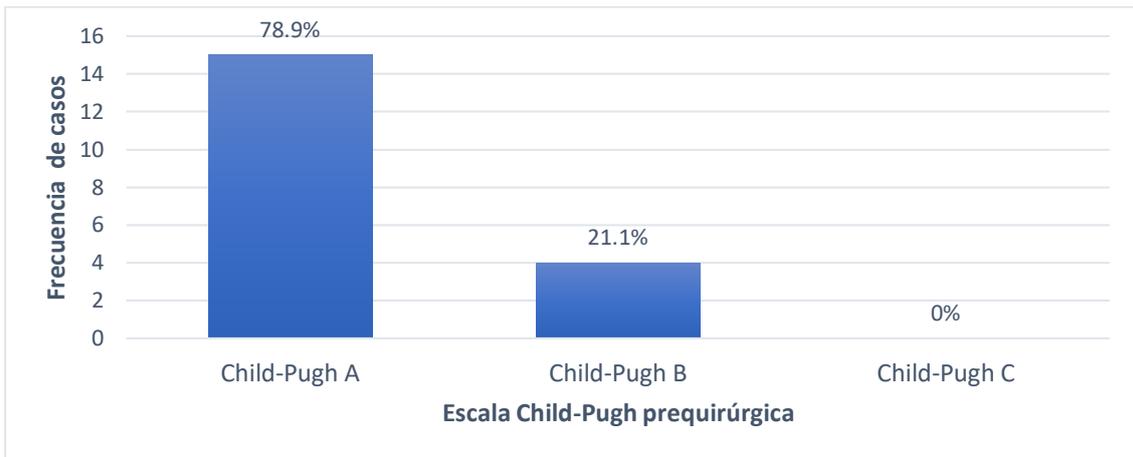


Figura 11. Índice MELD prequirúrgico.

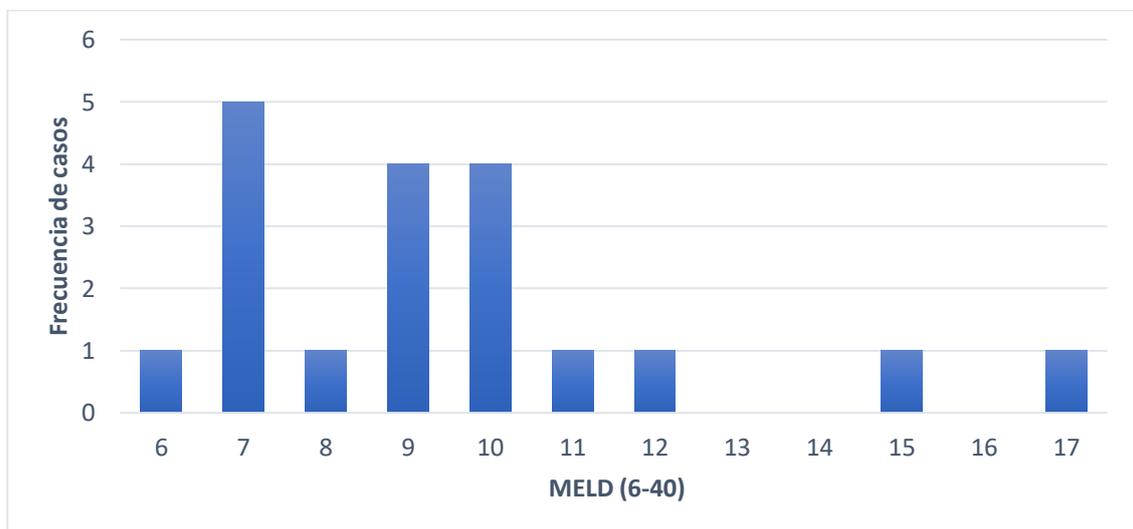


Figura 12. Complicaciones relacionadas con la cirugía (respuesta múltiple).

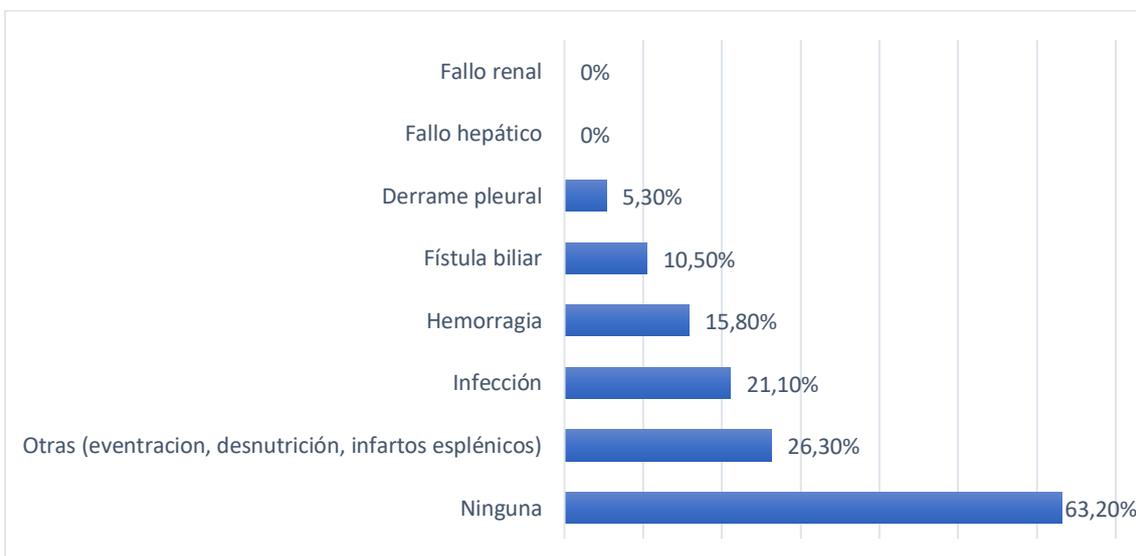
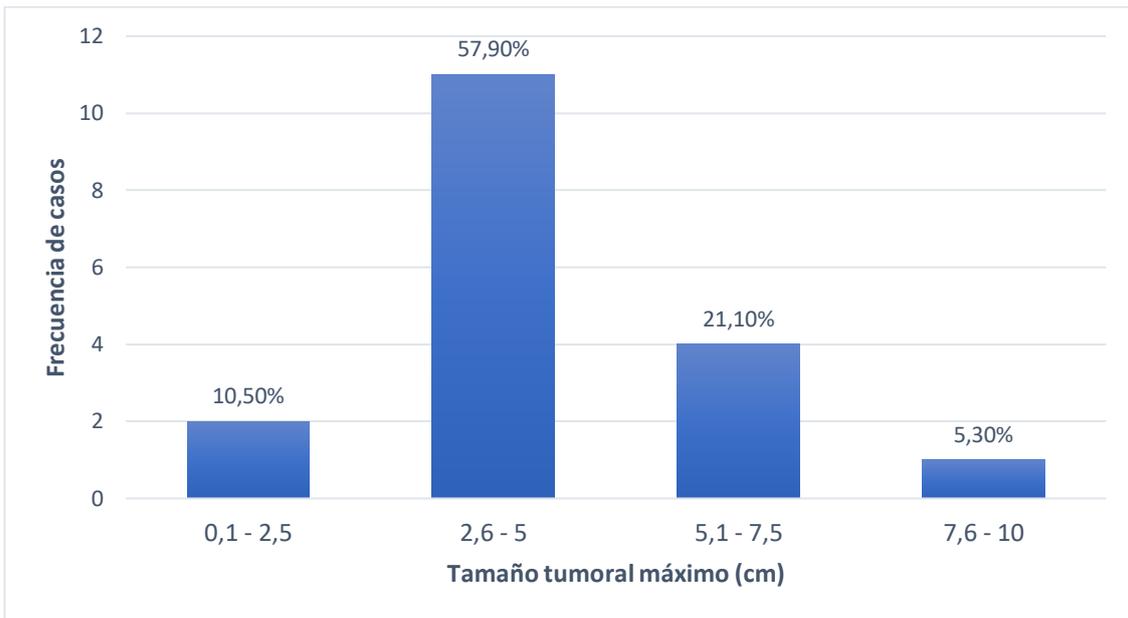


Figura 13. Distribución de tamaño tumoral.



Figuras 14, 15 y 16. Anaplasia, satelitis e invasión vascular.

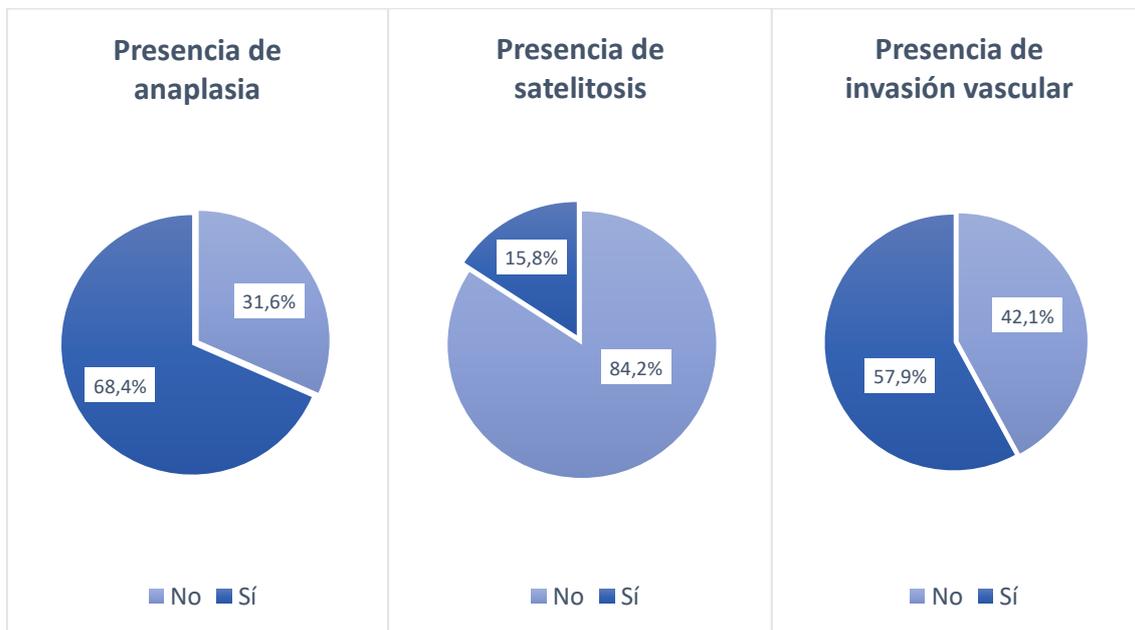


Figura 17. Relación entre la satelitosis y la anaplasia.

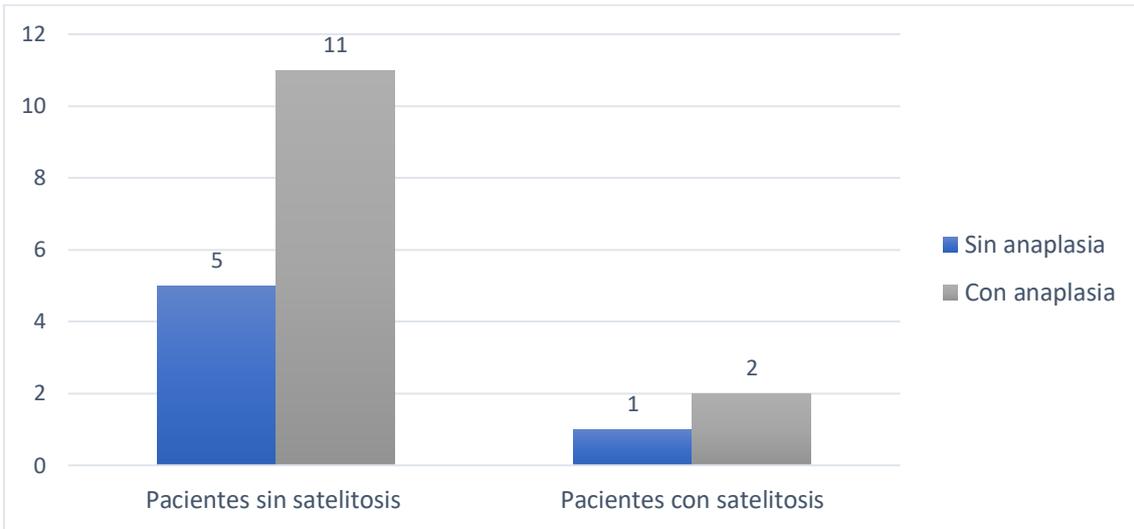


Figura 18. Relación entre la anaplasia y la invasión vascular.

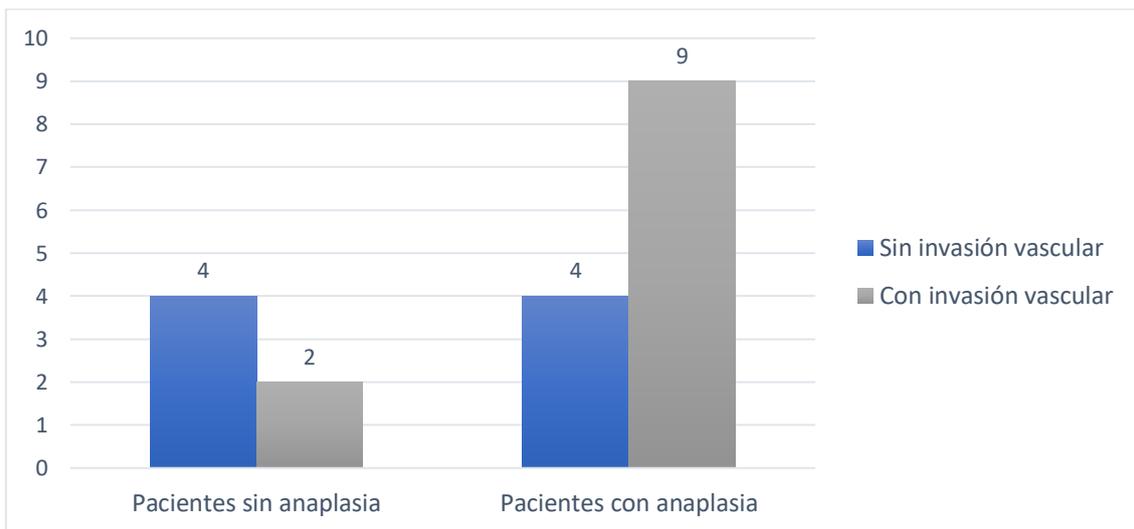


Figura 19. Relación entre la satelitosis y la invasión vascular.

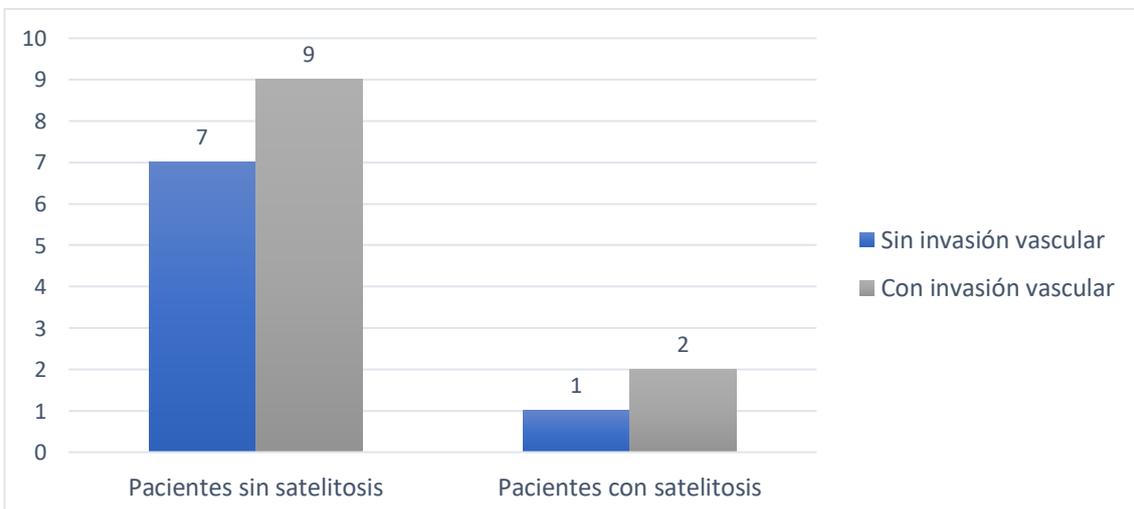


Figura 20. Distribución de la supervivencia libre de enfermedad (tiempo entre la intervención y la recidiva) en rangos de meses.

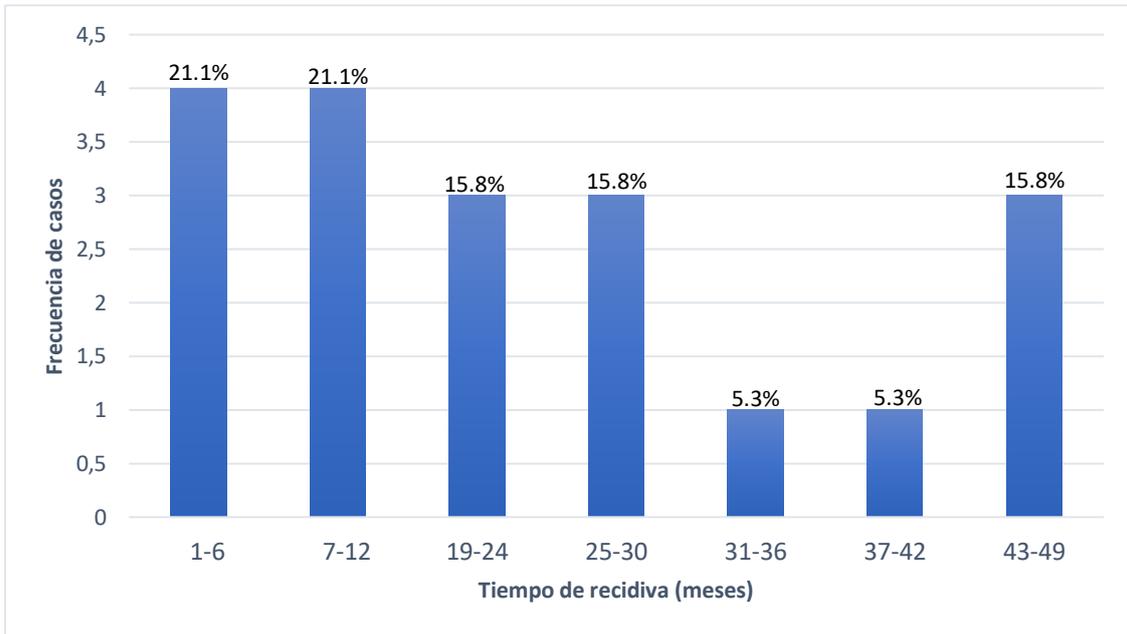
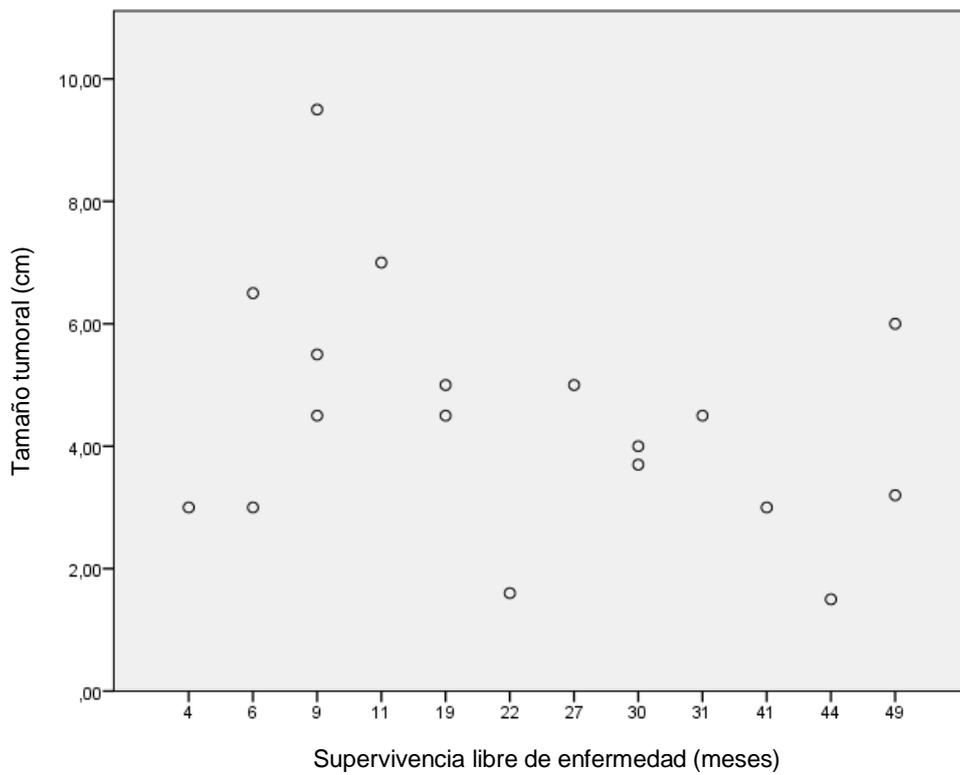


Figura 21. Relación entre el tamaño tumoral (cm) y la SLE (meses).



12. ANEXO III: Póster



“Análisis de los factores de riesgo de recidiva tumoral post-resección quirúrgica en hepatocarcinoma en una muestra de pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid”

Andrea Alonso Grande
Tutor: Dr. Mario Montes Manrique

INTRODUCCIÓN

El **hepatocarcinoma (HCC)** es el cáncer primario hepático más frecuente y la 3ª causa mundial de muerte por cáncer. El 72% se diagnostican en Asia.

La tasa de recidiva post-resección es de un 40-70%. Esto demanda investigaciones de los factores de riesgo y su prevalencia, para mejorar su tratamiento y pronóstico.

OBJETIVOS

- ✓ **Principal:** identificar los factores de riesgo de recidiva post-resección quirúrgica de HCC, comparando los datos con la literatura científica.
- ✓ **Secundario:** describir la población con recidiva post-resección de HCC en el HCUV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un **análisis** observacional, descriptivo y retrospectivo simple. La **muestra** es de $n = 19$, formada por pacientes operados mediante resección hepática de HCC en el HCUV entre 2007 y 2022 en los que haya recidivado.

La información se ha obtenido revisando historias clínicas. Se ha analizado con *SPSS® Statistics* utilizando estadística descriptiva.

Las **variables estudiadas** son: edad de intervención, supervivencia libre de enfermedad, sexo, tratamientos previos de HCC, complicaciones quirúrgicas, tóxicos, comorbilidades, estadio tumoral, etiología de la hepatopatía, anaplasia, satelitosis, invasión vascular, tamaño tumoral, nivel prequirúrgico de AFP, MELD, grado de fibrosis hepática y Child-Pugh.

RESULTADOS

- ✓ La **población** está formada principalmente por hombres de 56-75 años. Destaca la frecuencia del consumo de alcohol, seguido del tabaco, junto con la hipertensión arterial y la dislipemia.
- ✓ Es más habitual el estadio BCLC A y grado de Child-Pugh A, así como la hepatopatía por enolismo o VHC. La complicación más frecuente es la infección del sitio quirúrgico y no es habitual el uso de otras terapias previas a la resección.
- ✓ Los **factores de riesgo** que se comportan de acuerdo a la literatura revisada son: sexo masculino, tamaño tumoral >2.6 cm, anaplasia, invasión vascular y elevada fibrosis hepática.
- ✓ Sin embargo, tanto la satelitosis como el tamaño tumoral >5 cm son factores de riesgo poco frecuentes en la muestra. No hay evidencia que apoye los estudios que indican mayor riesgo con AFP >400 ng/mL, dado que no ha habido casos con estas cifras.

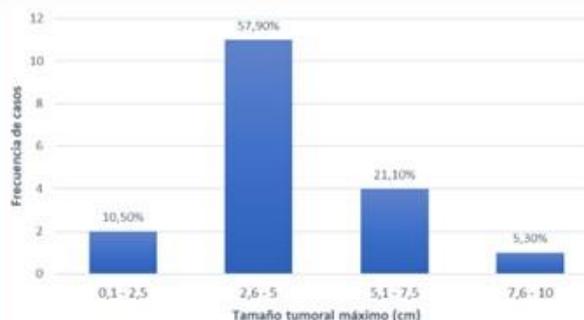


Figura 13. Distribución de tamaño tumoral.



Figuras 14, 15 y 16. Anaplasia, satelitosis e invasión vascular.

CONCLUSIONES

Los **factores de riesgo** más frecuentes en la muestra son sexo masculino, tumor >2.6 cm, anaplasia, invasión vascular y el alto grado de fibrosis hepática.

Existe una necesidad de **aumentar el número de estudios españoles**, dado que conocer los factores de riesgo de recurrencia presentes en nuestra población y su frecuencia puede ser de gran ayuda para mejorar el tratamiento y pronóstico de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

