

ESTRATEGIAS ACTUALES DE CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA

CURRENT STRATEGIES HEPATOCELLULAR CARCINOMA SCREENING

I.Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz

UCG Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

El hepatocarcinoma (CHC) constituye un importante problema de salud debido a su alta tasa de mortalidad. En los últimas décadas se ha producido un incremento en su incidencia, debido en gran medida a la evolución de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Pero también hemos asistido a una notable mejoría en los métodos diagnósticos disponibles, así como en las distintas opciones terapéuticas. Para poder aplicar los tratamientos que suponen una mejoría significativa de la supervivencia es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral. Para ello, y dado el carácter asintomático de la neoplasia en estadios iniciales, es fundamental la implementación de un programa de cribado. El CHC es un tumor que cumple los criterios que establece la OMS para la realización de cribado. Sin embargo, la dificultad en el diseño de estudios de alta calidad hace que la evidencia que avale esta estrategia sea muy limitada. Están perfectamente establecidos la población diana (de alto riesgo de desarrollar el tumor) así como la técnica diagnóstica (ecografía abdominal con periodicidad semestral). Con todo ello, las principales guías de práctica clínica recomiendan la realización de programas de cribado para poder diagnosticar tumores en estadios iniciales, susceptibles de los mejores tratamientos para aumentar la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: hepatocarcinoma, cribado, ecografía.

CORRESPONDENCIA

Isabel Carmona Soria
icarmonasoria@gmail.com

Abstract

Hepatocarcinoma (HCC) is a major health problem due to its high mortality rate. In recent decades there has been an increase in its incidence, largely due to the evolution of patients infected with hepatitis C virus (HCV). But we have also witnessed a marked improvement in the diagnostic methods available, as well as in the different therapeutic options. In order to apply the treatments that suppose a significant improvement in survival rates, the early diagnosis of the tumor disease is essential. For this reason, and given the asymptomatic nature of neoplasia in early stages, the implementation of a screening program is essential. The HCC is a tumor that meets the criteria established by the WHO for screening. However, the difficulty in designing high-quality studies makes the evidence to support this strategy very limited. The target population (at high risk of developing the tumor) and the diagnostic technique (abdominal ultrasound with a bi-annual periodicity) are well established. Therefore, the main guidelines of clinical practice recommend screening programs to diagnose tumors in early stages, susceptible to the best treatments to increase patients' survival.

Keywords: hepatocarcinoma, screening, ultrasound.

Introducción

El hepatocarcinoma (CHC) es una de las causas de muerte más frecuente en cirróticos¹. Su incidencia ha ido en aumento, como consecuencia de la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y por el aumento de la incidencia de la enfermedad hepática por depósito de grasa (NAFLD)^{2,3}. En las últimas décadas, se han producido notables avances en su manejo con la mejoría de las técnicas diagnósticas no invasivas. Pero sobre todo, ha sido posible establecer una estrategia terapéutica, encaminada a estandarizar las mejores opciones en función del pronóstico, dado no sólo lo por las características del tumor sino también por el estadio en que se encuentra la

enfermedad hepática subyacente⁴. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia de los pacientes, independientemente de la progresión de la enfermedad tumoral⁵. Aunque la historia natural de esta neoplasia no es del todo conocida y difiere según la etiología de la enfermedad hepática, en la mayoría de los pacientes presenta un periodo silente desde que se inicia el tumor hasta la aparición de los síntomas⁶. El pronóstico es indudablemente mejor en los pacientes diagnosticados en los estadios iniciales de la enfermedad, candidatos a recibir opciones de tratamiento curativos. Para realizar el diagnóstico de la enfermedad en fase pre-sintomática, es necesario la búsqueda pro-activa de la enfermedad mediante la realización de cribado⁵.

Las principales guías de práctica clínica -AASLD⁷, EASLD⁸, Consenso Español⁹ - incluyen en sus recomendaciones la necesidad de realizar programas de cribado en poblaciones seleccionadas de pacientes (alto riesgo) para aumentar la supervivencia de los pacientes con CHC.

Objetivo del cribado: aumentar la supervivencia

Según los criterios de la OMS, el cribado se define como la realización repetida de un test diagnóstico con el fin de reducir la mortalidad asociada a una determinada neoplasia. Para ello, es necesario que la enfermedad que queremos diagnosticar tenga una fase pre-sintomática, en la que es posible su diagnóstico precoz, así como la existencia de un tratamiento específico que aplicado en esta fase inicial de la enfermedad redunde en una mayor tasa de curación y por tanto, en una reducción de su mortalidad¹⁰. Los requisitos necesarios para poder considerar el cribado se resumen en la [tabla 1](#).

El CHC es la neoplasia más frecuente en los pacientes cirróticos y una de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes, y cumple todos los criterios para la realización de un programa de cribado^{10,11}.

Sin embargo, la evidencia que avala la realización de cribado en CHC es muy limitada. Ello es debido a la dificultad de diseño de estudios aleatorizados controlados, debido fundamentalmente

Tabla 1. Criterios de la OMS de cribado de neoplasias.

Criterios de la OMS Cribado Neoplasias	CHC
Elevada frecuencia	✓
Alta morbi-mortalidad	✓
Población de riesgo	✓
Técnica diagnóstica segura, aceptada, precio asumible	✓
Tratamiento efectivo que reduce mortalidad si diagnóstico precoz	✓

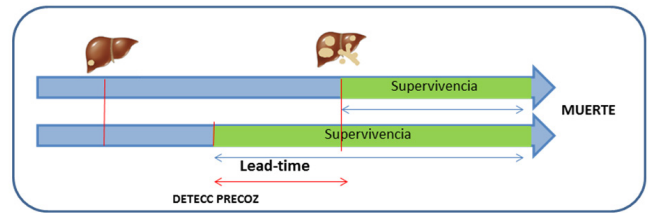


Figura 1A

Sesgo de adelanto del diagnóstico.

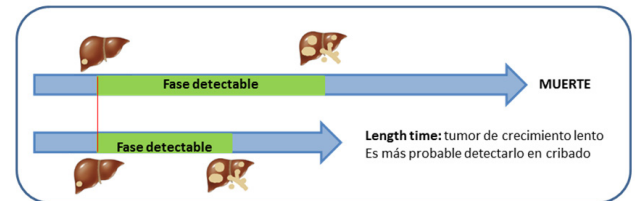


Figura 1B

Sesgo de duración de la enfermedad.

a las características de la enfermedad. Así, la incidencia e historia natural de la neoplasia es variable dependiendo del área geográfica estudiada, así como de la etiología de la hepatopatía subyacente. Además, al tratarse de estudios de seguimiento prolongados, hay que tener en consideración la evolución tanto en los métodos diagnósticos como sobre todo en los tratamientos, que influyen de forma muy significativa en la supervivencia de los pacientes⁵.

Todos los estudios de cribado llevan de forma inherente numerosos sesgos. En primer lugar, hay un sesgo evidente de selección, ya que los sujetos que suelen acceder a participar en estos programas de despistaje suelen tener una especial preocupación por su estado de salud (lo que sin duda lleva asociado unos hábitos de vida más saludables). El sesgo de adelanto de diagnóstico (lead-time) se produce cuando diagnosticamos el tumor en una fase precoz, pero éste no tiene influencia en la evolución del paciente (supervivencia). Pero al realizar el diagnóstico antes de la aparición de los síntomas nos puede llevar a determinar de forma errónea una mayor supervivencia de estos pacientes (Figura 1A). El sesgo de duración de la enfermedad (length-time) se produce al existir una probabilidad mayor de detectar durante el programa de cribado tumores de evolución más lenta (y con mejor pronóstico) que aquellos que cursan de forma más agresiva (Figura 1B). Finalmente, el sobrediagnóstico se produce cuando se diagnostican tumores que no tendrían ninguna influencia en la supervivencia del paciente¹¹.

Hasta el momento, sólo se han publicado dos estudios que evalúan con un diseño prospectivo y aleatorizado el efecto del cribado en la supervivencia. Los dos fueron realizados sobre poblaciones de pacientes asiáticos infectados por el virus de la hepatitis B (VHB), lo que hace que sus resultados no puedan generalizarse al resto de las etiologías. Sobre una población de más de 5000 pacientes portadores de VHB, Chen et al diseñaron

un estudio aleatorizado en el que evaluaron el impacto que la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) (con un umbral en 20 ng/l) tenía sobre la supervivencia del grupo de estudio, frente a un grupo control en el que no se realizó ninguna intervención. Los pacientes fueron seguidos entre 1989 y 1995. El diagnóstico de CHC fue significativamente más frecuente en el grupo de estudio, si bien ello no se asoció a un aumento de la supervivencia¹². El segundo estudio, realizado en Shangai sobre más de 18.000 pacientes infectados por el VHB, utilizó como método de cribado la ecografía y AFP semestral. Los pacientes aleatorizados al grupo de intervención mostraron una adherencia al cribado del 58%. La mortalidad asociada a CHC se redujo un 37 % en los pacientes que se sometieron al cribado con respecto a los del grupo control¹³. Este estudio ha sido muy cuestionado por la metodología estadística utilizada, si bien es el único que ofrece resultados positivos sobre el cribado¹⁴.

La realización de un estudio que demostrara de forma robusta la eficacia del cribado para reducir la mortalidad asociada a CHC es hoy día inviable. Por una parte, sería necesaria una muestra muy amplia (más de 10.000 pacientes), que incluso precisaría ser mayor para poder estratificar en función de los factores de riesgo (por ejemplo, etiología). Además, el seguimiento debería ser muy prolongado, lo que añadiría mayor dificultad en su viabilidad. Pero sobre todo, estaría muy dificultado el reclutamiento de pacientes, que difícilmente otorgarían su consentimiento cuando fueran informados sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz que pudiera mejorar el pronóstico de su enfermedad. Además, la realización de ecografías abdominales, muy frecuentes en la práctica clínica con otra indicación, tendría un efecto de contaminación sobre el grupo control¹⁵. En la práctica, la percepción por parte de la mayor parte de los médicos de la bondad de realizar cribado a estos pacientes hace que desde el punto de vista ético, la realización de este tipo de estudios sea imposible en este momento.

Es por esto que la mayor parte de la evidencia disponible hasta el momento procede de estudios observacionales, la mayor parte retrospectivos, que analizan en poblaciones y etiologías muy concretas (mayoría de asiáticos y VHB) el diagnóstico de CHC mediante programas de cribado. En una revisión sistemática que recoge los estudios publicados hasta el momento, se concluye que el cribado se asocia a un mayor número de diagnósticos, en un estadio más precoz de la enfermedad, y por tanto con mejores opciones de tratamiento y mayor supervivencia¹⁶. De forma similar, en un metaanálisis reciente se demuestra una supervivencia más prolongada en pacientes sometidos a cribado, como consecuencia de un diagnóstico precoz que permite mejores opciones de tratamiento¹⁷. En cualquier caso, estos resultados hay que interpretarlos teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas que presentan este tipo de estudios, en los que se incluyen poblaciones de pacientes heterogéneas, que en ocasiones no son susceptibles de tratamiento (por ejemplo, pacientes en estadio C de Child-Pugh), con un seguimiento y tratamiento no estandarizado. Además, y como ocurre siempre con estos estudios, con los sesgos de selección, lead-time y length-time. En ninguno de ellos se analizan los efectos deletéreos que la realización del cribado tiene sobre los pacientes (realización de exploraciones innecesarias, complicaciones, repercusión psicológica, etc).

La repercusión del cribado en la “práctica clínica real” ha sido evaluado en un estudio multicéntrico danés, en el que se analizaron más de 1000 pacientes diagnosticados de CHC entre los años 2005 y 2012, de los cuales sólo un 27% procedían de un programa de cribado. En este grupo, los pacientes tenían una cirrosis o hepatitis viral con más frecuencia que los que fueron diagnosticados sin cribado. Los tumores diagnosticados durante el cribado fueron de tamaño significativamente menor y con menor elevación de los niveles de AFP. Así mismo, el diagnóstico se realizó en un estadio inicial (0 o A de la BCLC), con lo que pudieron recibir opciones de tratamiento curativos, con una supervivencia significativamente superior a 1, 3 y 5 años. Estos resultados se mantuvieron cuando se realizó ajuste para el sesgo de lead-time. El análisis multivariante demostró que el cribado fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad asociada al tumor (HR 0,51, 95% IC 0,39–0,67)¹⁸.

En un estudio similar, realizado en nuestro país, se analizaron 705 pacientes con CHC, de los cuales más el 47% fueron diagnosticados dentro de un programa de cribado. Estos pacientes presentaban al diagnóstico un tamaño significativamente menor. Al estar en un estadio precoz, pudieron recibir las mejores opciones de tratamiento¹⁹.

Población diana: pacientes de alto riesgo

La aplicación del cribado debe llevarse a cabo en los pacientes que presenten un elevado riesgo de desarrollar el tumor, siempre y cuando pudieran ser susceptibles de recibir un tratamiento específico en el caso en que se realizara el diagnóstico. Además, esta estrategia de vigilancia y tratamiento debería presentar una relación coste-eficacia favorable⁵ (Figura 2).

Beneficio del tratamiento

Los pacientes con CHC susceptibles de recibir un tratamiento específico incluirían los cirróticos en estadio A y B de Child-Pugh, en ausencia de otras descompensaciones de la enfermedad hepática (encefalopatía hepática recurrente, PBE, malnutrición...) no incluidas en el MELD o Child-Pugh y que constituyen, por sí mismas, un factor de mal pronóstico. La

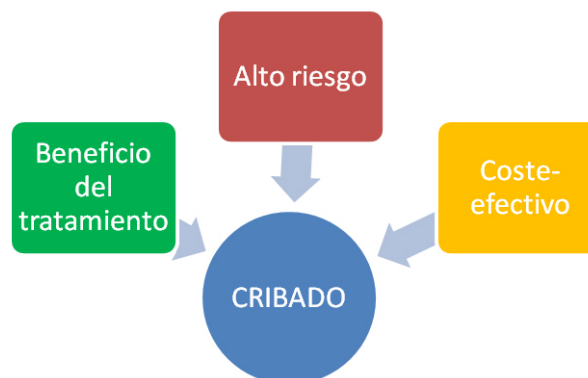


Figura 2 Población diana para el cribado.

presencia de estas complicaciones o una insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C) justificarían la valoración de un trasplante hepático, y en el caso de ser diagnosticado un CHC no modificaría la actitud terapéutica. La excepción la constituyen los pacientes con insuficiencia hepática avanzada que están en lista de espera de trasplante, en los que el diagnóstico de un CHC podría modificar la actitud terapéutica (priorización del trasplante o contraindicación). Para poder recibir un tratamiento en caso de diagnóstico de CHC, los pacientes incluidos en el programa de cribado no deberían padecer ninguna otra co-morbilidad extrahepática que pudiera condicionar su pronóstico^{5,7,9}.

Población de alto riesgo

La cirrosis hepática constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC. No se dispone de datos de incidencia en pacientes no cirróticos portadores de otras hepatopatías. Pero no todos los pacientes con cirrosis presentan el mismo riesgo de desarrollar el tumor. La edad, el sexo, la etiología de la hepatopatía, así como la actividad replicativa viral, niveles de ALT, AFP y función hepática se relacionan con el riesgo de CHC⁵.

De forma general, en la guía de la AASLD se recomienda realizar cribado de CHC cuando la incidencia del mismo sea superior al 1,5-2% anual en pacientes cirróticos y de un 0,2% en pacientes con infección por VHB⁷.

El riesgo de desarrollar esta neoplasia depende también de la etiología de la hepatopatía subyacente. Así, la infección por VHB constituye el principal factor de riesgo, debido al efecto carcinogénico que el virus tiene independientemente de la presencia de una cirrosis establecida. Los pacientes asiáticos infectados por VHB deberían incluirse en programas de cribado por encima de los 40 años en el caso de los varones y de los 50 en mujeres. Esta recomendación se hace extensiva también a los pacientes africanos o afroamericanos, así como en aquellos casos en que además de la infección el paciente tenga un antecedente familiar de CHC. Los pacientes con cirrosis deben realizar cribado independientemente de la actividad replicativa del VHB⁷.

En el caso de los pacientes con infección por VHC, el cribado sólo se aconseja en el caso de cirrosis establecida. Sin embargo, la dificultad para establecer la distinción entre la fibrosis en puentes y la cirrosis (tanto por histología como por métodos no invasivos) hace que la recomendación se haga extensiva también a este grupo de pacientes⁷.

Por último cualquier paciente con cirrosis hepática, independientemente de su etiología, presenta elevado riesgo de desarrollar CHC por lo que debería ser incluido en programas de cribado.

Se han desarrollado numerosos scores de riesgo basados en estos factores, estudiados para etiologías concretas (la mayoría de ellos en pacientes con VHB). Sin embargo, no han sido validados para poder generalizar su uso (Tabla 2)²⁰⁻²⁶. Yeh et al realizaron un estudio para evaluar el cribado de CHC poblacional guiado por un score de riesgo en una población de Taiwan. Los pacientes entre 45 y 69 años, en los que se detectaba alto riesgo de desarrollar CHC (basándose en un score en el que se incluía la presencia de

Tabla 2. Criterios de la OMS de cribado de neoplasias.

Población	Variables	Referencia
VHB	Edad, ALT, HBeAg, Sexo, DNA-VHB	Yang ²⁰
VHB	Edad, albúmina, Bilirrubina, DNA-VHB, Cirrosis hepática (sí o no)	Wong ²¹
VHB	Edad, sexo, DNA-VHB, Cirrosis hepática, mutación pre-core	Yuen ²²
VHC	ALT, AFP, Edad, Plaquetas	El Serag ²³
VHC con RVS	Edad, Sexo, Plaquetas, AFP, Fibrosis, Diabetes (sí o no)	Chang ²⁴
Población general	Edad, Sexo, consumo alcohol, IMC, diabetes (sí o no), consumo café, hepatitis B, hepatitis C	Michikawa ²⁵
Lista espera Trasplante	Edad, diabetes, Raza, Etiología hepatopatía, sexo, función hepática (Child-Pugh)	Fleming ²⁶

anti-VHC, HBsAg, niveles de ALT y AST > 45 UI/l o AFP > 20 ng/ml y cifra de plaquetas) fueron invitados a realizar un cribado de CHC mediante la realización de ecografía. Los pacientes que fueron diagnosticados del tumor dentro del programa de cribado presentaron una reducción en la mortalidad asociada al tumor del 31% en comparación con los que no participaron en el cribado²⁷.

Algunos de estos scores también incluyen el valor de la rigidez hepática medida por elastografía de transición (ET). Jung et al. demostraron en un estudio cómo la tasa acumulada de incidencia de CHC se incrementaba de forma significativa con el aumento de la rigidez hepática. De forma adicional, los pacientes en los que a lo largo del tiempo empeoraba su fibrosis (aumento de la rigidez) incrementaban también el riesgo de desarrollo del tumor²⁸. Ello permite, además de estratificar inicialmente el riesgo de los pacientes, evaluarlos a lo largo del tiempo. Otros scores incluyen entre las variables de riesgo de CHC el diámetro del bazo, niveles de plaquetas y rigidez hepática²⁹. En un estudio prospectivo realizado sobre pacientes con hepatitis C se identificaron como variables independientes de riesgo de CHC la edad, sexo varón, presencia de cirrosis, rigidez hepática y niveles de albúmina³⁰. Finalmente, el uso de la ET, ampliamente extendida en la práctica clínica, permite identificar pacientes con cirrosis hepática que no habían sido diagnosticados por otros métodos no invasivos (cirrosis hepática subclínica), y que por tanto, presentan riesgo de desarrollar CHC. En pacientes con hepatitis crónica C, un umbral de 13 kpa permitió identificar a los pacientes que tenían una tasa de incidencia acumulada de CHC significativamente mayor que los que no tenían cirrosis subclínica³¹.

Relación coste-efectividad favorable

La implementación de un programa de cribado para detectar precozmente CHC tendrá una relación coste-efectividad favorable siempre y cuando exista posibilidad de instaurar un tratamiento que sea efectivo prolongando la supervivencia del paciente. A pesar de no disponer de datos experimentales que confirmen ésto, los modelos matemáticos que evalúan los distintos escenarios de detección y tratamiento confirman que el seguimiento semestral de los pacientes en riesgo triplica el número de CHC tratables, evitando muertes (en comparación con ausencia de seguimiento)³².

Instrumentos de cribado

Una vez identificada la población de pacientes en riesgo que podrían beneficiarse de un tratamiento precoz que aumentara la supervivencia, deberá llevarse a cabo el cribado utilizando la ecografía. Ésta es una técnica inocua, bien aceptada, con adecuados valores de sensibilidad (60%-80%) y especificidad (>90%) para el diagnóstico de CHC³³. La base racional para establecer el intervalo de cribado es el tiempo estimado de duplicación tumoral (2-4 meses)³⁴.

En un metaanálisis se demuestra que los programas de cribado basados en ecografía presentan una elevada precisión en el diagnóstico de CHC en cualquier estadio, con una sensibilidad global del 94% y una especificidad del 94%. Sin embargo, los valores de sensibilidad disminuyen al 64% para el diagnóstico de CHC precoz. El análisis de de metaregresión demuestra una sensibilidad significativamente superior para el diagnóstico de CHC precoz cuando el intervalo entre las exploraciones es de 6 meses³³. Otros estudios más recientes demuestran también la superioridad de la estrategia semestral frente a anual³⁵. Sin embargo, el acortar el tiempo de seguimiento a 3 meses no tiene impacto en términos de supervivencia³⁶.

En cuanto a las determinaciones serológicas, la técnica más estudiada ha sido la AFP. Los estudios realizados utilizando esta estrategia demuestran su bajo rendimiento para el diagnóstico precoz de CHC. El punto de corte de 10-20 mg/ml es el que se ha establecido en los estudios de cribado. Sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad son muy bajos (en estudios prospectivos el rendimiento diagnóstico es aún menor, con S < 25% y E 79%). Los niveles de AFP se elevan cuando el tumor está en un estadio evolutivo avanzado, y además, puede elevarse en situaciones en que no hay ninguna lesión tumoral³⁷. Por todo ello, en las principales guías se desaconseja su uso como método de cribado⁷⁻⁹.

Otros marcadores serológicos, como al AFP ligada a lectina, des-gamma-carboxi protrombina, Golgi protein-73, glypican-3 o Dickkopf-1 se han evaluado para el diagnóstico precoz de CHC, aunque adolecen de las mismas limitaciones que la AFP⁹.

Adherencia al cribado

Sin duda, el efecto favorable de una intervención de cribado pasa porque su implementación, y sobre todo, porque el seguimiento en el tiempo se realice de forma adecuada. Los estudios de cribado realizados muestran tasas de adherencia

bajas, lo que puede estar influenciado por distintos factores. Por una parte, la procedencia geográfica del paciente (proximidad de centros hospitalarios), sexo (las mujeres tienen mayor adherencia), nivel educacional y socio-económico y la presencia de una enfermedad de base conocida (y que genera preocupación por la salud). Pero también son importantes los aspectos relacionados con el profesional sanitario. Así, la adherencia es mayor en médicos especialistas que en profesionales de Atención Primaria. El intervalo entre las exploraciones también puede condicionar estos resultados³⁸.

Los estudios en los que se evalúa la adherencia al programa de cribado muestran también diferencias en los resultados dependiendo del diseño del estudio (menor en el caso de estudios prospectivos, en los que el sesgo de selección es menor). En nuestro país, se han comunicado porcentajes de adherencia que oscilan entre el 43% y 50%^{19,39,40}.

Conclusiones

El aumento de la supervivencia en pacientes con CHC que se ha producido en la última década ha sido motivada por el establecimiento de pautas de tratamiento adecuadas al estadio en que se encuentre la enfermedad. Los mejores resultados del tratamiento, en términos de supervivencia, se producen cuando el tumor se trata en un estadio inicial. Para ello, y dado el carácter asintomático de esta neoplasia en estadios iniciales, es fundamental la implementación de programas de cribado y vigilancia de pacientes de alto riesgo de desarrollo de este tumor. A pesar de no disponer de una evidencia robusta que lo avale, las guías de práctica clínica aconsejan la realización de ecografías semestrales en pacientes que, presentando alto riesgo de desarrollo de tumor, podrán recibir tratamiento adecuado en caso de ser diagnosticados. Sin duda, la combinación de diagnóstico precoz y tratamientos cada vez más eficaces consigue que los pacientes prolonguen su supervivencia a largo plazo.

Bibliografía

1. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(suppl 1):S35–S50.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264–73.6.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 (Suppl 1):S5–16.7.
4. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 (suppl 1):S20–S37.
5. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.
6. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.

7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
8. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56:908-43.
9. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño V, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc).* 2016. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028).
10. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. Accessed online at: whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf on October 15, 2009.
11. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37:202-15.
12. Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
13. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
14. Lederle FA, Pocha C. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med* 2012;156:387–389.
15. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, et al. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011;54:1998-2004.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:261-9
17. Singal AG, Pillai A, Tiro J . Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014 11: e1001624. doi:10.1371/journal.pmed.1001624
18. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KM, Klümpen HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *JHepatol.* 2015 ;63:1156-63.
19. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc).* 2010 8;134:569-76.
20. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACHB): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568-574.
21. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660-1665.
22. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-88.
23. El-Serag HB, Kanwal F, Davila JA, Kramer J, Richardson P. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;146:1249-1255.
24. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
25. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Tanaka Y, Shimazu T, et al. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II. *Prev Med* 2012;55:137-143.
26. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADDRESS-HCC risk model. *Cancer* 2014;120:3485-3493.
27. Yeh Y-P, Hu T-H, Cho P-Y, Chen H-H, Yen AM-F, Chen SL-S, et al., and the Changhua Community-Based Abdominal Ultrasonography Screening Group. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 2014; 59:1840-1849.
28. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (Fibro-Scan). *Hepatology* 2011;53:885–894.
29. Shin SH, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, Kim BK. Liver stiffness-based model for prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: comparison with histological fibrosis. *Liver Int* 2015;35:1054–1062.
30. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–1961.
31. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61:1851-9.
32. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2007;11:1–206.
33. 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.
34. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H, et al. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology.* 1998;45 Suppl 3:1214–20.
35. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010;53:291–7.

36. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultraso-nographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987–97.

37. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gammarcarboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.

38. Zhao C, Nguyen MH. Hepatocellular carcinoma screening and surveillance. Practice Guidelines and real-life practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50:120-33

39. Miquel M, Sopeña J, Vergara M, Gil M, Casas M, Sánchez-Delgado J et al. Factors related to survival in hepatocellular carcinoma in the geographic area of Sabadell (Catalonia, Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:242-7.

40. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García-Bengoechea M, Esandi P, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:484-8.