

Convocatoria: Trabajos Científicos Multicéntricos patrocinados por A.A.E.E.H

Proyecto de Investigación

Título

Vigilancia del carcinoma hepatocelular en Argentina

Investigadores principales:

- Melisa Dirchwolf¹
- Andrés E. Ruf^{1,2}

Departments/Institutions:

1. Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Argentina
Dirección: Presidente Roca 2440, Rosario, Santa Fe. Argentina CP 2000
te: +54-9341-4893545
2. Fundación para la Docencia e Investigación de las Enfermedades del Hígado
(F.U.N.D.I.E.H)

Fundamento/contexto

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la principal neoplasia primaria de hígado. Actualmente es la segunda causa de muerte secundaria a cáncer a nivel mundial(1,2). Aproximadamente el 90% de los HCC ocurren en pacientes con una condición de riesgo pre-existente (3). El 85-95% de los pacientes afectados por esta neoplasia se diagnostica en pacientes con cirrosis (4,5). En Argentina, el HCC afecta en 2/3 de los casos a pacientes con cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C y al consumo de alcohol(6). Las tasas de trasplante hepático indicado por HCC han aumentado significativamente en los últimos 10 años en Argentina, tanto en pacientes con cirrosis secundaria

a hepatitis C como alcohol(7); indicando el impacto creciente de esta neoplasia en la Salud Pública local.

El punto crítico más importante para la modificación de la morbilidad asociada al HCC es el tamizaje a repetición o vigilancia mediante una ecografía hepática semestral (3). A pesar de ser una práctica simple y de elevada eficacia, es frecuente la falla en la vigilancia de HCC (8). Las causas de este fracaso no son sólo inherentes a la severidad de enfermedad hepática o comorbilidades presentes (8–10), sino también a condiciones socio-económicas tales como la ausencia/parcial cobertura de salud. Otros factores asociados a la falla en vigilancia son un menor número de visitas médicas anuales, atención por médicos no especialistas en Hepatología, falta de conocimiento de indicación de vigilancia, entre otros (11–13).

En América del Sur se ha descrito una falla en la vigilancia del hepatocarcinoma en más del 50% de los pacientes con diagnóstico de HCC(14). En Argentina estas cifras son similares, en un reciente reporte prospectivo sólo el 58% de los pacientes con nuevo diagnóstico de HCC se encontraban en vigilancia; y menos del 50% de los mismos fueron detectados en estadios muy tempranos o tempranos de acuerdo a la clasificación de BCLC(15). El diagnóstico bajo vigilancia se asocia a una mayor tasa de tratamiento curativo y sobrevida en comparación con aquellos que se presentaron con síntomas/incidentalmente (14,15).

No se han reportado factores clínicos o socioculturales vinculados al fallo en la vigilancia de HCC en Argentina. Si bien se ha descrito que la presencia/tipo de cobertura médica en Argentina puede modificar el acceso al tratamiento con antivirales directos en hepatitis C(16), no existen reportes de la influencia de la atención y cobertura médica en la vigilancia del HCC.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo estimar la efectividad de la vigilancia de HCC e identificar los factores asociados a la falla de esta en la población en riesgo en Argentina. Esto permitirá proponer estrategias para optimizar la detección de esta neoplasia y aumentar la proporción de pacientes diagnosticados en estadios tempranos que son pasibles de recibir un tratamiento curativo.

Objetivos

1. Estimar la proporción de falla en la vigilancia de hepatocarcinoma en aquellos pacientes con criterios de vigilancia que presenten un diagnóstico nuevo de hepatocarcinoma en el período de seguimiento
2. Identificar los factores asociados a la falla en la vigilancia de hepatocarcinoma en esta población

Metodología

- **Diseño:** enrolamiento prospectivo, observacional, de corte transversal
- **Sitio de realización:** todos los Servicios de Gastroenterología y/o Hepatología en la República Argentina que acepten participar en el presente estudio con el patrocinio de la AAEEH
- **Población de estudio:** pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica avanzada
- **Criterios de Inclusión:** todo paciente mayor de 18 años con criterios de vigilancia para HCC al que se diagnostique una nueva lesión con criterios diagnósticos de hepatocarcinoma (mediante imágenes/biopsia) durante el período de enrolamiento en las instituciones participantes
- **Criterios de Exclusión:** pacientes con diagnóstico y tratamiento curativo/paliativo de HCC previo al inicio del presente estudio, pacientes post-trasplante hepático, y todo paciente que no otorgue su conformidad mediante el consentimiento informado
- **Intervención:** se incluirán aquellos pacientes con hepatopatía crónica avanzada que cumplan los criterios para la vigilancia de HCC (definiciones a continuación).

El enrolamiento de los pacientes será prospectivo, y se realizará al momento de la confirmación de HCC mediante estudios contrastados de imágenes (TAC o RNM) dinámicos y/o biopsia compatible.

La recolección de datos se realizará al momento del enrolamiento. Se utilizará un formulario confeccionado *ad hoc* con opciones estandarizadas, incluyendo variables

demográficas, clínicas, socioeconómicas, relacionadas al tipo de atención médica/hospital o centro tratante del paciente, relacionadas a la vigilancia para HCC, relacionadas al diagnóstico de HCC (tipo y número de estudio o estudios confirmatorios del diagnóstico de HCC, realización por operador de elección del médico tratante). Se consignará a su vez el tiempo desde el diagnóstico de lesión sospechosa inicial y el diagnóstico confirmatorio de HCC, así como los tamaños y número de lesiones al momento de la sospecha y posterior confirmación diagnóstica.

Pueden enrolar al paciente médicos en la institución tratante en donde se realizó la vigilancia, o médicos tratantes posterior a la derivación del paciente a una institución de referencia.

- **Muestreo y cálculo muestral**

- El muestreo será consecutivo. Para evaluar el objetivo de identificar factores asociados a la falla en la vigilancia de HCC se utilizará la regla del pulgar con inclusión de al menos 10 eventos de falla en vigilancia por cada variable explicativa. Para testear un modelo con al menos 5 variables, se necesita incluir 50 eventos de diagnóstico de HCC en falla de vigilancia. Considerando reportes previos con un tasa del 42% de diagnóstico de HCC fuera de vigilancia, se requiere incluir como mínimo 120 pacientes.

- **Tiempo de inicio y desarrollo:** Si elegido, el proyecto puede iniciarse luego de la presentación y aprobación por parte de los Comité de Ética de las instituciones participantes. El enrolamiento se realizará hasta cumplir el número mínimo de tamaño muestral o al completar un año desde su inicio.

- **Definiciones:**

- Hepatopatía crónica avanzada con criterios para vigilancia de HCC: comprende los estadios histológicos o por elastografía correspondientes a fibrosis avanzada (F3; score METAVIR) y a pacientes con cirrosis hepática (F4; score METAVIR) tanto compensada como descompensada independiente de la etiología (3).

- Cirrosis hepática: diagnóstico compatible mediante criterios de imágenes, bioquímicos, anatomo-patológicos, elastográficos o hallazgos al examen físico.
- Cirrosis descompensada: pacientes con diagnóstico de cirrosis y con la ocurrencia en algún momento de su seguimiento de encefalopatía portosistémica, ascitis, hemorragia variceal y/o infecciones bacterianas que motiven su internación.
- Hepatocarcinoma: diagnóstico mediante imágenes contrastadas dinámicas (tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética realizadas con contraste en forma dinámica en la que se detecte una lesión con características diagnósticas de HCC compatibles con el score de LIRADS-5)(17) o mediante histología confirmatoria, en un paciente con enfermedad hepática crónica avanzada.
- Vigilancia para diagnóstico de HCC: se define como la realización de una ecografía hepática programada cada 6 meses para la detección de HCC en pacientes con hepatopatía crónica avanzada(3). Frente al diagnóstico de HCC, todos los siguientes escenarios se considerarán falla de vigilancia:
 - a. Fuera de vigilancia: aquellos pacientes que no se encuentren en un plan de ecografías hepáticas para la detección de HCC en los últimos 6 meses, y en los que se detecte en una ecografía hepática una/varias lesiones con diagnóstico de HCC por síntomas/otros motivos diferentes al tamizaje.
 - b. Vigilancia incompleta: aquellos pacientes con detección de HCC quienes no hayan recibido una ecografía hepática de tamizaje en los últimos 6 meses previos a la detección del HCC que motiva el enrolamiento(10).
 - c. Vigilancia inefectiva en aquellos pacientes que hayan recibido una ecografía hepática en los últimos 6 meses, sin la detección de lesiones sospechosas de HCC o ante la presencia de lesiones que no hayan motivado posterior conducta para la confirmación diagnóstica de HCC; en quienes se detecte una o más lesiones hepáticas fuera de criterios de Milán (definidos como una lesión menor a 5cm o dos-tres lesiones menores a 3cm con diagnóstico de HCC)(8).

3. Variables por recolectar:

4. Variables del paciente:

1. Edad (años)
2. Sexo: variable dicotómica (hombre/mujer)
3. IMC: calculado al enrolamiento. Variable cuantitativa. Puede consignarse como dato no disponible
4. Estadio de fibrosis: variable categórica (fibrosis avanzada, cirrosis compensada o cirrosis descompensada, dato no disponible)
5. Elastografía hepática: si disponible. Registrar método, valores en kpa, y estadio METAVIR correspondiente
6. Biopsia hepática: si disponible. Registrar escala utilizada y estadio
7. Antecedente de descompensación: presente al enrolamiento o en algún momento del seguimiento del paciente con diagnóstico de cirrosis. Variable categórica (ascitis, encefalopatía portosistémica, infecciones bacterianas, hemorragia variceal, dato no disponible)
8. Etiología de la enfermedad hepática crónica avanzada: variable categórica (alcohol, hepatitis C, hepatitis B, coinfección HCV-HIV, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria/colangitis esclerosante primaria, otras enfermedades metabólicas, criptogénica, la combinación de estos factores o dato no disponible)
9. Laboratorios: considerar los laboratorios más recientes al enrolamiento (consignar fecha). Variables cuantitativas. Registrar con rango de valores normales. Leucocitos (cel/mm³), Hemoglobina (gr/dl), Hematocrito (%), Recuento de plaquetas (cel/mm³), Bilirrubina total (mg/dl), Creatinina (mg/dl), Uremia (mg/dl) Tiempo de protombina (%), RIN (UI), Albúmina (gr/dl), AST (UI/l), ALT (UI/l), FAL (UI/l), Sodio sérico (mEq/L), Glucemia (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), LDL (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), alfafetoproteína (ng/ml). Puede a su vez informarse cualquiera de estas variables como dato no disponible
10. Presencia de várices esofágicas: variable categórica (si, no, dato no disponible)
11. Tratamiento con betabloqueantes: variable categórica (si, no, dato no disponible)
12. Tratamiento con diuréticos: variable categórica (si, no, dato no disponible)

13. Diagnóstico de diabetes/insulino-resistencia: variable dicotómica (si/no, dato no disponible)
14. Tabaquismo: considerado presente si el paciente presenta tabaquismo activo al momento del enrolamiento $\pm$ en el último año. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
15. Score de Child-Pugh: calculado al enrolamiento. Variable cuantitativa, registrar en forma numérica. Puede consignarse como dato no disponible
16. Score de MELD: calculado al enrolamiento. Variable cuantitativa. Puede consignarse como dato no disponible
17. Score de MELD-Na: calculado al enrolamiento. Variable cuantitativa. Puede consignarse como dato no disponible
18. Performance status(3): variable categórica (0, 1-2, 3-4, dato no disponible)

5. Variables socioeconómicas:

1. Alfabetización: variable categórica (si, no, dato no disponible)
2. Escolarización: se considerará como presente si el paciente refiere como mínimo escuela primaria completa. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
3. Estado marital: se considerará como presente si el paciente se encuentra casado/conviviendo con pareja estable en los últimos 6 meses. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
4. Estado laboral: se considerará como presente si el paciente presenta trabajo estable, sea o no en relación de dependencia, que le permita no depender de pensiones/planes sociales para su manutención en los últimos 6 meses. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
5. Lugar de procedencia: se considerará el lugar de vivienda al momento del diagnóstico. Se consignará la ciudad y provincia. Puede consignarse como dato no disponible
6. Residencia en centros urbanos principales(18): definidos como aquellos con más de 500.000 habitantes. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
7. Procedencia en CABA: variable categórica (si, no, dato no disponible)

8. Cobertura social: Variable categórica (sin cobertura/ministerio de salud, obra social/prepaga, dato no disponible)

6. Variables referidos al diagnóstico y vigilancia de HCC

1. Tiempo de diagnóstico de enfermedad hepática crónica avanzada: registrado en meses desde el diagnóstico inicial de enfermedad hepática crónica avanzada hasta el diagnóstico de HCC. Variable cuantitativa. Puede consignarse como dato no disponible
2. Médico a cargo de seguimiento/de cabecera: se considerará al médico a cargo en los últimos 6 meses previo al diagnóstico de HCC. Variable categórica (clínico, cirujano, gastroenterólogo, infectólogo, hepatólogo, otro)
3. Hepatólogo en centro tratante: definido como la presencia de médico hepatólogo en el hospital donde el paciente se encontraba en seguimiento. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
4. Atención en hospital público al momento de detección de lesión sospechosa de HCC en ecografía: variable categórica (si, no, no disponible)
5. Adherencia al seguimiento: se considerará no adherente si el paciente ha faltado a ± 2 consultas médicas programadas por su médico de cabecera en los últimos 6 meses. Puede consignarse como dato no disponible
6. Indicación de vigilancia para HCC: se considera en vigilancia a aquel paciente con ecografías semestrales planeadas al menos en el período de los últimos 6 meses previos al diagnóstico de HCC. Variable categórica (si, no, dato no disponible)
7. Tiempo de vigilancia para HCC: en aquellos pacientes en vigilancia, el tiempo consignado en meses desde el inicio de la vigilancia hasta la detección de la lesión hepática en ecografía que se confirma luego como HCC. Puede consignarse como dato no disponible
8. Adherencia a la vigilancia de HCC: puede consignarse a un paciente como no adherente ante la falta de realización de una ecografía indicada en un período mayor a 6 meses desde su indicación. Variable categórica (si, no, dato no disponible)

9. Causa de no adherencia a la vigilancia de HCC: en aquellos pacientes no adherentes, según su relato. Variable categórica (dificultad en obtención de turno para médico tratante, dificultad en obtención de turno para ecografía, costo del estudio, costo/distancia de traslado a centro donde se realiza el estudio, otra causa, dato no disponible)
10. Fecha de ecografía previa a la detección de lesión sospechosa de HCC: Variable cuantitativa, en meses. Puede consignarse como dato no disponible
11. Fecha de ecografía con detección de lesión sospechosa de HCC: Variable cuantitativa, en meses. Puede consignarse como dato no disponible
12. Motivo de realización de ecografía con detección de lesión sospechosa de HCC o ecografía índice: Variable categórica (vigilancia, dolor abdominal, sospecha de ascitis, otra causa)
13. Adherencia a la selección de especialista en imágenes: puede consignarse como adherente si la ecografía es realizada por el operador de preferencia del médico tratante. Variable categórica (si, no, no disponible)
14. Número de lesiones sospechosas del diagnóstico de HCC en ecografía índice: variable cuantitativa
15. Tamaño de la mayor lesión sospechosa del diagnóstico de HCC en ecografía índice: variable cuantitativa, en milímetros. Puede consignarse como dato no disponible
16. Número de estudios contrastados (TAC o RNM) desde ecografía índice hasta confirmación diagnóstica de HCC: variable cuantitativa
17. Fecha de estudio de imagen contrastado o biopsia confirmatoria del diagnóstico de HCC: variable cuantitativa, en meses. Puede consignarse como dato no disponible
18. Número de lesiones confirmadas al diagnóstico de HCC en estudio contrastado: variable cuantitativa
19. Tamaño de la mayor lesión confirmada con diagnóstico de HCC en estudio contrastado: variable cuantitativa, en milímetros. Puede consignarse como dato no disponible

Estadística

- Para el objetivo de estimación de la proporción de falla en la vigilancia, se reportará la misma según la definición del estudio en porcentaje, con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Dicha estimación se calculará utilizando como denominador al total de los pacientes con nuevo diagnóstico de HCC que cumplan con los criterios de selección, y como numerador a los pacientes que cumplan los criterios de falla de vigilancia de HCC detallados en la sección de definiciones.
- Para la identificación de los factores asociados a la falla en la vigilancia, se compararán las características entre los pacientes con y sin falla en la vigilancia de HCC utilizando el t-test para las variables continuas, y χ^2 para las variables dicotómicas.
- Se identificarán factores asociados a falta de acceso al tratamiento antiviral mediante un modelo de regresión logística usando falla en la vigilancia para HCC como variable dependiente. Se considerarán como variables independientes aquellas consideradas de importancia clínica según la evidencia científica disponible y que presenten significancia estadística en el análisis bivariado. Se reportarán los odds ratios ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. El buen ajuste del modelo y los supuestos se evaluarán mediante el test de Hosmer Lemeshow. Se adoptará un nivel de significación del 5%. Todos los tests de hipótesis reportados serán a dos colas. Se utilizará el software STATA, (StataCorp version 13).
- El estudio será presentado en los Comité de Ética de las instituciones participantes; y será conducido de acuerdo a las normas de Helsinki. Se adjunta el modelo del Consentimiento Informado propuesto

Potencial aporte a la Hepatología

En la actualidad la morbi-mortalidad asociada al hepatocarcinoma se asocia a su diagnóstico en etapas avanzadas, lo que imposibilita en muchos casos ofrecer terapias curativas. Es crucial confirmar la proporción de falla en la vigilancia del HCC, así como las potenciales causas o factores de riesgo asociados a la misma en nuestro país. Esto permitirá diseñar intervenciones para

subsanan los problemas detectados, no sólo desde las recomendaciones de nuestra sociedad científica, sino también en la colaboración con políticas de salud del estado.

Solicitud de esponsoreo de la AAEEH

Es importante obtener la colaboración de todo tipo de centros/geografías para lograr datos representativos de nuestro país, que puedan ser útiles para campañas/proyectos de salud pública. Con el apoyo de la AAEEH esperamos estimular a colegas de todo el país a participar en el presente estudio

Necesidad de asesoramiento estadístico

No es necesario, ya que contamos con asesoramiento estadístico en nuestro centro. Sin embargo, se evaluarán todas las correcciones/sugerencias que la AAEEH considere pertinentes

Soporte para carga de datos electrónicos

Solicitamos el apoyo con la financiación del data entry para el presente estudio

Conflicto de Intereses

Los autores de este protocolo declaran no presentar conflicto de intereses

Referencias

1. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. J. Clin. Gastroenterol. 2013;47:1–10.
2. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015;9:765–779.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. [Internet]. 2018;xxx. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
4. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD

- guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 5];67:358–380. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29086>
5. Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, Le Treut P, Bollon E, Hardwigsen J, et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments. *World J. Hepatol.* 2016;8:703–715.
 6. Fassio E, Mazzolini G. Consenso y guías argentinas para la vigilancia, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2016;46:350–374.
 7. Dirchwolf M, Marciano S, Giunta DH, Posadas-Martínez ML, Biggins SW, Ruf AE. Trends in liver transplantation for hepatitis C in a country with reduced access to direct-acting antiviral agents. *Clin. Transplant.* 2018;0–2.
 8. Wong LL, Kwee S, Hernandez BY, Kalathil S, Tsai NCSC. Pitfalls in surveillance for hepatocellular cancer: How successful is it in the real world? *Hepatology* [Internet]. 2016;63 (1 Supp:216A. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18b&AN=612594847%5Cnhttp://bf4dv7zn3u.search.serialssolutions.com.myaccess.library.utoronto.ca/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:emed
 9. Mancebo A, Varela M, González-Diéguez ML, Navascués CA, Cadahía V, Mesa-Álvarez A, et al. Incidence and risk factors associated with hepatocellular carcinoma surveillance failure. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;
 10. Chon YE, Jung KS, Kim M-J, Choi J-Y, An C, Park JY, et al. Predictors of failure to detect early hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B who received regular surveillance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2018;47:1201–1212. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14578>
 11. 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–

1130.

12. Singal AG, Li X, Tiro J, Kandunoori P, Adams-Huet B, Nehra MS, et al. Racial, social, and clinical determinants of hepatocellular carcinoma surveillance. *Am. J. Med.* 2015;128:90.e1-7.
13. Wang J, Ha J, Lopez A, Bhuket T, Liu B, Wong RJ. Medicaid and Uninsured Hepatocellular Carcinoma Patients Have More Advanced Tumor Stage and Are Less Likely to Receive Treatment. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017;00:1–7.
14. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38:136–143.
15. Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Zambelo Y, Cobos M, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice: A multicenter cohort study from Argentina. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;30:376–383.
16. Marciano S, Haddad L, Borzi SM, D’Amico C, Gaite LA, Aubone MV, et al. Access to direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in a country with limited resources. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2018;
17. Schima W, Heiken J. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging.* 2018;18:14.
18. Nacional IG. POBLACIÓN DE LA REPÚBLICA ARGENTINA Principales centros urbanos (localidades de más de 500.000 habitantes) [Internet]. [cited 2018 May 10];Available from: <http://www.ign.gob.ar/NuestrasActividades/Geografia/DatosArgentina/Poblacion>