Gastroenterol Hepatol. 2011;34(5):322—328

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia

ORIGINAL

Estudio descriptivo de la experiencia sobre carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico

Óscar Núñez Martínez[a], Ana Matilla Peña[b,*], Beatriz Merino Rodríguez[b], Antonio Díaz Sánchez[c], Arturo Colón Rodríguez[d], Enrique Ramón Botella[e], Ismael Yepes Barreto[b], Marisa Prieto Martín[e], José María Tellado Rodríguez[d] y Gerardo Clemente Ricote[b]

[a] *Unidad de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes (Madrid), España*
[b] *Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, CIBER-EHD, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[c] *Unidad de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España*
[d] *Servicio de Cirugía General I, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[e] *Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

Recibido el 28 de diciembre de 2010; aceptado el 8 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE
Hepatocarcinoma;
Enfermedad hepática no cirrótica;
Epidemiología

Resumen

Introducción y objetivo: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta causa de cáncer. En el mundo occidental su incidencia está en aumento y la gran mayoría asientan sobre una cirrosis hepática. El objetivo del estudio fue evaluar las características del CHC en pacientes sin cirrosis.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de 469 pacientes con diagnóstico de CHC durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2007. Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían criterios histológicos, o la conjunción de criterios clínicos, analíticos, radiológicos y/o de hemodinámica hepática, de ausencia de cirrosis hepática.

Resultados: Se identificaron 29 pacientes con diagnóstico de CHC sobre hígado no cirrótico (6,2%). El 86,2% eran varones y con una mediana de edad de 61,6 (23 - 82) años. La enfermedad hepática fue hepatopatía crónica con fibrosis leve-moderada en el 68,9%. El 62,1% de los pacientes se encontraban asintomáticos al diagnóstico. El CHC era un nódulo único en el 86,2%, y la mediana del nódulo mayor fue 46 (20 - 150) mm. Se evidenció invasión vascular macroscópica en dos pacientes y metástasis óseas en otros dos. Se realizó tratamiento activo en 25 pacientes: 15 resección quirúrgica, 6 radiofrecuencia y 4 quimioembolización transarterial. La supervivencia acumulada a 1, 2 y 3 años, fue del 84,3; 67,2 y 50,1%, respectivamente.

Conclusiones: El CHC sobre hígado no cirrótico es una patología poco frecuente, siendo tumores de gran tamaño al diagnóstico. A pesar de ello, se pueden aplicar tratamientos con intención curativa y alcanzar una supervivencia superior a la esperable en pacientes con cirrosis.
© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: amatilla.hgugm@salud.madrid.org (A. Matilla Peña).

0210-5705/$ – see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.gastrohep.2011.02.002

KEYWORDS
Hepatocarcinoma;
Noncirrhotic liver disease;
Epidemiology

Descriptive study of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver

Abstract
Introduction and objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth leading cause of cancer. In western countries its impact is steadily growing and most of these tumors arise in cirrhotic liver. The aim of this study was to evaluate the incidence and characteristics of HCC developing in noncirrhotic patients. *Methods:* We conducted a retrospective review of 469 patients diagnosed with HCC between January 2003 and December 2007. Patients who met the histological criteria, or a combination of clinical, laboratory, imaging and hemodynamic criteria for the absence of cirrhosis were included.
Results: We identified 29 patients with a diagnosis of HCC in non-cirrhotic liver (6.2%). Most (86.2%) were men and the median age was 61.6 (23 - 82) years. The most frequent histology of the liver was mild-moderate liver fibrosis (68.9%) and 62.1% of the patients were asymptomatic at diagnosis. HCC was a solitary nodule in 86.2%, and the median size of the main nodule was 46 (20 - 150) mm. Macroscopic vascular invasion was demonstrated in two patients and bone metastases in a further two patients. Active treatment was provided in 25 patients, consisting of tumoral resection in 15, radiofrequency ablation in six and transarterial chemoembolization in four. The overall cumulative survival at 1, 2 and 3 years was 84.3%, 67.2% and 50.1%, respectively.
Conclusion: HCC arising in non-cirrhotic liver is uncommon and there is wide tumor extension at diagnosis. Nevertheless, in most patients, treatment with curative intent can be applied, achieving better survival than that expected patients with cirrhosis.
© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer[1]. Su distribución varía según la prevalencia de los factores de riesgo a los cuales está asociado. En el mundo occidental sus principales factores de riesgo son la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y el consumo de alcohol. A nivel mundial el principal factor es la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) asociado o no a aflatoxina, siendo esta, la principal causa en las áreas de mayor incidencia (Sureste asiático y África Subsahariana)[2]. Si bien el presentar uno de estos factores incrementa el riesgo de padecer CHC, su incidencia está claramente aumentada y determinada por la lesión hepática subyacente. De tal forma, que en más del 80% de los casos el CHC se desarrolla sobre un hígado cirrótico, y por ello es sobre estos pacientes en los que se recomienda realizar programas de cribado para su detección precoz[2,3].

Tanto la incidencia del CHC en las diferentes regiones a nivel mundial, como el porcentaje de pacientes sin cirrosis hepática que lo desarrollan dependen de los factores de riesgo que intervienen en su desarrollo. De tal modo, que es más frecuente su aparición más precoz en el Sudeste Asiático y, en cambio, en Europa su incidencia es menor, y su aparición sobre un hígado no cirrótico muy infrecuente. En un reciente estudio realizado en España, en el que se recogieron los casos incidentes durante un periodo de tiempo de 4 meses en 62 centros distribuidos por toda la geografía española, el porcentaje de CHC sobre hígado no cirrótico fue del 11%[4].

Las características del CHC sobre hígado no cirrótico son diferentes[5,6]. A nivel epidemiológico parece existir una menor preponderancia en el sexo masculino así como de los factores etiológicos previamente comentados. En este sentido, con los cambios de estilo de vida en el mundo desarrollado, la enfermedad hepática por depósito graso no solamente está siendo una causa relevante de enfermedad hepática sino también de CHC e incluso sobre hígado sin cirrosis establecida[7,8]. Por otro lado, el tumor presenta un estadio más avanzado al diagnóstico, el cual, generalmente, se realiza con relación a la sintomatología derivada de su crecimiento, pero a pesar de este desfavorable escenario es posible la aplicación de terapias curativas con mayor frecuencia. La resección quirúrgica es la terapia de elección del CHC sobre hígado no cirrótico, dada la posibilidad de realizar grandes resecciones con menor morbimortalidad que sobre un hígado cirrótico[9]. Además, a pesar de ser diagnosticado tardíamente, el pronóstico es mejor que en los casos en los que existe una cirrosis hepática subyacente[5].

El objetivo del presente estudio fue definir las características epidemiológicas y clínicas, de la terapéutica aplicada y de la supervivencia observada, en una serie de pacientes diagnosticados de CHC sobre un hígado sin cirrosis.

Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico primario o secundario de CHC, codificado en el alta hospitalaria, durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2007 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se identificaron 469 pacientes con diagnóstico de CHC. De estos se seleccionaron aquellos casos que no padecían una cirrosis hepática por criterios histológicos (biopsia hepática o en la pieza de resección quirúrgica) y/o la conjunción de criterios clínicos, analíticos, de imagen y de hemodinámica hepática,

de ausencia de cirrosis hepática e hipertensión portal significativa (gradiente de presión venosa hepática [GPVH] $\geq$ 10 mmHg). El diagnóstico definitivo de CHC se realizó mediante su confirmación histológica o citológica, por punción dirigida por ecografía dentro del proceso diagnóstico y/o en la pieza quirúrgica tras su resección.

Se recogieron las variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes, así como las características tumorales previas al tratamiento. El estadio de fibrosis de la lesión hepática del hígado no tumoral se hizo según la clasificación de Ishak, que la puntúa de 0 a 6, siendo 5 y 6 estadios compatibles con la situación de una cirrosis hepática[10]. Posteriormente se analizó el tratamiento aplicado, la morbimortalidad asociada y la respuesta al mismo. Se efectuó un seguimiento periódico, donde se realizaron los controles clínicos, analíticos y de pruebas de imagen según la práctica clínica habitual. El período de seguimiento fue desde la inclusión hasta la muerte del paciente o hasta la última revisión clínica, con fecha límite de diciembre de 2010.

En el análisis estadístico se describieron las variables cualitativas mediante porcentajes, comparándose mediante la prueba de la X^2, y las variables cuantitativas mediante su media y desviación típica, o mediana y rangos si la variable no tuviera una distribución normal, utilizándose para su comparación la prueba de la t de Student, o el test de Mann-Whitney cuando fuera preciso. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la evaluación de la supervivencia acumulada, desde el diagnóstico del CHC, de la serie global y en los pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa; en estos últimos, tanto global como libre de recurrencia tumoral. Para el análisis de los datos se utilizó el programa informático de bioestadística SPSS, versión 15.0, para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Se identificaron 29 pacientes con CHC que no presentaban una cirrosis hepática subyacente, representando el 6,2% de todos los CHC revisados.

Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes

El 86,2% de los pacientes eran varones y la mediana de edad al diagnóstico de 61,6 (23 - 82) años. Todos los pacientes fueron diagnosticados en el seno de un proceso clínico por dolor abdominal y/o alteración de las enzimas del perfil hepático, generalmente en el seguimiento ambulatorio en pacientes con hepatitis B o C crónicas no cirróticas (51,7% de los pacientes). El 65,5% de los pacientes presentaban un seguimiento previo en consultas externas por hepatopatía crónica no cirrótica. En 5 pacientes (17,2%) no existía etiología potencialmente causante de enfermedad hepática, y en la pieza de hepatectomía en 4 de ellos, y en el quinto paciente por biopsia hepática, no existía lesión hepática basal relevante. En el resto de los pacientes, la causas más importantes de enfermedad hepática fueron la infección crónica por el VHC (31%), VHB (20,7%) y la ingesta etílica (20,7%). En 26 pacientes se realizó un estudio hemodinámico hepático con medición del GPVH constando en todos ellos la ausencia de hipertensión portal sinusoidal significativa, siendo el GPVH máximo observado en un único paciente, de 8 mmHg (con biopsia hepática transyugular en el mismo procedimiento que confirmaba la ausencia de cirrosis), y la mediana fue de 5 mmHg. Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en la presente serie se expresan en la tabla 1.

Tabla 1 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con hepatocarcinoma en hígado no cirrótico

n = 29	
Edad (med (r)) (años)	61,6 (23 - 82)
Sexo (varón), n (%)	25 (86,2)
Manifestaciones clínicas, n (%)	
Asintomático	18 (62,1)
Dolor abdominal	10 (34,5)
Tumor extrahepatico	1 (3,4)
Motivo del estudio, n (%)	
Hepática	19 (65,6)
Extrahepática	10 (34,5)
Diabetes mellitus, n (%)	1 (3,4)
HTA, n (%)	8 (27,6)
Lesión hepática basal (%)	
Hígado normal	5 (17,2
Fibrosis leve (0-1)	16 (55,2)
Fibrosis moderada (2-4)	4 (13,8)
Sin histología	4 (13,8)
Etiología hepatopatía (%)	
Ninguna	5 (17,2)
Ingesta etílica	6 (20,7)
VHC	9 (31)
VHB	6 (20,7)
Otras	3 (10,3)
GPVH (mmHg) (x ± DE)[*]	4,9 ± 1,4
Ferritina (ng/ml) (med(r))	120 (12-1.450)
Colesterol (mg/dl) (x ± DE)	162 ± 44,5
Triglicéridos (mg/dl) (med(r))	89 (47 - 226)
Bilirrubina total (mg/dl) (x ± DE)	1 (0,5)
Albúmina (g/dl) (x ± DE)	4,4 (0,3)
INR	1 (0,06)
GOT (U/L) (x ± DE)	60,7 ± 45,4)
GPT (U/L) (x ± DE)	61 ± 39
FA (U/L) (med(r))	112 (28 - 380)
GGT (U/L) (med(r))	94,5 (31 - 1195)
Hemoglobina (g/dl) (x ± DE)	14,2 ± 2
Plaquetas ($x10^3/\mu^3$) (x ± DE)	257 ± 150
Leucocitos ($x10^3/\mu^3$) (x ± DE)	6,8 ± 2,3

[*] El tamaño muestral es de 29 pacientes salvo en la medición del GPVH que es en 26 pacientes.

Características del carcinoma hepatocelular

Todos los pacientes fueron sometidos dentro del proceso diagnóstico a la realización de al menos una prueba radiológica dinámica con contraste intravenoso, tomografía

Tabla 2 Características tumorales del hepatocarcinoma en higado no cirrótico

n = 29	
Tamaño nódulo mayor(x ± DE) (mm)	57,5 ± 34,1
Número de nódulos, n (%)	
1	25 (86,29
2	2 (6,9)
3	1 (3,4)
5	1 (3,4)
Criterios de Milán, n (% fuera de)	13 (44,8)
Extensión (%)	
LHI	11 (37,9)
LHD	16 (55,2)
Bilobar	2 (6,9)
Metástasis, n(%)	2 (6,9)
Invasión vascular rx, n (%)	1 (3,4)
Pruebas radiológicas, n (%)	
TAC	25 (86,2)
RMN	16 (55,2)
Grado diferenciación tumoral, n (%)	
Bien	6 (23,1)
Moderado	19 (73)
Mal	1 (3,9)
Invasión vascular histológica, n (%)	2 (6,9)
Satelitosis, n (%)	2 (6,9)
Alfafetoproteína (med(r)) (ng/ml)	5,8 (1 - 86513)
Alfafetoproteína (n, % > LSL: 20 ng/ml)	4 (13,8)
Tratamiento aplicado, n (%)	
Resección quirúrgica	15 (51,7)
Radiofrecuencia	6 (20,7)
TACE	4 (13,8)
Ninguno	4 (13,8)

LHD: lóbulo hepático derecho; LHI: lóbulo hepático izquierdo; LSL: límite superior laboratorio; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computerizada; TACE: quimioembolización transarterial (acrónimo inglés: *Transarterial Chemoembolization*).
El grado de diferenciación tumoral está referido a 26 pacientes, en cuanto en 3 pacientes no ha podido ser recuperado este dato.

computerizada o resonancia mágnetica nuclear, y posteriormente confirmación histológica bien por biopsia hepática dirigida por ecografía bien en la pieza quirúrgica en los casos de la resección hepática. La presentación más frecuente de los CHC fue en forma de un nódulo único de gran tamaño, siendo el diámetro mediano del nódulo de mayor tamaño de 46 mm. Se sobrepasaban, al diagnóstico, los criterios de Milán[11], para indicación de trasplante hepático (TH), en el 44,8% (13 pacientes). Dos pacientes presentaban metástasis óseas y en 2 pacientes se evidenció invasión portal tumoral, en uno al diagnóstico por pruebas de imagen, y en el segundo paciente en la pieza quirúrgica. Solamente se detectó elevación de alfafetoproteína sérica (>20 ng/ml) en 4 pacientes. La totalidad de las características de los CHC se expresan en la tabla 2.

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

Se realizó tratamiento activo en 25 pacientes: en 15 pacientes resección quirúrgica, en 6 se aplicó ablación por radiofrecuencia y en 4 quimioembolización transarterial. En un paciente incluido en el grupo de quimioembolización, se planteó y realizó tratamiento combinado posterior con radiofrecuencia, y por tanto se considera e incluye dentro de los tratamientos curativos en el análisis de supervivencia. En otro paciente se realizó estudio completo junto con estudio hemodinámico hepático solicitado desde su Hospital de referencia donde se realizó la resección quirúrgica del CHC. En los otros 4 pacientes se llevó a cabo tratamiento sintomático. En un paciente de 82 años la extensión tumoral impedía aplicar tratamiento con intención curativa, en otro paciente de 79 años la situación funcional al diagnóstico hizo desechar una actitud activa, en un paciente existían metástasis óseas al diagnóstico y el último paciente con hábito etílico activo no acudió a las revisiones clínicas tras el diagnóstico.

De los 14 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en nuestro centro, en 12 la resección fue con márgenes libres de enfermedad. Un paciente fue reintervenido sin incidencias a los 6 meses de la primera intervención y en el otro paciente la extensión observada en la laparotomía no permitió aplicar el tratamiento de resección quirúrgica programado. En 3 pacientes acaecieron complicaciones en el post-operatorio, en 1 paciente un cuadro de shock séptico en relación con una neumonia y un absceso subfrénico en el lecho quirúrgico, 1 paciente con un accidente cerebro-vascular y el tercero con fallo multiórganico y muerte al sexto día del post-operatorio. No se observaron casos de ascitis pos-quirúrgica. En el seguimiento de los pacientes sometidos a resección quirúrgica, se registraron 3 fallecimientos, los 2 últimos comentados con complicaciones pos-quirúrgicas graves y un tercero muerto de una complicación infecciosa no relacionada con el tumor ni el tratamiento aplicado, más de 2 años después del tratamiento inicial.

En 6 pacientes de los 13 sometidos a cirugía hepática se evidenció recurrencia del CHC entre 4 y 36 meses tras la resección tumoral. En un caso no se pudo aplicar tratamiento al detectarse una recidiva con trombosis portal asociada y un tumor de unos 7 cm de diámetro. Dos casos se trataron con una nueva sesión quirúrgica, uno de ellos con un nódulo de 4 cm y el otro con un nódulo de 2 cm e implantes en pared abdominal que requirieron resección de dos arcos costales. Los otros dos casos se trataron con radiofrecuencia, un caso de un nódulo único de 2 cm y el otro con radiofrecuencia más alcoholización como tratamiento de 3 nódulos de tamaño no superior a 2 cm. El sexto y último caso fue un hepatocarcinoma moderadamente diferenciado en el estudio de una lesión tumoral ósea en un paciente de 24 años. Se realizó tratamiento sobre la lesión ósea y hepatectomía derecha del tumor primario hepático de 10 cm de diámetro, a pesar de lo cual en el seguimiento se detectaron nuevas lesiones óseas y se administró tratamiento con sorafenib, falleciendo el paciente en el seguimiento.

Solo un paciente de los sometidos a radiofrecuencia no presentó recurrencia del CHC. Todos los nódulos tratados con radiofrecuencia tenían un tamaño entre 30 y 40 mm y eran únicos, salvo un caso de un tumor de 70 mm, que fue tratado con radiofrecuencia inicialmente con persistencia

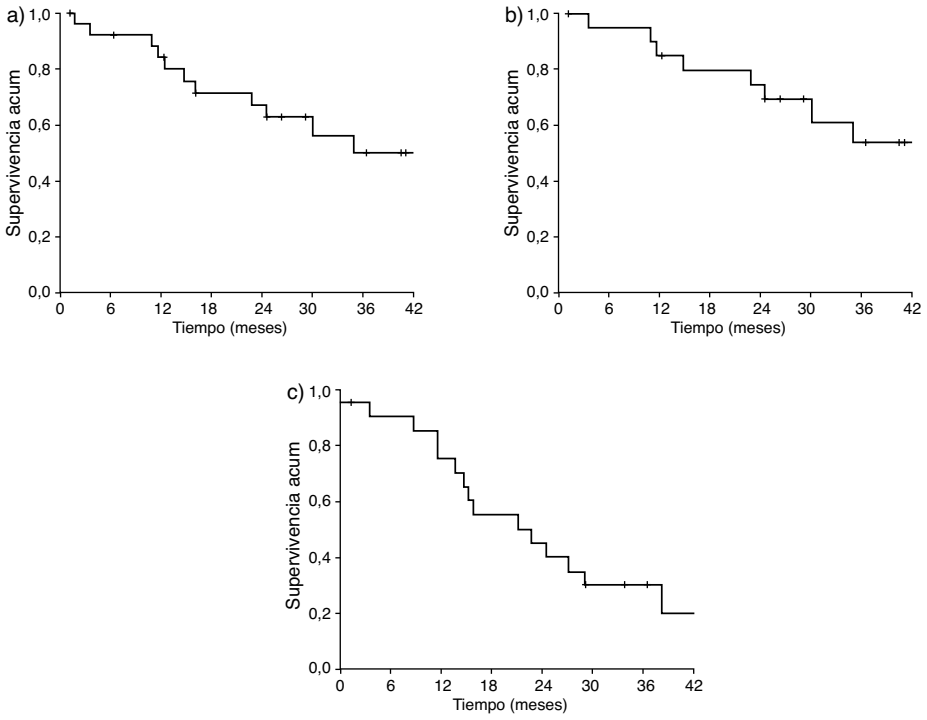

Figura 1 A) Supervivencia acumulada de la serie de pacientes con hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. B) Supervivencia acumulada de los pacientes sometidos a tratamientos curativos (resección quirúrgica y radiofrecuencia). C) Supervivencia acumulada libre de enfermedad de los pacientes sometidos a tratamientos curativos (resección quirúrgica y radiofrecuencia).

tumoral y posteriormente rescatado con resección quirúrgica. De los otros 4 pacientes que presentaron recurrencia, en 2 pacientes se realizó nueva sesión de radiofrecuencia, en 1 paciente resección quirúrgica y en el otro caso tratamiento con quimioembolización. Como se ha comentado previamente, en un caso en un paciente con hepatitis B crónica y un tumor inicial de un nódulo único de 4 cm se realizó tratamiento combinado con quimioembolización, primero, y posteriormente con radiofrecuencia. A pesar de ello, se evidenció recurrencia en el seguimiento y se realizó una resección quirúrgica (hepatectomía derecha).

Supervivencia

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 24,4 (1 - 69,8) meses. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 12 pacientes (41,4%). En 6 la causa fue la progresión tumoral,en 2 pacientes las complicaciones sufridas tras el tratamiento quirúrgico y otro por complicación infecciosa tras un tratamiento quirúrgico sobre una recurrencia tumoral. En los otros 3 pacientes fueron causas no relacionadas con el tumor o su tratamiento.

La supervivencia acumulada de la serie a 1, 2 y 3 años, fue del 84,3; 67,2 y 50,1%, respectivamente. En los pacientes sometidos a tratamientos curativos (resección quirúrgica o radiofrecuencia) la supervivencia acumulada fue del 85; 74,4 y 53,7% y la libre de recurrencia tumoral del 75,2;, 45,1 y 30,1%, a 1, 2 y 3 años, respectivamente (fig. 1A, B y C).

Discusión

El CHC asienta fundamentalmente sobre un hígado con cirrosis hepática establecida. En el mundo occidental, donde predomina la enfermedad hepática derivada de la infección crónica por VHC o la ingesta etílica, esta situación es la habitual, siendo el CHC sobre el hígado no cirrótico muy infrecuente. En un reciente registro sobre CHC realizado en España[4], la incidencia de CHC sobre hígado no cirrótico fue aproximadamente del 11%. Esta frecuencia es ligeramente superior a la detectada en nuestro estudio, si bien, para la inclusión en este registro como paciente con hígado no cirrótico no se exigían criterios estrictos para su diagnóstico, y por tanto posiblemente se pueda haber sobreestimado la ausencia de cirrosis. Otra explicación plausible es un incremento en el diagnóstico de un CHC sobre hígado no cirrótico en nuestro medio al ser una serie más reciente y la sensación entre los clínicos de este hecho, si bien no comprobado mediante estudios dirigidos a comprobar esta hipótesis.

Las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en la presente serie no son diferentes a las esperables en pacientes con cirrosis hepática, como se ha observado en otros trabajos[5]. En nuestro estudio se ha encontrado una marcada predominancia en el sexo masculino y con una edad media entorno a los 60 años.

Desde el punto de vista clínico, el paciente generalmente está asintomático y es sometido a estudio por alteraciones bioquímicas del perfil hepático, o en el seno de un proceso de dolor abdominal. Dado que no existe cribado establecido en esta población, el tamaño al diagnóstico y la propia extensión tumoral son mayores que en los pacientes bajo

vigilancia por ecografía, tanto en cirróticos[11] como en estudios en población no definida por este criterio[12]. En nuestro estudio el tamaño del nódulo predominante mediano era de 46 mm, 13 pacientes presentaban un nódulo mayor de 5 cm y el 45% de los pacientes excedían los criterios de Milán para la indicación de TH[13]. En estudios previos, fundamentalmente series quirúrgicas, el tamaño medio o mediano es $\geq$ 8 cm[14–20]. Esta diferencia en el tamaño tumoral puede estar relacionada con el tipo de población. Al menos 2 de cada 3 de nuestros pacientes recibían seguimiento por algún tipo de hepatopatía crónica, siendo común, en práctica clínica habitual, a criterio del clínico responsable, realizar seguimiento ecográfico de hepatopatías no cirróticas, generalmente con una periocidad anual.

El ser un estudio de recogida retrospectiva de los casos de práctica clínica es una limitación metodológica, por lo que debe realizarse la lectura e interpretación del estudio en este contexto. No solo la realización de un seguimiento ecográfico a pacientes no cirróticos hace detectar estos casos, algo no recogido en las guías clínicas, sino que también la posterior aplicación terapéutica puede no seguir de forma estricta sus recomendaciones, aplicándose tratamientos, por ejemplo, con radiofrecuencia, intentando seguir tratamientos menos invasivos, cuando un tratamiento de resección quirúrgica hubiera sido quizá más efectivo; todo esto analizados los casos a posteriori y con la información de que disponemos en la actualidad.

Un aspecto particular de mayor interés, por su rara incidencia, es la del CHC sobre hígado sano. En nuestra serie se detectaron 5 pacientes, 4 de sexo masculino, siendo el 1% del total de los CHC diagnosticados. Todos ellos estudiados en el seno de un cuadro de dolor abdominal, 1 de ellos además con lesión tumoral ósea que llevó al diagnóstico del CHC, y con tumores al diagnóstico $\geq$ 8 cm en todos los casos, por tanto con tumores de mayor tamaño si lo comparamos con los pacientes con hepatopatía crónica que generalmente estaban bajo seguimiento en la consulta externa hospitalaria. Salvo en un paciente de 82 años con 5 nódulos, el mayor de 12 cm, que impedían aplicar tratamiento curativo, en los otros 4 casos se realizó resección quirúrgica sin morbimortalidad asociada, tal y como se recomienda por expertos en esta situación clínica[5,9].

La supervivencia de los pacientes con CHC sobre hígado no cirrótico es superior a la esperable en pacientes con cirrosis, a pesar del estadio tumoral más avanzado al diagnóstico. Si bien la información procede, en su práctica totalidad, de series quirúrgicas, y teniendo en cuenta su aplicación en tumores que serían considerados no resecables por su tamaño sobre un hígado cirrótico, se obtienen cifras superponibles a la aplicación de TH bajo criterios habituales[3,5,9]. Esta ventaja proviene, fundamentalmente, de la falta de una lesión hepática basal relevante, con su mayor riesgo de insuficiencia hepática ante resecciones mayores, de las complicaciones derivadas de la hipertensión portal o de la morbimortalidad propiamente asociada a la enfermedad hepática avanzada. La supervivencia observada es del 74 al 97% y del 38 al 86%, a 1 y 3 años, respectivamente. Si valoramos la supervivencia libre de enfermedad (recurrencia o persistencia tumoral) es del 56 al 86%, y del 37 al 65%, a 1 y 3 años, respectivamente. Los datos de nuestro estudio son equiparables a los que se ofrecen en la experiencia publicada hasta la fecha[14–20].

En conclusión, el CHC en hígado no cirrótico se diagnostica con tamaños tumorales superiores si bien es posible aplicar tratamientos curativos en la gran mayoría de los pacientes, con una morbimortalidad baja y con una supervivencia superior a la esperable en pacientes con CHC sobre una cirrosis hepática establecida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74—108.
2. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc). 2009;132:272—87.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:1208—36.
4. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. Med Clin (Barc). 2010;134:569—76.
5. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. Dig Liv Dis. 2010;42:341—7.
6. Trevisani F, DïIntino PE, Caraceni P, Pizzo M, Stefanini GF, Mazzioti A, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic italian patients. Cancer. 1995;75:2220—32.
7. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, Tamai C, Ishihara R, Matsunaga T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 2009;44:1190—4.
8. Takuma Y, Nouso K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carinoma: our case series and literatur review. World J Gastroenterol. 2010;16:1436—41.
9. Margarit C, Hidalgo E, Charco R, Cura D, Castells L, Allende E, et al. Mejoría de los resultados de la resección quirúrgica del hepatocarcinoma. Gastroenterol Hepatol. 2001;24:465—72.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696—9.
11. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:37—47.
12. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130:417—22.
13. Mazzaferro V, Regaia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334:693—9.
14. Ardiles V, Sánchez Clariá R, Mazza OM, Ciardullo MA, Pekolj J, de Santibañes E. Factores pronósticos del hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico tras su resección: presentación de 51 casos. Cir Esp. 2010;87:148—54.
15. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Massucco P, Polastri R, Bouzari H. Liver resection for large-size hepatocellular carinomas in 47 non-cirrhotic patients - No mortality and long-term survival. Hepato-Gastroenterology. 2006;53:568—72.
16. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. Br J Surg. 2005;92:198—202.

17. Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, El-Assal ON, Taniura H, et al. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. Br J Surg. 2001;88:515—22.
18. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from non-cirrhotic liver. J Am Coll Surg. 2005;201:656—62.
19. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL, Fayet G, de Lajarte-Thirouard AS, Boudjema K. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival. J Am Coll Surg. 2005;201:663—70.
20. Verhoef C, de Man RA, Zondervan PE, Eijkemans MJC, Tilanus HW, Ijzermans JNM. Good outcomes after resection of large hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. Dig Surg. 2004;21:380—6.