



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatocarcinoma

“Epidemiología del CHC: Influencia patogénica de la enfermedad metabólica en el desarrollo de CHC.
¿Cambiará el espectro de la enfermedad?”

Rafael Bañares

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid



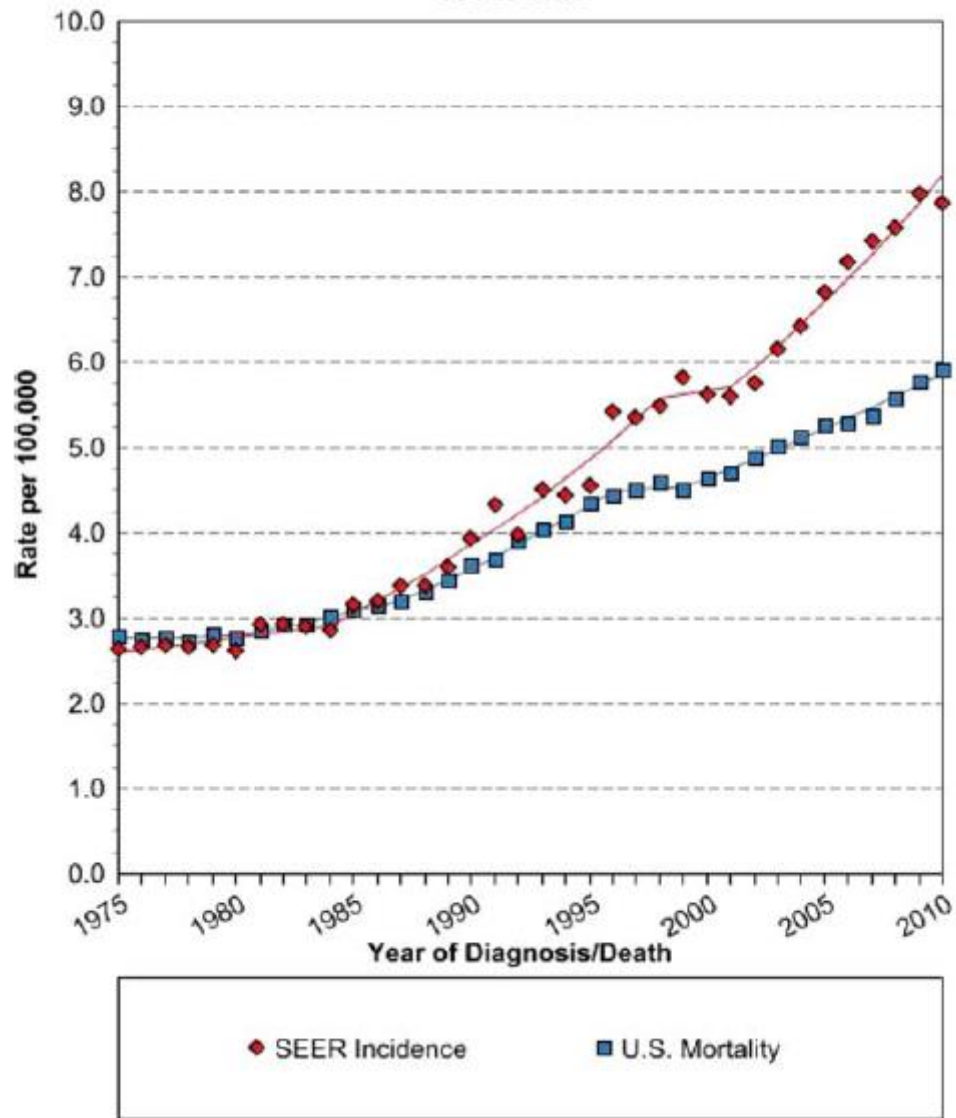
Agenda

- Epidemiología
 - Poblaciones y factores de riesgo
- Hepatocarcinoma y NAFLD
 - Muchos puntos en debate
- Posibles estrategias preventivas

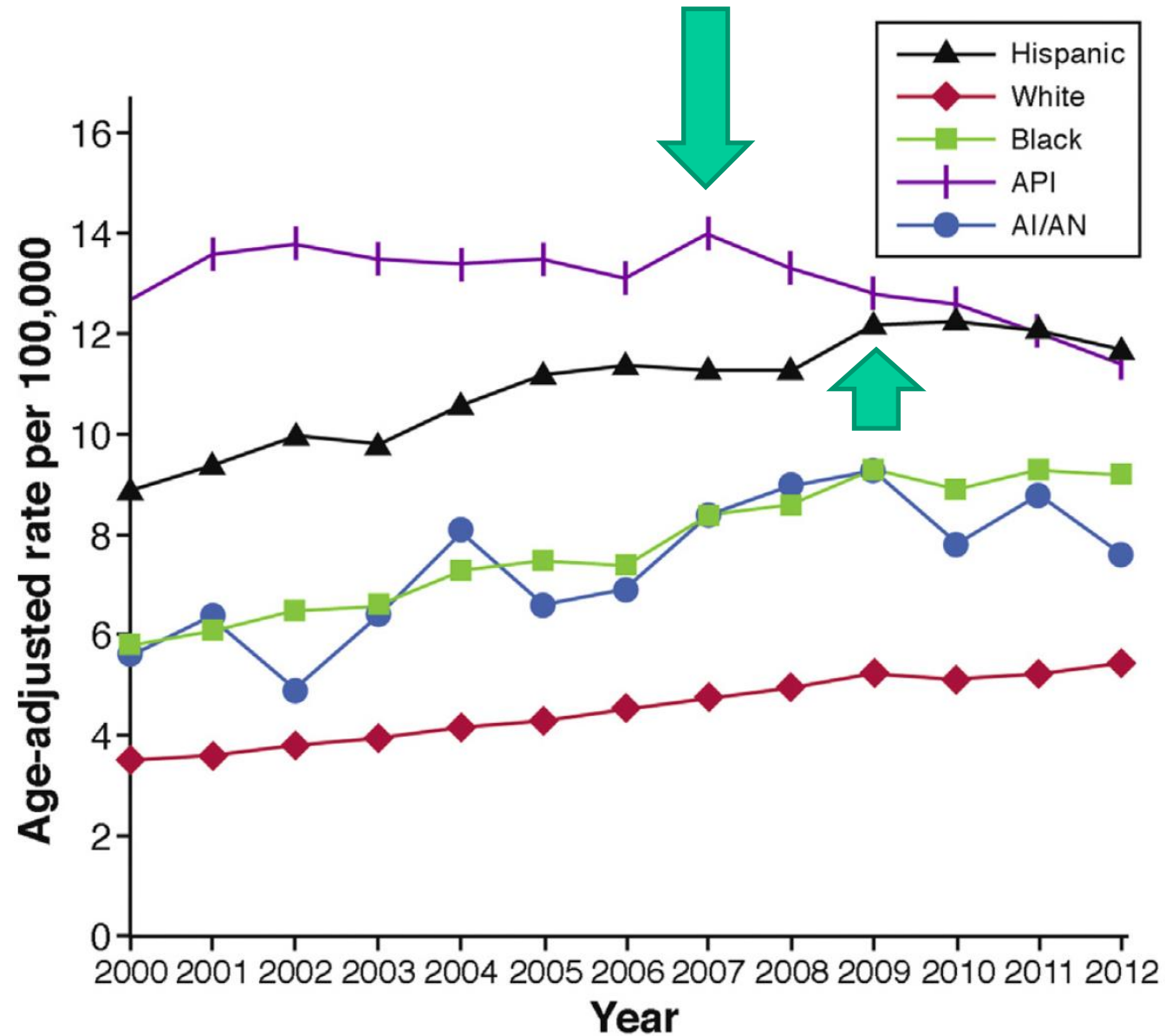
Epidemiología

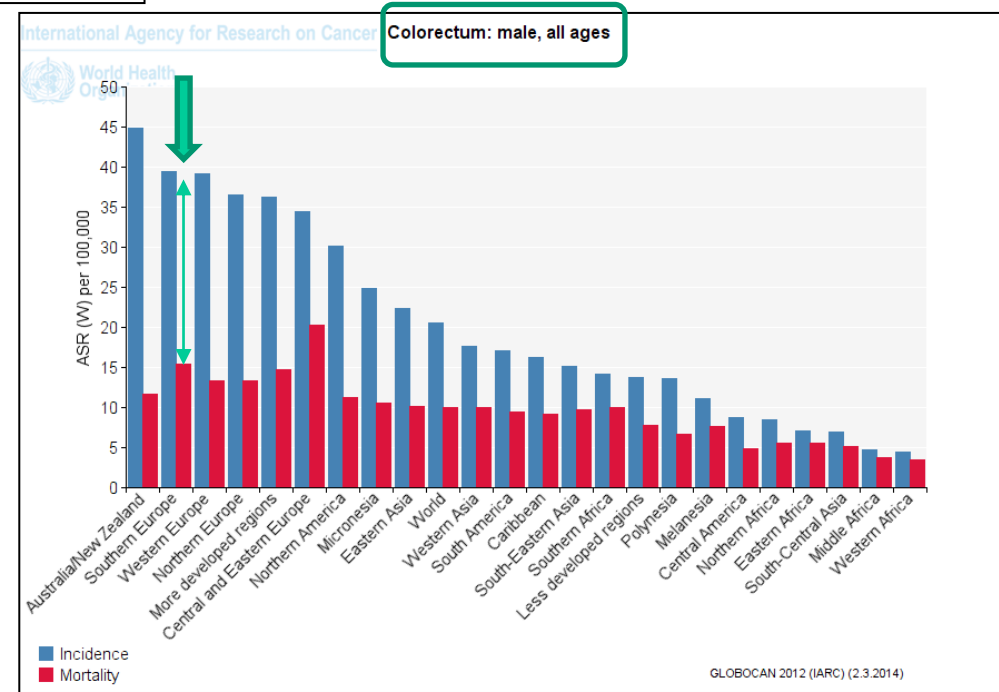
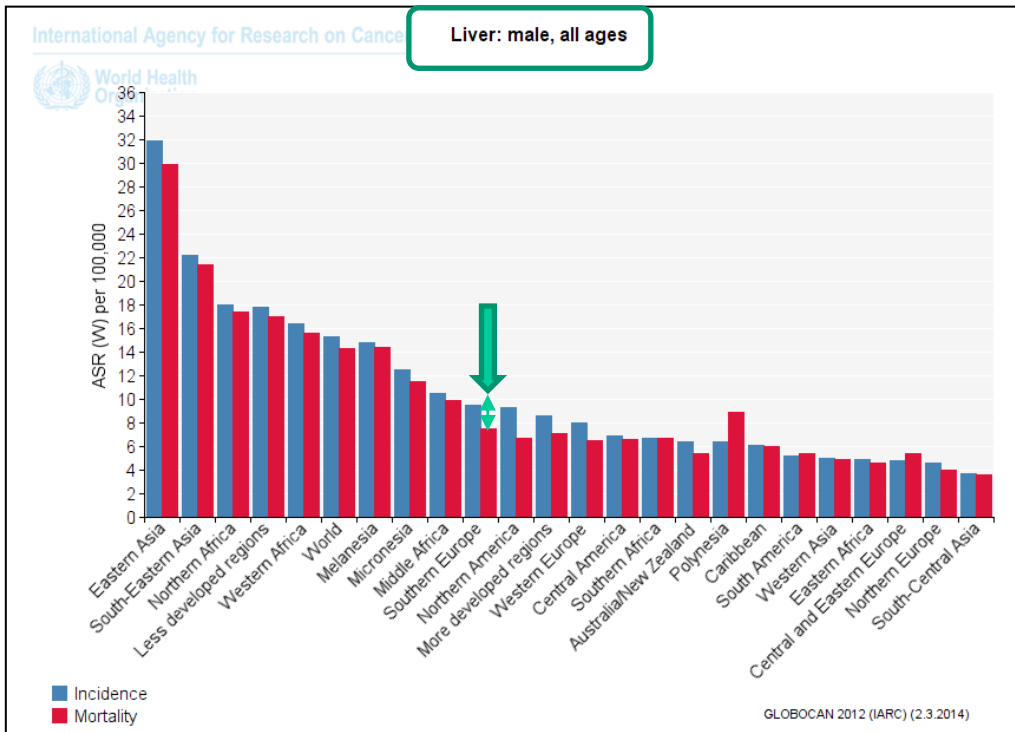
- Es el tumor hepático maligno primario más frecuente (85-90 % de los tumores hepáticos primarios)
- Supone el 6 % de todos los cánceres humanos (el 5º tumor maligno y el 3º tumor digestivo)
- Alta mortalidad
 - Causa más frecuente de muerte en la cirrosis
- Alto coste
- Posiblemente la enfermedad hepática más importante en el momento actual

**Age-Adjusted Rates
By Data Type
Liver and Intrahepatic Bile Duct, All Ages, All Races, Both Sexes
1975-2010**



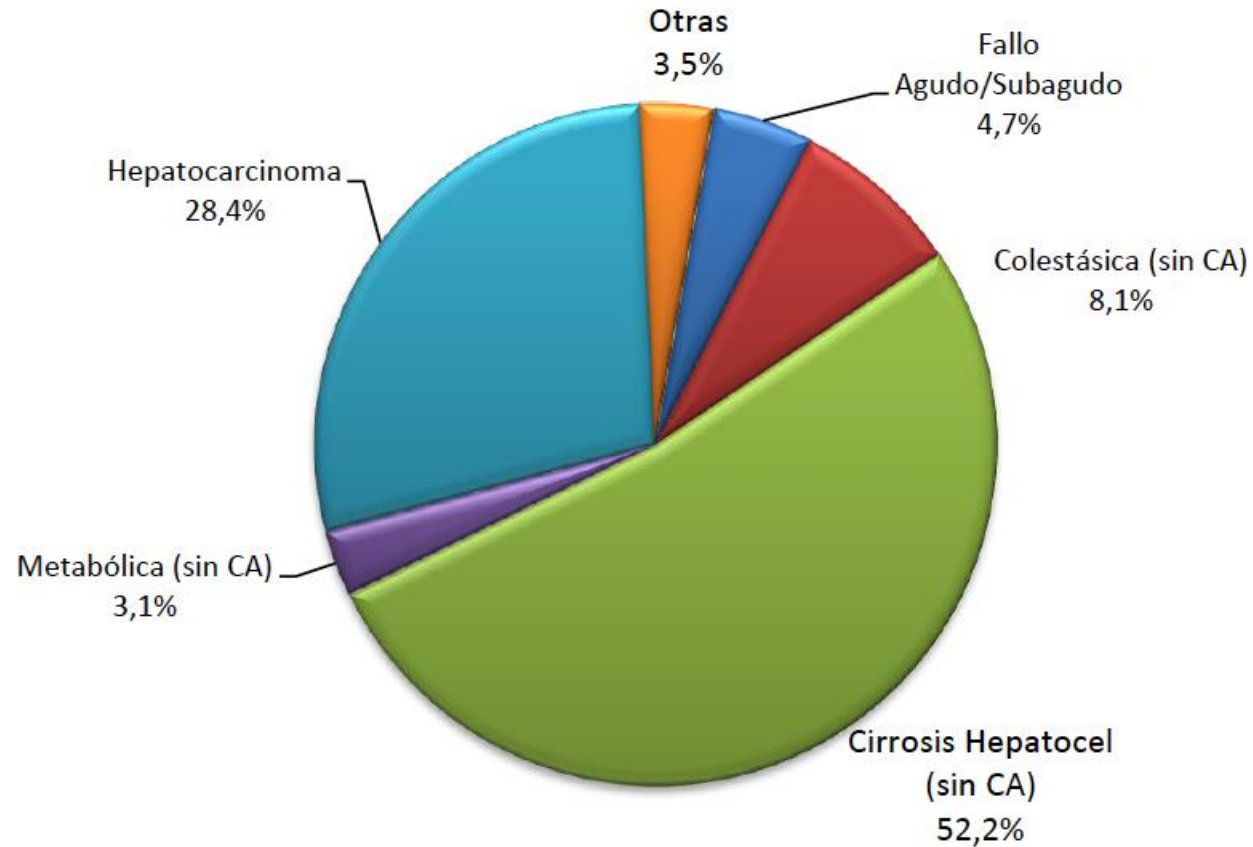
Algunos cambios (menores) en el patrón epidemiológico





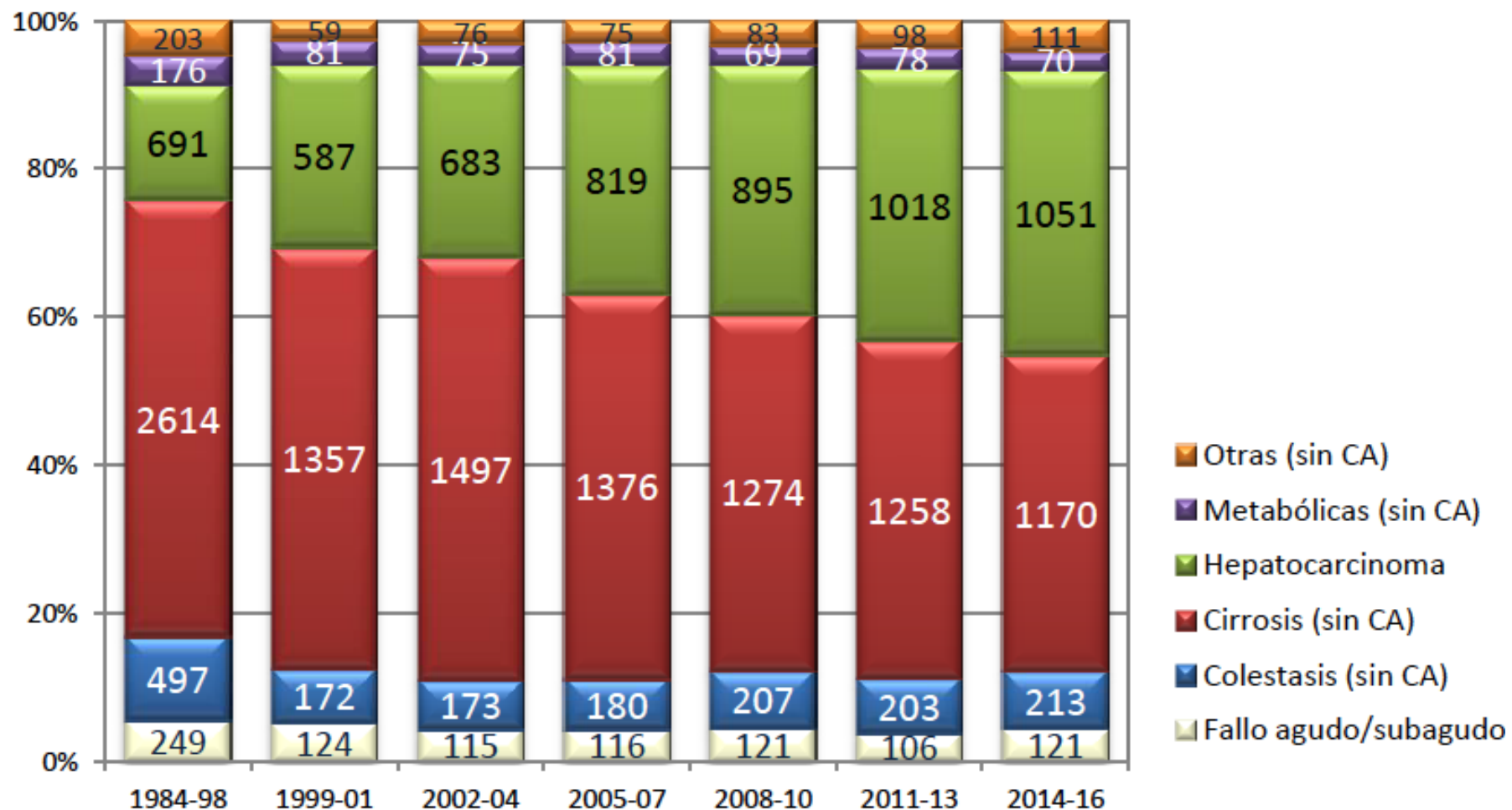
Más de la cuarta parte de receptores de trasplante lo son por CHC

ENFERMEDAD DE BASE DEL RECEPTOR
DEL PRIMER TX* 1984-2016



*todas las edades

EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA DEL RECEPTOR POR FECHA DE TRASPLANTE 1984-2016



Epidemiología

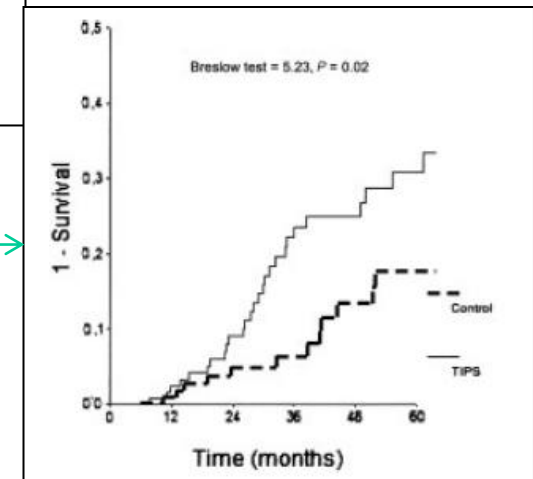
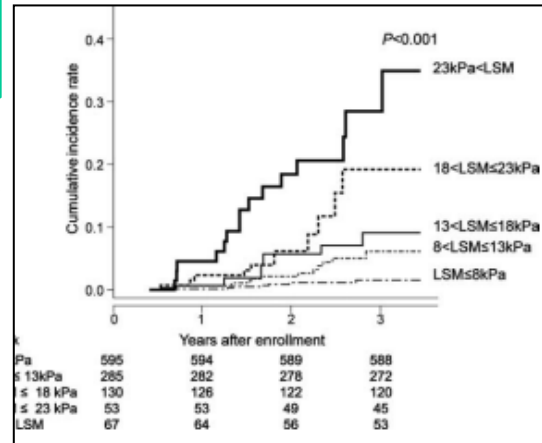
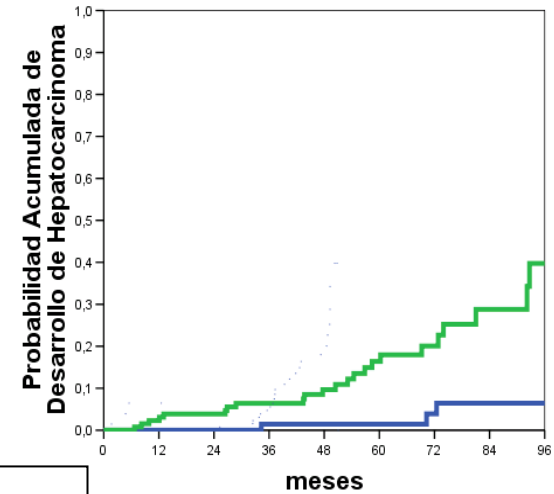
- *Es el tumor hepático maligno primario más frecuente (85-90 % de los tumores hepáticos primarios)*
- *Supone el 6 % de todos los cánceres humanos (el 5º tumor maligno y el 3º tumor digestivo)*
- *Alta mortalidad*
- **Características epidemiológicas típicas**
 - Variación de incidencia según las áreas geográficas y flujos migratorios
 - Diferencias étnicas
 - **iMayoritariamente presente en pacientes cirróticos!.... NO SIEMPRE**

Poblaciones y factores de riesgo para el desarrollo de CHC

- Cirrosis de cualquier etiología
 - Incidencia anual 3 %
- Hepatitis B
 - En pacientes asiáticos > 40 años
 - En todos los cirróticos HBsAg positivo
 - En los pacientes con historia familiar de CHC
- Hepatitis C
- Alcohol
- Toxinas
 - Aflatoxina
- Enfermedades metabólicas
 - Hemocromatosis, porfiria cutánea tarda

Factores genéricos de riesgo para el desarrollo de CHC en la cirrosis

- Descenso de plaquetas, varices esofágicas
- GPVH
- Elastografía
- TIPS



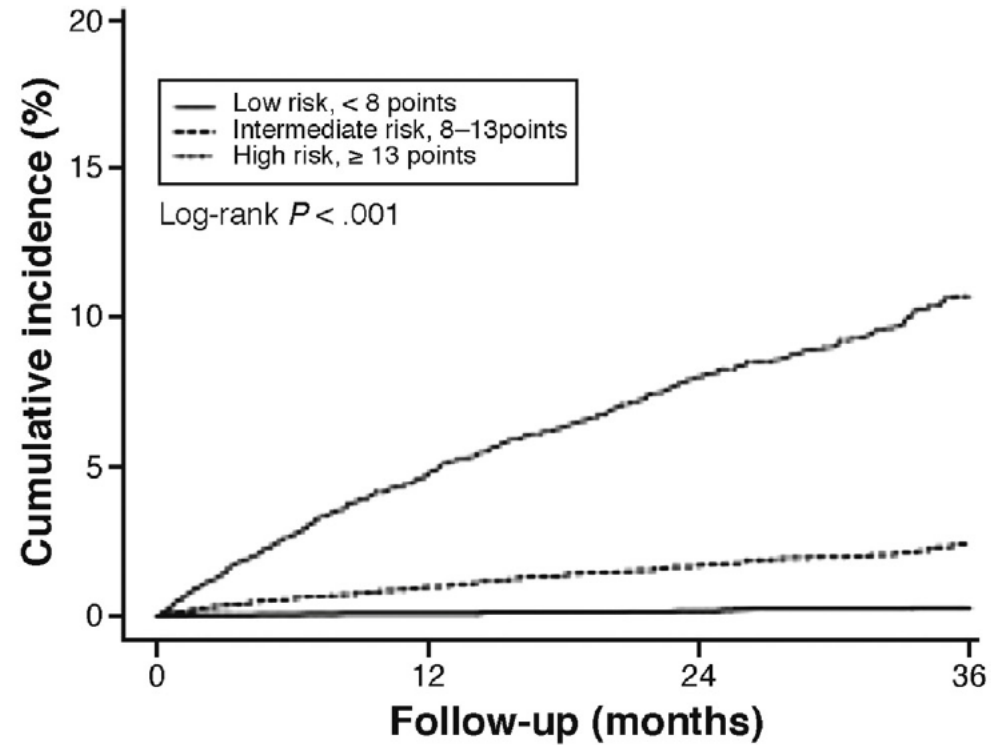
Factores clásicos de riesgo de CHC en portadores del VHB

- **Hospedador**
 - Edad (> 40 años)
 - Sexo masculino
 - Asiáticos / Africanos
 - Historia familiar de CHC
- **Enfermedad**
 - Cirrosis
 - Coinfección por VHC/VIH
 - Coinfección por VHD (x3)
- **Viral**
 - AgHBe positivo
 - VHB DNA elevado
 - Genotipos B y C
 - Mutación en el promotor basal del core
- **Otros**
 - Tabaco, alcohol
 - Obesidad, diabetes
 - Aflatoxina

¿Y en los pacientes tratados con Análogos?

Cirrhosis **A**ge **M**ale **D**iabetes score

Variable	Risk score
Cirrhosis	
No cirrhosis	0
Cirrhosis with age < 40 yr	10
Cirrhosis with age ≥ 40 yr	6
Age	
Age < 40 yr	0
Age 40–49 yr	5
Age 50–59 yr	8
Age 50 yr or older	10
Gender	
Female sex	0
Male sex	2
Diabetes mellitus	
Not diabetic	0
Diabetic	1



Factores clásicos de riesgo de CHC en VHC

- **Huesped**

- Edad al diagnóstico
- Edad de la infección
- Sexo masculino

- **Enfermedad**

- Cirrosis
- Coinfección por VHB
- Coinfección por VIH
- Porfiria cutanea tarda

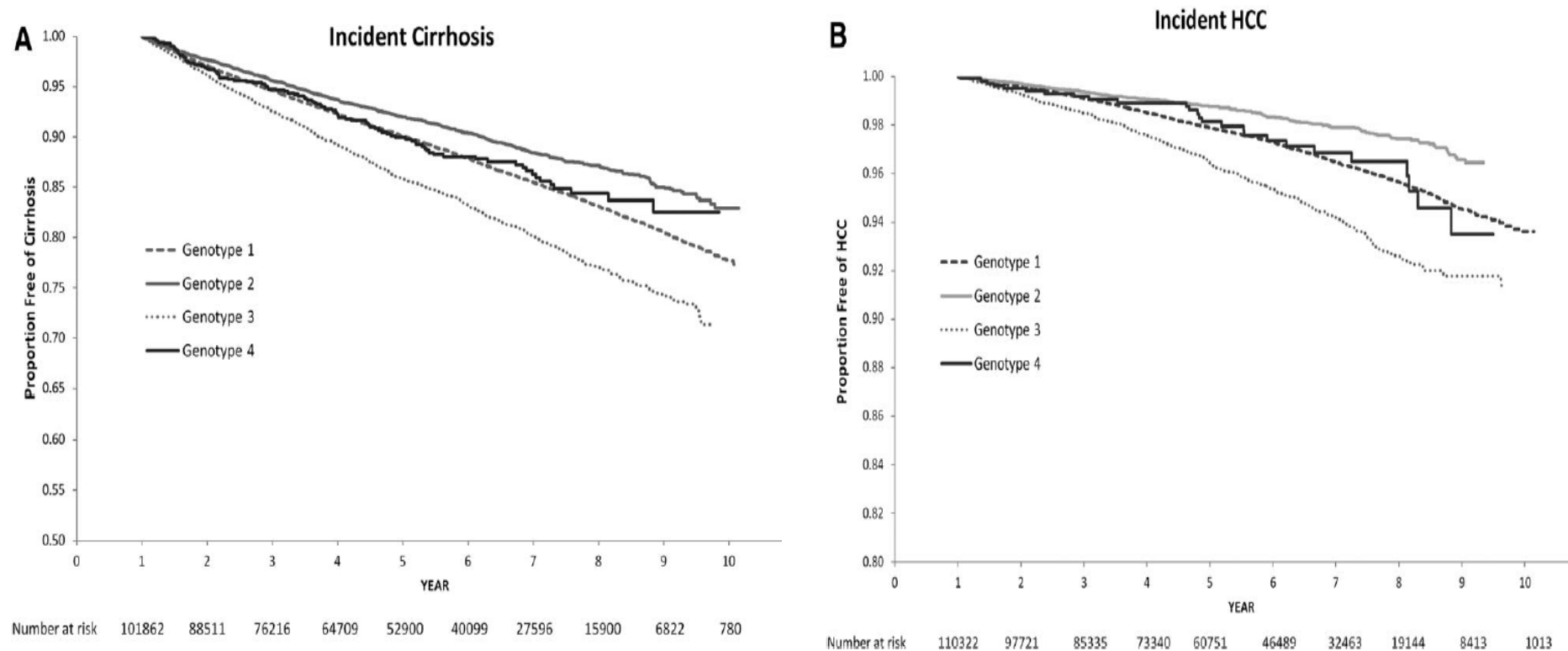
- **Viral**

- Genotipo 1b (especialmente en fases precoces de fibrosis)/Genotipo 3
- No asociación con la cuantía de la viremia

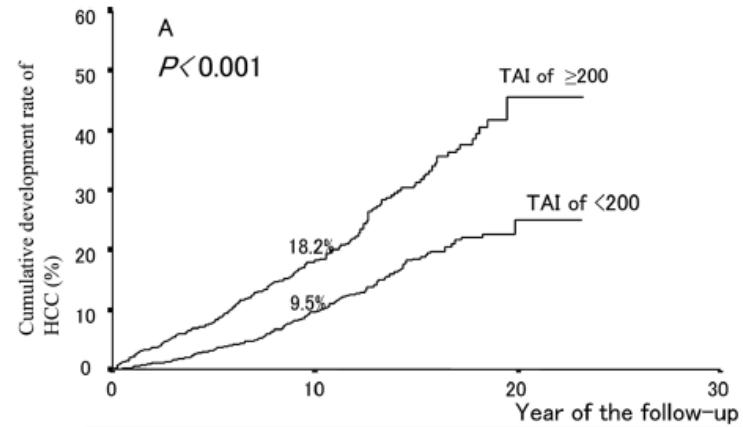
- **Otros**

- Alcohol, tabaco
- Obesidad, diabetes
- Sobrecarga férrica controvertido

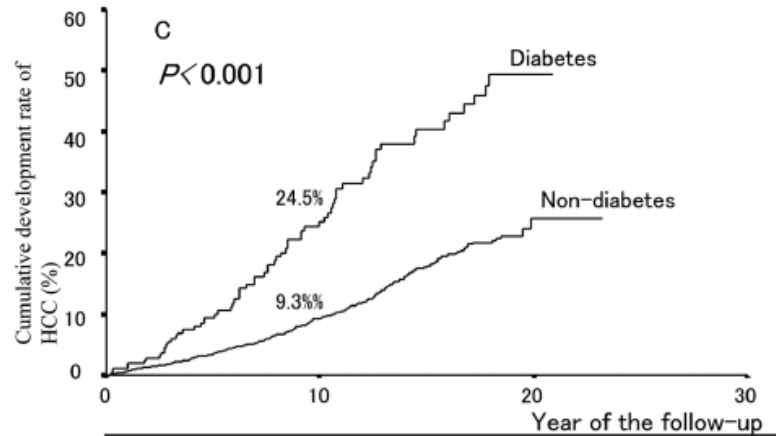
Factores de riesgo de CHC en VHC. Genotipo 3; el "nuevo malo"



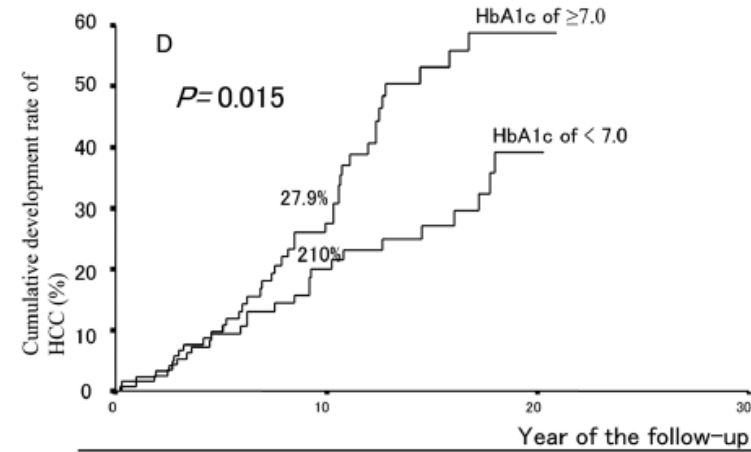
Factores de riesgo para el desarrollo de CHC en pacientes VHC tratados con IFN



TAI (kg)	0y	5y	10y	15y	20y
≥200	528	326	199	64	7
<200	3774	2439	1377	538	38



Glucose state	0y	5y	10y	15y	20y
Diabetes	267	172	102	49	2
Non-diabetes	4035	2593	1474	553	43



HbA1c (%)	0y	5y	10y	15y	20y
≥7.0	140	90	48	18	1
<7.0	127	82	54	31	1

Incidencia de CHC ajustada por factores de riesgo tras RVS: sin cirrosis

Without cirrhosis

Overall

Age

- Younger than 65
- 65 years and older

Race

- White
- African American
- Hispanics

Diabetes

- No
- Yes

Alcohol use

- No
- Yes

Drug use

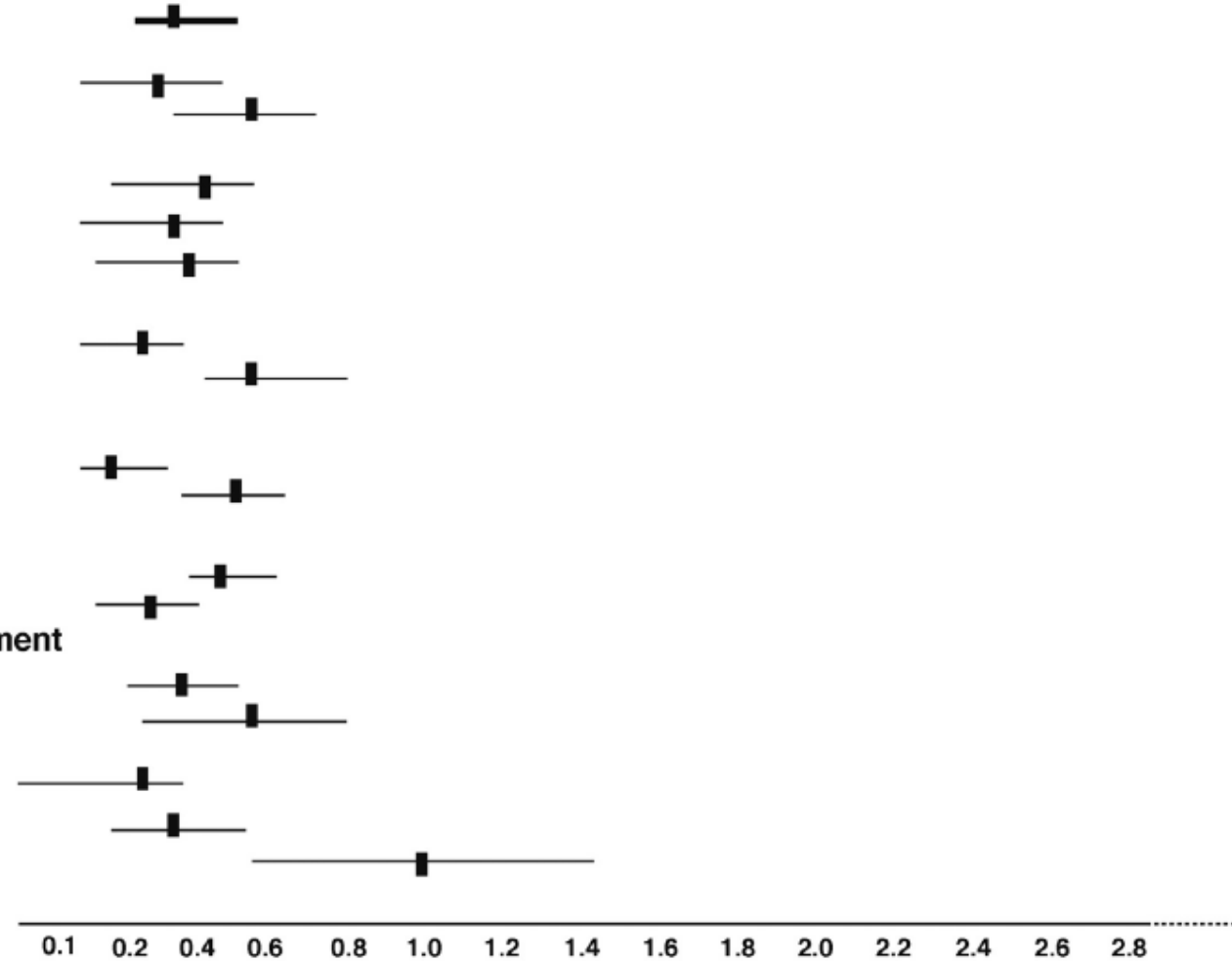
- No
- Yes

Previous HCV treatment

- No
- Yes

FIB-4

- < 1.45
- 1.45–3.25
- > 3.25



Incidencia de CHC ajustada por factores de riesgo tras RVS: con cirrosis

With cirrhosis

Overall

Age

Younger than 65

65 years and older

Race

White

African American

Hispanics

Diabetes

No

Yes

Alcohol use

No

Yes

Drug use

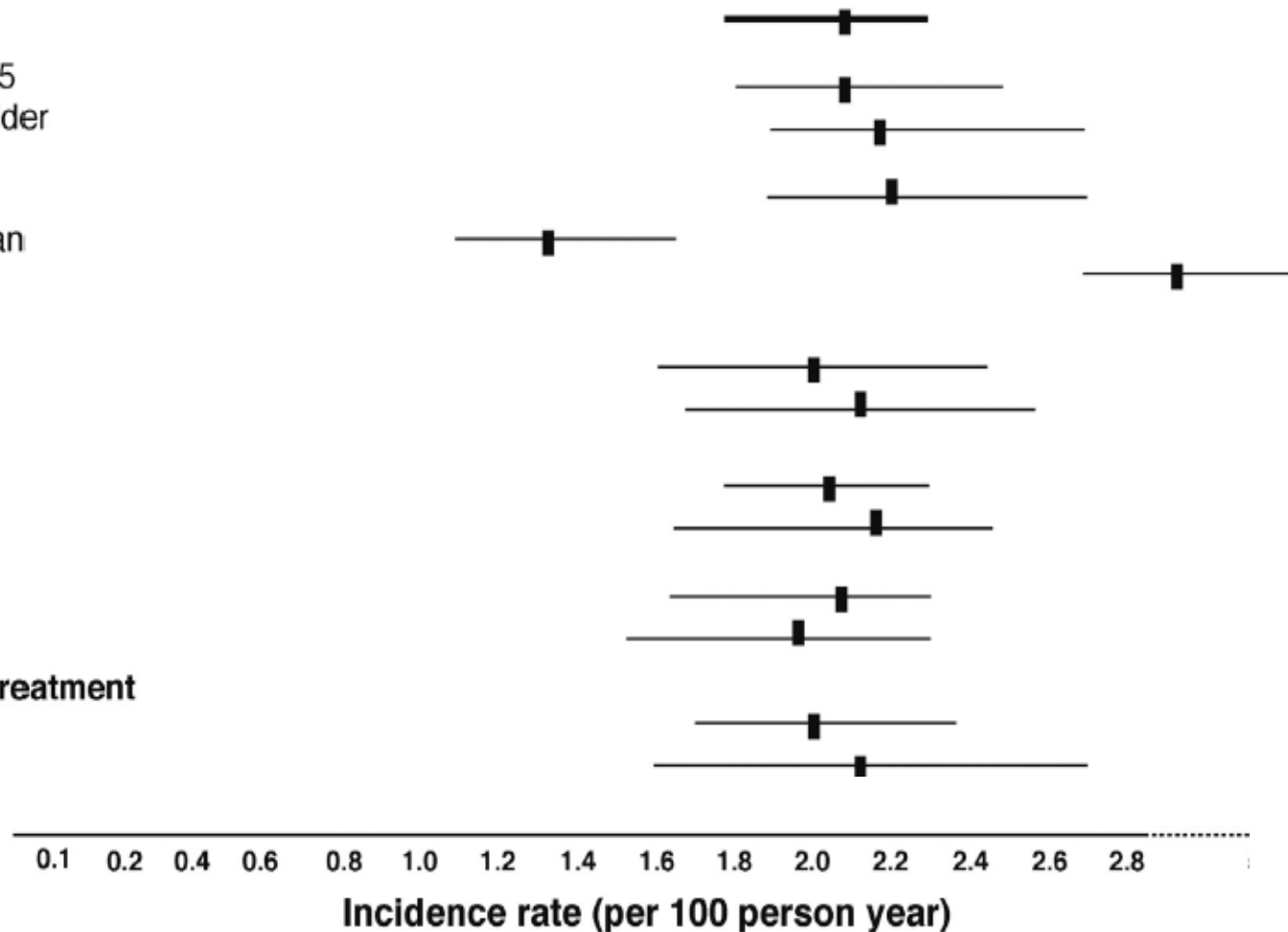
No

Yes

Previous HCV treatment

No

Yes



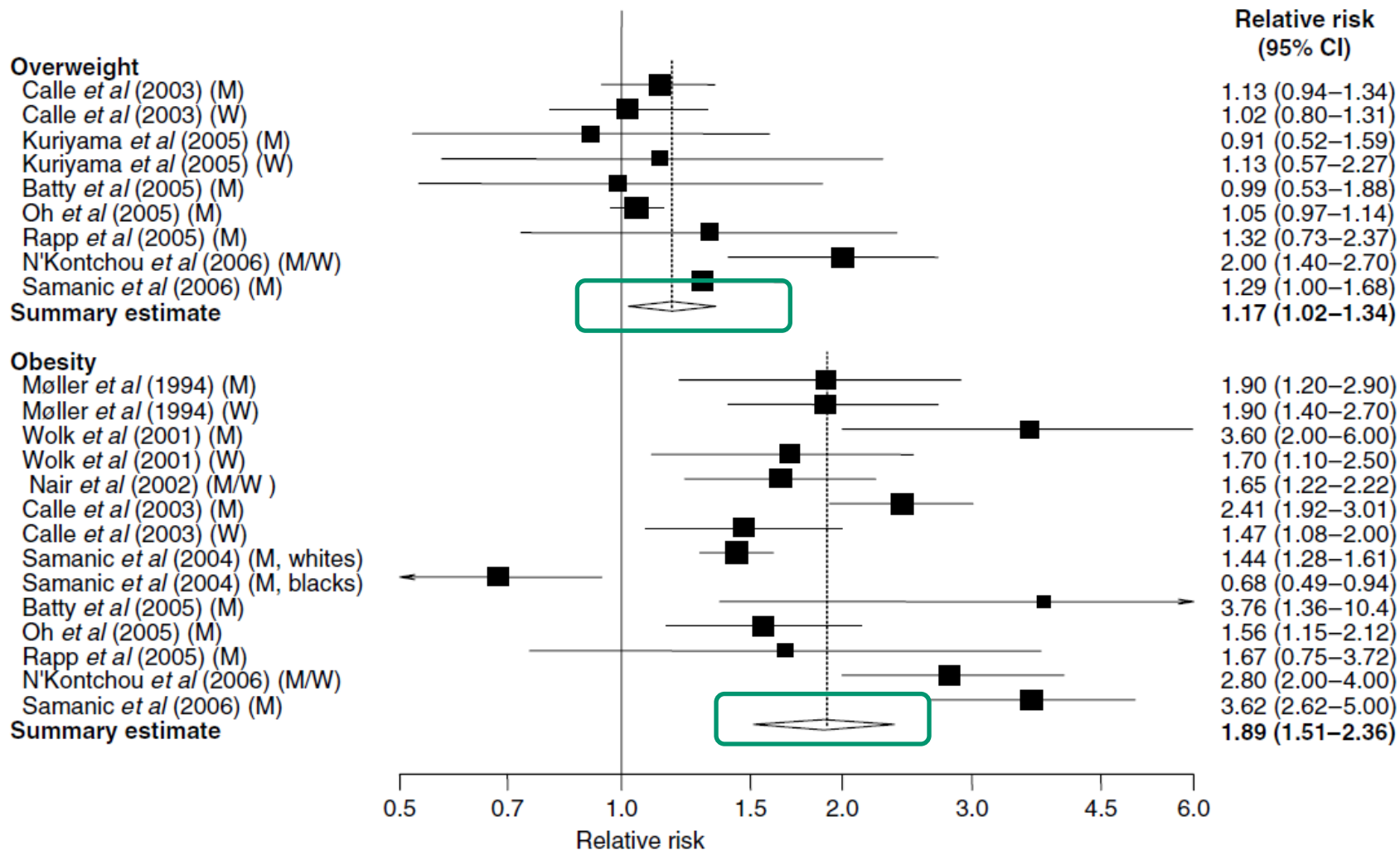
Agenda

- Epidemiología
 - Poblaciones y factores de riesgo
- Hepatocarcinoma y NAFLD
 - Muchos puntos en debate
- Posibles estrategias preventivas

Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

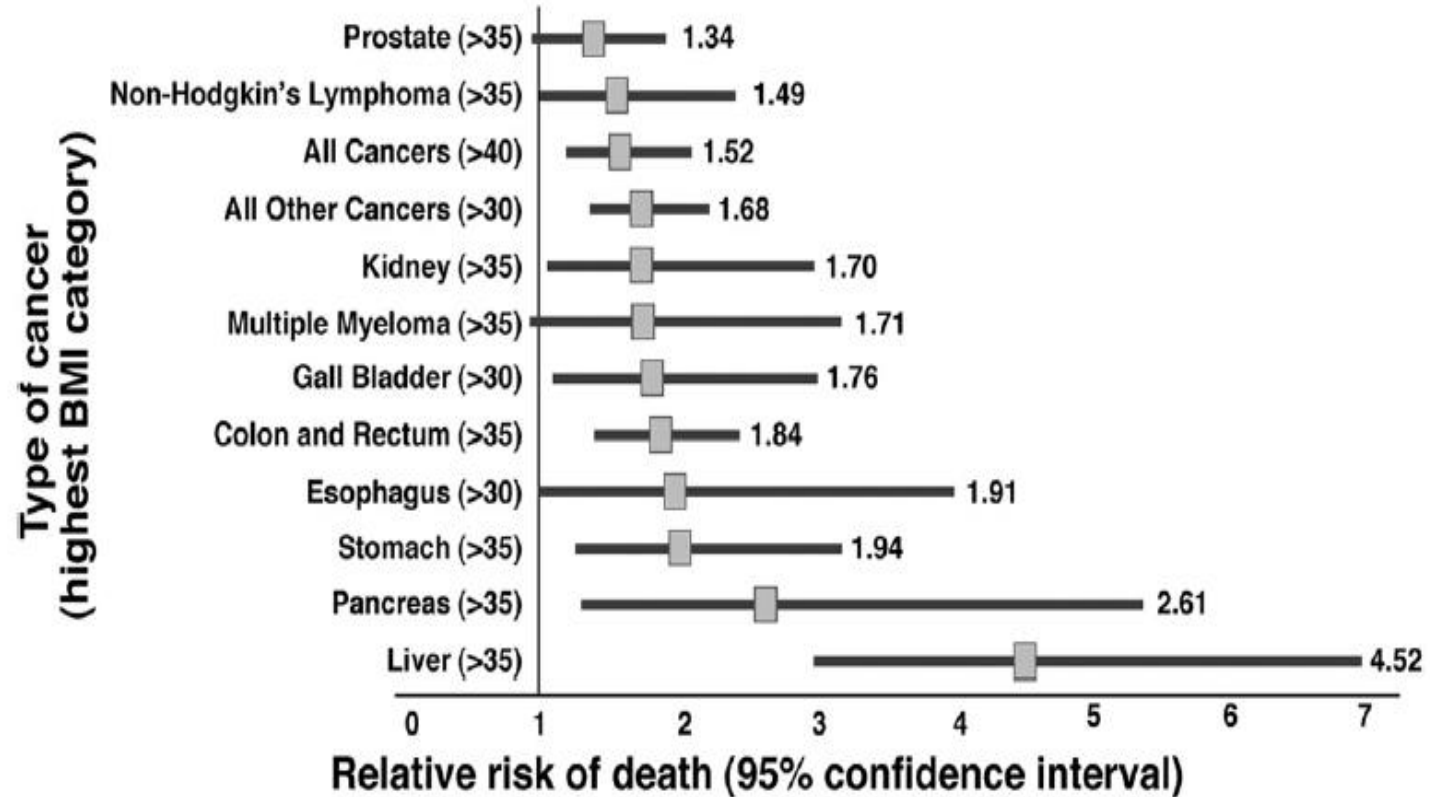
- Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo
- Mecanismos pro-oncogénicos propios
- Incremento de la proporción de NAFLD en los pacientes con CHC
- ¿Diferente perfil de expresión clínica?
- ¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?

CHC y obesidad



RR por cada incremento en 5 U de BMI
1.39 (95% IC: 1.25-1.55)

CHC y obesidad

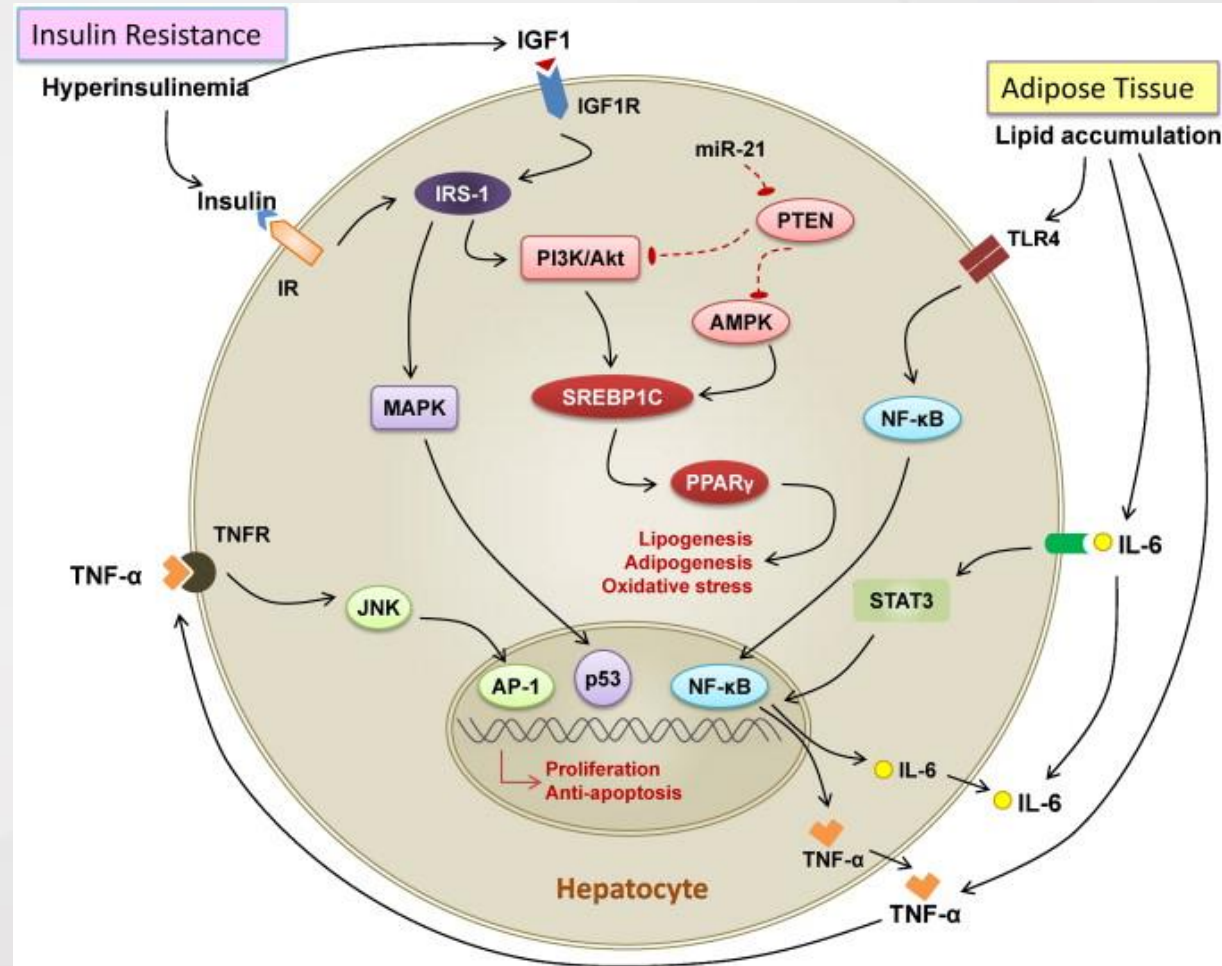


Calle EE, & et al, *N Engl J Med* 2003

Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

- *Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo*
- **Mecanismos pro-oncogénicos propios**
- *Incremento de la proporción de NAFLD en los pacientes con CHC*
- *¿Diferente perfil de expresión clínica?*
- *¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?*

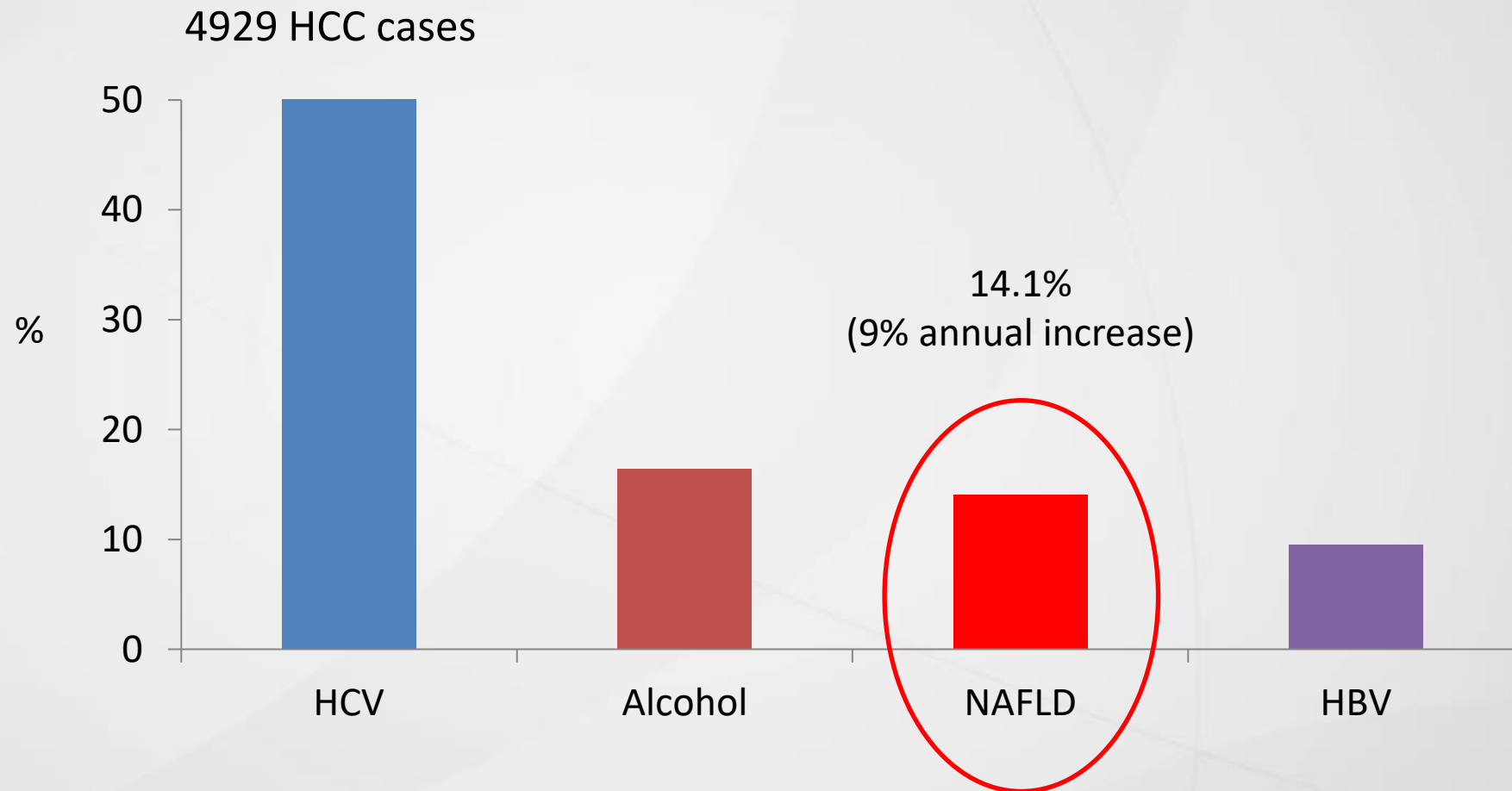
Molecular signaling pathways of NAFLD-related HCC



Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

- *Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo*
- *Mecanismos pro-oncogénicos propios*
- Incremento de la proporción de NAFLD en los pacientes con CHC
- *¿Diferente perfil de expresión clínica?*
- *¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?*

Etiologies of HCC in USA

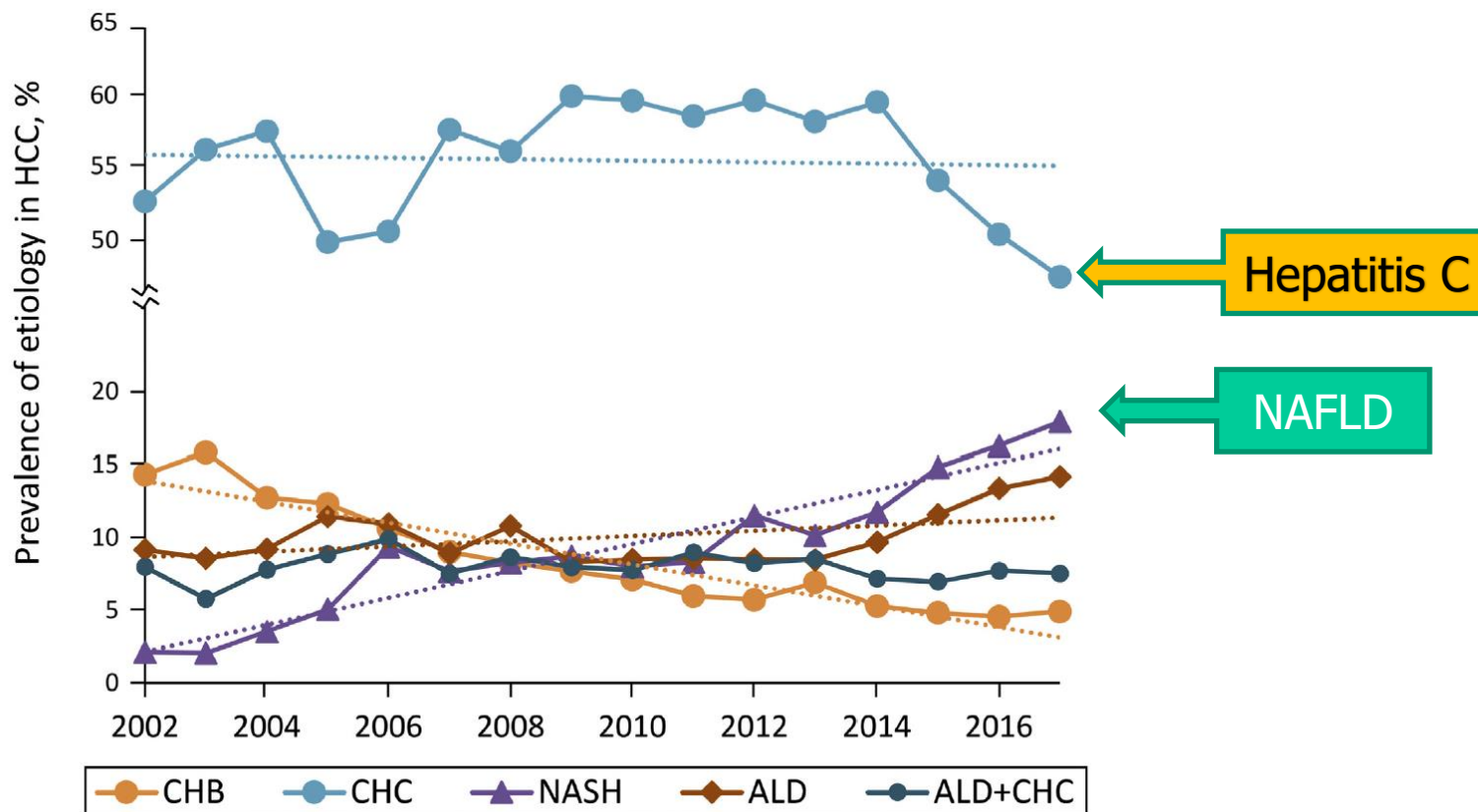


Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates



Zobair Younossi,^{*,†} Maria Stepanova,[§] Janus P. Ong,^{||} Ira M. Jacobson,[¶]
 Elisabetta Bugianesi,[#] Ajay Duseja,^{**} Yuichiro Eguchi,^{††} Vincent W. Wong,^{§§}
 Francesco Negro,^{|||} Yusuf Yilmaz,^{¶¶} Manuel Romero-Gomez,^{##} Jacob George,^{***}
 Aijaz Ahmed,^{†††} Robert Wong,^{§§§} Issah Younossi,[§] Mariam Ziyadeh,[§] and Arian Afendy,[§] on
 Behalf of the Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council

Prevalencia de la etiología de enfermedad hepática en pacientes con hepatocarcinoma



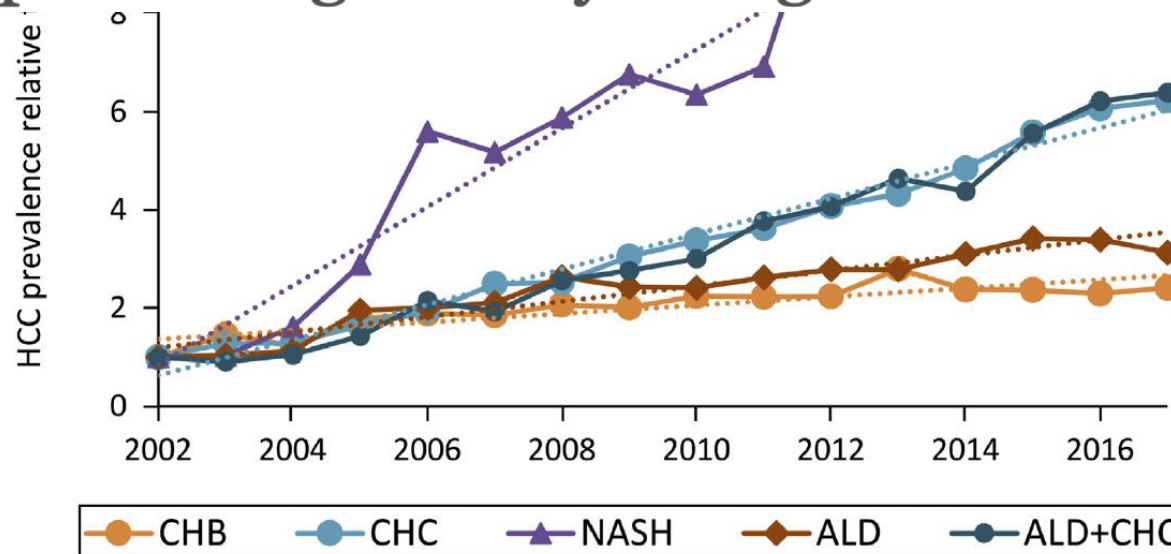
Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates



Zobair Younossi,^{*,†} Maria Stepanova,[§] Janus P. Ong,^{||} Ira M. Jacobson,[¶]
 Elisabetta Bugianesi,[#] Ajay Duseja,^{**} Yuichiro Eguchi,^{††} Vincent W. Wong,^{§§}
 Francesco Negro,^{|||} Yusuf Yilmaz,^{¶¶} Manuel Romero-Gomez,^{##} Jacob George,^{***}
 Aijaz Ahmed,^{†††} Robert Wong,^{§§§} Issah Younossi,[§] Mariam Ziaee,[§] and Arian Afendy,[§] on
 Behalf of the Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council

Crecimiento relativo de CHC como indicación de trasplante en las diferentes causas de enfermedad hepática

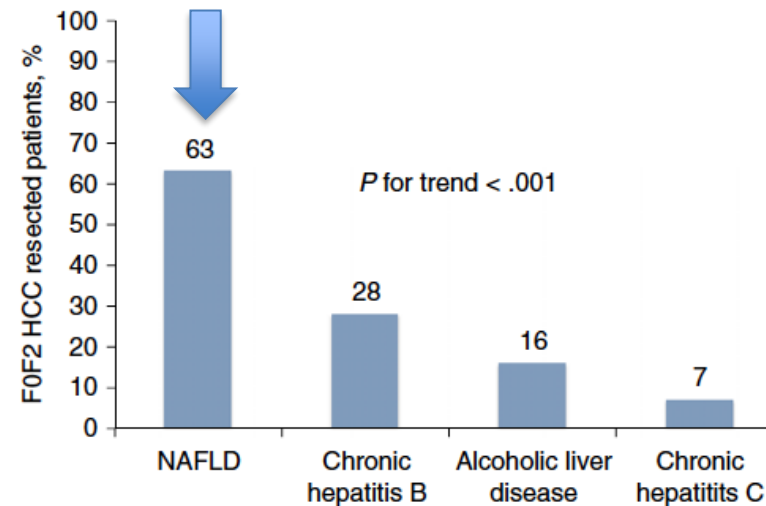
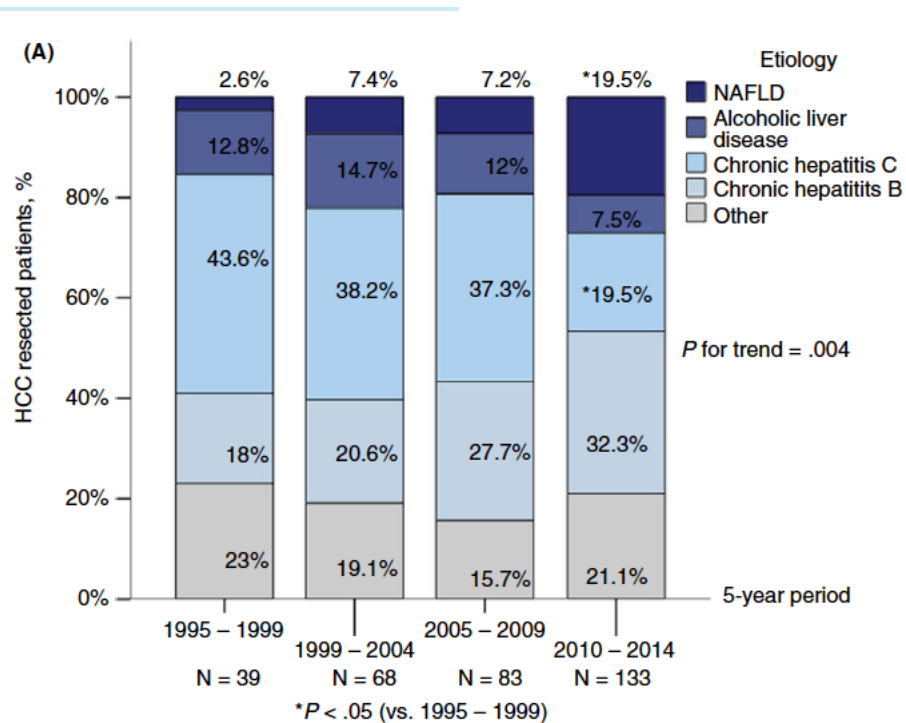
Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: crying wolf or promoting healthy living?



Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

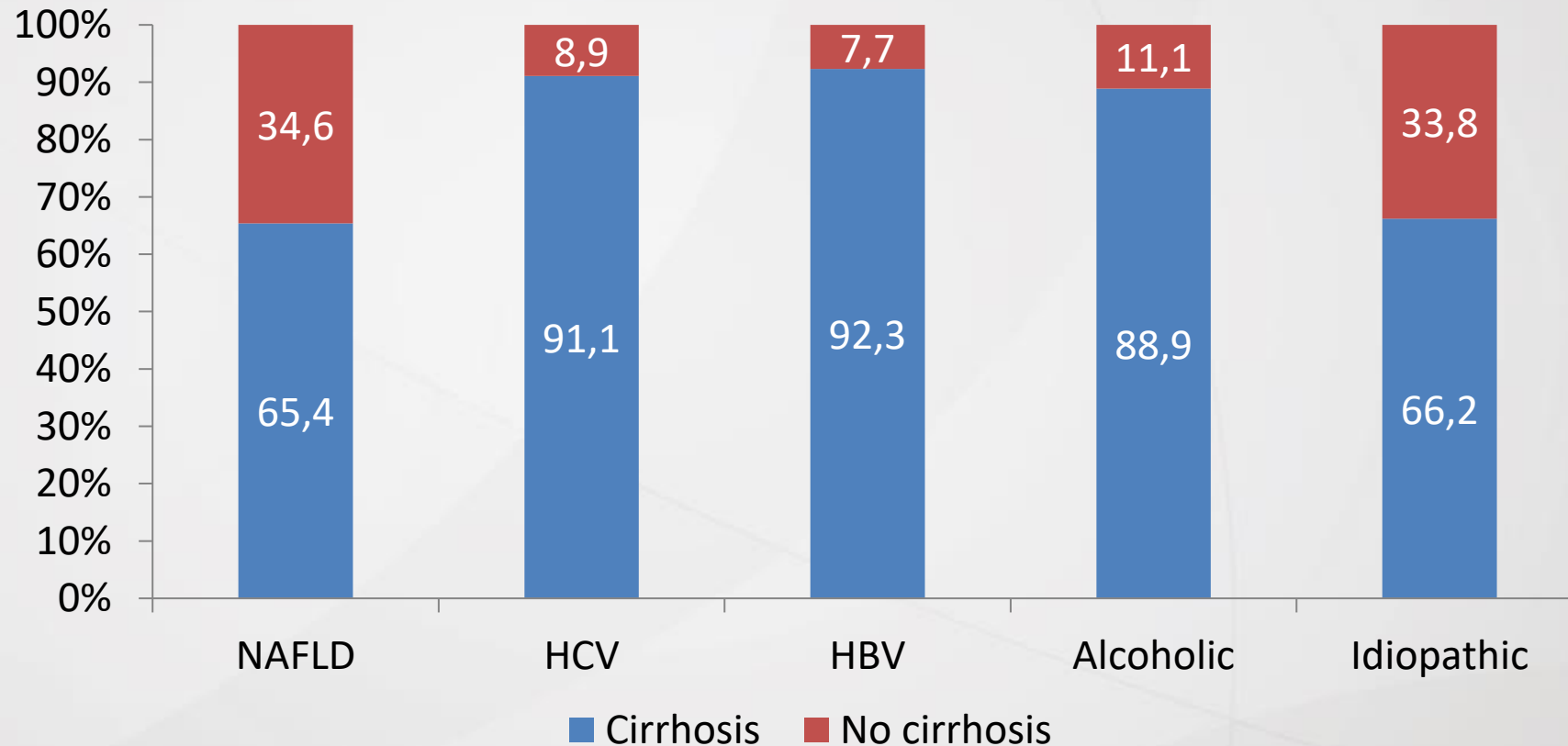
- *Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo*
- *Mecanismos pro-oncogénicos propios*
- Incremento de la proporción de NAFLD en los pacientes con CHC:
¿Siempre sobre cirrosis?
- *¿Diferente perfil de expresión clínica?*
- *¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?*

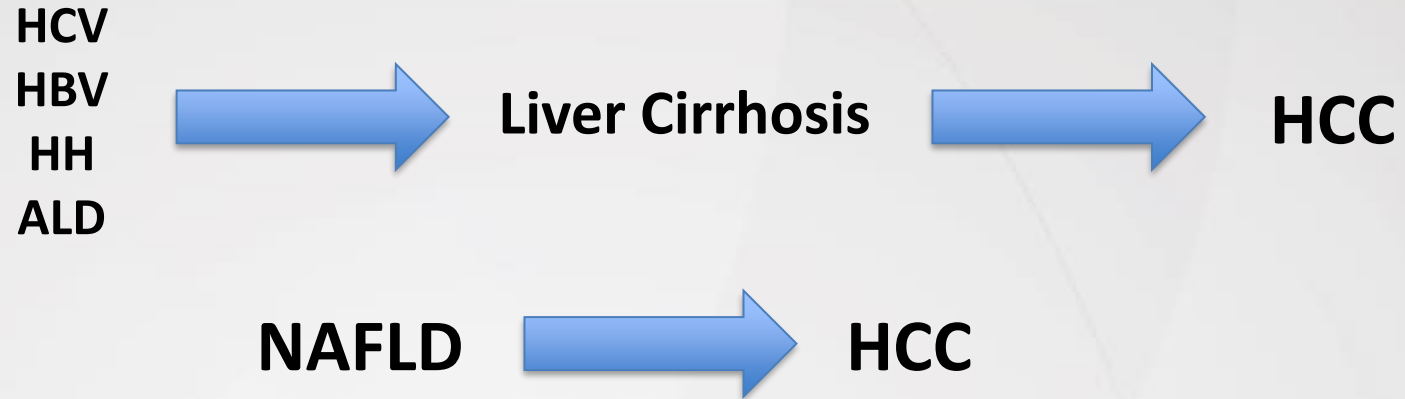
Incremento de la proporción de pacientes con NAFLD y mayor presencia de diagnóstico en pacientes sin cirrosis (cohorte de pacientes resecados)



Non-cirrhotic HCC in the VA cohort

N=1500 (8% NAFLD and 3% idiopathic); cirrhosis by histology, clinical, APRI





¿Por qué tantos pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis?

- Selection bias: Some cirrhotic patients classified as cryptogenic cirrhosis
- Molecular pathways of NASH conducive to HCC development

Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

- *Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo*
- *Mecanismos pro-oncogénicos propios*
- *Incremento de la proporción global de NAFLD en los pacientes con CHC*
- **¿Diferente perfil de expresión clínica?**
- *¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?*

Diferente presentación de CHC en NAFLD frente a VHC

Variable	HCC on NAFLD (n = 145)	HCC on HCV (n = 611)	P
Modality of initial tumor detection			
Surveillance (n and percent of patients)	69 (47.6%)	387 (63.3%)	0.001
Case findings (n and percent of patients)	56 (38.6%)	150 (24.6%)	0.001
Symptomatic (n and percent of patients)	20 (13.8%)	45 (7.4%)	0.056
Not specified	0	29 (4.7%)	
Tumor characteristics at observation in the study center			
Size of largest tumor (cm; mean and SD)	4.1 (2.6)	3.3 (2.9)	0.003
Number of nodules (mean and SD)	1.8 (1.6)	1.6 (1.5)	0.080
Milan In (n and percentage of patients)	80 (55.2%)	418 (68.4%)	0.005
Milan Out (n and percentage of patients)	65 (44.8%)	193 (31.6%)	0.005
Barcelona Clinic Liver Cancer			
Stage 0	0	68 (11.1%)	<0.0001
Stage A	62 (42.8%)	256 (42.9%)	0.925
Stage B	28 (19.3%)	89 (14.6%)	0.201
Stage C	48 (33.1%)	146 (23.9%)	0.033
Stage D	3 (2.1%)	30 (4.9%)	0.174
Infiltrative (n and percent of patients)*	21 (15.4%)	21 (4.0%)	<0.0001
Extrahepatic metastasis (n and percent of patients)*	13 (9.3%)	105 (17.2%)	0.020
Macrovascular infiltration (n and percent of patients)*	25 (17.5%)	87 (14.7%)	0.436
Alpha-fetoprotein (ng/dL; median and range)	7.13 (1.5-83110.2)	20.4 (1-267912)	0.001

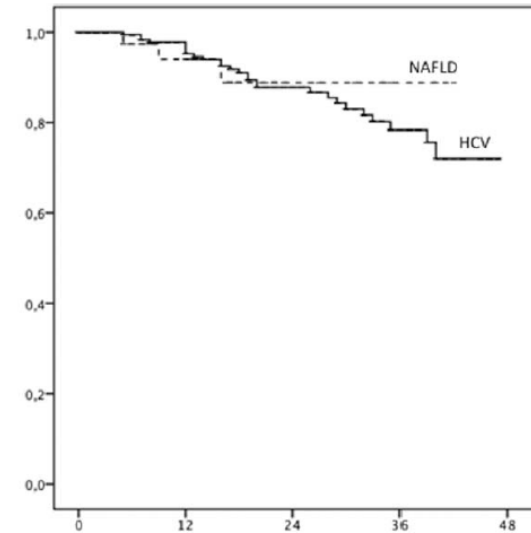
La presencia de NAFLD condiciona las decisiones de tratamiento



Variable	HCC on NAFLD (n = 145)	HCC on HCV (n = 611)	P
Treatment			
Liver transplantation	1 (0.7%)	10 (1.6%)	0.700
Surgical resection	28 (19.3%)	65 (10.6%)	0.002
PEI	2 (1.4%)	57 (9.3 %)	0.002
Thermal ablation*	35 (24.1%)	169 (27.6%)	0.915
TACE†	37 (25.5%)	182 (29.8%)	0.606
Sorafenib	4 (2.8%)	53 (8.7%)	0.028
BSC or trials‡	38 (26.2%)	75 (12.3%)	<0.0001



Sin embargo, a igualdad de extensión el pronóstico es similar

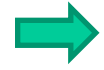


Rates From Enrollment Subgrouped by Cause

Cause of Death	NAFLD (145 patients) 1-; 2-; 3-year	Gruppo HCV (611 patients) 1-; 2-; 3-year	P
HCC	10.7%; 17.1%; 25.7%	10.3%; 16.0%; 22.0%	0.772
Liver failure	4.0%; 9.6%; 9.6%	3.4%; 6.5%; 9.2%	0.481
Gastrointestinal bleeding	0.0%; 0.0%; 0.0%	1.0%; 1.2%; 1.2%	0.258
Liver transplantation	1.4%; 1.4%; 1.4%	0.4%; 1.1%; 2.0%	0.900
Cardiovascular events	0.9%; 4.0%; 4.0%	0.0%; 1.0%; 1.0%	0.008
Others	7.9%; 11.6%; 11.6%	3.0%; 3.9%; 5.5%	0.003



El perfil de causas de muerte es diferente



Carcinoma hepatocelular y NAFLD: Algunas evidencias y muchas preguntas por resolver

- *Incremento del riesgo de CHC en pacientes con factores metabólicos de riesgo*
- *Mecanismos pro-oncogénicos propios*
- *Incremento de la proporción global de NAFLD en los pacientes con CHC*
- *¿Diferente perfil de expresión clínica?*
- ¿Todos los pacientes con NAFLD tienen el mismo perfil de riesgo para el desarrollo de CHC?

CHC y EHNA

The Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

Mustafa S. Ascha,¹ Ibrahim A. Hanouneh,² Rocio Lopez,³ Tarek Abu-Rajab Tamimi,¹
Ariel F. Feldstein,¹ and Nizar N. Zein¹

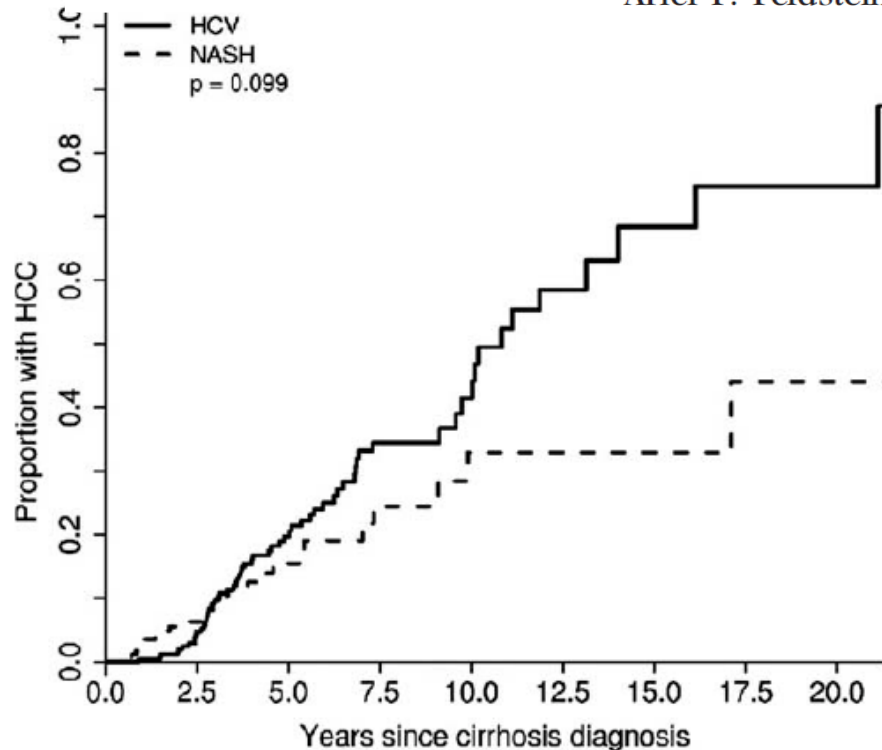


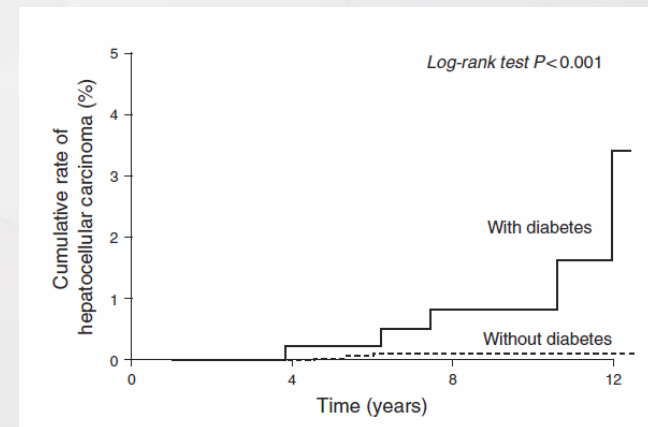
Table 2. Factors Associated with HCC in the NASH Group (n = 195): Univariate Analysis

Characteristic	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Age at time of cirrhosis diagnosis	1.07 (1.02-1.1)	0.012
Male sex	2.08 (0.94-4.6)	0.071
Non-Caucasian	0.92 (0.12-6.8)	0.93
BMI	0.94 (0.89-0.99)	0.025
Ever smoked	0.87 (0.39-1.9)	0.73
Any alcohol consumption	3.6 (1.5-8.3)	0.003
Diabetes mellitus	1.00 (0.40-2.5)	0.99

Factors associated with NAFLD-related HCC

EUROPE	NAFLD-HCC	NAFLD	P
N	100	275	
<i>PNPLA3</i> rs738409 G allele	51%	33%	<0.0001
Age (years)	70	51	<0.0001
Male	82%	59%	<0.0001
BMI (kg/m ²)	32.0	34.4	0.0003
Diabetes	68%	43%	<0.0001
Cirrhosis	67%	9%	<0.0001

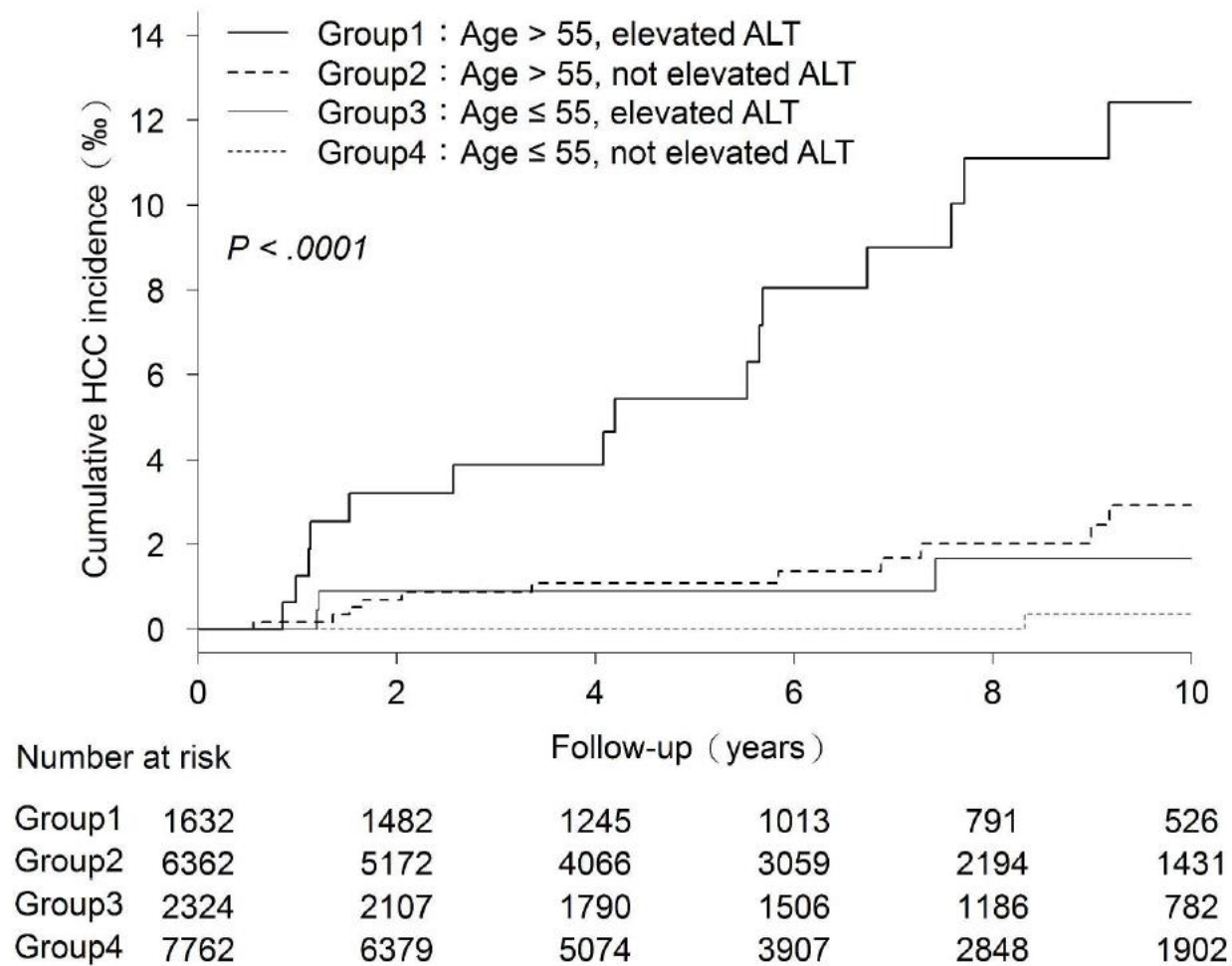
JAPAN	Adjusted HR	P
Age ≥60	4.3	0.017
AST ≥40 IU/L	8.2	<0.001
Platelet <150	7.2	0.001
Diabetes	3.2	0.035



Liu et al. J Hepatol 2014;61:75

Kawamura et al. Am J Gastro 2012;107:253

¿Es igual el riesgo en todo el espectro de NAFLD?



Clinical dilemma

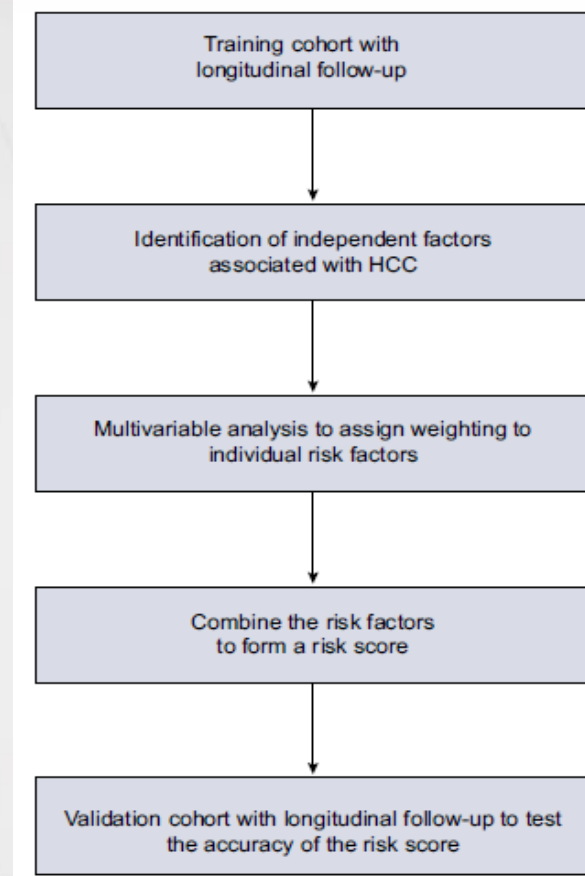


Strategy 1
HCC surveillance for NASH-related cirrhosis
Implications: Prepare to miss >30% of NASH-related HCC



Strategy 2
HCC surveillance for all NAFLD patients
Implications: Are you prepared to screen 20-40% of your population?

The next step: HCC prediction score



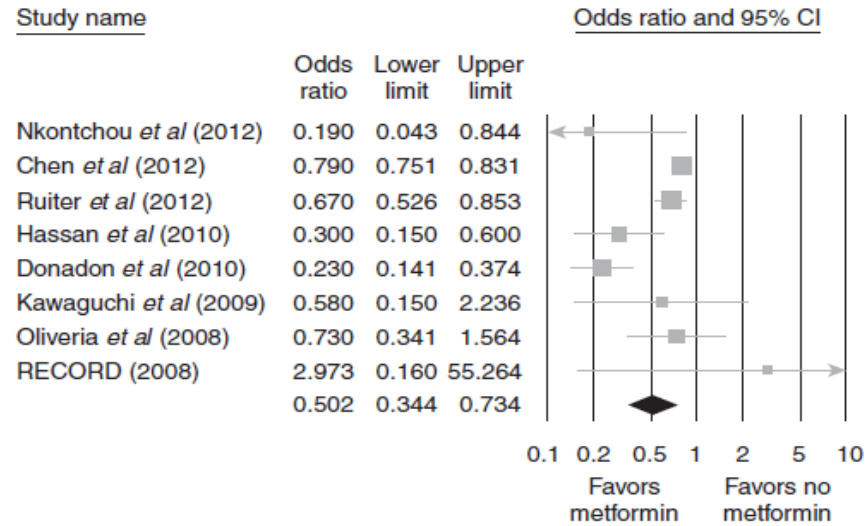
Large sample size needed + International collaboration = Change practice

Agenda

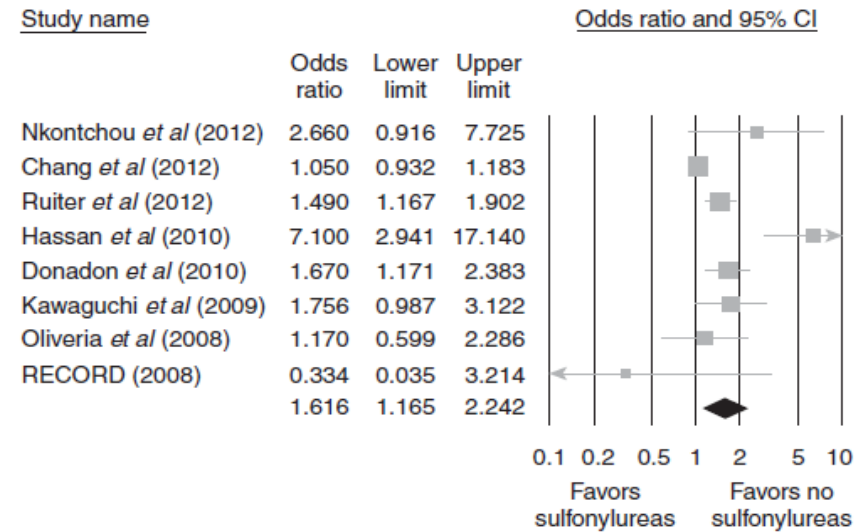
- Epidemiología
 - Poblaciones y factores de riesgo
- Hepatocarcinoma y NAFLD
 - Muchos puntos en debate
- Posibles estrategias preventivas

Diabetes: Tratamiento

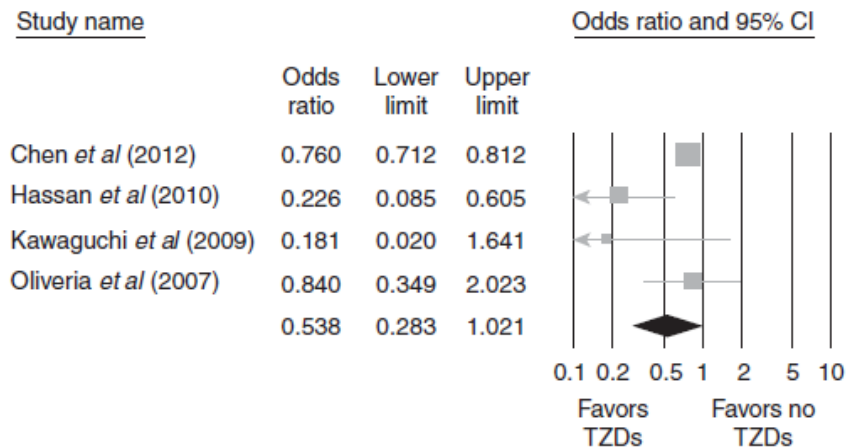
Metformin and risk of hepatocellular cancer



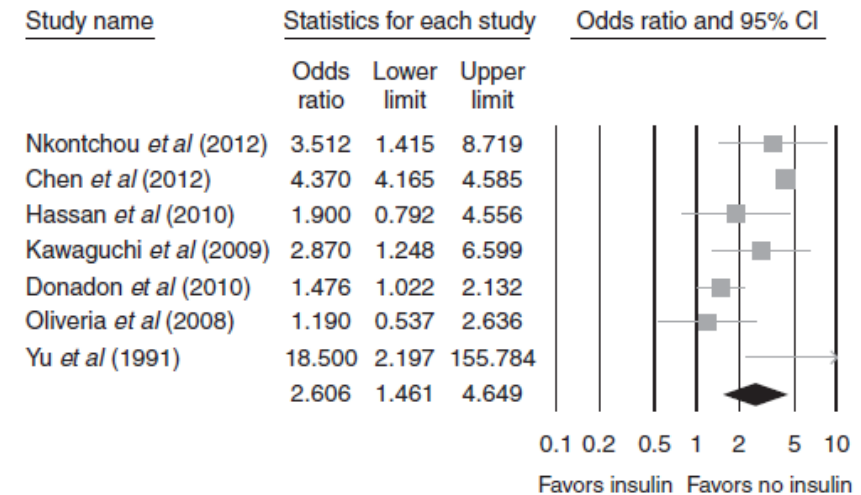
Sulfonylureas and risk of hepatocellular cancer

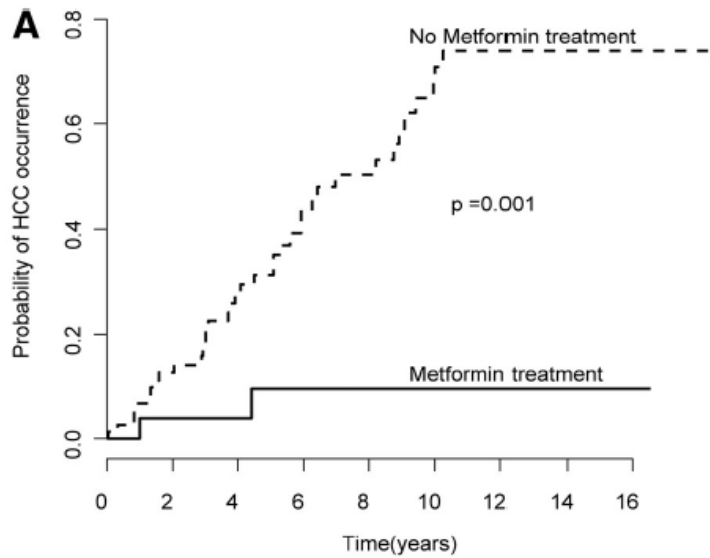


Thiazolidinediones and risk of hepatocellular cancer

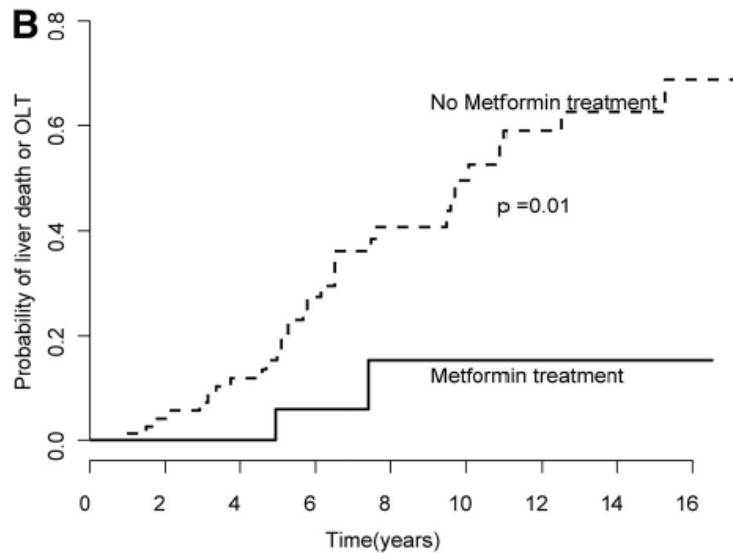


Insulin and risk of HCC

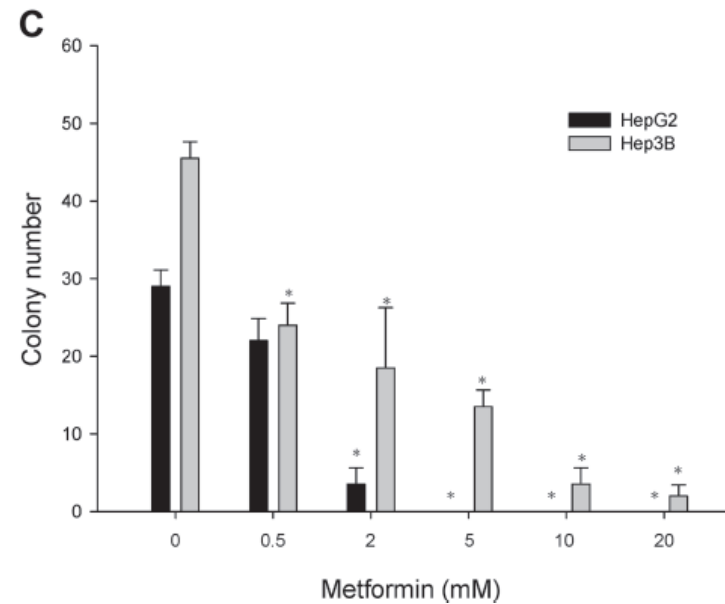




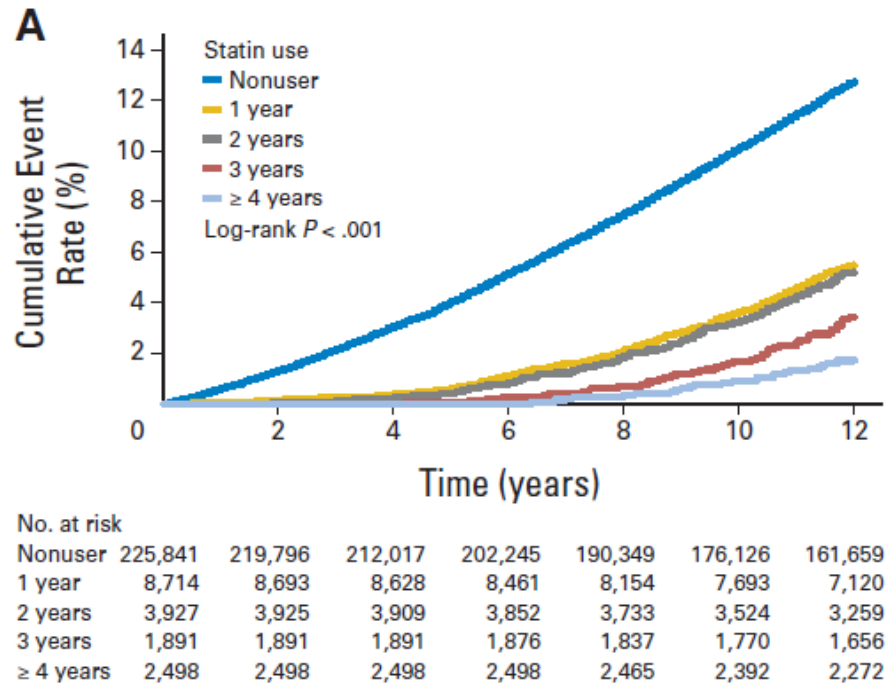
No Met	74	58	41	25	19	11	8	7	3
Met	26	22	17	12	8	4	3	3	1



No Met	74	67	52	33	25	16	12	9	4
Met	26	23	18	14	8	4	3	3	1

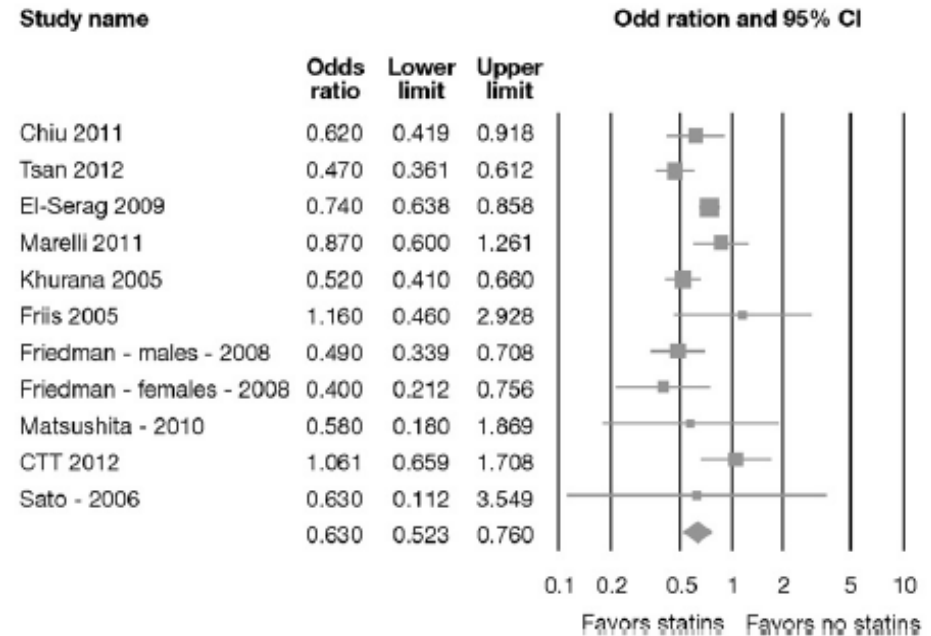


Dislipemia: Tratamiento



Tsan et al, J Clin Oncology 2013

Statin and risk of hepatocellular carcinoma - adjusted OR

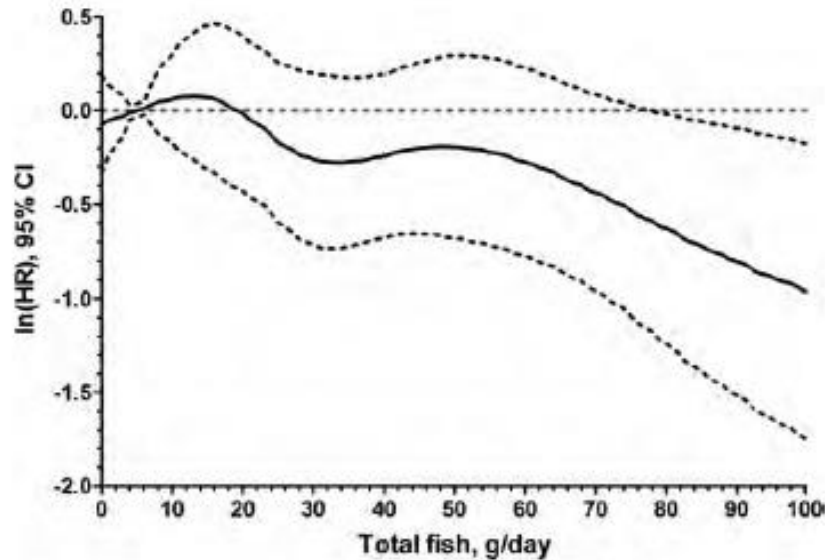


Singh et al, Gastroenterology 2013

Dieta

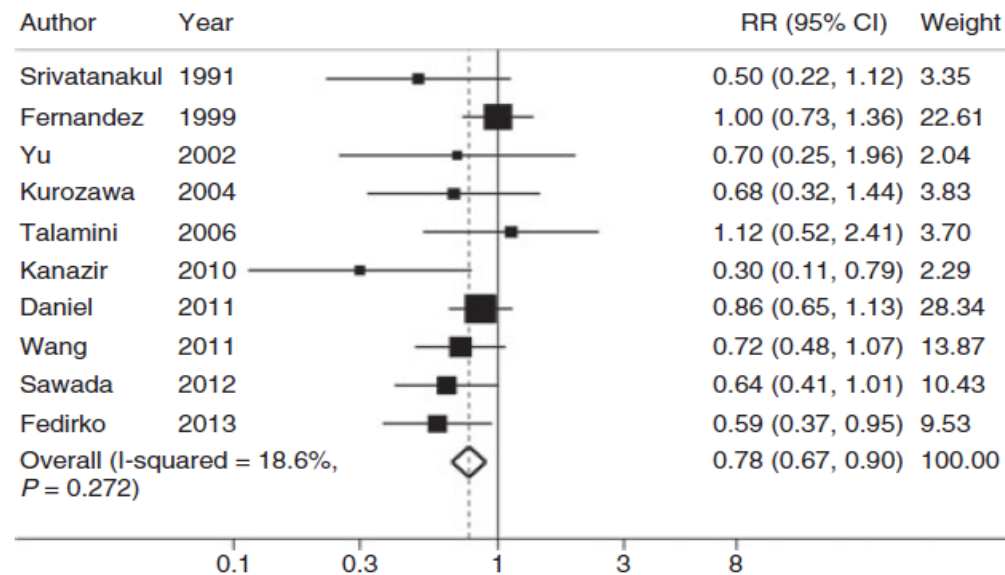
	HCC cases (%) n = 518	Controls (%) n = 772	OR ^a (95% CI)
Mediterranean diet score ^b			
0-3	198 (38.8)	223 (29.0)	1.00 ^c
4	113 (22.2)	166 (21.6)	0.66 (0.41-1.04)
≥5	199 (39.0)	79 (49.3)	0.51 (0.34-0.75)
χ^2 for trend = 11.2; $p < 0.001$			
1 point increment			0.86 (0.77-0.95)

Turati et al, J Hepatol 2013



Fedirko et al, Ann Oncology 2013

Figure 4 | Forest plot of fish consumption and HCC risk.



Luo et al, Aliment Pharmacol Ther 2014

Dieta

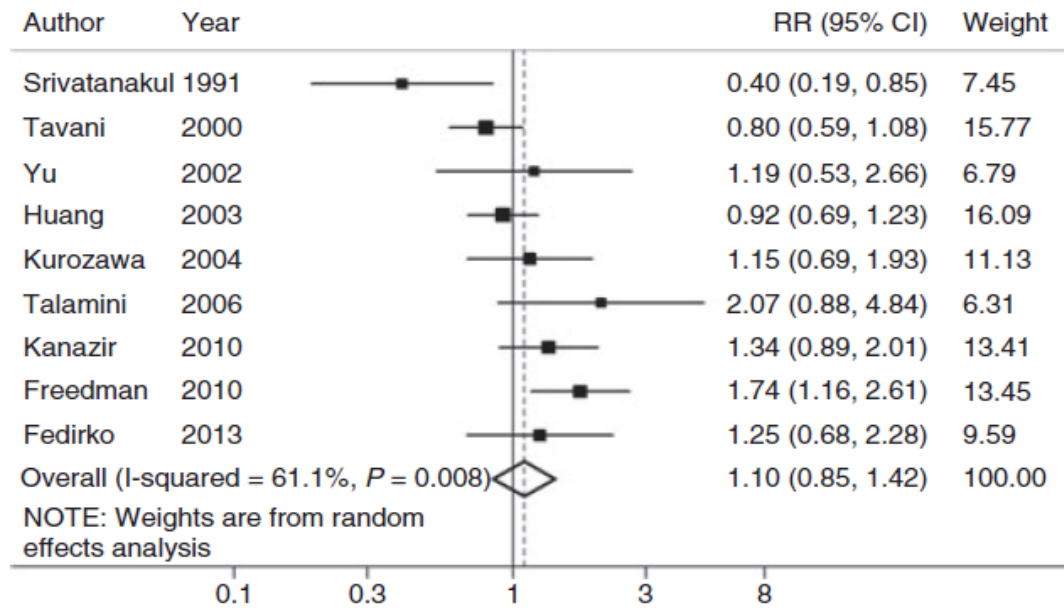
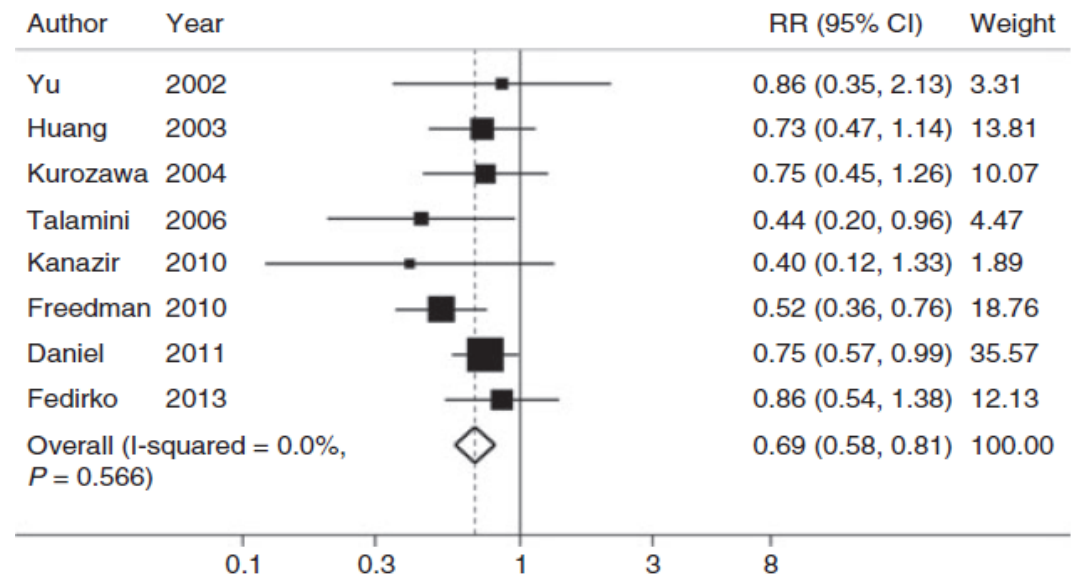
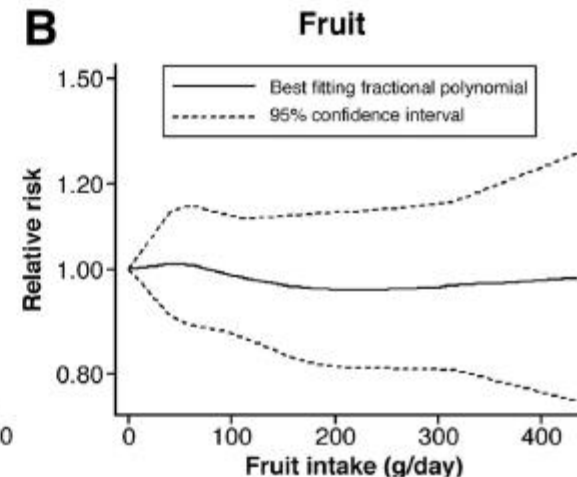
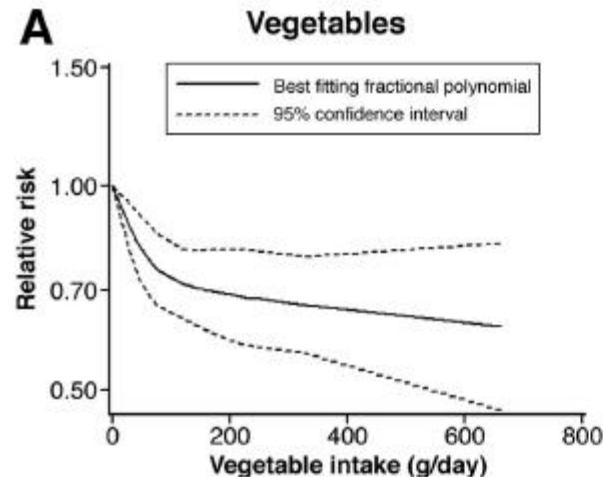
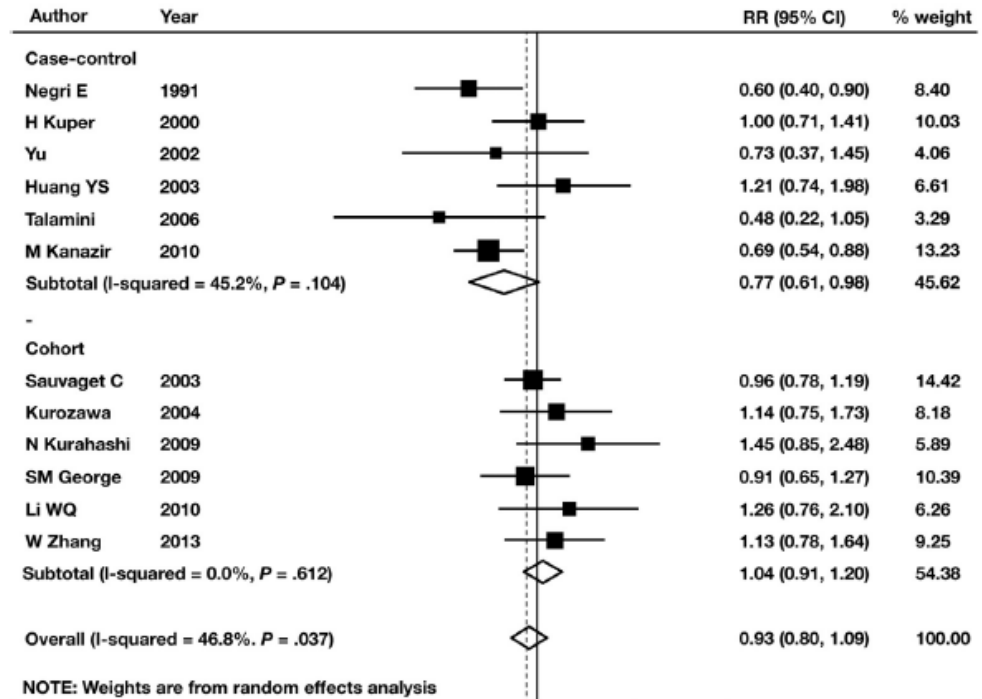
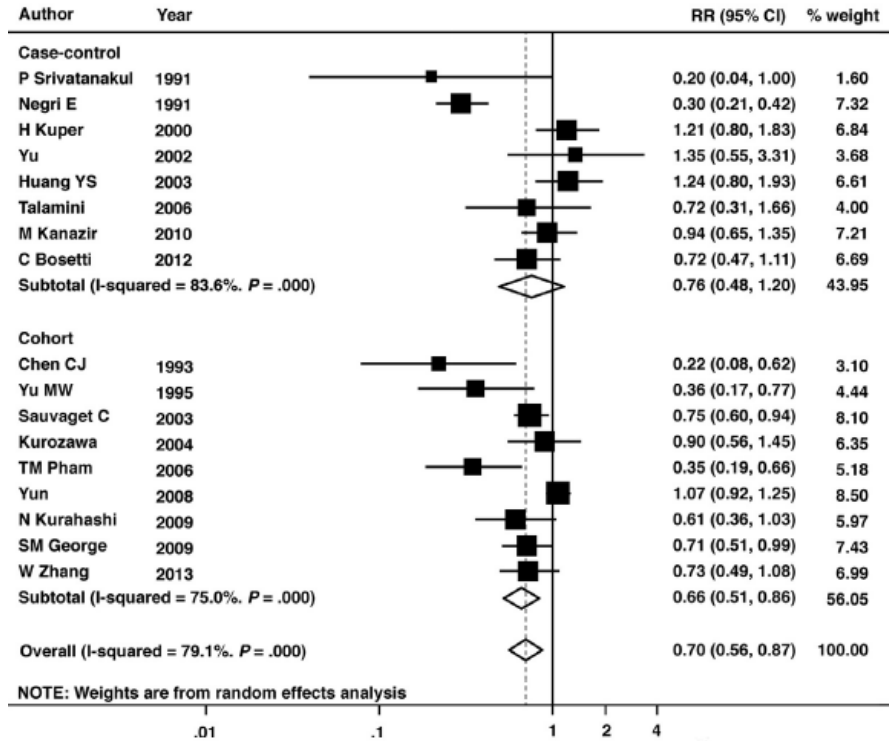


Figure 2 | Forest plot of red meat consumption and HCC risk.

Figure 3 | Forest plot of white meat consumption and HCC risk.



Dieta





MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá