# DISEÑO DE UNA VIA CLINICA PARA LA VIGILANCIA DE HEPATOCARCINOMA Y EVALUACION ECONÓMICA.

---


***UNIVERSIDAD DEL ROSARIO –CES***

***FACULTAD DE MEDICINA***


***ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA***

***PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR A TITULO DE ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA.***

**Autores**

**Juan Pablo Albanés Beltrán**, Médico del Instituto Superior de Ciencias Medicas de la Habana, Asesor medico de la fundación Salutia- Centro de investigaciones en economía de la salud, gestión y tecnología sanitaria y protección social. Se ha desempeñado como asistente de investigación en la pontificia Universidad Javeriana, en temas de revisiones sistemáticas, en la realización de diseños metodológicos de estudios de la Fundación Salutia.

**Martín Emilio Romero**, MD. EAH, EAM, MSc Médico especialista en administración hospitalaria y auditoria, Maestría en economía de la salud universidad de Pompeau Fabre. Se ha desempeñado en la elaboración de estudios económicos de evaluación de intervenciones sanitarias en Colombia, con experiencia en consultoría y labor académica en la realización de estudios técnicos, capacitación, asistencia técnica y divulgación de: (i) diseño y gestión de hospitales públicos y privados, (ii) implementación del sistema de calidad en salud colombiano, (iii) economía y finanzas de la prestación de servicios de salud, (iv) organización y administración de servicios de salud, (v) análisis de costos de servicios de salud. Experiencia como Directivo de organizaciones de salud públicas y privadas en diferentes niveles de atención y en auditoria de servicios de salud, procesos de facturación y manejos de cuentas hospitalarias. Autor y coautor de varios estudios de tipo técnico, de investigaciones y gerencia de ejecución de proyectos. martin.romero@salutia.org

**Víctor Idrovo**, Hepatólogo clínico y de trasplantes, servicio de gastroenterología y hepatología, servicio de trasplantes, hospital universitario Fundación Santa fe, Bogotá. idrovo@doctor.com

**Javier Romero.** Medico Radiólogo Oncólogo. Hospital Universitario Fundación Santa fe, Bogotá. javieraromero@yahoo.com

**Entidades participantes**

**Fundación Salutia CIEGTS**

La Fundación Salutia Centro de Investigaciones Económicas de Gestión y Tecnología en Salud y Protección Social, es una entidad privada, sin ánimo de lucro, de vocación académica y técnica, sin carácter, filiación, ideología o interés político, creada con la manifiesta intención para producir, aplicar y difundir conocimiento en servicios de salud y apoyar el desarrollo de los hospitales y las demás las organizaciones del sector y en especial a aquellas que prestan servicios de salud a poblaciones en condiciones sociales de vulnerabilidad.

**Hospital Universitario Fundación Santa Fe. Bogota DC**

**Laboratorios Bayer**

**Agradecimientos**

Agradezco a todas las personas que me han brindado este gran soporte durante el curso de la especialización, especialmente mi familia.

A ellos quienes siempre han contribuido en mi educación de muchas formas y brindándome siempre una respuesta llena de enseñanzas.

Agradecemos la colaboración del Dr. Carlos vargas, medico Oncólogo, quien colaboró en la realización de este trabajo.

# Tabla de contenido


| | Pagina |
|---|---|
| **Resumen** | **7** |
| Palabras claves | **8** |
| **Abstract** | **9** |
| Keywords | **10** |
| **Introducción** | **11** |
| **Pregunta de investigación** | **13** |
| **Propósito** | **14** |
| **Objetivos** | **14** |
| **Metodología** | **16** |
| Búsqueda sistemática de literatura | **16** |
| Propuesta de método de vigilancia basado en la evidencia y consenso con un grupo de expertos nacionales. | **17** |
| Evaluación económica. | **17** |
| **Resultados** | **19** |
| Descripción de los estudios | **19** |
| Factores de riesgo | **20** |
| Pruebas de tamizaje | **21** |
| Historia natural de la enfermedad e intervalo de tamizaje. | **23** |
| **Propuesta de estrategia de vigilancia** | **25** |
| **Vía clínica** | **25** |
| Protocolo inicial | **25** |
| Criterios de inclusión. | **25** |
| Seguimiento de pacientes | **28** |
| Evaluación de la vía clínica | **29** |
| **Evaluación económica** | **31** |
| Modelo de Markov. | **31** |
| Costos | **31** |
| Probabilidades de transición | **32** |

Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER) **35**
Análisis de sensibilidad **36**

**Conclusiones** **38**
**Referencias bibliográficas** **40**

## Gráficos y tablas

**Tablas** Página
Tabla 1. Descripción de los estudios incorporados. **20**
Tabla 2. Datos de los costos de las intervenciones de salud introducidas para el modelo **32**
Tabla 3. Probabilidades de transición del modelo. **33**
Tabla 4. Costos totales del modelo económico para ambos brazos de intervención **34**
Tabla 5. Muertes evaluadas del modelo económico para ambos brazos de intervención. **35**
Tabla 6. Incrementales de costos y muertes para el caso base. **35**
Tabla 7. Análisis univariado. Cambios en horizonte de tiempo, tasa de descuento y cobertura. **36**
Tabla 8. Variaciones ICER en el análisis de sensibilidad. **37**

**Ilustraciones**
Ilustración 1. Diagrama de flujo de la revisión de literatura **19**
Ilustración 2. Algoritmo de decisión en programa de vigilancia. **27**
Ilustración 3. Modelo de Markov. **31**
Ilustración 4. Grafico de Drummond modificado. **36**

## RESUMEN

El carcinoma Hepatocelular (HCC) representa la sexta causa más frecuente de cáncer [1], y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo con aproximadamente 600.000 muertes anuales [2]. En el 70 % de los casos, este se desarrolla en presencia de una enfermedad crónica del hígado como la cirrosis u otras enfermedades inflamatorias, por lo que practicar métodos de tamizaje para su diagnóstico precoz, pudieran establecer un mejor pronóstico.

El objetivo de este trabajo es diseñar una vía clínica capaz de homogenizar el proceso de tamizaje de HCC, soportando su realización con la realización de una evaluación económica de esta intervención.

Se realiza una búsqueda sistemática de literatura y se propone una vía clínica para la vigilancia de HCC en Colombia. A esta propuesta se aplica una evaluación económica tipo costo-efectividad mediante un modelo de Markov de la intervención propuesta, comparando la aplicación de la vía clínica propuesta frente al manejo actual en 100 pacientes considerados con riesgo (cirrosis, portadores de HBV y/o portadores de HCV) con un horizonte de tiempo de 30 años analizando como desenlace los años de vida salvados (LYS) desde la perspectiva del tercero pagador para Colombia a precios de 2009. El análisis determina una disminución de la mortalidad en un 40%, y un valor ICER de US$ 1,438 por LYS, por lo cual se concluye que resulta costo efectivo la aplicación de esta propuesta de tamizaje. Es necesario realizar una prueba para la aplicación de la vía clínica.



## PALABRAS CLAVES

Hepatocarcinoma, pruebas de tamizaje, diagnostico, marcadores tumorales, neoplasias del hígado evaluación económica.

## ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cause of cancer [1], and the third leading cause of cancer-related death in the world with approximately 600,000 deaths annually [2]. In 70% of cases, this takes place in the presence of chronic liver disease such as cirrhosis or other inflammatory diseases, so screening practice methods for early diagnosis, could establish a better prognosis.

The aim of this paper is to design a clinical pathway can homogenize the HCC screening process, supporting their implementation with the realization of an economic evaluation of this intervention.

We performed a systematic literature search and propose a clinical pathway for the surveillance of HCC in Colombia. This proposal applies an economic assessment type cost-effectiveness using a Markov model of the proposed intervention, comparing the clinical pathway implementation of the proposal against the current management of 100 patients considered at risk (cirrhosis, HBV carriers and / or carriers HCV) with a time horizon of 30 years analyzing the heels of years of life saved (LYS) from the perspective of third-party payer for Colombia at 2009 prices. The analysis determines lower mortality by 40% and an ICER value of U.S. $ 1.438 per LYS, and therefore conclude that is cost effective implementation of the proposed screening. Proof is needed for the implementation of the clinical pathway.



## KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma, screening tests, diagnosis, tumor markers, liver neoplasms.

## 1- INTRODUCCIÓN

El carcinoma Hepatocelular (HCC) representa alrededor del 85-90 % de todos los canceres primarios del hígado, la sexta causa más frecuente de cáncer, y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer [3]. Anualmente se diagnostican entre 600.000 a 1.00.000 personas [4]y muere una cifra similar, con tasas de sobre vivencia entre el 3 al 5%[5]. Los hombres de forma general son más propensos a desarrollar HCC que las mujeres.

En Colombia la incidencia de HCC es baja, se clasifica como una zona de muy baja incidencia, con aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes [6], sin embargo la incidencia de factores de riesgo como la hepatitis B y C se encuentra en aumento y esto podría significar un aumento de la incidencia de tumores de hígado en nuestro medio en los próximos años. [7]

En términos económicos, el HCC implica en los Estados Unidos de Norteamérica, costos anuales aproximados de 454 millones de dólares, aproximadamente 32.907 dólares por paciente.[8]

Este tipo de cáncer tiene altas tasas de mortalidad y el pronóstico es sombrío, en particular cuando el diagnostico es realizado en etapas avanzadas de la enfermedad, esto sucede generalmente entre pacientes sintomáticos con deterioro importante de la función hepática. En estadios intermedios es frecuente la presentación de recurrencia, posterior a la resección completa de la lesión que varía entre el 55% al 100% de los casos. [9-11]

El objetivo del tamizaje de cáncer es reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida a través de la reducción de la incidencia de cáncer avanzado [12]. Teniendo en cuenta que el HCC sintomático rara vez responde adecuadamente al tratamiento conservador, se plantea la necesidad de intervenciones, idealmente para evitar los riesgos de desarrollar HCC, como los enfermedades virales, y para el diagnóstico temprano, cuando los tratamientos curativos aun son posibles y pueden significar mejores resultados.[13]

Existen dos tipos de programas para la detección subclínica del HCC: el primero es realizar el tamizaje a toda la población donde exista una alta incidencia del tumor y la segunda opción es la búsqueda de casos en personas con alto riesgo de desarrollar HCC. El tamizaje en masa de la población ha sido

poco estudiado, mientras que se han realizado varias evaluaciones de costo efectividad en países con una tasa elevada de incidencia del tumor, no obstante, dentro de los estudios,[14]solo un ensayo clínico controlado aleatorizado ha sido realizado para la evaluación de efectividad de un programa de tamizaje, por eso es más recomendable realizar un programa de vigilancia en poblaciones con riesgo como el planteado por nosotros.

El objetivo de este trabajo es diseñar una vía clínica capaz de homogenizar el proceso de vigilancia de HCC entre la población con factores de riesgo para su desarrollo, promoviendo el trabajo interdisciplinario y buscando la satisfacción del paciente y su familia con la información recibida y evaluar su impacto en términos económicos aplicados a la población de Colombia.

## 2- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del trabajo es construir un modelo de vigilancia para pacientes con riesgo de desarrollar Hepatocarcinoma, teniendo como base un grupo de enfermedades reconocidas a nivel internacional como factores de riesgo y evaluando el impacto económico en Colombia.

Cual es la mejor estrategia para la vigilancia de HCC en la población de riesgo en Colombia?
Existe evidencia en la literatura que permita proponer una estrategia de vigilancia?
La propuesta de vigilancia será económicamente viable?

## 3- PROPÓSITO

El propósito de este trabajo es lograr el desarrollo de una estrategia de vigilancia para la detección temprana de HCC, dentro de la población de riesgo, para lograr una mejor intervención de estos pacientes, dentro del contexto de salud Colombiano, dado que el pronóstico actual de estos pacientes está directamente determinado por el estadío clínico de su detección, obteniéndose mejores resultados en estadios preclínicos, es aquí donde las estrategias de vigilancia constituyen una buena alternativa para reducir la mortalidad, sin embargo una estrategia masiva de vigilancia en este grupo de pacientes podría considerarse una intervención con altos costos económicos, por lo que la realización de un modelo económico podría brindar mayores herramientas para su consideración.

Por lo tanto una intervención temprana con una estrategia de bajo costo puede significar una reducción importante en la mortalidad de los pacientes afectados.

## 4- OBJETIVOS

4.1 Proponer una estrategia de vigilancia de Hepatocarcinoma dentro de la población de riesgo.

4.1.1 Obtener mediante revisión sistemática la mejor evidencia posible en materia de vigilancia de HCC.

4.1.2 Diseñar una propuesta de vigilancia en base a la evidencia y la opinión de un grupo de expertos en el tema.

4.2 Realizar un modelo económico para la evaluación de una estrategia de Vigilancia propuesta para Hepatocarcinoma en Colombia.

## 5- METODOLOGIA

La metodología del trabajo se realiza en tres etapas.

1- Búsqueda sistemática de literatura.

2- Propuesta de método de vigilancia basado en la evidencia y consenso con un grupo de expertos nacionales y

3- Una evaluación económica de esta propuesta.

A continuación se detalla la metodología de cada una de las etapas.

### 5.1 Búsqueda sistemática de literatura

El propósito de esta metodología es obtener el mejor grupo de documentos que permitan soportar el desarrollo de una estrategia de vigilancia, adaptándola al contexto nacional.

Conducimos una búsqueda de la literatura para el tamizaje de HCC, consultando dos diferentes bases de datos, EMBASE y MEDLINE, con descriptores MESH: Carcinoma, Hepatocellular / di [Diagnosis] / Screening, Tumor Markers, Biological / bl [Blood], Carcinoma, Hepatocellular / ec [Economics], [Liver Neoplasms / di [Diagnosis] "Early"[AllFields] AND "Detection"[AllFields] AND "Cáncer"[AllFields]). Sin restricciones de lenguaje, ni geográficas.

La búsqueda inicial arroja un total de 1200 artículos. Se aplican filtros adicionales dirigidos así.

*Criterios de inclusión*: estudios publicados en cualquier fecha, aplicados a Humanos, diseños tipo ensayo clínico, meta análisis, ensayo clínico aleatorizado fases I, II , III, IV, estudios comparativos, estudios de evaluación, estudios multicéntricos, correcciones de publicaciones. En edad se descartan todos los menores de 18 años. (All Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years), en cualquier modalidad de presentación (texto completo, enlace de texto completo o resumen o resumen)

No se aplicó ninguno filtro para el lenguaje.

*Criterios de* exclusión: Se realizan revisiones pares independientes (JA y MR) de los títulos y resúmenes. Se aplican escalas de evaluación de calidad de evidencia, utilizando listas de chequeo bajo los siguientes parámetros:
Análisis de la Descripción de la búsqueda de información. Análisis del detalle de los métodos empleados. Análisis de la posibilidad de sesgos. Análisis de la aleatorizacion descrita. Descripción del método de aleatorización y pertinencia del mismo. Cegamiento. Método de cegamiento. Descripción de perdidas y retiros del estudio.
Además se realizan análisis de aplicabilidad, evaluando posibles diferencias fisiopatológicas de los pacientes, aspectos socioeconómicos, comorbilidades, y aspectos de equidad de equidad.

Finalizando la búsqueda se obtiene un total de 45 artículos (ver diagrama de flujo (ilustración 1), de los cuales se extrae la información para la construcción del modelo de vigilancia para Colombia.

Se utilizó el sistema del SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN) para la clasificación de las publicaciones por niveles de evidencia y grados de recomendación.

### 5.2 Propuesta de método de vigilancia basado en la evidencia y consenso con un grupo de expertos nacionales.

La revisión de literatura permite obtener una base para realizar una propuesta de vigilancia, esta propuesta es conformada por los autores, y revisada por un grupo de expertos nacionales, que incluyen Hepatólogo, Oncólogos y

Radiólogo Oncólogo. El trabajo se desarrollo mediante evaluación integral para cada una de las propuestas.[1] Utilizando la estrategia Focus PDCA.

### 5.3 Evaluación económica.

Se realizó una evaluación económica completa tipo determinístico mediante el diseño de un modelo de Markov que permite simular dos cohortes, una sometida a un programa de vigilancia mediante el uso combinado de Alfafetoproteína y ecografía bianual y otra con el esquema actual de seguimiento, evaluando su costo-efectividad.

La comparación se realiza al aplicar la vía clínica propuesta frente al manejo actual en 100 pacientes con una edad de inicio de 30 años considerados con riesgo (cirrosis, portadores de HBV y/o portadores de HCV) en un horizonte de tiempo de 30 años analizando como desenlace los años de vida salvados (LYs) desde la perspectiva del tercero pagador para Colombia a precios de 2009. Para el manejo actual se considera el manejo regular dado por médicos especialistas a los pacientes y la detección sintomática o no de los mismo.

Se diseñó un modelo de Markov simulando la historia natural de la enfermedad y comparando los dos brazos (aplicación de la vía clínica y statu quo) hasta la muerte de los pacientes.Las probabilidades de transición fueron obtenidas de los estudios clínicos donde se incorpora la estrategia y los datos epidemiológicos de la historia natural de la enfermedad, estos fueron avalados por un grupo de expertos.

Los costos del modelo fueron estimados para cada uno de los nodos a precios de 2009 en pesos colombianos, según usos y costos del mercado, incluyendo únicamente la perspectiva del tercero pagador. Las fuentes de los costos son fuentes oficiales, excepto los costos generales de trasplante que fueron obtenidos por un grupo de expertos de una unidad de trasplante.

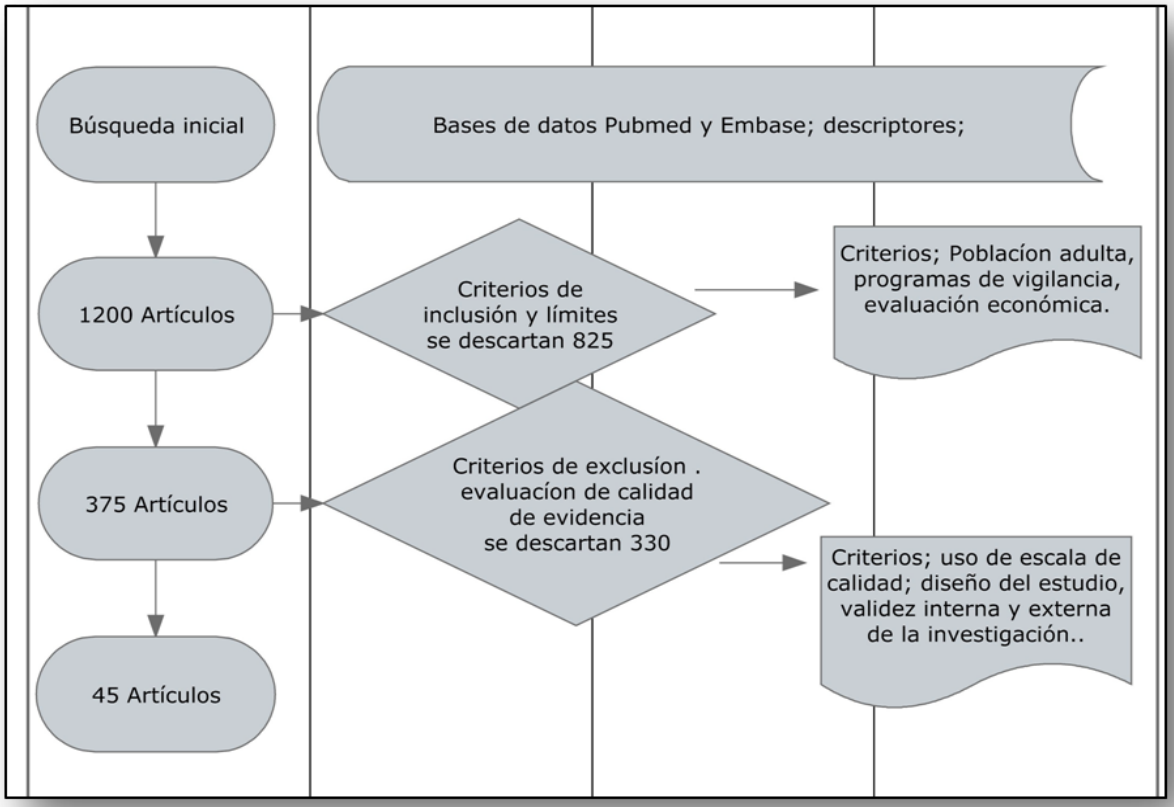
---

[1] Las reuniones contaron con un equipo interdisciplinario, realizadas en la sede de la fundación Santa fe, en bogota. Dr. Víctor Idrovo, Hepatólogo. Dr. Javier Romero, Radiólogo Oncólogo. Dr. Carlos Vargas, Oncólogo.

## 6- RESULTADOS

La revisión de literatura permite obtener 45 publicaciones con información relevante sobre programas de vigilancia de HCC en diferentes poblaciones.
A continuación se expone el diagrama de flujo de la búsqueda.

*Ilustración 1. Diagrama de flujo de la revisión de literatura*




## DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Solo un ensayo clinico controlado aleatorizado fue encontrado, el estudio realizado en Shangai, se realizo en un grupo de pacientes de riesgo, utilizando una estrategia de vigilancia semestral con la aplicación de Ecografias hepaticas y medicion serica de niveles de AFP (alfafetoproteina). Los resultaron en el grupo de intervencion, que fueron aquellos pacientes con factores de riesgo como hepatitis cronica, VHB, VHC, y cirrosis hepatica, diagnosticados mediante Elisa, PCR o bipsia, según corresponda, evaluados con alfafetoproteina y

ecografia bianual, disminuyeron la mortalidad en un 40% aproximadamente. Se incluyeron otros estudios en la busqueda por su importancia para sustentar las propiedades biologicas de las pruebas, y soportar el intervalo de la aplicación, y los factores de riesgo aplicables a Colombia.
En la tabla 1 se describen el grupo de estudios incorporados en la busqueda de literatura.

*Tabla 1. Descripción de los estudios incorporados.*

| Diseño de estudio | Nivel de evidencia (SIGN)‡ | Grado de recomendación | Numero de estudios |
|---|---|---|---|
| ECCA | 1+ | A | 1 |
| RS- ECCA | 1- | A | 1 |
| CYC | 2++ | B | 8 |
| CYC | 2+ | C | 7 |
| CYC- SESGO | 2- | C D | 20 |
| NO ANALITICOS | 3 | D | 6 |
| OP EXPERTO | 4 | D | 2 |
| Totales | | | 45 |

*‡ SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK*
*ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado, RS- ECCA: revisión sistemática que agrupa ECCA, CYC: estudios de casos y controles, CYC- SESGO: estudios de CyC con sesgos reportados, NO ANALITICOS: estudios no analíticos, OP EXPERTO: opiniones de expertos.*

Los estudio permiten generar un marco teorico especifico para los objetivos del trabajo se exponen estos a continuacion.

## FACTORES DE RIESGO

La Hepatitis B (HB) es un marcador de riesgo para HCC sin embargo en los últimos años esta visión se ha trasladado hacia otros marcadores. Un gran estudio de cohorte en Taiwán (realizado entre 1991 y 1992 con 11.893 hombres sin evidencia de carcinoma hepatocelular) demuestra que es más

probable desarrollar HCC en pacientes con Ag e positivo para VHB (HB e Ag) que aquellos con serología negativa. [15]

La infección crónica por VHC es otro riesgo principal para el desarrollo de HCC mediante la promoción de la fibrosis y la cirrosis. En general transcurren más de dos décadas de infección por VHC para el desarrollo de HCC y el riesgo aumenta de forma exponencial si se desarrolla fibrosis avanzada o cirrosis. Se ha comprobado que el tratamiento con inmunomoduladores no representa una mejoría para el riesgo del desarrollo de HCC [16]

La ingestión crónica de grandes volúmenes de alcohol, aumenta el riesgo de desarrollar cirrosis y posteriormente de HCC. La obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo para el desarrollo de Esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en ingles) y de cirrosis relacionada a NASH, siendo este un factor importante por el aumento en la incidencia alrededor del mundo.[13]

Otros factores de riesgo menos frecuentes incluyen la exposición a la Aflatoxina, la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de α1 Antitripsina, historia familiar de HCC y tratamiento antidiabético en paciente con enfermedad crónica hepática [17, 18].

## PRUEBAS DE TAMIZAJE

Se recomienda que las herramientas usadas para programas de tamizaje cumplan ciertas características básicas operativas como una buena sensibilidad y especificidad y otras como la simplicidad, ser de bajo costo y ser aceptables por la población donde va hacer aplicada.

La vigilancia y el tamizaje para HCC es viable por varias razones, la más importante es debido a que en la mayoría de los casos ocurre en población de riesgo bien definida.

Los exámenes para HCC se han clasificado en dos categorías; serológicas y radiológicas.

El marcador sérico más comúnmente usado para HCC es la concentración de α feto proteína (AFP). Los niveles considerados normales de AFP varían entre 10 a 20 ng/ml los niveles mayores a 400 ng/ml son considerados diagnóstico.

Nuevos marcadores han sido propuestos como los niveles de desgammacarboxyprotrombina (DCP) [19, 20]. La utilidad de la AFP como marcador en programas de tamizaje y vigilancia ha sido revalorada en la actualidad.

El análisis reciente de curvas ROC (Receiver Operating Curve) como prueba diagnóstica de HCC para la alfa feto proteína sugiere que valores de 20 ng/ml permiten el optimo balance entre sensibilidad y especificidad, en poblaciones con una prevalencia cercana al 5% de HCC el valor predictivo positivo de la prueba es cerca del 98%, ubicando adecuadamente a la mayoría de los pacientes con una prueba negativa dentro del grupo sin cáncer, sin embargo la utilidad clínica de esta predicción se ve disminuida por su baja sensibilidad, de hecho, el monitoreo con AFP exclusivamente, permite que muchos pacientes con HCC no se detecten (tumores sin secreción de AFP) y en ocasiones aumenta la sospecha de malignidad en muchos pacientes sin cáncer, aumentando los costos y la ansiedad del paciente, por lo tanto los niveles de AFP como marcador único no debe ser utilizada como prueba de tamizaje [19]. No obstante a lo anterior, la AFP sigue siendo una prueba importante en el diagnostico de HCC teniendo en cuenta por ejemplo que un paciente cirrótico con una masa hepática con un valor >200ng/ml de AFP tiene un alto valor predictivo positivo para HCC.[21]

La prueba más usada para tamizaje y vigilancia es la ecografía. Tiene las ventajas de no invasividad, de ser inocua, es económica y es versátil; puede ser realizada rápida y repetidamente. Su rendimiento, por el contrario, depende de la disponibilidad de radiólogo, de la tecnología radiológica usada, de la constitución física del paciente, y del tamaño del tumor. La sensibilidad de la ecografía se encuentra entre el 58 y el 78% y su especificidad es mayor del 90% cuando se usa como una prueba de tamizaje, tiene además un alto valor predictivo positivo y negativo.

Estudios prospectivos y retrospectivos de tamizaje entre población de riesgo reportan una alta de detección de lesiones unifocales hepáticas (71-87%) de ellas la gran mayoría menores de 5 CMS, sin embargo el porcentaje de personas que fueron sometidas a resección fue en general bajo, sin una diferencia significativa con aquellos pacientes con HCC detectados clínicamente.[14, 22-26]

En una cohorte de 2125 pacientes con CH de etiología mixta, entre los 20 y 35 años de edad, la estrategia más efectiva para realizar vigilancia fué el tamizaje con AFP y ecografía cada seis meses. La costo efectividad de la vigilancia de pacientes con CH varía de acuerdo a la etiología de la enfermedad, siendo más efectivo en aquellos pacientes con enfermedad crónica por VHB según algunos estudios.

La tomografía computada y la resonancia magnética no tienen un rol específico en la primera línea del tamizaje. Estas pruebas toman su papel preponderante como pruebas diagnosticas secundarias a los test de tamizaje, en especial cuando se realizan apoyados en medios de contraste. Su manejo e interpretación requieren de grupos especializados en el manejo de estas patologías.

Una vez detectado una o múltiples masas por ecografía, es importante demostrar que este hallazgo representa un HCC, y determinar el estadio clínico. La Tomografía computada de tres fases y resonancia magnética dinámica son las pruebas diagnósticas de acuerdo a los criterios de la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (13) . El hallazgo de un patrón vascular en dos pruebas dinámicas debe ser considerado como diagnostico de HCC sin esperar confirmación histológica, el hallazgo de un patrón vascular en una de dos pruebas diagnosticas debe ser soportado con la confirmación patológica.

Se ha desarrollado algoritmos para la evaluación de un paciente con una prueba de tamizaje para HCC anormal [13] y otro para la estatificación del tumor donde se asocia la con la estrategia de tratamiento. [27]proponemos uno para Colombia, basados en esta revisión y en una estrategia de opinión de expertos

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD E INTERVALO DE TAMIZAJE.

El conocimiento de la historia natural de la enfermedad es esencial para determinar el periodo óptimo del tamizaje. La mayoría de los estudios han medido el tiempo medio del desarrollo del HCC en aproximadamente 12 meses,[4, 13, 14, 28] por lo que se recomienda en la actualidad, que el intervalo para la vigilancia esté entre 6 a 12 meses. Los ensayos que han

comparado intervalos más pequeños no han encontrado diferencias en el diagnóstico ni pronóstico de lesiones pequeñas para HCC. [29]

La evidencia más relevante en relación a programas de tamizaje y los intervalos necesarios para su aplicación fue realizada mediante un ensayo clínico aleatorizado en China, Este estudio incluyó a 18.816 personas, con edades entre 35-59 años con infección por virus de la hepatitis B o antecedentes de hepatitis crónica en la zona urbana de Shanghai. Los participantes fueron asignados al azar a un programa de seguimiento (9373) o a un grupo control (9443). Los controles no recibieron ningún seguimiento y continuaron en los centros de salud. El grupo de intervención fue invitado a realizarse una prueba de AFP y el examen de ecografía cada 6 meses. Los resultados basados en esta evidencia sugiere que un tamizaje con métodos combinados de AFP y ecografía bianual reduce la mortalidad de la población con riesgo de desarrollar HCC en un 37% [30]

## PROPUESTA DE ESTRATEGIA DE VIGILANCIA

## VÍA CLÍNICA

Las vías clínicas son una herramienta diseñas para mejorar la calidad de la atención en salud, reducir las intervenciones innecesarias, inefectivas o perjudiciales, facilitar el tratamiento de los pacientes con el máximo de beneficio posible, el mínimo riesgo de producir eventos adversos, y a un costo aceptable. Son diseñadas para patologías con un curso predecible,

Los métodos realizados con una evidencia sostenible, demuestran una reducción significativa e la mortalidad por HCC, utilizando ecografía y Alfafetoproteína bianual

Proponemos establecer esta misma metodología, incorporando mediante vía clínica a los pacientes previamente identificados con los factores de riesgos ya expuestos.

## PROTOCOLO INICIAL

**Criterios de inclusión.**

Se incluirán dentro de la Vía pacientes con una o varias de las siguientes combinaciones de condiciones para cada paciente:

1. Con diagnóstico de Cirrosis. El diagnostico El diagnóstico de CH se establece por la presencia de alguna de las complicaciones clínicas mayores (ascitis, várices esofágicas, síndrome hepatorrenal, encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea) más hallazgos de nodularidad, con o sin evidencia de hipertensión portal en las pruebas de imágenes. En los casos en los cuales se disponga de material histopatológico, el diagnóstico se establece cuando hubiese evidencia de fibrosis y nódulos de regeneración ( 47)

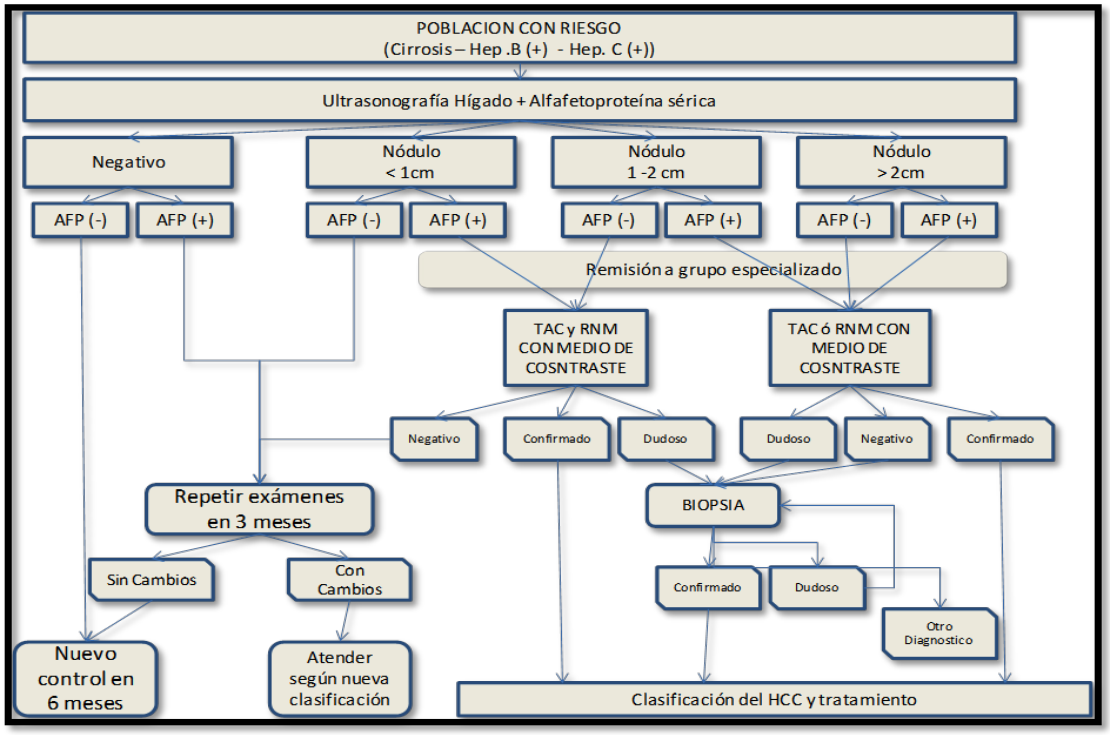
2. Con diagnóstico de Hepatitis B mediante confirmación con pruebas de Ensayo inmunoenzimático (HBsAg, HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, HBeAb) o PCR. ( guis de diagnostico y tratamiento de la Hepatitis B. Sociedad Colombiena de Gatroenterologia)

3. Con diagnostico de Hepatitis C comprobada con Ensayo inmuno enzimático o PCR.

Aunque la evidencia encontrada se basa en la vigilancia de población de riesgo muy enfocada a HBV, los principales factores de riesgo en Colombia y el área son los pacientes Cirróticos, y con HCV, sin descartar otras poblaciones, por lo que se recomienda dirigir el programa de vigilancia a pacientes con confirmación de clínico patológica de CH, y serológica de HCV, además de pacientes con infección crónica por HBV, y diagnostico confirmado de seis meses de alteración de función hepática

Estos pacientes serán incorporados en un programa organizacional en el cual se seguirán mediante una combinación de resultados según el siguiente esquema:

*Ilustración 2. Algoritmo de decisión en programa de vigilancia.*




*Algoritmo de evaluación ajustado. Los autores.*

## SEGUIMIENTO DE PACIENTES

El protocolo se ajusta de acuerdo a los siguientes requerimientos:

1- Incorporar mediante estrategia institucional a estos pacientes, teniendo en cuenta el principio de autonomía. Para esto se informa al paciente y al familiar los alcances de su incorporación.

2- Valorar la realización de exámenes previos dirigidos a la búsqueda de realización de ecografía hepatobiliar y/o AFP en los últimos 6 meses.

3- Pacientes quienes se hayan practicado estos exámenes en los últimos 6 meses, deberán hacer un control semestral a partir del último test realizado.

4- Pacientes quienes no se hayan practicado ecografía y/o AFP en los últimos 6 meses se indicaran para su realización dentro de la institución, y se continuará este protocolo cada seis meses.

5- Se excluyen pacientes en estudio por HCC en otras etapas o con Diagnostico de HCC en el momento de su identificación.

6- Procedimientos en pacientes con resultados negativos y AFP negativa; inclusión en el programa de vigilancia con pruebas de tamizaje cada seis meses

7- Procedimientos en pacientes con pruebas de tamizaje positivas; este escenario debería subdividirse según los resultados de la siguiente forma:

*Caracteristicas del ecógrafo*; el ecografo debera ser digital de tiempo real, tendra menos de 5 años de uso, con un captador de 5Mhz, para obtener una resolución axial del orden de 0,5 mm y una resolución lateral de 1,5 a 2mm. La frecuencia óptima de funcionamiento, entre 1,5 y 5 MHz, que son las más usadas y podrán detectar nódulos desde 0,3 y 1 cm de diámetro.

a- Ecografía con imagen menor de 1 Cms. o con ecografía negativa y AFP positiva; debe entrar a un seguimiento estricto cada 3 meses con ecografía por 18 meses, en el momento que se presente un aumento de tamaño deberá valorarse como una imagen mayor de 1 Cms. según corresponda. Si no hay

cambios en el tamaño de la imagen continuar con programa de vigilancia. Si en cualquier caso pacientes con nódulo inferior a 1 cm presenta niveles de AFP se encuentran superiores a los valores de tamizaje se procederá con valoración de imagen dinámica.

b- Ecografía con imagen de 1 a 2 Cm y AFP negativo se procede a realizar imagen dinámica si esta reporta patrón vascular típico tratar como HCC, si es atípico realizar biopsia, en cualquier caso valores de AFP superiores al nivel de tamizaje realizar biopsia.

c- Ecografía con imagen entre 1 a 2 Cms.; se procederá a realizar dos estudios de imágenes dinámicas. Si ambas técnicas detectan un patrón vascular típico es suficiente para hacer diagnóstico de HCC toda vez que resulta en beneficio del paciente, si solo una imagen tuviera este hallazgo debe realizarse una biopsia. Si ambas técnicas detectan patrón vascular atípico debe solicitarse biopsia.

d- Ecografía con imagen mayor a 2 Cms.; realizar una técnica de imagen dinámica si esta reporta patrón vascular típico tratar como HCC, si es atípico realizar biopsia, en cualquier caso valores de AFP superiores al nivel de tamizaje realizar biopsia.

e- En los casos que se requiere Biopsia, se espera la confirmación de diagnóstico, en caso que exista duda del diagnóstico generado debe repetirse la toma de la Biopsia guiada por ecografía dinámica.

## EVALUACIÓN DE LA VÍA CLINICA

Es importante mantener una evaluación del funcionamiento del programa, esto se realizara con un esquema de indicadores evaluados de forma regular por el equipo coordinador, generalemnte la evalaucion se lleva a cabo mediante indicadores tales como el grado de cumplimiento de la duración de la estancia, de la efectividad medida por la aparición de los efectos adversos, del grado de satisfacción y del cumplimiento económico, además de la valoración de las variaciones.la comparacion ser ealiza con estandares definidos previamente bajo las recoemndaciones y experiencias de la aplicación de otras vias clinicas.

Se proponen realizar los siguientes indicadores en el proceso de campo:

1- Indicador de cobertura: (Estándar >90% )

| |
|---|
| Número de pacientes con Factores de riesgo (FR) que entran en la vía clínica/ número de pacientes con FR identificados X 100 |

2- Indicador de cumplimiento: (Estándar >90%)

| |
|---|
| Número de pacientes con FR que entran en la vía clínica con los estudios indicados y realizados de forma adecuada X 100/ número de pacientes con FR |

3- Indicador de satisfacción del paciente y grupo familiar. Estándar: >98%

| |
|---|
| Número de pacientes con FR que entran en la vía clínica, contestan 8 o más en un cuestionario de 10 preguntas de satisfacción X 100/ número de pacientes con FR que llenen la encuesta de satisfacción |

4- Indicador de sensibilidad de la vía. Estándar > 90%

| |
|---|
| Número de pacientes con HCC detectados por la vía clínica / número de pacientes con HCC. |

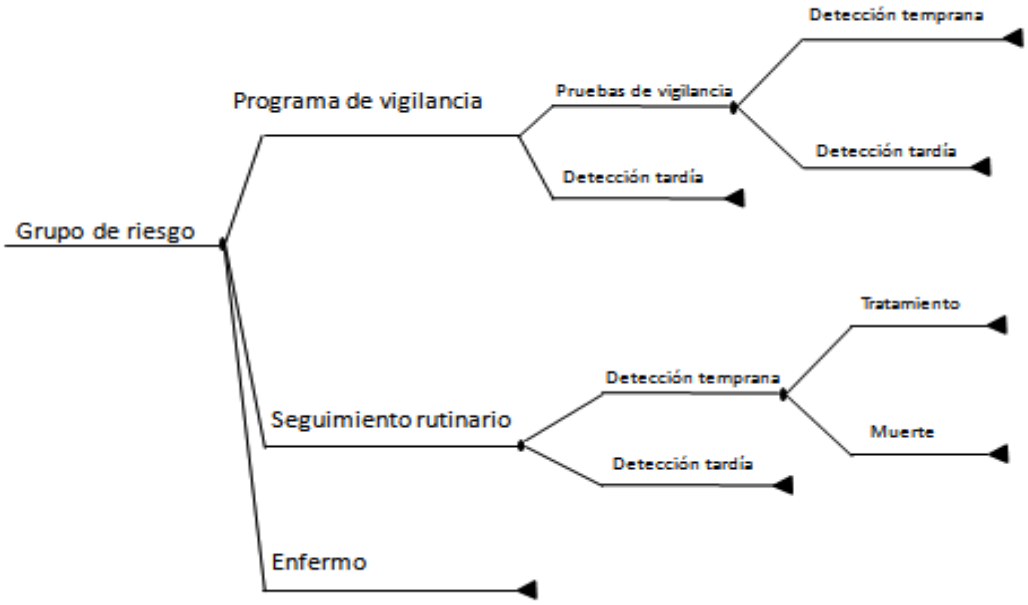
5- Indicador de efectividad de la vía clínica. Estándar > 70%

| |
|---|
| Número de pacientes con HCC detectados en estadios tempranos / número de pacientes con HCC |

A continuación presentamos los resultados económicos de la vía clínica medidas en función de los cambios expresados en la cantidad de pacientes detectados en diferentes estadios de la enfermedad y la sobrevida esperada para Colombia.

Se diseño un modelo de Markov para simular la evolución de los pacientes hasta su muerte, según el diagrama de influencia presentado a continuación. (Ilustración diagrama de influencia)

*Ilustración 3. Modelo de Markov.*




Se analiza el modelo en un horizonte de tiempo de 30 años con edad de inicio de 30 años de una cohorte hipotética de 100 pacientes para cada uno de los brazos (bajo esquema de vigilancia y sin esquema de vigilancia o método actual de seguimiento)

**Costos**

Los costos del modelo fueron estimados para cada uno de los nodos a precios de 2009, en pesos Colombianos según usos y costos del mercado incluyendo

únicamente la perspectiva del tercero pagador, utilizando como base de referencia el decreto 2423 de 1996 de la república de Colombia, actualizado al año 2009, bases de datos para confrontar y opinión de expertos en el caso del manejo general de transplantes.

*Tabla 2. Datos de los costos de las intervenciones de salud introducidas para el modelo*

| *INTERVENCIONES* | *Costos (pesos Colombianos)* |
|---|---|
| Pruebas de vigilancia † | $ 107.600,0 |
| Pruebas dinámicas *ƒ* | $ 1.823.000,0 |
| Biopsia | $ 319.500,0 |
| Manejo medico ‡ λ | $ 90.100.000,0 |
| Manejo paliativo | $ 2.000.000,0 |
| Manejo quirúrgico ‡ | $ 103.240.000,0 |
| Manejo pos quirúrgico ‡ | $ 5.987.200,0 |

*† AFP y ecografía semestral.*

*ƒ TAC o RM con medio de contraste.*

*‡ Estimados en base a un año.*

*λ Incluye tratamiento farmacológico.*

*Fuente SOAT 2009, grupo de expertos en trasplante.*

**Probabilidades de transición**

Las probabilidades de transición fueron obtenidas de la revisión de la literatura y avaladas por el grupo de expertos, se exponen en el siguiente cuadro.

*Tabla 3. Probabilidades de transición del modelo.*

| Probabilidades de transición empleadas en el modelo económico, según grupo de seguimiento. | | | |
|---|---|---|---|
| | GRUPO DE VIGILANCIA | SEGUIMIENTO RUTINARIO | Fuente |
| Porcentaje de sobre vivencia según estadios clínicos | | | |
| ESTADIO I (SUBCLINICO) | 60,5 | 0 | 1 |
| ESTADIO II | 13,9 | 37,7 | 1 |
| ESTADIO III | 25,5 | 62,7 | 1 |
| Probabilidades de transición de acuerdo al tratamiento recibido. | | | |
| QUIRURGICO | 46,5 | 7,5 | 1, 2 |
| TACE PEI | 32,6 | 41,8 | 1, 2 |
| CONSERVADOR | 20,9 | 50,7 | 1, 2 |
| Sobre vida (años) de acuerdo al estadio diagnostico. | | | |
| 1 | 65,9 | 31,2 | 1 |
| 2 | 59,9 | 7,2 | 1 |
| 3 | 52,6 | 7,2 | 1 |
| 4 | 52,6 | 0 | 1 |
| 5 | 46,4 | 0 | 1 |

Referencias

1 - Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res ClinOncol, 2004. 130(7): p. 417-22.

2 - Trevisani, F., et al., Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). Am J Gastroenterol, 2002. 97(3): p. 734-44.

Se analiza para el caso base un grupo de 100 pacientes en cada brazo, con una edad de inicio de 30 años en un horizonte temporal de 30 años, aplicando una tasa de descuento del 3%.

Extrapolando las proporciones de mortalidad obtenidas en el estudio al número de casos previstos, se estimó el número de años de vida salvados (AVS) con la aplicación del programa de vigilancia.

Se utilizó el número de años de vida salvados como medida de efectividad debido a su sensibilidad para valorar el impacto de las intervenciones en la mortalidad, teniendo en cuenta la esperanza de vida para Colombia (72 años)[2]. Las probabilidades de transición son las analizadas en los estudios que soportan el desarrollo de la vía clínica y la historia natural de la enfermedad y los costos son los estimados del mercado a precios de Colombia (COP) 2009. Los resultados fueron sometidos a un análisis de sensibilidad univariado modificando el horizonte temporal, el nivel de adherencia a la estrategia y la tasa de descuento

Costos: El costo para el brazo con vía clínica de vigilancia para HCC es de COP$1.827.194.565 (US$1`495,548 [3]) y en el brazo sin vigilancia es de COP$964.065.795 (US$ 798,714).

*Tabla 4. Costos totales del modelo económico para ambos brazos de intervención.*

| Población con riesgo | Costos (pesos) | |
|---|---|---|
| | Sin descontar | Descontado ϕ |
| Programa de vigilancia | $ 2.799.767.040 | $ 1.827.194.565 |
| Seguimiento de rutina | $ 1.217.728.050 | $ 964.065.795 |
| ϕ se utilizó una tasa de descuento del 3% | | |

Muertes: Con el programa de vigilancia se presentan 34 muertes por la enfermedad frente a 41 muertes sin el programa de vigilancia, Con una esperanza de vida de 72 años para Colombia, la cantidad de años de vida salvados serían 300.72 (LYs)

---

[2]Fuente: DANE. Colombia. Proyecciones anuales de población por sexo y edad 1985- 2015.

[3] Se utiliza el valor promedio de la tasa representativa del mercado de todo el año 2009. Fuente: banco de la republica. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm#tasa

*Tabla 5. Muertes evaluadas del modelo económico para ambos brazos de intervención.*

| | Muertes | |
|---|---|---|
| Población en riesgo | Sin descontar | Descontado ϕ |
| Programa de Vigilancia | 53.93 | 33.97 |
| Seguimiento de rutina | 64.14 | 41.13 |
| ϕ se utilizó una tasa de descuento del 3% | | |

**Incremental Cost-effectiveness Ratio**

Aplicando una tasa de descuento del 3% el Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER) de 1,438 U$ por año de vida salvado, con lo que se demuestra que la aplicación de la vía clínica como estrategia de vigilancia de HCC es costo efectiva. [4]

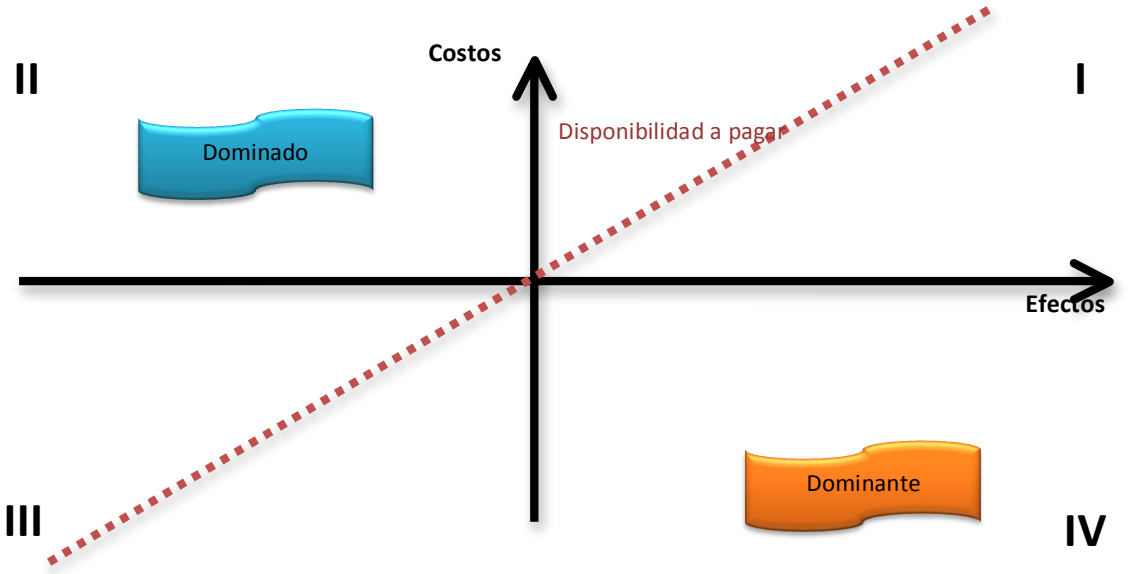
Realizando el análisis de acuerdo al modelo de Drummond[5] la aplicación de la vía clínica se encuentra en el cuadrante I por debajo de la línea de la disponibilidad de pagar basado en el PIB Per capita.

[4] PIB Per cápita para Colombia 2007 (Publicado por el Banco Mundial 2009) □ US$8,587

PIB Per cápita promedio por Departamentos de Colombia 2007 (Publicado por el Banco de la República de Colombia) US$ 3,945

[5] Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice.

Ilustración 4. Grafico de Drummond modificado.




Por lo tanto, el análisis de costo efectividad frente años de vida salvados en el brazo de uso de la vía clínica frente al esquema actual es COSTO – EFECTIVO.

**Análisis de sensibilidad**

Se realiza un análisis de sensibilidad univariado, sin cambios significativos en las variables como se observa en los siguientes cuadros.

Tabla 7. Análisis univariado. Cambios en horizonte de tiempo, tasa de descuento y cobertura.

| | Con Programa | | | | | Sin Programa | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | No descontado | | Descontado | | | No descontado | | Descontado | |
| Caso Base | 1.403.392,0 | 53,9 | 915.887,0 | 34,0 | | 610.390,0 | 64,1 | 483.241,0 | 41,1 |
| | | | | | | | | | |
| Horizonte de tiempo | Costos | Muertes | Costos | Muertes | | Costos | Muertes | Costos | Muertes |
| 10 años | 384.108,76 | 12,22 | 319.324,91 | 10,29 | | 176.408,77 | 14,58 | 143.013,00 | 12,09 |
| 20 años | 963.910,41 | 32,62 | 700.203,82 | 23,61 | | 523.202,24 | 42,83 | 371.847,00 | 30,70 |
| | | | | | | | | | |
| Tasa de descuento | | | | | | | | | |
| 5,69% | 1.403.392,47 | 53,93 | 654.798,22 | 23,69 | | 749.601,42 | 64,14 | 339.809,69 | 28,95 |
| | | | | | | | | | |
| Cobertura | | | | | | | | | |
| 90% | 1.338.013,36 | 54,95 | 872.622,76 | 34,69 | | 749.601,42 | 64,14 | 483.240,89 | 41,13 |
| 75% | 1.239.944,71 | 56,48 | 807.725,78 | 35,76 | | 749.601,42 | 64,14 | 483.240,89 | 41,13 |
| 50% | 1.076.496,94 | 59,03 | 699.564,15 | 37,55 | | 749.601,42 | 64,14 | 483.240,89 | 41,13 |

*Precios en dolares (tasa 2155)*

Tabla 8. Variaciones ICER en el análisis de sensibilidad.

| | Con programa frente a sin Programa | | | | | Resultados | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | No descontado | | Descontado | | | AVAs | ICER |
| Caso Base | 793,002.0 | -10.21 | 432.646 | -7.16 | | 300.72 | 1,438.7 |
| | | | | | | | |
| Horizonte de tiempo | Costos | Muertes | Costos | Muertes | | | |
| 10 años | 207,699.99 | (2.36) | 176,311.91 | (1.81) | | 75.84 | 2,324.77 |
| 20 años | 440,708.17 | (10.21) | 328,356.82 | (7.09) | | 297.62 | 1,103.26 |
| | | | | | | | |
| Tasa de descuento | | | | | | | |
| 5,69% | 653,791.05 | (10.22) | 314,988.53 | (5.26) | | 220.80 | 1,426.57 |
| | | | | | | | |
| Cobertura | | | | | | | |
| 90% | 588,411.95 | (9.19) | 389,381.87 | (6.45) | | 270.71 | 1,438.35 |
| 75% | 490,343.29 | (7.66) | 324,484.89 | (5.37) | | 225.59 | 1,438.35 |
| 50% | 326,895.53 | (5.11) | 216,323.26 | (3.58) | | 150.40 | 1,438.35 |

*Precios en dolares (tasa 2155)*

## CONCLUSIONES

La elaboración de la vía clínica para el tamizaje y vigilancia del HCC se ha llevado a cabo mediante el análisis de la información extraída del proceso. Su finalidad es servir como una herramienta útil para lograr la mejora continua del proceso diagnotico, disminuir la variabilidad clínica no justificada y facilitar su evaluación periódica.

El tamizaje para HCC realizado con AFP y ecografía bianual, brinda una alta especificidad y sensibilidad como elementos combinados. La historia natural de la enfermedad sugiere que el intervalo para la vigilancia de pacientes con riesgo de desarrollar HCC sea de 6 meses, especialmente pacientes cirróticos donde los programas de tamizaje han demostrado mejores resultados (determinación de tamaño y focalización) que los resultados de detección clínica.

Los programas de tamizaje tienen el potencial de detectar un número mayor de candidatos de trasplante lo que puede tener un efecto de inequidad en aquellos escenarios donde no sea posible mejorar este recurso, tanto por efectos tecnológicos como de disponibilidad de donantes. Por esta razón se debe tener en cuenta para la evaluación de los programas de tamizaje otros intervenciones terapéuticas desarrolladas más recientemente, como la inyección percutánea de etanol (PEI por sus siglas en ingles), Quimioembolización intraarterial hepática (TACE por sus siglas en ingles), nuevas moléculas sistémicas, cada una en dependencia de los criterios necesarios para su uso. y otros llamados nuevos agentes [32] que no han tenido igual proporción de evaluaciones para los desenlaces en los programas de tamizaje.

El mayor reto de los programas de tamizaje de HCC especialmente en países de medianos y bajos ingresos es sobreponer la percepción de la comunidad que el HCC no tiene tratamiento. Se ha reportado que la incidencia de HCC entre personas con CH bien compensada varía de acuerdo al agente viral, sexo y edad del paciente. [33]

Dado la ausencia de ensayos clínicos es importante evaluar los factores en los cuales se basan para definir la viabilidad y utilidad de los programas de tamizaje de HCC, específicamente la validez de las pruebas específicas de

tamizaje, la historia natural de la enfermedad y la influencia sobre la periodicidad del tamizaje, la escogencia de la población en riesgo, el pronóstico del HCC detectado con tamizaje en comparación con el pronóstico detectado clínicamente, la viabilidad de tratamiento curativo y oportuno, y la supervivencia.

La aplicación de un método de vigilancia con Alfafetoproteína y ecografía bianual es costo efectivo, de acuerdo a nuestro modelo. Utilizando un modelo de Harkov, se concluye que para nuestra cohorte El costo para el brazo con vía clínica de vigilancia para HCC es de COP $1.827.194.565 (US$1`495,548 [6]) frente a COP$964.065.795 (US$ 798,714) en el brazo sin vigilancia, con 34 muertes por la enfermedad frente a 41 muertes, respectivamente, logrando 300.72 años de vida salvados (LYs)

Es recomendable la aplicación de la vía clínica evaluada por su costo efectividad teniendo en cuenta los años de vida ganados como desenlace, dentro del contexto de salud colombiano, desde la perspectiva del tercero pagador.

---

[6] Se utiliza el valor promedio de la tasa representativa del mercado de todo el año 2009. Fuente: banco de la republica. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm#tasa

Referencias Bibliográficas.


1. *Mathers, C.D., et al., Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: I. Application of regional cancer survival model to estimate cancer mortality distribution by site. BMC Cancer, 2002. 2: p. 36.*

2. *El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007. 132(7): p. 2557-76.*

3. *Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005. 55(2): p. 74-108.*

4. *Meier, V. and G. Ramadori, Clinical staging of hepatocellular carcinoma. Dig Dis, 2009. 27(2): p. 131-41.*

5. *Schutte, K., J. Bornschein, and P. Malfertheiner, Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. Dig Dis, 2009. 27(2): p. 80-92.*

6. *Parkin, D.M., et al., Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer, 2001. 94(2): p. 153-6.*

7. *Pedro T. Argüello, R.A., Jorge Escovar, Andrés Muñoz, Jairo Gaitán, and J.V. Mario Rey, Ricardo Oliveros, HEPATOCARCINOMA: PATOLOGIA MALIGNA DE MAL PRONOSTICO. REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA, 2003. 18(3): p. 153-157.*

8. *Stravitz, R.T., et al., Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. Am J Med, 2008. 121(2): p. 119-26.*

9. *Nakajima, Y., et al., Role of surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection. World J Surg, 1993. 17(6): p. 792-5.*

10. *Zhou, X.D., et al., Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 1993. 40(4): p. 333-6.*

11. *Belghiti, J., et al., Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. Ann Surg, 1991. 214(2): p. 114-7.*

12. *Cabibbo, G. and A. Craxi, Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. Dig Dis, 2009. 27(2): p. 142-7.*

13. *Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2005. 42(5): p. 1208-36.*

14. *De Masi, S., M.E. Tosti, and A. Mele, Screening for hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis, 2005. 37(4): p. 260-8.*

15. *Yang, H.I., et al., Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2002. 347(3): p. 168-74.*

16. *Lok, A.S., et al., Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology, 2009. 136(1): p. 138-48.*

17. *Donadon, V., et al., Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. World J Gastroenterol, 2009. 15(20): p. 2506-11.*

18. *Volk, M.L. and A.S. Lok, Is family history of liver cancer a risk factor for hepatocellular carcinoma? J Hepatol, 2009. 50(2): p. 247-8.*

19. *Forner, A., M. Reig, and J. Bruix, Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. Gastroenterology, 2009. 137(1): p. 26-9.*

20. *Marrero, J.A., Modern diagnosis of hepatocellular carcinoma: Utilization of liver biopsy and genomic markers. J Hepatol, 2009. 50(4): p. 659-61.*

21. *Trevisani, F., et al., Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol, 2001. 34(4): p. 570-5.*

22. *Bolondi, L., et al., Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut, 2001. 48(2): p. 251-9.*

23. *Trevisani, F., et al., Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). Am J Gastroenterol, 2002. 97(3): p. 734-44.*

24. *Izzo, F., et al., Detection of hepatocellular cancer during screening of 1125 patients with chronic hepatitis virus infection. J Chemother, 1997. 9(2): p. 151-2.*

25. *Cottone, M., et al., Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. J Hepatol, 1994. 21(6): p. 1029-34.*

26. *Giannini, E., et al., Does surveillance for hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients improve treatment outcome mainly due to better clinical status at diagnosis? Hepatogastroenterology, 2000. 47(35): p. 1395-8.*

27. *Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis, 1999. 19(3): p. 329-38.*

28. *Worns, M.A., et al., Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. Dig Dis, 2009. 27(2): p. 175-88.*

29. *trinchet j, b.m., from GRETCH, a randomized trial comparing 3-month vs. 6-month screening for HCC by ultrasonography in cirrohis. abstract of the international liver cancer association (ILCA), 2007.*

30. *Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. 130(7): p. 417-22.*

31. *Wun, Y.T. and J.A. Dickinson, Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD002799.*

32. *Llovet, J.M., Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol, 2005. 40(3): p. 225-35.*

33. *Chiaramonte, M., et al., Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. Cancer, 1999. 85(10): p. 2132-7.*

34. *Ruelas-Villavicencio AL, Vargas-Vorackova F. In whom, how and how often is surveillance for hepatocellular carcinoma cost-effective? Ann Hepatol 2004; 3:152-159.*

35. *Sangro, B. et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma.. International Journal of Radiation Oncology. 2006; 66(3): 792—800.*

36 *Mahnken, A.H. Bruners, P. and Gunther, R.W. Local ablative therapies in HCC: percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation. Digestive Diseases. 2009; 27 (2): 148-156.*

37 *Yang, H.I. Lu, S.N. Liaw, Y.F. You, S.L. Sun, C.A. Wang, L.Y. Hsiao, C.K. Chen, P.J. Chen, D.S. Chen, C.J. and others. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2002, 347 (3): 168.*

38 *Mohnike, K. Wieners, G. Pech, M. Seidensticker, M. Rhl, R. Lopez-Haenninen, E. and Ricke, J. Image-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma. Digestive Diseases. 2009; 27 (2): 170-4.*

39 *Martin, A.P. Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. International Journal of Surgery. 2009:7(4): 324-329*

40 *Badillo, F.G.L. Rueda, S.P.R. Hernandez, C.J.S. Imágenes de resonancia magnética en el diagnostico diferencial de las lesiones hepáticas mas frecuentes. MedUNAB 2006. 9:145-150*

41 *Kalinski, T. and Roessner, A. Hepatocellular carcinoma: Pathology and liver biopsy. Digestive Diseases. 2009.27(2): 102-108*

42 *Reiser, C.J.Z.M.F. and Herrmann, K.A.Imaging of hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging: state of the art. Dig Dis; 2009: 27:114-124*

43 *Llovet, J.M. and Ricci, S. and Mazzaferro, V. and Hilgard, P. and Gane, E. and Blanc, J.F. and de Oliveira, A.C. and Santoro, A. and Raoul, J.L. and Forner, A. and others. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.New England Journal of Medicine. 2008; 359(4): 378.*

44 *Mohnike, K. Wieners, G. Pech, M. Seidensticker, M. R{\\"u}hl, R. Lopez-Haenninen, E. and Ricke, J. Image-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma. Digestive Diseases; 2009: 27 (2): 170-174*

45 *Arienti, V. Pretolani, S. Pacella, C.M. Magnolfi, F. Caspani, B. Francica, G. Megna, A.S. Regine, R. Sponza, M. Antico, E. and others. Complications of Laser Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. Radiology; 2008: 246 (38): 94*

46 *Bozzi, C.B.V.B.E. HCC Diagnosis with Liver-Specific MRI--Close to Histopathology. Digestive Diseases. 2009; 27:125-130*

47 *Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. N Engl J Med 2004; 350: 1646-1654*